

膀胱上皮内癌とその周辺疾患の臨床統計的研究

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

松田 稔・多田 安温・中野 悦次・藤岡 秀樹

長船 匡男*・高羽 津・園田 孝夫

CLINICAL OBSERVATION ON IN SITU CARCINOMA OF
THE BLADDER AND ITS RELATED CONDITION

Minoru MATSUDA, Yasuharu TADA, Etsuji NAKANO, Hideki FUJIOKA,

Masao OSAFUNE, Minato TAKAHA and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director: Prof. T. Sonoda)*

Clinical course and histological findings of 692 patients with bladder tumor were reviewed to reveal the statistics and clinical profile of carcinoma in situ and its related conditions in the urinary bladder. Primary papillary intraepithelial lesions were found in 83 cases (12.0%), whereas flat intraepithelial carcinoma was found in 16 cases (2.0%), 10 as primary and 6 as secondary tumors. In 35 cases (3.5%), the bladder lesion was flat and rather difficult to find by cystoscopy, and initially considered as chronic cystitis or flat carcinoma in situ. Post-operative histological diagnosis, however, revealed micro- or apparent invasion beyond the basement membrane. Thus they were tentatively classified as clinical carcinoma in situ. The result of the radical surgical treatments for the clinical carcinoma in situ was very poor with a rough 5-year survival of 19%. The management of primary or secondary flat intraepithelial carcinoma was carried out by radical surgery or bladder sparing operation followed by intravesical instillation of cytotoxic agents. The results of these procedures remain uncertain.

Some confusion in terminology of carcinoma in situ is discussed and the term "flat carcinoma" was recommended to indicate carcinoma in situ and its related conditions.

Key words: Bladder tumor, Carcinoma in situ, Flat carcinoma

はじめに

本邦において、膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱腫瘍¹⁻³⁾が、泌尿器科臨床の場において、上皮内癌との関係を中心に注目されるようになり約10年を経過し、最近では各個の症例報告ではなく、統計的研究の成績も報告されるようになってきた⁴⁾。さて膀胱上皮内癌は、UICCの規定⁵⁾をはじめとし、多くの成書の記載にもみられるように、上皮内にとどまる、分化度の低い、平坦な病変として認識されている。しかしながら、

過去約10年間の上皮内癌に関する研究、とくに発見手段としての尿細胞診、膀胱粘膜生検、あるいは腫瘍により摘除された膀胱の mapping study の導入などにより、現在その意味づけに多少の変化があるとともに、泌尿器科医各個の認識にもやや異なりが生じているように見受けられる。そこで今回、現在の膀胱上皮内癌に関する基本的な問題をあきらかとするため、当科において過去に扱った膀胱上皮内癌症例について統計的観察をおこなうとともに、この腫瘍と深く関係していると思われるつぎのような一群の腫瘍とも比較検討を試みた。つまり膀胱炎症状、あるいは時に肉眼的血尿を呈し、膀胱腫瘍を疑われながらも内視鏡的には腫瘍

* 現：箕面市立病院泌尿器科

は確認されず、膀胱粘膜生検を含め、その確定診断が得られぬままに経過、この間尿細胞診は頻回に異常所見を呈する。そしてある時期を経過すると、微小あるいはあきらかな浸潤をともなう high grade の腫瘍を形成してくる一群である。現在これは膀胱上皮内癌の一亜型、あるいはその病期の進展したものと理解され²⁾、著者も本質的にはそのように認識することに異論はないが、このために用語上の問題も生じており、統計的観察の結果とともに、現在使用されている膀胱上皮内癌という言葉の問題点についても考察してみたい。

検討対象および方法

1957年1月より、1983年3月までに当科にて診療した膀胱腫瘍症例は692例であり、その病歴、内視鏡所見、経過より上皮内癌およびその周辺疾患と考えられる症例を検索した。この際、もっとも問題となるのはどのような症例が上皮内癌、あるいはその周辺疾患に該当するののかという非常に基本的な点であるが、今回はつぎのような基準を適用した。第1群は病歴、内視鏡的形態、組織学的悪性度を問わず、病理組織学的に腫瘍が上皮内にとどまっている症例または内視鏡的には変化はないが尿細胞診でのみ異常を呈する症例であり、これを病理組織学的上皮内癌とした。これは、さらに内視鏡的形態により大きく2つにわけ papillary type と flat type とした。なおいずれの場合も初発腫瘍がこれらの状態を示した場合と、なんらかの膀胱腫瘍治療後の follow up 中に、再発腫瘍がこの状態を呈した場合にわけられるが、本研究の目的より、この集計では papillary type は、初発腫瘍がこの状態を呈した症例のみとし、その実数を参考のために示すにとどめた。なおこの際、transitional cell papilloma や inverted papilloma もこの中に含めた。flat type は本研究の対象腫瘍であり、初発、再発いずれの場合をも集計のなかに加えた。また諸言において述べたような、病理組織学的基準では上皮内癌ではなかったが、臨床経過より flat type から進展したと考えられる一群を、仮に臨床的上皮内癌とし集計した。

なお、結果的に基底膜を越える浸潤性腫瘍で、TUR を主とする膀胱保存的処置を施行時に粘膜の multiple random biopsy により発見された上皮内癌をもつ一群もあるが、これらは当科の現在までの治療方針にしたがい、引きつづき膀胱全摘を主とする根治的処置がなされており、当然のことながら、その腫瘍の stage は主腫瘍の stage にしたがって論じるのが妥

Table 1. 膀胱上皮内癌とその周辺疾患

膀胱腫瘍全症例数	692例
病理組織学的上皮内癌	
papillary type	83 (12.0%)
flat type	16 (2.0%)
(primary lesion)	10
(secondary lesion)	6
臨床的上皮内癌	24 (3.5%)
(阪大泌尿器科1957年1月～1983年3月)	

Table 2. 臨床的上皮内癌 (24例)

年齢	38歳～74歳	平均57.4歳
性別	男：女=22：2	
職業性腫瘍	1/24	
初発症状		
血尿		3例
膀胱炎様症状		21例
排尿困難		1例
症状初発より診断までの期間		
～1ヵ月		2例
1ヵ月以上		1例
3ヵ月以上		1例
6ヵ月以上		6例
1年以上		7例
3年以上		5例
5年以上		2例(各5年、12年)

当かと思われる。そこで今回の検討対象とはしなかったが、このような例については random biopsy の意義、あるいは腫瘍の mapping の視点より再検討したい。

結 果

Table 1 に前述した要領にて検索した症例数を示した。初発腫瘍が papillary type であった病理組織学的上皮内癌は83例と、全症例の12.0%を占める反面、flat type の病理組織学的上皮内癌は、初発腫瘍で10例、再発腫瘍で4例の計14例であり、全症例の2.0%を占めるにすぎない。いっぽう、臨床的上皮内癌は24例(3.5%)と、むしろこのような症例が日常臨床で多く経験されたことを示している。以下順序が逆になるが、まず臨床的上皮内癌、ついで flat type の病理組織学的上皮内癌につきその臨床像を示す。

Table 2 は臨床的上皮内癌24例につきまとめたものである。年齢は症状初発時で示したが38歳～74歳におよび、平均年齢57.4歳と、とくに若年者に多いわけではない。しかし男女比は22：2と男子にかなり多く、またこの男子例の中に職業性膀胱腫瘍の1例が含まれている。初発症状は膀胱炎様症状が圧倒的に多く

Table 3. 臨床的上皮内癌。診断までの期間になされた処置と検査成績

施行された処置	
特になし	14例
抗菌化学療法	7例
抗結核療法	2例
経尿道的前立腺切除	2例
前立腺癌内分泌療法	1例
検査	
尿細胞診陽性率 (19例)	18/19 (95%)
膀胱粘膜生検陽性率 (12例、14回)	5/14 (36%)

Table 4. 臨床的上皮内癌。治療法、病理組織学的所見、治療成績

治療法	
膀胱全摘除術	16例
膀胱全摘除術＋放射線治療	2例
膀胱部分切除術	3例
放射線治療	1例
TUR＋腔内注入療法	1例
手術不能	1例
摘除標本の腫瘍深達度	
pT ₁	4
pT ₂	5
pT _{3a}	3
pT _{3b}	9
不明	3
治療成績	
手術死亡	1例
腫瘍死	12例
(3ヵ月～3年9ヵ月、平均1年6ヵ月)	
生存(腫瘍再発あり) 1例(6年)	
生存(腫瘍再発なし) 10例	
(11ヵ月～7年、うち5年以上生存3例)	

21例であり、肉眼的血尿は3例でみられたが、うち1例は激しい膀胱炎様症状とともにみられたものである。排尿困難を主訴とした例も1例存在した。なおこのような初発症状ではあるが、大部分の例で、経過とともに肉眼的血尿をも訴えるようになる。症状発来より診断までの期間は、ほぼただちに診断の確定したもの2例も存在するが、6ヵ月以上を要した場合が20例(83%)の多くを占めており、うち2例はそれぞれ5年、12年の長期にわたり膀胱腫瘍の確証が得られないままに経過していた。Table 3には診断までの期間になされた処置を示したが、本質的には経過観察に終止したものが14例と多くを占めるが、長期の抗菌化学療法7例、抗結核療法2例、前立腺癌としての内分泌療法1例、経尿道的前立腺切除1例がみられた。またこのTable 3にはあきらかな腫瘍が認められるまでに施行された尿細胞診および膀胱粘膜生検の結果を示したが、

Table 5. 初発腫瘍が flat type であった病理組織学的上皮内癌 (10例)

年齢	48歳～73歳	平均57.8歳
性別	男：女=10：0	
職業性腫瘍	2/10	
初発症状		
血尿		2例
膀胱炎様症状		7例
細胞診陽性		2例
検査		
尿細胞診陽性率	8/8 (100%)	
膀胱粘膜生検陽性率	6/12 (50%)	
治療と5年治癒		
		5年粗生存率
膀胱全摘除術	5例	1/4
膀胱部分切除術＋放射線治療	1例	0/1
TUR＋腔内注入療法	3例	1/1
特に処置せず	1例	0/1

尿細胞診はほぼ全例に近い陽性所見を示した反面、生検では、12例に14回施行され、うち膀胱腫瘍の確証を得たものは5回(36%)の低率であった。ただし、あきらかな腫瘍形成後に施行された生検では、試みられた全例で腫瘍の確証が得られている。これら24例に施行された治療法、病理組織診断および治療成績はTable 4にまとめられている。治療としては膀胱全摘除術18例ともっとも多く、うち2例にはそれぞれ術前あるいは術後の放射線照射が併用された。膀胱部分切除のおこなわれた例も3例あり、そのほか、放射線治療単独あるいはTURとその後の抗癌剤の膀胱内注入により処置をなされたもの各1例がみられた。膀胱腫瘍の確証を得た時点ですでに手術不能となっていた1例も存在した。病理組織学的には腫瘍はpT₃以上のものが12例と半数を占め、grade G3, 13例 G2, 9例(不明2例)と全例が high grade の所見を呈した。治療成績については、膀胱全摘術施行例で、手術死亡が1例みられたほか、12例が3ヵ月～3年9ヵ月、平均18ヵ月の後に腫瘍死した。6年を経て腫瘍再発を認めつつも生存している症例も1例あるが、ほかの10例は11ヵ月～7年を経て再発転移の微なく生存している。しかしこのなかで5年を越えて生存している症例はいまだ3例にすぎず、5年粗生存率は19%にしか過ぎないが、これが臨床的に治癒せしめえた率と考えると大過ないものと思われる。

Table 5には初発腫瘍が flat type であった病理組織学的上皮内癌10例の臨床像や治療法とその結果をまとめて示した。年齢、性差は臨床的上皮内癌と大差なく、職業性腫瘍も、強く疑われる1例を含めると2例である。初発症状は、やはり膀胱炎症状が7例とか

Table 6. 再発性腫瘍が flat type であった病理組織学的上皮内癌 (4例)

年齢	53歳～67歳	平均59.8歳
性別	男：女＝4：0	
職業性腫瘍	0/4	
病変発見の糸口		
尿細胞診陽性		3例
定期的内視鏡検査		1例
治療法とその経過		
膀胱全摘除術		1例
2年4ヵ月生存、再発なし		
膀胱全摘除術＋放射線		1例
1年6ヵ月生存、再発なし		
TUR＋腔内注入療法		1例
1年6ヵ月、尿細胞診陽性出現		
腔内注入療法		1例
2年5ヵ月他因死		

なり多いが、血尿2例とともに、検尿、尿細胞診による異常、つまり自覚的には無症状の場合も2例にみられる点は注意が必要である。尿細胞診陽性率は100%であるが、生検による腫瘍確認は50%でしか成功していない。治療としては膀胱全摘術が5例に施行されたが5年粗生存率は25%にしか過ぎない。TURとこれに引きつづく抗癌剤膀胱内注入により現在経過観察中の症例が3例あり、それぞれ5年4ヵ月、3年5ヵ月、1年6ヵ月を経過しているが、現在のところこれで処置可能と考えられる状態である。放射線治療を併用した膀胱部分切除術1例、および診断後急激に腫瘍の進展をみたため対症療法に終始した1例もあるが、前者は2年3ヵ月、後者は2ヵ月の経過で死亡した。

Table 6には再発性腫瘍が flat type の病理組織学的上皮内癌4例をまとめて示した。年齢、性別にはすでに述べた前2群と大差はない。特筆すべき点は病変発見の糸口であり、4例全例が自覚症状なく発見されている事実である。治療として膀胱全摘術が2例に施行されそれぞれ2年4ヵ月、1年7ヵ月を経過し生存している。ほかの2例中1例は抗癌剤膀胱内注入にて腫瘍消失をみたが、2年5ヵ月後に他因死し、1例はTUR後抗癌剤膀胱内注入により1年6ヵ月を経ているが、最近注入のくり返しにもかかわらず尿細胞診の異常が出現するようになり、根治的手術を考慮している状態である。

考 察

上皮内癌という言葉は、その文字の通りに受けとれば、病理組織学的な stage のひとつを表現する言葉であり、決して細胞異型性や内視鏡の形態を考慮した

ものではない。しかし膀胱腫瘍の場合には、現在、この言葉のなかに悪性度の高い、内視鏡的に平坦な腫瘍という意味をも含め、またときには症例が示す臨床症状の特徴さえも加味している場合がある。このように上皮内癌に stage 以外の意味をも与えたために、ときには stage は上皮内癌ではなくとも上皮内癌として議論の対象になることがあり、最近多少混乱が生じているのも事実であろう。ちなみに上皮内癌が発見される状況には多くの因子が関与し、また多少の浸潤をとまなっているにもかかわらずとすれば、つぎの6つの要因の組み合わせが考えられる。

- (1) 初発腫瘍か、再発腫瘍か。
- (2) 主腫瘍か、随伴性病変か。
- (3) 組織学的に上皮内か、多少の浸潤をとまなうか。
- (4) 組織学的悪性度は high grade か、low grade か。
- (5) 内視鏡的にみえないか、平坦な変化か、腔内に突出する腫瘍か。
- (6) 自覚症状よりみて膀胱刺激症状を呈するかいなか。

以上の要因を組み合わせると実に96種類の上皮内癌のタイプが理論上考えられ、上皮内癌の概念の整理は非常に困難であることは容易に想像しうる。以下なぜ上皮内癌という言葉に前述したような意味づけがなされたのか、現在の時点でそれが妥当か、そして今後どのように整理、認識してゆくのが良いのか、などについて考察してみたい。

膀胱上皮内癌が泌尿器科臨床に注目されるようになった背景には、かなり意味あいの異なったつぎの2つの流れがある。ひとつは Melamed et al¹⁰⁾の報告をはじめとし^{7,8)}、本邦では森ら¹¹⁾、長山ら¹²⁾により最初まとめて報告されたような、膀胱炎様の症状を呈し、臨床的にはなかなか診断の困難な非腫瘍形成性の膀胱腫瘍、つまり自覚症状を主とするものであり、ほかのひとつは Melicow⁹⁾が最初に論じたような、あきらかな腫瘍を有する膀胱の摘除組織の一見正常と思われる部分の病理学的検索によりその存在が議論されるようになった随伴性病変としての上皮内癌である¹⁰⁻¹³⁾。さらに近年新たな流れとして自覚症状や、内視鏡的にも異常はないが、尿細胞診でのみ異常を示すことから興味をもたれる上皮内癌もある¹⁴⁾。そしてこれらいずれの上皮内癌においても共通した側面は、第1の流れでは、結果的にあきらかとなった腫瘍はいずれも high grade であった事実、第2の流れでは、大部分は膀胱全摘術が必要であった腫瘍、つまり一般的には high grade の腫瘍に併存した病変であり、細胞異型性はやはり高度なものであった点、また尿細胞診で異常を呈しやすい

腫瘍も一般的には悪性度の高い腫瘍細胞である点¹⁴⁾、すなわちいずれの場合も high grade の腫瘍細胞より成り立つことが共通している側面であった。さらにいずれの場合も内視鏡的に発見困難、つまり平坦なものである点も同様であった。もちろんどのような場合でも上皮内癌との判断には病変が上皮内にとどまっていることが条件とされたが、ときに顕微鏡下に微小な浸潤が認められたときにも上皮内癌とするあいまいさも残されていた。ある意味ではこのあいまいさは意識的になされた感もある。そしてこれはおもに第1の流れより膀胱上皮内癌をひとつの特異な疾患単位と考え、それが時間とともに多少の浸潤傾向を示したもの、つまり上皮内癌のⅠ型と認識する道でもあった。現在でもこの認識はある程度の一般性をもっており、“微小浸潤をともなった上皮内癌”というような表現が奇異な感もなく使用されている。

さて現在のこのような上皮内癌の認識に問題はないであろうか。著者はこれには利点、欠点があいなかばしているように思われる。利点としては、上皮内癌といえども時間とともにその形態学的・機能的性質は変動し¹⁵⁾、つねに上皮内にとどまっているものではなく(つねに上皮内にとどまるものを Weinstein et al¹⁵⁾ は carcinoma paradoxicum と名付けている)、むしろ日常臨床ではこれが浸潤性を発揮した段階で発見され、治療されることの方が多く、浸潤性の有無にかかわりなく、ある特殊な性質をもった膀胱腫瘍の病期のちがいと考える方が臨床上有意義と思われるからである。この考え方は確かに膀胱腫瘍の診断、治療に新しい概念を導入し、また平坦な上皮内癌の natural history をさぐり、さらに、今後問題となる続発性(再発性)、あるいは随伴性上皮内癌への正しい対応をさぐる意味からも妥当かもしれない。さらに付記すれば、病理組織診断は、ほとんどの場合腫瘍のうちの一部をもってなされているものであり、ある標本が上皮内にとどまる病変を示したとしてもそれが全体の腫瘍であってはまる保障はなにもなく、このことも上皮内癌を、厳密に stage を示す言葉として使用しない方がよいのではないかと思わせる理由である。

いっぽう、欠点として、とくに grade についての考え方は改める方がよいと思われる立場も以下の論拠より成立しうる。第Ⅰは有茎性あるいは広基性のあきらかな腫瘍に対し治療的な TUR と同時に multiple mucosal biopsy が施行され、上皮内癌の発見されることが徐々に増加しているが、この随伴性上皮内癌では細胞の異型性は必ずしも G3 に相当するものではなく、さらに low grade のことも散見される事実である。

当科ではこのような場合にも膀胱保存手術による完治を断念し、膀胱全摘術を通常の治療方針としてきたが、とくに low grade の上皮内癌が随伴する場合、前記処置が必要かいなかはやはり問題であり、また今後発見されるであろう症例の多さからいっても、むしろ上皮内癌の中で議論をつくすのが妥当である。第2の理由は膀胱腫瘍の follow up 中、比較的早期に、無症状で、検診にて発見される上皮内癌があり、このなかにも high grade でないものが含まれているが、これも第1と同じ理由で上皮内癌に含めて検討すべきと考えられるからである。第3の理由として、膀胱腫瘍に対し、治療目的、あるいは再発予防のために抗癌剤膀胱内注入を施行した成績より推測される low grade の上皮内癌の存在である。たとえば、当科において過去治療目的にて、再発性腫瘍に対し、mitomycin C, cytosine arabinoside の併用注入を試みたが、この注入により腫瘍が完全に消失した場合には、以後の再発頻度が注入前に比し減少する反面、腫瘍が消失しなかった場合には TUR その他にいったん処置をおこなっても、その後の再発頻度にきわだった減少効果がみられないことが観察されている¹⁶⁾。このことは、腫瘍細胞に対し感受性のある薬剤を使用してはじめて再発予防にも意味があること、つまりこの予防は、真の予防というよりも、むしろ主腫瘍に併存した腫瘍(注入療法が有効であったものは low grade の腫瘍が多く、この併存腫瘍も low grade と推定される)をとともに治療していたと考える方が妥当であることを示しており、間接的ではあるが low grade の上皮内癌の存在を示唆するものである。以上より上皮内癌の認識のなかには grade にはあまり重点を置かない方がよいと考えるが、内視鏡的に発見困難なものであるとの特徴は残されている。

このような現在の上皮内癌の認識の是非を考慮すれば、今後はどのように改めれば良いのかにつき著者の考えを述べてみたい。上皮内癌という言葉はその本来の意味の通り、stage を表現するものと規定し、grade や症状を含めた使用法は止めた方が混乱をさけうと考える。そしてこれまでに使用されていた意味での上皮内癌はいずれも内視鏡的に発見が容易でないという共通点より、Riddle et al¹⁷⁾ の使用した flat carcinoma in situ の前半を残し、“flat carcinoma”と表現するのが妥当ではないかと思われる。silent carcinoma もほぼ同じ意味で使用されたが²⁾、silentという言葉には、実際にはあきらかな症状を呈する場合があるにもかかわらず“無症状”という意味に誤解される可能性もあり、また逆に inflammatory car-

cinoma の表現も¹⁸⁾、続発性上皮内癌では無症状のことが多かった事実よりみて適当とは思われない。本報告中に著者が仮に使用した臨床的上皮内癌という表現も、“上皮内”という文字を使用している点で不適当である。そして flat carcinoma のあとに grade と stage を付記し flat carcinoma, G3, (p) Tis や flat carcinoma, G1, (p) T1 というように表現すれば意味も明瞭となるであろう。ただし、このような表現をとると、とくに low grade の場合、atypical hyperplasia, atypia, dysplasia などの用語との関係、あるいは鑑別が問題となるが¹⁹⁻²¹⁾、ある意味では今後このような点を正確に議論するために、現在上皮内癌という言葉は混乱なく使用する必要があるとも言え、今後の課題として残してよいであろう。

さて膀胱の flat carcinoma に対し、今後治療上、どのように対応すべきかについては、著者の集計より言えることは high grade で上皮内癌の stage を過ぎた症例では、すでにその手術の治療成績はきわめて不良であるという点のみである。しかし、とくに low grade の場合には手術療法以外に、放射線や注入による治療の余地も充分に残されているように思われ、今後の課題のひとつである。

最後に、現在すでに、膀胱上皮内癌をひとつの疾患単位とする立場もあるが、flat carcinoma には前述したようにかなり多様性があるように思われることから時期尚早とするのが妥当ではないかと考える。

ま と め

大阪大学医学部附属病院泌尿器科において過去に診療した膀胱腫瘍症例のうち、上皮内癌およびその周辺疾患と思われる症例の臨床像、病理組織学的所見、治療方法と成績につき統計的観察をおこなった。特記すべきことは治療時すでに浸潤癌に移行していた例が24例と、組織学的に確認された上皮内癌14例よりも多くみられたこと、男女比においては男子例に多くみられること、すでに浸潤を有している場合には手術の治療の成績が5年粗生存率19%と不良であること、であった。

上皮内癌が膀胱腫瘍の臨床において注目されるようになった過程を考察するとともに、現在、この言葉の使用にやや混乱がみられる点を指摘し、これまでに使用されていた意味での上皮内癌は flat carcinoma と表現すべきことを述べ、この flat carcinoma にはかなり多様なものが含まれている可能性を考察した。

文 献

- 1) 森 義則・清原久和・伊藤泰二・建石竜平・松田実：膀胱上皮内癌：慢性膀胱炎との鑑別が困難であった症例について。日泌尿会誌 65：808～815, 1974
- 2) 長山忠雄・片海七郎：いわゆる silent bladder cancer について。日泌尿会誌 63：427～437, 1972
- 3) 中野 博・藤井元弘・石野外志勝・松浦博夫：慢性膀胱炎との鑑別が困難であった膀胱上皮内癌の3例。泌尿紀要 24：417～427, 1978
- 4) 福井 巖：膀胱非乳頭状上皮内癌およびその境界病変に関する臨床病理学的研究。日泌尿会誌 73：155～168, 1982
- 5) Skrabanek P and Walsh A: Bladder cancer, UICC Technical Report Series, vol. 60, 31～35, Union Internationale Contre le Cancer, Geneva, 1981
- 6) Melamed MR, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Carcinoma in situ of bladder: clinico-pathologic study of case with a suggested approach to detection. J Urol 96: 466～471, 1966
- 7) Smith JC and Badenoch AW: Carcinoma of the bladder simulating chronic cystitis. Brit J Urol 37: 93～99, 1965
- 8) Elliott GB, Moloney PJ and Anderson GH: "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. Arch Pathol 96: 91～94, 1965
- 9) Melicow MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J Urol 68: 261～279, 1952
- 10) Cooper PH, Waisman J, Johnston WH and Skinner DG: Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. Cancer 31: 1055～1060, 1973
- 11) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. JAMA 227: 281～286, 1974
- 12) Simon W, Cordonnier JJ and Snodgrass WT: The pathogenesis of bladder carcinoma. J Urol 88: 797～802, 1962

- 13) Schade ROK and Swinney J: Precancerous changes in bladder epithelium. *Lancet* 2: 943~946, 1968
- 14) Farrow GM, Utz DC, Rife CC and Greene LF: Clinical observation on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* 37: 2794~2798, 1977
- 15) Weinstein R, Miller AW and Pauli BU: Carcinoma in situ: Comments on the pathology of a paradox. *Urol Clin North Amer* 7: 523~531, 1980
- 16) 松田 稔・松宮清美・多田安温・中野悦次・藤岡秀樹・長船 匡男・高羽 津・園田 孝夫 mitomycin C, cytosine arabinoside 併用による膀胱腫瘍の腔内注入療法の成績と意義. *泌尿紀要* 30: 1145~1151, 1984
- 17) Riddle PR, Chisholm DG, Trott PA and Pugh RCB: Flat carcinoma in situ of bladder. *Brit J Urol* 47: 829~833, 1976
- 18) Lamm DL and Gittes RF: Inflammatory carcinoma of the bladder and interstitial cystitis. *J Urol* 117: 49~51, 1977
- 19) Wolf H and Hojgaard K: Prognostic factors in local surgical treatment of invasive bladder cancer, with special reference to the presence of urothelial dysplasia. *Cancer* 51: 1710~1715, 1983
- 20) Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ and Heney NM: Carcinoma in situ of the bladder with and without associated vesical neoplasms. *Cancer* 52: 524~532, 1983
- 21) Murphy WM and Soloway MS: Urothelial dysplasia. *J Urol* 127: 849~854, 1982

(1984年7月17日受付)