

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

平成 16～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 塚本 泰司

平成 19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究	1
塚本 泰司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	19

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
（総合）研究報告書

浸潤性膀胱がんの予後改善をめざした集学的治療の研究

主任研究者 塚本 泰司 札幌医科大学医学部教授

研究要旨

浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法（MVAC療法）の生存率向上への寄与をエビデンスとして確立することを目的に、「術前MVAC療法+根治的膀胱摘除（リンパ節郭清も含む）」と「根治的膀胱摘除のみ」の2つの治療群を設定した無作為化臨床試験（JCOG 0209）を、最終的に本研究班員施設 29 施設および研究協力施設 9 施設の計 38 施設で実施した。この臨床試験開始後、MVAC療法の保険適用が認められたため（平成16年1月）、それに即したプロトコールの部分的な改訂も行った。さらに、実際にプロトコール治療を行うにあたって、症例適格規準の一部が臨床の状況にそぐわない点が出てきたため、その部分の改訂を行った。これらの改定は、JCOG 効果・安全性評価委員会での審議の後、承認された（平成16年2月23日）。このプロトコール改定により、症例の組み入れがより容易になった。平成16年度は17例、平成17年度30例、平成18年度は22例の症例登録があり（平成13年度-15年度に11例の症例登録あり）、現在登録症例は82例に達した（平成19年3月末）。これまでのところ、プロトコール治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生していない。

本臨床研究に付随して、1）術前化学療法および根治的膀胱摘除にともなうQOLの変化、2）臨床病理学的所見の予後予測因子としての有用性の検討、3）浸潤癌に対する治療法の問題点の検討、などを行った。QOLの検討に関しては現在データを集積している。予後予測因子としては、①腫瘍組織内のMMP-2のgelatinase activity、②uroplakin II、③HLA class I抗原の発現、④PTEN発現などが臨床経過と密接な関連を持つことを見出した。治療法の問題の検討では、根治的膀胱摘除における局所再発にsquamous differentiationが関与する、骨盤リンパ節郭清における至適リンパ節摘出個数が存在する、周術期化学療法は浸潤性膀胱癌の予後改善に寄与する可能性がある、ことなどを見出した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

高橋 敦・札幌医科大学医学部講師、舂森直哉・札幌医科大学医学部助教授、篠原信雄・北海道大学大学院医学研究科助教授、羽瀨友則・秋田大学医学部教授、富田

善彦・山形大学医学部教授、小松原秀一・新潟県立がんセンター新潟病院臨床部長、赤座英之・筑波大学医学部教授、西沢理・信州大学医学部教授、五十嵐辰男・千葉大学 教授、川島清隆・栃木県立がんセンター医長、藤元博行・国立がんセンター

中央病院医長、中澤速和・東京女子医大助教授、馬場志郎・北里大学医学部教授、武田正之・山梨大学医学部教授、庭川 要・静岡がんセンター部長、杉村芳樹・三重大学医学部教授、小野佳成・名古屋大学大学院医学研究科助教授、小野 豊・大阪府立成人病センター診療主任、小川 修・京都大学大学院医学研究科教授、平尾佳彦・奈良医科大学教授、林 正・日赤和歌山医療センター部長、公文裕巳・岡山大学大学院医歯学総合研究科教授、笥 善行・香川大学医学部教授、住吉義光・四国がんセンター部長、荒井陽一・東北大学大学院医学系研究科教授、内藤誠二、九州大学大学院医学系研究科教授、上田昭一・熊本大学医学部教授、松岡 啓・久留米大学医学部教授、中川昌之・鹿児島大学医学部教授、穎川 晋・東京慈恵会医科大学教授、堀江重郎・帝京大学医学部教授、長谷川淑博・九州がんセンター部長、山口秋人・原三信病院副院長

A. 研究目的

浸潤性膀胱癌に対しては、現在の標準治療のみではその効果が十分ではない。そのため治療成績の向上を期待し、術前あるいは術後の化学療法を補助療法として追加することが試みられてきた。しかし、補助化学療法の内容およびその時期（術前あるいは術後）はいまだに確立されてはおらず、標準治療の補助療法としての役割も明確にはなっていない。しかし、実際の臨床では補助化学療法がルーチンに行われており、補助化学療法で利益を得ないと覆われる症例に対し、いわば無駄な治療が結果的に行われている可能性もある。このことは、医療経済の面でも明らかに問題がある。特に、2004年1月にMVAC療法の保険適用が承認されたことから、早急に解決すべき臨床的、医療経済的な問題となる。また、

最近、欧米のみならず本邦でも手術の quality が問題にされている。浸潤性膀胱癌の手術に関していえば、それぞれの施設における手術症例数、あるいは手術に際してのリンパ節郭清の範囲、程度などが問題となる。特に、リンパ節郭清に関しては郭清の範囲を拡大することで予後の改善が期待できるという報告もある。このような新しい問題に対しても本試験は一定の示唆を与えることが予想される。

上記の背景に基づき、本研究（JCOG 0209）では、浸潤性膀胱癌の標準治療である根治的膀胱摘除+リンパ節郭清の補助療法としての術前化学療法（MVAC療法）の臨床的な位置づけを確立するための臨床研究を行った。さらに、術前化学療法、根治的膀胱摘除にともなうQOLの変化の調査および本疾患の臨床経過を予測するような指標の特定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

研究1 浸潤性膀胱がんに対する多施設共同無作為化臨床試験

臨床試験のプロトコールは以下の通りである(図1)。術前MVAC療法+根治的膀胱摘除（リンパ節郭清も含む）と根治的膀胱摘除のみの2つの治療群を設定した無作為化臨床試験とした。

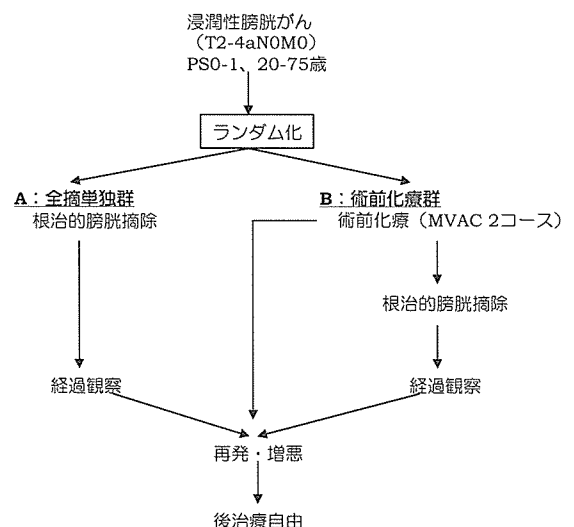


図1 臨床試験の治療プロトコール

MVAC療法はDay 1: MTX 30mg/m²、Day 2: VBL 3mg/m²、ADM 30mg/m²、CDDP: 70mg/m²、Day 15、22: MTX 30mg/m²、VBL 3mg/m²のスケジュールで施行する。

上記の臨床試験の適格条件を満たし、本人の文書による同意が得られた症例を無作為に割り付けた（JCOG データーセンター）。

（倫理面への配慮）

本臨床試験では以下のような倫理面への配慮を行っている。

- 1) 本試験に参加可能な症例の各種条件（年齢、臨床病期、各種臓器機能など）を設定し、臨床試験プロトコルに明示している。
- 2) 本試験はヘルシンキ宣言を遵守し、試験参加の利益、不利益を「説明文書」に記載することで、参加者が容易に理解可能となるようにしている。
- 3) 本試験への参加はあくまでも本人の自由意志であることを明示し、文書で参加の意思を確認するようにしている。
- 4) 本臨床試験での治療費は通常の保険診療で行われることを明示している。
- 5) 本臨床試験に参加する施設での倫理委員会あるいはそれに準ずる委員会の承認を求めている。
- 6) 既にJCOG臨床試験員会あるいは各施設の倫理委員会で承認された臨床試験であることを明示している。

研究2 付随研究

本臨床研究と並行して、1) 術前化学療法および根治的膀胱摘除にともなうQOLの変化、2) 臨床病理学的所見の予後予測因子としての有用性、3) 浸潤癌に対する治療法の問題点、などを検討した。

C. 研究結果

1. 臨床試験

この臨床試験開始後、MVAC療法の保険適用が認められたため（平成16年1月）、それに即したプロトコルの部分的な改訂も行った。さらに、実際にプロトコル

治療を行うにあたって、症例適格規準の一部が臨床の状況にそぐわない点が出てきたため、その部分の改訂を行った。すなわち、当初の症例選択規準では、「画像診断で浸潤性膀胱癌が疑われた症例」という項目があったが、実際には画像診断では疑われずに経尿道的切除標本で浸潤癌と診断される症例が多く、このような症例は本試験への参加の有無にかかわらず原則的には根治的膀胱摘除および術前・術後の化学療法に適応になることから、上記の規準を撤廃しても倫理的には問題がないと判断した。これらの改定は、JCOG効果・安全性評価委員会での審議の後、承認された（平成16年2月23日）。このプロトコル改定により、症例の組み入れがより容易になった。平成16年度は17例、平成17年度30例、平成18年度は24例の症例登録があり（平成13年度-15年度に11例の症例登録あり）、現在登録症例は82例に達した（平成19年3月末）。

臨床研究における症例登録を推進するために、これまで行ってきた①参加施設への働きかけ、②関連学会で本試験の周知、③各施設が所属する地元医師会への臨床試験の意義、目的、適格規準などを明記した印刷物を配布、などの方策を平成17年度からさらに強化した。これらの試みは参加施設が属するそれぞれの地域でも継続的に行われてきている。

これまでのところ、プロトコル治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生しなかった。

2. 付随研究

1) 術前化学療法および根治的膀胱摘除にともなうQOLの変化

膀胱癌患者用（FACT-BL）QOL調査票を用いて検討中である。

2) 臨床病理学的所見の予後予測因子としての有用性の検討

① リンパ節転移予測因子の検討

骨盤リンパ節転移予測因子としてのuroplakin II（UP II）の意義に関して検討し

た(Wu X, Kakehi Y, et al)。UP II mRNA は転移が病理学的に認められたリンパ節組織の94%にその発現が陽性であった。一方、cytokeratin 20 mRNA の発現は57%に検出されたのみであった。転移予測に関する因子を予測するマーカーになる可能性が示唆された。

② HLA class I 抗原の発現と浸潤性膀胱癌の臨床経過

本研究班員の以前の検討では、表在性膀胱癌でBCG膀胱内注入治療を受けた患者では、HLA class I 抗原の発現低下と膀胱内再発とに有意な関連があることが示された(Kitamura et al. Clin Cancer Res, 2006; 12: 4641)。そこで、この発現低下と浸潤性膀胱癌の臨床経過との関連を検討した(Kitamura H, Tsukamoto T, et al)。その結果、浸潤性膀胱癌患者の34%ではHLA class I 抗原の発現が低下しており、このような患者の臨床経過は有意に不良であることが判明した(図1)。多変量解析においても、HLA class I 抗原の発現は、臨床経過に影響する有意な因子であることが判明した(表1)。

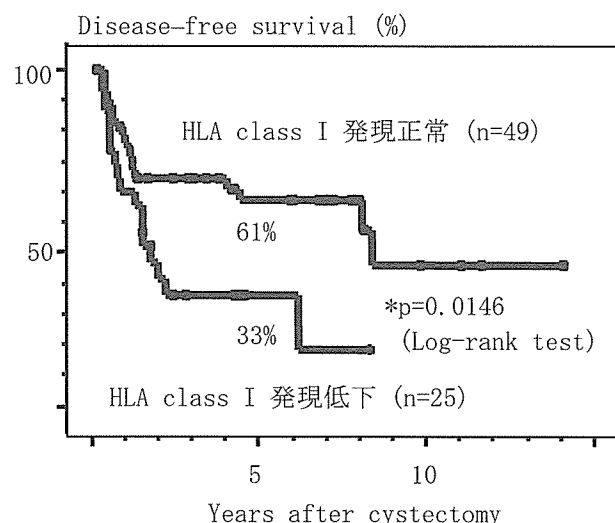


図2 HLA Class I 発現と臨床経過

③ PTEN 蛋白発現と膀胱癌の進展

PTEN は各種の癌で癌抑制遺伝子として作用することが報告されているが、膀胱癌でのPTEN 蛋白発現を検討した(Tsuruta H, Habuchi T, et al)。表在性膀胱癌におけ

表1 Disease-free survival に影響する因子

paramete	多変量解析	Hazard ratio	95% CI
UC*成分以外 [無 vs. 有]	0.952	0.97	0.455 -2.097
Grade3成分 [無 vs. 有り]	0.572	1.321	0.502 -3.474
pT [≤pT2 vs. pT3≤]	0.006	2.883	1.346 -6.175
Nodal status [N(-) vs. N(+)]	0.235	1.696	0.709 -4.057
HLA class I 発現低下 [無 vs. 有り]	0.005	2.71	1.337 -5.509

る発現抑制は42%に、上皮内癌では8%に、浸潤性膀胱癌では92%に認められた。さらに、発現低下は異型度、進展度と密接に関連した。

④ Matrix-metalloprotenase (MMP)-2 あるいは-9 による gelatinolytic activity と浸潤能の検討

MMP による gelatinolytic activity を膀胱癌組織で検討した(Kawamura K, Igarashi T, et al)。Zymography で示されたその activity は病理学的病期、異型度、脈管侵襲と相関し、特に広範に activity が認められる症例の臨床経過は有意に不良であった。

⑤ 術前化学療法の臨床経過予測効果の検討

浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法により down-stage が得られる症例の臨床経過は良好であることが予想されていたが、これが surrogate end point となるかどうかは不明であった。今回の検討では、これが中期の臨床経過を予測する上での surrogate end point となることがわかった(Teramukai S, Ogawa O, et al)。したがって、あらたな術前化学療法の臨床効果のスクリーニング システムとして利用できる可能性がある。

3) 浸潤癌に対する治療法の問題点の検討 ① 周術期化学療法の効果と有害事象の検討

周術期化学療法の効果を経験的に検討した(Matsui Y, Ogawa O, et al)。浸潤性膀胱癌 341 例に cisplatin を主体とする周術期化学療法(術前: 174 例、術後: 114 例、術前および術後: 53 例)を行った。術前化学療法は T3N0 症例で有意に生存率を向上させた。一方、術後化学療法は pT2N0 あるいは pT3N0 症例での生存率を向上させた。浸潤性膀胱癌の一部の症例では、周術期化学療法が有効である可能性が示唆された。

一方、MVAC 療法の有害事象の分析も行った(Maeda T, Tsukamoto T, et al)。術前あるいは術後 MVAC 療法を行った症例、および転移巣に対する MVAC 療法施行例の計 59 例の分析では、grade 3 以上の副作用は好中球減少: 75%、発熱性好中球減少: 6.8%、敗血症: 3.4%、血小板減少: 19%に認められた。遠隔転移のある症例において好中球減少をともなった敗血症による死亡例を 1 例認めた(MVCA 療法 1 コース目)。しかし、術前あるいは術後の MVAC 療法では死亡例はなかった。なお、それぞれのコースにおける 15 日目、22 日目の化学療法の施行可能割合は、1 コース目: 44%、2 コース目: 49%とそれぞれ約半数であった。

② 根治的膀胱摘除後の局所再発および晩期再発に関する検討

局所再発に関する検討(Honma I, Tsukamoto T, et al): 局所再発に影響する臨床病理学的因子の因子の特定を行うことを試みた。浸潤性膀胱癌に対し根治手術が可能であった 145 例を分析の対象とした。局所再発は 27 例(18.6%)に認められた。このうち、局所再発のみを認めた症例は 8 例(5.5%)、局所再発と遠隔転移をほぼ同時に認めた症例が 19 例(13.1%)であった。

局所再発および遠隔転移の両者の出現のリスク要因は病理学的病期と骨盤リンパ節転移であった。しかし、局所再発のみのリスク要因は原発巣における扁平上皮癌(squamous differentiation)の混在のみで

あった。したがって、膀胱癌組織に扁平上皮癌が混在するような症例での局所再発のリスクが高いことが明らかとなった。

晩期再発の検討: 根治的膀胱摘除後の再発はほとんどが術後 3 年に発生するが、それ以降の晩期再発もまれに認められる。晩期再発の治療は困難であることから、この再発に関与する要因を特定できれば治療上有用な情報となる。根治的膀胱摘除症例 151 例中術後 3 年以上観察可能であった 71 例で晩期再発は 7 例に認められた(表 2)。

表2 晩期再発例の背景

Histology	stage	診断時期 (1)	再発部位	症状
UC	pT1bN	47	骨	疼痛
UC	pT4aN	49	上部尿路 後腹膜LN 骨盤軟部組織	背部痛 倦怠感
UC>AC	pT2bN	54	骨盤軟部組織	背部痛
UC>SCC	pT4aN	71	上部尿路 骨盤LN、肺	無
UC	pTisN	75	上部尿路、肝	背部痛 倦怠感
UC	pTisN	99	後腹膜LN、肝	背部痛 倦怠感
UC	pTisN	102	骨盤軟部組織	無

(1): 術後経過月数

* : 組織学的にUCの再発を確認

既往あるいは膀胱摘除標本に上皮内癌のある症例にこのような晩期再発が多かった。上皮内癌の生物学特性の一端が明らかになったと思われる。実際、単変量解析で再発に関与する因子を検討すると、早期再発には病理学的病期、リンパ節転移が関与したが、晩期再発には上皮内癌の随伴/既往が有意に関与していることが判明した(表 3)。

表3 術後早期、晩期再発に影響する因子

	早期再発 (術後3年 以内) (n=151)	晩期再発 (術後3年 以上) (n=71)
UC成分以外 (無 vs. 有り)	0.3570	0.5774
CISの随伴、既往 (無 vs. 有り)	0.1165	0.0002
腫瘍数 (単発 vs. 多発)	0.2808	0.1971
表在癌の既往 (無 vs. 有り)	0.1334	0.0539
pT (pT0-2 vs. pT3-4)	<0.0001	0.4033
pN (pN0 vs. pN1/2)	0.0004	0.7076

③ 浸潤癌に対する手術療法の再検討

リンパ節郭清の予後に与える影響を1施設において検討した(Honma I, Tsukamoto T, et al)。根治的膀胱摘除+骨盤リンパ節郭清を行った146例を対象とした(図3)。リンパ節の郭清範囲は外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節、内腸骨リンパ節とした。25例(17%)にリンパ節転移が認められた。摘出リンパ節数は、リンパ節転移陽性群:13.9個、陰性群:14.2個であった。リンパ節転移陰性群では、摘出リンパ節数と予後との間には関係が認められなかったが、陽性群では摘出リンパ節個数が13個以上と未満との間に有意の差があった。

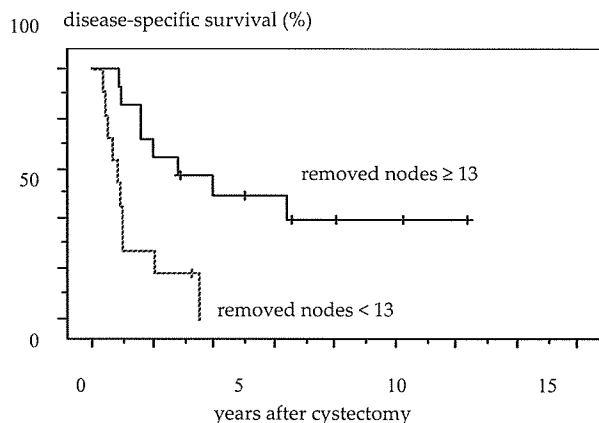


図3 リンパ節転移陽性症例における摘出リンパ節個数と疾患特異的生存率

多変量解析でも摘出リンパ節個数はリン

パ節転移陽性症例では有意な予後因子であった(表4)。

表4 リンパ節陽性症例における予後因子の検討: 多変量解析による

因子	多変量 解析 p値	リスク 比	95%CI
原発巣組織像 pure UC vs. others	0.6897	1.279	0.382 -4.279
grade 1/2 vs. 3	0.4450	1.936	0.355 -10.550
pT T2以下 vs. >T2)	0.0132	8.205	1.553 -43.343
摘出リンパ節個数 13以下 vs. >13	0.0008	9.363	2.526 -34.704
陽性リンパ節数 <4 vs. 4以上	0.0115	4.944	1.431 -17.085
術前/術後化学療法 あり vs. なし	0.6164	1.344	0.423 -4.274

根治的膀胱摘除の術後早期合併症の検討: 根治的膀胱摘除(尿路変向を含む)は浸潤性膀胱癌に対する標準的治療法であるが、その手術侵襲は低くはない。また、術前の化学療法が術後早期の合併症に与える影響も十分には評価されていない。そこで、術後早期(術後30日以内)合併症と術前化学療法がそれに与える影響に関して検討した(Masumori N, Tsukamoto T, et al)。1994年1月から2004年9月までの162例の根治的膀胱摘除を検討した。全体で50例(30.9%)に合併症が出現した。Major complicationは10例(6.2%)に認められた。5例は敗血症性ショック、4例は術後肺炎であった。死亡例は1例(0.6%)のみであった。Minor complicationとして多かったのはイレウス(18例、11.1%)であったが、いずれの症例も一時的なものであった。次いで、創部感染症(17例、10.5%)であった。術前化学療法の術後合併症への影響を検討するために、術前化学療法を施行した群と施行しなかった群とで術後合併症の頻度を検討したが差はなかった。

高齢者における根治的膀胱摘除の検討: 今回の臨床試験のプロトコールでは75歳以下の症例を対象としているが、実際の臨床では75歳以上の症例においても根治的

膀胱摘除を余儀なくされる場合が少なくない。これらの高齢者での問題点の把握は今回の臨床試験の遂行にも有用と思われたので、75歳以上の高齢者における根治的膀胱摘除の問題点を検討した(Ichihara K, Tsukamoto T, et al)。1994年から2005年に根治的膀胱摘除を行った症例(75歳未満:170例-非高齢者群、75歳以上:26例-高齢者群)を対象とした。Major complication、minor complicationの発生頻度は両群では差がなかった。むしろ、高齢者群でいずれの合併症も頻度が低い傾向があった。高齢者群で根治的膀胱摘除を行った症例と非手術/無治療とした症例を比較すると前者のASA(アメリカ麻酔学会)スコア、PSが明らかに良好であった。

④根治的膀胱摘除に伴う尿路再建の検討

根治的膀胱摘除後の尿路変向では回腸導管あるいは回腸新膀胱が標準的であるが、後者に関する長期の検討結果がわが国では少なかった。回腸新膀胱の晩期合併症の検討が班員によってなされた(Tanaka T, Tsukamoto T, et al, および Arai Y, et al)。その結果、多くの晩期合併症に対しては臨床的に対処可能であり、良好な長期成績を保証する。反面、一部の症例では排尿状態が悪化し自己導尿を余儀なくされることがあり、長期の注意深い経過観察が必要であることが判明した。

D. 考案

1. 臨床試験

この臨床試験における2007年3月末現在の登録症例の合計は計82例となっている。この間、登録症例数の増加に向け以下のような改善策を計画し実施してきた。

① 現在症例登録のある施設から臨床試験のコアになる医師を7-8人選び、幹事会を設け本臨床試験の実施を推進する。これらの医師が登録のない施設への働きかけ(施設訪問・講習会、など)を行う。

② 研究代表者が泌尿器科関連学会(泌尿器科学会総会、東部・中部・西部総会)の開催に合わせて当該地域の試験参加施設

医師を集めて説明会を開催する。

③ 同意取得率を向上させるため統一した説明パンフレット、DVDなどを準備する。特に、浸潤性膀胱癌の症例を紹介してくれる地域の泌尿器科医に対する本臨床試験をさらにアピールするために、臨床試験の意義、目的、適格規準などを明記した印刷物を配布する。

④ 現在、月1回症例登録状況をメールで配信しているが、そのほかに浸潤性膀胱癌の診断・治療に関する新しい情報をメールで提供する。

このような取り組みが次第に定着してきていると思われる。過去3年間では年間20例以上の登録症例があった。これまでやってきた①参加施設への働きかけ、②関連学会で本試験の周知、③各施設が所属する地元医師会への臨床試験の意義、目的、適格規準などを明記した印刷物を配布、などの方策をさらに徹底する、という改善策は今後継続している。

2. 付随研究

1) 予後因子の検討

① リンパ節転移予測因子: リンパ節転移を病理学的に正確に証明することはルーチンの作業としては困難であるが、今回のUP II mRNAの発現の検討ではその陽性率から臨床的に応用可能と思われた。今後、この結果をもとに多数例での検討が望まれる。これまで見逃されていた微小なリンパ節転移の可能性が明らかになれば先の述べたリンパ節郭清の範囲あるいは意義に関して関連が出てくるとと思われる。

② PTEN蛋白発現と膀胱癌の進展: 今回の検討ではPTEN蛋白発現抑制が膀胱癌の進展と関連する結果であった。浸潤癌との関係では上皮内癌から浸潤癌への進展に関与している可能性がある(図4)。

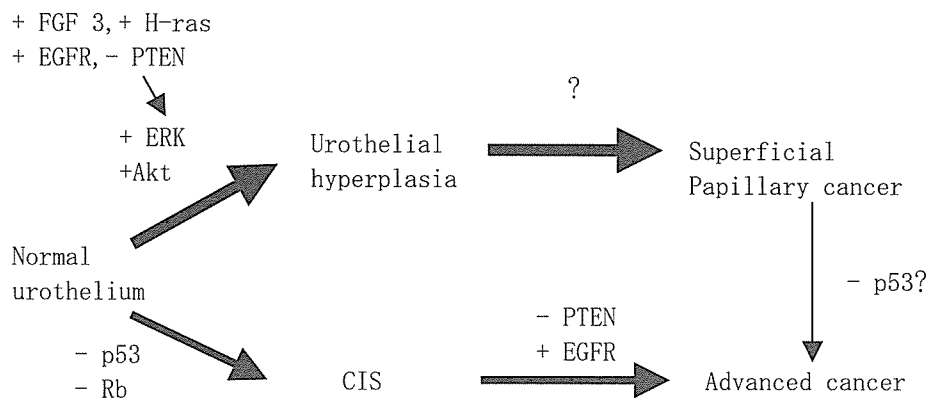


図4 膀胱癌進展のモデル

③ HLA class I 抗原の発現と臨床経過との関連：これまでのほとんどすべての臨床検体はホルマリン固定で保存されているが、変性 HLA class I 抗原と反応する抗体は極めて限られており、十分に検討されてはいなかった。班員の施設ではホルマリン固定標本の免疫染色に適した抗 HLA class I 単クローン抗体を樹立し、これが HLA-A、B、C のすべてのアレルを認識する抗体であることも明らかにした。この抗体による免疫染色の検討では、表在性膀胱癌で BCG 膀胱内注入治療を受けた患者における HLA class I 抗原の発現低下と膀胱内再発との間に有意な正の相関があることは既述した。今回は、抗 HLA class I 単クローン抗体を用いた免疫組織学的検討を、浸潤性膀胱癌に応用したものである。その結果、新しい抗体を用いた検討では、HLA class I 抗原の発現程度が明らかに浸潤性膀胱癌の臨床経過に影響することが判明した。この結果は、この免疫組織の所見が予後因子となるばかりではなく、癌ペプチド療法における適切な症例選択などにも応用できるものであると考えられた。

④ 術前化学療法の効果と臨床経過の予測検討：従来から、浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の効果と臨床経過が関連することが知られていたが、それを裏付ける結果が得られた。さらに研究が進展すれば、膀胱温存可能な症例は特定できる可能性がある。

現在班研究として行っているこの JCOG 0209 臨床試験の結果が膀胱温存可能な症例の特徴を見出すと期待される。

2) 浸潤性膀胱癌に対する手術療法の再検討

① 周術期化学療法の効果および MVAC 療法の有害事象：浸潤性膀胱癌に対する術前あるいは術後の化学療法が臨床経過にどのような影響を与えるかは、確立されていない。本臨床研究の目的もこの点にある。最近のメタアナリシスの結果は cisplatin を主体とする術前多剤併用化学療法の効果を支持している。一方、cisplatin を主体とする術後多剤併用化学療法に関しては、術前化学療法ほどその効果が明らかではない。その理由の1つは、無作為化試験が少ないことも関係している。cisplatin を主体とする術前多剤併用化学療法がどのような症例でより効果的なのかに関しては、不明な点が少なくない。今回の retrospective な検討では、周術期化学療法の効果を支持し、術前化学療法は臨床病期 T3 症例に、術後化学療法は pT2/3 の予後を改善することが示されたが、これまでの報告の結果を裏付けるものと考えられた。

既述のように、本試験ではこれまでの術前化学療法による重篤な有害事象はない。これまで行ってきた MVAC 療法の有害事象を明らかにするために、術前あるいは術後、および遠隔転移巣に対して MVAC 療法を行った 59 例における血液毒性を中心とした有害事象について検討した。今回の

血液毒性の割合、程度はこれまでに報告されているものと大きな差はなく、またこれまでに報告されていない未知の有害事象はなかった。今回の検討では、各コースとも grade 3 以上の好中球減少が 60-70% に認められたが、これによると思われる発熱のエピソードは 1 コース目で 6.8%、2 コース目で 3.8% と試行回数増加による発熱出現の増加はなかった。また、好中球減少が原因となり敗血症をきたした症例を 2 例経験したが、複数の遠隔転移巣を認め全身状態が良好でなかった 1 例に敗血症が原因と考えられる経過があった。しかし、この 1 例以外に結果的に重篤な有害事象が認められなかったことから、術前 2 コースの MVAC 療法は安全に施行可能と考えられた。一方、MVAC 療法における 15 日目、22 日目の薬剤投与は、半数の症例でのみ可能という結果であった。これまでも、MVAC 療法における 15 日目、22 日目の薬剤投与は実際には 50-60% の症例でしか可能ではないと報告されており、今回も同様の結果であった。好中球数および血小板数が nadir となる時期が通常 MVAC 投与 12-16 日であるため、これが両日の化学療法の未施行に結びつく原因であることは明らかである。しかし、この両日の化学療法の未施行が術前化学療法の効果にどの程度影響を与えるのかは判明していない。

② 局所再発および晩期再発：根治的膀胱摘除後の局所再発は、CT がルーチンに利用できるようになる前は臨床的にはほとんど検出されず、局所再発が発見された際には治療法がきわめて限られていた。その後、CT が臨床的に利用可能になった 1990 年以降には、根治的膀胱摘除後の局所再発に関しては検討が多くはなかった。これまでの報告では、局所再発の頻度は遠隔転移を伴った例も含め 15-20% と報告されている。今回のわれわれの検討での頻度は 18.6% であり、これまでの報告と同様の結果であった。一方、局所再発のみに限定してみるとその頻度は 10% 前後と推測され、今回の頻度の 5.5% と大きな差はなかった。

一方、局所再発のリスク要因に関しては病理学的病期、摘除リンパ節数などが報告されている。われわれの検討では、原発巣の尿路上皮癌に混在している扁平上皮癌

(squamous differentiation) の存在が、局所再発のみのリスク要因であった。

膀胱癌におけるこの扁平上皮癌の混在の意義に関しては、われわれの以前の報告 (Urology, 1992;40:477) も含め、高井、垣添らの報告 (日泌尿会誌、1988;79:1837) がある。これらの報告では、grade 3 膀胱癌 (尿路上皮癌あるいは移行上皮癌) の中には扁平上皮関連抗原を発現している例があること、また、扁平上皮癌が混在しているような膀胱癌は局所進展度が高く、癌死の頻度も高いことが示されている。したがって、今回の結果で認められた局所再発に関するリスク要因としての扁平上皮癌の存在は、臨床的にも十分根拠のあることと考えられる。今後は、扁平上皮癌の混在とその分子生物学的分析が必要となろう。

浸潤性膀胱癌に対する根治的膀胱摘除後の再発の多くは術後 3 年以内のいわゆる早期再発である。しかし、術後 3 年以上経過した後の晩期再発も少なからず認められる。しかし、再発症例の特徴、再発時期などに関する情報は少なかった。今回の検討では術後 3 年以上経過観察が可能であった症例の 10% に晩期再発が認められた。Solsona ら (Eur Urol, 2003; 43:489) の検討では、根治的膀胱摘除症例の 4.7% に晩期再発が認められたとされている。今回の検討でも、根治的膀胱摘除を行った 151 例では 6.6% の頻度となり、ほぼ同様の結果と思われた。

一般に晩期再発では上部尿路における再発が約半数を占めるとされているが、今回も同様の結果といえる。しかし、残りの半数では局所再発、遠隔転移としての再発であり、治療法の選択が難しい面もある。今回の検討では、晩期再発の危険因子として上皮内癌の既往、随伴が見いだされた。したがって、このような症例では長期経過の後にも上部尿路以外の再発にも注意する必要がある。

③ 手術療法の再検討

骨盤リンパ節郭清の意義に関する検討：浸潤性膀胱癌に対する治療で骨盤リンパ節郭清がどのような位置を占めるのかはこれまでの検討でも十分明らかになってはいない。病期診断としての意義は明らかではあるが、治療的意義については否定的な意見が多かった。また、リンパ節郭清の範囲に関しても一致した見解はない。通常、内・外腸骨および閉鎖リンパ節が所属リンパ節と定義されているので、この領域を郭清しているが、この範囲を拡大したリンパ節郭清に治療上の意義があるとする報告もある。今回の検討で行われたリンパ節郭清の範囲は通常骨盤リンパ節郭清の範囲であるが、それでも摘出リンパ節個数がその後の臨床経過に影響を与えるとする結果であった。最近、大動脈分岐部以下のリンパ節郭清に治療上の効果があるとの報告もあり、リンパ節郭清の範囲、治療上の意義に関して再検討する必要があるだろう。

早期合併症：根治的膀胱摘除（尿路変向を含む）は浸潤性膀胱癌の標準的治療法として確立されていて、多くの施設で行われているが、どの程度の合併症の頻度があるのかは意外に報告されていない。一般に、術後早期合併症の頻度は12-57%と報告されているが、合併症の定義によりその頻度が大きく異なるようである。今回は、CTCAE ver.3 (JCOG 日本語訳)を用いたが、軽症の合併症も含めると30%であった。しかし、大部分の合併症は一過性のもので対処可能であることから、根治的膀胱摘除のbenefitを考慮すると十分許容できるものではないかと考えられた。また、術前化学療法は早期合併症の頻度に影響を与えなかったが、出血量、同種血輸血量は多かった。この点に関する今後の改善策が必要と思われた。

高齢者における根治的膀胱摘除の問題点：今回の検討の対象にした高齢者根治的膀胱摘除症例26例は、明らかに選択された症例であった。換言すれば、適切な症例選択を行えば75歳以上の高齢者でも根治的膀胱摘除が十分可能であることを示す。

適切な症例選択にはASA（アメリカ麻酔学会）スコア、PSが参考にあると思われる。

④ 根治的膀胱摘除にともなう尿路変向

長期的にみても回腸新膀胱の機能は維持されるが、症例によっては自己導尿を余儀なくされる場合が漸増する傾向があり、長期経過では注意すべき点と思われる。他の班員の研究において、根治的膀胱摘除後の尿路再建方法の1つである回腸新膀胱（Studer法）の機能的長期経過が報告された。その結果、5年以上の長期経過においても、回腸新膀胱の機能は比較的良好に保持されることが示されている。しかし、腹圧排尿に伴う鼠径ヘルニアの頻度の上昇傾向が報告されていた。いずれも報告も、回腸新膀胱の長期的機能の保持が示されたと同時に、経過にともなう新たな排尿状態の変化が出現する可能性も示唆している。さらに長期にわたる観察が必要な所以である。

E. 結論

1) 臨床研究

本研究では、この3年間では年間20-30例の一定の登録があった。平成18年度は平成19年3月で24例の症例登録となり、これまでに82例の登録症例が得られた。これまで行ってきた症例登録を推進する方策を継続して実施した。なお、これまでのところプロトコール治療による重篤な有害事象あるいは未知の有害事象は発生していない。

2) 付随研究

① 予後因子の検討

- uroplakin II は骨盤リンパ節転移の予測因子として有用である。
- HLA Class I 抗原の発現程度は明らかに浸潤性膀胱癌の臨床経過に影響する。
- PTEN 蛋白の発現低下は膀胱癌の進展と関連している。
- 浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の効果が中期の臨床経過を予測する上での surrogate end point となる。

② 治療上の問題点の検討

- cisplatin を中心とした多剤併用による周術期化学療法は浸潤性膀胱癌の一部の症例の予後を改善する。
- MVAC 療法を施行した 59 例の副作用の検討では、術前化学療法としての術前 2 コースは比較的安全に施行できると考えられた。
- 局所再発に影響する臨床病理学的な因子としては、膀胱癌組織の扁平上皮癌の混在があることが示された。また、晩期再発には上皮内癌の既往あるいは随伴がリスク要因して関与していることが判明した。
- 骨盤リンパ節郭清では摘出リンパ節の個数が多変量解析でも独立して予後に影響を与える要因となった。
- 根治的膀胱摘除（尿路変向）の早期合併症は 30%程度に認められたが、軽度あるいは臨床的に対処可能なものが多く、手術による治療効果を考慮すると十分許容可能なものと思われた。術前化学療法の有無は術後早期合併症の頻度に影響しなかった。
- 75 歳以上の症例の根治的膀胱摘除（尿路変向を含む）でも重大な合併症は少なかった。
- 尿路再建の長期経過観察の検討では、長期にわたる機能の保持が示されたと同時に、経過にともなう新たな排尿状態の変化が出現する可能性も示唆された。さらに長期にわたる観察が必要な所以である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N. Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Clin Oncol*, 2004; 34: 295-306.
2. Honma I, Masumori N, Sato E, Takayanagi A, Takahashi A, Itoh N, Tamakawa M, Sato M, Tsukamoto T. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors. *Urology*, 2004; 64: 744-748.
3. Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K, Shinohara N, Sato K, Tomita Y, Komatsubara S, Nishizawa O, Igarashi T, Fujimoto H, Nakazawa H, Komatsu H, Sugimura Y, Ono Y, Kuroda M, Ogawa O, Hirao Y, Hayashi T, Tsushima T, Takehi Y, Arai Y, Ueda S, Nakagawa M. Radical cystectomy for invasive bladder cancer : results of multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol*, 2004; 34: 14-19.
4. Kato H, Igawa Y, Nishizawa O. The same-pedicle concept for continent urinary diversion using a Yang-Monti reconfigured tube. *Urol Int*, 2004; 72: 312-314.
5. Iida K, Itoh K, Kumagai Y, Oyasu R, Hattori K, Kawai K, Shimizu T, Akaza H, Yamamoto M. Nrf2 is essential for the chemopreventive efficacy of oltipraz against urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res*, 2004; 64: 6424-6431.
6. Inoue T, Sato K, Tsuchiya N, Matsuura S, Iinuma M, Habuchi T, Kato T. Numeric aberrations of HER-2 and chromosome 17 detected by fluorescence in situ hybridization in urine-exfoliated cells from patients with urothelial carcinoma. *Urology*, 2004; 64: 617-621.
7. Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, Sato S, Abe T, Koyanagi T. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer. *Int J Urol*, 2004; 11: 456-460.
8. Su JH, Arima K, Hasegawa M, Franco OE, Umeda Y, Yanagawa M, Sugimura Y, Kawamura J. Decreased expression of *KAI1* metastasis suppressor gene is a recurrence predictor in primary pTa and pT1 urothelial bladder carcinoma. *Int J Urol*, 2004; 11: 74-82.
9. Kawamura K, Kamiya N, Suyama T, Shimbo M, Oosumi N, Suzuki H, Ueda T, Tobe T, Igarashi T, Itoh H, Ishikawa H. In situ gelatinolytic activity correlates with tumor progression and prognosis in patients with bladder cancer. *J Urol*, 2004; 172: 1480-1484.
10. Hoshi S, Ohyama C, Ono K, Takeda A, Yamashita S, Yamato T, Itoh A, Satoh M, Saito S, Okada Y, Sohma F, Arai Y.

- Gemcitabine plus carboplatin; and gemcitabine, docetaxel and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen: preliminary report. *Int J Clin Oncol*, 2004; 9: 125-129.
11. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, Ohshima S, Fujimoto K, Hirao Y, Fukushima M, Ogawa O. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol*, 2004; 45: 176-181.
 12. Matsui Y, Nishiyama H, Ogawa O, et al. The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer : a multiinstitutional retrospective study in Japan. *Int J Clin Oncol*, 2005; 10: 133-138.
 13. Wu X, Takehi Y, et al. Uroplakin II as a promising marker for molecular diagnosis of nodal metastases from bladder cancer: comparison with cytokeratin 20. *J Urol*, 2005; 174: 2138-2143.
 14. 福田歴視、光森健二、羽瀧友則、他。HD-MVAC 療法が奏効した尿路上皮癌の2例。泌尿紀要、2005; 51: 113-116.
 15. Tanaka T, Kitamura H, Takahashi A, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Long-term functional outcome and late complications of Studer's ileal neobladder. *Jpn J Clin Oncol*, 2005; 35: 391-394.
 16. Kawamoto K, Enokida H, Nakagawa M, et al. p16 (INK4a) and p14 (ARF) methylation as a potential biomarker for human bladder cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 790-796.
 17. Kitamura H, Tsukamoto T. Early bladder cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*, 2006; 11: 28-37.
 18. 舩森直哉、市原浩司、廣部 恵、高橋 敦、塚本泰司。高齢者の浸潤性膀胱癌の治療：根治性とのQOLのバランスをどうとるか。Urology View, 2006; 4: 36-42.
 19. Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, Kitamura H, Takahashi A, Itoh N, Tamakawa M, Tsukamoto T. Removal of lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer-analysis of role of pelvic lymph node dissection. *Urology*, 2006; 68: 543-548.
 20. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 2006; 12: 139-143.
 21. Arai Y, Takeda A, Takai Y, Okada Y, Ogawa O, Tohoku-Kyoto Urinary Reconstruction Study Group. 5-year interval change in voiding function of orthotopic ileal neobladder. *Int J Urol*, 2006; 13: 703-706.
 22. Nakanishi S, Nishiyama H, Ito M, Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O. Management of concomitant ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy. *Int J Urol*, 2006; 13: 524-528.
 23. Tsuruta H, Kishimoto H, Sakai T, Horie Y, Matsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Tsuchiya N, Enomoto K, Mak TW Nakano T, Habuchi T, Suzuki A. Hyperplasia and carcinomas in Pten deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients. *Cancer Res*, 2006; 66: 8389-8396.
 24. Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O. Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer. *BJU Int*, 2006; 98: 1008-1011.
 25. Ito M, Nishiyama H, Watanabe J, Kawanishi H, Takahashi T, Kamoto T, Habuchi T, Ogawa O. Association of the PIG3 promoter polymorphism with invasive bladder cancer in a Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006; 36: 116-120.
 26. 原野正彦、江藤正俊、甲斐信幸、内藤誠二、中村元信、長谷川淑博、山口秋人、加野資典。回腸利用代用膀胱造設術の日常生活QOL・術後合併症・oncological outcome・腎機能推移について—cutaneous diversion症例との比較検

- 討. 西日泌尿、2006; 68: 459-465.
27. 大西毅尚、金原弘幸、有馬公伸、杉村芳樹. 尿路変向術—手術成功への秘訣—回腸導管. 泌尿紀要、2006; 52: 421-425.
28. 住吉義光. 浸潤性膀胱癌に対する complete TURBT. 臨床泌尿器科、2006; 60:285-291.
29. Egawa S, Kuruma H. Search for biomarkers of aggressiveness in bladder cancer. Eur Urol, 2006; 50: 20-22.
30. Gotanda T, Haraguchi M, Tachiwada T, Shinkura R, Koriyama C, Akiba S, Kawahara M, Nishiyama K, Sumizawa T, Furukawa T, Mimata H, Nomura Y, Akiyama S, Nakagawa M. Molecular basis for the involvement of thymidine phosphorylase in cancer invasion. Int J Mol Med, 2006; 17: 1085-1091.
31. 原 昇、北村康男、斉藤俊弘、小松原秀一. 膀胱全摘後の膀胱癌再発に対する治療の現況. 県立がんセンター新潟病院医誌、2006; 45: 26-28.
32. 小野 豊、黒田昌男. 骨盤内転移症例の膀胱全摘術. 臨床泌尿器科、2006; 60: 535-539.
33. Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, Saida Y, Ohara K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Hattori K, Shimazui T, Akaza H, Akine Y. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: A prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64: 1371-1379.
34. Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, Nagao K, Seki H, Murakumo M, Mitsunashi K, Demura T, Nagamori S, Matsuyama H, Naito K, Nonomura K: Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2006, 58: 402-407.
35. Maeda T, Takahashi A, Hirobe M, Honma I, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T. Adverse events of MVAC chemotherapy in patients with advanced urothelial cancer of the bladder. 泌尿紀要、2007、掲載予定.
36. 市原浩司、高橋 敦、廣部 恵美、本間一也、福多史昌、舛森直哉、塚本泰司. 高齢者に対する根治的膀胱摘除および尿路変向術後の早期合併症の検討. 泌尿紀要、2007、掲載予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		な			し		

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Tsukamoto T</u> , <u>Kitamura H</u> , <u>Takahashi A</u> , <u>Masumori N</u>	Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future.	Jpn J Clin Oncol	34	295-306	2004
<u>Honma I</u> , <u>Masumori N</u> , <u>Sato E</u> , <u>Takayanagi A</u> , <u>Takahashi A</u> , et al.	Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors.	Urology	64	744-748	2004
<u>Takahashi A</u> , <u>Tsukamoto T</u> , <u>Tobisu K</u> , <u>Shinohara N</u> , <u>Sato K</u> , <u>Tomita Y</u> , <u>Komatsubara S</u> , <u>Nishizawa O</u> , <u>Igarashi T</u> , <u>Fujimoto H</u> , <u>Nakazawa H</u> , <u>Komatsu H</u> , <u>Sugimura Y</u> , <u>Ono Y</u> , <u>Kuroda M</u> , <u>Ogawa O</u> , <u>Hirao Y</u> , <u>Hayashi T</u> , <u>Tsushima T</u> , <u>Kakechi Y</u> , <u>Arai Y</u> , <u>Ueda S</u> , <u>Nakagawa M</u>	Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis	Jpn J Clin Oncol	34	14-19	2004
<u>Kato H</u> , <u>Igawa Y</u> , <u>Nishizawa O</u>	The same-predicle concept for continent urinary diversion using a Yang-Monti reconfigured tube	Urol Int	72	312-314	2004
<u>Iida K</u> , <u>Itoh K</u> , <u>Kumagai Y</u> , <u>Oyasu R</u> , <u>Hattori K</u> , <u>Kawai K</u> , <u>Shimizu T</u> , <u>Akaza H</u> , et al.,	Nrf2 is essential for the chemopreventive efficacy of oltipraz against urinary bladder carcinogenesis	Cancer Res	64	6424-6431	2004

Inoue T, Sato K, Tsuchiya N, Matsuura S, Inuma M, <u>Habuchi T</u> , et al.	Numeric aberrations of HER-2 and chromosome 17 detected by fluorescence in situ hybridization in urine-exfoliated cells from patients with urothelial carcinoma	Urology	64	617-621	2004
Suzuki S, <u>Shinohara N</u> , et al.	Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer	Int J Urol	11	456-460	2004
Su JH, Arima K, Hasegawa M, Franco OE, Umeda Y, Yanagawa M, <u>Sugimura Y</u> , et al.	Decreased expression of <i>KAI1</i> metastasis suppressor gene is a recurrence predictor in primary pTa and pT1 urothelial bladder carcinoma	Int J Urol	11	74-82	2004
Kawamura K, Kamiya N, Suyama T, Shimbo M, Oosumi N, Suzuki H, Ueda T, Tobe T, <u>Igarashi T</u> , et al.	In situ gelatinolytic activity correlates with tumor progression and prognosis in patients with bladder cancer	J Urol	172	1480-1484	2004
Hoshi S, Ohyama C, Ono K, Takeda A, Yamashita S, Yamato T, Itoh A, Satoh M, Saito S, Okada Y, Sohma F, <u>Arai Y</u>	Gemcitabine plus carboplatin; and gemcitabine, docetaxel and carboplatin combined chemotherapy regimens in patients with metastatic urothelial carcinoma previously treated with a platinum-based regimen: preliminary report	Int J Clin Oncol	9	125-129	2004
Nishiyama H, <u>Habuchi T</u> , Watanabe J, Teramukai S, Tada H, <u>Ono Y</u> , et al.	Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan	Eur Urol	45	176-181	2004
Matsui Y, Nishiyama H, <u>Ogawa O</u> , et al.	The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan	Int J Clin Oncol	10	133-138	2005
Wu X, <u>Takehi Y</u> , et al.	Uroplakin II as a promising marker for molecular diagnosis of nodal metastases from bladder cancer: comparison with cytokeratin 20	J Urol	174	2138-2143	2005
福田歴視、光森健二、 <u>羽瀧友則</u> 、他	HD-MVAC 療法が奏効した尿路上皮癌の2例	泌尿紀要	51	113-116	2005
Tanaka T, Kitamura H, <u>Takahashi A</u> , <u>Masumori N</u> , Ito N, <u>Tsukamoto T</u>	Long-term functional outcome and late complications of Studer's ileal neobladder	Jpn J Clin Oncol	35	391-394	2005

Kawamoto K, Enokida H, Nakagawa M, et al.	p16 (INK4a) and p14 (ARF) methylation as a potential biomarker for human bladder cancer	Biochem Biophys Res Commun	339	790-796	2006
Kitamura H, Tsukamoto T	Early bladder cancer: concept, diagnosis, and management	Int J Clin Oncol	11	28-37	2006
舩森直哉、市原浩司、広部恵、高橋敦、塚本泰司	高齢者の浸潤性膀胱癌の治療:根治性とのQOLのバランスをどうとるか	Urology View	4	36-42	2006
Honma I, Masumori N, Sato E, Maeda T, Hirobe M, et al.	Removal of more lymph nodes may provide better outcome, as well as more accurate pathologic findings, in patients with bladder cancer-analysis of role of pelvic lymph node dissection	Urology	68	543-548	2006
Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, et al.	Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer	Clin Cancer Res	12	139-143	2006
Arai Y, Takeda A, Takai Y, Okada Y, Ogawa O	5-year interval change in voiding function of orthotopic ileal neobladder	Int J Urol	13	703-706	2006
Nakanishi S, Nishiyama H, Ito M, Yoshimura K, Kamoto T, Ogawa O	Management of concomitant ureteral carcinoma <i>in situ</i> at radical cystectomy	Int J Urol	13	524-528	2006
Tsuruta H, Kishimoto H, Sakai T, Horie Y, Matsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Tsuchiya N, Enomoto K, Mak TW, Nakano T, Habuchi T, et al.	Hyperplasia and carcinomas in Pten-deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients	Cancer Res	66	8389-8396	2006
Yoshida K, Nishiyama H, Kinoshita H, Matsuda T, Ogawa O	Surgical treatment for urethral recurrence after ileal neobladder reconstruction in patients with bladder cancer	BJU Int	98	1008-1011	2006
Ito M, Nishiyama H, Watanabe J, et al.	Association of the <i>PIG3</i> promoter polymorphism with invasive bladder cancer in a Japanese population	Jpn J Clin Oncol	36	116-120	2006
原野正彦、江藤正俊、甲斐信幸、内藤誠二、中村元信、長谷川淑博	回腸利用代用膀胱造設術の日常生活QOL・術後合併症・oncological outcome・腎機能推移について—cutaneous diversion 症例との比較検討	西日泌尿	68	459-465	2006