

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。

本研究では膀胱癌診療ガイドライン（2019年版）の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび稀な組織型を呈する膀胱癌に関するエビデンスを検索し、ガイドラインに反映した。さらに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を目的として、泌尿器悪性腫瘍を例として2009-2010年および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検討し、希少癌に関する診療の中核化の現状や症例数、予後等の本邦におけるエビデンスの創出に有用であることが示唆された。現在、日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が行われている。さらに、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂も行われており、取扱い規約においても尿膜管がんや尿道がんや非尿路上皮癌についても追加記載が必要であることが示唆された。

A．研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫がある。また、同一臓器から発生する癌においても希少な組織型である場合があり、Variantとして臨床問題となる。泌尿器悪性腫瘍では前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌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。また発症率は低いものの標準治療が確立した精巣腫瘍や褐色細胞腫でもガイドライン（マニュアル）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、希少組織型に注目すると大部分が尿路上皮癌である腎盂尿管膀胱及び尿道癌でも非尿路上皮癌が存在することが知られているが、これらに関する全国的なデータ

はなく、また現行の診療ガイドラインにも非尿路上皮癌に関する記載はない。同様に組織型の大部分が胚細胞癌である精巣腫瘍においても非胚細胞癌が存在し、治療体系が全く異なるが、本邦における発生頻度は明確ではない。本研究では、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を目的として、次の二つの目的で研究を行った。

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、泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍の発生割合を明らかにし、その予後や診療体制等についてのエビデンスを構築する。

文献検索を通して、泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを明

らかにし、診療ガイドラインに反映させ、ガイドラインとしての情報発信を行う上での問題点を明らかにする。

B . 研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究

平成19年4月に施行されたがん対策基本法を受けて、全国の拠点病院においては院内がん登録の実施が指定要件の一つとなり、これまで、国立がん研究センターがん対策情報センターにおいて、2007年以降の診断(初診)症例が収集されている。また、2008年からは施設別の集計が行われるようになり、より詳細ながん診療の状況が明らかになっている。本研究では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日に登録された陰茎、腎盂尿管・膀胱・尿道・尿膜管、精巣、精巣上体・精索、腎、前立腺、後腹膜から発生した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、患者情報は院内がん登録全国集計データ利用規約に則り、対応表のない匿名化情報としてデータを入手した。これらのうち、今年度は陰茎癌、腎盂尿管・膀胱・尿道癌、精巣腫瘍について解析した。なお、本研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で実施した。

泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインの作成・改訂に関する研究

診療ガイドライン作成および改訂に際しては、基本的にクリニカルクエスション(CQ)の設定および論文評価は「Minds診療ガイドライン作成お手引き2014」に準拠した。CQの設定はPICO形式の評価シートを作成することを原則としている。一方、尿膜管がんや尿道がん等の希少癌および希少組織型の記載に際してはCQを設定することは、文献的エビデンスレベルや全体としてのCQ数等の関係から困難であったため、主としてKey-wordによる文献検索を日本医学図書館協会のご協力のもと行い、その他重要と

判断した論文については適宜ハンドサーチで追加する作業を行った。

C . 研究結果

院内がん登録データベースを基にした泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型を示す腫瘍のエビデンスの構築に関する研究結果

院内がん登録では、がん診療連携拠点病院等における医療の状況を的確に把握するために、患者背景や各がん種の病期、初回治療内容等の情報が各施設より登録されている。2018年全国集計報告書には、2018年に登録された主な各がん種の登録数、集計対象施設数、施設別登録件数などが詳細に報告されている。本研究では腎盂尿管がん、尿道がん、精巣腫瘍、尿膜管がん、陰茎がんに関する解析を行った。

1 . 腎盂尿管がん、膀胱がん、尿道がんにおける院内がん登録データベース解析結果

腎盂尿管癌は、膀胱癌と同様に尿路上皮癌がその多くを占めるが、膀胱癌と比較してその数は少なく、泌尿器科医にとっては比較的希ながんとして認識されている。ここで施設別平均年間登録件数をみると、腎癌までは年間20例以上と比較的多く遭遇するがん種であるが、腎盂尿管癌は年間11例と少ないことが分かる。腎盂尿管癌・膀胱癌・尿道癌は各々31,211例、114,564例及び845例が登録された。組織型の分布には臓器別に著明な差異が見られ、腎盂尿管癌・膀胱癌では尿路上皮癌が81%及び93%と大部分を占めたが尿道癌では54%に留まった。尿道癌における尿路上皮癌以外の組織型を集計すると腺癌(21%)、扁平上皮癌(13%)、悪性黒色腫(4%)、悪性リンパ腫(1%)と多彩な癌腫が認められた。

2 . 精巣腫瘍における院内がん登録データベース解析結果

泌尿生殖器における希少がんのなかでも、腎盂尿管癌に次いで遭遇する頻度が高いと思われるがん種として、精巣腫瘍、陰茎癌、尿膜管癌、副腎癌が挙げられ、2012年～2015年の院内がん登録データを用いた我々の集計では、初回治療を受けた泌尿生殖器がん397,745例のうち、精巣腫瘍は6,781例(1.7%)、陰茎癌は1,773例(0.45%)、尿膜管癌は390例(0.10%)

副腎癌は334例(0.084%)であった。2015年登録数と施設数から施設別平均年間登録件数をみると、精巣腫瘍は年間4例、陰茎癌、尿膜管癌、副腎癌は年間1-2例である。希少がんは正確には罹患率で定義されることを明記するが、このように施設別平均年間登録件数をみると、日常の臨床で感じている頻度の印象に近いものがうかがえる。精巣に発生する悪性腫瘍のうち、組織型としては胚細胞癌が最多で81%を占めた。その他の組織型としては悪性リンパ腫が15%と多く、肉腫1.3%、ライデッヒ細胞腫またはセルトリ細胞腫(0.3%)、悪性中皮腫12例(0.1%)などがこれに続いた。院内がん登録は、がん診療拠点病院等のみから提供されたものであり、全施設の診療状況を反映するものではないものの、新規がん診断症例の約70%をカバーするとされている。今後、本邦における希少がんの診療実態を把握する上で、この院内がん登録は泌尿生殖器領域に限らず、有用なツールになると思われた。

3.陰茎がんにおける院内がん登録データベース解析結果

陰茎がんは泌尿生殖器における希少がんの中では、精巣腫瘍に次いで多く遭遇するがん種である。欧米諸国からの報告^{5,6}では、陰茎癌の罹患率は人口10万人あたり0.5-1.8人と報告されているが、1992年の本邦の報告⁷では人口10万人あたりわずか0.4-0.5人とされている。一方で、希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書⁸によると、2008年~2011年の院内がん登録を用いた陰茎上皮性腫瘍の推定罹患率は、人口10万人あたり0.3人であり、1992年の報告と同様の人数である。泌尿器科医にとって、陰茎癌は希少がんの中でも遭遇する頻度が高いが、これまで本邦ではまとまった報告がなく、エビデンスに乏しいものであった。

我々が2012年~2015年の院内がん登録データを用いて陰茎癌の解析を行った結果、合計1,773例のうち92%の1012例が扁平上皮癌で、その年齢中央値は74歳であった。⁹全体の61%を占める局所限局性(stage 0-)では、約90%の症例が手術単独で治療されており、放射線治療やレーザー治療は希であった。一方で、局所進行性ないし転移性(stage -)は26%を占め、うち32-41%の症例が手術、化学

療法、および放射線治療を含む併用療法を受けていた。しかしながら、stage 0-でも56%の症例が化学療法を受けておらず、年齢が80歳以上の高齢者群では、それ以下の群と比較して有意に化学療法を受けた割合が低かった。(14.3% vs. 53.2%, p=0.0086)。陰茎癌の組織型は扁平上皮癌が最多で57%であり、扁平上皮癌前癌病変34%がこれに続いた。前癌病変としてはページェット病が多くボーエン病がこれに続いた。また扁平上皮癌以外の組織型として登録された中では、基底細胞癌が最多であったがその他に、多彩な組織型が認められた。

4.尿膜管がんにおける院内がん登録データベース解析結果

尿膜管癌は膀胱頂部の尿膜管を発生母地とする腫瘍で、全膀胱悪性腫瘍の約0.5%を占めるとされている。膀胱癌における組織型は大半が尿路上皮癌であるが、尿膜管癌は腺癌が多くを占める。膀胱腺癌においては、尿膜管癌と非尿膜管癌に分かれるが、前者は尿膜管由来のため膀胱頂部ないし前壁に主座を置くことが特徴的である。しかしながら、大腸や子宮腺癌の膀胱浸潤の症例では鑑別に苦慮することもある。尿膜管癌は特に症状が出にくいことから、進行症例で診断されることが多く、予後不良な疾患であるが、現在でも手術治療以外に有効な標準治療は存在せず、ケースレポートやケースシリーズに基づいて治療が行われているのが現状である。これまで本邦では大規模な疫学的データはなく、患者背景や治療内容の現状についてエビデンスは乏しいものであった。

2008年~2009年、および2012年~2015年の院内がん登録データを用いて行った我々の解析では、合計456例が組織学的に尿膜管癌と診断されていた。年齢中央値は61歳で、過去の報告と同様に80%が腺癌であった。全体の74%が局所限局性ないし局所進行性の症例で、うち79%の症例が手術単独で治療されていた。リンパ節転移を伴う進行症例であっても、遠隔転移がなければ33%の症例が手術単独で治療されており、手術および化学療法の症例は44%にとどまっていた。手術治療以外に有効な治療が存在しないことが、治療選択に大きく影響しているものと思われた。一方で遠隔転移を伴う症例は13%を占め、

5年全生存率は12%と、予後は極めて不良であった。

泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスを基にした診療ガイドラインの作成・改訂に関する研究

泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型に関するエビデンスについて文献検索を通して下記2つの診療ガイドラインの作成・改訂に反映させた。

1. 泌尿器悪性腫瘍におけるMSI-H腫瘍に関する診療ガイドラインの記載に関する研究

現在、本邦では腫瘍検体に高度のマイクロサテライト不安定性（MSI-H）が認められる場合、抗PD-1抗体薬のペンブロリズマブが使用可能である。日本人における泌尿器科腫瘍におけるMSI-Hの正確な頻度は不明であるが、The Cancer Genome Atlas（TCGA）の次世代シーケンサー（NGS）による全エクソーム塩基配列解析を用いた、MANTISアルゴリズムによる研究では、39のがん種におけるMSI-Hの頻度は全体で3.8%、泌尿生殖器がんでは、前立腺癌3/498例（0.60%）、腎臓明細胞癌5/339例（1.47%）、膀胱癌2/412例（0.49%）、精巣腫瘍0/150例（0.0%）、副腎癌4/92（4.35%）と報告されていた。一方で、MSK-IMPACTのNGS解析結果を用いた、MSI sensorアルゴリズムによる50以上のがん種、15,045例の解析では、326例（2.2%）がMSI-Hだったと報告されており、前立腺癌に限った解析では、23/1033例（2.2%）でMSI-Hが認められたとされている。このように、MSI-Hの頻度は参照データベースや使用するアルゴリズムによって異なることに注意を要する必要性があることが示唆された。

泌尿器科がんの臨床的特徴としては、dMMRを示す腎盂尿管がんは、inverted growth patternやLow gradeを示すという特徴がみとめられるが、腫瘍発生部位は特徴がない。特にリンチ症候群関連疾患としては一般的な腎盂尿管がんよりも発症年齢が低く、女性の発症リスクが男性と同レベルに上昇するとされている。

2. 尿膜管がん・尿道がん・膀胱がん

variant-histologyに関する診療ガイドラインの記載に関する研究

従来、尿膜管がん・尿道がん・膀胱がん variant-histologyに関して本邦の診療ガイドラインには記載がなかった。これは主に本邦の診療ガイドラインがMINDsに基づくエビデンス構築に従って記載するため、エビデンスレベルが高い内容が中心となっていたためと考えられる。本研究では、膀胱癌診療ガイドラインの改訂に際して、VIII. 希少癌という章を新設し、Key-wordサーチによる文献検索の上、CQを立てずに総論という形式で文献検索結果を記述した。具体的には疫学・病理所見については通常の組織型である膀胱癌の疫学、病理所見とは別に記載した。治療法についても組織型別に神経内分泌腫瘍では術前補助化学療法による予後改善の可能性が、少ない症例でかつSEERデータベースのような大規模データベース解析から示唆されている事等を記載した。また、腺癌等においてはFOLFOXやGemFLP、神経内分泌腫瘍（小細胞癌）ではエトポシド+シスプラチンという膀胱癌では保険承認されていない治療レジメンが組織型に準じて使用されていること等を記載した。同様に尿道がんおよび尿膜管がんについてもそれぞれの病期分類や診断方法、予後等について記載をおこなった。

D. 考察

本研究では膀胱癌診療ガイドライン（2019年版）の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび希少な組織型を呈する膀胱癌に関するエビデンスを検索し、ガイドラインに反映した。さらに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を目的として、泌尿器悪性腫瘍を例として2009-2010年および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の検討を行った。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希少な組織型を呈す

ることがあり臨床上問題となる。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。今回の集計で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示された。この結果を踏まえて、日本泌尿器科学会主導で陰茎癌ガイドラインの作成が開始されつつある。ガイドライン作成に当たっては、尿道がんや尿管がんは腎盂尿管・膀胱・尿道癌のうち発生割合としては数%に留まるが実数としては年間200例以上が登録されており、また組織型として非尿路上皮癌が約半数を占めるなど腎盂尿管・膀胱と異なった組織型分布を示すことが明らかになった。一方で、現行の腎盂尿管がん取扱い規約では尿道癌や尿管癌に関する記載はなく、今後は希少癌や希少組織型の記載等の標準化のために、ガイドラインのみならず診療の基本となる取扱い規約にも反映させる必要があると考えられた。精巣腫瘍では胚細胞腫以外の組織型として悪性リンパ腫が年間300例以上登録されていた。現行の精巣腫瘍ガイドラインでは悪性リンパ腫に関する言及は無く、悪性リンパ腫ガイドラインでも極めて限定された記載に留まっていることから、今後の改訂にあたってはこ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。現行の前立腺癌、腎癌でも希少組織型に関する記載は限定されており、今後これらについても解析する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan. Nagumo Y, **Nishiyama H** et al. Int J Urol. 27(2) 157-162 2020

A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian

tissue for cancer patients. Sanada Y, **Nishiyama H**, et al. J Obstet Gynaecol Res. 45(10) 2021-2028. 2019

Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in International Journal of Urology has the following publication status. Tanaka K, **Nishiyama H** et al. Int J Urol. 2020 in press.

④Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. Mishima S, **Nishiyama H**, et al. Int J Clin Oncol. 25(2) 217-239, 2020

Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper. Matsumoto H, **Nishiyama H**, et al Int J Urol. 2020 Epub ahead of print

2. ガイドライン作成・改訂

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療ガイドライン 第二版 2019年10月 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会編（金原出版）

膀胱癌診療ガイドライン 2019年版 日本泌尿器科学会編（医学図書出版）

3. 学会発表

第57回日本癌治療学会学術集会
院内がん登録を用いた尿管癌の臨床的検討 西山博之 ほか8名
2019年10月25日 福岡国際会議場

第57回日本癌治療学会学術集会
後腹膜および男性生殖器由来の肉腫の特徴：院内がん登録を用いた予後解析
西山博之 ほか8名
2019年10月24日 福岡国際会議場

第57回日本癌治療学会学術集会
院内がん登録を用いた我が国における腎細胞がん診療実態に関する研究
西山博之 ほか8名
2019年10月24日 福岡国際会議場

第107回日本泌尿器科学会総会
本邦における後腹膜および男性生殖器由来の肉腫の特徴：院内がん登録を用いた解析
西山博之 ほか8名
2019年4月19日 名古屋国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし