

筋層非浸潤性膀胱癌に対する Narrow band imaging (NBI) を用いた経尿道的手術の検証

三田 耕司, 小島 浩平*, 大原 慎也, 加藤 昌生
広島市立安佐市民病院泌尿器科

CLINICAL BENEFITS OF TRANSURETHRAL RESECTION UNDER NARROW BAND IMAGING FOR NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Koji MITA, Kohei KOBATAKE, Shinya OHARA and Masao KATO
The Department of Urology, Hiroshima City Asa Hospital

The aim of this study was to reveal the clinical benefits of transurethral resection (TUR) under narrow band imaging (NBI-TUR) for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) compared with conventional white light imaging TUR (WLI-TUR). The subjects were 172 patients with NMIBC who were followed for more than 1 year after undergoing TUR with no additional postoperative treatment. In the WLI-TUR group (n = 101), lesions that were detected as positive after systematic intravesical observation under WLI were resected completely under WLI. In the NBI-TUR group (n = 71), similar observations under WLI were followed by systematic intravesical observation under NBI. After multiple site biopsy under NBI, TUR was performed for all lesions that were detected as positive under NBI. The sensitivity was calculated based on the results of cystoscopy and pathology of multiple site biopsy samples under WLI and NBI in the NBI-TUR group. The tumor recurrence rate was analyzed in both groups. Background factors did not differ significantly between the two groups, except for the observation period (63.3 months in the WLI-TUR group vs 42.0 months in the NBI-TUR group, $p < 0.01$). The procedure under NBI had significantly higher sensitivity (94.6% vs 75.0%, $p < 0.01$) compared with that under WLI. The recurrence-free rate in the NBI-TUR group was significantly higher than that in the WLI-TUR group ($p = 0.013$). The tumor recurrence-free rate of NBI-TUR is higher than that of conventional WLI-TUR for patients with NMIBC.

(Hinyokika Kyo 64 : 1-6, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_1_1)

Key words: Narrow band imaging, Bladder cancer, Transurethral resection, TUR, NBI

緒 言

膀胱に発生する筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) は高率に膀胱内再発を来しやすく¹⁾, 高齢者に発生しやすいため今後急速な高齢化社会を迎える本邦においてますます重要な疾患の一つと考えられる。

一方, 近年の光学技術の進歩により内視鏡機器の発展はめざましく, さまざまなデバイスが登場し現在に至っている²⁻⁵⁾. それぞれの光学技術には特徴があるが, Narrow band imaging (NBI) は血液中のヘモグロビンに吸収されやすい狭帯域化された2つの波長の光を照射することにより粘膜表層の毛細血管, 粘膜微細模様の強調表示が可能で毛細血管の異常をより認識し易くする技術であり⁶⁾, 消化管内視鏡領域ではすでに広く導入され臨床的な有益性が報告されている⁷⁾. 従来の白色光 (White light imaging: WLI) では認識が難しく見落とされやすい病変部が容易に網羅できるた

め, 近年泌尿器科領域でもその有用性が報告されている⁸⁾.

しかしながら, 本邦における NBI を用いた経尿道的切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TUR) の有用性について言及した報告はきわめて少ない⁹⁾. そこで今回われわれは NMIBC に対する NBI を用いた TUR (NBI-TUR) の周術期所見および術後経過を後方視的に検証し WLI を用いた TUR (WLI-TUR) のそれと比較し, NBI-TUR の有用性について検討を行った。

対象と方法

2009年4月~2014年3月の5年間に NMIBC に対して施行した TUR のうち, TUR 以前に上部尿路癌の治療歴, 尿路上皮癌に対する抗がん剤治療歴, BCG 膀胱内注入療法既往歴, 組織学的な検索目的で TUR を行った症例は除外した。また, TUR 所見において CIS 様病変と正常粘膜の境界が不明瞭な場合, CIS 様病変が多発している場合は即時の BCG 注入療法など

* 現: 広島大学大学院腎泌尿器科学講座

の後療法を行い今回の検討からは除外したが、孤立性の CIS 様病変で陽性病変が小さく完全に切除されたと判断した場合は追加治療なく本研究の対象に含めた。TUR で治癒切除術を行い、その後膀胱内再発が確認されるまで無治療で1年間以上の経過観察を行った172症例 (WLI-TUR : 101例, NBI-TUR : 71例) を本研究の対象とした。WLI-TUR は2009年4月から2012年1月までの症例, NBI-TUR は2012年2月から

2014年3月までの症例で NBI には Olympus 社製 Visera Elite を用いた。

WLI-TUR および NBI-TUR の膀胱内観察に続く生検, 経尿道的切除は既報⁹⁾に準じ4名の術者で行い, 特にNBI-TUR では最初にWLIを, 次いでNBIを用いて系統的に膀胱内観察を行った。NBIの内視鏡所見の判定は過去の報告^{6,10)}に準じ粘膜が茶褐色に染まる部位, もしくは微細血管像のコントラストが増強している部位を陽性と定義した。WLI および NBI それぞれの陽性部位と範囲を記録し, 少なくとも両側尿管口外側, 両側壁, 後壁の5カ所を含めた正常部位と陽性部位の多部位粘膜生検を施行し, NBIの観察下にTURで腫瘍を含む陽性部位をすべて切除した (Fig. 1)。

TUR 後の経過観察は外来にて3カ月ごとにWLIによる膀胱鏡, 尿検査を行い, 膀胱内再発は組織学的に尿路上皮癌が確定した時点と定義し, 観察期間中のWLI-TUR と NBI-TUR の術後再発率を比較した。再発が認められた場合は即時の後療法を行った。

病期分類は TNM 分類に従い内視鏡所見と病理学的所見による腫瘍同定の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率, 正確度は既報に準じ¹¹⁾, NBI-TUR の群における WLI および NBI それぞれの感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率, 正確度を算出した。NBI-TUR における術後再発を予測する因子について年齢 (75歳以上), 性別 (男性), 腫瘍既往 (再発), 腫瘍数 (単発 vs 多発), 腫瘍径 (3 cm 以上), 絨毛状病変有無 (あり), 術前尿細胞診 (陽性), 病理学的病期 (pT1), 異型度 (G3), 随伴 CIS (あり) に分類し多変量解析した。

統計学的な有意差検定には t 検定, χ^2 乗検定を用いた。再発率は Kaplan-Meier 法, 有意差検定には Log-rank 検定を用い, 再発を予測する因子には Cox 比例ハザードモデルを用いた。危険率 5% 未満を有意差あり, と定義した。

なお本研究の解析は当院倫理委員会による承認を受けて行った (承認番号 : 29・3・6)。

結 果

1) 背景因子

背景因子を Table 1 に示す。観察期間は WLI-TUR が NBI-TUR に比較して有意に長かったが (63.3カ月 vs 42.0カ月, $p < 0.01$), その他の背景因子には有意差を認めなかった。

2) NBI-TUR における NBI および WLI の内視鏡所見と生検所見 (Table 2-1, 2-2)

NBI は WLI に比較して有意に感度が高く (94.6% vs 75.0%, $P < 0.001$), 特異度が低く (84.2% vs 94.4%, $P < 0.001$), 陽性的中率が低く (65.0% vs

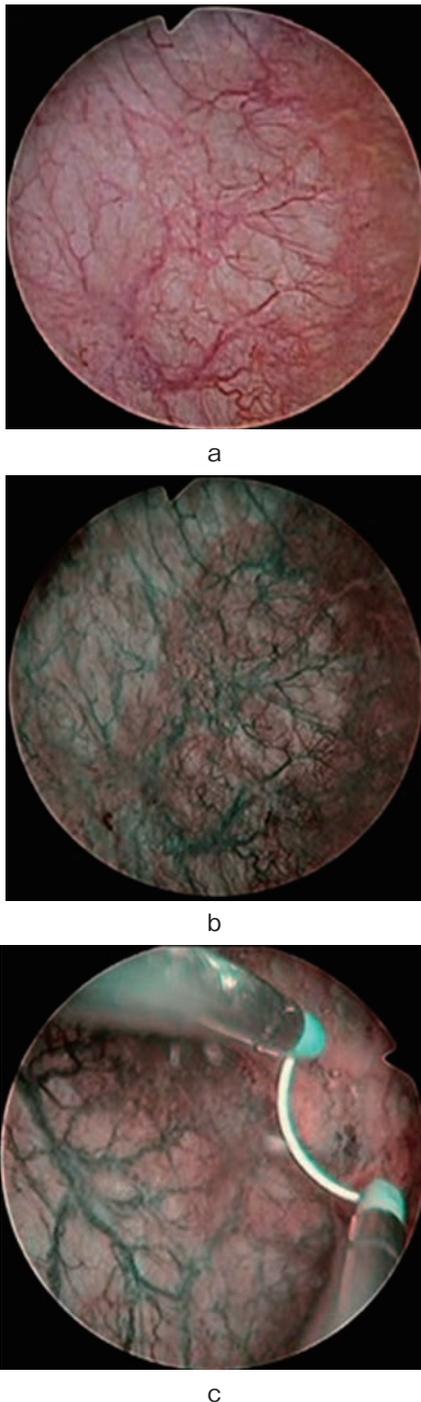


Fig. 1. Endoscopic findings. a: Endoscopic finding under WLI. b: Endoscopic finding under NBI. c: Transurethral resection under NBI.

Table 1. Patient background

	WLI-TUR (n = 101)	NBI-TUR (n = 71)	P value
Observation period* (Months)	63.3 (13.4-95.5)	42.0 (12.0-58.2)	<0.0001
Age*	73 (47-97)	72 (39-93)	0.2214
Gender			
Male	83	61	0.5133
Female	18	10	
Clinical status			
Newly diagnosed	51	37	0.8345
Recurrent	50	34	
(<1 yr)	22	12	
(≥1 yr)	28	22	
Number of tumor			
Single	44	35	0.4577
Multiple	57	36	
Associated villous lesion			
Yes	46	31	0.1634
No	55	40	
Tumor size			
≥3 cm	16	9	0.562
<3 cm	85	62	
Stage			
pT1	18	9	0.6473
pTa	77	57	
pTis	6	5	
Concomitant CIS			
Yes	15	15	0.2856
No	86	56	
Grade			
G1	11	4	0.3828
G2	65	45	
G3	25	22	
Urinary cytology (pre-TUR)			
Positive	17	10	0.6258
Negative	84	61	

* Median. CIS: carcinoma in situ. NBI: Narrow band imaging. WLI: White light imaging. TUR: Transurethral resection.

80.8%, $P=0.006$), 陰性的中率が高かった (98.1% vs 92.4%, $P=0.001$). 手術時期 (前半 vs 後半) により層別化し NBI, WLI の感度, 特異度について検討を行ったが, 2 群間に有意差をみとめなかった.

3) NBI-TUR における生検の観察所見と病理組織所見

NBI-TUR で生検を行った472箇所において癌組織は112病変 (23.7%) から同定され, その内訳は pTis : 26病変, pTa : 83病変, pT1 : 3 病変であった.

WLI, NBI での観察所見と病理組織所見の結果を Fig. 2 に示す. pTis の12病変 (46.2%) は NBI のみで認識されたが, 5 病変 (19.2%) は WLI でも NBI でも同定できなかった. pTa の83病変のうち10病変 (12.0%) は NBI のみで認識されたが, 1 病変

Table 2-1. Tumor detection rate under WLI and NBI in NBI-TUR group

	NBI	WLI	P value
Sensitivity (%)	94.6	75.0	<0.001
Specificity (%)	84.2	94.4	<0.001
PPV (%)	65.0	80.8	0.006
NPV (%)	98.1	92.4	0.001
Accuracy (%)	86.7	89.8	0.130

NBI: Narrow band imaging. WLI: White light imaging. Sensitivity = Number of cancer lesions in positive findings/Total number of cancer lesions. Specificity = Number of non-cancer lesions in negative findings/Total number of non-cancer lesions. PPV (Positive predictive value) = Number of cancer lesions in positive findings/Total number of positive findings. NPV (Negative predictive value) = Number of non-cancer lesions in negative findings/Total number of negative findings. Accuracy = (Number of cancer lesions in positive findings + Number of non-cancer lesions in negative findings)/Total number of biopsies.

Table 2-2. Tumor detection rate under WLI and NBI in NBI-TUR group divided into chronological groups

	First half (n = 35)	Second half (n = 36)	P value
NBI			
Sensitivity (%)	95.4	93.6	0.682
Specificity (%)	83.8	84.5	0.872
WLI			
Sensitivity (%)	75.4	74.5	0.912
Specificity (%)	92.2	96.4	0.086

NBI: Narrow band imaging. WLI: White light imaging. Sensitivity = Number of cancer lesions in positive findings/Total number of cancer lesions. Specificity = Number of non-cancer lesions in negative findings/Total number of non-cancer lesions.

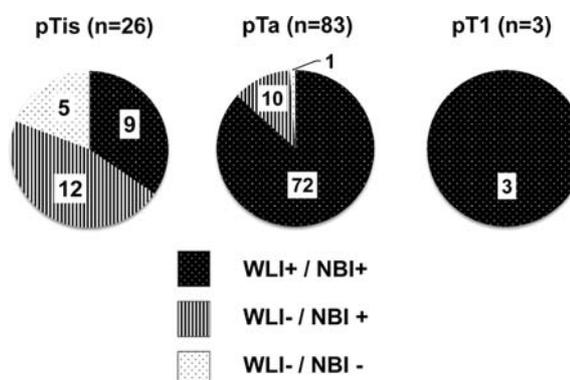


Fig. 2. Pathological classification and macroscopic findings of tumors detected by multiple site biopsy in NBI-TUR group. WLI + or WLI -: Macroscopic findings were positive (visible) or negative (not visible) in WLI. NBI + or NBI -: Macroscopic findings were positive (visible) or negative (not visible) in NBI.

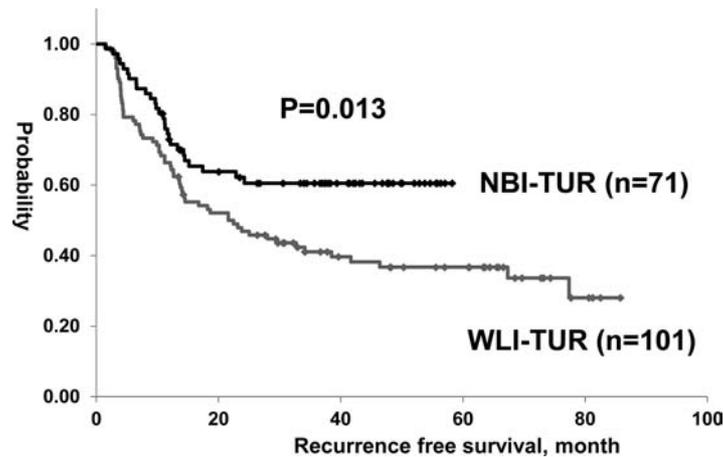


Fig. 3. Recurrence-free survival rate between WLI-TUR and NBI-TUR groups. NBI-TUR: transurethral resection under narrow band imaging. WLI-TUR: transurethral resection under white light imaging.

(1.2%)はWLIでもNBIでも同定できなかった。pT1の病変はWLIおよびNBIのいずれでも同定可能であった。いずれの病理組織所見の中にWLIのみで認識できた病変はなかった。

4) NBI・WLIの術後非再発率

術後無再発生存率をFig. 3に示す。NBI-TURの術後非再発率はWLI-TURのそれに比較して有意に高く($P = 0.013$)、術後12カ月以内のNBI-TUR, WLI-TURの術後非再発率はそれぞれ52/71 (73.2%)、67/101 (66.3%)、術後24カ月以内のNBI-TUR, WLI-TURの術後非再発率はそれぞれ38/62 (61.3%)、45/98 (45.9%)であった。

5) NBI-TURにおける術後再発予測因子 (Table 3)

NBI-TURにおける術後再発を予測する因子について多変量解析を行ったが、尿細胞診陽性が独立した予

測因子であった (HR 3.55, $P = 0.029$)。

考 察

NMIBCに対するNBIを用いた観察は従来のWLIに比較して粘膜の色調の差や微細血管像のコントラストの増強が容易に認識できることから癌病変に対する観察の感度が有意に高く、癌組織を多く網羅できることが過去に報告されている^{12,13}。今回の検討ではNMIBCのうちWLIの観察では陽性所見の認識ができずNBIで網羅できた病変の割合がpTis病変で46.2%、pTa病変で12.0%にみられた。CISが多く含まれていたが、これはNBIが従来のWLIに比較し特に平坦病変の認識に優位であることの裏付けかもしれない。さらにNBI-TURの術後非再発率がWLI-TURのそれに比較して有意に高かったが、これはWLIの観察で陽性所見として認識できずNBIで陽性所見として認識できた病変をNBI-TURで切除したためと考えられる。NBI-TURの術後12カ月後の非再発率はWLI-TURのそれに比較して10%程度高いとする報告もみられており¹⁴、今回の結果も同様の傾向がみられた。これまでの報告をまとめたメタ解析でもWLI-TURに比較しNBI-TURによる非再発率の明らかな優位性が報告されている^{15,16}。

一方、今回の検討では導入直後から90%を超えるきわめて高い感度が得られ、手術時期を前半と後半で層別化したNBIの感度、特異度についての検討では2群間に有意差を認めず明らかなlearning curveはみられなかった。観察所見の慣れは必要と思われるが、NBIは直感的な判断で容易に使えるメリットがあり特別なトレーニングがなくても高い感度が得られることを意味するのかもしれない。また、他の光学技術とは異なりNBIは光波長の狭帯化を行うのみで特殊な薬剤使用が不要なため薬剤の副作用を考慮する必要が

Table 3. Predictors of postoperative recurrence in NBI-TUR group

	Univariate	Multivariate	HR	95% CI
Age (≥ 75 yr)	0.696	0.365	0.62	0.22-1.73
Sex (male)	0.532	0.824	1.17	0.30-4.58
Tumor size (≥ 3 cm)	0.771	0.457	1.68	0.43-6.65
Recurrent tumor	0.189	0.152	2.08	0.76-5.66
Multiple tumor	0.057	0.222	1.95	0.67-5.68
Associated villous lesion	0.657	0.342	0.61	0.23-1.68
Urinary cytology (Positive)	0.024	0.029	3.55	1.14-11.05
pT1	0.706	0.857	1.12	0.33-3.81
Grade 3	0.913	0.165	0.46	0.15-1.38
CIS	0.029	0.086	2.71	0.87-8.50

CIS: carcinoma in situ. HR: hazards ratio. CI: confidence interval.

ない利点を有する。

しかしながらすべての癌病変が NBI で認識できるわけではなく今回の検討でも pTis 病変のうち, WLI, NBI のいずれの観察でも認識ができない病変が 19.2% に存在した。さらに出血や炎症が見られる状況では NBI での評価が困難であることが知られている¹¹⁾。また, 今回の検討でも NBI は WLI に比較して有意に陽性的中率が低く, 非癌組織を癌組織として認識する可能性があることから NBI-TUR による非癌病変に対する過剰な組織損傷の可能性は否めない。これらは現在の泌尿器科領域における NBI の有用性の限界と考えられるが, その原因の 1 つとして現時点で尿路上皮癌における NBI 陽性判定の明確な判定基準が存在しないため, その判断はそれぞれの術者に委ねざるを得ないことがあげられる。消化管内視鏡領域ではすでに NBI 下での拡大視野や診断基準の整備が一部で行われ従来の NBI に比較して精度の向上が報告されているが⁷⁾, 泌尿器科領域における導入については今後期待したい。

現在, NMIBC における術後再発リスク分類が広く用いられ, 分類に基づいた術後の経過観察や後治療が推奨されている¹⁷⁾。これらは従来の WLI の観察所見に基づいているが, 今回の結果から NBI の観察を用いることで従来の WLI では認識が困難であった病変をより多く網羅できるため, リスク分類やこれに基づく後治療の方針も変わる可能性がある。今回, WLI-TUR に比較して NBI-TUR による直接の治療効果が有意に高いことを示したが, NBI によるリスク分類の再評価に基づく NBI-TUR 後の後療法の追加などの治療戦略によってさらなる再発率の低下が期待される。

尿細胞診は再発のリスク因子としてすでに報告されているが¹⁷⁾, 今回 NBI-TUR 後の再発を予測する独立した因子として尿細胞診を同定した。これは NBI でも捉えきれない残存病変の情報を補う所見とも考えられる。術前の尿細胞診が陽性を呈している症例においては NBI-TUR 後 BCG 注入療法などの後療法の必要性について今後の検討が期待される。

本研究は比較的少数例を対象とした後方視的な検討であり偏りは否定できない。今回, NMIBC に対する NBI-TUR の膀胱内再発における有用性を明らかにしたが, 被検者の QOL や医療経済的な有用性の検討などはなされておらず今後 NBI-TUR による真の有益性の検討が望まれる。

結 語

NMIBC に対する NBI を用いた NBI-TUR の術後膀胱内再発における有用性が示された。

文 献

- 1) Witjes JA and Hendricksen K: Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* **53**: 45-52, 2008
- 2) Liu JJ1, Droller MJ and Liao JC: New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol* **188**: 361-368, 2012.
- 3) Lerner SP and Goh A: Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer* **121**: 169-178, 2015
- 4) Zlatev DV, Altobelli E and Liao JC: Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer. *Urol Clin North Am* **42**: 147-157, 2015
- 5) Kolodziej A, Krajewski W, Matuszewski M, et al.: Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol* **69**: 150-156, 2016
- 6) Bryan RT, Billingham LJ and Wallace DM: Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int* **101**: 702-705, 2008
- 7) 佐野 寧, 田中信治, 工藤進英, ほか: The Japan NBI Expert Team (JNET) 大腸拡大 Narrow Band Imaging (NIB) 分類. *INTESTINE* **19**: 5-13, 2015.
- 8) Herr HW: Narrow-band imaging evaluation of bladder tumors. *Curr Urol Rep* **15**: 395, 2014
- 9) Kobatake K, Mita K, Ohara S, et al.: Advantage of transurethral resection with narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *Oncol Lett* **10**: 1097-1102, 2015
- 10) Geavlete B, Jecu M, Multescu R, et al.: Narrow-band imaging cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective comparison to the standard approach. *Ther Adv Urol* **4**: 211-217, 2012
- 11) Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, et al.: Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *J Endourol* **24**: 1807-1811, 2010
- 12) Altobelli E, Zlatev DV and Liao JC: Role of narrow band imaging in management of urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* **16**: 58, 2015
- 13) Ye Z, Hu J, Song X, et al.: A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep* **5**: 10905, 2015
- 14) Naselli A, Introini C, Timossi L, et al.: A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol* **61**: 908-913, 2012
- 15) Kang W, Cui Z, Chen Q, et al.: Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the

- recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer : a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **4**: 23880-23890, 2016
- 16) Xiong Y, Li J, Ma S, et al. : A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One* **12**: e0170819, 2017
- 17) Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. : EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder : Update 2016. *Eur Urol* **71**: 447-461, 2017
(Received on May 8, 2017)
(Accepted on August 30, 2017)