

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）

陰茎癌診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者

神波大己 熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学講座 教授

研究要旨

陰茎癌は希少癌であるものの、泌尿器科の日常診療において遭遇しうる疾患であるため標準的な診療指針が望まれている。世界的にもエビデンスレベルの高い陰茎癌独自の知見は少なく、国内は皆無に近い。このような状況下にあつて陰茎癌診療レベルを上げるために、あらゆる知見を精査した上で現状でのstate-of-the-artとなる診療ガイドラインを作成することの意義は大きい。2019年4月に陰茎癌診療ガイドライン作成委員会が発足し、2021年7月30日「陰茎癌診療ガイドライン2021年版」を発刊することができた。現在、英文サマリー版をInternational Journal of Urology 誌に投稿し、査読を経て修正の段階である。

A. 研究目的

希少がんは、一般的に人口10万人当たり6例未満が罹患するがんとされ、全てのがんのおよそ22%をしめる。厚生労働省による希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書（平成27年8月）では、「希少がんは症例数が少なく、臨床研究や治験を進めにくいことから、標準的治療の確立やガイドラインの策定が困難」であること、「経験が豊富な医師が育ちにくい。同時に、医師以外の医療スタッフにおいても経験を積む機会が乏しいため、集学的医療に必要な医療チームが育成されにくい」ことが課題とされた。

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、その中でも陰茎癌は罹患率が人口10万人当たり1人未満の希少がんであり、本邦のガイドラインは現在まで存在せず、その基盤となる疫学データや治療成績についての全国的なデータも乏しい。施設毎の陰茎癌の診療ボリュームは非常に少ないにも関わらず、一定の診療指針によらず経験則やNCCNガイドラインやEAU（欧州泌尿器科学会）ガイドラインなどの海外

ガイドライン、あるいは他領域の扁平上皮癌の治療を参考にした診療が施設単位で行われているのが現状である。陰茎癌の診療レベルの底上げを図るためには、現時点での世界のstate-of-the-artを知り、本邦の実情にも配慮した診療ガイドラインを作成すること、そしてガイドラインにもとづいた診療による治療成績を発信していくことが重要である。

そこで厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業の支援のもと、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た。本ガイドライン作成における目的は、① エビデンスの少ない陰茎癌の本邦における診療をサポートすること、② エビデンスの少ない希少癌のガイドライン作成の方法論を確立すること、③ ガイドライン作成を通じて希少癌の臨床的課題を明確化し課題解決の体制を構築することである。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に可能な限り準拠することを基本とするが、陰茎癌にお

いてはランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無であるため、エビデンスレベルの高い研究が極めて少ない項目に関しては網羅的文献検索を行った上で、現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する項目についてはCQを設定するが、システマティックレビューによりエビデンス総体をまとめることは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定する。

（倫理面への配慮）

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) 診療ガイドライン作成委員会

診療ガイドライン作成委員はアカデミックな利益相反にも配慮して泌尿器科、腫瘍内科、放射線治療科、放射線診断科、病理診断科の各専門医より構成されている。

委員長：神波大己（熊本大学泌尿器科）

保険委員長：高橋悟（日本大学泌尿器科）

委員：舛森直哉（札幌医科大学泌尿器科）

西山博之（筑波大学腎泌尿器外科）

矢尾正祐（横浜市立大学泌尿器科）

古家琢也（岐阜大学泌尿器科）

三宅秀明（浜松医科大学泌尿器科）

雑賀隆史（愛媛大学泌尿器科）

斎藤誠一（琉球大学腎泌尿器外科）

秋元哲夫（国がん東病院放射線治療科）

玉田勉（川崎医科大学放射線診断学）

安藤雄一（名古屋大学がん薬物療法学）

都築豊徳（愛知医科大学病理診断科）

文献検索：樋之津史郎（札幌医科大学医療統計学）

事務局：山口隆大（熊本大学泌尿器科）

杉山豊（熊本大学泌尿器科）

2) 診療ガイドライン作成

2019年度末までに本ガイドラインで取り上げた以下の各領域（①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLとし、さらに③は1）局所（1. 生検、2. 画像診断）、2）所属リンパ節、3）遠隔転移、4）病期分類、5）腫瘍マーカー、④は1）局所（1. 手術、2. 放射線）、2）所属リンパ節（1. 手術、2. 放射線）、3）全身化学療法、4）再発治療の小領域）について、それぞれの領域を分担する委員を選出し、総論を記載する26領域のキーワード、キー論文および8つのCQ最終案が固定され、文献の抽出のち各委員による総論およびCQの推奨文執筆が開始された。2020年7月末にすべての初回原稿が完成し、委員による相互査読にもとづいた修正原稿が同年10月末までに作成された。予め日本泌尿器科学会ガイドライン委員会により選定された出版社（医学図書出版株式会社）にて出版用にレイアウトされた初稿が作成され、2021年1月末に委員による初回校正が終了した。同年2月8日に委員会によるコンセンサスパネルを開催し、CQ文面の最終確認を行うとともに、「推奨の評価」「エビデンスの強さ」について合議のち投票による決定を行なった。また診療アルゴリズムの確認、修正も併せて行なった。2021年3月末に最終校正が終了した。本ガイドライン評価委員会（委員長：山本新吾 兵庫医科大学泌尿器科教授、委員：松山豪泰 山口大学泌尿器科教授、酒井英樹 長崎大学泌尿器科教授、北村寛 富山大学泌尿器科教授）による評価のち、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会、日本泌尿器科学会理事会の承認、パブリックコメントの募集とそれにも

とづく最終修正を経て、2021年7月30日に出版された。国内外に広く発信するため、現在英文サマリーを「International Journal of Urology」誌に投稿し、第一回査読を経て、修正投稿中である。

D. 考察

陰茎癌は希少癌であり、大規模なRCTは皆無である。本ガイドラインでは、①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域に複数のCQを設定してシステマティックレビューを行うことは現実的ではなく、現在までに得られている知見による現時点でのstate-of-the-artを総論として記述することを中心とした。また、比較的高いレベルのエビデンスが存在する領域のみCQを設定し、推奨の評価、エビデンスの強さを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

本ガイドラインが発刊され半年以上が経過する中で日本泌尿器科学会総会、日本泌尿器科学会教育ウェビナーを通してガイドラインの解説を行なうとともに、英文サマリー版を学会英文誌に投稿し海外へも発信し、陰茎癌診療の標準化とその普及に努めたい。また、今回採用された方針がエビデンスの乏しい希少癌の診療ガイドライン作成に適切であったかどうか、その長所短所について批判的検証を行い、将来の改訂に活かす必要があると考えられた。

E. 結論

陰茎癌ガイドライン作成により医療の質向上に資するとともに、エビデンスの不足している分野が明らかとなり今後の臨床研究テーマが抽出しやすくなるものと考えられた。また、本ガイドラインの長所短所を議論することにより希少疾患ガイドライン作成の方法論確立の方向性がより明確になると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi T., Sugiyama Y., Tanaka T., Kimura T., Yumura Y., Nakano M., Sugiyama T., Miura N., Goya M., Yamamoto A., Takahashi S., Miura Y., Tsuzuki T., Masumori N., Nishiyama H., Yao M., Miyake H., Saika T., Saito S., Akimoto T., Tamada T., Ando Y., Takahashi S., Suzuki T., Hinotsu S., **Kamba T.** Summary of clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 2022 Apr 25, accepted.
2. 陰茎癌診療ガイドライン作成委員会（山口隆大、杉山豊、**神波大己**、他）：陰茎癌診療ガイドライン 2021年版。医学図書出版 1-116, 2021.
3. 山口隆大、**神波大己**：陰茎部分切除術。Medical View社 *Urologic Surgery Next 8 陰茎・陰嚢・アンドロロジーの手術*, 2-8, 2021.
4. Anami T., Komohara Y., Miura Y., Yamanaka K., Kurahashi R., Segawa T., Motoshima T., Murakami Y., Yatsuda J., Yamaguchi T., Sugiyama Y., Jinnouchi Y., **Kamba T.** High T-cell infiltration in tumor tissue and younger age predict the response to pembrolizumab in recurrent urothelial cancer. *Med Mol Morphol.* 2021;54(4):316-323.
5. Mizuno K., Sumiyoshi T., Okegawa T., Terada N., Ishitoya S., Miyazaki Y., Kojima T., Katayama H., Fujimoto N., Hatakeyama S., Shiota M., Yoshimura K., Matsui Y., Narita S., Matsumoto H., Kurahashi R.,

- Kanno H., Ito K., Kimura H., Kamiyama Y., Sunada T., Goto T., Kobayashi T., Yamada H., Tsuchiya N., **Kamba T.**, Matsuyama H., Habuchi T., Eto M., Ohyama C., Ito A., Nishiyama H., Okuno H., Kamoto T., Fujimoto A., Ogawa O., Akamatsu S.
- Clinical impact of detecting low-frequency variants in cell-free DNA on treatment of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(22):6164-6173.
6. Tobu S., Udo K., Nishihara K., Miyajima S., Ando T., Onizuka C., Itesako T., Ashikari A., Hakariya T., Igawa T., Tanaka M., Shin T., Kamoto T., Nakagawa M., Saito S., Sakai H., Eto M., **Kamba T.**, Fujimoto N., Noguchi M. Surveillance of urachal abscess in the Kyushu-Okinawa area of Japan. *Int J Urol.* 2021;28(10):1008-1011.
 7. Miura Y., Anami T., Yatsuda J., Motoshima T., Oka S., Suyama K., Kinowaki K., Urakami S., **Kamba T.**, Komohara Y. HLA-DR and CD74 expression and the immune microenvironment in renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2021;41(6):2841-2848.
 8. Imamura R., Kitagawa S., Kubo T., Irie A., Kariu T., Yoneda M., **Kamba T.**, Imamura T. Prostate cancer C5a receptor expression and augmentation of cancer cell proliferation, invasion, and PD-L1 expression by C5a. *Prostate.* 2021;81(3):147-156.
 9. Sakamoto H., Yamasaki T., Sumiyoshi T., Takeda M., Shibasaki N., Utsunomiya N., Arakaki R., Akamatsu S., Kobayashi T., Inoue T., **Kamba T.**, Nakamura E., Ogawa O. Functional and genomic characterization of patient-derived xenograft model to study the adaptation to mTORC1 inhibitor in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Med.* 2021;10(1):119-134.
 10. Yamamoto Y., Yatsuda J., Shimokawa M., Fuji N., Aoki A., Yamamoto M., Suga A., Tei Y., Yoshihiro S., Kitahara S., Nagao K., Takai K., Kamiryo Y., Akao J., Yamaguchi S., Oba K., Shimabukuro T., Matsumoto H., **Kamba T.**, Matsuyama H. Prognostic value of pre-treatment risk stratification and post-treatment neutrophil/lymphocyte ratio change for pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(1):169-177.
2. 学会発表
1. **神波大己.** 陰茎癌の診断と治療：陰茎癌診療ガイドラインの解説. JUA教育委員会主催 Webinar. 2022年2月~3月.
 2. **Kamba T.** The 1st Japanese Clinical Guidelines on Penile Cancer. JUA-AUA Joint Symposium. The 109th JUA Annual Meeting. December 8th, 2021.
 3. **神波大己.** 『陰茎癌に遭遇して困らないための陰茎癌診療ガイドライン』. シンポジウム5. 明日出会うかもしれない泌尿器科希少癌：そのとき困らないために. 第109回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 2021年12月7日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし