

光力学診断補助下経尿道的膀胱腫瘍切除術 (PDD-TURBT) の初期経験

杉野 友亮, 西川 晃平, 加藤 桃子, 佐々木 豪
加藤 学, 舩井 覚, 吉尾 裕子, 神田 英輝
杉村 芳樹, 井上 貴博
三重大学医学部附属病院腎泌尿器外科

INITIAL EXPERIENCE OF PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS-ASSISTED TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMOR (PDD-TURBT)

Yusuke SUGINO, Kouhei NISHIKAWA, Momoko KATO, Takeshi SASAKI,
Manabu KATO, Satoru MASUI, Yuko YOSHIO, Hideki KANDA,
Yoshiki SUGIMURA and Takahiro INOUE

The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology, Mie University Graduate School of Medicine

Photodynamic diagnosis (PDD) using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is expected to be useful in preventing oversight of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and in reducing the intravesical recurrence rate after transurethral resection of bladder tumor (TURBT). We report our initial experience with 28 cases of PDD-assisted TURBT (122 samples) performed at our hospital from February 2018 to April 2019. The median age of the patients was 74.5 years, and 18 of the 28 were primary cases. Each patient underwent TURBT with oral administration of 5-ALA 20 mg/kg 3 hours before endoscopic examination. The sensitivity was 89.8% when both white light and blue light were used, which was superior to the sensitivity of 67.8% when using only white light ($p < 0.01$, McNemar's test). Among the first several cases, we experienced high false positivity, which suggested that some experience may be required to discriminate tumors from inflammatory lesions. In fact, the specificity and the positive likelihood ratio improved with experience. No grade 2 or higher adverse events were observed among our cases. The median follow-up period was 738 days, and 9 of 28 patients (32.1%) had recurrence within the follow-up period. In conclusion, our initial experience with PDD-assisted TURBT demonstrated its excellent diagnostic sensitivity and safety, as previously reported.

(Hinyokika Kyo67 : 303-308, 2021 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_67_7_303)

Key words: Bladder cancer, NMIBC, TURBT, PDD, 5-ALA

緒 言

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は天然のアミノ酸の一種であり, 生体内のポルフィリン生合成経路においてプロトポルフィリン IX (PPIX) に合成される¹⁾. 正常組織では 5-ALA から合成された PPIX には速やかに鉄が挿入されてヘムに変換され, ヘムはヘモグロビンやミオグロビンなど生体で重要な役割を果たすタンパク質に補因子として内包される¹⁾. 一方腫瘍組織では, PPIX がヘムまで変換されずに細胞内に蓄積することが知られており, その原因としては鉄の不足や 5-ALA 取込みトランスポーターの機能亢進, PPIX 排出トランスポーターの機能低下などが考えられている¹⁾. PPIX には適切な励起光 (400~410 nm) を照射すると, 赤色蛍光 (635 nm 付近) を発する特徴がある¹⁾. 光力学診断 (photodynamic diagnosis: PDD) はこの現象を利用したテクノロジーであり, がん患者に

5-ALA を投与して青色光を照射することで, 腫瘍選択的に赤色蛍光を検出できる¹⁾. 泌尿器科領域では, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) の際に PDD を用いることにより, 従来の白色光では視認困難な微小病変や平坦病変の見逃しを減らし, 膀胱癌の再発や進展を抑制する効果が期待されている²⁾. 本邦でも2017年12月から PDD 用剤アラグリオ®顆粒剤分包 1.5 g の販売が開始され, 2019年9月に改訂された膀胱がん診療ガイドラインにおいて, PDD は膀胱がんの診断・治療の両者で, 使用を強く推奨されるに至った (推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A)³⁾.

今回われわれは当院での PDD 補助下 TURBT (PDD-TURBT) の初期経験について報告する。

対象と方法

2018年2月~2019年4月に三重大学医学部附属病院で PDD-TURBT を施行した28例, 合計122検体を解析

Table 1. Patient characteristics (n = 28)

Preoperative factors	
Age, years	
Median	74.5
Range	58-89
Gender	
Male	21
Female	7
Smoking history	
Yes	18
No	10
Urinary cytology	
Malignant and suspicious for malignancy	23
Negative for malignancy	5
Past history	
Primary case	18
Recurrence case	10
Macroscopic findings of main tumor	
Papillary and pedunculated	11
Papillary and sessile	5
Nodular and pedunculated	2
Nodular and sessile	2
Flat	6
No macroscopic findings	2
Tumor number	
Single	8
Multifocal	18
No macroscopic findings	2
Tumor size	
<3 cm	24
≥3 cm	2
No macroscopic findings	2
Surgeon experience	
Resident	19
Urologist	9
Pathological factor	
Pathological T classification	
T0	4
Ta	8
T1	10
T2	2
Tis (isolated/associated)	19 (4/15)
Grade	
G2, low grade	2
G2, high grade	3
G3, high grade	16
Unknown	3
NMIBC risk criteria ³⁾	
Low risk	0
Intermediate risk	1
High risk	21

NMIBC: non-muscle-invasive bladder cancer. TUR: transurethral resection. BCG: Bacillus Calmette-Guerin. 5-ALA: 5-aminolevulinic acid.

対象とした。過去の TURBT から 6 週間以内に施行された 2nd TUR は、PDD-TURBT の適応外とした⁴⁾。また、接線効果の影響を除外するため、膀胱頸部および前立腺部尿道より採取された検体は、解析対象外とした⁴⁾。第 7 例目までを施行した段階で、偽陽性が多いことが問題視されたため、第 8 例目以降は尿細胞診陽性または疑陽性の症例を PDD-TURBT の積極的適応とした。添付文書上の併用禁忌薬を内服している症例、光線過敏症の既往のある症例、肝障害を認める症例など副作用のリスクが高い症例は除外した⁴⁾。

以下の手順で、手術を施行した。①手術開始 3 時間前にアラグリオ®1.5 g を水 50 ml に溶解し、体重 1 kg あたり 20 mg に相当する量を経口投与した。アラグリオ®投与後の PPIX の最高血漿中濃度到達時間 (6.17 ± 0.98 時間) と半減期 (4.91 ± 1.90 時間)⁴⁾ を参考にして、手術開始時刻が遅延した場合も、追加投与は行わなかった。②麻酔導入後、Karl Storz 社製光源装置を使用し、白色光、青色光にて膀胱内を観察、被疑病変の周囲を凝固モードでマーキングした。③Olympus 社製レゼクトスコープに入れ替え、白色光観察下に切除した。肉眼的に明らかな腫瘍性病変を認めなかった症例など、臨床的に必要と判断される症例のみに対して、ランダム生検を追加した。

合併症は CTCAE v 5.0⁵⁾ で評価し、診断能や無再発生存率 (RFS) について後方視的に検討した。統計学的解析には統計ソフトウェア EZR version 1.33 を使用した。各診断法における感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は術中の白色光所見、青色光所見の記

Table 1. Patient characteristics (n = 28)

Post-operative factors	
Immediate intravesical instillation of mitomycin C	
Yes	5
No	23
2nd TUR	
Yes	11
No	17
Residual tumor after 2nd TUR	
Yes	4
No	7
Intravesical instillation of BCG	
Yes	13
No	15
Adverse events suspected of being related to 5-ALA	
Hepatobiliary disorders	2
Hypotension	3
Vomiting	3

NMIBC: non-muscle-invasive bladder cancer. TUR: transurethral resection. BCG: Bacillus Calmette-Guerin. 5-ALA: 5-aminolevulinic acid.

録と病理結果とを検体ごとに照合して算出し, 陽性尤度比を用いて診断の精度を確認した. 単変量解析は Fisher の正確検定, Mann-Whitney U 検定を行い, $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした.

結 果

患者背景を Table 1 に示した. 年齢の中央値は74.5 歳, 初発例は18例であった. 症例ごとの病理結果は T0 : 4 例, Ta (+Tis) : 8 例, T1 (+Tis) : 10例, T2 (+Tis) : 2 例, Tis : 4 例であり, T0 症例のうち 2 例は炎症のみという病理結果であった. 悪性所見を認め た24例のうち, 19例 (79.2%) で CIS が検出された.

アラグリオ®との関連が疑われる合併症としては, 肝障害 2 例 (7.1%), 低血圧 3 例 (10.7%), 嘔気 3 例 (10.7%) で, いずれも Grade 1 であった.

各診断法における感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率を Table 2 に示した. 白色光での感度は67.8%

であったのに対し, 青色光では88.1%, 青色光と白色光を併用した場合は89.8%と PDD による検出感度の改善を認めた. 併用での偽陰性は122検体中 6 検体であった. 青色光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合 (12/122検体) は, 白色光のみで検出された腫瘍陽性の割合 (0 /122検体) と比較して有意に高い結果を示した ($p < 0.01$, McNemar 検定). ラーニングカーブを検討するため, 7 例ごとに診断精度を比較した (Fig. 1). 症例を重ねるごとに感度はやや低下したが, 特異度, 陽性的中率, 陽性尤度比は改善する傾向が見られた.

経過観察期間の中央値は738日で, 9 例 (32.1%) に再発を認めた. 術後1年の RFS は, 68.3%であった (Fig. 2). 再発に関して, 術後膀胱内注入療法の有無を含め, 統計学的に有意な因子は認められなかった (Table 3).

Table 2. Comparison of the diagnostic accuracy of biopsy lesions using white light, blue light and the combination of both (n = 122)

	White light		Blue light		Combination	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Biopsy positive	40	19	52	7	53	6
Biopsy negative	5	58	29	34	30	33
Sensitivity	0.678 [0.544, 0.794]		0.881 [0.771, 0.951]		0.898 [0.792, 0.962]	
Specificity	0.921 [0.824, 0.974]		0.540 [0.409, 0.666]		0.524 [0.394, 0.651]	
PPV	0.889 [0.759, 0.963]		0.642 [0.528, 0.746]		0.639 [0.526, 0.741]	
NPV	0.753 [0.642, 0.844]		0.829 [0.679, 0.928]		0.846 [0.695, 0.941]	

PPV : positive predictive value. NPV : negative predictive value. The numbers in the brackets show 95% confidence interval.

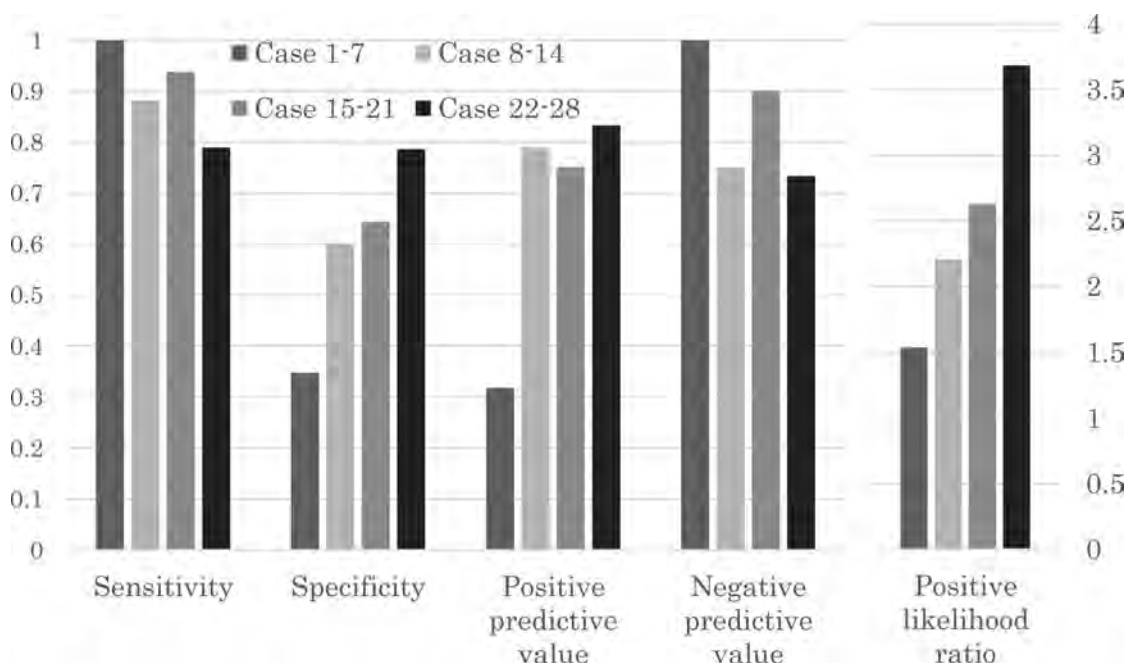


Fig. 1. Comparison of every 7 cases about the diagnostic accuracy with PDD. PDD: photodynamic diagnosis.

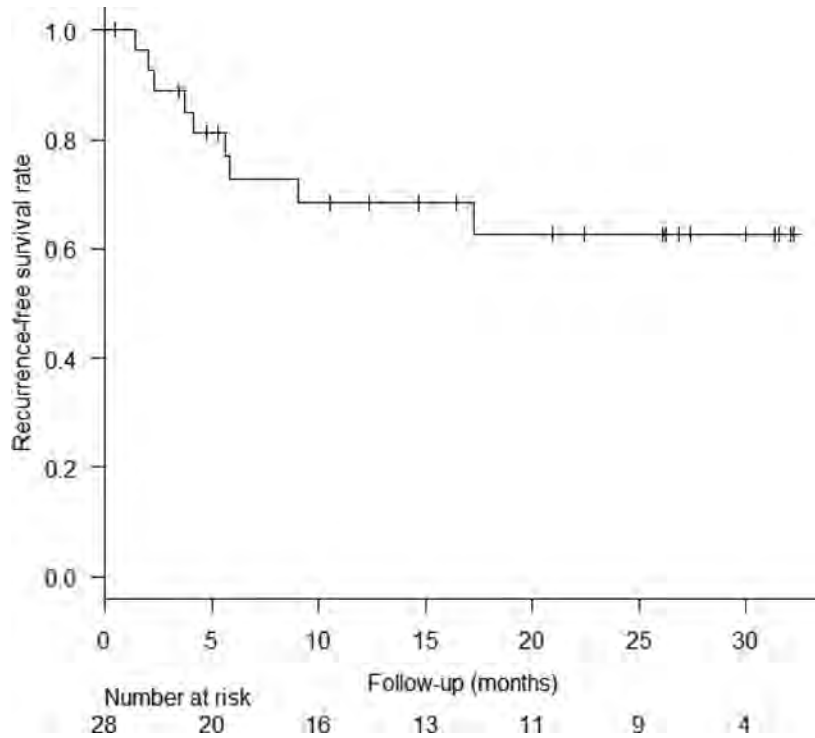


Fig. 2. Recurrence-free survival rates for patients who underwent PDD-assisted TURBT. PDD: photodynamic diagnosis. TURBT: transurethral resection of bladder tumors.

Table 3. Analysis of factors involved in intravesical recurrence

Factors	p value
Age (continuous)	0.522
Gender (male vs female)	0.371
Smoking history (yes vs no)	0.417
Past history (primary vs recurrence)	0.423
Tumor number (single vs multifocal)	0.36
Tumor size (<3 cm vs ≥3 cm)	0.529
Surgeon experience (resident vs urologist)	0.67
Pathological T classification (T0 vs Ta vs T1 vs T2 vs Tis)	0.371
CIS (isolated/associated vs no)	0.126
Grade (G2, low grade vs G2, high grade vs G3, high grade vs unknown)	0.099
NMIBC risk criteria ³⁾ (intermediate risk vs high risk)	0.747
Immediate intravesical instillation of mitomycin C (yes vs no)	1
Intravesical instillation of BCG (yes vs no)	0.23

CIS: carcinoma in situ. NMIBC: non-muscle-invasive bladder cancer. TUR: transurethral resection. BCG: Bacillus Calmette-Guérin.

考 察

PDD は TURBT 時の筋層非浸潤性膀胱がん (NMIBC) の可視化を目的とした実施において、本邦でも保険収載され、日常診療に取り入れられつつある。PDD による追加腫瘍発見率は10~30%ほどであ

り、とくに CIS 検出率については著明な改善を認めると報告されている³⁾。PDD の検出感度について、Inoue らは89.7% (白色光38.6%)²⁾、Nakai らは79.6% (白色光54.1%)⁶⁾と報告しているが、われわれの初期経験においても88.1% (白色光67.8%)と諸家の報告に遜色ない優れた成績が得られた。

感度は当院での開始早期から良好な結果が得られたが、初期症例は偽陽性が多い傾向にあった (Fig. 1)。PDD は PPIX が長時間細胞内に貯留する腫瘍組織と、短時間で代謝される他の組織とを PPIX の組織内濃度で識別する診断法だが、炎症組織でも PPIX の蓄積が見られる場合がある¹⁾。実際には炎症による赤色蛍光は腫瘍による赤色蛍光よりも淡く広がりをもって見ることが多いが、経験の浅い術者にとっては過剰に組織を採取してしまう可能性が示唆されている⁷⁾。Draga らは PDD-TURBT のラーニングカーブに関する検討を行い、PDD-TURBT 開始後20~40例程度で偽陽性率が低下したことを報告している⁸⁾。当科においても、症例数を重ねることで、ある程度蛍光所見の識別が可能となったが、習熟するには数十例程度の手術経験が必要と考えられた。偽陽性の他の要因として、接線効果が挙げられている⁴⁾。筋起光は腫瘍に対して直角に照射して観察することが理想的だが、TURBT の際に使用する硬性鏡では膀胱頸部や尿道病変といった接線方向の観察は難しい。本検討では接線効果の影響を除外するため、膀胱頸部や前立腺部尿道

から採取した検体は評価対象外とした。

一方、偽陰性の要因として、青色光の長時間曝露による退色⁴⁾や、スコープや切除ループが粘膜に接触することによる上皮の脱落が挙げられる。これに関連して、術中に PDD を使用するタイミングがしばしば議論となるが、当院では主に白色光で十分観察を行った後、マーキングする直前に切除範囲の妥当性を確認する目的に、青色光で観察している。このことにより、偽陰性の主因である退色や上皮脱落の影響が極力抑えられようと考えている。

また今回は、炎症による偽陽性や、熱変性による偽陰性が検出されやすいとされる 2nd TUR⁹⁾ においては、PDD を併用しなかった。2nd TUR 時の PDD-TURBT の有用性に関しては、Takai らが報告している (n=12) が⁹⁾、エビデンスレベルの高い報告はまだないのが現状であり、今後検討が必要である。

当院での PDD 導入時の診断精度向上の工夫としては、尿細胞診陽性例を積極的適応としたこと (第 8 例目以降)、術者や指導監督者を極力固定し複数医師で確認するようにしたこと、青色光での観察は可及的に短時間としたこと、発赤の程度や広がり方をよく観察し周囲の明らかな正常部位や明らかな腫瘍部位との違いを識別するようにしたことなどが挙げられる。Fig. 2 に示す通り、これらの工夫により特異度や陽性尤度比は症例ごとに改善した。しかしながらその一方、本来の目的である感度が低下したことに関しては、改善すべき重要な点であると思われる。導入後、PDD による診断精度を早急に上げる必要があると考えられたため、第 8 例目以降は尿細胞診陽性例および疑陽性例に限定して PDD を併用した。しかし、低異型度尿路上皮癌における尿細胞診の感度は 50% 程度と低く³⁾、尿細胞診陰性例の中にも完全切除を達成するために、PDD-TURBT の真価が発揮される症例が存在すると考えられるため、現在では尿細胞診陰性例にも適応を拡大し、NMIBC 患者に広く施行している。

5-ALA の有害事象としては、Grade 3 以下の肝酵素上昇、低血圧、蕁麻疹、光線過敏症などが報告されている^{4,6)}。副作用が重症化することは稀であり、当院での使用経験においても Grade 1 の軽微なもののみであった。5-ALA の代表的な副作用として、光毒性による光線過敏症がある。当院では内服後 48 時間は直射日光への曝露を避け、光線過敏症の副作用報告のある薬剤の併用を控えるよう指導することで、現在までに光線過敏症を経験していない。

PDD は微小病変や平坦病変の見逃しを減らし、確実に病変を切除するだけでなく、その後の正確なリスク分類と適切な術後補助治療の選択を可能とし、再発率低下に間接的に寄与していることが推察される³⁾。RFS の改善については国内外からいくつかの報告が

あるが^{2,10-13)}、全生存期間 (OS) の延長効果についてはまだ一定の見解はなく、さらに長期的な観察が必要と思われる。Burger らのメタアナリシスによると、術後 12 カ月までの再発率は PDD-TURBT で 34.5%、白色光源下での TURBT で 45.4% と報告されており¹³⁾、当院の初期経験においても同等の成績が示された。TURBT 後の再発率については PDD の併用のみならず、TURBT 自体の質も大きく関与するものと思われる^{10,11,14)}。PDD での検出感度の向上と質の高い TURBT により、再発や進展を抑制できれば、とくに若年者において、OS の延長効果も期待できると思われる。本研究の観察期間は短く、RFS や OS については十分評価できたとは言えないが、さらに症例数や観察期間を蓄積し、従来の TURBT と比較検討を行っていきたいと考えている。

結 語

当院での PDD-TURBT の使用経験を報告した。初期症例は偽陽性が多く、腫瘍と炎症との判別には若干の経験を要すると考えられたが、導入初期においても優れた感度が示され、安全な導入が可能であった。

本研究に関連して著者らに開示すべき COI 関係にある企業などはない。

文 献

- 1) 大倉一郎, 小倉俊一郎, 近藤雅雄, ほか: 5-アミノレブリン酸の化学と医学応用—がんの診断・治療を中心に—. 現代化学増刊 45, ポルフィリン-ALA 学会, 東京化学同人, 東京, 2015
- 2) Inoue K, Fukuyama H, Shimamoto T, et al.: Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer* **118**: 1062-1074, 2012
- 3) 松山豪泰, 中川昌之, 猪口淳一, ほか: 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 日本泌尿器科学会, 医学図書出版, 東京, 2019
- 4) 藤本清秀, 井上啓史: アラグリオ® 顆粒剤分包 1.5 g 適正使用ガイド. SBI ファーマ株式会社, 中外製薬株式会社, 東京, 2017
- 5) US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, National Cancer Institute, Bethesda, 2017
- 6) Nakai Y, Inoue K, Tsuzuki T, et al.: Oral 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter phase III study. *Int J Urol* **25**: 723-729, 2018
- 7) Schumacher MC, Holmang S, Davidson T, et al.: Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-

- aminolevulinic acid under visible and fluorescent light : result of a prospective, randomized multicentre study. *Eur Urol* **57** : 293-299, 2010
- 8) Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, et al. : The Quality of 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis and transurethral resection of bladder tumors : does the urologist play a role ? *Urol Int* **89** : 326-331, 2012
 - 9) Takai T, Inamoto T, Komura K, et al. : Feasibility of photodynamic diagnosis for challenging TUR-Bt case including muscle invasive bladder cancer, BCG failure or 2nd TUR. *Asian Pac J Cancer Prev* **16** : 2297-2301, 2015
 - 10) Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, et al. : Real-life experience : early recurrence with Hexvix photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumor vs good-quality white light TURBT in new non-muscle-invasive bladder cancer. *UROLOGY* **86** : 327-331, 2015
 - 11) Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, et al. : "Real-life experience" : recurrence rate at 3 years with Hexvix[®] photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC-a prospective controlled study. *World J Urol* **35** : 1871-1877, 2017
 - 12) Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. : Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes : systematic review and meta-analysis. *J Urol* **197** : 548-558, 2017
 - 13) Burger M, Grossman HB, Doller M, et al. : Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy : a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* **64** : 846-854, 2013
 - 14) Anderson C, Weber R, Patel D, et al. : A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. *J Urol* **196** : 1014-1020, 2016

(Received on October 22, 2020)
(Accepted on March 29, 2021)