

Narrow band Imaging を用いた初回の経尿道的手術 (TUR) の病理診断が High grade pT1 であった 筋層非浸潤性膀胱癌に対する 2nd TUR

三田 耕司¹, 小島 浩平², 大原 慎也³, 加藤 昌生⁴

野村 直史¹, 村田 大城¹, 望月 英樹¹

¹広島市立安佐市民病院泌尿器科, ²広島大学大学院腎泌尿器科

³県立広島病院泌尿器科, ⁴広島総合病院泌尿器科

SECOND TRANSURETHRAL RESECTION (TUR) FOR BLADDER CANCER DIAGNOSED WITH HIGH GRADE pT1 BY INITIAL TUR UNDER NARROW BAND IMAGING

Koji MITA¹, Kohei KOBATAKE², Shinya OHARA³, Masao KATO⁴,
Naofumi NOMURA¹, Daiki MURATA¹ and Hideki MOCHIZUKI¹

¹The Department of Urology, Hiroshima City Asa Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

³The Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital

⁴The Department of Urology, Hiroshima General Hospital

We evaluated 52 consecutive cases of patients undergoing second transurethral resections (TUR) for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in which the patients were diagnosed with high grade pT1 by the initial TUR under narrow band imaging (NBI). The initial TUR under NBI (NBI-TUR) was performed: Systematic intravesical observation under white light imaging (WLI) and NBI was followed by a multiple site biopsy (MSB), after which lesions detected in positive findings were resected completely under NBI. The tumor detection rates under WLI and NBI were calculated separately and compared with endoscopic findings and MSB samples. The second TUR was performed as a resection that included the surrounding mucosa and muscle layer of the initial NBI-TUR scar under WLI observation, 4-8 weeks after the initial NBI-TUR. The patients were divided into two groups: The residual cancer lesion-positive group (NBIR positive), and the residual cancer lesion-negative group (NBIR negative). The tumor detection rate under NBI was more sensitive compared with that under WLI in the initial NBI-TUR (89.4% vs 59.1% $p < 0.0001$), and the residual cancer detection rate in the 2nd TUR reached 34.6% (18/52). There was no significant difference in the background factors between the NBIR positive and NBIR negative. While the number of cancer lesions detected under NBI was significantly higher than that under WLI in the NMIBC-diagnosed high grade pT1, the rate of cancer lesions that were difficult to identify in the initial NBI-TUR was still high. These findings demonstrate the limitations of the mono-therapeutic effect of NBI-TUR.

(Hinyokika Kyo 65 : 501-506, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_12_501)

Key words : NBI, Bladder Ca, Second TUR

緒 言

従来の白色光 (white light imaging: WLI) による観察下の transurethral resection (TUR) では high grade pT1 の non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) に対する 2nd TUR において残存病変を高率に有する事が報告され¹⁾, 一部の症例では 2nd TUR による局所再発や進展の防止が期待されている²⁾. 2015年の膀胱癌診療ガイドラインの中で初回 TUR での病理組織所見が T1 high grade 症例には 2nd TUR が推奨されていることから, 当科においても初回 TUR が T1 high

grade の場合, 同意の得られた症例には 2nd TUR を行う方針としている³⁾.

一方, さまざまな光学技術の進歩による診断技術の向上によって WLI では検出しにくい癌病変の同定が可能になりつつある⁴⁻⁶⁾. Narrow band imaging (NBI) は WLI を 2つの波長に狭帯化することによって粘膜表面の毛細血管を強調する技術であり⁷⁾, 従来の WLI に比較して有意に多くの病変部を検出できることが報告されている^{8,9)}.

われわれは過去に NMIBC に対し NBI を用いた TUR (NBI-TUR) と WLI を用いた TUR (WLI-

TUR) について術後後療法を行わず無治療にて経過観察を行った症例では NBI-TUR が WLI-TUR に比較して術後再発を有意に低下させることを報告した¹⁰⁾。しかしながら NBI-TUR の12カ月以内および24カ月以内の術後非再発率はそれぞれ73.2, 61.3%であり、少なからず再発がみられている¹⁰⁾。術後再発にはさまざまな要因が推察され NBI による認識困難な残存病変の可能性はあるが、それらを検討した報告はきわめて少なく初回 NBI-TUR 後の NMIBC に対する 2nd TUR の治療成績はほとんど知られていない。

今回、われわれはこれらに着目し NBI を用いた TUR で病理診断が high grade pT1 であった NMIBC に対する 2nd TUR を後方視的に検討した。

対 象 と 方 法

2012～2017年の間に膀胱腫瘍に対し初回 NBI-TUR を行い、手術中の内視鏡にて認識される病変が消失し治癒切除と判断した症例のうち、初回 NBI-TUR の病理診断が high grade かつ pT1 で、他の即時追加治療を行わず 2nd TUR を施行した NMIBC 52例を対象とした。

手術は5名の術者で行ったが、すべての手術は1名の外科医(KM)の指導の元に行った。TUR には VISERA ELITE (オリンパス、東京)を用いた。

NBI-TUR は WLI で系統的な観察を行い内視鏡所見を記録し、次に NBI で系統的な観察と記録を同様に行った後、両側尿管口外側、両側側壁、後壁の5カ所の正常粘膜を含めた系統的多部位生検を施行した^{10,11)}。その後、NBI の観察下にすべての陽性所見部位を治癒切除した。

内視鏡所見の陽性所見と病理組織検査の癌病変について、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度を既報に準じて算出した¹²⁾。

2nd TUR は初回 TUR を行った時点から4～8週間後に WLI 観察下に初回の TUR で high grade pT1 であった TUR 痕の周囲粘膜および筋層を含めた再切除を行い、その病理組織検査を行った。2nd TUR の病理学的な癌組織の残存病変について 2nd TUR において残存病変あり群 (NBIR positive) となし群 (NBIR negative) の2群に分けて、その背景因子を比較検討した。

2群間の有意差検定には t test, χ^2 乗検定を用い、独立した予測因子の検定にはロジスティック回帰分析を行った。再発率はカプランマイヤー法を用いた。危険率5%未満を有意差あり、と定義した。

本研究は広島市立安佐市民病院倫理委員会の承認を受けて行った (承認番号: 30-3-24)。

結 果

1) 症例選択

対象期間中、膀胱腫瘍に対し NBI-TUR を453例に施行し、病理組織所見は pT2 以上: 16例, pT1: 179例, pTa: 225例, pTis: 26例, 悪性所見なし: 7例であった。pT1 のうち high grade は131例にみられたが、初回 NBI-TUR 後に即時追加治療を行った症例を除いた症例のうち治癒切除と判断した症例で術後4～8週間に 2nd TUR を行った high grade pT1 の52例を本研究の対象とした。

2) 背景因子

全症例の観察期間は 26.0 ± 18.4 カ月、年齢は 71.7 ± 9.5 歳、性別は男性43名、女性9例、新規症例40例、再発症例12例 (1年未満の再発7例、1年以上の再発5例)、単発症例30例、多発症例22例 (2～7個18例、8個以上4例)、絨毛状粘膜病変随伴あり24例、随伴なし28例、腫瘍径 3 cm 未満51例、3 cm 以上1例、異型度 G2: 20例、G3: 32例、部分的な上皮内癌病変の併発あり12例、併発なし40例、術前尿細胞診陽性14例、陰性38例であった。

3) NBI および WLI の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度

52例に対し系統的多部位生検を297カ所に施行し、66カ所から癌病変を検出した (Fig. 1)。感度は NBI が WLI に比較して有意に高く (89.4% vs 59.1%, $P < 0.0001$)、特異度は NBI が WLI に比較して有意に低かった (89.2% vs 97.0%, $P = 0.0010$)。陰性的中率は NBI が WLI に比較して有意に高かったが (96.7% vs 89.2%, $P = 0.0021$)、陽性的中率、正確度には有意差はみられなかった (Table 1)。

4) 2nd TUR 所見 (Table 2)

2nd TUR における腫瘍の残存は52例中18例 (34.6%) にみられた。残存病変は初回 NBI-TUR 痕の周囲粘膜および筋層から検出した病理組織であったが、1例 (1.9%) に pT2 以上の病理組織学的な upstage が見られた。

	NBI				WLI			
	Endoscopic findings				Endoscopic findings			
	P	N	Total		P	N	Total	
Pathological findings	Ca+	59	7	66	Ca+	39	27	66
	Ca-	25	206	231	Ca-	7	224	231
	84	213	297		46	251	297	

Fig. 1. Relationship between endoscopic findings and histopathological findings. P: Positive. N: Negative. Ca+: Cancer lesion. Ca-: No cancer lesion.

Table 1. Tumor detection rate under WLI and NBI

	NBI	WLI	P value
Sensitivity (%)	89.4	59.1	<0.0001
Specificity (%)	89.2	97.0	0.0010
PPV (%)	70.2	84.8	0.0657
NPV (%)	96.7	89.2	0.0021
Accuracy (%)	89.2	88.6	0.7940

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 biopsy.

Table 2. Results of 2nd TUR

Findings of 2nd TUR	
No residual tumor (%)	34 (65.4%)
Residual tumor (%)	18 (34.6%)
pTis	2
pTa	13
pT1	2
≥pT2	1

TUR: Transurethral resection.

5) NBI group における残存病変と背景因子の比較

52例のうち, 2nd TUR における NBIR positive は18例, NBIR negative は34例であった. NBI group における NBIR positive と NBIR negative の2群間の背景因子には有意差をみとめなかった (Table 3).

残存病変を有する予測因子について, 年齢 (歳), 性別 (男性), 腫瘍径 (3 cm 以上), 再発の既往 (あり), 腫瘍個数 (単発/2~7個/8個以上), 絨毛絨

Table 3. Comparison of background factors between NBIR-positive group and NBIR-negative group

	NBIR-positive (n = 18)	NBIR-negative (n = 34)	P value
Age* (Years)	71.0 ± 9.5	72.0 ± 9.7	0.7143
Gender			
Male	14	29	0.7670
Female	4	5	
Clinical status			
Newly diagnosed	14	26	0.8107
Recurrent			
≤1 year	1	6	
>1 year	3	2	
Number of tumor			
Single	11	19	0.8904
Multiple			
2-7	6	12	
≥8	1	3	
Associated villous lesion			
Yes	8	16	0.8572
No	10	18	
Tumor size			
<3 cm	18	33	0.7440
≥3 cm	0	1	
Tumor grade			
G2	9	11	0.2134
G3	9	23	
Concomitant CIS			
No	14	26	0.8107
Yes	4	8	
Urinary cytology (pre-TUR)			
Positive	3	11	0.3763
Negative	15	23	

* Mean ± SD. CIS: carcinoma in situ. TUR: Transurethral resection.

粘膜病変併存 (あり), 上皮内癌の合併 (あり), 異型度 (G3), 尿細胞診 (陽性) の項目について検討を

Table 4. Predictors of residual cancer in 2nd TUR

	Univariate			Multivariate		
	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI
Age (Years)	0.7088	0.9886	0.9306-1.0501	0.1995	0.9418	0.8593-1.0322
Sex (Male)	0.4981	0.6034	0.1400-2.6019	0.3387	0.4230	0.0726-2.4654
Tumor size (≥3 cm)	0.1117	2.8636	0.7833-10.4692	0.1312	3.8344	0.6696-21.9581
Recurrence (Yes)	0.8709	0.8929	0.2276-3.5031	0.3591	2.4029	0.3690-15.6478
Number of tumors (1/2-7/8≤)	0.5899	0.7750	0.3066-1.9585	0.5323	0.7151	0.2496-2.0486
Associated villous lesions (Yes)	0.6288	0.7500	0.2336-2.4078	0.6774	0.7352	0.1726-3.1321
CIS (Yes)	0.8709	0.8929	0.2276-3.5031	0.6963	1.4712	0.2117-10.2255
Grade (G3)	0.2168	0.4783	0.1484-1.5416	0.3364	0.5280	0.1435-1.9419
Urinary cytology (Positive)	0.2109	0.4000	0.0952-1.6806	0.3034	0.4218	0.0815-2.1833

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

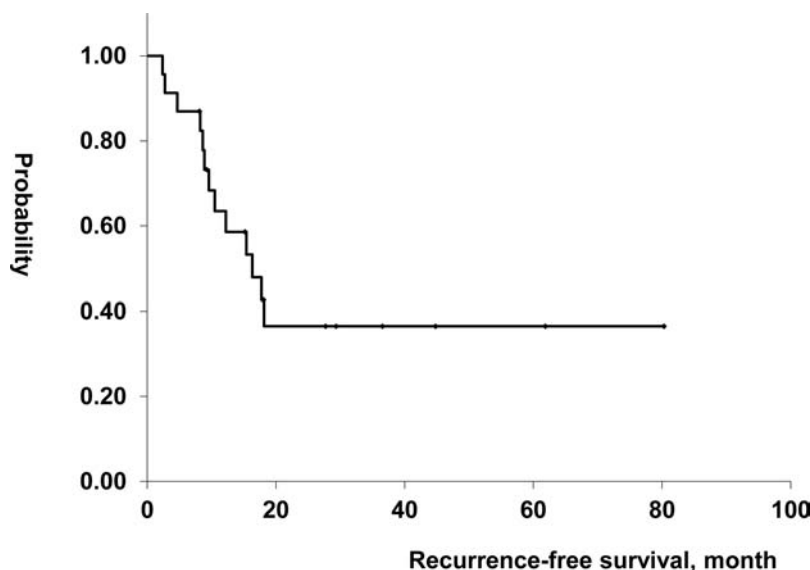


Fig. 2. Recurrence-free survival curve after 2nd TUR without residual tumor in patients diagnosed with high grade pT1 by the initial NBI-TUR.

行ったが、いずれの項目においても有意差はみられなかった (Table 4).

6) 術後経過

NBIR negative の34例のうち11例には BCG 注入療法が選択され、23例は術後無治療経過観察が選択されたが、23例の術後12カ月以内、術後24カ月以内の術後無再発生存率はそれぞれ58.6、36.5%であった (Fig. 2).

NBIR positive の18例のうち 2nd TUR の病理組織所見が pTis の2例には術後 BCG 注入療法が選択され、pTa の13例のうち4例は術後無治療経過観察、9例には術後 BCG 注入療法が選択された。pT1 の2例のうち1例には術後 BCG 注入療法、1例は膀胱全摘除術、pT2 の1例については膀胱全摘除術がそれぞれ選択された。

考 察

NMIBC に対する NBI-TUR 後 2nd TUR における残存病変の割合が WLI-TUR 後のそれと比較して有意に低いことは海外で散見されているが¹³⁾、われわれが調べた限り本研究は初回 NBI-TUR で high grade pT1 と診断された NMIBC に対する 2nd TUR の残存病変を本邦で初めて検討した報告と思われる。

今回、癌病変の検出における NBI と WLI の観察による感度の比較では、これまでの報告と同様に NBI は WLI に比較して癌病変をより多く検出することを示した^{8,9)}。WLI-TUR と NBI-TUR における治療成績の比較が前向きに検討されていないため NBI-TUR が WLI-TUR に比較して 2nd TUR の腫瘍残存率低下に寄与するか否かについては言及できないが、これらの結果より初回 TUR は NBI-TUR の方が WLI-TUR

よりも 2nd TUR の腫瘍残存率を低下させる可能性を示している。一方、特異度については NBI が WLI に比較して有意に低いことから NBI では非癌病変を陽性所見と認識する確率が高く癌病変以外への損傷の可能性が高いことが問題と思われる。

現時点で NBI による膀胱癌の観察において陽性か陰性かの判定については外科医の主観に頼らざるを得ないのが実情であり、さらに臨床経験の異なる複数の外科医間での感度、特異度の比較には有意差がみられないことが過去に報告されている¹⁴⁾。このことは膀胱癌では NBI の観察結果が経験に依存しないという利点とも考えられるが、消化管領域では NBI 観察下に粘膜の拡大観察が導入され客観的な分類方法の整備が進み¹⁵⁾、内視鏡所見の判定に関して人工知能を応用した研究が一部の内視鏡領域ではすでに始まっている¹⁶⁾。これらの技術革新の尿路上皮癌への応用については今後に期待したい。

今回の検討では NBI-TUR 後の 2nd TUR において 52例のうち18例に残存病変を認めたことから high grade pT1 の NMIBC において比較的高率に NBI でも認識が困難な病変が存在することが浮き彫りとなった。一方、2nd TUR で残存病変を認めた群と認めなかった群の背景因子における比較では2群間に有意差を認めなかったことから初回 NBI-TUR 後の残存病変の特徴をあらかじめ予測することは困難と思われた。これらの所見は現時点における NMIBC に対する NBI-TUR の単独治療効果の限界と考えられる。

過去に NMIBC に対し NBI-TUR と WLI-TUR の術後再発について比較を行った前向き試験では低リスク群のみに NBI-TUR の有用性が報告されている¹⁷⁾。その中で著者らは中リスク群と高リスク群において

NBI-TUR と WLI-TUR の術後非再発に有意差がみられなかった理由として NBI による認識が困難な癌病変の見落としの可能性について言及している。本研究の対象は高リスクのコホートであり NBI で認識が困難な病変が高い割合で存在していたことから前述の可能性を示唆する。Low grade かつ pT1 や high grade かつ pTa などの NMIBC における 2nd TUR の成績については今回の検討からは言及できないが、上記の結果から NBI-TUR 後の残存病変が少ない可能性はある。これらについては今後のさらなる検討に期待したい。

本邦で現在保険収載されている膀胱癌に対する観察には NBI の他に 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた光力学診断 (photodynamic diagnosis (PDD)) が可能である。PDD での観察の原理は NBI とは異なり細胞内のプロトポルフィリン IX を蛍光発色させて癌細胞を観察する。メタ解析では WLI に比較して感度は有意に高く、NBI と同様に PDD の観察下による TUR は WLI-TUR に比較して術後再発を有意に低下させることが報告されている¹⁸⁾。PDD を用いた TUR と NBI-TUR の術後に 2nd TUR を施行した場合の残存病変を比較した研究はみられず、これらの優劣についての結論は得られていないが、今回の検討から NBI による認識が困難な癌病変の同定が PDD で可能なのか否かの検討が今後期待される。

今回の検討においてすべての症例における 2nd TUR 後の治療経過の検討はその後の追加治療に依存するため行っていないが、high grade pT1 の NMIBC に対して NBI-TUR を施行し 2nd TUR で残存病変がみられず無治療で経過観察を続けた23症例の術後非再発率は12カ月以内、24カ月以内でそれぞれ 58.6%, 36.5%であった。比較的短期間のうちに高率に膀胱内再発することは high grade pT1 の NMIBC の疾患特異的な病態なのか、あるいは 2nd TUR を施行した部位以外にも NBI で認識が困難な癌組織がさらに残存している可能性があるのか、については不明である。NBI は WLI に比較して有意に感度は高く NBI-TUR の術後非再発率は WLI-TUR のそれに比較して優位性が期待されるが、今回の検討では high grade pT1 の NMIBC には NBI-TUR の単独治療のみではなく、他の治療法を適切に組み合わせた治療戦略が必要であることを示している。

初回 WLI-TUR で high grade pT1 であった NMIBC に対する 2nd TUR の症例の一部には pT2 以上の局所進行期癌が判明し病勢の進行が見られる¹⁹⁾。われわれの検討でも 1 例にみられたが、このような症例に対する初回 NBI-TUR の意義については今後の検討に期待したい。

今回の検討では対象症例数が少数であるため、今後多数例を対象とした前向きさらなる検討が必要と考

えられる。

結 語

初回 NBI-TUR で病理診断が high grade pT1 の NMIBC に対する 2nd TUR を検証し NBI-TUR の治療成績とその限界を明らかにした。

文 献

- 1) Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, et al.: The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* **97**: 1199-1201, 2006
- 2) Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, et al.: Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* **58**: 185-190, 2010
- 3) 日本泌尿器科学会: 膀胱癌 診療ガイドライン 2015年版. pp 34-35, 医学図書出版, 東京, 2015
- 4) Liu JJ, Droller MJ and Liao JC: New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol* **188**: 361-368, 2012
- 5) 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
- 6) Kołodziej 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
- 7) 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
- 8) 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* **8**: 23880-23890, 2017
- 9) 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
- 10) 三田耕司, 小島浩平, 大原慎也, ほか: 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. *泌尿紀要* **64**: 1-6, 2018
- 11) 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
- 12) Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, et al.: Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *J Endo-*

- urol **24**: 1807–1811, 2010
- 13) Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, et al.: Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol* **29**: 503–509, 2011
 - 14) Herr H, Donat M, Dalbagni G, et al.: Narrow-band imaging cystoscopy to evaluate bladder tumours--individual surgeon variability. *BJU Int* **106**: 53–55, 2010
 - 15) 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
 - 16) Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al.: Artificial intelligence-assisted polyp detection for colonoscopy: initial experience. *Gastroenterology* **154**: 2027–2029, 2018
 - 17) Naito S, Algaba F, Babjuk M, et al.: The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: trial protocol and 1-year results. *Eur Urol* **70**: 506–515, 2016
 - 18) Lee JY, Cho KS, Kang DH, et al.: A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer* **15**: 566, 2015
 - 19) Bochner BH: Optimal timing of radical cystectomy for patients with T1 bladder cancer. *Urol Oncol* **27**: 329–331, 2009
- (Received on March 28, 2019)
(Accepted on August 11, 2019)