

浸潤性膀胱癌に対する制癌剤感受性試験を 利用した術前動注化学療法の治療成績

福島県立医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 山口 脩教授)

萩原 雅彦, 相川 健, 石橋 啓

山口 脩, 白岩 康夫

米沢市立病院泌尿器科 (医長 : 小関清夫)

小 関 清 夫

NEOADJUVANT INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY BASED ON CHEMOSENSITIVITY TESTS FOR LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER

Masahiko OGIHARA, Ken AIKAWA, Kei ISHIBASHI

Osamu YAMAGUCHI and Yasuo SHIRAIWA

From the Department of Urology, Fukushima Medical College

Kiyoo KOSEKI

From the Department of Urology, Yonezawa City Hospital

We investigated the clinical usefulness of individualization of chemotherapeutic regimen in neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally invasive bladder cancer. Anticancer drugs were selected according to the results of an *in vitro* chemosensitivity test (collagen matrix assay or succinic dehydrogenase inhibition test). Nine patients with locally invasive bladder cancer received 1 to 4 courses of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, followed by radical cystectomy. Histopathological responses in the cystectomized specimens were grade 3 in 3 cases, grade 2 in 2, grade 1b in 2 and no response in 2. Pathologically, a complete response and downstaging were observed in 3 and 4 cases, respectively. Seven of the 9 patients were alive with no evidence of disease with a mean follow-up period of 38.9 months, whereas 2 patients died of metastasis within 2 years. Six of the 7 patients who showed a complete response or down staging have been free of recurrence. These findings suggest that our chemotherapeutic strategy may improve the prognosis for locally invasive bladder cancer.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 555-560, 1997)

Key words : Locally invasive bladder cancer, Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, Chemosensitivity test, Total cystectomy

緒 言

浸潤性膀胱癌の予後は良好でなく、ことに筋部深層まで浸潤の及ぶ T3 以上の場合には 5 年生存率は 20~30% とされている¹⁾ 近年浸潤性膀胱癌に対し、micrometastasis の防止と腫瘍縮小を目指した術前動注化学療法 (intra-arterial chemotherapy : IAC) が行われつつあり、その優れた近接効果が報告されている²⁻⁴⁾ 加えて、経静脈の全身投与も含めた術前化学療法に対する奏功例では、予後改善や膀胱温存の可能性も指摘されている⁴⁻⁷⁾

筆者らは投与制癌剤の個別化を目的に、術前に採取した生検組織より制癌剤感受性試験を行い、その結果に基づく IAC を行ってきた⁸⁾ 本稿では、IAC 施行例のうち膀胱全摘術を追加治療として行った症例につ

き、摘出標本における組織学的効果および IAC、膀胱全摘の併用療法に対する遠隔成績につき検討を行ったので報告する。

対象および方法

1989年から1993年までの5年間に、当院およびその関連施設で治療を行った画像診断上遠隔転移を有さない局所浸潤性膀胱癌患者9例を対象とした。患者背景を Table 1 に示した。経尿道的膀胱エコー、CT および TUR-biopsy により判定した治療前の stage は T2 3例、T3a 2例、T3b 4例であり、平均観察期間は 38.9カ月であった。

方法は、内視鏡的に採取した生検組織を用いて制癌剤感受性試験を施行し、その結果最も感受性が良好であった薬剤を用いて、IAC を 1~4 回行った。その

後、画像所見上の治療効果にかかわらず膀胱全摘を行い、摘出標本による最終的な組織学的効果判定を膀胱癌取り扱い規約第2版⁹⁾に準じて行った。すなわち、癌細胞、癌組織に治療による変性、壊死などの形態学的変化を認めない場合を grade (G) 0, 生存し得ると判断される癌細胞が癌の2/3以上, 1/3以上2/3未満, 1/3未満に認められる場合をそれぞれ G1a, G1b, G2, そして生存し得ると判断される癌細胞がまったく認められない場合を G3 と判定した。制癌剤感受性試験として, collagen gel matrix (CGM) assay を6例に, 単離細胞を用いた従来の succinic dehydrogenase inhibition test (conventional SDI test) を3例に対し施行した。

CGM assay は既報¹⁰⁾の通り以下の手順にて行った。培養プレート (24 wells, Falcon, Oxnard, CA, USA) の各 well 内に, あらかじめ 1 cm 角に細切した CGM (Spongostan, Health Design Industries, Rochester, NY, USA) を 10% fetal calf serum (FCS) 加 RPMI1640 溶液 (Sigma, St. Louis, MO, USA) で浸透させておき, その上に重量測定した 2~3 mm 角の腫瘍組織片を静置した。37°C, 5% CO₂ の条件下で 4 日間培養した後, 制癌剤処理を行った。感受性の判定は, 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H tetrazolium bromide (MTT, Sigma) を用いた SDI test により行った。すなわち, 制癌剤溶液を遠心除去後, 各 well 内に 0.4% MTT 溶液 0.2 ml, 10⁻¹ M succinate sodium 0.2 ml, phosphate buffered saline (PBS) 1.6 ml を添加し 4 時間培養した。続いて, 1% collagenase (Sigma) により CGM を溶解させた後, 3,000 rpm, 10分間の遠心で得られた沈渣 (formazan) を 2 ml の DMSO にて抽出した。各 well の吸光度 (optical density: OD) は, Double Beam Spectrophotometer (UVIDEK-340, 日本分光工業株式会社製, 東京) を

用い, 540 nm の波長にて測定した。培養開始時の腫瘍重量と, 生細胞数の指標である OD 値は正の相関直線を示すことより, まず薬剤非添加時における腫瘍重量—OD 値の回帰直線を求めた後, これによる重量補正を行い, 以下の式を用いて inhibition rate (IR) を算出した。

$$IR (\%) = (1 - a/b) \times 100$$

a: 制癌剤処理群における OD 値

b: 制癌剤非添加時における同腫瘍重量あたりの OD 値

Conventional SDI test の方法は前原らの報告¹¹⁻¹²⁾に準じて行った。5×10⁵個/ml に調整した単離細胞浮遊液を 96穴マイクロプレート (Falcon) の各 well 内に 100 μl ずつ分注し, これに制癌剤溶液 100 μl を加えて 37°C, 5% CO₂ の条件下で 72 時間培養した。続いて PBS にて洗浄遠心後, 10⁻¹ M succinate sodium 10 μl, 0.4% MTT 溶液 10 μl を添加し, 37°C で 3 時間培養した。形成された formazan を DMSO 150 μl で抽出後, 540 nm の波長で各 well の吸光度を測定し, CGM assay と同様に IR を求め薬剤の効果判定を行った。なお両 assay とともに評価薬剤として, cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP), carboplatin (CBDCA), (2'R)-4'-tetra-hydropyranil adriamycin (THP-ADM), epirubicin (EPI), vinblastine (VBL), VP-16, mitomycin C (MMC), pelpomycin (PEP), methotrexate (MTX) および 5-fluorouracil (5-FU) の 10 種を用い, 接触濃度をヒトの通常臨床用量における最高血中濃度 (peak plasma concentration: PPC)¹³⁾ の 10 倍濃度とした。また, 膀胱癌に対する化学療法の際の第一選択薬剤とされる CDDP に関しては, 他剤との併用時の感受性変化も検討するため, 両剤を 5PPC の濃度で同時接触させて感受性を評価した。測定は triplicate にて行い, その平均値を判定に用いた。ちなみに, 評価時における感受性陽性の cut off 値は, CGM assay で IR 40% 以上^{14,15)}, conventional SDI test で IR 50% 以上^{11,12)} とされる。

IAC の方法は, 内腸骨動脈にカテーテルを wedge させて行い, CDDP, CBDCA に関しては 1 時間で, THP-ADM, EPI, MTX, MMC に関しては one shot 投与した。各コース毎の間隔は 21~28 日とし, 画像所見を参考にしながら腫瘍の縮小が得られるかぎり IAC を繰り返し施行した。

結 果

1. 感受性結果

Table 2 に単剤に対する制癌剤感受性試験の結果を示した。9 例全例において感受性評価が可能であり, 症例毎で IR に大きな差異を認めた。各薬剤における

Table 1. Patient characteristics

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| No. of patients | 9 |
| Age (y) | 49~72 (59.2±10.2: mean±SD) |
| Sex (male/female) | 6/3 |
| Clinical stage | |
| T2 | 3 |
| T3a | 2 |
| T3b | 4 |
| Grade | |
| G2 | 4 |
| G3 | 5 |
| Performance status | |
| 0 | 8 |
| 1 | 1 |
| Follow up period (m) | 11~60 (38.9±23.1: mean±SD) |

感受性陽性率は, CDDP で55.6% (5/9), THP-ADM, EPI で44.4% (4/9), CBDCA, MMC で33.3% (3/9), MTX で22.2% (2/9) を示し, それ以外の薬剤に関しては単剤での感受性陽性例は認められなかった.

Table 3 に CDDP との併用効果につき, 感受性結果から検討した. 9 例中 6 例において, 制癌剤単剤に比し IR の上昇を認めた.

2. 臨床成績

IAC における選択薬剤および画像所見上の結果を Table 4 に示した. 選択薬剤は CDDP, THP-ADM 併用群が 3 例, CDDP, EPI 併用群が 2 例, CDDP, MTX 併用群, CDDP, CBDCA, MMC 単独群がそれぞれ 1 例であり, 画像所見上 CR 4 例, PR 4 例の奏効率88.9%と優れていた.

IAC 終了後に施行した膀胱全摘標本による組織学的効果および予後成績につき, Table 5 に示した. 組織学的効果が G1b 以上を IAC 有効例とした場合, 9 例中 7 例 (77.8%) で効果ありと判定され, 結局 3 例で pathological CR (pCR), 4 例で downstaging が得られた. ちなみに; 画像所見上 CR と判定された 4

例のうち, pCR が得られたのは 2 例のみであった一方, 画像所見上 PR でも pCR であった症例も認められ, 画像所見と組織学的効果の間に discrepancy をみた. 制癌剤感受性と組織学的効果を比較した場合, pCR の 3 例はいずれも選択薬剤における IR が80%以上であった. G1a にとどまった 2 例のうち, 1 例は IR 35.2% と低感受性例であったものの, 他は IR 68.2% と感受性が保持されていた症例であった. 予後に関しては, 9 例中 7 例 (77.8%) が病なし生存と良好な結果が得られたが, 2 例は遠隔転移により術後 2 年以内に癌死した.

考 察

膀胱癌は制癌剤に対し比較的高い感受性を有する癌の一つとされることから¹⁾, 化学療法は手術療法とともに浸潤性膀胱癌における集学的治療の大きな柱を担っている. しかし, 化学療法施行時の治療効果には個体差が大きく, 加えて化学療法が及ぼす生体侵襲も少なくない¹⁰⁾. したがって, あらかじめ投与前に有効あるいは無効な制癌剤を選択しえれば, 不必要な治療が避けられるばかりでなく, 化学療法の奏効率を高

Table 2. Chemosensitivity results (1) —single agent—

| No. of pts. | Inhibition rate (%) | | | | | | | | | |
|-------------|---------------------|------------|-----------|-----------|------|-------|------------|------|-----------|------|
| | CDDP | CBDCA | THP-ADM | EPI | VBL | VP-16 | MMC | PEP | MTX | 5-FU |
| 1 | 30 | N.E. | 26 | 15 | 18 | 11 | 28 | N.E. | 27 | 20 |
| 2 | <u>47</u> | <u>59*</u> | 6 | -4 | 8 | 21 | <u>44</u> | 6 | N.E. | 22 |
| 3 | <u>81*</u> | N.E. | <u>52</u> | <u>49</u> | 30 | 38 | N.E. | 9 | 6 | 8 |
| 4 | <u>71</u> | <u>50</u> | <u>60</u> | 29 | N.E. | 30 | <u>61</u> | 15 | N.E. | 21 |
| 5 | 30 | 29 | 24 | 22 | 12 | 20 | 8 | N.E. | 10 | 13 |
| 6 | <u>47</u> | <u>42</u> | <u>68</u> | <u>48</u> | 5 | 15 | 31 | 20 | <u>42</u> | 36 |
| 7 | 39 | 37 | 30 | <u>50</u> | 9 | 18 | <u>67*</u> | 10 | 22 | 9 |
| 8 | 43 | 36 | 30 | <u>30</u> | 21 | N.E. | 20 | N.E. | <u>53</u> | 10 |
| 9 | <u>58</u> | 39 | <u>58</u> | <u>50</u> | 32 | 10 | 25 | 9 | 17 | -6 |

N.E.: not examined

- : Underline indicates positive sensitivity, * : Selected drug, 1~6: CGM assay, 7~9: conventional SDI test

Table 3. Chemosensitivity results (2) —combination of 2 agents—

| No. of pts. | Inhibition rate (%) | | | | | |
|-------------|---------------------|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | CDDP+THP-ADM | CDDP+epi-ADM | CDDP+VBL | CDDP+MTX | CDDP+VP-16 | CDDP+5-FU |
| 1 | <u>62*</u> | N.E. | N.E. | N.E. | 24 | N.E. |
| 2 | 40 | N.E. | N.E. | N.E. | <u>41</u> | 30 |
| 3 | <u>65</u> | <u>59</u> | <u>59</u> | <u>50</u> | <u>60</u> | <u>44</u> |
| 4 | <u>85*</u> | <u>56</u> | <u>66</u> | <u>70</u> | <u>51</u> | 18 |
| 5 | 31 | 35* | 21 | 20 | 13 | 11 |
| 6 | <u>68*</u> | <u>50</u> | 28 | <u>47</u> | <u>51</u> | <u>41</u> |
| 7 | 31 | <u>54</u> | 30 | 39 | 25 | 31 |
| 8 | <u>56</u> | 45 | 39 | 90* | 31 | 30 |
| 9 | <u>68</u> | <u>72*</u> | 46 | 39 | 29 | 40 |

N.E.: not examined

- : Underline indicates positive sensitivity, * : Selected drug, 1~6: CGM assay, 7~9: conventional SDI test

めることも可能となり、臨床的にきわめて有用な情報が得られることになる。

現在行われている各種の *in vitro* 制癌剤感受性試験と臨床効果の一致率は、感受性陽性薬剤で60～69%、陰性薬剤で91～97%と報告されており^{16,17)}、無効である薬剤に対する予測はおおむね可能とされる。感受性陽性薬剤で臨床効果との一致率が満陽すべき結果が得られない要因として、制癌剤自身の奏率がまだまだ十分でないこと、組織の heterogeneity や薬剤到達性の他に、*in vitro* 感受性試験における癌細胞と制癌剤の接触条件、すなわち腫瘍の増殖環境や制癌剤の薬理動態などが臨床と大きく異なっていることが考えられる¹⁰⁾。しかし一方で、術後補助化学療法施行時の薬剤選択において、感受性陽性薬剤が投与された場合には、survival rate や recurrence-free rate が有意に良好であったとも報告されていることから^{12,18)}、制癌剤感受性試験が果たす臨床的役割は現状においても大きいものであることが示唆される。

近年、浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法が、その有効例において膀胱全摘の追加も含めての生存率向上や膀胱温存に寄与する可能性が報告されつつある^{4-7,19-20,23)}。反面、術前化学療法の臨床効果が無効であった場合には salvage cystectomy を行っても救命率は低いとされることから¹⁹⁾、投薬にあたっては奏率の向上を図る治療計画が必要とされる。腫瘍栄養血管より直接各種制癌剤を投与する IAC はその工

夫の一つであるが、同治療に関する内藤²⁰⁾ の review によれば、制癌剤単剤で45～71%、3剤以上の多剤併用で64～94%と良好な近接効果が報告されている。また CDDP 動注時の薬物動態において、腫瘍内濃度が全身投与と比較して有意に高値なのに加え、AUC (area under plasma concentration-time curve) に関しても同等であったとの報告もなされており^{21,22)}、IAC が全身化学療法としても micrometastasis の制御に対して有用である可能性も示唆されている。IAC の治療薬剤を選択する上で、M-VAC, CMV 等の多剤併用療法が奏率の点において優れることは前述したが²⁰⁾、この場合には骨髄抑制を中心とした副作用が問題であり、化学療法後の手術を予定通り行い得ない症例も少なからず存在する。加えて、IAC に多剤併用療法を選択した場合に、手術後の再発例や術後補助療法が必要とされる high stage 例に対して、新たにどのような制癌剤を選択するかも問題となる。これらも含め、IAC の際の薬剤選択は各施設により大きく異なっているのが現状で、標準的な regimen は確立されていない。

以上を鑑み、筆者らは膀胱癌において比較的容易に内視鏡下に組織採取が可能であることに注目し、制癌剤感受性試験による制癌剤選択を試みた。ちなみに、評価として用いた CGM assay, conventional SDI test は、前者では細切した腫瘍片を、後者では単離細胞を用いる相違点こそあれ、いずれ少量の組織からの

Table 4. Results (1) —Clinical responses of intra-arterial chemotherapy—

| No. of pts. | Clinical stage | IAC regimen | Treatment course | Clinical response |
|-------------|----------------|---|------------------|-------------------|
| 1 | T3b | CDDP 70 mg/m ² +THP-ADM 50 mg/m ² | 2 | CR |
| 2 | T3a | CBDCA 300 mg/m ² | 1 | NC |
| 3 | T2 | CDDP 100 mg/m ² | 3 | CR |
| 4 | T3a | CDDP 70 mg/m ² +THP-ADM 50 mg/m ² | 3 | PR |
| 5 | T2 | CDDP 70 mg/m ² +epi-ADM 50 mg/m ² | 2 | PR |
| 6 | T3b | CDDP 70 mg/m ² +THP-ADM 50 mg/m ² | 2 | PR |
| 7 | T2 | MMC 10 mg/m ² | 2 | PR |
| 8 | T3b | CDDP 70 mg/m ² +MTX 50 mg/m ² | 4 | CR |
| 9 | T3b | CDDP 70 mg/m ² +epi-ADM 50 mg/m ² | 3 | DR |

Table 5. Results (2) —Pathological responses and prognosis—

| No. of pts. | Pathological response | Pathological stage | pCR | Down staging | Prognosis |
|-------------|-----------------------|--------------------|-----|--------------|--------------|
| 1 | G2 | pT2 (N1) | | (+) | death (11 m) |
| 2 | G2 | pT1b | | (+) | NED (58 m) |
| 3 | G3 | pT0 | (+) | | NED (56 m) |
| 4 | G3 | pT0 | (+) | | NED (39 m) |
| 5 | G1a | pT3b | | | death (22 m) |
| 6 | G1a | pT2 | | | NED (60 m) |
| 7 | G1b | pT1b | | (+) | NED (38 m) |
| 8 | G3 | pT0 | (+) | | NED (34 m) |
| 9 | G1b | pT1b | | (+) | NED (32 m) |

施行が可能であり, 感受性評価率も良好であることから, 優れた感受性試験として多くの基礎的, 臨床的検討がなされている. また両試験間の感受性一致率も高く, 感受性試験としての信頼性は同等であると評価されている¹⁰⁾ 本稿では必要最小限の薬剤を用い, かつ一薬剤あたりの dose intensity を高めることによる奏効率の向上を意図し, 単独および CDDP との併用時の制癌剤感受性を検討した. その結果, 全例感受性評価が可能であったとともに, 9 例中 8 例で感受性陽性薬剤が選択可能であった. これに基づく IAC の臨床効果は, 従来の報告^{2,4,20)} と比較しても優れた近接効果を示し, かつ予後に関しても良好な結果が得られた. すなわち, 本法を用いた IAC と膀胱全摘を組み合わせることで, 予後改善が期待できると考えられた. さらに, 今回は膀胱全摘標本における組織学的効果によりみた, IAC による膀胱温存への可能性についても検討した. 現在における膀胱温存の基準は, TUR-biopsy や各種画像診断といった臨床評価手段に依存するものであるが, その信頼性は必ずしも高くはない. 術前化学療法の近接効果に関する Scher ら¹⁹⁾ の報告によれば, 膀胱摘出標本による pathological stage と前述の評価法による clinical stage との間で, 38% の error がみられたとされる. このため, IAC を含む術前化学療法が臨床の評価法にて奏効したと判断されたとしても, 現状では腫瘍残存や stage error の可能性は避けられなく, 結局のところ膀胱が温存可能な症例を術前に決定することは困難と言わざるを得ない. 自験例においては, この点を考慮して IAC の臨床効果にかかわらず膀胱全摘を追加し, 組織学的効果と制癌剤感受性結果を比較した. 感受性陽性薬剤を選択した場合には 8 例中 7 例 (87.5%) で良好な組織学的効果が得られた一方で, 感受性陰性薬剤を選択した場合には 1 例中 1 例 (100%) で組織学的効果が認められなかったことから, 感受性結果は IAC の効果の予測因子として有用であると思われた. 加えて, IR \geq 80% の感受性良好例においては全例 pCR が確認されたことから, 本試験結果が膀胱温存のための指標となりうる可能性も示唆された. また, pCR 症例では全例 3 コース以上の IAC を施行しており, IAC 回数が pCR を得るための必要条件とも考えられたが, 一方で downstaging に関しては IAC 回数が 1~3 コースと一定の傾向は認められず, 今後 IAC 回数と組織学的効果の関連性について検討してゆく予定である. なお, 感受性結果が陽性にもかかわらず IAC の治療効果が得られない, いわゆる false positive 症例の見きわめや低感受性例に対する治療等については, 今後の検討課題と考えられた.

結 語

局所浸潤性膀胱癌 9 例に対し IAC を施行する際, 生検組織より行った制癌剤感受性試験の結果に基づき制癌剤を選択した. これに引き続いて膀胱全摘を行い, 治療効果を摘出標本の組織学的効果, 遠隔成績より検討した.

1) 全例において制癌剤感受性の評価が可能であった. 感受性試験の結果に基づく IAC の組織学的効果は, G3 が 3 例, G2, G1b, G1a がそれぞれ 2 例であり, 結局 9 例中 3 例において pCR, 4 例で downstaging が得られた.

2) 平均観察期間 38.9 カ月の時点において, 9 例中 7 例 (77.8%) で NED が保たれていたが, 2 例は術後 2 年以内に遠隔転移により癌死した.

3) 本法を用いることをより, 浸潤性膀胱癌に対する生存率の改善, また高感受性例での膀胱保存の可能性が期待できると思われた. 一方, 低感受性例における治療および micrometastasis に対する制癌剤投与方法については, 今後の課題と考えられた.

本論文の要旨は第 32 回日本癌治療学会総会 (岡山) にて発表した.

文 献

- 1) 古武敏彦: 浸潤性膀胱癌における最近の化学療法の進歩. 癌と化療 **18**: 2375-2382, 1991
- 2) Mituhata N, Seki M, Matsumura Y, et al.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. J Urol **136**: 580-585, 1986
- 3) Galetti TP, Pontes JE, Montie J, et al.: Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder; results and followup. J Urol **142**: 1211-1215, 1989
- 4) 内藤誠二, 黒岩俊郎, 上田豊文, ほか: 浸潤性膀胱癌の動注療法による膀胱保存例の検討. 西日泌尿 **54**: 435-440, 1992
- 5) Sternberg CN, Arena MG, Calabresi F, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer **72**: 1975-1982, 1993
- 6) Shultz PK, Herr HW, Zhang ZF, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer; prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. J Clin Oncol **12**: 1394-1401, 1994
- 7) Srougi M and Simon SD: Primary methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer; a 5-year followup. J Urol **151**:

- 593-597, 1994
- 8) 荻原雅彦, 小関清夫: 制癌剤感受性試験に基づく術前動注化学療法が奏効した深部浸潤性膀胱癌の2例. 米沢病医誌 **12**: 57-61, 1992
 - 9) 膀胱癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会 日本病理学会編. 第2版, 金原出版, 東京, 1993
 - 10) 荻原雅彦, 相川 健, 石橋 啓, ほか: 尿路性器悪性腫瘍に対する組織培養法 (collagen gel matrix assay) を用いた制癌剤感受性試験の有用性・日泌尿会誌 **87**: 740-747, 1996
 - 11) Maehara Y, Anai H, Kusumoto H, et al.: Poorly differentiated human gastric carcinoma is more sensitive to antitumor drugs than is well differentiated carcinoma. *Eur J Surg Oncol* **13**: 203-206, 1987
 - 12) 鴻江俊治, 杉町圭蔵: SDI test による制癌剤感受性試験の意義と問題点. 制癌剤適応決定の基礎と臨床. 近藤達平監修. 初版. pp. 31-48. 癌と化療, 東京, 1991
 - 13) Scheithauer W, Clark GM, Salmon SE, et al.: Model for estimation of clinically achievable plasma concentrations for investigational anticancer drugs in man. *Cancer Treat Res* **70**: 1379-1382, 1986
 - 14) Ohyama S, Tanaka M, Yonemura Y, et al.: In vitro chemosensitivity test of gastric carcinoma using collagen gel maxrix. *Jpn J Cancer Res* **82**: 607-612, 1991
 - 15) 大山繁和, 田中基裕, 木下一夫, ほか: コラーゲンゲルマトリックスを用いた器官培養法によるヒト胃癌に対する抗癌剤感受性試験. 癌と化療 **18**: 239-243, 1991
 - 16) Weisenthal LM and Lippman ME: Clonogenic assay and noclonogenic in vitro chemosensitive assays. *Cancer Treat Res* **69**: 615-632, 1985
 - 17) 近藤達平: 抗癌剤感受性の問題点. 癌と化療 **22**: 592-598, 1995
 - 18) Furukawa T, Kubota T and Hoffman RM: Clinical application of the histoculture drug response assay. *Clin Cancer Res* **1**: 305-311, 1995
 - 19) Herr HW, Whitmore WF, Morse MJ, et al: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer; the evolving role of surgery. *J Urol* **144**: 1083-1088, 1990
 - 20) 内藤克輔: 浸潤性膀胱癌に対する動注療法. 日泌尿会誌 **85**: 1313-1321, 1994
 - 21) Stewart DJ, Benjamin RS, Zimmerman S, et al.: Clinical pharmacology of intraarterial cis-Diaminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* **43**: 917-920, 1983
 - 22) 松山豪泰, 山本憲男, 吉 弘悟, ほか: 膀胱癌に対する抗癌動注療法時の CDDP の薬物動態. *Chemotherapy* **38**: 477-483, 1990
 - 23) Scher HI, Yagota A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988

(Received on January 27, 1997)
(Accepted on May 15, 1997)