

徳島県立病院における経尿道的膀胱腫瘍 一塊切除術（TURBO）の初期成績

徳島県立三好病院泌尿器科¹⁾ 徳島県立中央病院泌尿器科²⁾
徳島大学大学院医歯薬学研究部 疾患病理学分野³⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子病理学分野⁴⁾
徳島県立中央病院 病理診断科⁵⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野⁶⁾
福田喬太郎*¹⁾²⁾・宇都宮聖也²⁾・塩崎啓登²⁾・瀬戸公介²⁾・柿本拓海³⁾
尾矢剛志⁴⁾・工藤英治⁵⁾・布川朋也⁶⁾・中西良一²⁾・井崎博文²⁾・
高橋正幸⁶⁾・古川順也⁶⁾

(受付日: 2023 年 11 月 25 日, 受理日: 2023 年 12 月 20 日)

抄録:

筋層非浸潤性膀胱癌 (Non-muscle invasive bladder cancer: NMIBC) の診断と治療を兼ねた経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) では切除腫瘍が細片となり, さらに切除組織に熱変性が加わるため, しばしば深達度や断端の組織学的評価が困難となる。一方, 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術 (Transurethral resection of bladder tumor in one piece: TURBO) は腫瘍の完全切除と病理学的診断の向上が期待できる術式であり, 従来の TURBT の問題点である深達度や断端の組織学的評価において有用と考えられている。質の高い切除術を目指し, 徳島県立中央病院および三好病院では 2021 年に TURBO を導入した。今回, 2 病院において 2021 年 1 月から 2022 年 12 月の期間に, 初発の NMIBC に対し TURBO または TURBT を施行した 88 例の導入期の成績を検討した。TURBO は 35.2% (31/88 例) で施行されていた。周術期合併症はいずれの術式においても認めなかった。筋層採取率は TURBO 96.8%, TURBT 84.2% ($p = 0.076$) であり, TURBO の筋層採取率は TURBT と比較し高い結果であった。術後 1 年時点における再発率は TURBO で 25.8%, TURBT で 21.1% ($p = 0.611$) であった。徳島県立病院 2 施設における導入期の成績をふまえ, TURBO の有用性と今後の展望について述べる。

(西日泌尿. 86: 91-97, 2024)

キーワード: 経尿道的膀胱腫瘍切除術, 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術, 筋層非浸潤性膀胱癌, 深達度診断

緒 言

NMIBC に対する TURBT は診断と治療を兼ねた初期治療である。そのため, TURBT では全ての視認可能な病変の切除と正確な深達度診断を達成すべきである。なかでも, 正確な深達度診断には, 十分な筋層の採取が必要であり, 質の高い TUR が求められる。しかしながら, TURBT では切除時の熱変性や挫滅, 検体の断片化により, 深達度や断端の組織学的評価が困難であることが少なくない (Fig. 1)。また, 筋層の採取が不十分な場合は,

腫瘍の残存や under-staging が生じる可能性がある (Fig. 2)。

膀胱腫瘍を一塊に切除する試みは 1997 年に Kawada ら¹⁾ が初めて報告している。その後, 2000 年に Ukai ら²⁾ が TURBO と名付けて報告した。TURBO は腫瘍の完全切除と病理学的診断の向上が期待できる術式であり, 従来の TURBT の問題点である深達度や断端の評価において有用と考えられている³⁾。我々も質の高い腫瘍切除を目指し, 2021 年 11 月から TURBO を導入し, 現在, 症例に応じて TURBO または TURBT を施行している。

TURBO の有用性や安全性については本邦を中心に多数報告されているが¹⁻⁸⁾, 手術手技や適応, 予後に関するエビデンスなどは明確となっていない課題であり, 一般的に普及しているとはいえない。今回, 徳島県立病院

* 〒778-8503 徳島県三好市池田町シマ 815-2
TEL 0883-72-1131, FAX 0883-72-6910
E-mail k.fukuta0429@gmail.com

2施設における導入期の成績をふまえ、TURBOの有用性と今後の展望について解説する。

TURBO の適応

徳島県立中央病院および三好病院における TURBO の適応は、これまでの報告を参考に^{2,8)}、原則として、①腫瘍の最大径が 30 mm 以下、②単発腫瘍または 3 個までの多発腫瘍、③腫瘍の形態は問わず、上皮内癌の平坦型病変も含む、④腫瘍の位置は問わない、としている。①については、一塊切除した際に組織検体が硬性内視鏡のシースまたは硬性内視鏡と生検鉗子を用いて尿道から摘出できるサイズを考慮し、30mm 以下を限度とした。④の腫瘍の位置については、術者の技量に応じた TURBO の適応を決定することが重要である。太田ら³⁾の報告にあるように、腫瘍底の接線方向が確認できる後壁や側壁の腫瘍は切除が比較的容易であるが、腫瘍底の確認が困難な頂部や前壁の腫瘍や、腫瘍切除により尿管狭窄のリスクがある尿管口周囲の腫瘍については初心者にとって難度が高いと考えられる。

TURBO の方法

TURBO の方法は、26Fr 硬性内視鏡を用い、原則として双極型針電極を使用した腫瘍切除を行う。我々は、下記の順序で TURBO を施行している (Fig. 3)。

①膀胱内腫瘍の確認、マーキング：腫瘍の位置を確認し、腫瘍の基部から 5 mm 以上離して針型電極で全周性にマーキングする。

②粘膜切開：針型電極でマーキングを全周性に繋げるように、固有筋層が露出する深さまで粘膜を切開する。

③腫瘍底の切除：固有筋層を同定しながらの腫瘍切除を行う。摘出する側に筋層を付けて、浅筋層のラインで針型電極の柄でトラクションをかけながら剥離、切除していく。

④検体の回収：腫瘍が遊離できたら、硬性内視鏡のシースから回収する。シース内を通過できない場合は生検鉗子で検体を把持して、硬性内視鏡ごと尿道から抜去し回収する。

⑤腫瘍底の止血：針型電極で腫瘍底をピンポイントに凝固止血する。

手術手技で重要なポイントとしては、腫瘍のマーキングを十分につけたマーキングと筋組織が十分に含まれる腫瘍の切除である。この 2 つを実現することが、水平および垂直断端の評価、筋層の採取を可能にし、質の高い腫瘍切除を達成すると考えている。

TURBO の導入期成績

我々は、TURBO の導入期における腫瘍切除の質的評価を行う際に、標本の筋層採取率および再発率に着目し、膀胱鏡所見や手術時間、病理結果、再発の有無について後ろ向きに検討した。対象は 2021 年 1 月から 2022 年 12 月までの期間に、初発の NMIBC に対して徳島県立病院 (中央病院, 三好病院) で TURBO または TURBT を施行した 88 例 (中央病院 74 例, 三好病院 14 例)。なお、本研究は徳島県立病院 2 施設の臨床倫理審査委員会で承認後 (承認番号: 徳島県立中央病院 [20-37], 徳島県立三好病院 [22-09]) 実施した。88 例の内訳は TURBO 31 例, TURBT 57 例であり、導入期の成績を TURBO, TURBT の 2 術式に分けて検討した (Table 1)。

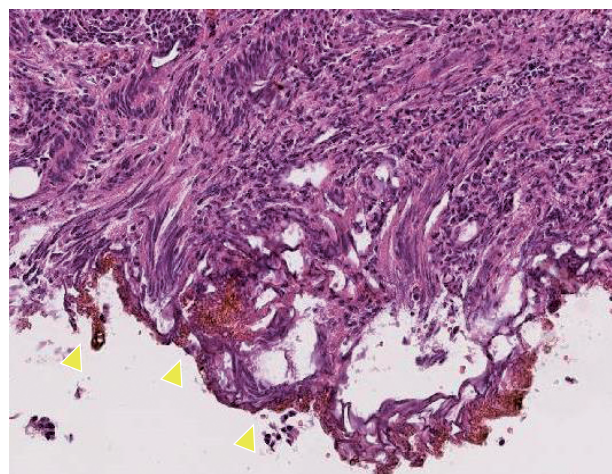


Fig. 1 TURBT is often difficult to assess thermal degeneration (yellow arrows) of the resected tumor.

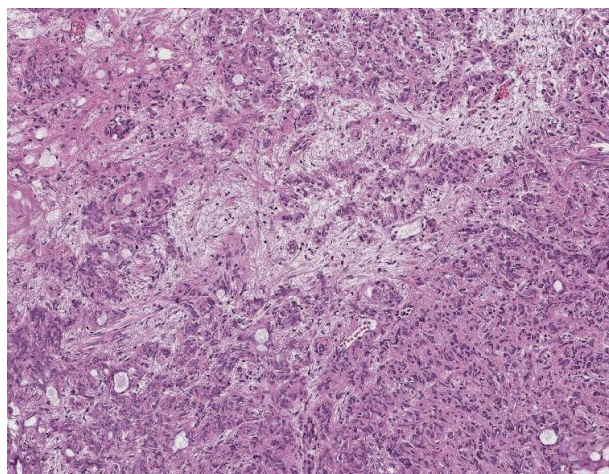


Fig. 2 TURBT is often the absence of detrusor muscle in the specimen.

TURBO 症例に占める多発症例は 48.4 %, CIS 併存症例は 16.1 % であった。手術時間中央値は TURBO 38 分, TURBT 36 分であった ($p = 0.704$)。筋層採取率は TURBO 96.8 %, TURBT 84.2 % ($p = 0.076$) であり, TURBO における垂直断端陽性率は 0 %, 水平断端陽性率は 12.9 % であった。周術期合併症はいずれの術式においても認めず, 安全に施行可能であった。術後の再発予防の治療方針は日本泌尿器科学会が刊行している膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版⁹⁾に基づき施行しているが, TUR 術後 1 年以内の再発率は TURBO 25.8 %, TURBT 21.1 % ($p = 0.611$) と有意差は認めなかった。

この結果をもとに, TURBO の筋層採取率, 再発率については次節以降で詳細に述べる。

TURBO の筋層採取率

TURBO のメリットとして, 固有筋層を視認しながら腫瘍底の切除を行うことで筋層を含む良質な検体が得られることが挙げられる。2023 年の欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology : EAU) ガイドラインにおいて, TURBO の筋層採取率は 96-100 % と記載されている¹⁰⁾。本邦の報告においても, 柳澤ら⁸⁾は 91.7 %, 太田ら³⁾は 91.1 % と高い筋層採取率を報告し

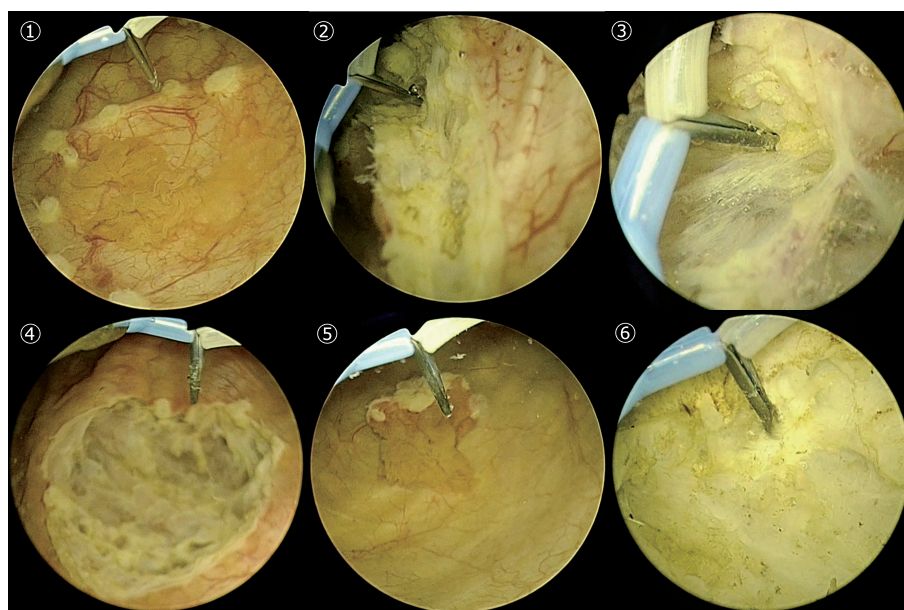


Fig. 3 The procedures for TURBO.

Table 1 The characteristics of 88 NMIBC patients.

Characteristics	TURBT (n = 57)	TURBO (n = 31)	Univariate P value
Age, yr (Median, IQR)	74 (69-79)	72 (67.5-80.5)	0.862
Male, n (%)	49 (86.0 %)	22 (71.0 %)	0.089
Multiple tumor, n (%)	35 (61.4 %)	15 (48.4 %)	0.239
Tumor size ≥ 30 mm, n (%)	9 (15.8 %)	2 (6.5 %)	0.167
Non-papillary tumor, n (%)	17 (29.8 %)	4 (12.9 %)	0.075
Operative time, min (Median, IQR)	36 (20-53)	38 (23.5-47.5)	0.704
High grade, n (%)	44 (77.2 %)	21 (67.7 %)	0.335
Carcinoma in situ (+), n (%)	9 (15.8 %)	5 (16.1 %)	0.967
Detrusor muscle (+), n (%)	48 (84.2 %)	30 (96.8 %)	0.076
Positive resection margin, n (%)	N/A*	4 (12.9 %)**	N/A
Recurrence ≤ 1 yr, n (%)	12 (21.1 %)	8 (25.8 %)	0.611
Complication, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	N/A

* Not applicable.

** All patients were positive for horizontal margin.

ている。我々の導入期の成績でも筋層採取率はそれぞれ TURBO 96.8%, TURBT 84.2% ($p = 0.076$) と、TURBO の筋層採取率が TURBT と比較し高い結果が得られ、導入期においても TURBO の高い筋層採取率が示された。今後、症例数を蓄積し、筋層採取率をさらに向上させ、それに伴って正確な深達度診断に寄与することが期待される。

TURBO における腫瘍の完全切除と再発率

TURBO のもう 1 つのメリットとして、腫瘍の完全切除が挙げられる。しかし、TURBO が再発率を改善するという明確なエビデンスは現在のところ存在しておらず^{11,12)}、TURBO と従来の TURBT と比較した 2 つのランダム化比較試験において、両群の再発率に有意差を認めなかったという報告がある^{13,14)}。一方で、Wang ら¹⁵⁾ は 24 カ月無再発率において TURBO は TURBT と比較し、有意に改善していたと報告しており、今後の症例の蓄積が待たれる。また、切除部位の再発は少ないとする報告もあり^{13,16)}、腫瘍が完全に切除されている背景が影響すると考えられる。我々の導入期の成績では、12 カ月無再発率において 2 術式に有意差を認めなかった。もともと再発リスクの高い多発症例にも積極的に TURBO を施行したことや、TURBO の手術手技の未熟さが成績に影響していた可能性があると考えられる。また、水平断端陽性を 4 例 (12.9%) 認めたことから、腫瘍を完全切除するためにも、手術手技が十分でない導入期においては特に意識してマージンを十分にとることが望ましい。

今後の展望

前述したように TURBO のメリットは病理学的診断

能の向上および腫瘍の完全切除である。TURBO による正確な深達度診断はもちろん、検体の水平断端を病理学的に正確に診断できる切除は従来の TURBT に対する優位性を有する。しかしながら、TURBO は広く一般化された手技であるとはいえない。その理由として、手術手技や適応の統一が行われておらず、また、予後に関するエビデンスが十分に示されていないことが挙げられる。

手術手技については、手術時間を要することや腫瘍の位置により難度が高くなることが挙げられる。手術時間については、我々の成績では従来の TURBT と比較して有意な延長は認めなかったが、TURBO は正確な深達度診断が可能であり、多少の手術時間を要しても施行する価値はあるものと思われる。手術手技の工夫としては、針型電極の柄の部分で腫瘍を持ち上げて筋層を剥離、切開することで手術時間の短縮、ひいては手術手技の向上に繋がると考えられる。腫瘍の位置については基本的にどの部位でも施行できるが、頂部や前壁における腫瘍底の切除や大きな腫瘍の底部を針型電極で剥離するのは難度が高い。導入期には側壁や後壁に位置する、10 mm 前後の小さな乳頭状有茎性腫瘍から TURBO を導入することを推奨する。なお、TUR は泌尿器内視鏡手術の基本であり、専攻医が執刀する機会も少なくないが、TURBO を熟知した指導医の下であれば専攻医でも安全に施行できると考えられる。

適応については施設により異なるが、腫瘍の大きさや個数といった条件もあり、症例が限定されることが課題である。腫瘍の大きさについては技術的な問題だけでなく、標本の回収方法が確立していないことも影響している。多発腫瘍に対する TURBO も技術的に難度が高い。現時点で TURBO の明確な適応が示されていないことが今後の課題といえよう。

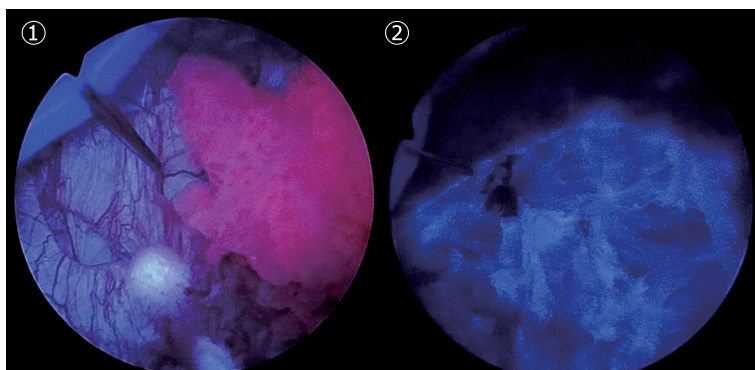


Fig. 4 The characteristics of PDD-TURBO.

- ①: Point marking around the tumor with PDD guidance.
- ②: No residual tumor in the resected margin.

TURBO 症例の進展率は、再発率と同様に予後の改善に関するエビデンスが乏しい。しかしながら、Muto ら⁴⁾による TURBO 後 2nd TUR 32 例の報告では、pT2 に up-stage したのは 1 例のみであり、TURBO 後の 2nd TUR における腫瘍残存率は非常に低いとする報告が多い^{16,17)}。従来の TURBT の under-staging が指摘されており³⁾、予後における TURBO の有用性についての報告が待たれる。

以上より、TURBO が広く普及した術式となるには解決すべき課題を有するが、NMIBC に対する TURBT の際に 5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : 5-ALA) を用いた光線力学診断 (photodynamic diagnosis : PDD) 補助下 TURBT (PDD-TURBT) が 2017 年 12 月に本邦で保険適応となり、新たな手技として PDD-TURBO の報告がされた¹⁸⁾。当施設でも 2022 年 11 月に PDD を導入し、TURBO が可能な症例には積極的に PDD-TURBO を施行している。我々が PDD-TURBO を施行する際には、青色光下に腫瘍とマージンの確認、マーキングを行い、腫瘍切除後の腫瘍底の観察を行っている (Fig. 4)。PDD-TURBO は従来の白色光の TURBO よりも腫瘍のマージンがより明瞭であり、腫瘍切除後に腫瘍底や膀胱内の残存腫瘍の確認が容易である。PDD は微小病変や平坦病変の見逃しを減らし、確実な病変の切除のみならず、その後の正確な NMIBC リスク分類と適切な術後補助療法の選択を可能にする⁹⁾。このことが膀胱内再発率の低下に間接的に寄与していることが推察される。したがって、PDD-TURBO は PDD, TURBO 双方のメリットを兼ね備えた術式であり、有用と考える。

TURBT の手技は施設間、術者間格差が存在しており、内視鏡手術に内在する不確実性があるとされている。そのため、従来の TURBT では術後再発率が 30-70% と大きな幅があり⁹⁾、我々泌尿器科医にとって初回 TUR の質を向上させることは喫緊の課題である。今後、TURBO が病理学的診断能の向上、腫瘍の完全切除が可能な、「確実性」のある手術手技として普及していくことを期待したい。

おわりに

今回、徳島県立病院 2 施設における導入期の成績をふまえて、TURBO の有用性と今後の展望について述べた。TURBO は克服すべき課題も少なくないが、腫瘍の完全切除と病理学的診断の向上が期待できる術式であり、従来の TURBT の問題点である深達度や断端の組織学的評価において有用と考えられた。

本論文の要旨は第 112 回日本泌尿器科学会四国地方会で発表した。

文 献

- 1) Kawada, T. et al.: A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J. Urol.* **157**: 2225-2226, 1997.
- 2) Ukai, R. et al.: A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. *J. Urol.* **163**: 878-879, 2000.
- 3) 太田純一・他: 膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術. *Japanese J Endourol.* **26**: 289-293, 2013.
- 4) Muto, G. et al.: Thulium:yttrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages. *Urol.* **83** (4): 851-855, 2014.
- 5) Ukai, R. et al.: Transurethral resection in one piece (TURBO) is an accurate tool for pathological tagging of bladder tumor. *Int. J. Urol.* **17** (8): 708-714, 2010.
- 6) 松尾良一: TUEB 電極を用いた TURBO (経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術). *Japanese J. Endourol.* **28**: 175-181, 2015.
- 7) Kramer, M. W. et al.: En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J. Urol.* **33** (12): 1937-1943, 2015.
- 8) 柳澤孝文・他: 経尿道的膀胱腫瘍一塊切除術の臨床病理学的検討. *Japanese J. Endourol.* **31**: 100-107, 2018.
- 9) 松山豪泰・他: 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 日本泌尿器科学会.
- 10) Gontero, P. et al.: EAU guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *Eur. Urol.* 2023.
- 11) Herrmann, T. R. W. et al.: Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer; trend or hype. *Curr. Opin. Urol.* **27** (2): 182-190, 2017.
- 12) Kramer, M. W. et al.: Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive

- bladder cancer. *Eur. Urol. Focus.* **3** (6): 567–576, 2017.
- 13) Chen, X. et al.: En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J. Urol.* **33** (7): 989–995, 2015.
 - 14) Liu, H. et al.: Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. *J. Int. Med. Res.* **41** (4): 984–992, 2013.
 - 15) Wang, C. W. et al.: Comparison of pathological outcome and recurrence rate between en bloc transurethral resection of bladder tumor and conventional transurethral resection: a meta-analysis. *Cancers (Basel).* **15** (7): 2055, 2023.
 - 16) Migliari, R. et al.: Thulium laser endoscopic en bloc enucleation of nonmuscle-invasive bladder cancer. *J. Endourol.* **29** (11): 1258–1262, 2015.
 - 17) Wolters, M. et al.: Tm: YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J. Urol.* **29** (4): 429–432, 2011.
 - 18) Miyake, M. et al.: Photodynamic diagnosis-assisted en bloc transurethral resection of bladder tumor for nonmuscle invasive bladder cancer: short-term oncologic and functional outcomes. *J. Endourol.* **35** (3): 319–327, 2021.

INITIAL RESULTS OF TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMOR IN ONE PIECE AT TOKUSHIMA PREFECTURAL HOSPITALS

KYOTARO FUKUTA

Department of Urology, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan

KYOTARO FUKUTA, SEIYA UTSUNOMIYA, KEITO SHIOZAKI,
KOSUKE SETO, RYOICHI NAKANISHI AND HIROFUMI IZAKI

Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

TAKUMI KAKIMOTO

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tokushima University
Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

TAKESHI OYA

Department of Molecular Pathology, Tokushima University Graduate School of
Biomedical Sciences, Tokushima, Japan, Japan

EIJI KUDO

Department of Pathology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

TOMOYA FUKAWA, MASAYUKI TAKAHASHI AND JUNYA FURUKAWA

Department of Urology, Tokushima University Graduate School of
Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

Abstract :

Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) is the initial treatment and the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). However, in the case of TURBT, it is often difficult to assess the tumor depth and margins histologically due to the fragmentation and thermal degeneration of the resected tumor. On the other hand, transurethral resection of bladder tumor in one piece (TURBO) is a helpful technique that offers complete tumor resection and improves pathological diagnosis, such as assessing depth and margins, which are problems with conventional TURBT. To pursue high-quality TUR, our institutes introduced TURBO in 2021. In this study, we retrospectively examined the results

of 88 NMIBC patients who underwent the initial TURBO or TURBT between January 2021 and December 2022 at our institutes. As a result, 31 patients (35.2%) underwent TURBO. There were no perioperative complications with either of the two techniques. The rate of muscle layer contained in the excision sample was 96.8% for TURBO and 84.2% for TURBT ($p = 0.076$). The recurrence rate within one year after TUR was 25.8% for TURBO and 21.1% for TURBT ($p = 0.611$). Based on the results of our initial experiences, we herein discuss the usefulness and prospects for the future of TURBO.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 91-97, 2024)

key words: Transurethral resection of bladder tumor (TURBT), transurethral resection of bladder tumor in one piece (TURBO), non-muscle invasive bladder cancer, depth of diagnosis
