

Cis-diamminedichloroplatinum, Adriamycin, 5-Fluorouracil による進行性尿路上皮癌の治療経験

—殊に深部浸潤性尿路上皮癌の補助化学療法について—

北野病院泌尿器科（部長：中川 隆）

小	川	修
吉	村	直 樹*
谷	口	隆 信
西	村	一 男*
中	川	隆

THERAPEUTIC EXPERIENCES OF CIS-DIAMMINEDICHLORO- ROPLATINUM, ADRIAMYCIN AND 5-FLUOROURACIL COMBINATION CHEMOTHERAPY IN ADVANCED UROTHELIAL CANCER, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN INVASIVE UROTHELIAL CANCER

Osamu OGAWA, Naoki YOSHIMURA, Takanobu TANIGUCHI

Kazuo NISHIMURA and Takashi NAKAGAWA

From the Department of Urology, Kitano Hospital

(Chief: Dr. T. Nakagawa)

The combination chemotherapy including cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), adriamycin (ADM) and 5-fluorouracil (5-FU) is reported as one of the most effective regimens of urothelial cancer. We experienced one patient who had multiple metastatic urothelial cancer in the lung, liver and brain and who showed complete response, even in short duration, by this regimen. Since then, we have been using this regimen as the adjuvant chemotherapy of the invasive urothelial cancer.

This regimen consists of 15 mg/m² CDDP on days 1 to 5, 30 mg/m² ADM on day 1 and 300 mg/m² 5-FU on days 1 to 5, and is repeated 3 times for 3 to 4 weeks. If toxicity is intolerable, the dosage of CDDP and ADM was decreased in thirty percent. As the maintenance, tegafur was administrated orally or suppositorily for 1 to 2 years.

Seven cases which were followed for at least 12 months were evaluated. In one patient, local recurrence appeared after 16 months, but the other patients were disease free. General malaise, nausea, vomiting and alopecia were recognized in all patients in various degrees, but severe myelosuppression did not appear. Because of the toxicity, three patients had to have reduced dosage.

In the adjuvant chemotherapy the most effective regimen should be used in the first therapy to eradicate the micrometastasis. At present, the combination chemotherapy of CDDP and ADM is the most effective for urothelial cancer as reported by many authors.

* 現：京都大学医学部

Although the number of patients and the duration of follow up are inadequate to evaluate this adjuvant chemotherapy, we believe that this regimen is effective since invasive urothelial cancer usually recurs within 2 years.

Key words: Urothelial cancer, Adjuvant chemotherapy

緒 言

転移性尿路上皮癌に対する抗腫瘍剤の効果は、1960年代に 5-fluorouracil (5-FU), adriamycin (ADM) などの単剤効果が報告されて以来、種々の組み合わせによる有効性の検討がなされ、1970年代、cis-diaminedichloroplatinum (CDDP) の出現により、その有効性は、よりいっそう向上してきた。

また、一方では、化学療法の有効性を根拠に、深部浸潤性尿路上皮癌に対しての補助化学療法の必要性も近年注目されてきている。

われわれは、CDDP, ADM, 5-FU を用いた化学療法に著効を示した転移性尿路上皮癌の1例を経験し、以降、この regimen を、深部浸潤性尿路上皮癌の補助療法に用いている。

ここでは、その1例の症例報告をするとともに、CDDP, ADM, 5-FU による補助化学療法の有効性を、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：64歳、男性

初診：1980年12月23日

主訴：右側腹部痛、肉眼的血尿

臨床経過：初診時の排泄性腎盂造影にて、右無機能

腎を認め、また、膀胱鏡検査にて、右尿管口より拇指頭大の有茎性腫瘍の突出を認めたため、右尿管腫瘍と診断し、1981年1月14日、右腎尿管全摘、膀胱部分切除術を施行した。

摘出標本にて、右腎盂尿管全長にわたり、多発性の腫瘍を認め、病理組織学的検査にて移行上皮癌、grade 2, stage B と、深部への浸潤が認められたため、術後、ADM 単剤による化学療法 (20 mg Days 1~3) を3コースと、OK-432, 1 KE/day の隔日投与、bleomycin 膀胱内温水灌流療法を10日間施行した。

以降外来にて経過観察中であったが、1982年9月の胸部X線撮影にて肺転移を認めたため (Fig. 1-A), CDDP 20 mg Days 1~5, ADM 50 mg Day 1, 5-FU 500 mg Days 1~5 による化学療法を開始した。初回コースにて CDDP によると思われる腎機能障害が出現したが、次回からは十分な利尿をつけ計3コースを施行。化学療法後、肺転移巣はすべて消失した (Fig. 1-B)。

以降、約10カ月間再発の徴候なく経過したが、1983年10月ごろより、右季肋部不快感が出現。肝シンチ、CT-scan にて、肝転移が証明されたため (Fig. 2-A, 3-A), 同様の化学療法を更に2コース施行したところ肝転移は消失し自覚症状も軽快した (Fig. 2-B, 3-B)。

更に、7カ月間は無症状で経過したが、1984年8月

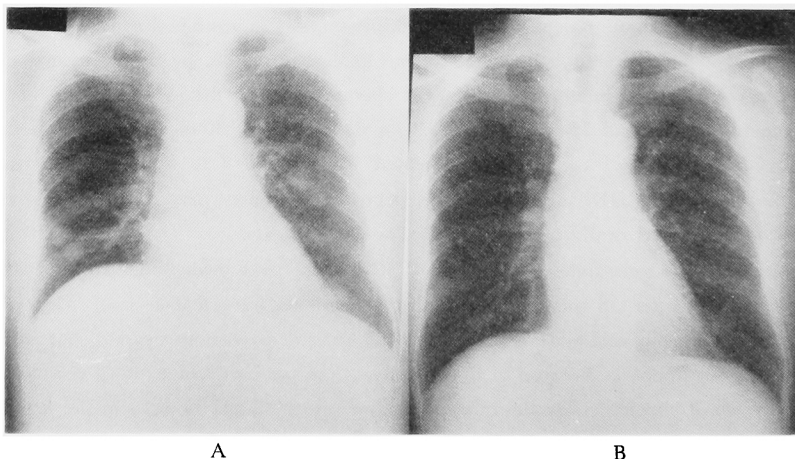


Fig. 1. A. Chest x-ray confirmed multiple lung metastasis.
B. After 3 courses of chemotherapy, chest x-ray demonstrated no tumor.

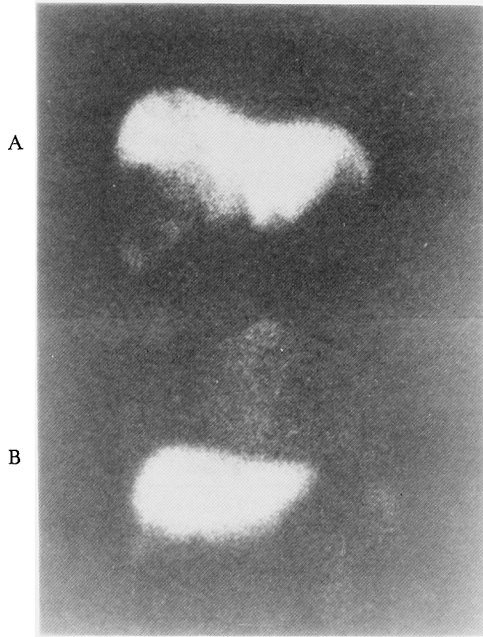


Fig. 2. A. Liver scintigraphy showed enlarged irregular liver.
B. After chemotherapy, liver scintigraphy was normalized.

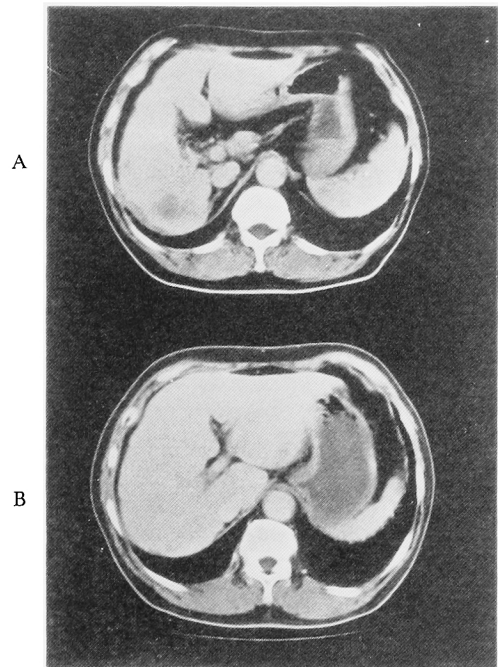


Fig. 3. A. Abdominal CT-scan revealed metastatic liver tumor in the right lobe.
B. After chemotherapy, no tumor was demonstrated by abdominal CT-scan.

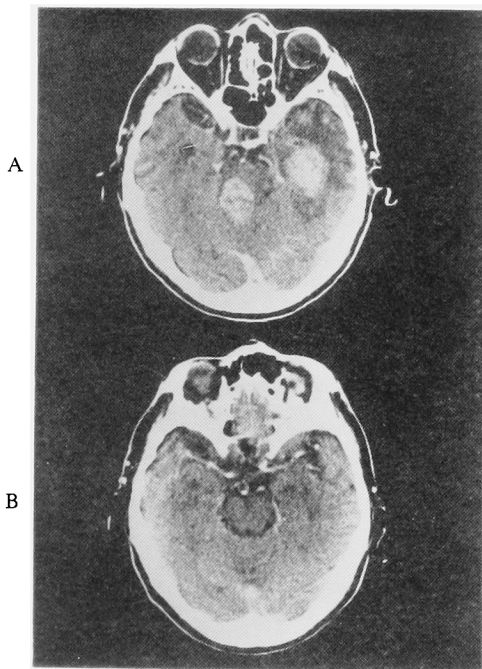


Fig. 4. A. Brain CT-scan revealed multiple metastatic tumors.
B. After chemotherapy, brain CT-scan demonstrated no tumor.

ごろより右半身のしびれ感などの脳神経症状が出現、歩行困難となった。

頭部 CT-scan にて多発性脳転移が認められたため (Fig. 4-A), 更に 3 コースの化学療法を施行した。化学療法後、脳神経症状は全く消失し、CT-scan にても脳転移巣は消失した (Fig. 4-B)。

患者は、2 カ月後、脳転移再出現のため、再入院し、家族の希望にての化学療法にもかかわらず、1985 年 5 月、死亡した。

肺転移出現から死亡までの期間は 2 年 9 カ月であった。

本症例は、肺転移、肝転移のみならず、寛解期間は短いものの脳転移にまで、化学療法が著効を示した稀な症例と思われる。

深部浸潤性尿路上皮癌に対する補助化学療法

われわれは、1983 年より Table 1 に示す CDDP, ADM, 5-FU による多剤併用療法を、深部浸潤性尿路上皮癌に対する補助療法として用いている。投与回数、一応、3 コースとし、食欲不振、嘔気、嘔吐、骨髄抑制が強く認められた症例では、CDDP, ADM を 30% 減量するという方法をとっている。また、以降、外来にては Tegaful (Futrafal) を経口、又は坐剤として投与している。

Table 2 には1年以上 follow しえた症例を提示した。

病理組織学的診断は、膀胱癌に関しては、膀胱癌取扱規約¹⁾に準じ、腎盂尿管癌に関しては、Grabstad らの分類²⁾に準じた。

手術時に、周囲との癒着が強く完全に切除しえなかったと思われる症例7を除き、他の6例はいずれも再発の徴候なく外来で経過観察中である。特に、症例3は、他院で左腎盂癌のため左腎摘のみを施行され、当科で膀胱腫瘍のために膀胱全摘を受けた際には、空置

Table 1. Schedule and Dosage

CDDP	15 mg/m ²	Days 1-5
Adriamycin	30 mg/m ²	Day 1
5-Fluorouracil	300 mg/m ²	Days 1-5
Every 3 to 4 weeks (3 courses)		
※Maintenance		
Tegaful	400~750 mg/day. (p.o. or supp.)	
For 1 to 2 years.		

Table 2. Therapeutic result of the adjuvant chemotherapy

Pt.No.-Age-Sex	Tumor			Operation	Course
	Site	Grade	Stage		
1 55 M	Bladder	TCC G 2	PT ₃ a N×Mo	Total cystectomy	13 mos. Free alive
2 54 M	Bladder	TCC G 3	PT ₃ b n(-) Mo	Rt-nephroureterectomy Total cystectomy	17 mos. Free alive
3 52 M	Bladder (Lt-ureter)	TCC G 2	PT ₁ b n(+) Mo	Total cystectomy	24 mos. Free alive
4 60 M	Bladder	TCC G 3	PT ₃ b n(-) Mo	Total cystectomy	22 mos. Free alive
5 56 M	Rt-renal pelvis Rt-ureter	TCC G 2 (>SCC)	B Nx Mo	Rt-nephroureterectomy with cuff	18 mos. Free alive
6 67 M	Lt-ureter	TCC G 3	C n(+) Mo	Lt-nephroureterectomy Total cystectomy	22 mos. Free alive
7 76 M	Rt-renal pelvis Rt-ureter	TCC G 3 (>SCC)	C n(-) Mo	Rt-nephroureterectomy with cuff	Local recurr. at 16 mos. alive

された左尿管内にも腫瘍が充満しており、腸骨リンパ節にも転移を認めたが、24カ月経過した現在も再発の徴候は認められていない。

なお、膀胱全摘術施行例には、すべて回腸導管造設術を施行した。

Toxicity として、嘔気、嘔吐、全身倦怠感、脱毛は、程度の差はあれ全例に認めた。白血球減少、腎機能低下、GOT GPT の上昇、難聴、皮膚炎様症状を、1例にのみ認めたが、いずれも軽度であった。また、化学療法中、脳血栓によると思われる attach を1例に認めたが、現在は完全に回復している (Table 3)。

なお、上記 toxicity のため薬剤の減量を必要とした症例が、7例中3例あった。

考 察

尿路上皮癌に対する抗腫瘍剤の効果は、1960年代の初め、5-FU 単剤による臨床報告³⁾がなされて以来、

Table 3. Toxicity

	No.Pts(%)
Nausea and vomiting	7 (100)
General malaise	7 (100)
Alopecia	7 (100)
Hearing loss	1 (14)
Dermatitis (Pigmentation)	1 (14)
Leukocytopenia (<2,000/mm ³)	1 (14)
(<1,000/mm ³)	0
Thrombocytopenia (<10 ⁵ /mm ³)	0
Anemia (+transfusion)	0
Renal impairment	1 (14)
Liver dysfunction	1 (14)
(Transient elevation of GOT & GPT)	
Cerebral thrombosis	1 (14)

Table 4. Response ratio of combination chemotherapy in the treatment of urothelial cancer

	RR (%)	CR+PR/No.Pts.	Author	Date
CDDP+ADM	48	14/29	Yagoda	1979
	43	16/37	Gagliano	1983
CDDP+CTX	44	15/34	Yagoda	1979
	12	7/59	Soloway	1983
CDDP+ADM+5-FU	46	18/39	Williams	1979
	70	7/10	Kawai	1984
CDDP+ADM+CTX	83	10/12	Sternberg	1977
(CISCA or CAP)	82	19/23	Kedia	1981
	38	13/34	Troner	1981
	40	17/42	Mulder	1982
	46	13/28	Schwartz	1983
	36	5/14	Kotake	1983
CDDP+ADM+CTX+5-FU (CISCAF)	33	3/9	Fujioka	1984
CDDP+ADM+VBL+MTX (M-VAC)	71	17/24	Sternberg	1985
CDDP+PEP+VCR+MTX +Ara-C+5-FU (VPM-CisCF)	47	8/17	Yamauchi	1985

ADM, cyclophosphamide (CTX) などの薬剤に関しての効果が検討され、次いで、それらの薬剤を用いた多剤併用療法へと発展していった。また、1970年代には CDDP の尿路上皮癌への高い有効性が報告され⁴⁾、現在では、CDDP を中心とする多剤併用療法の有効性が検討されている。

単剤による有効率は 5-FU では、0~75%と報告者により大きく差があり、deKernion⁵⁾ は、平均39%と報告しているが、Prout ら⁶⁾ は、placebo との randomized trial にて、有効性は認められないとしており、5-FU は、単剤では低い有効率と思われる。

ADM については、Yagoda ら⁷⁾ は、single dose として投与したほうが、loading schedule より有効であったことを報告し single dose 投与での有効率を20%としている。これは、Gagliano らの報告⁸⁾とも一致している。

CTX も、尿路上皮癌に単剤で有効な薬剤とされているが、Merrin ら⁹⁾ の有効率52.3%と高い有効性の報告もある一方、Yagoda ら¹⁰⁾ の報告では、わずか7%であり、彼らは、50症例の集積から、26%と評価している。

CDDP に関しては、1976年、Yagoda ら⁴⁾ が、膀胱癌に対する単剤での有効率を報告したのが最初で

あるが、彼らは有効率35%とし、その後の報告では、Herry ら¹¹⁾ は、75 mg/m² 投与での有効率を43%、Soloway ら¹²⁾ は、70 mg/m² 投与で36%と、いずれも高い有効率を報告している。Javadopour¹³⁾ は、320例の報告例の集積から、30%と評価している。

その他、methotrexate (MTX)、vinblastine (VBL) などが有効とされている。

次いで、CDDP を中心とする多剤併用療法の報告について紹介、考察してみる (Table 4)。

CDDP, 5-FU の combination を尿路上皮癌に用いた報告は少なく、Ellerby ら¹⁴⁾ が、他臓器原発の癌に用いて有効性を報告しているのみである。

CDDP+ADM

Yagoda¹⁵⁾ は、CDDP 70 mg/m², ADM 30~45 mg/m² Day 1 投与での有効率を48%とし、しかし、CDDP 単独投与との間に有意差を認めなかったとしている。

Gagliano ら⁸⁾ は、43%と高い有効率を報告している。

CDDP+CTX

Yagoda¹⁵⁾ は、CDDP 70 mg/m², CTX 250~1,000 mg/m² Day 1 投与での有効率を43%とし、これも CDDP 単独投与との間に有意差なしとし、また、

Soloway ら¹⁶⁾も CDDP 単独投与との間に有意差を認めていない。

CDDP+ADM+5-FU

William ら¹⁷⁾は、CDDP 20 mg/m² Days 1~5, ADM 50 mg/m² Day 1, 5-FU 500 mg/m² Day 1 にての有効率を、46.2%と報告し、河合ら¹⁸⁾は、5-FU を、loading dose とした schedule にて10例中7例に有効性を認めたと報告している。

CDDP+ADM+CTX (CISCA or CAP)

CISCA 療法は、1977年、Sternberg ら¹⁹⁾により紹介され83%の高い有効率が報告された。以降、諸家により種々の投与 schedule による報告がなされている^{20~24)}が、Schwartz ら²³⁾は、179例の集計にて45%の有効率と報告している。

その他、藤岡ら²⁵⁾は、CDDP, CTX, ADM, 5-FU の4剤併用 (CISCAF) 療法、Sternberg ら²⁶⁾は、CDDP, ADM, VBL, MTX の4剤併用 (M-VAC) 療法、山内ら²⁷⁾は、CDDP, peplomycin (PEP), vincristine (VCR), cytosine arabinoside (Ara-C), MTX, 5-FU の6剤併用 (VPM-CisCF) 療法の有効性の報告をしている。

以上の報告を総括すると、単剤で最も有効な薬剤はやはり CDDP であり、combination としては、CDDP, ADM の組み合わせが有効と考えられる。

この組み合わせに、他の薬剤を加えての有効性の比較は非常に困難であるが、現時点では、5-FU, CTX の間には、著明な差はないように思われる。われわれは、5-FU を用いており、maintenance としても、経口または坐剤として、5-FU の masked compound である Tagaful を投与しているが、5-FU は side effect も少なく、長期投与が可能な点で有用な薬剤と考えられる。

深部浸潤性尿路上皮癌の予後は悪く、膀胱癌、腎盂尿管癌ともに、5年生存率は、約30%と考えられ、その予後向上のため種々の方法が試みられている。

補助化学療法は、術時既に存在していた micrometastasis を消失させるという意味において合目的な療法であると考えられ、前述のごとく、転移性尿路上皮癌に対する多剤併用療法の有効率が50%前後と向上し、また一方転移巣に対しては短い寛解期間でしかないという現状では、化学療法は、むしろ、手術後の補助療法としてその必要性を考えられるべきであろう。垣添ら²⁸⁾は、pT3, pT4 でのリンパ節転移陽性率を39%, 67%とし、補助化学療法の必要性を強調している。

また、以前に放射線療法や、他の化学療法が施行さ

れた症例については、以後の化学療法の効果が低下するという報告が諸家によりなされており、特に補助化学療法においては、初回に最も有効な薬剤を用い micrometastasis を根絶させることが重要であると思われる。

われわれは、1982年、木原ら²⁹⁾が、CDDP, ADM, 5-FU を用い転移性尿路上皮癌に対しての高い有効性を報告したのをもとに、現在、深部浸潤性尿路上皮癌に対して、手術後の補助療法としてこの3剤併用療法を用いている。

転移性癌の化学療法と異なり、補助化学療法は、その使用によりもたらされる toxicity との相互関係が非常に複雑で、また、尿路上皮癌患者が高齢者に多いことを考慮すると、適正な投与量、投与回数決定は困難である。

山内ら²⁷⁾は、age, performance status を考慮に入れた adjustment formula にて投与量の決定を行っているが、われわれの化学療法においても、年齢に応じて強い toxicity が出現する印象を得ており、補助化学療法における年齢因子は、非常に重要であると思われる。また、われわれの補助化学療法は、drug related death はないものの、かなりの負担を患者にかけており、長期の経過観察ができていないため、今後、更に重篤な心血管系などの toxicity が出現する可能性も残されている。

補助化学療法の有効性は、十分な症例数と長期の経過観察後に初めて判定されるもので、現在、補助化学療法の有効性を論じた文献は少ない。

Clyne ら³⁰⁾は、ADM 5-FU を用いた補助療法を、stage T3 の膀胱腫瘍に用い、また、Richards ら³¹⁾も同様の化学療法を radiation therapy と組み合わせて stage T3 の膀胱腫瘍に用い、いずれも、有効性はなしと報告している。

一方、Merrin ら³²⁾は、ADM, CTX を用いた補助化学療法の結果を分析し、最長37カ月の観察期間、症例数も25症例と少ないながら、その有効性を報告している。垣添ら²⁸⁾も、neocarzinostatin, CTX, VCR を pT2 以上の浸潤癌症例に用い、有意に良好な治療成績を得たと報告している。

われわれの治療成績も、症例数、観察期間は不十分であるが、深部浸潤性尿路上皮癌の再発の多くが2年以内に出現するという報告から考慮すれば、腫瘍再発に関しては、有効なものと考えられる。

今後、更に症例数を重ね、その有効性、toxicity を検討していくとともに、年齢因子を考慮した投与 schedule についても検討を加える必要があると考え

る。

ま と め

1) CDDP, ADM, 5-FU による多剤併用療法に著効を示した転移性尿路上皮癌の1例を報告し、同様の regimen での深部浸潤性尿路上皮癌に対しての補助化学療法の有効性について検討した。

2) 補助化学療法を施行し、1年以上 follow した7例中、1例にのみ局所再発を認めただけであり、本化学療法は、腫瘍再発に関しては有効であると考えられた。

3) Toxicity として、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、脱毛は程度の差はあれ全例に認めたが、強い骨髄抑制は認められなかった。また、toxicity のため薬剤の減量が必要とした症例が7例中3例あった。

4) 補助化学療法では、初回に最も有効な薬剤で micrometastasis を根絶させることが重要であると思われる、現時点では、CDDP, ADM の組み合わせを基礎とした多剤併用療法が最も有効と考えられる。

5) 尿路上皮癌患者が高齢者に多いことを考慮すると、補助化学療法における年齢因子は非常に重要と思われる、これを考慮に入れた投与 schedule の決定が必要であると考ええる。

本論文の要旨は、第113回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会：泌尿器科・病理。膀胱癌取り扱い規約，第1版，金原出版，東京・大阪・京都，1980
- 2) Grabstald H, Whitmore WF and Melamed MR: Renal pelvic tumors. *JAMA* **218**: 845~854, 1971
- 3) Deren TL and Wilson WL Use of 5-fluorouracil in treatment of bladder carcinomas. *J Urol* **83**: 390~393, 1960
- 4) Yagoda A, Watson RC, Gonzales-Vitale JC, Grabstald H and Whitmore WF: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* **60**: 917~923, 1976
- 5) deKernion JB : The chemotherapy of advanced bladder carcinoma. *Cancer Res* **37**: 2771~2774, 1977
- 6) Prout GR, Bross DJ, Slack NH and Aus-

- man RK: Carcinoma of the bladder, 5-fluorouracil and the critical role of a placebo. A cooperative group report. *1. Cancer* **22**: 926~931, 1968
- 7) Yagoda A, Watson RC, Whitmore WF, Grabstald H, Middleman MP and Krakoff IH: Adriamycin in advanced urinary tract cancer Experience in 42 patients and review of the literature. *Cancer* **39**: 279~285, 1977
- 8) Gagliano R, Levin H, El-Bolkainy MN, Wilson HE, Stephens RL, Fletcher WS, Rivkin SE, O'Bryan RM, Coltman CA, Saitki JH, Stuckey WJ, Balducci L, Bonnet J and Dixon DO : Adriamycin versus adriamycin plus cis-diamminedichloroplatinum (DDP) in advanced transitional cell bladder carcinoma. *Am J Clin Oncol* **6**: 215~218, 1983
- 9) Merrin C, Cartagena R, Wajzman Z, Baumgartner G and Murphy GP : Chemotherapy of bladder carcinoma with cyclophosphamide and adriamycin. *J Urol* **114**: 884~887, 1975
- 10) Yagoda A, Watson RC, Grabstald H, Barzell WE and Whitmore WF : Adriamycin and Cyclophosphamide in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* **61**: 97~99, 1977
- 11) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum (II) in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* **123**: 853~855, 1980
- 12) Soloway MS, Bsn MI and Ford K: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer* **47**: 476~480, 1981
- 13) Javadopur N: Recent Advances in Urologic Cancer. pp.233~238, Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1983
- 14) Ellerby RA, Ansfield FJ and Davis HL: Preliminary report on phase I clinical experience with combined cis-diamminedichloride platinum (II) (DDP) and 5-FU. *Recent Results in Cancer Research*, vol. 48, pp.153~159, Berlin, Springer-Verlag, 1974
- 15) Yagoda A : Phase II trials in bladder cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1975~1978. *Cancer of the Genito-*

- urinary Tract, Johnson DE, Samuels ML, pp. 107~119 Raven Press, New York, 1978
- 16) Soloway MS, Einstein A, Corder MP, Bonney W, Prout GR and Coombs J : A comparison of cisplatin and the combination of cisplatin and cyclophosphamide in advanced urothelial cancer. A national bladder cancer collaborative group A study. *Cancer* 52 : 767~772, 1983
 - 17) Williams SD, Einhorn LH and Donohue JP : Cis-platinum combination chemotherapy of bladder cancer. *Cancer Clin Trials* 2 : 335~338, 1978
 - 18) 河合恒雄・木原和徳・鷲塚 誠・小川一誠 : 膀胱癌. 現代の診療 26 : 62~67, 1983
 - 19) Sternberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE : Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma a preliminary report. *JAMA* 238 : 2282~2287, 1977
 - 20) Kedia KR, Gibbons C and Persky L : The management of advanced bladder carcinoma. *J Urol* 125 : 655~658, 1981
 - 21) Troner MB and Hemstreet GP : Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) in the treatment of urothelial malignancy : a pilot study of the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 65 : 29~32, 1981
 - 22) Mulder JH, Fossa SD, Depauw M and Von Oosterom AT : Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy in advanced bladder carcinoma: an EORTC phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18 : 111~112, 1982
 - 23) Schwartz S, Yagoda A, Natale RB, Watson RC, Whitmore WF and Lesser M : Phase II trial of sequentially administered cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin for urothelial tract tumors. *J Urol* 130 : 681~684, 1983
 - 24) Kotake T, Usami M, Miki T, Kuroda M, Obata K, Osafune M, Fujioka H and Takasugi Y : Combination chemotherapy including adriamycin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother Pharmacol* 11 : 38~42, 1983
 - 25) 藤岡秀樹・多田安温・中野悦次・松田 稔・長船匡男・佐川史郎・高羽 津・園田孝夫 : 進行移行上皮癌に対する多剤併用化学療法— Cis-platinum, Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil (CISCAF) の効果について— 癌と化学療法 11 : 1612~1616, 1984
 - 26) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC, Morse MJ and Whitmore WF : Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133 : 403~407, 1985
 - 27) 山内民男・飛田収一・大石賢二・岡田謙一郎・吉田 修 : 進行期尿路上皮癌に対する Vincristine Peplomycin, Methotrexate, cis-diamminedichloroplatinum (II), Cytosine Arabinoside, 5-Fluorouracil からなる 6 者併用化学療法 (VPM-cisCF). 泌尿器要 31 : 1093~1104, 1985
 - 28) 垣添忠生・松本恵一 : 膀胱癌の化学療法. 臨泌 38 : 465~470, 1984
 - 29) 木原和徳・桜本敏夫・鷲塚 誠・河合恒雄・小川一誠 : 転移性尿路上皮癌の化学療法. 癌と化学療法 9 : 2046~2047, 1982
 - 30) Clyne CAC, Jenkins JD, Smart CJ, Guthrie J and Buchanan RB : A trial of adjuvant chemotherapy for stage T3 bladder tumors. *J Urol* 129 : 736~737, 1983
 - 31) Richards B, Bastable JRG, Freedmen L, Glashan RW, Harris G, Newling DWW, Robinson MRG, Smith PH and the Yorkshire Urology Cancer Research Group : Adjuvant chemotherapy with doxorubicin (adriamycin) and 5-fluorouracil in T3, NX, MO bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 55 : 386~391, 1983
 - 32) Merrin C and Beckley S : Adjuvant chemotherapy for bladder cancer with doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide : preliminary report. *J Urol* 119 : 62~63, 1978

(1986年2月1日迅速掲載受付)