

泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する
診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究

研究分担者 西山 博之 筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科 教授
研究分担者 神波 大己 熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学分野 教授

研究要旨

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、この内、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍及び褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、比較的頻度の高い陰茎癌を含め副腎癌や尿膜管がん等ではガイドラインはなく、その基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても稀な組織型を呈することがあり臨床問題となる。このような希少組織型に関する記述は極めて限定されている。本研究では今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的として、2012年—2015年のがん診療連携拠点病院院内がん登録データベースを集計し検討した。

A．研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する癌においても希少組織型が臨床問題となる。前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍、褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、精巣腫瘍について頻度の高い陰茎癌では本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データも不足している。また、泌尿器悪性腫瘍における希少癌や希少組織型に関する全国的なデータはなく、現行の診療ガイドラインに記載はない。

本研究は全国のがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）の院内がん登録データベースを基に、これらの希少癌または希少組織型の発生割合、治療内容や予後を明らかにし、今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的とする。

B．研究方法

本研究では昨年度に引き続き、院内がん登録によ

る全国集計にデータが提供された症例のうち、2012年1月1日～2015年12月31日に登録された泌尿器悪性腫瘍を対象として、症例数、組織型、症例毎の病期別症例数などを検討した。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、陰茎癌、腎盂尿管・膀胱・尿道癌、精巣腫瘍、副腎腫瘍及び後腹膜腫瘍について解析した。また、泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型におけるガイドラインの作成状況の把握も行った。

C．研究結果

1．膀胱癌ガイドラインの改訂作業と希少癌診療

本年度は新たに尿膜管癌および尿路上皮癌亜型の解析を行った。尿膜管癌は390例が登録され、組織型としては腺癌が最多で76%を占めた。その他の組織型として尿路上皮癌（11%）、扁平上皮癌（3%）がこれに続いた。膀胱癌では尿路上皮癌が106362例に対し、尿路上皮癌亜型は2120例が登録されていた。亜型の内訳は扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌44%、腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌27%、微小乳頭型12%、肉腫様型12%であった。

本研究による拠点病院の各疾患における年間登録症例数は尿道癌、尿膜管癌、尿路上皮癌亜型はそれぞれ約200例、100例、500例であることが明らかとなった。NCCNガイドラインにおいては、これら膀胱癌における希少癌（尿路上皮癌亜型・特殊型、尿膜管癌、尿道癌）について、すでに記載されているが、本邦の2015年版ガイドラインでは未記載であった。2019年度に改訂版が公表される膀胱癌診療ガイドラインにおいて希少癌の項目を初めて設けることが決定された（班長：都築豊徳、委員：西山博之ほか）。

2. 陰茎がんガイドラインの作成作業

本研究により拠点病院に限定しても年間500例以上の新規陰茎癌が登録されていることが明らかとなった。しかしながら、本邦では現在までガイドラインは作成されておらず、NCCNガイドラインやEAU（欧州泌尿器科学会）ガイドラインなどを参考にして診療を行っているのが実情である。本邦と海外では保険診療システムや利用できる診療モダリティが異なる場合もあり、本邦の診療現状を加味したガイドラインに作成が必要である。このような背景に基づき、2018年11月に陰茎癌ガイドラインの作成が日本泌尿器科学会により承認され（ガイドライン作成委員長：神波大己、委員：西山博之ほか）、2019年4月13日にキックオフ会議が開催された。陰茎癌診療におけるエビデンスが未だ十分に蓄積されていないため、総論としての記述を中心として、エビデンスのある項目についてはMINDSに準じたCQを作成することとなった。

3. dMMR/MSIガイドラインにおける泌尿器科がん

2018年12月本邦において進行・再発の高頻度マイクロサイト不安定性（MSI-H）の固形がんに対し、抗PD-1抗体薬ペンブロリズマブが薬事承認された。本治療は、治療選択肢が少ない希少癌や希少組織型に対する新たな治療選択肢としても期待できるが、その一方で実地臨床に実装する上で課題も存在する。そのような社会的背景の中で、2019年3月に日本癌治療学会から「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害剤を用いた診療に関する暫定的臨床提言」がなされ

た（委員長：吉野孝之、副委員長：小寺泰弘、委員：西山博之ほか）。この提言の中で、泌尿器がんにおけるMSI-Hの頻度が尿路上皮癌5.8%、副腎癌43.1%、前立腺癌5.1%、精巣腫瘍（胚細胞腫瘍）9%であることが報告された。

4. 院内がん登録を用いた泌尿器科希少癌の解析

精巣腫瘍は6504例が登録され、うち5572例（85.7%）は胚細胞腫であった。胚細胞腫の患者の平均年齢は39.7歳であり、従来報告より高い傾向を認めた。過去4年間に31例以上の精巣胚細胞腫を治療した施設は13例（2.1%）に留まったが、他院からの紹介例を含めて検討すると35施設（5.7%）であった。

後腹膜及び男性生殖器における肉腫は2542例が登録され、脂肪肉腫が最多で1308例（51.5%）であり、平滑筋肉腫478例（18.8%）がこれに続いた。全国550施設から登録され、1施設の最大症例数は103例であったが、年間平均10例を超えていたのは2施設（0.4%）、年間1例以下という施設は289施設（52.5%）であった。

副腎癌は1130例が登録され、20歳以上が860例、20歳未満が270例であった。20歳以上では、副腎皮質癌249例（29%）、悪性褐色細胞腫122例（14%）、悪性リンパ腫291例（34%）であった。副腎皮質癌249例の年齢中央値は60歳であり、病期はI期15%、II期22%、III期14%、IV期38%、不明11%であった。病期I～IIIではほぼ全例で手術療法が行われていた。一方で、病期IVでは手術療法58%、薬物療法63%で行われていた。

D. 考察

今回の集計では、精巣胚細胞腫を過去4年間に31例以上治療した施設は、他院からの紹介例を含めると5.7%であった。一方で、泌尿器科領域の肉腫を年間10以上登録している施設は0.4%のみであり、日本の肉腫の診断治療の中核化は未だ進んでいない実情が明らかになった。本研究のデータは本邦における希少癌診療の集約化の把握に有用であると考えられた。また、希少癌にも関わらず集約化がなされていない実情を考えると、ガイドラインに基づく診療の均一化が本邦における希少癌診療の向上

に大いに貢献することが予想された。

副腎皮質癌の登録症例は年間60例と少ないが、その約40%は病期IVであった。しかしながら、年齢中央値は60歳であるにも関わらず、病期IVにおいて薬物療法が行われた症例は63%と少なく、進行がんに対する標準治療が確立されていない現状を反映していると考えられた。進行がんに対して、近年ミトタンと抗癌剤による併用療法の有効性が証明されているが、ミトタンの投与に際しては血中濃度の測定や副腎機能障害に対する厳重な管理が必要となる。実地臨床において障壁となる可能性があり、有害事象管理の標準化が望まれる。また、MSI-Hである頻度が約40%と高く、ペンプロリズマブが有望な薬物療法として期待されるが、その治療成績は不明である。ガイドライン作成に際してはこれらの点について検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今後、新規作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案するかを検討するうえで拠点病院院内がん登録データベースが極めて有用であることが示された。院内がん登録データベースに基づき、本邦における希少癌及び希少組織における診療上の問題点に着目し、ガイドライン作成を通じて本邦の医療の質を向上したいと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai K, **Nishiyama H**. Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 24: 34-40, 2019
2. Kawahara T, **Nishiyama H**. Diagnosis and Treatment of MSI-H Cancer in the Urological Malignancy. *Gan To Kagaku*

Ryoho. 45: 1573-1576, 2018

3. Shiraishi T, Nakamura T, Ukimura O; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Collaborators: Ohyama C, Kanayama H, Fujimoto H, Miki T, **Nishiyama H**, Suzuki K, Eto M, Nakanishi H, Fukumori T, Naito S. Chemotherapy for metastatic testicular cancer. The first nationwide multi-institutional study by the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 25: 730-736, 2018
4. Kurobe M, Kawai K, Suetomi T, Iwamoto T, Waku N, Kawahara T, Kojima T, Joraku A, Miyazaki J, **Nishiyama H**. High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors. *Int J Urol*. 25: 457-462, 2018
5. **Nishiyama H** Asia Consensus Statement on NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 48: 3-6, 2018

2. 学会発表

1. 神鳥周也, 南雲義之, 木村友和, 星昭夫, 小島崇宏, 河合弘二, 奥山絢子, 東尚弘, **西山博之**. 本邦における陰茎癌の特徴 院内がん登録を用いた解析. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
2. 南雲義之, 神鳥周也, 木村友和, 河原貴史, 小島崇宏, 河合弘二, **西山博之**. 院内がん登録全国集計を利用した尿路悪性腫瘍の病理組織型に関する検討. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし