

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

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・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

ANTI-TUMOR EFFECT OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF MITOMYCIN C COMBINED WITH CYTOSINE ARABINOSIDE

Minoru MATSUDA, Kiyomi MATSUMIYA, 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)

The anti-tumor effect of twice a week instillation of 30 mg mitomycin C combined with 200 mg cytosine arabinoside dissolved in 30 ml saline was studied in 37 bladder tumor patients. Endoscopic or histological disappearance of the tumor was observed in 19 cases, average instillation being 16.4 times. Small (less than 1 cm in diameter), low grade, low stage and villous-surfaced tumors were more sensitive to this therapy. Further more, in the cases showing a complete response, frequency of the intravesical tumor recurrence significantly decreased compared with the cases showing no response. The clinical results of this therapy are compared mainly with those of TUR performed at our hospital, and the usefulness and clinical limitation of this kind of management in the treatment of bladder tumors are discussed.

Key words: Bladder tumor, Instillation therapy, Mitomycin C, Cytosine arabinoside

は じ め に

分化度の高い、表在性膀胱腫瘍の治療法として、当科では現在経尿道的電気切除（TUR）を第1選択としているが、結果的にみて、5年相対生存率が95%を越える事実よりみても妥当なものと思われる¹⁾。しかしながら、なんらかの要因により手術的治療が不都合な場合には第2の手段として抗癌剤による膀胱内注入療法や放射線治療が選択される機会もときに存在する。本報告は当科において過去に施行された抗癌剤の腔内

注入による膀胱腫瘍の治療成績を述べ、さらにその治療法の問題点につき考察してみたものである。

対 象 症 例

1975年3月より1982年7月の7年4カ月の期間に以下の薬剤による注入治療が試みられた膀胱腫瘍症例は35例であり、うち2例にはおのおの2回の注入治療が施行されたため、のべ37症例となる。以下この37例につき臨床像をのべる。

年齢は42歳より87歳におよび、平均年齢は62.2歳、男女比は31:6と男子に多い。腫瘍の経過よりみると、初発腫瘍7例、再発腫瘍30例である。内視鏡的に

* 現：箕面市立病院泌尿器科

確認された腫瘍数では、単発性腫瘍19例、多発性腫瘍18例であり、大きさは（多発性の場合には主腫瘍の大きさ）、小（1 cm 以下）29例、中（1 cm～3 cm）7例、大（3 cm 以上）1例と大部分が小さな腫瘍が対象となっている。発生部位は、多発性腫瘍があるため、重複があるが、側壁20例、後壁11例、頸部4例、前壁2例、頂部2例、三角部1例であった。主腫瘍の内視鏡的形態は、有茎性のもの（E-1型と記す）16例、腫瘍基底部の径と高さがほぼひとしく、円柱状を呈するもの（E-2型と記す）13例、腫瘍の高さに比し基底部の径が大きく、ピラミッド状ないし円墳状のもの（E-3型と記す）8例であった。また表面の性状よりみて、シダの葉様の構造にみえるもの（villousと記す）30例であり、それ以外のもの（non-villousと記す）7例であった。

病理組織学的悪性度は、最終的に low grade と確認されたもの9例、膀胱鏡所見や、注入以前の経過より low grade と推定されるもの12例、high grade と確認されたもの8例、high grade と推定されるもの1例であり、他の7例では結果的にこの判断が不可能であった。

臨床的腫瘍深達度は low stage (T₂ まで) 31例、high stage T₃ 以上) 3例、判定困難3例と、大部分 low stage の腫瘍が治療対象となっていた。

治 療 方 法

使用薬剤は mitomycin C (MMC) 20 mg, cytosine arabinoside (CA) 200 mg の併用であり、これらを生理食塩水 30 ml に溶解、週2回の間隔で8～10回の注入を一応の原則としたが、注入回数は各症例において4～33回の幅をもって異なっており、平均13.5回の注入回数となっている。3回以下の注入しか施行されなかった症例は今回の検討より除外されている。またこのうち8例では、6,000 U の urokinase が併用注入されている。なお、注入療法後に施行された処置は、処置の必要がなかったもの13例、TUR 18例、膀胱全摘除術4例、放射線治療1例、全身性化学療法1例であった。

治療効果の判定

治療効果の判断は、(1)内視鏡的に腫瘍が完全に消失（E-CR と記す）、(2)内視鏡的には膀胱粘膜の異常が残存するが、この部分の切除をおこなった結果、腫瘍の残存が認められないもの（H-CR と記す）、のいずれをも有効と判断した。注入療法途中で部分的な縮小をみた症例もあるが、このような症例には注入がくり

返し施行され、上記基準で有効と判断される状態にもちこまれた場合と、引きつづく注入あるいは経過観察により、短時日のうちに増大傾向や、腫瘍の新発生をみた場合があり、最終的には部分的効果と判断された症例はなく、前記(1)または(2)以外はすべて無効（NR と記す）と判断した。

結 果

1 治療成績

最終的な治療成績は E-CR 13例、H-CR 6例、NR 18例であり、51%の腫瘍で注入療法が有効であったと判断された。以下この治療効果と腫瘍の性状につき検討した結果を述べる（Table 1）。

a) 腫瘍の数

単発性では18例中11例（61%）に有効であったが多発性では19例中8例（42%）と有効率がやや低いようである。しかし統計的な有意差はない（ χ^2 検定 $P>0.1$ ）。

b) 腫瘍の大きさ

1 cm 以下の小さな腫瘍では29例中17例（59%）と比較的高い有効率を示すが、1 cm～3 cm の腫瘍は7例中2例（29%）と有効率は低く、3 cm 以上の腫瘍は1例で試みられたが無効の結果であった。

1 cm 以下とそれ以上の腫瘍の間での有効率の差は χ^2 検定で $0.05<P<0.1$ の危険率で有意である。

c) 初発腫瘍と再発腫瘍

初発腫瘍は7例中2例（29%）にしか効果がみられなかったが、再発腫瘍では30例中17例（57%）に有効であった。しかし統計学的有意差はない（ χ^2 検定 $P>0.1$ ）。

d) 腫瘍の grade

low grade では22例中14例（64%）が有効であったが、high grade の腫瘍9例には有効例はみられなかった。この差は統計学的に有意である（ χ^2 検定 $P<0.05$ ）。

e) 腫瘍の stage

low stage では31例中18例（58%）に有効であったが、high stage の3例はいずれも無効の結果であった。この差は χ^2 検定 $0.05<P<0.1$ の危険率で有意である。

f) 内視鏡的形態

E-1 型では16例中8例（50%）、E-2 型、E-3 型では21例中11例（52%）とほぼ同様の効果を示した（ χ^2 検定 $P>0.1$ ）。

g) 表面の性状

villous な構造を呈する腫瘍では30例中18例（60%）に有効であったが、non-villous な表面をもつ腫瘍で

Table 1. 腫瘍の性状と治療効果

	CR		CR計	NR	有効率(%)	χ^2 テスト
	E-CR	H-CR				
腫瘍数						
単発	9	2	11	7	61.1	N.S.
多発	4	4	8	11	42.1	
腫瘍の大きさ						
≤ 1 cm	11	6	17	12	58.6	1 cm以下とそれ 以上の間で 0.05<P<0.1
1 cm—3 cm	2	0	2	5	28.6	
≥ 3 cm	0	0	0	1	0	
腫瘍の経過						
初発	1	1	2	5	28.6	N.S.
再発	12	5	17	13	56.7	
悪性度						
low grade	11	3	14	8	63.6	P<0.05
high grade	0	0	0	9	0	
不明	2	3	5	1		
深達度						
low stage	13	5	18	13	58.1	0.05<P<0.1
high stage	0	0	0	3	0	
不明	0	1	1	2		
腫瘍形態						
E-1型	7	1	8	8	50.0	N.S.
E-2型	4	3	7	6	53.8	
E-3型	2	2	4	4	50.0	
腫瘍表面						
villous	13	5	18	12	60.0	0.05<P<0.1
non-villous	0	1	1	6	14.3	

は7例中1例(14%)にしか有効例はみられず、この差は χ^2 検定で $0.05<P<0.1$ の危険率で有意であった。

h) 注入回数

有効例に対する平均注入品数は16.4回であるが、無効例では10.7回とほぼ1クールで注入が中止されている。このことは実際に有効の結果を得るには10回程度の注入では不十分であることを示している (Table 2)。

Table 2. 注入回数と治療効果

注入回数	CR		NR	計
	E-CR	H-CR		
4回	0	0	3	3
5～8回	2	1	5	8
9～16回	5	2	7	14
17回以上	6	3	3	12
計	13	6	18	37

(CR例に対する平均注入回数 16.4回)
(NR例に対する平均注入回数 10.7回)

以上の結果より、小さな、low grade、low stageの表面が villous な腫瘍ではそれ以外の腫瘍に比し、

より高い治療効果が得られると結論できるであろう。

2 腔内再発におよぼす効果

腫瘍に対し注入治療施行後にみられる腔内再発の状態を検討した。この点に関し検討可能であった症例は24例にしかすぎないが、除外した13例の理由は、tumor freeの状態となった後に再発予防を目的とした注入が施行されたもの7例、膀胱部への放射線治療が施行さ

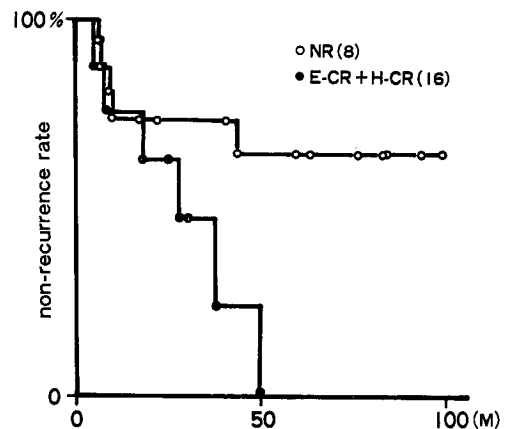


Fig. 1. 注入療法後の腔内非再発率

れたもの1例, 膀胱全摘除術が施行されたもの4例, 全身性化学療法が施行されたもの1例が存在していたためである。

Fig. 1 に Kaplan-Meier 法により算出した注入治療後の非再発率を示した。非再発率は注入有効症例では非常に高く, 50ヵ月でなお64.5%の非再発率を保っている。無効症例では逆に非再発率は低く, 50ヵ月で0%となっている。しかし, 一般化 Wilcoxon 法による統計学的検討では, 危険率0.1でみてもこれら2群の差は有意なものではない。

さらに上記検討対象となった24例中, 注入療法が初回治療であった4例を除く20例につき, 注入前後での腫瘍発生頻度をつぎのような方法で比較した。

a) 注入前の腫瘍発生頻度

初発腫瘍治療より注入療法施行までの期間にみられた再発腫瘍の回数を回/期間であらわす。この回数には初発腫瘍は含めなかったが, 注入治療の対象となった腫瘍は含まれている。

b) 注入後の腫瘍発生頻度

注入治療後の経過観察期間中の再発回数を回/期間であらわす。ただし, 注入前の再発回数の中に注入治療の対象となった腫瘍が含まれているため, 注入後に再発をみた症例では最終腫瘍発生時をもって観察期間とし, その後の経過観察期間は考慮しなかった。

検討対象症例の注入前後の総再発回数を総観察期間で除し比較すると, 治療前は0.57回/patient year であり治療後は0.16回/patient year と発生頻度はかなり減少している。注入療法により目的腫瘍の E-CR または H-CR が得られた症例では, 治療前0.58回/patient year であったものが, 治療後0.08回/patient year といちじるしく減少した反面, NR の効果しか得られなかった場合には0.55回/patient year の頻度が0.35回/patient year と軽度の減少にとどまっていた。CR 例, NR 例での注入治療後の再発頻度の減少の割合は $d/Sd=6.3$ と $P<0.01$ の危険率で有意である (Table 3)。

考 察

膀胱内再発防止のためではなく, 腫瘍そのものの治療を目的とした腔内注入療法は, これまでおもに

thio-Tepa, MMC, adriamycin を中心として試みられており, また少数例ではあるが neocarcinostatin, carbazyl quinon, aclacinomycin, ACNU, bleomycin, 5-fluorouracil, FT-207 などの薬剤による効果の報告もある。最近ではこれらの併用による効果も検討されつつある。これらの治療成績に関しては, 治療対象, 用量, 投与方法, 判定法などが一定せず, 報告により相異があるが, MMC 単独では69~77%²⁻⁷⁾ thio-Tepa では55~70%⁶⁻⁹⁾, adriamycin では60~72%¹⁰⁻¹²⁾, CA では33~48.3%¹³⁻¹⁵⁾ というような有効率が報告されており, また今回著者がおこなった MMC と CA の併用注入成績も60~86%という有効率が示されている¹⁵⁻¹⁸⁾ これらの報告からもあきらかであるが, 一般的には CA による単独注入による成績があまり良いものではないこと, しかし MMC と CA によりある程度の併用効果も考えられるとの評価がなされつつあり, それを裏付けるような実験的研究もある¹⁹⁾。また CA は, 単独では余り効果を示さない neocarcinostatin と併用すれば73%の有効率を挙げうるとの報告もみられる²⁰⁾。

しかしながらここに述べた MMC+CA の併用注入による治療経験では, たとえ low grade の腫瘍のみをとりあげても64%の有効率しか得られず, すでに TUR その他の膀胱保存的処置法が存在する現状に照らしてみると, 余り満足されるものではなかった。以下この結果をもとに MMC+CA による腔内注入療法が, 膀胱腫瘍の治療法の中でどのような意義をもつものかにつき, とくに TUR との比較を中心に考察してみたい。

1 腫瘍の除去

肉眼的に認識することが不可能, あるいは困難な腫瘍は別として, TUR による腫瘍切除は, 術者の技術にもよるであろうが, 適応さえ誤らなければかなり確実におこなわれうると思われる。これに反し, 注入療法ではすでに述べたように最終的に腫瘍残存となることが約半数存在することを覚悟しなくてはならない。他方, 手術では麻酔にともなう, あるいは手術そのものの危険性が, 低いとは言え, 必ず随伴するが, 現在の手術管理の水準よりみて, 危険度が高く, TUR が不能とされる症例はきわめて少ないであろう。さら

Table 3. 注入療法施行前後での再発頻度

	注入前	注入後
全例	40回/839ヵ月 (0.57回/年)	9回/679ヵ月 (0.16回/年)
CR 例	30回/619ヵ月 (0.58回/年)	3回/475ヵ月 (0.08回/年)
NR 例	10回/120ヵ月 (0.55回/年)	6回/204ヵ月 (0.35回/年)

に TUR による治療成績は再発の問題は残るものの low grade あるいは low stage であれば 5 年相対生存率が 95% 以上であることは十分に認識する必要がある¹⁾。

2 治療後の腔内再発におよぼす効果

注入により CR の結果が得られた場合には、その後の再発頻度は非常に少なくなり、この点は注入療法の非常に有意義な点であると認められる。しかしながら NR の結果となった場合にはその後の再発を抑制することができず^{4,8)}、また CR 例での再発抑制効果は、それらの症例をまず TUR にて治療し、その後注入を予防的意味、あるいは不可視の腫瘍をさらに治療する目的で施行していたならば、ほぼ同じ再発抑制効果が得られたであろうと推定される。また carbazil quinon を注入に用いた報告ではあるが、注入療法が有効であった場合でもその後約 40% に再発がみられたとの報告もあり²¹⁾、薬剤によっては注入による腫瘍の縮小あるいは消失が必ずしも再発抑制効果をともなうものではないことにも留意する必要がある。

3 臨床研究としての注入療法

MMC+CA による注入治療後にみられる腔内再発頻度の減少は、腫瘍そのものに感受性のある薬剤を使用してはじめて再発予防効果も認められると解釈しうる。この事実はまた、内視鏡では認識しえない、おそらく TUR では残存すると思われる腫瘍が、注入により目的とする腫瘍とともに治療されていることを示唆しているものと理解される。このことから、膀胱腫瘍治療上大切な問題である再発予防に、より有効な薬剤を見出すための手段のひとつとして既存の腫瘍に対し注入治療をおこないその反応を観察することは容認しうる。しかしながら膀胱腫瘍の再発、多発の問題に関しては、時間的意味も含め、膀胱粘膜の広汎な field change として理解する意見や、尿中での initiator, promoter の存在も示唆されることから、不可視ではあるが現に存在する腫瘍とともに治療し、再発を予防するという考え方よりも、かつて試みられた β -glucuronidase inhibitor のような、真に合理的な再発予防を目的とする処置方法の研究を進める方が大切であろう²²⁾。

また現在多くの泌尿器科医を悩ませているいわゆる進行した膀胱腫瘍に対する、より良い化学療法を開発するために、注入による腫瘍の反応の結果を応用しようとする考え方もあるかもしれない。しかし周知のように、薬剤使用量が、注入療法と全身投与では非常に異なることや、たとえば注入ではかなり高い有効率が得られる MMC が進行した膀胱腫瘍に対する全身投

与では決して良好な有効率を挙げえないこと、あるいは逆に全身投与で有効率の高いプラチナ製剤が、注入療法では不良の結果を示すとの報告²³⁾を考えあわせると、この点からみても臨床研究としての注入療法の意義には限界があると考えざるを得ない。

4 副作用

麻酔、手術手技上の問題、あるいは適応症例の選択を誤らなければ、TUR による副作用は余り目立ったものではないと考えられる。いっぽう、注入療法でも、今回用いた MMC および CA のいずれも経膀胱的吸収はほとんどなく^{3,24)}、全身的な副作用は今回対象症例のなかで、調べた範囲内では認められなかった。膀胱刺激症状は軽度のものが 3 例に認められたが、注入を中止せざるをえない程度のもではなかった。しかし、注入療法も選択薬剤によっては経膀胱的吸収により骨髓機能障害その他の副作用をもたらすものもあり、また局所刺激症状が激しく、注入後に萎縮膀胱の状態となるような症例が MMC を使用してでさえも存在することも知られている²⁵⁾。またすでに多くの研究者が指摘しているように抗癌化学療法剤が持つ carcinogenicity に関しては十分な配慮が必要であろう^{3,15)}。

副作用とはやや異った問題かもしれないが、TUR では腫瘍切除の際に腫瘍細胞をリンパ行性あるいは血行性に全身播種せしめる可能性がある。著者はこの点は注入療法では余り問題にならない大きな利点のひとつと考えているが、むしろこの問題は切除方法の工夫、adjuvant chemotherapy の研究、あるいはレーザーを用いた phototherapy に新たな活路を見出しうるのではないかと考えている。

5 上皮内癌に対する注入療法

いわゆる膀胱上皮内癌 (Tis) の治療法として、著者の教室では早期の膀胱全摘除術を原則として治療しているため、注入療法による処置は非常に少ないのが現状である。しかしながらすでに述べたように、注入治療後の腫瘍再発頻度は、既存腫瘍に対し有効であった場合に大きく減少するという事実や、異論もあるが上皮内癌に対する MMC³⁾ や adriamycin²⁶⁾ の有効性を説く報告もあり、さらに追究する価値があるのかもしれない。もちろんその追究に際しては薬剤の作用機序や、時間、濃度、感受性の問題、あるいは体液とは異なった pH や、薬剤の作用に対する inhibitor が存在するかもしれない膀胱内という環境条件下での有効性の問題などを十分に検討しつつ進めてゆかねばならないであろう²⁷⁾。またこの時には温熱療法、水圧療法、放射線療法の併用や、coagulum をはじめとする

注入方法の工夫も考えてみなければならない^{28,29)}。

再発予防を目的とする注入以外の注入療法の意義は、治療として、あるいはTURの適応拡大のための前処置としてあるいは止血を目的として、などが挙げられているが、以上考察してきたように、今回の注入療法の経験からは、これを膀胱腫瘍の治療の大きなひとつの柱とするには疑問が多いと言わざるをえない。ただし、いわゆる上皮内癌に対しては今後も検討の余地が残されていると考える。さらに付記すれば、再発予防を目的とする注入療法は、すでに報告されているような良好な結果、および、現在のところ、前述した真の意味での再発予防の適確な方法が存在しないことより、その意義は評価しうるものと思っている。当科において施行された再発予防目的の注入療法の成績については稿を改めて詳述したい。

ま と め

37例の膀胱腫瘍に対しMMC 20 mg+CA 200 mg/30 ml salineの注入療法をおこない、平均13.5回の注入により18例(51%)において、内視鏡的にあるいは組織学的に腫瘍の消失をみた。腫瘍の性状でみると、小さな、low grade, low stage, 表面が villous な腫瘍がより高い有効率を示した。また注入治療が有効であった症例は、無効であった場合に比し膀胱内再発頻度が著明に減少した。

以上の注入療法の成績をもとに、おもにTURによる治療と比較検討し、本療法の意義と限界につき考察した。

文 献

- 1) 園田孝夫・古武敏彦・長船匡男・中村隆幸・板谷宏彬・松田 稔・宇佐美道之・石橋道男・清原久和・中野悦次・黒田昌男・三木恒治・佐川史郎・高羽 津：膀胱癌治療の進歩，手術療法．癌の臨床 26：752～758，1980
- 2) Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H, Hori Y and Takahashi T: Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol 116: 217～219, 1975
- 3) Soloway MS, Murphy WM, DeFuria D, Crooke S and Finebaum P: The effect of mitomycin C on superficial bladder cancer. J Urol 125: 646～648, 1981
- 4) 志田圭三・島崎 淳・高橋博明・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 16：737～744，1970
- 5) 瀬川昭夫・深津英捷・早瀬喜正・西川源一郎・千田八郎：膀胱腫瘍の研究：第2報，膀胱腫瘍の化学療法，特に抗癌剤の膀胱内注入療法の検討．泌尿紀要 26：155～166，1980
- 6) 大井好忠：制癌剤膀胱内注入療法の抗腫瘍効果．西日泌尿 38：233～235，1976
- 7) 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
- 8) Nocks BN, Nieh PT and Prout GR Jr: A longitudinal study of patients with superficial bladder carcinoma successfully treated with weekly intravesical Thio-TEPA. J Urol 122: 27～29, 1979
- 9) Koontz WW, Prout GR Jr, Smith W, Frable WJ and Minnis JE: The use of intravesical Thio-TEPA in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. J Urol 125: 307～312, 1981
- 10) 尾崎雄治郎：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法，その1．主として臨床成績の検討．日泌尿会誌 68：934～944，1977
- 11) 佐々木秀平・高橋崎三・湊 修嗣・小倉裕幸・瀬尾喜久雄・鈴木信行・松井繁和・藤塚 勲・青木光・安達雅史・榊原敏文・小池博之・鈴木 安・川村繁美・久保 隆：膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法．泌尿紀要 27：1109～1117，1981
- 12) 松村陽右：早期癌に対する制癌剤膀胱注入療法．西日泌尿 43：218，1981
- 13) 今村一男・吉田英機・松垣昌夫・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 7：47～52，1980
- 14) 荒木博孝・三品輝男・都田慶一・前川幹雄・藤原光文：Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法．西日泌尿 43：53～58，1981
- 15) 吉田 修・宮川美栄子・渡辺 決・三品輝男・小林徳朗・中川清秀・福山拓夫・小倉啓司・上山秀麿・伊藤 担・平竹康祐・福田豊史・田端義久・古澤太郎・岡村和弘・内田 睦・前川幹雄・海法裕男・田中重喜：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．泌尿紀要 29：357～364，1983

- 16) 佐藤 仁・黛 卓爾・鈴木孝憲・小屋 暢・古作 望・熊坂文成・志田圭三：膀胱腫瘍に対する Mitomycin C および Cytosine Arabinoside の膀胱内併用注入療法。癌と化学療法 7：1250～1255, 1980
- 17) 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
- 18) 加藤廣海・多田 茂・斎藤 薫・山崎義久・朴木 繁博・池部英夫・鈴木紀元・浜野耕一郎・堀内英輔・森下文夫・栃木宏水・浦田英男・米田勝紀・前田 真・田島和洋：膀胱腫瘍に対する MMC および Cytosine Arabinoside の膀胱内注入療法。泌尿紀要 24：595～608, 1978
- 19) 香川 征・矢野五月：近交系 ACI/N ラット膀胱腫瘍における化学療法の検討，主に併用療法の検討。西日泌尿 38：651～659, 1976
- 20) 上山秀麿・小松洋輔・伊東三喜雄・伊藤 担・深見正伸・田中陽一・岡村康彦：キロサイドおよびネオカルチノスタチン併用による膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の経験。新薬と臨床 31：978～984, 1982
- 21) 長山忠雄・宮内武彦：多発性，再発性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
- 22) Ichikawa T and the Japan Reserch Group of Bladder Carcinoma.: Clinical application of 2,5-di-O-acetyl- β -D-glucaro-(1 $\rightarrow$ 4)(6 $\rightarrow$ 3)-dilatone (SLA) to the bladder tumor, with special reference to its effect on frequency of tumor recurrences. J Urol 108: 571～576, 1972
- 23) Blumenreich MS, Needles B, Yagoda A, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. Cancer 50: 863～865, 1982
- 24) 河村信夫：膀胱の薬剤透過性に関する研究，マイトマイシンCの透過性について。臨泌 33：261～264, 1979
- 25) Wajzman Z, McGill W, Englander L, Huben RP and Pontes JE: Severely contracted bladder following intravesical mitomycin C therapy. J Urol 130: 340～341, 1983
- 26) Jakse G, Hofstädter F and Marberger H: Intracavitary doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder. J Urol 125: 185～190, 1981
- 27) Jauhiainen K, Kangas L, Nieminen A-L, Kämpylä H and Alfthan O: Optimising mitomycin C activity during intravesical instillation. Urol Res 11: 59～62, 1983
- 28) 土居 淳・山際健司・線崎教哉・山田陽弘・田中美治・大川順正：水圧効果を利用した Adriamycin 膀胱内注入療法の臨床的並びに実験的検討。日泌尿会誌 69：1068～1078, 1978
- 29) 並木幹夫・伊東 博・吉岡俊昭・板谷宏彬：膀胱腫瘍に対する Coagulum Instillation. 日泌尿会誌 72：1045～1055, 1981

(1984年2月21日受付)