

シンポジウム 4 : 尿路上皮癌におけるそもそまとまっとう

NMIBC に対する可視化技術

～ALA-PDD を全例に使用するのがまっとうである～

高知大学医学部泌尿器科学講座

福原 秀雄*・井上 啓史

(受付日 : 2022 年 1 月 13 日)

抄録 :

アラグリオ顆粒剤[®]による 5-アミノレブリン酸塩酸塩 (5-aminolevulinic acid ; ALA) を用いた光力学診断 (Photodynamic diagnosis ; PDD) は, 2017 年より本邦において実臨床で使用可能となった。その適応は“経尿道的膀胱腫瘍切除時 (Transurethral resection of bladder tumor ; TURBT) における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化”であり, 術中の蛍光診断薬として使用可能である。さらに, ALA-PDD により腫瘍の完全切除が可能となるため, 治療効果の向上も期待される。

(西日泌尿. 84 : 445-448, 2022)

キーワード : 膀胱癌, 5-アミノレブリン酸, 光力学診断

1. はじめに

2017 年より本邦において ALA はアラグリオ顆粒剤[®]として実臨床で使用可能となった。その適応は“TURBT における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化”であり, 術中の蛍光診断薬として保険診療で使用可能である。ALA を用いた PDD は, 膀胱癌診療において病変の正確な診断に有用である。具体的には, これまで視認困難であった微小病変や平坦型癌病変が赤色蛍光発光を示し可視化可能となる。また, TURBT の切除マージンを決定するのにも非常に有用である。このように, PDD 併用 TURBT は, 診断のみならず術後の再発を減少させる治療効果も認める。

2. ALA-PDD の原理について (Fig. 1)

第 3 世代の光感受性物質である ALA は, 生物のミトコンドリア内でサクシニル CoA とグリシンから合成される内因性ポルフィリン物質で, ヘモグロビンの共通前駆体である。具体的には, この ALA はトランスポーターにより細胞内に取り込まれると, 細胞質内でいくつかの前駆体を経て, ミトコンドリア内において光感受性物質のプロトポルフィリン IX (Protoporphyrin IX ;

PpIX) に合成される。さらにこの PpIX はフェロキラーターゼ等によりヘムやビリルビンへと合成されていく。このミトコンドリア内で合成された PpIX は光活性を有しており, 青色の可視光 (375-445 nm) で励起されると, 赤色蛍光 (600-670 nm) を発光する。これが PDD の蛍光発光のメカニズムである。生体の正常細胞のポルフィリン代謝においては, この PpIX は代謝過程でフィードバック機構が働き, PpIX の生合成は律速段階となる。そのため, 正常細胞内には光感受性物質である PpIX は過剰集積を示さない。一方で, 癌細胞においては, ポルフィリン代謝は正常細胞に比べてその特性が変化しており, 正常細胞とは異なる。具体的にはポルフィリンノーゲンジアミナーゼ活性の上昇やフェロキラーターゼ活性低下等のポルフィリン代謝関連酵素活性異常や, 細胞膜・ミトコンドリア膜に発現しているトランスポーター発現量異常により, ミトコンドリア内に PpIX が過剰集積を示す。特に尿路上皮は, 正常上皮細胞に比べ癌細胞は 9-16 倍 PpIX が過剰集積するとされる。さらに ALA は, これまでの光感受性物質と比べて腫瘍選択性が高く, 代謝されるスピードが早く体外への排泄も早い。臨床で大きな問題であった光毒性が大幅に改善され, 長期間の遮光の必要性は無く安全性が高いのが特徴であるといえる。ALA を用いて励起および蛍光観察を行うには専用内視鏡システムが必要である。蛍光内視鏡システムには Longpass filter および Bandpass filter が内蔵さ

* 〒 783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404

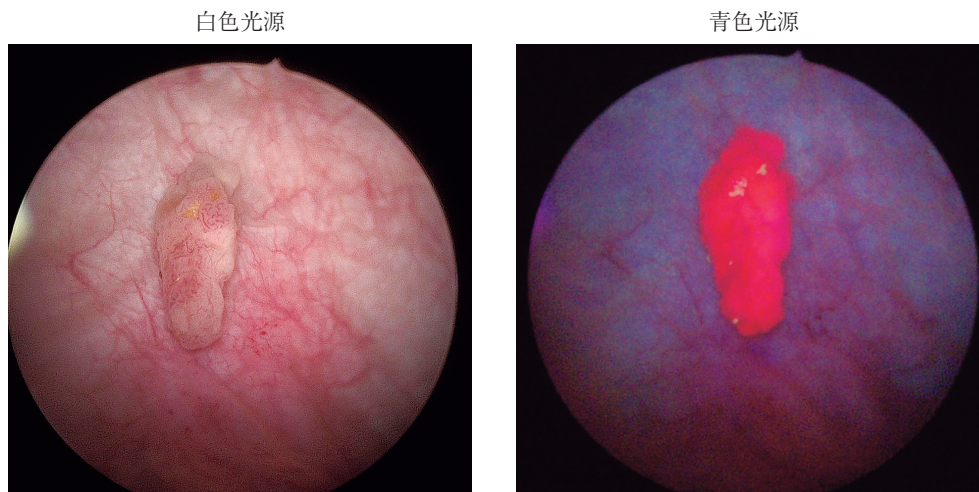


Fig. 1 ALA-PDD により赤色蛍光発光を示す膀胱癌

れており、白色光観察および蛍光観察が可能である。さらにこの専用システムは白色光モードと蛍光モード（ALA の蛍光観察用）の即時切り替えも可能である。

3. ALA-PDD の診断的意義について (Table 1)

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版¹⁾では、光力学診断のクリニカルクエストが追加された。ALA-PDD により、微小病変や平坦型病変が赤色蛍光発光を示し可視化されるため、検出感度の改善を認める。白色光源では検出できず、PDD のみで検出可能な病変の割合を示す追加腫瘍の発見率は 10-30% であり、特に上皮内癌（Carcinoma in situ ; CIS）の検出率においては著明な改善を認め、約 38.3% 改善するとの報告がある²⁾。これらの技術は、1996 年に Kriegsmair ら³⁾が膀胱癌に対して初めて臨床応用し、最初の報告を行った。膀胱癌 68 症例に対して ALA-PDD を実施し、感度 100%・特異度 68.5% とその良好な成績を報告した。それに続き、膀胱癌に対する ALA-PDD の欧米で多数の大規模臨床試験が実施され、診断精度の向上および安全性について報告された。これまでの多くの報告によると ALA-PDD の

感度は 94.6% (77.8-100%)、特異度は 59.0% (33.0-87.1%)、従来の白色光診断の感度は 76.0% (67.5-84.0%)、特異度は 68.5% (66.4-78.0%) という結果が示されている^{4), 5)}。

欧州泌尿器科学会（EAU）の筋層非浸潤性膀胱癌のガイドライン（2021 年）⁶⁾においては、蛍光膀胱鏡を用いた PDD は、エビデンスレベル；1a/推奨度；strong となっている。その解説文には、膀胱生検実施時の有用性について述べられている。特に、PDD は CIS を中心とした平坦病変の検出に優れ、従来の白色光による診断に比べて診断精度を改善させるとなっている。また 27 のランダム化比較試験の計 2949 症例をまとめたシステムレビューにおいて、PDD-TURBT は短期間および長期間に渡り再発リスクを減少させる効果を認めた。しかしながら、筋層浸潤癌への進展や膀胱癌による死亡率については、有意差は認めなかったと記載されている。また米国泌尿器科学会（AUA）の筋層非浸潤性膀胱癌のガイドライン（2020 年）⁷⁾においては、エキスパートオピニオンとして、膀胱鏡で所見が正常で尿細胞診陽性例での PDD の使用を勧めている。また検出率を向上させ再発率を減少させるため TURBT 時の PDD の使用については、moderate recommendation/Evidence strength；Grade B となっている。

4. PDD 補助下 TURBT の 治療的意義について

PDD 補助下 TURBT は、膀胱癌の病変が赤色蛍光発光を示すためその範囲を正確に把握でき、より適切な範囲の TUR 切除が可能となる。これまで多くの前向き試

Table 1 各学会の膀胱癌診療ガイドラインにおける PDD の推奨度及びエビデンスの確実性

ガイドライン	Recommendation	Level of evidence
日本泌尿器科学会（JUA）	1	A
欧州泌尿器科学会（EAU）	strong	1a
米国泌尿器科学会（AUA）	moderate	B

験やメタアナリシスにより、無再発率の向上が検証されてきた。

Mariappan らの報告では、白色光源による TURBT と PDD 補助下 TURBT における術後再発率の検討を行っている。Mariappan ら⁸⁾は、白色光源による TURBT を Good-quality white light TURBT (GQ-WLTURBT) とし、次の 5 項目を定義している。具体的には、1. 膀胱領域のマッピング、2. 腫瘍の完全切除、3.5 年以上の経験年数の術者、4. TURBT 切片に筋層が含まれている、5. 術後早期の MMC 膀注実施である。PDD 補助下 TURBT ; 370 症例と GQ-WLTURBT ; 438 例における術後再発率は、各々 13.6%, 30.9% であり、有意に PDD 補助下 TURBT が術後再発率を低下させると報告している。

Burger ら⁹⁾の行った 634 症例におけるメタアナリシスの報告では、術後 12 カ月後の再発率は PDD-TURBT で 34.5% (107/310)、白色光源による TURBT で 45.4% (147/324) で、約 10.9% の再発率減少 ($p=0.006$, risk ratio ; 0.761) を認めた。このように、PDD-TURBT は確実な病変の切除を可能とし、再発率の低下に間接的に寄与していると推察される。

5. 最 後 に

PDD を用いたイメージング技術は、白色光源で見落としがちな病変を効率的に検出し、リアルタイムな切除を可能にする。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本放射線腫瘍学会: 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 医学図書出版, 東京, 2019.
- 2) Denzinger, S. et al.: Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. **69**: 675-679, 2007.
- 3) Kriegmair, M. et al.: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J. Urol*. **155**: 105-109, 1996.
- 4) Hungerhuber, E. et al.: Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. **69**: 260-264, 2007.
- 5) Mowatt, G. et al.: Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. **27**: 3-10, 2011.
- 6) EAU Guideline 2019 (eds) Babjuk, M. et al.: Non-muscle-invasive Bladder Cancer. 5. Diagnosis. 5.11. New methods of visualization, 5.14. Summary of evidence and guidelines for transurethral resection of the bladder, biopsies and pathology report. (<https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#5>)
- 7) Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Joint Guideline (2020) Chang, S. S. et al.: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J. Urol*. **196**: 1021, 2016. (<https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline>)
- 8) Mariappan, P. 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.
- 9) Burger, 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.

PHOTODYNAMIC TECHNIQUES FOR NON-MUSCLE
INVASIVE BLADDER CANCER
~ALA-PDD IS SUITABLE FOR USE IN ALL NON-MUSCLE
INVASIVE BLADDER CANCER CASES~

HIDEO FUKUHARA AND KEIJI INOUE

Department of Urology, Kochi Medical School, Kochi, Japan

Abstract :

5aminolevulinic acid (ALA)-photodynamic diagnosis (PDD) using ALAGLIO[®] (ALA hydrochloride, SBI Pharmaceuticals Co., Ltd., Tokyo, Japan) has been approved for the management of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in Japan and has been accepted for funding by the public health insurance system since 2017. The clinical indication of ALAGRIO[®] is the visualization of NMIBC during transurethral resection of a bladder tumor (TURBT). In addition, ALA-PDD is expected to contribute significantly to NMIBC treatment by increasing the accuracy at which invisible lesions can be detected.

(Nishinohon J. Urol. **84** : 445-448, 2022)

key words : Bladder cancer, 5-aminolevulinic acid, photodynamic diagnosis
