総説**REVIEW ARTICLE****泌尿器悪性腫瘍に対する Photodynamic diagnosis (PDD)**

松山 豪泰

山口大学大学院医学系研究科 泌尿器科学分野

(平成 22 年 7 月 30 日受理, 平成 22 年 11 月 24 日掲載決定)

Recent Advance on Photodynamic Diagnosis (PDD) for Urological Malignancies

Hideyasu Matsuyama

*Department of Urology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine**(Received July 30, 2010, Accepted November 24, 2010)***要旨**

Photodynamic diagnosis (PDD) は泌尿器科領域では膀胱上皮内癌などの平坦病変を中心とした新しい診断法として発展してきた。筋層非浸潤性膀胱癌においてはメタアナリシス解析により、診断率の向上とそれに伴う残存腫瘍の減少による非再発率の向上が明らかとなった。これは、従来指摘されていた(腫瘍見落としによる)再発率の施設間格差を減少させ、膀胱がん治療の均てん化に寄与することが期待される。また他の泌尿器科腫瘍においても 5-ALA 経口投与による腎細胞がんや前立腺癌における術中外科的断端陽性の判定などに利用されるようになってきた。本総説では最近の筋層非浸潤性膀胱癌に対する PDD を用いた診断と PDD 補助下経尿道的膀胱腫瘍切除術の治療成績について論文を紹介するとともに膀胱癌以外の泌尿器科腫瘍への PDD 応用の事例を紹介する。

キーワード : 蛍光膀胱鏡, 膀胱癌, 腎細胞がん, 前立腺癌, 局所治療

Abstract

Photodynamic diagnosis (PDD) has been applied for the detection of flat lesion of bladder cancer, in particular carcinoma in situ. Recent meta-analysis has revealed PDD has an evidence of improving patient outcome in terms of tumor recurrence as well as finding optically non-visible tumor lesions. This effect may contribute to standardization of the TURBT treatment among institutions. Oral administration of 5-ALA may confer the PDD on the new detection method for other urological malignancies, such as the detection of surgical margin during partial nephrectomy, or radical prostatectomy. Herein, upfront publications concerning PDD on urological malignancies are reviewed in this article.

Key word : fluorescent cystoscopy, bladder cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, focal therapy

1. はじめに

Photodynamic diagnosis (以下 PDD) は光感受性物質を体内に投与後、腫瘍に特異的に取り込まれた同物質に対し励起光を照射して発生する蛍光波長を検知することにより肉眼的には認識困難な腫瘍を診断する方法であり、泌尿器科領域では膀胱癌に対する蛍光膀胱鏡検査がその代表である。EAU guidelineにおいても膀胱上皮内癌 (carcinoma in situ, 以下 CIS) が疑われる膀胱癌の診断においては PDD の推奨度は B と比較的高い¹⁾。本邦では膀胱癌診断において白色光をもちいた通常膀胱鏡検査に対する蛍光膀胱鏡の優位性が井上らにより報告されている²⁾。PDD における有用性は従来の膀胱鏡検査 (white light cystoscopy; 以下 WLC) で発見されず PDD で発見された追加腫瘍発見率 (additional detection rate) で評価される。これまでの報告によると初回 TURBT 後の残存腫瘍の割合は T1 腫瘍の 39% にみられ³⁾、また初回、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor, 以下 TURBT) 後 3 カ月までの腫瘍再発率は 0-46% と施設間で格差があることが明らかになっている⁴⁾。また治療に対する有用性は PDD 併用 TURBT 時の非再発率で評価されるが、Witjes ら⁵⁾ はこれまでの治療成績をまとめ、術後 1 年非再発率は PDD 症例: 66-90% に対し、WLC 症例 39-74% であったと報告している。PDD 併用 TURBT により初回治療時の平坦病変を中心とした腫瘍残存を減少することがその後の非再発率の向上に寄与することが示唆される。

また膀胱癌以外の泌尿器科悪性腫瘍についてもその診断や術中外科的断端陽性の診断に PDD 応用の試みが報告されている。これらの報告や治療成績について概説したい。

2. 光感受性物質

2.1 薬剤と発光のメカニズム

光感受性物質を投与後、腫瘍に取り込まれた蛍光物質をレーザー光などの特定波長により励起状態 (不安定なエネルギー状態) にすると、安定なエネルギー状態になる際に蛍光 (光子) が放出される。この現象を腫瘍の診断 (PDD) および治療 (Photodynamic therapy, PDT) に応用しようとする試みは以前より行われていた。Roll ら⁶⁾ は 1957 年にテトラサイクリンの蛍光を用いた PDD を初めて報告した。その後 Kelly ら⁷⁾ が膀胱癌に対する haematoporphyrin derivative (HpD) を用いた PDD を初めて報告した。その後 HpD 誘導体である Photofrin[®] が開発されると、診断⁸⁾ のみならず治療 (photodynamic therapy; PDT)⁹⁾ としても使用された。しかし HpD や Photofrin[®] はそれ自体が蛍光物質であったため重篤な光線過敏症が発生し、物質投与後 2 週間は遮光した部屋で拘束されるなど臨床応用への制限が大きかった。

5-Aminolevulinic acid (以下 5-ALA) はそれまでの光感受性物質とは異なり、自体は蛍光物質ではないため、投与後の正常組織に対する副作用が大幅に軽減され、新しい光感受性物質として注目されている。また膀胱内投与のような局所投与のみでなく、経口投与も可能であるため、脳腫瘍や腎細胞癌、前立腺癌など他臓器

の悪性腫瘍の診断にも応用可能である。5-ALA は生体内ではグリシンとサクシニル CoA により合成され、細胞内ミトコンドリアのヘム合成経路によりヘモグロビンの基本タンパクであるヘムとなる。外因性に投与された 5-ALA は 8 つの 5-ALA 分子から構成される中間代謝産物 Protoporphyrin IX (以下 PPIX) となるが、腫瘍組織では PPIX をヘムに変換する酵素 ferrochelatase 活性が低下しているため PPIX が正常組織に比べ高濃度に腫瘍組織内に集積する。D-light 光源装置 (励起波長 380-440nm, Karl Storz 社) をもちいて膀胱内を観察することにより不安定な高いエネルギー状態 (励起状態) となり、定常状態にもどる際に 730nm にピークを有する赤色の蛍光を放出する。このときに発生した一重項酸素 (singlet oxygen) は PPIX を破壊する作用を持つため、長時間の光暴露の場合は蛍光強度が減弱する光退色 (photobleaching) が発生する。

5-ALA の臨床応用は Kriegmair らにより初めて膀胱癌の診断、治療に使われ、その有用性が報告された¹⁰⁾。5-ALA のヘキシルエステル化誘導体である hexylester hexaminolevulinic acid (Hexvix[®], GE Healthcare, London, UK) は、脂溶性であるため 5-ALA より組織浸透性が高く、高濃度の PPIX を産生することが報告されている¹¹⁾。しかし毒性の関係で経口投与はできない。PDD における蛍光発生の機序は拙文をご参照いただきたい¹²⁾。

2.2 有害事象

5-ALA の有害事象は膀胱内投与時、軽度の一過性尿意切迫が 10% の症例に認められたとの報告²⁾ があるものの重篤な有害事象は報告されていない。また経口投与時、一過性のトランサミナーゼ上昇や、顔面、手、背などの発赤が報告されているが、その程度や頻度は許容範囲内である。かつての第 1 世代光感受性物質において報告されたような光線過敏症や萎縮膀胱などの重篤な有害事象はないと考えてよい。これは膀胱内注入された 5-ALA の血液中への移行が微量であり、さらに 5-ALA 自体が光感受性物質である PPIX の prodrug であるためであると推定される。

3. 膀胱癌に対する PDD

3.1 治療成績

Table1 は 5-ALA を用いた PDD の感度、特異度および追加腫瘍発見率 (PDD のみで発見された腫瘍の割合) を比較したものである¹³⁻¹⁹⁾。Jocham らの総説²⁰⁾ によると PDD および白色光膀胱鏡 (white-light cystoscopy, 以下 WLC) の診断率はそれぞれ 82-97%, 62-84% と報告されている。Grossman ら²¹⁾ は hexylester hexaminolevulinic acid を用いた phase III study の結果より、PDD の癌見逃し例の減少効果を報告している。PDD の診断に関するこれまでの結果をまとめた最近のメタアナリシス解析では、PDD は WLC に比べ、筋層非浸潤性膀胱癌患者において 20% の膀胱癌を新規に発見可能であることが明らかになっている²²⁾。PDD 併用 TURBT の典型的な症例を図 Fig. 1 に提示する。

他の膀胱癌診断マーカーとの比較では PDD の感度が

Table 1 Sensitivity, specificity, and additional detection rate in PDD of the bladder tumor

Authors	No. Patients	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Additional Tumor Detection Rate (%)
Kriegmar ¹³⁾	104	97	67	38
Koenig ¹⁴⁾	55	87	59	18
Filbeck ¹⁵⁾	120	96	35	30
Riedl ¹⁶⁾	52	95	43	25
Zaak ¹⁷⁾	713	97	65	53
Grimbergen ¹⁸⁾	160	97	49	24
Hungerhuber ¹⁹⁾	875	92	41	24

症例: 62歳男性

2006.4.5. 左尿管癌に対して腎尿管全摘術(移行上皮癌, Grade 3>2, pT2N0M0)

術後補助療法としてM-VAC*抗がん化学療法3サイクル施行

2008.3.6. 膀胱内再発、TURBT(移行上皮癌, Grade 1, pTa)

2010.5.6. 膀胱内再発、PDD併用TURBT 施行

*メソトレキセート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン

Fig. 1 Representative case with PDD-assisted TURBT

尿中マーカー NMP22 や尿細胞診より高かったとの報告²³⁾もあり, 診断マーカーとしての感度は高いと思われる。

3.2 偽陽性の問題 (Fig.2)

しかし特異度は平均 51.3% と比較的低く, 赤色蛍光を発する粘膜でも病理組織学的に癌をみとめない偽陽性の問題がある。PDD における偽陽性の原因は多岐にわたる。正常膀胱粘膜を正対した視野で観察する場合, 正常膀胱粘膜に軽度集積した PPIX の赤色光は散乱線の青によりマスクされ, 赤色として視認できない。しかし接線方向では青のマスクがかかりにくくなり, 赤色のアーチファクトが生じる。膀胱が十分進展せず粘膜に皺壁が存在する場合 (Fig.2(c)) や, 膀胱頸部や前立腺部尿道など接線方向の観察 (tangential observation) を行う場合 (Fig.2(a)(b)), 偽陽性の原因となりうる。これは 5-ALA により産生される PPIX が膀胱粘膜にも軽度集積することが原因となる。このような光学的なアーチファクトは

1) 膀胱が十分進展せず, 粘膜に皺壁が存在する場合 2) 膀胱頸部, 前立腺部尿道など接線方向の観察 (tangential observation) を行う場合にみられる。

アーチファクトを除く偽陽性率は 30-40% と報告され, その主な原因として炎症, 過去の膀胱内治療の既往, 正常膀胱粘膜の過形成 (hyperplasia), 軽度 — 中等度異型 (mild to moderate dysplasia), 扁平上皮仮性などがある。また染色体 9 番短腕 16 領域の欠失^{24,25)} や 9 番染色体の不安定性を高頻度にみとめた報告²⁶⁾ があり, ゲノム変異をきたした前癌状態を診断している可能性も考慮すると, 今後さらなる検討が必要である。

3.3 PDD 併用 TURBT の現状, 治療成績

PDD 併用 TURBT と通常 TURBT のランダム化比較試験はこれまでいくつか報告されている (Table 2)。Denzinger ら²⁸⁾ は 5-ALA を用いたランダム化比較試験をおこない, 8 年間の観察期間において PDD 併用

	発生部位	病理組織診断	原因
(a)		前立腺部尿道	悪性所見なし
(b)		膀胱頸部	悪性所見なし
(c)		右尿管口付近	悪性所見なし

Fig.2 Mechanism and specific site of the artifact in PDD

Table 2 RCT studies comparing PDD-assisted TURBT with conventional TURBT

	症例数	1年非再発率		2年非再発率	
		PDD	WLC	PDD	WLC
Danilchenko ³⁰⁾	102	57	39	-	-
Babjuk ²⁹⁾	122	66	39	40	28
Filbeck ²⁷⁾	191	90	74	90	66
Denzinger ²⁸⁾	191	-	-	88	73

TURBT 群が表在性膀胱癌の再発リスクを有意に低下させたことを報告している。Babjuk ら²⁹⁾は pTa/T1 膀胱癌に対するランダム化比較試験で PDD 併用 TURBT が再発までの期間、非再発率ともに通常 TURBT 群に比べ有意に良好であり、最もよい適応は再発性、多発性腫瘍であると結論している。これらの前向きランダム化比較試験のメタアナリシス解析が最近報告されたが、PDD 併用 TURBT 群は通常 TURBT 群に比べ残存腫瘍のリスクを 72% 減少し、非再発率を有意に減少し (24 カ月 vs. 12 カ月)、PDD による腫瘍再発抑制効果はエビデンスレベル 1 であったと結論づけている²²⁾。

PDD を行う際のコストと効果の関係については議論のあるところであるが、Danilchenko ら³⁰⁾は総再発回数減少による PDD 併用群の経費削減効果を報告している。結論として費用対効果も考慮した上での PDD の適応は、1) 筋層非浸潤性膀胱癌に対する初回 TURBT 治療時、2) PDD 未施行症例再発時の評価、3) 細胞診陽性ながら WLC で腫瘍が発見できない症例が推奨される⁵⁾。

4. その他の泌尿器科腫瘍に対する PDD

4.1 尖圭コンジローマ

尿道内の尖圭コンジローマの診断は通常光の内視鏡検査では見落としが多く、その後再発をきたしやすい。Schneede ら³¹⁾は尖圭コンジローマ 84 例に対し、ゲルで溶解した 0.1% 5-ALA を尿道に注入 15 分間保持、1 時間後に尿道内を観察することにより 43 例 (51%) に尿道内コンジローマを検出、うち 13 例は蛍光モードでのみ検出しえたと報告している。Zaak ら³²⁾は同様の方法で 5-ALA を投与後 Nd: YAG レーザー治療を行った群 75 例と通常光内視鏡検査後レーザー治療を行った 93 例についてその後の再発率を比較し、白色光下治療群 47.3% に対し、PDD 補助下治療群が 21.3% と有意に再発が少なかったと報告している。

尖圭コンジローマはヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, 以下 HPV) 感染により発生することが知られているが蛍光モードで発見された尿道内コンジローマの 30% に発癌性の高い high risk HPV (18,31,52,58) であったことが報告され³¹⁾、PDD による尿道内検索の重要性が示唆される。

4.2 陰茎癌

Frimberger ら³³⁾ は生検で扁平上皮癌が確定した陰茎癌患者 12 例に対し、1% 5-ALA リドカインジェリー溶解液を陰茎全体に塗布後、コンドーム装着し PDD による赤色蛍光と自家蛍光を検討し、PDD、自家蛍光とも異常部はすべて dysplasia を含む何らかの病理組織学的異常が検出され、12 症例中 8 例 (67%) に HPV 陽性であったと報告している。自家蛍光は組織そのものが発する蛍光であり、腫瘍部では減弱することが証明されており、今後 PDD による陰茎癌における陰茎温存手術の際、surgical margin の決定への応用が期待される。また 5-ALA (15-20mg/kg) 経口投与後郭清前に PDD を施行し、陰茎癌リンパ節転移部位の同定に有用であったという報告もあるが³⁴⁾、少数例であり、追試報告が待たれる。

4.3 腎細胞癌

Popken ら³⁵⁾ はヒト腎細胞がん移植ヌードマウスを用いて 5-ALA 濃度 (100-400mg/kg : ヒト 10-36mg/kg に相当)、投与経路 (静注、経口) 別の腫瘍中 PPIX 濃度測定を行い、腫瘍中 PPIX 濃度のピークは経口投与後 4 時間、静注後 1.5 時間であり、腎被膜下に移植された腫瘍は PDD 下で明瞭な赤色蛍光を認めたと報告している。この基礎検討結果よりヒト腎細胞がん患者 9 例に対して 5-ALA 溶液 (20mg/kg) を手術 4 時間前に経口投与後、術中に PDD を施行し、8 例で腫瘍は赤色蛍光を発し、明瞭に周囲組織と区別可能であり、安全に部分切除施行可能であったと報告している。また有害事象は報告されておらず、5-ALA 経口投与の有用性、安全性が示唆される。

4.4 前立腺癌

前立腺癌全摘時の切除断端陽性は臨床的に重要な問題の一つであるが、この課題克服に PDD の応用が期待されている。Adam ら³⁵⁾ は前立腺癌患者 39 例 (診断時 PSA 中央値 : 10ng/ml, pT2:42%, pT3:58%) に 5-ALA 溶液 (20mg/kg) を手術開始 3 時間前に内服させ、開腹 (N=15) および腹腔鏡下 (N=24) 前立腺全摘術後の切除断端を観察、赤色蛍光を発する断端部を生検し、病理組織結果と比較したところ、11 例 (28%) に切除断端に蛍光を認め、病理組織結果との相関性では全体の感度、特異度はそれぞれ 56%, 92% であり、腹腔鏡施行群が PDD の感度が高く、開腹群は特異度が高かったと報告している。

5. まとめ

PDD とその治療への応用は 5-ALA やその誘導体である hexylester hexaminolevulinic acid の登場により新時代を迎えた。筋層非浸潤性膀胱癌においてはメタアナリシス解析により、平坦病変を中心とする診断率の向上とそれに伴う残存腫瘍の減少による非再発率の向上が明らかとなった。これは従来、指摘されていた (腫瘍見落としによる) 再発率の施設間格差を減少させ、膀胱がん治療の均てん化に寄与することが期待される。また 5-ALA は局所投与のみならず経口においても副作用は軽微であることより、尖形コンジローマや陰茎癌などの HPV 感染領域の検索や、腎細胞がん部分切除術や前立腺全摘術

時の外科的断端の確認など多岐にわたる応用が可能である。一方で薬剤や機器の認可が遅れており、今後早急に解決すべき問題である。

参考文献

- 1) A. P. van der Meijden, R. Sylvester, W Oosterlinck, E. Solsona, A. Boehle, B. Lobel, E. Rintala: for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma *in situ*. Eur Urol. 48:363-71, 2005.
- 2) 井上 啓史, 辛島 尚, 鎌田 雅行, 倉林 睦, 大脇祐治, 執印太郎. 5- アミノレブリン酸 (5-ALA) 膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断. 日泌総会誌 97: 719-729, 2006.
- 3) M. Duchek, R. Johansson, S. Jahnson, et al.: Bacillus Calmette-Gue' rin is superior to a combination of epirubicin and interferon-a2b in the intravesical treatment of patients with stageT1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol. 57: 25-31, 2010.
- 4) M. Brausi, L. Collette, K. Kurth, A. P. van der Meijden, W. Oosterlinck, JA. Witjes, D. Newling, C. Bouffieux, RJ. Sylvester: EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol. 41: 523-31, 2002.
- 5) J. A. Witjes, J. P. Redorta, D. Jacqmin, F. Sofras, P. U. Malmström, C. Riedl, D. Jocham, G. Conti, F. Montorsi, H. C. Arentsen, D. Zaak, A. H. Mostafid, M. Babjuk: Hexaminolevulinate-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. Eur Urol. 57: 607-614, 2010.
- 6) D. P. Roll, T. Loo, M. Lane, M. Kelly: Appearance and persistence of fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration. J Natl Cancer Inst. 19: 79-85, 1957.
- 7) J. F. Kelly: Haematoporphyrins in the diagnosis and treatment of carcinoma of the bladder. Proc R Soc Med. 68: 527-8, 1975.
- 8) R. Baumgartner, H. Fisslinger, D. Jocham, H. Lenz, L. Ruprecht, H. Stepp, E. Unsöld: A fluorescence imaging device for endoscopic detection of early stage cancer- instrumental and experimental studies. Photochem Photobiol. 46: 759-63, 1987.
- 9) U. O. Nseyo, T. J. Dougherty, D. G. Boyle, W. R. Potter, R. Wolf, R. Huben, J. E. Pontes: Whole bladder photodynamic therapy for transitional cell carcinoma of bladder. Urology. 26: 274-80, 1985.
- 10) M. Kriegmair, R. Baumgartner: Intravesikuläre Instillation von Delta-Aminolavulinsäure (ALA)-Eine neue Methode zur photodynamischen Diagnostik und Therapie. Laser Medizin. 8: 83, 1992.
- 11) N. Fotinos, M. A. Campo, F. Popowycz, R. Gurny, N. Lange: 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. Photochem Photobiol. 82: 994-1015, 2006.
- 12) 松山豪泰, 原 智彦, 江口 賢, 長尾一公, 大見千英高, 坂野 滋, 内藤克輔. 膀胱腫瘍に対する光線力学療法と蛍光膀胱鏡検査. Jpn. J. Endourol. ESWL.20: 43-49, 2007.
- 13) M. Kriegmair, R. Baumgartner, R. Knüchel, H. Stepp, F. Hofstädter, A. Hofstetter: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol. 155: 105-9, 1996.
- 14) F. Koenig, F. J. McGovern, R. Larne, H. Enquist, K.

- T. Schomacker, T. F. Deutsch: Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. *BJU Int.* 83: 129-35, 1999.
- 15) T. Filbeck, W. Roessler, R. Knuechel, M. Straub, H. J. Kiel, W. F. Wieland: Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *J Endourol.* 13: 117-21, 1999.
 - 16) C. R. Riedl, E. Plas, H. Pflüger: Fluorescence detection of bladder tumors with 5-amino-levulinic acid. *J Endourol.* 13: 755-9, 1999.
 - 17) D. Zaak, E. Hungerhuber, P. Schneede, H. Stepp, D. Frimberger, S. Corvin, N. Schmeller, M. Kriegmair, A. Hofstetter, R. Knuechel: Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer.* 95: 1234-8, 2002.
 - 18) M. C. Grimbergen, C. F. van Swol, T. G. Jonges, T. A. Boon, R. J. van Moorselaar: Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. *Eur Urol.* 44: 51-6, 2003.
 - 19) E. Hungerhuber, H. Stepp, M. Kriegmair, C. Stief, A. Hofstetter, A. Hartmann, R. Knuechel, A. Karl, S. Tritschler, D. Zaak: Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 69: 260-4, 2007.
 - 20) D. Jocham, H. Stepp, R. Waidelich: Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol.* 53: 1138-50, 2008.
 - 21) H. B. Grossman, L. Gomella, Y. Fradet, A. Morales, J. Presti, C. Ritenour, U. Nseyo, M. J. Droller: PC B302/01 Study Group. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol.* 178: 62-7, 2007.
 - 22) I. Kausch, M. Sommerauer, F. Montorsi, A. Stenzl, D. Jacqmin, P. Jichlinski, D. Jocham, A. Ziegler, R. Vonthein: Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systemic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 57: 596-606, 2010.
 - 23) S. Tritschler, S. Scharf, A. Karl, et al.: Validation of the diagnostic value of NMP22 BladderCheck test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis. *Eur Urol.* 51: 403-8, 2007.
 - 24) A. Hartmann, K. Moser, M. Kriegmair, A. Hofstetter, F. Hofstaedter, R. Knuechel: Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 154: 721-7, 1999.
 - 25) E. C. Obermann, K. Junker, R. Stoehr, W. Dietmaier, D. Zaak, J. Schubert, F. Hofstaedter, R. Knuechel, A. Hartmann: Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol.* 199: 50-7, 2003.
 - 26) H. Matsuyama, Y. Yamamoto, K. Nagao, C. Ohmi, S. Sakano, K. Sasaki: Cytogenetic analysis of false-positive mucosa by photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid - possible existence of premalignant genomic alterations examined by *in vitro* experiment. *Oncology.* 76: 118-25, 2009.
 - 27) T. Filbeck, U. Pichlmeier, R. Knuechel, W. F. Wieland, W. Roessler: Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. *J Urol.* 168: 67-71, 2002.
 - 28) S. Denzinger, M. Burger, B. Walter, R. Knuechel, W. Roessler, W. F. Wieland, T. Filbeck: 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: 675-9, 2007.
 - 29) M. Babjuk, V. Soukup, R. Petřík, M. Jirsa, J. Dvoráček: 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int.* 96: 798-802, 2005.
 - 30) D. I. Danilchenko, C. R. Riedl, M. D. Sachs, F. Koenig, K. L. Daha, H. Pflueger, S. A. Loening, D. Schnorr: Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol.* 174: 2129-33, 2005.
 - 31) P. Schneede, P. Münch, S. Wagner, T. Meyer, E. Stockfleth, A. Hofstetter: Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 15: 121-5, 2001.
 - 32) D. Zaak, A. Hofstetter, D. Frimberger, P. Schneede: Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd:YAG laser treatment. *Urology.* 61: 1011-5, 2003.
 - 33) D. Frimberger, P. Schneede, E. Hungerhuber, R. Sroka, D. Zaak, M. Siebels, A. Hofstetter: Autofluorescence and 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis of penile carcinoma -- new techniques to monitor Nd: YAG laser therapy. *Urol Res.* 30: 295-300, 2002.
 - 34) D. Frimberger, R. Linke, H. Meissner, H. Stepp, D. Zaak, E. Hungerhuber, R. Waidelich, N. Schmeller, A. Hofstetter, P. Schneede: Fluorescence diagnosis: a novel method to guide radical inguinal lymph node dissection in penile cancer. *World J Urol.* 22: 150-54, 2004.
 - 35) G. Popken, U. Wetterauer, W. Schultze-Seemann: Kidney-preserving tumour resection in renal cell carcinoma with photodynamic detection by 5-aminolaevulinic acid: preclinical and preliminary clinical results. *BJU Int.* 83: 578-82, 1999.
 - 36) C. Adam, G. Salomon, S. Walther, D. Zaak, W. Khoder, A. Becker, O. Reich, A. Blana, R. Ganzer, S. Denzinger, G. Popken, R. Sroka, R. Knüchel-Clarke, J. Köllermann, G. Sauter, A. Hartmann: Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for the detection of positive surgical margins during radical prostatectomy in patients with carcinoma of the prostate: a multicentre, prospective, phase 2 trial of a diagnostic procedure. *Eur Urol.* 55: 1281-8, 2009.

著者紹介

松山 豪泰 (Hideyasu Matsuyama)

略歴: 昭和 56 年, 山口大学医学部 卒業。
同 62 年, 山口大学大学院医学研究科博士課程 修了。平成 4 年, スウェーデン王立カロリンスカ研究所留学, PhD 取得。同 8 年, 山口赤十字病院泌尿器科部長。同 13 年, 山口大学医学部泌尿器科 助教授。同 20 年, 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野 教授。
所属学会および社会活動: 日本泌尿器科学会, 日本癌治療学会, 日本癌学会, 米国泌尿器科学会, 米国癌学会, 欧州泌尿器科学会, 他。