

Acridine orange 蛍光度からみた膀胱腫瘍の予後

市川 碩夫

信州大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 小川秋實教授)

Acridine Orange Fluorescence in Relation to the Prognosis of Bladder Tumor

Sekio ICHIKAWA

Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Akimi OGAWA)

The prognostic significance of acridine orange fluorescence in bladder tumor is evaluated with a long-term follow-up study. The study group comprised 69 patients with bladder tumor who had at first been thought able to have a curable operation. Tumor tissues obtained at operation or by biopsy were examined with acridine orange fluorescent staining after the method of Bertalanffy and were classified into strong and weak fluorescence. The intensity of the fluorescence was found to be nearly in proportion to the histological grade and clinicopathologic stage of the tumor. Follow-up of the 69 patients for up to 10 years after the operation showed that the patients with weak fluorescence (37 cases) significantly survived those with strong fluorescence (32 cases). Survival rates of the patients with weak fluorescence were almost equal to those of the patients with low grade tumor and those of the patients with low stage tumor. Likewise, little difference was found among survival rates of the patients with strong fluorescence, those of the patients with high grade tumor and those of the patients with high stage tumor. Twenty patients in whom the fluorescence was disproportionate to the grade of tumor showed a relatively low cancer mortality; in particular, out of 12 patients with high grade tumor of weak fluorescence only one died of cancer. It is suggested that acridine orange fluorescent staining is useful as a supplementary method for judging the prognosis of bladder tumor. *Shinshu Med. J.*, 31: 529-538, 1983

(Received for publication July 11, 1983)

Key words : bladder tumor, fluorescence microscopy, nucleic acid

膀胱腫瘍, 蛍光顕微鏡, 核酸

I 緒 言

膀胱腫瘍の治療にさいしては、発生した腫瘍の悪性度を正しく判定し、悪性度の高いものに対しては集学的な積極的治療を行うことが予後向上のために必要である。悪性度の判定は、通常は組織学的検索で行われ、おおむね満足できるが、なかには臨床経過が組織学的

悪性度と一致しない症例がある。そのため、腫瘍の生物学的悪性度をより正しく判定する方法が望まれる。

細胞化学的に悪性か否かを判定する方法として、1962年 Bertalanffy は、acridine orange 蛍光染色を利用する方法を報告したが¹⁾、これは悪性細胞での核酸合成の亢進を蛍光発色の色調で判定する方法である。著者はこの方法を応用して膀胱腫瘍の組織化学的

Table 1 Classification of the patients by the grade and stage of tumor and treatment modality

grade treatment	stage				
	Ta	T1	T2	T3a	T3b
1 TUR, TUC open resection partial cystectomy	7	5 5 (Rn 1) 8 (Rn 2) (Co 3)	2 6 (Rn 2)		
2 TUR, TUC open resection partial cystectomy		1 2 (Rn 1) 7 (Rn 1) (Co 2)	1 1 (Rn 1) 8 (Rn 2) (Co 3)	5 (Rn 1) (Co 1)	1 (Co 1)
3 TUR, TUC open resection partial cystectomy			1 (Rn 1) 3	3*(Rn 2) (Co 1)	3**(Co 1)

Open resection : tumor resection through cystotomy, remarks in parenthesis : combined treatment and number of patients, Rn : radon seeds implantation, Co : ⁶⁰Co irradiation,

* Including 2 cases of squamous cell carcinoma,

** Including a case of squamous cell carcinoma and a case of anaplastic carcinoma

悪性度を判定し、治療の遠隔成績と対比して、その予後判定上の意義について検討したので報告する。

II 方 法

A 対象患者

1965年1月から1969年1月までの4年間に信州大学医学部泌尿器科で治療を行った膀胱腫瘍患者のうち、初回治療時には治癒的に腫瘍を切除したと考えられた69例を対象とした。対象例の性別は男56名、女13名、年齢21~77歳(平均58.5歳)、腫瘍組織型は、移行上皮癌65例、扁平上皮癌3例、未分化癌1例であった。組織学的な悪性度(grade)および浸潤度(stage)は、日本泌尿器科学会膀胱癌取扱い規約²⁾にしたがって分類した。

治療法は、TUR(経尿道的腫瘍切除)またはTUC(経尿道的腫瘍凝固)14例、膀胱切開腫瘍切除12例(うち4例にRn針打込み併用、1例に⁶⁰Co照射併用)、膀胱部分切除術43例(うち10例にRn針打込み併用、11例に⁶⁰Co照射併用)で、grade・stage別・治療法別の症例数はTable 1に示す。

膀胱内再発の有無は、術後3ないし6カ月ごとに膀胱鏡検査を行って判定した。

B 組織検査

1) 手術時に採取した腫瘍組織を厚さ約5mm程度の切片とし、速やかに80%エタノールで約12時間固定、内視鏡的に採取した小さな腫瘍組織は同様に約3時間固定した。

2) 3個のクロロホルム瓶(局方)に、順次20分、30分、40分、浸漬し、次いで56°~58°Cの3個の硬パラフィン液に順次20分、30分、40分、浸漬して包埋した。

3) ミクロトームで、厚さ4μに薄切し、載物ガラスに貼付した。

4) キンロールに約30分、次いで順次95%エタノール、80%エタノール、70%エタノール、50%エタノール、蒸溜水にそれぞれ約30秒浸漬した。

5) 1%酢酸に約30秒浸漬し、再び蒸溜水に約30秒浸漬した。

6) 0.01% acridine orange 液で3分間染色、続いてpH6 磷酸緩衝液で1分間脱色した。

7) 0.1M 塩化カルシウム液に1分30秒間浸漬したのちpH6 磷酸緩衝液で洗い、濡れているままをカバーガラスで覆った。

8) 標本作製後5ないし20分で鏡検した。

蛍光顕微鏡装置として光源は超高压水銀灯 AHL-250-UV(オリンパス)、励起フィルターはBG-1、



Fig. 1 Normal epithelial cells of the bladder are seen with pale red or orange cytoplasm and pale yellow nuclei. (acridine orange stain.)



Fig. 2 Transitional cell carcinoma grade 2 of the bladder shows disproportionately pale orange cytoplasm and pale yellow nuclei. (acridine orange stain.)



Fig. 3 Transitional cell carcinoma grade 2 of the bladder is seen with bright red or orange cytoplasm and yellow nuclei. (acridine orange stain.)



Fig. 4 Transitional cell carcinoma grade 3 of the bladder shows brick-red cytoplasm and yellow nuclei. (acridine orange stain.)

BG-12を、接眼フィルターはFY-3を使用した。

細胞質および核小体が含有するRNAによる蛍光色（以下蛍光度と記す）をその強弱により、次のように2分した。

弱蛍光度：上皮全層で弱い蛍光を発生し、細胞質が薄赤ないしオレンジ色を呈するもの（Fig. 1, 2）。基底層のみがやや強い蛍光を発生するものを含む。

強蛍光度：基底層で強い蛍光を発生し、表層へ向かうにしたがい蛍光が減弱するか、または全層で強い蛍光を発生し、細胞質が鮮紅色ないしオレンジ色を呈するもの（Fig. 3, 4）。

なお、細胞核が含有するDNAによる蛍光度（黄色）は、RNAに比し肉眼的分類がやや困難なため、この検査では参考所見とした。

9) 上記検査終了後、カバーガラスを外し、50%エタノールに10分浸漬して脱色、ヘマトキシリン・エオジン（H and E）染色を型のごとく施し、組織学的検査を行った。

C 遠隔成績の算出法

生存率は、粗生存率および actuarial 法による生存率を求めた。粗生存率の計算では、対象とする年度末までに追跡不能となった者は除外した。

膀胱内再発は、膀胱鏡検査で再発を確認した時点まで再発時期と見なした。Actuarial 法の準用により、再発例を死亡例に置き替え、死亡例を追跡不能者と同じに取り扱って、累積非再発確率を求め、1よりこの値を減じて再発率とした（ただし、再発してその年度に死亡したものは、再発例として取り扱った）。

有意差検定は、粗生存率については χ^2 検定または Fischer の直接確率計算、actuarial 法による値については Welch 検定によった。

III 結 果

A 蛍光度と組織学的悪性度と浸潤度との関係

採集した腫瘍組織の蛍光度と H and E 染色による組織学的悪性度（grade）および臨床的、病理学的に判定した浸潤度（stage）との関係を Table 2, 3 に示す。弱蛍光度（weak fluorescence）では grade 1 が多く、強蛍光度（strong fluorescence）では grade 2~3 が多くみられ、蛍光度と grade とは有意の平行関係を示した。蛍光度と stage との間にも同様の平行関係が認められた。

B 蛍光度、悪性度、浸潤度別の遠隔成績

対象症例の追跡調査結果を Table 4, 蛍光度、悪性

Table 2 Classification of the patients by fluorescence and grade of tumor

fluorescence	grade		
	1	2	3
weak	25	9	3
strong	8	17	7

Table 3 Classification of the patients by fluorescence and stage of tumor

fluorescence	stage				
	Ta	T1	T2	T3a	T3b
weak	7	17	12	1	0
strong	0	11	10	7	4

Table 4 Follow-up of the patients

	postoperative year			
	1	3	5	10
alive	57	50	43	34
dead				
of cancer	7	12	17	18
of non-cancer	3	4	5	8
lost to follow-up	2	3	4	9

度、浸潤度別の粗生存率を Table 5, actuarial 法による生存率を Fig. 5 に示す。なお、grade 1 を low grade 群、grade 2~3 を high grade 群、stage Ta-T1 を low stage 群、stage T2~T3 を high stage 群と分類した。

弱蛍光度群は強蛍光度群に比べて、5年粗生存率、10年粗生存率とも有意に高値を示し、actuarial 法による生存率でも同じ有意差がえられた（5年生存率±標準誤差は弱蛍光度群84±6%、強蛍光度群47±9%、10年生存率は弱蛍光度群77±7%、強蛍光度群39±9%）。Low grade 群と high grade 群の間、low stage 群と high stage 群の間にも、5年粗生存率、10年粗生存率で有意差があり、actuarial 法でも同様に有意差が認められた（5年生存率±標準誤差は low grade 群94±4%、high grade 群42±8%、low stage 群88±6%、high stage 群47±9%、10年生存率は low grade 群83±7%、high grade 群39±8%、

Table 5 Crude survival rates according to fluorescence, grade and stage of tumor

parameters		No. of mean patients age		survival rates (%)			
				1 year	3 year	5 year	10 year
fluorescence	weak	37	58.5	34/37(92)	31/36(86)	30/36(83)	24/32(75)
	strong	32	58.1	23/30(77)	19/30(63)	13/29(45)	10/28(36)
grade	low (1)	33	57.6	31/32(97)	29/31(94)	28/30(93)	22/27(81)
	high (2-3)	36	59.3	26/35(74)	21/35(60)	15/35(43)	12/33(36)
stage	low (Ta-T1)	35	56.7	30/33(91)	28/32(88)	27/31(87)	21/27(78)
	high (T2-T3)	34	60.4	27/34(79)	22/34(65)	16/34(47)	13/33(39)

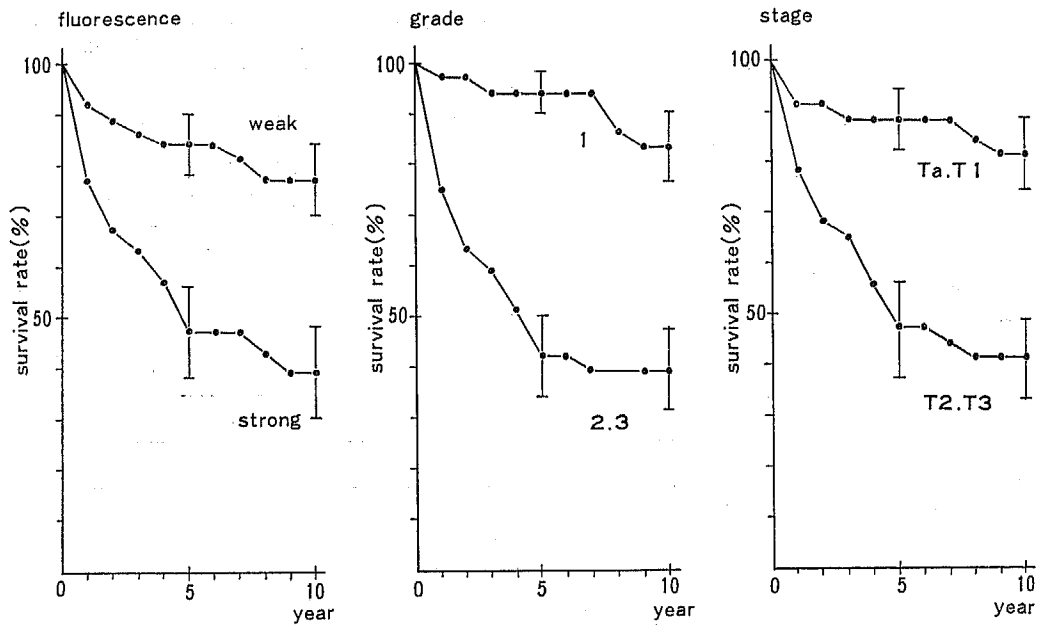


Fig. 5 Actuarial survival rates according to fluorescence, grade and stage of tumor

low stage 群 $81 \pm 7\%$, high stage 群 $41 \pm 8\%$).

弱蛍光度群, low grade 群, low stage 群の各5年生存率の間および各10年生存率の間に有意差はなかった。強蛍光度群, high grade 群, high stage 群の各生存率の間にも有意差はなかった。すなわち, 弱蛍光度群, low grade 群, low stage 群の生存率はほぼ一致し, 強蛍光度群, high grade 群, high stage 群の生存率もほぼ一致した。

各群のなかでの治療法別の生存率は, 膀胱部分切除術以外の症例が少ないため, 有意差は認められなかった。

膀胱部分切除術に限って蛍光度別, 悪性度別, 浸潤度別に求めた生存率を Table 6 に示す。弱蛍光度群, low grade 群は, それぞれ強蛍光度群, high grade 群に比し, 5年生存率, 10年生存率が有意に高く, low stage 群は high stage 群に比し5年生存率が有意に高かった。また, 弱蛍光度群, low grade 群, low stage 群の各5年生存率の間, および各10年生存率の間には有意差はなく, 強蛍光度群, high grade 群, high stage 群の間にも有意差はなかった。これらの膀胱部分切除術の成績は, すべての治療法を一括したときの成績 (Table 5) とほぼ一致した。

Table 6 Crude survival rates of the patients undergoing partial cystectomy.

parameters		5 year survival (%)		10 year survival (%)	
fluorescence	weak	15/20	(75)	12/19	(63)
	strong	8/23	(35)	7/19	(30)
grade	low	13/14	(93)	11/14	(79)
	high	10/29	(35)	8/28	(29)
stage	low	12/15	(80)	9/14	(64)
	high	11/28	(39)	10/28	(36)

Table 7 Crude survival rates in relation to fluorescence and grade of tumor

grade	fluorescence	survival rates (%)			
		1 year	3 year	5 year	10 year
low	weak	7/7 (100)	7/7 (100)	6/6 (100)	3/5 (60)
	strong	24/25 (96)	22/24 (92)	22/24 (92)	19/22 (86)
high	weak	10/12 (83)	9/12 (75)	8/12 (67)*	5/10 (50)
	strong	16/23 (70)	12/23 (52)	7/23 (30)*	7/23 (30)

* : Significant difference

Table 8 Follow-up of the patients with a disproportionate fluorescence to the grade of tumor

		postoperative year			
		1	3	5	10
high grade tumor with weak fluorescence	alive	10	9	8	5
	dead				
	of cancer	0	0	1	1
of non-cancer*	2	3	3	4	
	lost to follow-up	0	0	0	2
low grade tumor with strong fluorescence	alive	7	7	6	3
	dead				
	of cancer	0	0	0	0
of non-cancer**	0	0	0	2	
	lost to follow-up	1	1	2	3

* Surgical death (1 mo), serum hepatitis (10.8 mos), cerebrovascular accident (1.0 yr), suicide (6.3 yrs)

** Cerebrovascular accident (7.5 yrs, 8.3 yrs)

C 蛍光度と悪性度の一致しなかった症例の遠隔成績

Low grade 群と high grade 群をそれぞれ弱蛍光度と強蛍光度に分けて粗生存率を求めた結果を Table 7 に示す。Low grade 群では蛍光度によって生存率

に有意差がなく、high grade 群では5年生存率のみに弱蛍光度群が強蛍光度群より有意に高い生存率を示した。

弱蛍光度で high grade であった12例 (Fig. 2 はその1例を示す) と強蛍光度で low grade であった

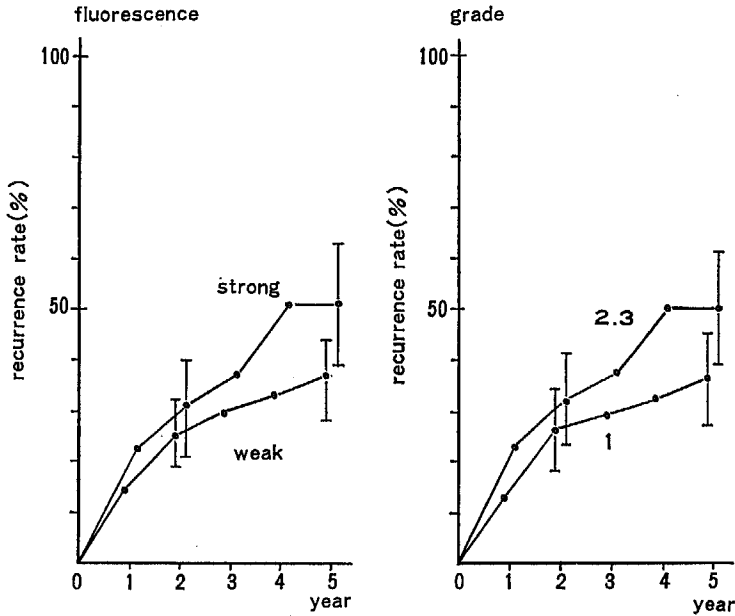


Fig. 6 Intravesical recurrence

8例の追跡結果を Table 8 に示す。明らかな癌死は弱蛍光度—high grade 群の1例のみであった。

D 膀胱内再発

Actuarial 法を準用して蛍光度別と悪性度別に計算した術後5年までの膀胱内再発率を Fig. 6 に示す。術後2年再発率(弱蛍光度群 26±7% [標準誤差], 強蛍光度群 31±10%, low grade 群 26±8%, high grade 群 32±9%)および術後5年再発率(弱蛍光度群 36±8%, 強蛍光度群 51±12%, low grade 群 36±9%, high grade 群 50±11%)は、弱蛍光度群と強蛍光度群との間に有意差なく、low grade 群と high-grade 群との間にも有意差を認めなかった。

IV 考 案

膀胱腫瘍の予後は、発生した腫瘍の悪性度 (grade) と浸潤度 (stage) に大きく影響される。Low grade の腫瘍はほとんど表層に留まり、治療法の如何によらず予後良好である。一方 high grade の腫瘍は、一部に low stage のこともあるが、大部分は筋層またはそれを超えて浸潤していて、各種の治療法が行われているに拘わらず満足できる成績ではない。腫瘍の悪性度は、臨床的には通常は形態学的に評価しているが、同一の grade, stage であっても臨床経過が必ずしも

一致するとは限らない³⁾。これには宿主側因子や治療法が関与することは当然であるが、それとともに腫瘍の生物学的悪性度が、形態的に評価する悪性度と完全に一致しないことがある。悪性度を形態的方法以外で評価するために、悪性細胞の蛋白合成亢進を組織化学的に⁴⁾⁻⁶⁾、あるいは autoradiography³⁾⁷⁾⁸⁾や生化学的⁹⁾に捕らえる方法がある。Veenema ら³⁾は、腫瘍内の DNA, RNA の合成能を radioautography で測定し、それらの量は腫瘍の悪性度と平行し、治療効果とも一致するので、組織学的悪性度よりもやや鋭敏度が高いと述べている。松村⁷⁾や寺島⁸⁾はこれを追試して、ほぼ同様な結果を報告している。

細胞内の核酸含量を簡単に知る方法として acridine orange 蛍光染色がある。これは acridine orange が核酸と特異的に結びつき、その量に応じて蛍光の強さと色調を変えることを利用したものである¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち、核の DNA は量に応じ緑から黄緑の蛍光を発生し、核と細胞質にある RNA は量に応じ褐色から鮮紅色の蛍光を発生¹⁾。悪性細胞では核酸合成の亢進があるため、この染色を行えば蛍光の増強で容易に正常細胞と区別できるわけである。Bertalanffy が、臨床的な細胞診にこの方法を応用したが、それ以前に婦人科領域で子宮頸癌の早期発見に用いた報告が多数あ

る¹²⁾⁻¹⁷⁾。組織診との適合率は高く、誤陽性は1~2%に過ぎないとされている¹⁸⁾。泌尿器科領域でも尿細胞診に応用した報告がいくつかある¹⁸⁾⁻²⁰⁾。本法の欠点として、炎症などで核酸合成が亢進していても蛍光が増し、悪性細胞でも高度に変性していれば蛍光を発しないということがある。また、蛍光は比較的短時間で減衰するので、その状態で保存がきかないということもある。一方、操作が比較的簡単で、しかも悪性細胞か否かの判定に熟練を要さないという利点がある。

著者は acridine orange 蛍光染色による蛍光度を膀胱腫瘍の組織化学的悪性度の指標として応用することにしたが、この方法を採取組織の悪性度評価に応用した報告は1~2あるのみである。Wellmann²¹⁾は子宮頸部の切除組織に acridine orange 蛍光染色を行った結果を報告している。彼によると、細胞質の蛍光度は正常の扁平上皮でも弱いながら基底細胞層から表層へ向かって減弱して認められ、扁平上皮癌では、全層の蛍光度が増強するものが多かったという。核の蛍光度も扁平上皮癌で増強することが多かったという。しかし、癌でも蛍光の増強しないものがあるため、蛍光度だけで悪性細胞か否かを判断するわけにはいかないと述べている。Burghele^ら⁴⁾は、膀胱腫瘍組織の Feulgen 染色や Barchet 染色で細胞内 DNA, RNA の組織化学的検索を行い、乳頭腫では基底層のみに DNA, RNA が多いが、癌では全層に DNA, RNA の増加がみられたと報告しているが、その考案のなかで acridine orange 蛍光染色を行ったが同様結果であったと述べている。著者の結果では、形態的悪性度と蛍光度とは、一部で一致しないものがあるが、おおむね良好な相関が認められている。

腫瘍の生物学的悪性度を最も正しく表現するものは何かとなると難しい問題であるが、臨床的立場からは、もし他の条件が同じならば遠隔成績が悪性度に直結するものと思われる。すなわち、遠隔成績の悪いものは悪性度が高く、成績のよいものは悪性度が低いということである。したがって、遠隔成績と最もよく一致する悪性度評価法が最も妥当ということとなるが、問題になるのは比較する群間に年齢、性、特に治療法に差がないかである。膀胱腫瘍は極言すれば、良性に近いものと、きわめて悪性度の高いものに二分でき、現在では治療法がまったく違う。表在性膀胱腫瘍には TUR, 浸潤性の high grade, high stage 腫瘍に対しては、根治的切除と放射線照射の併用が主流である。そのため、治療法の差が遠隔成績に影響することになる。著

者が対象とした症例は、high grade, high stage の膀胱腫瘍に対しても、極力膀胱を温存する方針であった1960年代の患者で初回治療時には膀胱を温存して腫瘍の治癒的切除ができたと考えられた症例のみである。したがって、比較する群間には治療法に基づく影響は比較的少ないと考えられる。事実、同一 grade または stage のなかで治療法別の遠隔成績をみると、症例数の少ないこともあるが、有意差は認められなかった。そこで、治療法の差を無視して、蛍光度と遠隔成績との関係を検討したが、弱蛍光度と強蛍光度とは明らかに有意差があり、grade 別または stage 別にみた遠隔成績とほとんど一致した。すなわち、大部分の症例では弱蛍光度は low grade, low stage であり、強蛍光度は high grade, high stage であり、組織化学的悪性度と形態的悪性度とはほぼ一致した。比較的症例数の多かった膀胱部分切除術を行ったものに限って蛍光度別、悪性度別、浸潤度別に検討しても同様の結果であり、しかもこの成績は膀胱部分切除術に関する諸家の浸潤度別成績とも一致している²²⁾⁻²⁵⁾。

蛍光度別にみた遠隔成績が、悪性度別または浸潤度別にみたそれとほとんど一致することは、悪性度の判定は形態的方法だけで十分であるともいえる。しかし、high grade 群の蛍光度別の遠隔成績をみると、5年生存率では弱蛍光度群が強蛍光度群より有意に高い。また、蛍光度と悪性度の一致しなかった症例では癌死が少ない。強蛍光度—low grade 群の成績がよいのは、前述のごとく、炎症などでも蛍光度の増強がおこることから理解できる。一方、弱蛍光度—high grade 群で5年生存率が高く、癌死が少ないということは、high grade でも弱蛍光度なら比較的予後良好ということである。このことは形態的悪性度と組織化学的悪性度が必ずしも一致しないことを示唆し、悪性度判定における acridine orange 蛍光染色の存在価値を示している。

膀胱内再発は、膀胱腫瘍の多発性という生物学的特性に基づくもので、時期をずらしての多発と考えるべきものである。この多発傾向が腫瘍の悪性度と関係するか否かについては意見が一致していない。Low grade に多いとするもの²⁶⁾、high grade に多いとするもの²²⁾²³⁾、あるいは grade には関係しないというものもある²⁷⁾²⁸⁾。著者の成績では蛍光度別には有意差がなく、悪性度別にみても有意差は認められなかった。多発性と生物学的悪性度とがどのような関係にあるのかについては今後の解明が必要である。

V 結 語

治癒的切除を行った膀胱腫瘍患者69例について、腫瘍組織の acridine orange 蛍光染色を行い、蛍光度と遠隔成績との関係を求め、これと悪性度、浸潤度別の遠隔成績と対比して、予後判定上の意義について検討したところ以下の結果がえられた。

1. 腫瘍の蛍光度と悪性度 (grade)・浸潤度 (stage) とは有意の平行関係があった。
2. 弱蛍光度群は強蛍光度群に比して有意に高い5年生存率、10年生存率を示した。
3. 弱蛍光度群の生存率は low grade 群、low stage 群のそれにほぼ一致し、強蛍光度群の生存率は high grade 群、high stage 群のそれにほぼ一致した。
4. High grade 群のうち弱蛍光度のものは、強

蛍光度に比し有意に高い5年生存率を示した。また、蛍光度と悪性度の一致しなかった症例では癌死が少なかった。このことから、蛍光度は悪性度評価の補助手段としての意義が示唆された。

5. 膀胱内再発は、蛍光度別、grade 別に有意差はみられなかった。

本論文の要旨は、第58回日本泌尿器科学会総会（昭和45年4月、東京）、第47回日本泌尿器科学会東部連合総会（昭和57年10月、山形）において発表した。

稿を終わるにあたり、終始懇篤なる御指導御校閲を賜りました小川秋實教授に深く感謝致します。また、遠隔成績調査に御協力いただいた柳沢 温講師に感謝致します。

文 献

- 1) Bertalanffy, F.D. : Evaluation of the acridine-orange fluorescence microscope method for cytodiagnostics of cancer. Ann NY Acad Sci, 93 : 715-750, 1962
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会：膀胱癌取り扱い規約。金原出版、1980
- 3) Veenema, R.J., Fingerhut, B. and Girgis, A.S. : Histochemistry : A possible guide to therapy of bladder tumors. J Urol, 90 : 736-746, 1963
- 4) Burghelle, T., Mares, V., Vlad, C. and Vulcan, R. : Contribution à l'étude histochemique des tumeurs de la vessie. Urol Int, 20 : 42-60, 1965
- 5) Gross, S.J. and Danziger, S. : Histochemical techniques applied to the study of benign and malignant squamous epithelium of the cervix uteri. Am J Obstet Gynec, 73 : 94-119, 1957
- 6) Gross, S.J. and Kinzie, G. : Cytochemistry of benign and malignant squamous epithelium of the cervix uteri. Obstet Gynecol, 19 : 28-41, 1962
- 7) 松村陽右：³H-Thymidine による早期膀胱癌の臨床病理学的研究。泌尿紀要, 13 : 185-199, 1967
- 8) 寺島和光：³H-Nucleosides による *in vitro* autoradiography の基礎的研究と膀胱腫瘍への臨床的応用。日泌尿会誌, 60 : 181-198, 1969
- 9) 小磯謙吉, 村橋 勲, 阿曾佳郎, 高安久雄, 垣添忠生, 梅田 隆, 上野 精：膀胱腫瘍の代謝活性に関する研究。日泌尿会誌, 68 : 11-32, 1977
- 10) Strugger, S. : Fluoreszenzmikroskopie und Mikrobiologie. M. and H. Schaper, Hannover, 1949
- 11) 野田 定, 成瀬靖悦, 伊藤泰二：紫外線膀胱鏡による膀胱腫瘍の診断に関する研究 一特に発色蛍光色調の由来について一。泌尿紀要, 18 : 715-723, 1972
- 12) Törnberg, B., Westin, B. and Norlander, A. : Fluorescence microscopy and acridine-orange staining in the cytological diagnosis of atypical changes in cervical epithelium. Acta Obstet Gynecol Scand, 39 : 517-527, 1960
- 13) Sussman, W. : Detection of gynecologic cancer by fluorescence microscopy. Obstet Gynecol, 13 : 273-277, 1959
- 14) Van Niekerk, W.A. : Acridine orange fluorescence microscopy in gynecological exfoliative cytology. S Afric Cancer Bull, 4 : 185-188, 1960
- 15) 山崎高明, 高田康彦, 辻 秀明：子宮癌早期発見のための Smear の通信検査について。一蛍光染色を中心として一。癌の臨床, 8 : 122-127, 1962
- 16) Singh, M., Baveja, R., Singh, G. and Mehrotra, T.N. : Comparative study of fluorescent and Papanicolaou's techniques for detection of carcinoma of cervix uteri. Indian J Med Res, No. 6, 1983

- 64 : 1783-1787, 1976
- 17) Dart, L. H., Jr. and Turner, T. R. : Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. *Lab Invest*, 8 : 1513-1522, 1959
 - 18) Umiker, W.O. : Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract. *Acta Cytol (Baltimore)*, 8 : 186-193, 1964
 - 19) Umiker, W.O. : Cytologic diagnosis of carcinoma of the urinary bladder by fluorescence microscopy. *Acta Cytol (Baltimore)*, 5 : 245-249, 1961
 - 20) 辻 一郎, 黒田一秀, 佐藤昭策, 平林良登 : Acridine orange 蛍光染色による尿路腫瘍細胞診. 診と療, 56 : 153-157, 1968
 - 21) Wellmann, K.F. : Fluorescence microscopic study of normal and diseased squamous epithelium in tissue sections from the uterine cervix. *Surg Gynecol Obstet*, 114 : 617-623, 1962
 - 22) 高安久雄, 小川秋實, 北川龍一, 柿沢至恕, 岸 洋一, 赤沢英之, 石田仁男 : 膀胱腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌, 69 : 669-678, 1978
 - 23) Merrell, R. W., Brown, H.E. and Rose, J.F. : Bladder carcinoma treated by partial cystectomy. A review of 54 cases. *J Urol*, 122 : 471-472, 1979
 - 24) Schoborg, T. W, Sapolsky, J.L. and Lewis, C.W. : Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. *J Urol*, 122 : 473-475, 1979
 - 25) 小松原秀一, 安藤 徹, 佐藤昭太郎 : 膀胱腫瘍の治療—15年間の臨床統計的観察から—. 西日泌尿, 44 : 31-39, 1982
 - 26) Faysal, M.H. and Freiha, F.S. : Evaluation of partial cystectomy for carcinoma of bladder. *Urology*, 14 : 352-356, 1979
 - 27) National Bladder Cancer Collaborative Group A (NBCCGA) : Surveillance, initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. *Cancer Res*, 37 : 2907-2910, 1977
 - 28) Loening, S., Narayana, A., Yoder, L., Slymen, D. Weinstein, S., Penick, G. and Culp, D. : Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol*, 123 : 29-31, 1980

(58. 7. 11 受稿)