

シンポジウム 4 : 尿路上皮癌におけるそもそもとまとう

筋層非浸潤性膀胱癌の全例に光力学診断ガイド下
経尿道的手術は必要か？

奈良県立医科大学 泌尿器科

三宅 牧人*・西村 伸隆・藤本 清秀

(受付日 : 2021 年 11 月 30 日)

抄録 :

治療の出発点である経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) では、その手術手技の質が膀胱癌の治療成績に直接反映されるといっても過言でなく、complete TURBT を常に心がけることが肝要である。膀胱内再発は腫瘍の生物学的特徴に依存するが、微小病変の見落とし、不十分な切除範囲、上皮内癌 (CIS) などの視認しづらい平坦病変の存在など TURBT という手術そのものの不確実性が影響する。経口 5-アミノレブリン酸塩酸塩を用いた光力学診断 (5-ALA-PDD) が、上皮内癌を中心とした平坦病変検出率の向上、治療選択の最適化を通じ、治療成績を改善することがわかった。一方で、蛍光偽陽性による過剰切除についての詳細な報告は少ない。膀胱部位別偽陽性率の検討では、多少の差はあるがすべての領域で炎症や接線効果による偽陽性所見が起これると報告されている。さらには、5-ALA 経口投与の有害事象として、肝関連酵素上昇、低血圧、皮膚障害、嘔吐などが挙げられる。特に、低血圧については低頻度ではあるものの集中治療室管理を要した報告もある。こういった負の側面を考慮すると、筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) 症例全例に対して使用することはそもそも得策ではないと考えられる。ベネフィットがリスクを上回る症例、リスクがベネフィットを上回る症例をいかに手術前に選別するかは臨床医に課せられた大きな課題であろう。

(西日泌尿. 84 : 449-453, 2022)

キーワード : 筋層非浸潤性膀胱癌, 光力学診断, 5-アミノレブリン酸, 偽陽性, 有害事象

緒 言

TURBT は NMIBC における治療の根幹をなす。TURBT 単独治療後の膀胱内再発率は、報告者や施設によって 30~70% とばらつきが大きく、このことは術者・施設間の TURBT 手技の質に起因するところが多いと考える¹⁾。膀胱内再発は膀胱癌の生物学的特性に依存するが、微小病変の見落とし、不十分な切除範囲の設定、CIS などの視認しづらい平坦病変の存在など TURBT という手術そのものの不確実性も影響する。このような背景で、膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版²⁾において、膀胱内腫瘍病変を高感度で可視化し、完全切除を目指した、経口 5-アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA) を用いた光力学診断 (PDD) ガイド下 TURBT

(PDD-TURBT) による治療が推奨されるに至った。国内第Ⅲ相試験 (SPP2C101 試験) を含め臨床研究の結果から、経口 5-ALA を用いた PDD は、従来式の白色光による観察と比較し病変検出率を明らかに向上させた³⁾。

2022 年 2 月現在、NMIBC に対するアラグリオ市販後約 4 年が経過したが、この新規技術の導入によってもたらされた変化を、治療成績、安全性および医療経済学的観点からの真の臨床的意義を明確にするエビデンスが必要とされている。特に、蛍光偽陽性による過剰切除についての詳細な報告は少ない。膀胱各領域における部位別偽陽性率の検討では、多少の差はあるがすべての領域で炎症や接線効果による偽陽性所見が起これることが報告されている⁴⁾⁵⁾。海外の報告によると PDD を行うことで組織採取数は増加し、追加標本の偽陽性率は 70% 程度ともされている⁶⁾。5-ALA 20 mg/kg 経口投与における有害事象として、グレード 4 以上は認めなかったもののグレード 3 以下の肝関連酵素上昇、低血圧、皮膚

* 〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840
TEL 0744-22-3051, FAX 0744-22-9282

障害、嘔吐などが挙げられる⁷⁾。特に、低血圧については低頻度ではあるものの集中治療室管理を要した報告もある。

本稿では 5-ALA-PDD 偽陽性所見に伴う過剰切除、さらには 5-ALA 経口投与による有害事象などを中心に概説する。

本稿での症例提示については、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の承認を受けており(承認番号:1719 および 2891)、患者プライバシーの保護については、外科関連学会協議会「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」を遵守した。

1. 偽陽性所見について

医学診断検査において、高感度を追及すると偽陽性率が上昇してしまうことは常である。PDD も例外ではなく、微小病変、平坦病変を感度よく検出するぶん、炎症や接線効果にともなう偽陽性所見(蛍光陽性であるが病理学的に悪性所見を認めない)は頻発する(図 1)。炎症を有する上皮細胞では腫瘍細胞と同様、5-ALA が取り込まれるとプロトポルフィリン 9 (PPIX) が蓄積されるためである⁸⁾。Hungerhuber ら⁶⁾は 5-ALA-PDD (蛍光投与ではなく膀胱注入)の 7 年の経験の中で、1713 回の手術を実施し 4630 つの検体を採取し、その 65% が偽陽性であったとしている。さらに、Stenzl らは 370 例を対象としたランダム化比較試験において、PDD を併用した場合は採取検体数が増えることを指摘しており、不要な組織採取はもちろん術後症状の重症化や遷延につながるだろう。さらに重要なのは偽陽性所見を生じやすい部位であり、福原ら⁵⁾は部位別の 5-ALA-PDD の偽陽性率を報告しており、側壁・後壁・頂部・前壁では 10~20% である一方で、三角部・頸部では約 50%、前立腺部尿道にいたっては約 70% であったと報告している。膀胱三角部・頸部・前立腺部尿道は、接線効果によって蛍光が強調されやすいこともあるが、尿路粘膜に慢性炎症が存在することが多い部位でもある。もちろん、PDD の経

験を積むことで偽陽性所見を見分ける能力は身につくとのことだが、そのラーニングカーブは緩やかであり、12~18 カ月程度の経験を要するとされている⁹⁾。

2. 補助ツール:『MRI-PDD 融合 TURBT』の開発へ

上記のようなエビデンスをふりかえってみると、偽陽性を客観的に見分ける補助ツールがあったならば、過剰切除を少しでも減らし、過不足のない PDD-TURBT の実現に近づけるのではないかと考えられる。そこで我々が着目したのは dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) の CIS 検出能である⁴⁾。MRI は組織コントラストに優れ、これまで膀胱癌診療では深達度評価に寄与してきた。しかし、CIS 病変における MRI 所見と蛍光膀胱鏡所見の比較・融合といった取り組みは海外国内含め他に類を見なかった。CIS 病変は粘膜下層の新生血管に富み、造影早期に膀胱粘膜面に沿った濃染像を呈する。経尿道的な手術前に隆起性病変部はもとより、CIS 病変が疑わしい部位を DCE-MRI で検出評価しておくことで、白色光下非可視病変の切除計画および targeted biopsy も可能となる。PDD および DCE-MRI それぞれの CIS に対する診断精度を改めて評価し、併用診断の有用性を検討してみた。膀胱を 8 つの分画にわけ、平坦病変における画像所見を記録、病理所見と比較し CIS 診断精度を算出した。DCE-MRI 単独での CIS 検出感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 48.2%、81.9%、35.9%、89.1% であった。また、PDD そして DCE-MRI いずれか一方でも陽性であった場合を、コンビネーション検査としたときには、それぞれ 75.0%、74.0%、35.9%、93.8% であった。DCE-MRI によって、PDD における偽陽性をルールアウトできた部位もあり、かつ PDD でとらえきれていない CIS 病変(偽陰性部位)を検出でき得るといった側面も見出した。しかし、放射線科医による CIS 病変の評価方法は統一化されておらず、今後の課題である。

そして、もうひとつの課題は、術前に撮像された DCE-MRI 画像と術中膀胱鏡画像とをいかにして術中リアルタイムで融合させるかである。前立腺癌においては、MRI-超音波融合針生検が実現している。骨盤底に固定されている前立腺とは異なり、畜尿量や腸管蠕動運動によって多大なる影響をうける膀胱が対象臓器であるため、画像融合システムの構築に向けてはこえるべき難題が残っている。将来的には、極めて効率的な『MRI-PDD 融合 TURBT』が確立し、膀胱癌の経尿道的な手術だけでなく他の管腔臓器の診療技術をも刷新できるものと期待している。

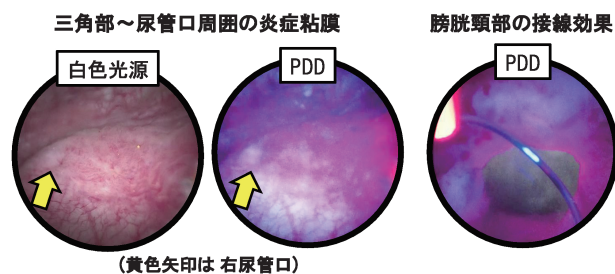


図 1 代表的な PDD 偽陽性所見

3. 慢性膀胱炎、尿路感染症を有する症例

アラグリオ適正ガイドライン (2021 年 6 月)⁷⁾によると、『BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与による膀胱内の炎症は遷延化する場合も考慮し、患者の状態をよく観察した上で、本剤を用いた TURBT 実施の適否を慎重に判断するように。BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与や膀胱生検等を実施した場合、その実施から 3 カ月以上の期間を目安に、本剤を用いた TURBT の実施を検討するように。』とある。BCG 膀胱注入療法後の 5-ALA-PDD における偽陽性率は、最後の BCG 投与から 10 週間の期間は増加し、3 カ月にかけて徐々に低下することが報告されている¹⁰⁾。さらに、手術切傷や炎症による偽陽性の影響については、過去の TURBT から 6 週間以内は影響があるとされる¹¹⁾。TURBT を受ける症例は高齢者も多く、もともと慢性的な排尿障害、膀胱炎、尿路感染症を有する場合も少なくない。図 2 に示す症例は、術前検尿で重度の白血球尿および細菌尿を認めていた症例である。PDD 観察では、膀胱粘膜全体が蛍光陽性であり、実際 5-ALA-PDD は全く役には立たなかった。系統的パンチ生検を含めた病理組織診断では、CIS などの平坦病変は認めなかったことから、膀胱全体に炎症による偽陽性所見を認めていたことになる。

4. 小径有茎性乳頭型腫瘍の症例

一般的に膀胱腫瘍の周囲には tumor skirt が存在し、不十分な切除範囲設定は残存腫瘍および on-site 再発につながる。PDD 観察の利点のひとつは、tumor skirt を視認しながらの切除マージン至適設定があげられる¹²⁾。しかしながら、有茎性乳頭型腫瘍で、特にサイズ 10 mm の小径のものは tumor skirt が通常ほとんどなく、かつ腫瘍容量が小さいため蛍光強度が低く、蛍光陽性になら

ないこともある。しかも、このような腫瘍は細胞悪性度が低く、PPIX 蓄積量も高くない¹³⁾。図 3 に示す 3 症例は、小径有茎性乳頭型腫瘍の症例であり、実際 5-ALA-PDD は全く役には立たなかった。特に CASE 2 は腫瘍蛍光陰性であった。Lee ら¹⁴⁾は低リスク NMIBC (単発かつ初発かつ腫瘍サイズ 30 mm 以下) の中から腫瘍サイズ 10 mm 以下のものは再発・進展リスクがさらに低く、「超低リスク NMIBC」に分類すべきではないかと提案している。我々のこれまでの 5-ALA-PDD の経験上、このような超低リスク NMIBC に対する 5-ALA-PDD はベネフィットがあまり期待できないと考えている。

5. 5-ALA 内服による有害事象およびリスクマネジメントについて

5-ALA 内服によって多岐にわたる臓器への PPIX 蓄積がおこることがわかっている。ラットを用いた実験では消化管 (胃・十二指腸・小腸)、肝臓、心臓などに蓄積する PPIX レベルが比較的高いと報告している¹⁵⁾。さらに、腹部悪性腫瘍を有しており腹部手術を受ける 42 症例を対象として、術前に 5-ALA 塩酸塩を内服し、術野で採取できる組織から PPIX 蓄積量を定量 (単位: $\mu\text{g/g}$ 組織) した臨床研究が 1997 年に発表されている¹⁶⁾。その結果を見ると、肝臓への蓄積量は腫瘍への蓄積量よりも実のところ多く、皮膚への蓄積量は肝臓の 10 分の 1 程度しかないことがわかる。NMIBC に対する 5-ALA-PDD の市販後調査 (集計期間 2017 年 12 月 19 日～2020 年 8 月 31 日) による副作用の発現状況では、主な副作用としては、「肝機能障害」「低血圧および心血管系事象」「嘔吐」などが挙げられている¹⁷⁾。心配されていた皮膚光線過敏症については 10 例の報告があった

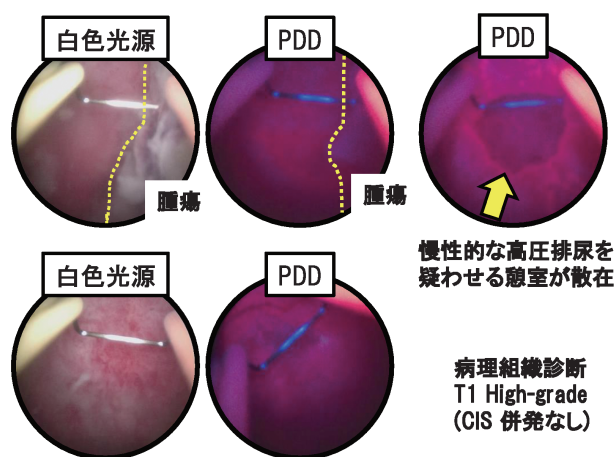


図 2 膀胱全面に広がる炎症粘膜：PDD 偽陽性

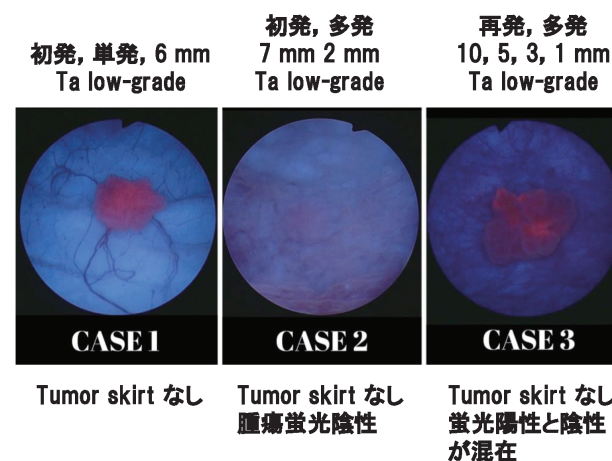


図 3 小径有茎性乳頭型腫瘍の PDD 所見

ものの重篤例は1例のみ（もともとアトピー性皮膚炎を有していた症例）であった。光線過敏症のリスク回避のため、服用後24時間は強い光や紫外線に曝露されないようにし、48時間までは500ルクス以下の室内で過ごすように指導をする必要があり、患者のみならず指導する医療者への負担になることはいうまでもない。PPIX蓄積量が最も高い臓器は肝臓であり、国内臨床試験において臨床検査値異常を含む肝機能異常は37.4%に認められた⁷⁾。しかしほとんどの症例で無症状であり、かつ数日で自然軽快することも分かっている¹⁸⁾。

とりわけ問題視されているのが、低血圧・血圧低下である。原因についてはまだ明らかにはなっていないが、血管内皮細胞に蓄積するPPIXが、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)と一酸化窒素(NO)の結合を促進し、サイクリックGMP産生を亢進、結果として血管拡張、低血圧につながることを示唆されている¹⁹⁾。低頻度ではあるものの集中治療室管理を要した報告もある。留意すべき点としては、①心血管系疾患のある症例には注意すること、②必ず本剤投与前の血圧値および麻酔導入前の血圧値を確認し、大きく変動しているような場合、麻酔導入の可否を検討すべきこと、③麻酔科医と密に連携すること、④重篤な低血圧の発現時に適切な血圧管理ができる医療体制を整えること、などが挙げられる。

結 語

本稿では5-ALA-PDD偽陽性所見に伴う過剰切除、さらには5-ALA経口投与による有害事象などを中心に概説した。効率のかつ客観的に術中リアルタイム下に偽陽性所見をルールアウトするためには、我々が取り組んでいる『MRI-PDD融合TURBT』や人工知能を利用した自動診断システムなどの新規技術の開発を待たなければならない。こういったPDDの負の側面を考慮すると、現時点ではNMIBC症例全例に対して使用することはそもそも得策ではないと考えられる。ベネフィットがリスクを上回る症例、リスクがベネフィットを上回る症例をいかに選別するかは臨床医に課せられた大きな課題であろう。

文 献

- 1) 三宅牧人・藤本清秀：膀胱癌に光力学診断は有用か？. EBM 泌尿器疾患の治療 2015-2016. pp. 105-111, 中外医学社, 東京, 2015.
- 2) 日本泌尿器科学会(編)：膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版, 東京, 2019.
- 3) Nakai, Y. et al.: Oral 5-aminolevulinic acid-medi-

ated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter phase III study. *Int. J. Urol.* **25**: 723-729, 2018.

- 4) Miyake, M. et al.: A potential application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with photodynamic diagnosis for the detection of bladder carcinoma in situ: toward the future 'MRI-PDD fusion TURBT'. *Diagnostics.* **9**: 112, 2019.
- 5) 福原秀雄・他：膀胱癌に対する光力学診断における課題：偽陽性所見の病理学的検討. 西日泌尿. **73**: 460-469, 2011.
- 6) 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.
- 7) アラグリオ®顆粒剤分包 1.5 g 適正使用ガイド (2021年6月) URL) https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/di/ty_file/alag_ty_alal1.pdf
- 8) Miyake, M. et al.: siRNA-mediated knockdown of the heme synthesis and degradation pathways: modulation of treatment effect of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in urothelial cancer cell lines. *Photochem. Photobiol.* **85**: 1020-1027, 2009.
- 9) Draga, R. O. P. 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.
- 10) Draga, R. O. P. et al.: Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur. Urol.* **57**: 655-660, 2010.
- 11) Grimbergen, M. C. M. et al.: Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur. Urol.* **44**: 51-56, 2003.
- 12) Nakai, Y. et al.: Protoporphyrin IX induced by 5-aminolevulinic acid in bladder cancer cells in voided urine can be extracorporeally quantified using a spectrophotometer. *Photodiagnosis Photo-*

- dyn. Ther. **12**: 282-288, 2015.
- 13) Miyake, M. et al.: Photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection using oral 5-aminolevulinic acid decreases the risk of repeated recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer: a cumulative incidence analysis by the person-time method. *Diagnostics (Basel)*. **11**: 185, 2021.
 - 14) Lee, A. et al.: Low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Further prognostic stratification into the "very-low-risk" group based on tumor size. *Int. J. Urol.* **26**: 481-486, 2019.
 - 15) van den Boogert, J. et al.: 5-Aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in tissues: pharmacokinetics after oral or intravenous administration. *J. Photochem. Photobiol. B.* **44**: 29-38, 1998.
 - 16) Webber, J. et al.: Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J. Surg. Res.* **68**: 31-37, 1997.
 - 17) アラグリオ®顆粒剤分包 1.5 g 副作用発現状況について Vol. 3 URL) https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/di/an_file/alag_ala22_an.pdf
 - 18) Miyake, M. et al.: Transient liver toxicity as a result of the oral administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis in patients with bladder cancer. *Int. J. Urol.* **26**: 315-317, 2019.
 - 19) Mingone, C. J. et al.: Protoporphyrin IX generation from delta-aminolevulinic acid elicits pulmonary artery relaxation and soluble guanylate cyclase activation. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* **291**: L337-L344, 2006.

ONCOLOGICAL BENEFIT AND BEDSIDE MANAGEMENT OF ORAL 5-AMINOLEVULIC ACID-MEDIATED PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS IN TURBT: IS IT REALLY NEEDED FOR ALL PATIENTS WITH NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER?

MAKITO MIYAKE, NOBUTAKA NISHIMURA AND KIYOHIDE FUJIMOTO

Department of Urology, Nara Medical University, Nara, Japan

Abstract:

Clinical evidence regarding risk reduction of bladder cancer recurrence after initial photodynamic diagnosis (PDD)-assisted transurethral resection of a bladder tumor (TURBT) has accumulated. However, evidence regarding over-diagnosis and over-resection is still limited. False-positive results are mainly due to mucosa inflammation and tangential effect. An objective diagnostic tool is required to eliminate false-positive results and over-resection. Moreover, side effects from oral 5-aminolevulinic hydrochloride (5-ALA) cannot be ignored. Well-known side effects include liver dysfunction, hypotension, skin photosensitivity reaction, and vomiting. Given that 5-ALA-PDD is associated with inevitable negative aspects, urologists may not need to use 5-ALA-PDD for all patients with non-muscle invasive bladder cancer. (Nishihon J. Urol. **84**: 449-453, 2022)

key words: non-muscle invasive bladder cancer, photodynamic diagnosis, 5-aminolevulinic acid, false-positive results, side effects