

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法における cytosine arabinoside (Cylocide®) および 他剤との併用療法の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉 田 修・宮 川 美栄子

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

渡 辺 決・三 品 輝 男・小 林 徳 朗

国立京都病院泌尿器科 (部長: 中川清秀)

中 川 清 秀・福 山 拓 夫・小 倉 啓 司

京都市立病院泌尿器科 (部長: 上山秀磨)

上 山 秀 磨・伊 藤 坦

京都第一赤十字病院泌尿器科 (部長: 平竹康祐)

平 竹 康 祐・福 田 豊 史・田 端 義 久

京都第二赤十字病院泌尿器科 (部長: 古澤太郎)

古澤 太郎・岡村 和弘・内田 陸・前川 幹雄

健保鞍馬口病院泌尿器科 (部長: 海法裕男)

海 法 裕 男・田 中 重 喜

STUDY OF COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH CYTOSINE ARABINOSIDE IN THE INTRAVESICAL TREATMENT FOR SUPERFICIAL BLADDER TUMORS

Osamu YOSHIDA and Mieko MIYAKAWA

From the Department of Urology, Kyoto University School of Medicine

(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)

Hiroki WATANABE, Teruo MISHINA and Tokuro KOBAYASHI

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. H. Watanabe, M.D.)

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Keiji OGURA

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital (Chief: K. Nakagawa, M.D.)

Hidemaro UHEYAMA and Hitoshi ITOH

From the Department of Urology, Kyoto City Hospital (Chief: H. Ueyama, M.D.)

Yasuhiro HIRATAKE, Toyohumi FUKUDA and Yoshihisa TABATA

From the Department of Urology, Kyoto First Red Cross Hospital (Chief: Y. Hiratake, M.D.)

Taro FURUSAWA, Kazuhiro OKAMURA, Mutsumi UCHIDA and Mikio MAEKAWA

From the Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital (Chief: T. Furusawa, M.D.)

Hiroo KAIHO and Shigeki TANAKA

From the Department of Urology, Kuramaguchi Hospital (Chief: H. Kaiho, M.D.)

The effect of instillation therapy using CA alone or in combination with MMC, NCS or CQ was examined in 111 patients (92 males and 19 females, aged 32~87 years old with an average age of 66 years) with multiple superficial bladder tumors.

The response rate of 29 patients given CA 400 mg alone was 48.3%, that of 25 patients given combination therapy of CA 200 mg and MMC 20 mg was 84.0%, that of 28 patients given combination therapy of CA 200 mg and NCS 4,000 U was 71.4%, that of 22 patients given combination therapy of CA 200 mg and NCS 6,000 U was 95.5% and that of 7 patients given combination therapy of CA 200 mg and CQ 10 mg was 100%. The response rates of the patients given any of the combination therapies were higher than that of the patients given CA alone. But because MMC, NCS and CQ were not administered singly, combination therapy cannot be concluded to be superior to single therapy.

There was little difference between the response rate of primary cases and that of follow up cases.

The side effects were all symptoms of local irritation, and were not indicative of systemic damage. Side effects were seen in 3.4%, 71.4%, 40.0% and 3.6% of the patients given CA alone, CA+CQ combination therapy, CA+MMC combination therapy and CA+NCS (4,000) therapy, respectively, combination therapy of CA and CQ producing the highest percentage of side effects.

Key words: Local chemotherapy, Combination with Cylocide, Superficial bladder tumor

はじめに

多発性、表在性膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入療法は1962年の Veenema ら¹⁾による thio-TEPA をもちいての報告以来すでに約20年の経過があり、その間多くの基礎的、臨床的検討結果が報告されている。low grade, low stage の多発性膀胱腫瘍に対する治療法として、また膀胱腫瘍の発生が多中心性、再発性であることを考慮した予防的治療法としてある程度の評価を得ている。

Pavone-Macaluso ら²⁾によると、注入療法に用いられた抗癌剤は実にさまざまである。しかしこれらのうちの至適薬剤は何か、1回の投与量はどのぐらいがよいか、投与間隔はどうするのか、また予防投与の場合、いつまで投与するのか、明確な解答が得られていないのが現状である。注入療法のこのような現状のなかで、癌化学療法の一般的傾向としての単剤から、相加、相乗効果と副作用軽減を目的とした多剤併用への動きは、注入療法にも影響を与えているといえる。

今回は、多剤併用によって相乗効果が期待できるとされている cytosine arabinoside (以下 CA と略す) を中心に mitomycin C (以下 MMC と略す) neo-carcinostatin (以下 NCS と略す) carboquone (以下

CQ と略す) との併用により単剤以上の治療効果がみとめられるかについて、京都大学、京都府立医科大学およびその関連病院を含めた7機関の症例で検討したので、その結果を報告する。

対象症例

初発・再発を問わず、表在性 low grade で 拇指頭大以下の多発性乳頭状腫瘍 111 例を対象とした。参加7機関は京都市立病院、京都第一赤十字病院、京都第二赤十字病院、京都大学、京都府立医科大学、健康保険鞍馬口病院、国立京都病院である。治療実施期間は1975年1月より1982年2月の間である。年齢・性別分布は Table 1 に示すごとくである。男性92例、女性19例の111例で、年齢は32歳から87歳、平均66歳であ

Table 1. Distribution of age and sex

	men	women	total
30—39	2	0	2
40—49	6	0	6
50—59	17	3	20
60—69	22	7	29
70—79	39	8	47
80—	6	1	7
total	92	19	111

mean: 66.3 (32-87) yrs

る。これらのうち初発症例は75例、再発例は36例であった。

注 入 方 法

注入薬剤およびその注入量により Table 2 のごとき5群にわけ、薬剤を生食または蒸留水 10~30 ml に溶解し、連日または週1~3回、計6~30回注入した。注入回数および注入間隔別の症例数は Table 2 のごとくである。注入回数および投与間隔は、薬剤による反応、副作用などにより変更され機関による差があるが、注入回数は CA 単独の場合はほとんどが20回であり、MMC 併用では10回以上20回までが多く、NCS 併用では10回以内がほとんどであった。CQ 併用の場合も症例数は少ないが10回以内が多い。注入間隔も使用薬剤により差があり、CA 単独の場合には連日投与であるが、MMC は週1回が多く、NCS は週2回が多い傾向を示している。

効 果 判 定

注入終了後の膀胱鏡検査所見より、腫瘍が完全に消失し、肉眼的に残存がみとめられないものを complete response (以下 CR と略す)、腫瘍の数または大きさの減少または縮小がみとめられるが、残存しているものを

partial response (以下 PR と略す)、腫瘍の数、大きさに変化がないか、増加、増大しているものを no response (以下 NR と略す) と判定した。

結 果

111症例について、1. 注入薬剤別効果、2. 初発例、再発例による効果の差の有無、3. 副作用、の3項目について検討した結果を示す。

1. 注入薬剤別効果 (Table 3)

CA 単独の場合の CR の割合は17%で、約52%が NR であるが、MMC の併用では60%が CR で、NCS 併用の18%、14%にくらべてはるかによい結果を示している。CQ 併用の場合は CR が43%で PR 57%となり response rate は100%であるが、症例数がわずか7例であることから、ほかの場合との比較はできない。

2. 初発症例、再発症例別の効果 (Table 4)

各グループごとの初発・再発例別の効果は Table 4 のごとくである。MMC 併用、NCS 4,000 u 併用群においては、初発・再発症例数がほぼ同数である。MMC 併用の場合、response rate は初発例で82%、再発例は86%で、ほぼ同一程度である。各グループごとの症例は少ないため、これらを比較することはでき

Table 2. Drugs and their doses, intervals, and frequency of intravesical chemotherapy

groups (No. of cases)	doses of drugs (mg)	interval of instillation				frequency of instillation		
		every day	3 times/w	2 times/w	1 time/w	10 $\geq$	20 $\geq$	20<
1. (29)	CA (400)	27	2	0	0	1	28	0
2. (25)	CA (200) MMC (20)	3	3	4	15	6	18	1
3. (28)	CA (200) NCS (4000)	0	0	25	3	27	1	0
4. (22)	CA (200) NCS (6000)	5	7	9	1	11	7	4
5. (7)	CA (200) CQ (10)	0	0	5	2	5	1	1

Table 3. Response to intravesical chemotherapy

groups	No. of cases	CR	PR	response rate	NR
1. CA (400mg)	29	5(17.2%)	9(31.0%)	14(48.3%)	15(51.7%)
2. CA (200mg) + MMC (20mg)	25	15(60.0%)	6(24.0%)	21(84.0%)	4(16.0%)
3. CA (200mg) + NCS (4,000u)	28	5(17.9%)	15(53.6%)	20(71.4%)	8(28.6%)
4. CA (200mg) + NCS (6,000u)	22	3(13.6%)	18(81.8%)	21(95.5%)	1(4.5%)
5. CA (200mg) + CQ (10mg)	7	3(42.9%)	4(57.1%)	7(100%)	

Table 4. Response of initial or follow up cases

groups	No.of cases	CR	PR	response rate	NR
1. CA (400mg) initial	24	2 (8.3%)	9 (37.5%)	11 (45.8%)	13 (54.2%)
follow up	5	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)
2. CA (200) + initial	11	4 (36.4%)	5 (45.5%)	9 (81.8%)	2 (18.2%)
MMC (20) follow up	14	10 (71.4%)	2 (14.3%)	12 (85.7%)	2 (14.3%)
3. CA (200) + initial	16	0	9 (56.3%)	9 (56.3%)	7 (43.8%)
NCS (4000) follow up	12	5 (41.7%)	6 (50.0%)	11 (91.7%)	1 (8.3%)
4. CA (200) + initial	19	4 (21.1%)	14 (73.7%)	18 (94.7%)	1 (5.3%)
NCS (6000) follow up	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100 %)	0
5. CA (200) + initial	5	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5 (100 %)	0
CQ (10) follow up	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (100 %)	0

Table 5. Incidence of side effects

groups	No.of cases	incidence of side effects	nature of toxicity
1. CA (400mg)	29	1 (3.4%)	pollakisuria,
2. CA (200) + MMC (20)	25	10 (40.0%)	bladder irritation, diarrhoe, anorexia,
3. CA (200) + NCS (4000)	28	1 (3.6%)	pollakisuria,
4. CA (200) + NCS (6000)	22	5 (22.7%)	bladder irritation, anorexia,
5. CA (200) + CQ (10)	7	5 (71.4%)	bladder irritation, anorexia, erosion, ulcer,

ないが、この中でみるかきぎり、再発症例の方が response rate がやや良い傾向を示している。

3. 副作用 (Table 5)

副作用はいずれも局所刺激がほとんどで、重篤な全身障害はみとめられていない。

副作用の発現頻度は Table 5 のごとくである。もっとも発現頻度の低いのが CA 単独で1例、3.4%であるが、CQ との併用がもっとも多く7例中5例にみられ、しかもピラン、潰瘍形成など強い変化もみとめられている。もっとも多い変化は頻尿、排尿痛をふくむ膀胱刺激症状であり、MMC 併用の場合の副作用の約91%を占めている。そのほか、食欲不振、下痢、嘔気などの消化器症状を示すものが、MMC 併用群、NCS 6,000 u 併用群にそれぞれ1例、2例とみとめられた。しかし、これらの副作用のために注入を10回未満で中止した症例はわずかである。CA 単独にはなく、MMC 併用群では1例が9回で中止、NCS 併用群では2例がそれぞれ6回、4回で中止、CQ 併用群では3例が6回、7回、9回で中止している。

考 察

今回の集計結果からみると、CA 単独投与による有効率48.3% (CR 17.2%) にくらべ、他剤との併用投与症例が、いずれも高い有効率を示している。MMC と併用のものは84% (CR 60%)、NCS と併用 95.5

% (CR 13.6%) などである。併用療法における CA の投与量は単独投与の半量であるので、CA は単独よりも併用療法の方がよいといえる。しかし共同作用 (synergy) があるかどうかは、ほかの薬剤すなわち MMC、NCS の単独投与例が含まれていないので結論づけることはできない。そこで、各抗癌剤の単独投与例についての効果を文献的に検討し参考資料とした。

1. CA 単独の効果 (Table 6)

尾関ら (1976)⁴⁾ は1症例に 60 mg の CA を週3回、計15回投与しているが、無効であったと報告している。使用量をきめる際に、彼らは thio-TEPA の膀胱粘膜よりの吸収率を参考にし、通常使用量の3倍として 60 mg を選んでいるが、その結果からさらに増量して効果を検討する必要性をのべている。広瀬ら (1976)⁵⁾ は9症例に 200~400 mg 週2回で3~10ヵ月投与し、22.2%が有効ないしやや有効であるが著効例はなかったとしている。荻須ら (1976)⁶⁾ は2例に 40~60 mg を週1回で12回以上投与し有効であったとしているが、詳細は不明である。今村ら (1980)⁷⁾ は、CA 単独 400 mg 連日20回投与を12例についておこなっている。1例に完全消失、3例に著明な縮小をみ、33.3%の有効率であったが、MMC 40 mg 注入例の有効率80.0%と比較して低く、CA 単独での抗腫瘍効果は比較的低いとしている。荒木ら (1982)⁸⁾ の報告では30人に CA 400 mg 連日20回投与をおこなって CR

Table 6. Response rate by topical therapy of CA alone and in combination with CA for superficial bladder cancer

groups	study			references			
	No.of cases	response rate	side effects	No.of cases	response rate	side effects	references
CA (400mg)	29	14(48.3%)	1(3.4%)	12	4(33.3%)	-----	7)
				30	10(33.3%)	0	8)
				6	2(33.3%)	-----	29)
MMC (10—40mg)				45	33(73.4%)	34(75.6%)	22)
(20—40mg)				9	7(77.8%)	9(100%)	23)
(10mg)				13	10(76.9%)	-----	24)
(10—20mg)				32	26(82.3%)	32(100%)	25)
(20mg)				50	38(76.0%)	3(6.0%)	26,27)
(20—60mg)				63	37(67.0%)	4(7.0%)	28)
(40mg)				20	16(80.0%)	-----	29)
(20mg)				27	11(40.7%)	-----	29)
CA (200mg) + MMC (20mg)	25	21(84.0%)	10(40.0%)	16	11(68.7%)	2(12.5%)	29)
				6	5(83.3%)	-----	30)
				14	12(85.7%)	-----	31)
NCS (30,000u)				6	0	1(16.7%)	9)
(10,000u)				22	5(23.0%)	10(45.5%)	10)
(6,000u)				11	8(73.0%)	7(64.0%)	11)
CA (200mg) + NCS (4000u)	28	20(71.4%)	1(3.6%)				
CA (200mg) + NCS (6000u)	22	21(95.5%)	5(22.7%)				
CQ (5—10mg)				46	30(65.2%)	5(10.9%)	12)
(10mg)				6	5(83.3%)	2(33.3%)	13)
(10mg)				6	5(83.3%)	1(16.7%)	14)
(5mg)				13	11(84.6%)	3(23.1%)	15)
(1—5mg)				32	14(43.8%)	9(28.1%)	16)
(5—10mg)				13	11(84.6%)	1(7.7%)	17)
(5—7mg)				19	4(21.0%)	7(36.8%)	18)
(5mg)				72	37(51.4%)	34(47.2%)	19)
(5mg)				86	40(46.5%)	-----	20)
(5mg)				10	9(90.0%)	2(20.0%)	21)
CA (200mg) + CQ (10mg)	7	7(100%)	5(71.4%)				

10%を含む33%の有効率であり、MMC, ADM, 5Fu, Futraful, ACNU, CQ, NCS のそれぞれ単独投与の場合と比較している。それによると MMC, ADM, 5Fu より有効率は低いが、MMC などにくらべて局所副作用がないことから、MMC の量をへらして CA と併用することにより局所の副作用をへらして同程度の効果を期待できるのではないかと述べている。

2. NCS 単独の効果 (Table 6)

朝日ら(1979)⁹⁾は6症例に 30,000 U を3日間連続計6回投与しているが、全例無効で1例に強い排尿痛をみとめている。小林ら(1981)¹⁰⁾は22症例で 10,000 U 連日または2～3回/週 計20回投与で有効率23%としているが、このなかの10例(45.5%)に膀胱刺激症状が出ている。和田ら(1981)¹¹⁾は11例に 6,000 U 連日で

5～10回投与により CR はないが PR が73%であり、7例(64%)に刺激症状をみとめている。さらに、注入後に摘出した膀胱を用いて組織内濃度を検討し、健常部より腫瘍部で高濃度の NCS が検出されること、さらに腫瘍部では深部筋層までかなりの高濃度で NCS が浸透していることを示し、効果発現の一要因になっているとしている。

3. CQ 単独の効果 (Table 6)

CQ 単独で検討したものとして小幡ら(1976)¹²⁾(1979)²¹⁾、土田ら(1976)¹³⁾、和志田ら(1977)¹⁴⁾、長山ら(1979)¹⁵⁾、荻須(1979)¹⁶⁾、片海(1979)¹⁷⁾、都田ら(1980)¹⁸⁾、小野ら(1980)¹⁹⁾、武居(1980)²⁰⁾など多くの報告がある。その投与量をみると 5～10 mg/回、10回投与が多い。これらの報告から 5 mg/回投与と 10 mg/回

投与の場合の効果を見ると、一見 dose dependent の傾向があるかのようにであるが、5 mg を3回/週で10回投与の長山ら¹⁵⁾の成績は84.6%の有効率で、10 mg の場合と変わらず、投与量と効果の関係についてははっきりしない。

4. MMC 単独の効果 (Table 6)

志田ら(1967)²²⁾の報告にはじまり、西浦ら(1968)²³⁾、富山(1972)²⁴⁾、今村ら(1974)²⁵⁾、三品ら(1979)²⁶⁾の報告があげられる。それぞれ 10~40 mg/回、連日~2回/週で3~75回多くは10~20回投与とさまざまな投与方法、投与量、投与回数であるが、その成績は73~82%とはほぼ同程度の有効率を示している。三品ら(1975)²⁷⁾、(1979)²⁶⁾の50症例についての報告によると、20 mg を週3回、総計20回で CR 22例44%、PR 16例32%で76%の有効率である。また De Furia(1980)²⁸⁾は、あきらかではないが、dose dependent の傾向がうかがえることを示している。すなわち 20 mg/回/週で総計8回投与の場合60%、30 mg では63%、40 mg では75%、60 mg では83%の有効率である。

5. MMC と CA 併用の効果 (Table 6)

併用結果を報告した吉田ら(1977)²⁹⁾は、MMC 20 mg と CA 200 mg で68.7%の効果をもとめ、MMC 40 mg の80%にはおよびぬまでも、これとはほぼ同様の治療効果がえられたことや、20回を1クールとして1クール以上投与した場合には併用群と MMC 20 mg 単独注入群では有効率に差はないが、腫瘍消失までの MMC 注入総量の比較で、併用群の場合には MMC 単独 20 mg 注入群の約60%だったことより、併用による相加または相乗の効果がみとめられるようだとしている。そのほか浅野ら(1975)³⁰⁾は MMC 20 mg と CA 200 mg 投与で63%の有効率、佐藤ら(1980)³¹⁾は同様の量で85.7%の有効率と報告している。今回のわれわれの成績は84.0%で、ほぼ同様の結果である。

6. 局所刺激症状を中心とした副作用

今回の CA 単独29例のうち1例(3.4%)に頻尿をみとめている。MMC 単独の場合三品ら²⁶⁾は50例中3例(6%)に今村ら²⁵⁾は32例の全例(100%)に膀胱刺激症状をみとめている。ただし今村らの場合、総投与回数は20回で三品らと同じであるが、1日1~2回連日投与をおこなっており、その投与方式の差が副作用の頻度の差に関与していると考えられる。CQ 単独の場合は膀胱刺激症状にとどまらず、ときに出血性膀胱炎や膀胱萎縮など強度の局所症状がみとめられる。その発現頻度は7.7~33.3%とさまざまである^{12~21)}。NCS 単独 6,000 U の場合は63.6%とされている¹¹⁾。MMC と CA を併用した場合、吉田ら²⁹⁾は膀胱刺激症状発

現予防の目的で5~20 mg の dexamethasone の併用をしているが19%の副作用をみとめている。浅野ら³⁰⁾は9%、佐藤ら³¹⁾は28.6%と報告している。今回のわれわれの結果は40.0%と高率にみとめられ、MMC 単独の場合の報告と変わらない。CA と NCS 併用、CA と CQ 併用いずれの場合も NCS または CQ 単剤の副作用とほとんど変わらない。

以上のように今回の検討結果を文献的にえられた単剤使用の効果とくらべると、治療を目的とした膀胱内注入療法において併用療法の方がより効果があるといえるまでにはいたっていない。

膀胱粘膜からほとんど吸収されず、したがって血中濃度も上昇しない、また全身に影響を与えるような副作用でもないという理由で、全身投与の場合とはくらべものにならぬぐらいの大量の抗癌剤が膀胱内注入という形で用いられている。いっぽう、抗癌剤のほとんどが mutagenicity をしめすこともよく知られている^{32,33)}。正常膀胱粘膜に対して影響はないのか、secondary cancer を生ずる危険性はないのか、といった問題点もあることを常に念頭におくべきである。

thio-TEPA は安価で有用な薬剤として欧米では今なお膀胱注入薬剤として主流を占めている。これは低分子であるため膀胱粘膜から吸収され、したがって全身的副作用も12~26%にみられることが知られている。さらに secondary cancer の例として、表在性膀胱腫瘍に対して7年間で935 mg の thio-TEPA 注入を受けた77歳の女性が2年後に急性骨髄性白血病になったという報告³⁴⁾がある。

結 語

京都大学、京都府立医科大学およびその関連病院をふくめた7機関より得た多発性表在性膀胱腫瘍111症例について、CA および CA と MMC または NCS または CQ との併用による治療効果を検討した。

1) CA 400 mg 投与29例の有効率は48.3%、CA 200 mg および MMC 20 mg 併用投与25例の有効率は84.0%、CA 200 mg および NCS 4,000 U 併用28例は71.4%、CA 200 mg および NCS 6,000 U 併用22例は95.5%、CA 200 mg および CQ 10 mg 併用7例は100%の有効率を示し、いずれの場合も併用療法がCA 単独よりよい結果である。しかし MMC、NCS、CQ の単独投与の場合が検討されていないため、併用療法が有用であると結論づけることはできない。

2) 初発症例、再発症例別にみた有効率にはほとんど差をみとめない。

3) 副作用はいずれも局所刺激症状で、全身障害を示

すものはない。CA 単独の場合は3.4%, CA に CQ を併用した場合がもっとも高く71.4%である。MMC との併用では40.0%, NCS 4,000 U との併用は3.6%, NCS 6,000 U との併用の場合は22.7%であった。

文 献

- 1) Veenema RJ, Dean AL Jr, Roberts M, Fingerhut B, Chowhury BK and Tarassoly H: Bladder carcinoma treated by direct instillation of thio-TEPA. *J Urol* **88**: 60~63, 1962
- 2) Pavone-Macaluso M and Ingargiola GB: Local chemotherapy in bladder cancer treatment. *Oncology* **37**: suppl 1 71~76, 1980
- 3) Koontz WW Jr: Intravesical chemotherapy and chemoprevention of superficial, low grade, low stage bladder carcinoma. *Seminars in Oncology* **6**: 217~219, 1979
- 4) 尾関全彦・田崎 寛：膀胱腫瘍に対するキロサイドの膀胱内注入療法. *新薬と臨床* **25**: 1411~1417, 1976
- 5) 広瀬欽次郎・今尾貞夫・塩川英二：膀胱腫瘍に対する cytosine arabinoside 局所注入療法. *臨床と研究* **53**: 2185~2188, 1976
- 6) 荻須文一・石川文易・寛 英雄：膀胱腫瘍に対するシトシンアラビノサイド（キロサイド）の膀胱内注入療法. *新薬と臨床* **25**: 435~438, 1976
- 7) 今村一男・吉田英機・桧垣昌夫・小川 肇：表在性膀胱腫瘍に対する cytosine arabinoside 単独注入療法の効果について. *癌と化学療法* **7**: 1244~1249, 1980
- 8) Araki H, Mishina T, Miyakoda K, Fujiwara T and Kobayashi T: Cytosine arabinoside bladder instillation therapy for bladder tumors. *Tohoku J exp Med* **136**: 23~28, 1982
- 9) 朝日俊彦・池 紀征・高木 均・棚橋豊子・陶山文三・藤田幸利・大森弘之・松村陽右・西 光雄：Neocarzinostatin による膀胱癌の治療. *西日泌尿* **41**: 91~94, 1979
- 10) 小林徳朗・三品輝男・都田慶一・荒木博孝・藤原光文・前川幹雄・海法裕男：Neocarzinostatin 膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **27**: 1103~1107, 1981
- 11) 和田誠次・西尾正一・前川正信・川喜多順二・中西純造：膀胱癌に対するネオカルチノスタテン（NCS）の膀胱腔内注入の経験. *泌尿紀要* **27**: 213~218, 1981
- 12) 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**: 761~766, 1976
- 13) 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**: 263~272, 1976
- 14) 和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝・渡 伸三：膀胱腫瘍に対する carboquone の膀胱内注入療法—組織学的ならびに電子顕微鏡的検討—. *泌尿紀要* **23**: 567~583, 1977
- 15) 長山忠雄・宮内武彦：多発性再発膀胱腫瘍に対するカルボコンの膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **25**: 633~641, 1979
- 16) 荻須文一：膀胱腫瘍に対するカルバジールキノン（エスキノン）の膀胱内注入療法. *泌尿紀要* **25**: 215~222, 1979
- 17) 片海七郎：膀胱腫瘍に対するカルボコンの膀胱内注入療法. *新薬と臨床* **28**: 887~890, 1979
- 18) 都田慶一・三品輝男・荒木博孝・藤原光文・小林徳朗・前川幹雄：膀胱癌に対する carboquone 膀胱内注入と FT 207 および OK-432 投与の併用効果について. *西日泌尿* **42**: 705~713, 1980
- 19) 小野 浩・広本宣彦・中津 博・碓井 亜・藤井元広・相模浩二・畑地康助・鵜飼麟三・仁平寛己・福重 満・平山多秋・松本 暁・梶尾克彦・白石恒雄・林睦雄：膀胱腫瘍に対する Carboquone 膀胱腔内注入療法の基礎的、臨床的検討. *泌尿紀要* **26**: 619~627, 1980
- 20) 武居哲郎：糖負荷 併用 による Carboquone 膀胱内注入療法. *西日泌尿* **43**: 221~222, 1981
- 21) 小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良・本多靖明：膀胱腔内注入による Carboquone の抗腫瘍効果. *癌と化学療法* **6**: 1111~1115, 1979
- 22) 志田圭三・洞口龍夫・篠崎忠利・ほか：膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの腔内注入療法（第1報）. *新薬治験* **21**: 1057~1058, 1967
- 23) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・田原達雄・水谷栄之・河田幸道・島野栄一郎・宮村隆三・高崎悦司：膀胱癌再発に対する Mitomycin C 膀胱内注入の効果（予報）. *医学のあゆみ* **65**: 637~643, 1968
- 24) 富山哲郎：膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. *日泌尿会誌* **63**: 497~518, 1972
- 25) 今村一男・吉田英機・中野博行・ほか：膀胱腫瘍に対するマイトマイシンCの膀胱内注入療法の検討. *泌尿紀要* **20**: 33~38, 1974

- 26) 三品輝男・都田慶一・荒木博孝・ほか：膀胱癌—膀胱内注入療法—。日癌治 14: 206~207, 1979
- 27) Mishina T, Oda K, Murata S et al: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol 114: 217~219, 1975
- 28) DeFuria MD, Bracken RB, Johnson DE, Soloway MS, Merrin CE, Morgan LR, Miller HC and Crooke ST: Phase I-II study of mitomycin C topical therapy for low grade, low stage transitional cell carcinoma of the bladder: An interim report. Cancer Treat rep 64: 225~230, 1980
- 29) 吉田英機・斉藤豊彦・池内隆夫・丸山邦夫・今村一男：表在性膀胱腫瘍に対する mitomycin C と cytosine arabinoside の併用注入療法。泌尿紀要 23: 51~57, 1977
- 30) 浅野美智雄・三方律治・鈴木 徹・塩谷 尚：膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよびキロサイドの膀胱内注入療法。臨と研 52: 2488~2491, 1975
- 31) 佐藤 仁・黛 卓爾・鈴木孝憲・小屋 淳・古作望・熊坂文成・志田圭三：膀胱腫瘍に対する Mitomycin C および Cylocide (cytosine arabinoside) の膀胱内併用注入療法。癌と化療 7: 1250~1255, 1980
- 32) Pak K, Iwasaki T, Miyakawa M and Yoshida O: The mutagenic activity of anticancer drugs and the urine of rats given these drugs. Urol Res 7: 119~124, 1979
- 33) 朴 勺・宮川美栄子・吉田 修：抗がん剤および抗がん剤投与ラット尿の突然変異誘起性に関する研究(補遺)。泌尿紀要 26: 813~817, 1980
- 34) Cabot RC, Scully RE, Galdabini JJ and McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital, weekly clinicopathological exercises. The New Eng J Med 29: 102~107, 1977

(1982年10月25日受付)