

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、がん診療連携拠点病院院内がん登録データベースの解析を行っており、2021年度は腎盂尿管癌、副腎癌の解析結果を報告する。また、2021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を報告する。さらに、診療科横断的なガイドラインの作成・改訂の進捗状況、領域横断的ガイドライン作成に関する日本泌尿器科学会におけるアンケート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少ない。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。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。

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、今年度は腎盂尿管、副腎癌について解析を行った。

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、文献の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、分野横断的なガイドライン作成に関する問題点等を抽出するために、日本泌尿器科学会で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に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. 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。これまでに腎盂尿管がん、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てきた。今年度は、腎盂尿管、副腎癌について解析を行った。

① 一 1. 腎盂尿管癌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。また、腎盂尿管癌は膀胱癌と比較して、画像検査での深達度（T病期）の評価が困難なケースをよく経験するが、臨床病期に基づき治療方針が異なるため临床上重要な問題となる。そこで、院内がん登録に2012～2015年に登録され、cT1-4N0M0と診断された膀胱癌（3747例）、腎盂癌（3295例）、尿管癌（3536例）を対象に臨床病期と病理学的病期を比較し、主に画像診断に基づく臨床病期と病理学的診断との差について検討した。cT1以下の症例がpT2以上と術後に診断される割合は、膀胱癌では25.6%であるのに対して腎盂癌では30.7%、尿管癌では34.2%であった。さらに、このうちpT3以上と術後に

診断される割合は、膀胱癌では7.9%であるのに対して腎盂癌では19.8%、尿管癌では15.7.2%であった。これらの結果から、腎盂尿管癌では特に限局癌において臨床病期（T病期）の正確な診断が困難であることが明らかとなった。この研究成果を学術論文として発表した。

① 一 2. 副腎癌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、副腎悪性腫瘍と診断されたのは989例であった。このうち副腎皮質癌が26.4%と最も多く、続いて悪性リンパ腫は25.4%、神経芽腫は22.2%、悪性褐色細胞腫は11.9%であった。副腎皮質癌の臨床病期はステージ4の症例が46.3%と多く、若年の症例では手術に加えて薬物療法が行われており、集学的治療が行われている傾向であった。2008～2009年の院内がん登録データでは、副腎皮質癌（49例）の5年生存率は56.2%、悪性褐色細胞腫（23例）の5年生存率は86.4%であった。このように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る。この研究成果を第109回日本泌尿器科学会総会で発表し、論文投稿中である。

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. 陰茎癌診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
2. 後腹膜肉腫診療ガイドライン 新規作成 (R3 出版)
3. 腎盂尿管膀胱癌取扱い規約 第2版作成 (R3 出版)
4. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 改訂中 (R4 出版予定)
5. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
6. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 改訂中 (R5 出版予定)
7. 血尿診断ガイドライン 改訂中 (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

ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携のため日本泌尿器科学会でアンケート調査を実施した。(1)委員の選任に関して問題があったか、(2)関連学会主導でのガイドライン作成の際の日本泌尿器科学会との連携について、(3)日本泌尿器科学会主導でのガイドライン・規約作成の際の関連学会や他領域学会との連携について、(4)ガイドライン・規約全般に関して今後の課題と思われるもの、について調査を行った。その中で、作成・改訂にあたっての関連学会との連携については、関連学会との定期的な情報共有の場を設けることやガイドライン作成の覚書が必要ではないかとの意見が挙げられた。また、日本泌尿器科学会として、領域横断的ガイドライン・取扱い規約への対応方針を検討することが提案された。さらに、今後の課題として、ガイドライン作成に関する教育・人材育成、

ガイドラインの評価や利活用、ガイドラインの作成・改訂作業、将来の在り方について様々な意見を抽出することができた。今後は小寺班の会議において、他領域の委員と意見交換を行う予定である。

D. 考察

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2008～2009年および2012～2015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。腎盂尿管癌や副腎癌の解析を通じて、本邦における希少がんの現状を把握するうえで極めて有用であると考えられた。一方で、予後付きデータとして入手した2008～2009年の登録データでは、副腎皮質癌49例、悪性褐色細胞腫23例と登録症例数が少なく、希少疾患の把握には満足できるものではなかった。そこで現在、2009年診断の10年予後付きデータ、2013年診断の5年予後付きデータ、2015年診断の3年予後付きデータを新たに入手し、解析を行う予定である。

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、希少がんである尿膜管がん・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てきた。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・尿道がんおよび稀な組織型に関する記載を行った。現在、改訂作業中の腎盂・尿管癌診療ガイドラインにおいても同様に、稀な組織型に関するエビデンスを記載することを予定している。

現在、小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン、血尿診断ガイドラインの改訂作業を行っている。このように近年、領域横断的ガイドラインの重要性は増しており、日本泌尿器科学会におけるアンケート調査でも他

領域学会との連携やガイドライン作成の基本方針の定めることが議題に挙がっている。したがって、希少癌やエビデンスの乏しい癌治療領域におけるガイドライン作成手法の標準化や他領域学会との連携が重要な課題であると考えられた。

E. 結論

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院内がん登録データベースが極めて有用であり、新たなデータを入手して解析を継続していく。また、今後は希少癌やエビデンスの乏しい癌治療領域におけるガイドライン作成手法の標準化や他領域学会との連携が重要な課題であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiga M, Nagumo Y, Chihara I, Nitta S, Kojo K, Kimura T, Kandori S, Kojima T, Okuyama A, Higashi T, **Nishiyama H**. Discrepancy between clinical and pathological T stages in upper urinary tract urothelial carcinoma: Analysis of the Hospital-Based Cancer Registry data in Japan. *Int J Urol*. 2021; 28(8): 814-819.
2. Nitta S, Kawai K, Kimura T, Kandori S, Kawahara T, Kojima T, **Nishiyama H**. Advanced germ cell tumor patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Impact of residual teratoma on prognosis. *Int J Urol*. 2021; 28(8): 840-847.

3. Yamashita S, Kakimoto K, Uemura M, Kishida T, Kawai K, Nakamura T, Goto T, Osawa T, Yamada S, Nishimura K, Nonomura N, **Nishiyama H**, Shiraishi T, Ukimura O, Ogawa O, Shinohara N, Suzukamo Y, Ito A, Arai Y. Health-Related Quality of Life in Testicular Cancer Survivors in Japan: A Multi-Institutional, Cross-Sectional Study Using the EORTC QLQ-TC26. *Urology*. 2021; 156: 172-180.
4. Nonaka H, Kandori S, Nitta S, Shiga M, Nagumo Y, Kimura T, Kawahara T, Negoro H, Hoshi A, Kojima T, Kawai K, Mathis BJ, Tamura T, Sato TA, Yamato M, Noguchi M, **Nishiyama H**. Case report: Molecular Characterization of Aggressive Malignant Retroperitoneal Solitary Fibrous Tumor: A Case Study. *Front Oncol*. 2021; 11: 736969.
5. Ono M, Matsumoto K, Boku N, Fujii N, Tsuchida Y, Furui T, Harada M, Kanda Y, Kawai A, Miyauchi M, Murashima A, Nakayama R, **Nishiyama H**, Shimizu C, Sugiyama K, Takai Y, Fujio K, Morishige KI, Osuga Y, Suzuki N. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27(2): 301-309.
6. Harada M, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Tozawa A, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K,

Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, Yoneda A, Horie A, Ishida Y, Usui N, Kanda Y, Fujii N, Endo M, Nakayama R, Hoshi M, Yonemoto T, Kiyotani C, Okita N, **Baba E**, Muto M, Kikuchi I, Morishige KI, Tsugawa K, **Nishiyama H**, Hosoi H, Tanimoto M, Kawai A, Sugiyama K, Boku N, Yonemura M, Hayashi N, Aoki D, Osuga Y, Suzuki N. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part1. Int J Clin Oncol. 2022; 27(2): 265-280.

7. Tozawa A, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Harada M, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K, Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, Yoneda A, Horie A, Ishida Y, Usui N, Kanda Y, Fujii N, Endo M, Nakayama R, Hoshi M, Yonemoto T, Kiyotani C, Okita N, **Baba E**, Muto M, Kikuchi I, Morishige KI, Tsugawa K, **Nishiyama H**, Hosoi H, Tanimoto M, Kawai A, Sugiyama K, Boku N, Yonemura M, Hayashi N, Aoki D, Suzuki N, Osuga Y. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2. Int J Clin Oncol. 2022; 27(2): 281-300.

8. Kunitomi C, Harada M, Sanada Y, Kusamoto A, Takai Y, Furui T, Kitagawa Y, Yamada M, Watanabe C, Tsugawa K,

Nishiyama H, Hosoi H, Miyachi M, Sugiyama K, Maeda Y, Kawai A, Hamatani T, Fujio K, Suzuki N, Osuga Y. The possible effects of the Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 on the practice of fertility preservation in female cancer patients in Japan. Reprod Med Biol. 2022; 21(1): e12453.

2. 学会発表

1. **西山博之**. 泌尿器癌における複合がん免疫療法. 第59回日本癌治療学会学術集会、教育シンポジウム「免疫チェックポイント阻害薬の併用療法」、横浜、2021年10月.

2. **西山博之**. 転移性尿路上皮癌におけるエンホルツマブ ベドチンの有用性. 日本泌尿器科腫瘍学会第7回学術集会、スポンサードセミナー、横浜、2021年10月.

3. Nishiyama H. Sequential therapy for metastatic Urothelial Carcinoma in JAPAN 2021. The 37th KOREA-JAPAN Urological Congress、30-Oct-2021.

4. **西山博之**. 根治的膀胱全摘術におけるリンパ節郭清：エビデンスと課題. 第109回日本泌尿器科学会総会、教育講演18、横浜、2021年12月

5. 千原尉智路、南雲義之、古城公佑、志賀正宣、木村友和、神鳥周也、河原貴史、**西山博之**. 院内がん登録からみた本邦の副腎悪性腫瘍の現状. 第109回日本泌尿器科学会総会、横浜、2021年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

特になし

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし