

膀胱癌再発防止法としての Carboquone と Urokinase の併用膀胱内注入療法

— 第1報 —

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

三	崎	俊	光
久	住	治	男
打	林	忠	雄
田	谷		正
黒	田	恭	一

THE PROPHYLACTIC USE OF CARBOQUONE AND UROKINASE IN BLADDER CARCINOMA

Toshimitsu MISAKI, Haruo HISAZUMI, Tadao UCHIBAYASHI,
Tadashi TAYA and Kyoichi KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Kuroda)*

The cytocidal effect of 6 anticancer agents on in vitro cultivated KK-47 cells, established from a human bladder carcinoma, was determined by a colony forming method. Carboquone showed the most remarkable cytotoxic effects in terms of the assessment of 50 percent lethal dose in the 2-, and 24-hour exposures of anticancer agents; 3.5×10^{-3} and $1.1 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$. A combined exposure of urokinase (10 CTA u./ml), and carboquone ($2.0 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$) resulted in a significant decrease of cell growth as compared with the single exposure of carboquone. In addition, ^3H -thymidine uptakes of the cells were remarkably reduced by the combination exposure.

Based on the results obtained in the experimental studies, a combined intravesical instillation therapy of carboquone and urokinase for the prevention of recurrence of bladder carcinoma was performed in 17 patients. One of the 17 patients showed a recurrence of bladder carcinoma. The recurrence rate for 14 months after operation was 6.3 percent using an actuarial method. No significant side effect was observed. The combined instillation therapy was considered a potent useful one for the prevention of recurrence of bladder carcinoma.

緒 言

膀胱移行上皮癌は多中心性発生の傾向が高く、特に低浸潤度の多発性乳頭状癌では膀胱保存手術後の再発の著しいことが知られている。このような膀胱においては腫瘍部周辺のみならず、腫瘍から離れた部位にも carcinoma in situ や precancerous changes が広範に認められ^{1,2)}、膀胱癌の外科的治療とともに化学療法的重要性が認識されるに至っている。特に膀胱腔内

への抗癌剤注入療法は、膀胱の貯留臓器としての解剖学的特性を利用して高濃度の薬剤を直接癌病変部に作用させることが可能で、しかも全身投与に比較して副作用が少ない利点を有するので、今日では広く応用される傾向にある。注入薬剤としては thio-TEPA, mitomycin C, のほか最近では adriamycin, cytosine arabinoside, carboquone など多くの薬剤が使用されており、それらの臨床成績ではいずれも抗腫瘍および再発防止効果が認められている。金沢大学医学部泌尿

器科学教室においても膀胱保存手術後の再発防止を目的として1971年より8年間におよび thio-TEPA と urokinase の膀胱内併用注入療法を行ない、この治療法の有効性について報告している³⁾。抗癌剤の選択に関しては加藤ら⁴⁾も指摘することく、これまで泌尿器科領域の悪性腫瘍においては、もっぱら経験的に薬剤選択がなされ、膀胱癌細胞や組織に有効に作用すると思われる薬剤についての基礎的検討がほとんどなされていないのが現状である。感染症化学療法における薬剤感受性試験のごとく、癌化学療法においても個々の症例に適した薬剤や、その投与量が予言可能となれば、現在癌化学療法が抱えているいくつかの問題の解決への手掛りとなり、その治療成績もさらに向上するものと期待される。現在各科領域で行なわれているヒト癌由来培養細胞利用による抗癌剤の検討は必ずしも *in vivo* の成績に結びついていないとは考えられず、多くの困難な問題を残しているが、一方では将来なんらかの有力な情報を提供する可能性を有しているものと思われる。

今回われわれは当教室において樹立に成功したヒト膀胱癌由来培養細胞 (KK-47) に対する各種抗癌剤の *in vitro* における殺細胞効果および urokinase との併用効果について検討を行ない、その成績を基にして若干の症例に再発防止を目的とした carboquone と urokinase の併用注入療法を行なったので、現在までに得られた成績を報告し、本注入療法の有効性について考察を加える。

実験材料および方法

1. KK-47 細胞⁵⁾

1975年、52歳男子の膀胱移行上皮癌 (grade I, stage A) より継代培養され株化に成功したものである。その生物学的特性⁶⁾、凝固・線溶活性⁷⁾の成績についてはすでに発表した。現在この株化細胞は20%仔牛血清 (医学生物学研究所、名古屋) を含む Ham F12 (日本水産薬、東京) を用いて、37°C に密栓し静置され、順調に継代中で197代を経過している。今回の実験には130代の細胞を使用した。

2. 各種抗癌剤の殺細胞効果

すでに報告したことく⁸⁾、colony forming method を用いて抗癌剤の殺細胞作用を定量的に測定した。すなわち thio-TEPA, bleomycin, NK-631 (bleomycin 誘導体硫酸塩), mitomycin C, carboquone, adriamycin の6種の dose-dependent と考えられる薬剤を用い、その濃度および KK-47 細胞との接触時間を変化して作用させた後、薬剤を洗浄し、medium を交換し

た。さらに一定時間培養した後、形成されている colony 数を計測し、対照に対する生残率を求め濃度反応曲線を作製した。この曲線より最小2乗法を用い50%致死率 (LD_{50}) を求め、各薬剤の殺細胞効果を比較した (Fig. 1)。

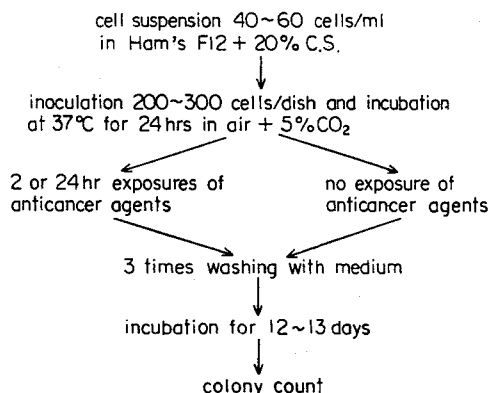


Fig. 1. The assay system of cytotoxicity of anticancer agents in KK-47 cells.

3. urokinase 併用による carboquone の細胞増殖抑制効果の測定

1) 細胞成長度測定

この方法はすでに報告した実験方法⁹⁾に準じた。すなわち Fig. 2 に示すごとく、KK-47 細胞を0.1% pronase と 0.02% EDTA の混合液を加え pipetting にて遊離させる。この suspension に培養液を加え細胞数を 3×10^4 /ml に調整し、組織培養用プラスチックシャーレ、60×15 mm (Falcon, Calif, U.S.A.) に5 ml あて分注し、37°C 5%CO₂ 培養器内に静置した。logarithmic phase に入った3日後に carboquone (三共製薬株式会社、東京) 0.002 μg/ml 単独、urokinase (株式会社、ミドリ十字、大阪) 10 CTA units/ml 単独、carboquone 0.002 μg/ml と urokinase 10 CTA units/ml の併用および対照の4群にわけ、それぞれ薬剤を添加した。対照には滅菌蒸留水を使用した。2時間薬剤を接触させ、Hanks 液で2回洗浄後、培養液5 ml を加え培養を継続した。6日後に0.1% pronase

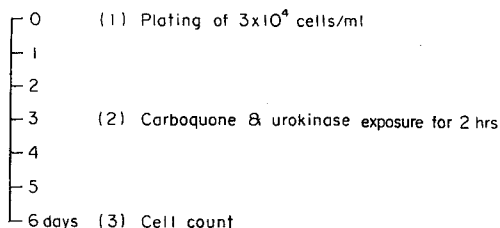


Fig. 2. An experimental program of cell growth assessment.

と 0.02% EDTA を加え細胞を剥離し trypan blue 染色後、血球計算板にてその生細胞数を計測した。各群は同一条件下に triplicate にて行なった。

3) ^3H -thymidine の取り込み測定

培養シャーレに $3 \times 10^4/\text{ml}$ に調整した KK-47 細胞浮遊液を 5 ml あて分注し、 CO_2 培養器内に静置した。3 日後に前述したと同様に carboquone 単独、urokinase 単独、carboquone と urokinase の併用および対照を 2 時間接触させ洗浄後培養を続けた。6 日後に ^3H -thymidine (6.7 Ci/mM, New England Nuclear, Boston, Mass., U.S.A.) (最終濃度 $0.5 \mu\text{Ci}/\text{ml}$) を 6 時間接触させた。Hanks 液で 2 回洗浄後、pronase と EDTA により細胞を遊離し、この浮遊液を遠心した。さらに 5% トリクロール酢酸溶液で 2 回遠心し、NCS solubilizer (Amersham Searle Co., Arlington illinois, U.S.A.) を 1 ml 加え振盪後、密栓して一昼夜放置し

細胞を消化した。これを液体シンチレーションカウンター用バイアル瓶に移し、トルエン 1,000 ml につき PPO (2,5-diphenyl-oxazole, 和光純薬工業, 東京) 4 g, POPOP (1,4-bis[2-(5-phenyloxazolyl)]-benzine, 和光純薬工業, 東京) 0.1 g を加えたシンチレーター液 10 ml を添加して、液体シンチレーションカウンター LS200 B 型 (Beckman, Calif., U.S.A.) にて β 線の cpm を測定した (Fig. 3)。

4. 膀胱癌患者に対する膀胱内薬剤注入法

1) 対象は 1978 年 7 月より 1979 年 8 月までの 14 か月間に金沢大学附属病院泌尿器科へ入院し、膀胱保存手術を行なった膀胱移行上皮癌 17 例である。全例過去に膀胱癌で治療を受けた既往のない新鮮例である (Table 1)。

2) 薬剤および注入方法

TUR, TUC, 腫瘍切除術, 膀胱部分切除術の膀胱保存手術後、感染の消失を待って carboquone (注射用エスキノン, 三共製薬株式会社, 東京) 4 mg を添付溶解液に溶かし、urokinase 24,000 国際単位に混じり全量を 20 ml とし、週 1 回、5 週連続して膀胱内にネラトンカテーテルにより注入した。原則として注入後 2 時間排尿を禁止した。以後月 1 回の注入を 1 年間続けることを目的とした。週 1 回法の終了時点、その後は 3 カ月に 1 度膀胱鏡検査、尿細胞診、血液学的検査を行ない、また必要に応じて X 線学的検査により再発、副作用の有無について観察を行なった。

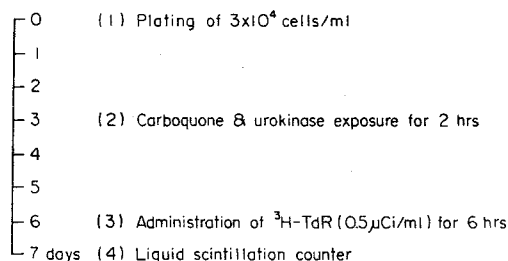


Fig. 3. An experimental program of cellular uptake of ^3H -thymidine.

Table 1. Combined intravesical instillation therapy with carboquone and urokinase.

No.	Case	Age	Sex	Method of operation	Grade of malignancy	Stage of tumor	Recurrence	Follow-up period (mos.)
1	A.K.	49	Male	TUR	II	A	(-)	8
2	K.S.	70	Male	Tumor resection	II	O	(-)	11
3	H.K.	53	Male	TUR	I	O	(-)	10
4	A.T.	64	Male	Tumor resection	I	O	(-)	9
5	Y.M.	70	Male	TUR	II	O	(-)	9
6	S.T.	59	Male	TUR	I	O	(+)	7
7	H.I.	62	Female	TUR	II	A	(-)	14
8	A.K.	41	Male	TUR	I	O	(-)	12
9	S.M.	49	Male	Partial cystectomy	II	O	(-)	12
10	S.O.	69	Male	TUR	III	B ₁	(-)	10
11	T.O.	59	Male	TUR	II	A	(-)	9
12	K.H.	72	Male	TUR	III	B ₁	(-)	10
13	M.H.	65	Male	Partial cystectomy	II	A	(-)	2*
14	Y.A.	63	Male	TUR	I	O	(-)	9
15	M.H.	73	Female	Partial cystectomy	II	O	(-)	5
16	K.T.	69	Male	Tumor resection	II	A	(-)	5
17	H.O.	75	Male	Partial cystectomy	III	A	(-)	1

* Withdrawn

成 績

1. 各種抗癌剤の殺細胞効果

この成績についてはその概略をすでに発表し³⁾, また詳細についても発表予定であるので, ここでは簡単に結果についてのみ述べる. 各薬剤の2時間および24時間接触のKK-47細胞に対するLD₅₀値はTable 2に示すごとくである. 2時間作用ではthio-TEPA, bleomycin, NK631がそれぞれ7.6 µg/ml, 2.4 µg/ml, 2.0 µg/mlと高濃度でLD₅₀値を示し, 以下mitomycin C, adriamycinと順次1けたずつオーダーが下がり, 最も低濃度でLD₅₀値を示したcarboquoneは 3.5×10^{-3} µg/mlであった. 24時間薬剤作用でもほぼ同様の傾向を示しcarboquoneが 1.1×10^{-3} µg/mlと最も低い値を示した.

2. urokinase 併用による carboquone の細胞増殖抑制効果

上記の成績よりKK-47細胞に対して最も強い殺細胞効果を示したcarboquoneを選択した. 臨床的に薬剤の膀胱内貯留時間が2時間であることを考慮し, また2時間接触時のLD₅₀値を参考としてcarboquoneの濃度を 2.0×10^{-3} µg/mlとした. urokinaseは10 CTA units/mlの濃度ではKK-47細胞の増殖に対する影響は認められず, 10^3 CTA units/mlでurokinase単独による細胞増殖抑制作用が認められたことから, その濃度を10 CTA units/mlとし実験を行なった⁹⁾.

1) 細胞成長度測定

対照の生細胞数は $64.4 \pm 4.6 \times 10^4$ /mlであり, urokinase群は $60.4 \pm 3.8 \times 10^4$ /ml, carboquone群は $56.9 \pm 4.3 \times 10^4$ /mlであった. 一方carboquoneとurokinaseの併用群においては $44.8 \pm 3.6 \times 10^4$ /mlとなり, carboquone単独に比しurokinaseとの併用では有意($p < 0.025$)の細胞増殖抑制効果が認められた(Table 3).

2) ³H-thymidine 取り込み測定

Table 4に示すごとく, ³H-thymidineの取り込み量は対照で $86,956.0 \pm 6,749.3$ cpm, urokinase投与では $83,533.0 \pm 6,481.5$ cpmであった. carboquone単独投与のそれは $59,449.3 \pm 2,577.4$ cpmでurokinase併用では $55,044.3 \pm 1,441.5$ cpmであり, carboquone単独投与に比較してurokinase併用では³H-thymidineの取り込み低下の傾向が見られた.

3. carboquoneとurokinase併用注入療法治療成績

症例はTable 1に示すごとくで男15例, 女2例であり, その年齢分布は41~75歳(平均62.5歳)であった. 病理組織学的には全例移行上皮癌でlow stage,

low gradeを示すものが大部分を占めた. 週1回の連続注入を終了後追跡不能となった1例以外は全例注入療法を継続中である. 観察期間に再発を認めたものは1例で術後2カ月目であった. この症例はgrade I, Stage 0でTURが行なわれており, 切除部位に隣接し再発を認めた. 本療法の再発率をactuarial methodにより算出すると術後14カ月までの再発率は6.3%であった(Table 5). carboquoneの副作用としておもに膀胱刺激症状が報告されているが, 現在までこれらの症状を訴えた症例は認められなかった. 末梢血白血球数に関しては1例に注入初期2700/mm³と減少を認めたが, この症例は注入療法前にadriamycin, carboquone, 5-Fuの全身投与がなされており, 注入療法によるものとは考えられなかった. 現在も月1回の注入を継続中であり白血球数も6400/mm³と回復している. そのほかcarboquoneに起因すると思われる全身的, 局所的な副作用は認められなかった.

Table 2. LD₅₀ of anticancer agents in KK-47 cells.

exposure time	LD ₅₀ (µg/ml)	
	2 hr	24 hr
Thio-TEPA	7.6	1.0
Bleomycin	2.4	2.9×10^{-1}
NK 631	2.0	2.0×10^{-1}
Mitomycin C	4.6×10^{-1}	2.3×10^{-1}
Adriamycin	3.1×10^{-2}	1.0×10^{-2}
Carboquone	3.5×10^{-3}	1.1×10^{-3}

Table 3. Growth inhibitory effects of the use of carboquone and/or urokinase on KK-47 cells.

	Number of cells ($\times 10^4$ cells/ml)
Control	64.4 ± 4.6
Urokinase (10 CTA units/ml)	60.4 ± 3.8
Carboquone (2.0×10^{-3} µg/ml)	56.9 ± 4.3
Carboquone + Urokinase	44.8 ± 3.6

Table 4. Combined effects of carboquone and urokinase on ³H-thymidine uptake of KK-47 cells.

	Radioactivity (cpm)
Control	$86,956.0 \pm 6,749.3$
Urokinase (10 CTA units/ml)	$83,533.0 \pm 6,481.5$
Carboquone (2.0×10^{-3} µg/ml)	$59,449.3 \pm 2,577.4$
Carboquone + Urokinase	$55,044.3 \pm 1,441.5$

Table 5. Recurrence rate following combined intravesical instillation therapy with carboquone and urokinase (actuarial method).

Interval following treatment (mos.)	Without recurrence during interval	With recurrence	Withdrawn	Without recurrence	Person mos. exposed	Recurrence rate	Recurrence rate at end of interval
0~3	17	1	1	1	16.0	6.3	6.3
4~6	14	0	0	2	13.0	0	6.3
7~9	12	0	0	5	9.5	0	6.3
10~12	7	0	0	6	4.0	0	6.3
13~15	1	0	0	1	0.5	0	6.3

考 察

新しい抗癌剤の開発と相伴って、おもに多剤併用療法により癌治療成績の向上が得られつつある。しかし組織型の異なるものでは全く効果を示さなかったり、同種の組織型においても患者の全身状態や癌進展時期により、また同一の患者においてさえ投与時期や投与方法により薬剤に対する反応が異なり、癌化学療法の困難性を痛感させられることもしばしばである。このように個々の癌組織、細胞は薬剤に対して異なった感受性を有することが推定され、従来の経験的な薬剤選択ではなく、各組織型ないしは個々の癌患者に対し感受性の高い薬剤の選択が望まれている。

抗癌剤の感受性測定法としては *in vivo*, *in vitro* の2種類の方法があり、これまで多くの報告が見られる¹⁰⁾。*in vivo*における方法は薬剤の組織内濃度・吸収、宿主の組織構造の介在、宿主組織による薬剤の活性・不活性化が問題とされている。これに対して *in vitro*では癌細胞と薬剤が確実に接触するため、その直接の作用を見ることが可能である¹¹⁾。膀胱癌においても近年ヒト膀胱癌組織培養を利用した薬剤感受性、殺細胞効果が検討されつつあり^{4,12)}、特に膀胱内注入療法においては癌組織が薬剤と直接に接触するため、*in vitro*におけるこれらの成績が臨床的效果と関連することが期待されるかもしれない。加藤ら⁴⁾は T₂₄細胞株を用い¹⁴C-leucine取り込み法により12種の抗癌剤の効果を検討し、carboquone, neocarzinostatin, actinomycin D, mitomycin C, adriamycin および chromomycin A₃の6剤にきわめて高度の細胞障害が認められたと報告している。われわれの colony forming method を用いた成績でもやはり carboquone, adriamycin に高い殺細胞効果が認められた。Carter and Wasserman¹³⁾によれば現在用いられている抗癌剤の中で膀胱癌に対し全身投与により効果の期待できる薬剤は adriamycin, 5-FU, mitomycin C であるとされている。carbo-

quone はまだ開発も新しく系統だった膀胱癌に対する全身投与の成績が得られていないのが現状のようであり、その効果については不明である。現在われわれは進行性膀胱癌や膀胱全摘除術前の症例に carboquone, adriamycin, 5-FU の併用全身投与を行ない、その効果について検討中である。

一方緒言でも述べたごとく、膀胱癌化学療法における膀胱腔内抗癌剤注入療法は明らかに有効な治療法として認められるところである。その適応は多発性、表在性の移行上皮癌で、欧米では主として thio-TEPA¹⁴⁾が使用され、本邦では mitomycin C¹⁵⁾, adriamycin¹⁶⁾の使用報告が多い。carboquone に関しては最近本邦における報告が増加しており、土田ら¹⁷⁾は7例中5例に腫瘍の消失ないしは縮小を認め、小幡ら¹⁸⁾は50例中完全消失4例、縮小25例、無効16例であったと述べている。加藤ら⁴⁾も9例中6例に抗腫瘍効果を認めており、また8症例の定期的注入療法において、22~25カ月間の観察期間中再発を認めたものは1例であったと述べている。われわれの場合観察期間がまだ短く症例数も充分ではないため明確に論ずることはできないが、現在までのところわれわれがこれまで検討してきた thio-TEPA, cytosine arabinoside における成績³⁾に勝るとも劣らない効果が期待できそうである。ちなみに Fig. 4 は thio-TEPA および cytosine arabinoside と urokinase の併用注入療法における24カ月までの成績とを比較したものである。

一般に担癌生体は低線溶、過凝固状態にあるといわれ、臨床的にも癌患者における血栓形成や DIC の発生が高頻度に認められている。当教室におけるこれまでの研究においても膀胱癌組織、膀胱癌細胞および膀胱癌由来培養細胞は fibrinolysis inhibitor dominant な状態にあることが明らかにされており^{19,20)}、抗癌剤の膀胱内注入に際して activator 優位な状況にし抗癌剤の効果を増強させる目的で urokinase の併用を試み、その基礎的、臨床的效果を検討してきた。今回さ

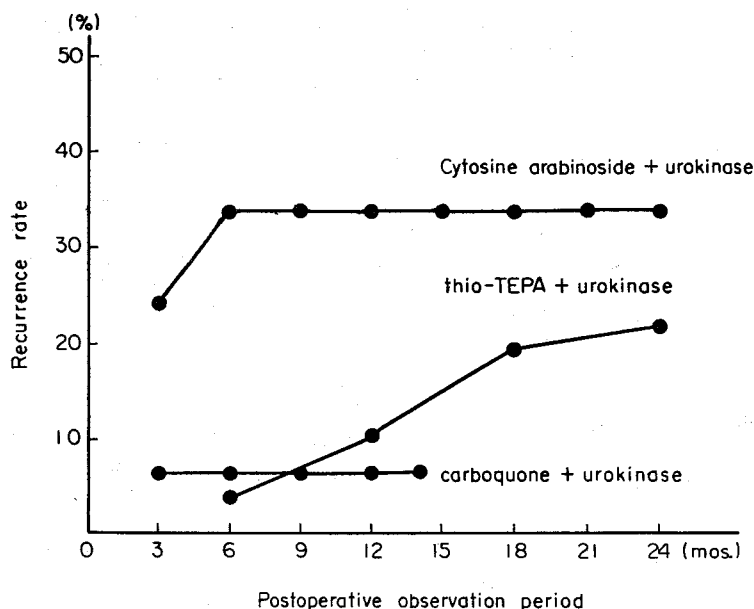


Fig. 4. Rates of recurrence following intravesical instillation therapies.

らに carboquone との併用においても KK-47 細胞増殖抑制効果の増強が認められ、この併用効果の機序についてはさらに実験の追加が必要であるが、urokinase と thio-TEPA についての検討結果²¹⁾ から推定すると、urokinase の plasminogen 活性化により細胞膜透過性が亢進し、その結果 carboquone の制癌効果が増強したものと考えられた。

carboquone の膀胱内注入による副作用に関しては膀胱刺激症状がおもて全身的なものは比較的少ないとされているが、まれには白血球減少¹⁷⁾やアナフィラキシーショック²¹⁾の報告例も散見される。また安藤ら²²⁾は局所的副作用として膀胱萎縮をきたした3例を報告し、うち1例は非可逆的経過をたどり膀胱全摘除術を施行している。彼らはこれらの経験より carboquone の溶液濃度を 250 mcg/ml 以下とし、総投与量 50 mg 以上では特に排尿回数に注意を払うべきだとし、また副腎皮質ホルモンの併用注入などの副作用防止について述べている。幸いにもわれわれの注入療法においてはこれら刺激症状や白血球減少などの carboquone 注入に起因すると思われる副作用は全く認められず、現在までに注入療法を中断した症例はなかった。われわれの場合1回注入量も 4 mg と少なく、注入液 1 ml あたりの濃度も 0.2 mg と低濃度であり、また投与間隔も5回までは週1回、以後月1回で継続しており、あるいはこの投与方法 (low dose, low concentration, long interval) が副作用の防止に役だったのかもしれない。今後さらに症例数を重ね臨床的に優れた効果と

副作用の少ない投与方法を検討していきたいと考えている。

結 語

ヒト膀胱移行上皮癌より継代培養された KK-47 細胞を用い、各種抗癌剤の殺細胞効果および urokinase の併用効果を *in vitro* において検討し、さらにその成績をもとに膀胱保存手術後の再発防止を目的とした膀胱腔内注入療法を行ない、以下の成績を得た。

1. colony forming method による各種抗癌剤の感受性測定の結果、carboquone の2時間、24時間接触時の LD₅₀ 値において最も高い殺細胞効果が認められた。

2. carboquone (2.0×10^{-3} μ g/ml) の2時間作用時の細胞成長度測定において、urokinase (10 CTA units/ml) の併用により有意の細胞増殖抑制効果が認められた。また ³H-thymidine を用いた場合、その取り込み量の減少傾向が認められた。

3. *in vitro* の成績より carboquone 4 mg と urokinase 24,000 国際単位の併用注入療法を17例の膀胱癌患者に施行した。14カ月の観察期間中、再発を認めたものは1例で再発率は6.3%であった。carboquone に起因すると思われる副作用は認められなかった。

以上より、carboquone は膀胱内注入療法における有効な薬剤の1つになりうるものと考えられた。

本論文の要旨は第17回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Koss, L. G., Tiamson, E. M. and Robbins, M. A.: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *J.A.M.A.*, **227**: 281, 1974.
- 2) Heney, N. M., Daly, J., Prout, G. R. Jr., Nich, P. T., Heaney, J. A. and Trebeck, N. E.: Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J. Urol.*, **120**: 559, 1978.
- 3) 久住治男, 西東康夫・加藤正博・中嶋和喜・小林徹治・打林忠雄・田谷 正・三崎俊光・宮崎公臣・黒田恭一: 膀胱癌再発防止法としての抗癌剤と urokinase の併用膀胱内注入療法の長期観察. 癌と化学療法, **5**: 835, 1978.
- 4) 加藤哲郎・熊谷郁太郎・三浦邦夫・根本良介・西本 正: 膀胱癌細胞株 (T 24) を用いた制癌剤スクリーニング試験とその臨床応用. 日泌尿会誌, **69**: 1308, 1978.
- 5) 田谷 正・小林徹治・塚原健治・打林忠雄・内藤克輔・久住治男・黒田恭一: ヒト尿路悪性腫瘍の組織培養. 日泌尿会誌, **68**: 1003, 1977.
- 6) 久住治男・鹿子木基二・中嶋和喜・小林徹治・塚原健治・内藤克輔・黒田恭一・松原藤継: ヒト膀胱癌由来培養細胞 KK-47 の生物学的特性について. 日泌尿会誌, **70**: 485, 1979.
- 7) 久住治男・西東康夫・加藤正博・中嶋和喜・小林徹治・塚原健治・打林忠雄・三崎俊光: ヒト膀胱癌由来の培養細胞 KK-47 の凝固・線溶活性について. 日泌尿会誌, **69**: 1328, 1978.
- 8) 久住治男・打林忠雄・黒田恭一: ヒト膀胱癌由来培養細胞株 KK-47 を用いた抗癌剤感受性試験について. 第1報 癌と化学療法, **6**: 1057, 1979.
- 9) 田谷 正: ヒト膀胱癌由来培養細胞 (KK-47 細胞) における thio-TEPA の殺細胞作用に対する urokinase の併用効果の研究. 日泌尿会誌, **70**: 15, 1979.
- 10) 市橋秀仁・殿村邦彦・生駒夏彦・近藤達平: 患者癌細胞の薬剤感受性測定法. 日本臨床, **33**: 1904, 1975.
- 11) 中井準之助・山根 績・山田正篤・井上幸重・堀川正克: 組織培養, p. 550, 朝倉書店, 東京, 1976.
- 12) Pavone-Macaluso, M., Gebbia, N. Biondo, F., Rizzo, F. P., Caramia, G. and Rausa, L.: Experimental techniques for testing the sensitivity of bladder tumours to antineoplastic drugs. *Urol. Research*, **1**: 60, 1973.
- 13) Carter, S. K. and Wasserman, T. H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, **36**: 729, 1975.
- 14) Veenema, R. J., Dean, A. L. Jr., Uson, A. C., Roberts, M. and Longo, F.: Thiotepe bladder instillations: Therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J. Urol.*, **101**: 711, 1969.
- 15) 志田圭三・島崎 淳・高橋溥朋・栗原 寛・佐藤仁・田谷元佑・黒沢 功: 膀胱癌の治療と予後 (附) マイトマイシン C の腔内注入療法の成績. 癌の臨床, **16**: 737, 1970.
- 16) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法 (予報). 泌尿紀要, **21**: 233, 1975.
- 17) 土田正義・熊谷郁太郎: 膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱内注入療法. 泌尿紀要, **22**, 263, 1976.
- 18) 小幡浩司・瀬川昭夫・鈴木茂章・深津英捷・吉田和彦・浅野晴好・加藤次朗・岡 直友: 膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱腔内注入療法. 泌尿紀要, **22**: 761, 1976.
- 19) Hisazumi, H., Naito, K. and Misaki, T.: Fibrinolytic activity in normal and cancerous tissues of the bladder. *Invest. Urol.*, **11**: 28, 1973.
- 20) 内藤克輔: 組織培養法による泌尿器悪性腫瘍の fibrinolysis の研究. 日泌尿会誌, **68**: 909, 1977.
- 21) 今川章夫・前川浩次・海部泰夫・滝川浩: 抗癌剤膀胱内注入によるアナフィラキシーショック. 西日泌尿, **39**: 821, 1977.
- 22) 安藤 裕・鈴木茂章・新美明達・小幡浩司: カルボコンの膀胱腔内注入により生じた局所的副作用について. 泌尿紀要, **22**: 767, 1976.

(1979年11月7日受付)