

シンポジウム 4: 尿路上皮癌におけるそもそもとまとう

NMIBC に対する可視化技術
そもそも, NBI を使用するのがまっとうである

広島市立安佐市民病院泌尿器科

三田耕司*・畑山智哉・田坂 亮・望月英樹

(受付日: 2022 年 1 月 18 日)

抄録:

さまざまな可視化技術の進歩による診断精度の向上によって従来の白色光 (White-light imaging: WLI) では検出しにくい筋層非浸潤性膀胱癌 (Non-muscle-invasive bladder cancer: NMIBC) の認識が可能となった。このうち Narrow-band imaging (NBI) は WLI を 2 つの波長に狭帯域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る。癌病変の検出率において NBI は WLI に比較して感度は有意に高く NMIBC の診断には有用である。一方で NMIBC に対する NBI を用いた Transurethral resection (TUR) (NBI-TUR) と WLI を用いた TUR (WLI-TUR) の比較では NBI-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複数のメタ解析で報告されている。しかしながら NBI で認識が困難な癌病変も少なからず存在することから NBI の限界を理解した上で他の治療法も適切に追加するなどの柔軟な治療戦略が必要である。一方で NBI は観察時に特別な前処置や設備を一切必要とせず、これらに起因する設備投資、副作用の懸念や周術期の煩雑な運用などが不要な点は実臨床において最大の魅力である。NMIBC に対する限られた医療資源の中で最大限の効果を狙った医療の提供を考えた時、NMIBC に対し NBI を選択することは自然なことである。

(西日泌尿, 84: 454-458, 2022)

キーワード: 膀胱癌, 筋層非浸潤性膀胱癌, NMIBC, NBI, narrow band

1) 緒 言

膀胱に発生する NMIBC は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である。さらに NMIBC は高率に膀胱内再発を来しやすいことからその対応は泌尿器科領域において重要な課題と考えられる¹⁾。

NMIBC に対し近年さまざまな可視化技術の進歩に伴う診断精度の向上によって従来の WLI では認識しにくい NMIBC の同定が可能となっている²⁾。また、NMIBC に対する経尿道的手術 (Transurethral resection of bladder tumor: TUR-BT) は正確な診断と治療をかねた必須の処置と考えられるが、これらの可視化技術を TUR-BT に応用することで NMIBC に対する新たな対応が可能となり、その有用性が期待される³⁾。

2) NBI による診断の有用性

さまざまな可視化技術にはそれぞれ特徴があるが、このうち 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る⁴⁾。NMIBC に対する NBI を用いた観察は従来の WLI に比較して癌病変に対する観察の感度が有意に高く、癌病変をより多く網羅できることが複数のメタ解析で報告されており^{5,6)}、本邦の膀胱癌診療ガイドライン (2019 年)⁷⁾では膀胱癌の診断に際し推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 B として記載されている。しかしながらその特異度は低く、非癌病変を正確に認識する割合は、従来の WLI に比較して低い。

一方、現在臨床の場で多く用いられている可視化技術に Photodynamic diagnosis (PDD) がある。NBI と PDD の比較について論じると、感度については PDD, NBI いずれの観察でも 90% 以上とする報告が多い

* 〒731-0293 広島市安佐北区亀山南 1 丁目 2-1
TEL 082-815-5211, FAX 082-814-1791
E-mail: mita@plum.ocn.ne.jp

(Table 1)^{2,8)}。CIS 病変におけるメタアナリシスの解析では、PDD における CIS の検出率が 93% であるのに対し、WLI のみを使用した場合の検出率は 60.5% であった⁹⁾。一方、NBI と WLI を比較した研究では、NBI における CIS の検出率は 93.75%，WLI で 71.9% であり、NBI が WLI よりも CIS の検出に優れていると結論付けている¹⁰⁾。近年の北欧の多施設共同研究では、CIS の観察において NBI は PDD とほぼ同じ検出率であることから NBI が PDD の有効な代替手段であることや¹¹⁾、PDD が NBI に比較して明らかに検出率が高いものではないことを示した報告も見られている¹²⁾。

観察時の準備として PDD では光感受性物質の投与が必要であるが、NBI では光感受性物質の投与は不要である。現時点でこれらの技術的な限界として、PDD では光感受性物質の準備や副作用、光退色による時間的な制限などが挙げられ、特に PDD と併用する薬剤には注意が必要である。NBI では投与する薬剤に注意を払う必要はないが、PDD、NBI のいずれも観察の際に出血や炎症などが併発している場合、病変の検出は困難となる。

学習曲線についてこれまで大規模に検討した報告はみられない。NBI での観察所見は外科医の判断に委ねられ、臨床経験の異なる複数の外科医による NBI の感度、特異度の比較には有意差がみられないことが報告されている²⁾。われわれの検討でも NBI の経験を積むことによる明らかな感度の改善はみられなかった⁸⁾。

EAU のガイドラインにおける NMIBC におけるリスク分類は腫瘍数、腫瘍サイズ、再発歴、局所病期 (T) 因子、併発 CIS、異型度などの因子によって分類される¹³⁾。

NBI による観察によって WLI では認識できなかった病変が同定されることでリスク分類にも少なからず影響を与え、場合によってはより適切な治療方針を選択できる可能性がある。

3) NBI による治療の有用性

治療面への応用について NMIBC に対する NBI-TUR と WLI-TUR の比較では NBI-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過去に報告されている^{5,6)}。

自施設において TUR 後に補助療法を行わず経過観察を行った NMIBC 症例の後ろ向き検討では NBI-TUR 症例の術後膀胱内非再発率は WLI-TUR 症例のそれに比較して有意に高かった (Fig. 1)¹⁴⁾。しかしながら、NBI-TUR 症例でも術後 3 年を経過した時点で約 4 割の症例に膀胱内再発が観察された。この原因について NBI-TUR における観察所見と術中多部位生検の病理組織結果を詳細に比較検討すると、pT1 ではすべての病変で WLI および NBI は陽性所見であったが、pTa や pTis については、WLI では陰性所見で NBI のみが陽性所見であった病変が存在する一方で、WLI、NBI のいずれの観察でも陰性であった病変がある程度の割合で存在することが判明した (Fig. 2)¹⁴⁾。これらの結果は NBI での観察でも同定できない病変が少なからず存在することを意味している。

われわれはさらに初回 NBI-TUR を行い治癒切除と判断した症例において最終病理が pT1, high grade であった 52 症例に対する 2nd TUR での残存率を報告し

Table 1 Narrow-band imaging (NBI) と Photodynamic diagnosis (PDD) との比較

	PDD	NBI
光感受性物質	5-ALA	不要
技術的限界	光感受性物質の準備・副作用 光退色による制限	出血と炎症では異常病変の 検出が困難
検出率	感度 94.6%, 特異度 59%	感度 94.3%, 特異度 84.8%
費用	PDD システム 光感受性物質薬剤費用	NBI システム
学習曲線	初心者と経験豊富な術者との 観察者間合意を達成するには 少なくとも 20 例必要	感度と特異度は初心者と 経験豊富な泌尿器科医では 有意差なし

2) Raharja, P. A. R. et al.: Photodiagnosis Photodyn. Ther. **24**: 192-197, 2018. から引用・改編

PDD: Photodynamic diagnosis

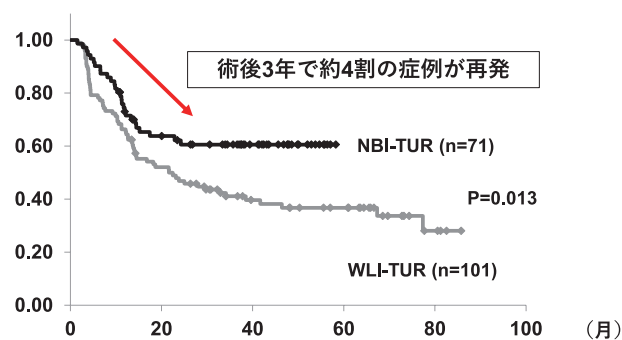
NBI: Narrow-band imaging

ALA: Aminolevulinic acid

CIS: Carcinoma in situ

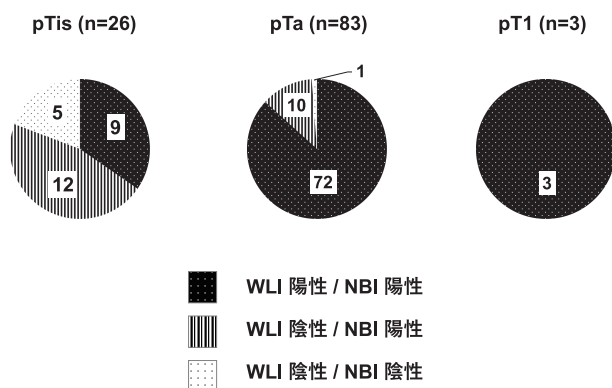
たが、これらの高リスク群における 2nd TUR では 34.6% の症例に癌病変の残存が認められた¹⁵⁾。残存病変の多くは初回 TUR を行った周囲粘膜に残存する病変であり、NBI では認識できない病変がさらに周囲に広がっている可能性を示唆する。海外からも初回 NBI-TUR で最終病理が pT1, high grade であった治療切除症例に対する 2nd TUR の際の癌病変の残存が 19.0% に認められた、とする報告もみられ¹⁶⁾、NBI-TUR によってすべての癌病変が処置できるわけではないことを示している。

これまでの NBI-TUR の治療成績は、その多くが後ろ向きの試験をまとめたもので、前向き試験の報告は限られている。過去にエビデンスレベルの高い報告として 3 つの前向き試験があげられるが¹⁷⁾、最初の論文では



14) 三田耕司・他：泌尿器科紀要 64: 1-6, 2018. から引用・改題

Fig. 1 筋層非浸潤性膀胱癌 (n=172) に対する NBI-TURBT および WLI-TURBT の術後再発曲線 (自験例)
NBI-TUR: Transurethral resection under NBI
WLI-TUR: Transurethral resection under WLI



14) 三田耕司・他：泌尿器科紀要 64: 1-6, 2018. から引用・改題

Fig. 2 NBI-TUR 71 例の 112 癌病変の解析
WLI: White-light imaging
NBI: Narrow-band imaging

WLI-TUR に対する NBI-TUR の高い術後非再発率が有意差をもって報告された¹⁸⁾。2 番目の最も大規模な前向き試験の結果では、WLI-TUR に比較して NBI-TUR の高い術後非再発率が示されたものは低リスク群のみで、中間リスク群、高リスク群においては WLI-TUR に比較して、NBI-TUR の優位性は示されなかった¹⁹⁾。3 番目の報告では NBI-TUR の方が WLI-TUR に比較して術後非再発率に優位性が認められる傾向にあるものの対象の症例数が少なく統計学的な有意差はみとめられなかった²⁰⁾。

これらの報告以後、大規模な前向き試験は報告されておらず NMIBC の治療に際して NBI を用いることの推奨度としては、本邦の膀胱癌診療ガイドライン (2019 年)⁷⁾ では推奨の強さ 2, エビデンスの確実性 B, 海外のガイドラインでは、AUA のガイドライン (2016 年)²¹⁾ でエビデンスの強さ: Grade C, EAU のガイドライン (2022 年)¹³⁾ でエビデンスレベル: 3b であり、それぞれ推奨の程度は低いものに留まっているのが現状である。

4) NBI の今後について

現時点での NBI の課題として従来の WLI に比較して NBI の感度は高い反面、偽陽性率は NBI が WLI に比較して有意に高く、NBI における粘膜表面の観察では癌の悪性度や進達度の判定は困難なことがあげられる。また、前述のように NBI でも認識が困難な病変は少なからず存在することから、NBI の限界を理解した上で NBI を上手に診断に用い、治療については他の治療法も適切に追加するなどの柔軟な治療戦略が必要ではないか、と考えられる。

とは言えこれらの NBI の課題は PDD でも少なからず挙げられ、PDD であれば全ての問題が解決できるわけでもない。

実際の業務において PDD では光感受性物質の副作用の懸念や周術期の煩雑な運用などを考慮する必要があるが、NBI ではこれらが一切不要な点は最大の魅力である。また、それぞれの装置には初期投資が必要であるが、PDD では症例ごとに投与薬剤の費用が追加される。NMIBC の診断と治療における従来の WLI と比較した NBI の費用対効果については今後さらに検討する必要があるが、NBI によって疾患の再発の減少に基づいた医療費の節約の可能性も報告されている²²⁾。さらに CIS に対する PDD の検出率と NBI の検出率を比較検討した報告では PDD が NBI を明らかに上回る結果は得られず、費用対効果を考慮した場合、NBI の有用性が高い可能性も示唆されている。一方で最近では NMIBC に対し

てNBIやPDDを含めたさまざまな新しい可視化技術が登場しているが、いずれの技術を使ってTURを行ったとしても治療効果には大きな差は見られない、とするメタアナリシスも報告されはじめている²³⁾。

多くの施設で限られた時間、限られた設備などの厳しい医療環境の中で常に最良の結果が求められ続けている。各々の施設の規模や方針もあると思われるが、NMIBCに対し、限られた医療資源の中で最大限の効果を狙った医療の提供を考えた場合、NBIを選択することは至極まっとうなことでないか、と思われる。

文 献

- 1) Witjes, J. A. 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) Raharja, P. A. R. et al.: Recent advances in optical imaging technologies for the detection of bladder cancer. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **24**: 192-197, 2018.
- 3) Kim, L. H. C. and Patel, M. I.: Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl. Androl. Urol.* **9**: 3056-3072, 2020.
- 4) Russo, G. I. et al.: Performance of narrow band imaging (NBI) and photodynamic diagnosis (PDD) fluorescence imaging compared to white light cystoscopy (WLC) in detecting non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and lesion-level diagnostic meta-analysis. *Cancers (Basel)*. **13**: 4378, 2021.
- 5) Xiong, Y. Q. 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.
- 6) Kang, W. 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.
- 7) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版. 2019.
- 8) Kobatake, K. et al.: Advantage of transurethral resection with narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer. *Oncol. Lett.* **10**: 1097-1102, 2015.
- 9) Isfoss, B. L.: The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU Int.* **108**: 1703-1707, 2011.
- 10) Geavlete, B. F. et al.: Carcinoma in situ of the urinary bladder- from pathology to narrow band imaging. *Rom. J. Morphol. Embryol.* **56**: 1069-1076, 2015.
- 11) Drejer, D. et al.: Comparison of white light, photodynamic diagnosis, and narrow-band imaging in detection of carcinoma in situ or flat dysplasia at transurethral resection of the bladder: the DaBla-Ca-8 study. *Urology*. **102**: 138-142, 2017.
- 12) Kumarasegaram, V. et al.: Detection rate of CIS during TURBT following shift from PDD to NBI in a single university hospital. *Urology*. in press.
- 13) Babjuk, M. et al.: European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur. Urol.* **81**: 75-94, 2022.
- 14) 三田耕司・他: 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. *泌尿器科紀要* **64**: 1-6, 2018.
- 15) 三田耕司・他: 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. *泌尿器科紀要* **65**: 501-506, 2019.
- 16) Giulianelli, R. et al.: Narrow band imaging reduces persistence of cancer in patients with pT1 high grade bladder cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **45**: 466-470, 2019.
- 17) Gravestock, P. et al.: Systematic review and meta-analysis of narrow band imaging for non-muscle-invasive bladder cancer. *Int. J. Urol.* **28**: 1212-1217, 2021.
- 18) Naselli, A. 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.
- 19) Naito, S. et al.: The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) multicentre randomized trial of narrow band imaging-assisted

- transurethral resection of bladder tumor (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.
- 20) Kim, S. B. et al. : Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Invest. Clin. Urol.* **59** : 98-105, 2018.
- 21) Chang, S. S. et al. : Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer : AUA/SUO guideline. *J. Urol.* **196** : 1021-1019, 2016.
- 22) Bus, M. T. J. et al. : Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer : technology, thresholds, and clinical applications. *J. Endourol.* **29** : 113-123, 2015.
- 23) Li, H. et al. : Novel visualization methods assisted transurethral resection for bladder cancer : an updated survival-based systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* **11** : 644341, 2021.

VISUALIZATION TECHNOLOGY FOR NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (NMIBC): BENEFITS OF NARROW-BAND IMAGING (NBI)

KOJI MITA, TOMOYA HATAYAMA, RYO TASAKA AND HIDEKI MOCHIZUKI

Department of Urology, Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima, Japan

Abstract :

Advances in visualization technologies have made it possible to detect non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), which is difficult to identify with conventional white-light imaging (WLI). Among these technologies, narrow-band imaging (NBI) emphasizes capillaries on the mucosal surface by narrowing WLI to two wavelengths. NBI is significantly more sensitive than WLI for detection of cancer lesions, and thus is useful for the diagnosis of NMIBC. Moreover, several meta-analyses have shown that transurethral resection of NMIBC under NBI (NBI-TUR) significantly reduces postoperative recurrence, compared to TUR under WLI (WLI-TUR). However, some cancer lesions remain difficult to detect with NBI, and there is a need for a flexible treatment strategy that includes the addition of other appropriate treatment methods after understanding the limitations of NBI. Despite these limitations, NBI is attractive in clinical practice because it does not require special pretreatment, there are no concerns about side effects from the administration of a photosensitizing agent, and there is no need for complicated perioperative management. This is ideal for obtaining optimal results in facilities in which time and resources are limited. Thus, NBI is a natural choice for NMIBC with regard to provision of care with maximum benefit in certain medical environments. (Nishinohon J. Urol. **84** : 454-458, 2022)

key words : bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC, NBI, narrow band
