

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

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。

本研究では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た。2020年度における、日本泌尿器科学会主導で行われている陰茎癌ガイドラインの作成、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂の進捗状況および診療科横断的なガイドラインとして後腹膜肉腫ガイドラインの作成および抗がん剤使用時の腎障害ガイドライン改訂作業、今後ガイドライン作成が必要な癌腫に関する調査結果について報告する

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として臨床上問題となる。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。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や腎機能障害のような診療科横断的でありかつエビデンスが乏しいがん診療領域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3つの目的で研究を行った。

①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。

②泌尿器悪性腫瘍における希少癌および希少組織型や腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及における問題点を明らかにする。

③学会等の団体を通して、希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査を行う。

B. 研究方法

研究目的別に研究方法を記載する。

① 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、尿膜管癌、後腹膜肉腫について解析した。

②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および腎機能障害のような診療科横断的でありエビデンスが乏しい領域に関する診療ガイドライン作成および作成したガイドラインの普及に関する研究

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、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場合のガイドライン作成としてbasic-questionやFuture-questionをどのように活用してガイドラインを作成すると良いか等を検討し、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。

③ 希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

本年度は、日本サルコーマ研究会(J-STAR)のガイドライン委員会を中心に、本学会の会員を対象にアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

院内がん登録全国集計データ利用に関する研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得た上で、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、実施した。ガイドライン作成は既出版されている文献のレビューに基づくものであり、倫理面への特段の配慮は必要ない研究であると考えられる。

C. 研究結果

① 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、後腹膜肉腫に関する解析を行い、英文論文として公表した。

①—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例以上と比較的によ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。

①—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。

①—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。全体の61%を占める局所限局性（stage 0-II）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 III-IV）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 IV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জে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。

①—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。

②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4件の診療ガイドラインの作成・改訂作業および取扱い規約改訂を行っている。

1. 陰茎癌ガイドライン 新規作成 (R3 出版予定)
2. 後腹膜肉腫ガイドライン 新規作成 (R3 出版予定)
3. 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約作成 (R3 出版予定)

4. 抗がん剤使用時の腎障害ガイドライン 改訂作業 (R4 出版予定)

③ 希少癌を含めて今後作成が必要なガイドライン等の調査研究

本邦の肉腫診療施設における診療ガイドラインの活用状況を調査することを目的に、JSTAR 会員を対象にアンケート調査が実施された。99 名の会員からの回答があり、診療ガイドラインの使用目的や使用のタイミング、各ガイドラインの活用度、さらには今後要望の声が高い診療ガイドラインについての情報が得られた。肉腫診療においてガイドラインの活用は、「よく使用している」30.3%、「たまに使用することがある」48.5%と併せて、78.8%が活用していた。活用目的は、治療方針の決定および標準治療を知るためが各 68%程度をしめ、媒体としては、冊子とインターネットとが各 50%以上をしめていた。今後、肉腫診療上であると良いと考えられるガイドラインとしては、現在作成中の後腹膜肉腫診療ガイドラインの他に、骨腫瘍診療ガイドライン、組織型別ガイドライン 希少な組織型（類上皮肉腫、淡明細胞肉腫、ASPS、巣滑膜巨細胞腫など）、骨軟部腫瘍化学療法ガイドライン、粒子線治療ガイドライン、肉腫の外科的治療に関するガイドライン（骨、軟部の切除についてや再建について）等の意見が得られた。

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、希少がんである尿膜管がん・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てきた。本研究では、この成果を生かし、腎盂尿管膀胱癌取扱い規約の改訂に際し、尿膜管がん・尿道がんおよび希少な組織型に関する記載を行った。更に

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に反映させた。更に後腹膜肉腫ガイドライン作成および抗がん剤使用時の腎障害ガイドライン等の作成を行い、希少癌やエビデンスのすくない癌治療領域におけるガイドライン作成手法の標準化が重要であると考えられた。

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な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、腎癌でも希少な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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagumo Y, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, **Nishiyama H**. Clinico-pathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol*. 2020. 27(2):157-162.
2. Tanaka K, Kandori S, Nitta S, Chihara I, Kojo K, Nagumo Y, Kimura T, Kojima T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, **Nishiyama H**. Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data. *Int J Urol* 2020. 27(6):538-542.
3. Nagumo Y, Kawai K, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Okuyama A, Higashi T, **Nishiyama H**. Prognostic significance of non-urothelial carcinoma of bladder: analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2020. 50(9):1068-1075.
4. Kimura T, Kawai K, Kandori S, Nitta S, Kojo K, Nagumo Y, Negoro H, Okuyama A, Higashi T, Kojima T, **Nishiyama H**. Impact of centralization in primary retroperitoneal sarcoma treatment: analysis using hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2020 25(9):1687-1694.
5. Nagumo Y, Kawai K, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Okuyama A, Higashi T, **Nishiyama H**. Prognostic impact of non-urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol*. 2021 28(1):54-60.
6. Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, **Nishiyama H**, Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H. Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: Summary of the revision. *Int J Urol*. 2020 27(9):702-709.
7. Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, **Nishiyama H**, Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H. Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper. *Int J Urol*. 2020 27(5): 362-368.

2. 学会発表

1. 西山博之. 泌尿器科がんに対する免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬を用いた術前・術後治療第58回癌治療学会学術集会. 京都. 2020年10月
2. 西山博之. ゲノム病理:尿路上皮癌治療選択におけるGame Changer 2020 西日本泌尿器科総会. 沖縄. 2020年11月
3. 西山博之. 転移性尿路上皮癌に対する治療戦略 2020 第108回日本泌尿器科学会総会. 神戸. 2020年12月

- | | |
|---|-----------------------------|
| 4. 西山博之. 膀胱がん診療ガイドライン
update-何が変わったか?-治療アルゴリズムお
よびリスク分類の改訂ポイント 第 108 回日
本泌尿器科学会総会. 神戸. 2020 年 12 月 | 特になし

1. 特許取得
特になし |
|---|-----------------------------|

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究
（分担研究報告書）

脳腫瘍診療ガイドラインの改定と新項目追加に関わる研究

研究分担者 杉山一彦 広島大学病院がん化学療法科 教授

研究要旨：

コロナ禍においてガイドライン作成の作業形態は大きく様変わりし、本年度はすべてリモート会議、電子メールでの連絡・対応が主な作成様式となった。そのため、今回作成している「脳腫瘍診療ガイドライン2021年版（小児腫瘍編）」はその過程で様々な影響を受けた。先行研究で作成を開始していた胚細胞腫瘍、びまん性橋脚腫瘍分野は患者会との面談交流が困難となり、対応に時間を要したため、完成が本研究期間である令和2年度にずれ込んだ。視路視床下部神経膠腫も完成が遅れ、パブリックコメントの要望を令和2年度末に開始したところである。一方、方向性が定まっていた髄芽腫、上衣腫、成人グレード2/3については、逆にリモート会議形式において作成進度の迅速化が促進し、上衣腫の改定版は令和2年度末に草稿が完成し、他2分野も現時点で草稿完成間近となっている。

A. 研究目的

脳腫瘍は100種類以上の腫瘍型が存在し、各々診断治療体系が異なり、ガイドライン作成においては個々の分野において、専門領域の異なる治療者が協力する必要がある。また、腫瘍型すべてが希少疾患に相当し、第3相試験が極めてすくなく、定性的エビデンス集積、その価値の判断には経験を要す。脳腫瘍ガイドライン作成を通じて、希少疾患ガイドライン作成の問題点について、他分野の研究者と共有することを目的とした。

B. 研究方法

日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会は脳神経外科医、小児科医、放射線治療医、病理医、腫瘍内科医、基礎分野研究者より構成され、2016年版、2019年版 ガイドラインを作成してきた。

2019年版は先行研究における成果物の一つとなっている。本研究でもこの活動を継続して小児脳腫瘍を中心とした2021年版を作成する。

（倫理面への配慮）

個人情報扱わない。作成したガイドライン草稿は患者会も含めた団体に広くパブリックコメントを求める。

C. 結果

コロナ禍におけるガイドライン作成の作業形態として、すべてリモート会議、電子メールでの連絡・対応となった。草稿作成、推奨承認等は円滑に遂行可能であったが、草稿完成後の患者会との交流や脳腫瘍ガイドラインの中のそれぞれの分野間での整合性の担保などが困難を感じている。こうした中で