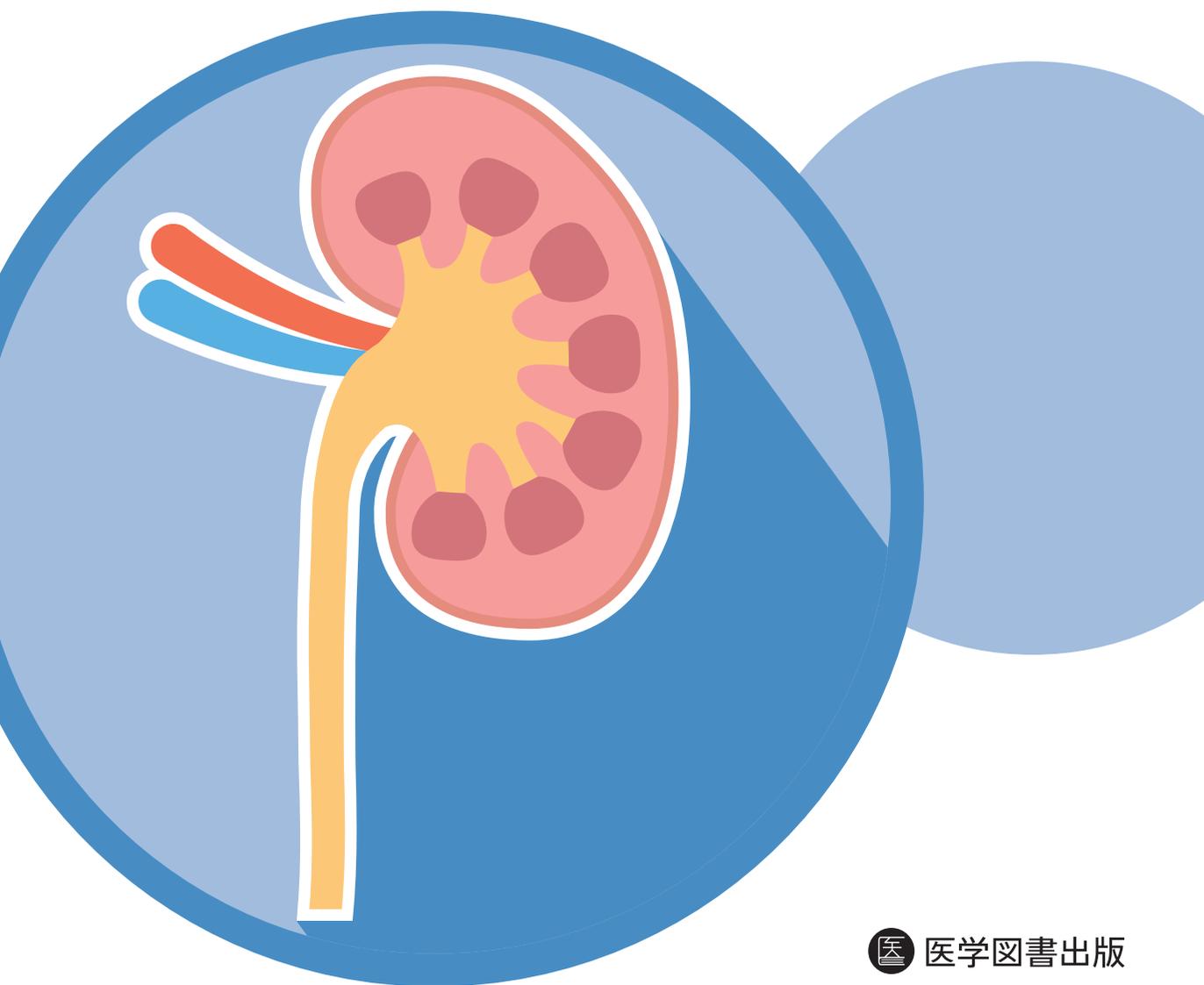


# 腎盂・尿管癌 診療ガイドライン

編集 日本泌尿器科学会

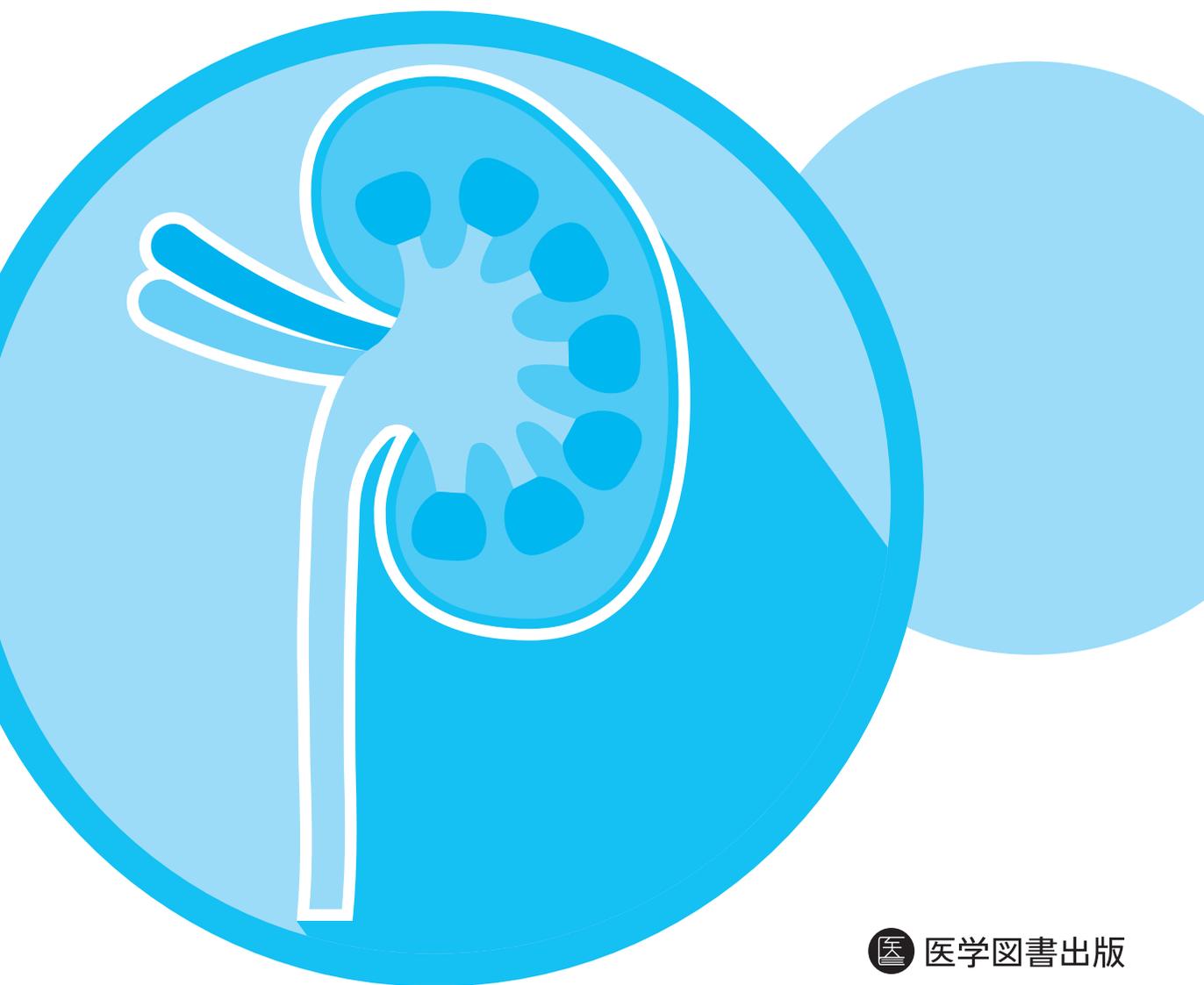
2023年版



# 腎盂・尿管癌 診療ガイドライン

編集 日本泌尿器科学会

2023年版



## 作成にあたって

「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」2023年版（第2版）をお届けいたします。第1版は2014年4月発行でしたので、9年ぶりの改訂版発行になります。この間、尿路上皮癌に対する新規治療薬が本邦でも次々と保険収載され、ロボット支援手術では腎尿管全摘除術が保険収載されました。また、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第2版が2021年8月に発行されました。このような状況を考慮しながら、2021年8月に本ガイドラインの改訂作業をスタートさせました。これまで、進行性尿路上皮癌の治療はプラチナ製剤に依存しており、長い間新薬の開発も滞っていましたが、本邦での新規薬物療法の保険収載は直近の5年間に集中しております。初版より9年を経ての改訂となりましたが、今回の改訂は、満を持したタイムリーなものとなっております。

今回の改訂に際しては、2021年3月に発行されたMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0に準拠しました。作成過程から先入観と偏りを排除し、エビデンス総体の評価を適切に実施し、益と害のバランスを十分に考慮した上で推奨を決定しました。

CQの設定においては、腎盂・尿管癌診療ガイドライン第1版で明確な指針が示されている場合やその後のエビデンスの蓄積があり、十分なコンセンサスが確立している事項はBackground Questionとして総論で取り上げました。Background Questionにするまでには議論の余地がある事項（Foreground Question）を厳選し、クリニカルクエスチョン（CQ）として取り上げました。CQとして取り上げるにはまだエビデンスが不十分ではあるものの、最新の重要な情報は新たにコラム欄を設定して記載し、CQに関連して今後解決すべき臨床課題を明日への提言として記載しました。

腎盂・尿管癌と膀胱癌は病理組織学的には同じ尿路上皮癌でありながら、その相違点が問題となります。腎盂・尿管癌と膀胱癌は腫瘍学的アウトカムや遺伝子プロファイリングの相違などさまざまな相違点が存在するため、両者の違いを検討することも今後の重要な検討課題であると考えます。ほとんどの無作為化比較試験が尿路上皮癌として膀胱癌と腎盂・尿管癌の双方を組み入れているため、サブ解析の結果をどの程度推奨に反映させるべきかに関しては、改訂委員会でも議論になりました。腎盂・尿管癌の頻度は膀胱癌の1/10程度とされ、希少癌の部類に属します。今後、腎盂・尿管癌に限定した無作為化比較試験が企画される可能性は高くはないので、リアルワールドデータでの検証が必須であることはいうまでもありません。

このガイドラインが腎盂・尿管癌の診療に関与する医療者、患者さん、ご家族の皆様の意思決定の一助になれば幸いです。最後に、本ガイドライン改訂にご尽力いただきました皆様に深く感謝申し上げます。

2023年3月

腎盂・尿管癌診療ガイドライン改訂委員長  
弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座  
大山 力

## 初版の作成にあたって

「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」の初版をここにお届けいたします。日本泌尿器科学会ではこれまでに泌尿器系腫瘍のガイドラインとして、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍の診療ガイドラインを作成しております。2012年に「膀胱癌診療ガイドライン」を改訂することが議論された折に、同じ尿路上皮腫瘍である腎盂・尿管癌を含めて尿路上皮癌診療ガイドラインとして編集することが検討されました。しかし、病理学的には共通していることが多いにしても、治療方針を立てる際の考え方は異なり、同じ冊子にまとめることは混乱を招くものと判断し、独立したガイドラインとして「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」を作成することに決定いたしました。しかし、尿路上皮癌診療ガイドラインとして作成することを支持する意見として、「尿路上皮癌取扱い規約」は膀胱癌と腎盂・尿管癌の両者を含んで作成されていること、腎盂・尿管癌のガイドラインを独立させても、十分な数のクリニカルクエスチョンが作成できず、作成されたとしても回答の質を担保するエビデンスがないのでは、との意見がありました。一方、European Association of Urology (EAU) は2004年にすでに腎盂・尿管癌ガイドラインを発刊し、現在までに二度の改訂を重ねております。エビデンスの乏しい腎盂・尿管癌に対して本委員会は実際の臨床で最も重要と考えるクリニカルクエスチョンを抽出し、可能な限りのエビデンスを集積して回答を作成いたしました。エビデンスが不十分であることを明記した上で、今後のエビデンスの構築のために役立つように記載するよう心がけ、さらに全員の合議のもと推奨グレードを決定する方針といたしました。

本ガイドラインは腎盂・尿管癌の診療に携わる医師を対象にしています。日常診療に必要なと考えられるクリニカルクエスチョンを厳選し、疫学、診断、外科手術、全身化学療法・その他と大きく分類し、各々に総論を設けています。総論を設けた理由は、腎盂・尿管癌の全体像が把握できるようにし、通読しやすくするためです。日本図書館協会の協力のもとで文献を網羅的に抽出し、担当委員が適切なエビデンスを選定し、クリニカルクエスチョンの回答を作成いたしました。また「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準拠し推奨グレードを作成しております。出来上がったすべてのクリニカルクエスチョンの回答について委員全員による critical reading を行い、合議を重ねて推奨グレードを決定いたしました。なおこの度、腎盂・尿管癌診療の一助として診断・治療のアルゴリズムも作成いたしました。

本ガイドラインに対して忌憚のないご意見を頂ければ幸いです。皆様の診療の一助となることを委員一同願っております。

平成 26 年 3 月

腎盂・尿管癌診療ガイドライン作成委員長  
慶應義塾大学医学部泌尿器科  
大家 基嗣

## 序

この度、「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」第2版が発刊されることになりました。2014年度に初版が発刊されて以来の改訂となります。この9年の間には、手術療法、薬物療法においてさまざまな変革が起きました。根治的腎尿管全摘除術におけるロボット支援手術の適用取得、免疫チェックポイント阻害薬やエンホツマブベドチンの使用承認などがそれにあたります。また、ランダム化臨床試験における統計解析もますます複雑になっており、その解釈にも注意を要する状況となっております。2019年に膀胱癌診療ガイドライン第3版が刊行されていますが、膀胱癌と腎盂・尿管癌は共通する部分も多い一方で、生物学的特性や薬物治療における成績の違いなどもあり、「尿路上皮癌」と一括りにしてガイドラインを作成することは好ましくないという判断の下に両診療ガイドラインは作成されています。膀胱癌に比べて、症例の希少性や根拠となる論文の少なさから、本ガイドラインの作成委員の先生方は大変苦労されたことと思います。しかし、作成者の皆様は、腎盂・尿管癌の診療に直接関与される臨床医のみならず患者やその家族、一般市民、医療関係者以外の人達にも腎盂・尿管癌への理解の一助となるように配慮し、より広い活用を期待して作成したものと拝察致します。CQそのものは7つしか設定されていませんが、いずれのCQもこれまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考にし、重要臨床課題をもとにPICO（P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes）に基づいて設定されています。推奨決定の過程で浮上した今後の課題（Future Research Question：FRQ）をCQの最後に「明日への提言」として設けているのも本版の特徴です。さらに、本版作成にあたっては患者代表からの意見や提案を取り入れ、「Column」を設けたことは今後のガイドラインのあり方を取り入れたものと理解しています。

本ガイドラインは、前版に単に新たなエビデンスを加えて改訂しただけでなく、より多くの利用者を想定して、わかりやすく利用しやすいような工夫を組み入れて作成されています。本ガイドラインが腎盂・尿管癌を取り巻く医療や福祉の場において広く活用されることを望んでいます。

最後に、本ガイドライン作成にあたって、改訂委員長をお務め頂いた大山力先生と多くの改訂委員、協力委員、事務取扱の先生方、評価委員の先生方、保険診療の立場から多くの助言をいただいた藤井靖久先生、そして患者代表の皆様に心からお礼を申し上げます。

2023年4月

一般社団法人日本泌尿器科学会 理事長  
野々村祝夫

## 初版の序文

腎盂・尿管癌は、病理組織学的には膀胱癌と同じ尿路上皮癌であり、多くの共通した危険因子をもち、現在行われている全身化学療法もほぼ同様である。しかしながら、膀胱癌に比べると罹患数は少なく、診療に関するエビデンスが極めて限られたものであったために、これまでガイドラインの作成は着手されないままであった。このため、腎盂・尿管癌の診療はエビデンスに基づく標準化されたものではなく、各施設の先生方の経験に基づいて行われてきたところが多かったと思われる。この度、大家基嗣教授を委員長とする「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」作成委員会の皆様の強い熱意とご尽力によって作成された本邦初の腎盂・尿管癌診療ガイドラインは、限られたエビデンスのもとで、重要なクリニカルクエスチョンを抽出し、その回答を作成するとともに、推奨グレードを決定するという極めて難しい作業を、委員全員の合議を重ねることによって成し遂げられた成果である。本ガイドラインを上手く活用して頂くことによって、腎盂・尿管癌の患者さんに対する適切な診断と治療の提供と、標準化されたデータの蓄積と解析が可能になり、今後のクリニカルクエスチョン解決のための臨床試験の設定にも大きく役立つものと期待される。本ガイドラインによって、腎盂・尿管癌の診断・治療の標準化が図られ、本邦独自の新たなエビデンスが構築され、ひいては治療成績の向上に繋がることを願うものである。

最後に、本ガイドライン作成の委員長ならびに委員会委員の皆様には厚く御礼申し上げますとともに、心からの敬意を表します。

平成 26 年 3 月

社団法人日本泌尿器科学会 理事長  
内藤 誠二

## 腎盂・尿管癌診療ガイドライン改訂委員会

---

委員長	大山 力	弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座
保険委員長 (役職指定)	藤井 靖久	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室
委員	市川 智彦 西山 博之 河内 明宏 釜井 隆男 近藤 恒徳 武中 篤 植村 天受 松山 豪泰 久米 春喜 野々村祝夫 舩森 直哉 菊地 栄次 江藤 正俊 三宅 秀明 榎田 英樹 楫 靖	千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 筑波大学医学医療系腎泌尿器外科 地方独立行政法人市立大津市民病院 獨協医科大学泌尿器科学講座 東京女子医科大学東医療センター泌尿器科 鳥取大学医学部器官制御外科学講座泌尿器科学分野 近畿大学医学部泌尿器科学教室 JA山口厚生連長門総合病院/山口大学大学院医学系研究科腎泌尿器学分野 東京大学医学部泌尿器科学教室 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座 聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野 浜松医科大学泌尿器科学講座 鹿児島大学泌尿器科学講座 島根大学医学部放射線医学講座
文献検索 副委員長	樋之津史郎	札幌医科大学医学部医療統計・データ管理学
事務取扱	畠山 真吾	弘前大学大学院医学研究科先進血液浄化療法学講座
事務取扱 副委員長	盛 和行	弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座
患者代表	元村 昭子 吉原 秀一	

## 評価委員会の組織

---

委員長	篠原 信雄	北海道大学大学院医学研究院泌尿器外科学教室
委員	伊藤 明宏	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座泌尿器科学分野
	北村 寛	富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学講座
	井上 啓史	高知大学医学部泌尿器科学講座

## 外部評価委員（Minds（公益財団法人日本医療機能評価機構）外部評価委員）

---

腎臓内科	石川 英二	済生会松阪総合病院 内科・腎臓センター長（医師）／診療ガイドライン選定部会・部会長
乳腺・腫瘍内科	北野 敦子	聖路加国際病院 腫瘍内科 副医長（医師）／診療ガイドライン評価専門部会・部会員
皮膚科	古賀 弘志	信州大学 医学部皮膚科学教室 講師（医師）／診療ガイドライン評価専門部会・部会員
消化器内科	高垣 伸匡	のぶまさクリニック 院長（医師）／診療ガイドライン評価専門部会・部会員
内分泌代謝科	能登 洋	聖路加国際病院 内分泌代謝科 部長（医師）／診療ガイドライン評価専門部会・部会員

# 目次

腎盂・尿管癌診療ガイドラインの利益相反状態の開示	1
推奨決定会議における投票の棄権	4
総論・CQ・コラム担当者一覧	5
略語一覧	6

## 本ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的	8
2. 改訂の目的	8
3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者, および想定される利用対象者	8
4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項	9
5. 改訂ガイドラインの特徴	9
6. エビデンス収集方法 (文献検索)・採用基準	10
7. システマティックレビューの方法	10
8. 推奨決定会議	11
9. 患者・市民参画の推進と患者・市民グループの役割について	12
10. 作成過程における CQ の追加	13
11. ガイドライン改訂作業の実際	13
12. 外部評価およびパブリックコメント	16
13. 今後の改訂	16
14. ガイドラインのモニタリング	16
15. 資金	17
16. 利益相反に関して	17
17. ガイドライン普及と活用促進のための工夫	17
18. 患者・市民向け解説書	18
19. 協力者	19
20. 参考文献	19
CQ・ステートメント・明日への提言一覧	21
文献検索式	27

## アルゴリズム

腎盂・尿管癌診断のアルゴリズム	46
外科治療の診断・治療アルゴリズム	47

## I 疫学・病理 ..... 49

- I. 上部尿路上皮癌の疫学 ..... 50
- II. 上部尿路上皮癌の病因 ..... 50
- III. 病理 ..... 51
- IV. 腎盂・尿管癌の分子生物学的分類について ..... 53

## II 診断 ..... 57

- はじめに ..... 58
- I. 選択的尿細胞診検査, 尿中マーカー検査 ..... 58
- II. 軟性尿管鏡検査 ..... 59
- III. 画像検査 ..... 59
- IV. リスク分類 ..... 60
- V. 分子学的診断 ..... 61
- Column 1 膀胱癌と腎盂・尿管癌 同じもの? 似て非なるもの? ..... 65
- Column 2 膀胱癌の診断で使用される尿中腫瘍マーカーや DNA FISH 検査の  
腎盂・尿管癌における意義 ..... 66
- CQ1 腎盂・尿管癌の診断に尿管鏡下腫瘍生検は推奨されるか? ..... 67

## III 外科治療 ..... 71

- I. 腎尿管全摘除術の適応とアプローチおよび周術期薬物療法 ..... 72
- II. 腎尿管全摘除術におけるリンパ節郭清の適応と治療成績 ..... 74
- III. 腎温存手術の適応と治療成績 ..... 76
- IV. 外科治療アルゴリズムの有用性 ..... 79
- Column 3 腎尿管全摘除術後の至適経過観察法: 必要最低限の  
膀胱鏡検査の頻度 ..... 85
- CQ2 腎尿管全摘除術において, 腹腔鏡手術やロボット支援手術は  
推奨されるか? ..... 87

## IV 薬物療法・その他 ..... 91

- はじめに ..... 92
- I. 腎尿管全摘除術後の膀胱内再発の予防を目的とした膀胱内注入療法 ..... 92
- II. 腎温存を目的とした上部尿路注入療法 ..... 93
- III. 腎尿管全摘除術前後の周術期補助薬物療法 ..... 93
- IV. 進行性・転移性腎盂・尿管癌に対する全身薬物療法 ..... 95
- Column 4 上部尿路薬物注入療法の現状と課題 ..... 101

<b>CQ3</b>	腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？ ……	102
<b>CQ4</b>	腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に膀胱内注入療法は 推奨されるか？ ……	106
<b>CQ5</b>	一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の 腎盂・尿管癌に対してペムプロリズマブは推奨されるか？ ……	109
<b>CQ6</b>	一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に 対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？ ……	112
<b>CQ7</b>	白金製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬に よる治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対して エンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？ ……	115
<b>Column 5</b>	腎盂・尿管癌における放射線治療 ……	118
<b>Column 6</b>	RCTにおけるサブ解析の解釈—特に全体集団とサブ解析の結果が 異なる場合について— ……	120
<b>Column 7</b>	腎盂・尿管癌の identity ……	121

## 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023 年版の外部評価の結果 ……122

索引	……	130
----	----	-----

## 腎盂・尿管癌診療ガイドラインの利益相反状態の開示

名前 (所属, 職名)	①顧問	②株保有・利益	③特許 使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附 講座	⑨その他
大山 カ				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD 小野薬品工業 中外製薬 日本新薬 バイエル薬品 ファイザー ブリストルマイヤーズスクイブ メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		アストラゼネカ エーザイ MSD 小野薬品工業 クラシエ製薬 コニカミノルタ システム・インストルメンツ 清水化学工業 中外製薬 バレクセル・インターナショナル 富士フィルム和光純薬 ブリストルマイヤーズスクイブ ヤンセンファーマ	旭化成ファーマ アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ 日本新薬 バイエル薬品		
藤井 靖久				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD 小野薬品工業 武田薬品工業 メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		MSD 小野薬品工業 中外製薬 ブリストルマイヤーズスクイブ	アステラス製薬 小野薬品工業 武田薬品工業		
市川 智彦				アステラス製薬 武田薬品工業 ヤンセンファーマ			アステラス製薬 小野薬品工業 クラクソスミスクライン サノフィ 武田薬品工業 筑紫		
西山 博之				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD オリンパス工業 中外製薬 メルクバイオファーマ		アステラス製薬 小野薬品工業 中外製薬	アステラス製薬 小野薬品工業 武田薬品工業 バイエル薬品		
河内 明宏				キッセイ薬品		イシダ インダメディカル	旭化成ファーマ アステラス製薬 小野薬品工業 武田薬品工業 バイエル薬品		
釜井 隆男									
近藤 恒徳				小野薬品工業 MSD 武田薬品工業 ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー			アステラス製薬 小野薬品工業 バイエル薬品		
武中 篤				武田薬品工業			アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ 武田薬品工業		
植村 天受				MSD 小野薬品工業 サノフィ バイエル薬品 ファイザー ブリストルマイヤーズスクイブ ヤンセンファーマ		IQVIA サービシーズ・ジャパン アイコンジャパン アステラス製薬 アストラゼネカ イービーエス MSD 小野薬品工業 グリーンベプタイド コーヴァンスジャパン 新日本科学 PPD 大鵬薬品工業 サイオネス・ヘルス・クリニック 武田薬品工業 中外製薬 バイエル薬品 バレクセル・インターナショナル PRA ヘルスサイエンス ファイザー ブリストルマイヤーズスクイブ メディサイエンスプランニング ヤンセンファーマ ラボコープ・ディベロップメント・ ジャパン リニカル	旭化成ファーマ アステラス製薬 小野薬品工業 キッセイ薬品工業 サノフィ 第一三共 武田薬品工業		

作成委員会  
委員

	名前 (所属、職名)	①顧問	②株保有・ 利益	③特許 使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附 講座	⑨その他	
作成 委員 会 委員	松山 豪泰				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD 中外製薬 バイエル薬品 メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		アステラス製薬 MSD バイエル薬品 ファイザー ヤンセンファーマ	アステラス製薬 協和発酵キリン サノフィ 武田薬品工業 バクスター ヤンセンファーマ			
	久米 春喜				アステラス製薬 スクイブ 武田薬品工業 プリストルマイヤーズスクイブ ヤンセンファーマ			あすか製薬 アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ 武田薬品工業 日本新薬 バイエル薬品			
	野々村祝夫				アステラス製薬 武田薬品工業 ノバルティスファーマ ファイザー ヤンセンファーマ 小野薬品工業 MSD メルクバイオファーマ アストラゼネカ バイエル薬品工業 プリストルマイヤーズスクイブ		ファイザー	アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ 武田薬品工業 日本新薬 大鵬薬品工業 エスカアンドカンパニー アダチ 大阪チタニウムテクノ ジーズ			
	舩森 直哉				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD キッセイ薬品 武田薬品工業 バイエル ヤンセンファーマ		アステラス製薬 アストラゼネカ 小野薬品工業 MSD 武田薬品工業 バイエル プリストルマイヤーズスクイブ	小野薬品工業 キッセイ薬品 第一三共 武田薬品工業			
	菊地 栄次				日本化薬 MSD アストラゼネカ 中外製薬 アステラス製薬 ヤンセンファーマ メルクバイオファーマ		中外製薬 MSD 小野薬品工業 アストラゼネカ アステラス製薬	大鵬薬品工業 日本新薬 ノバルティスファーマ 武田薬品工業			
	江藤 正俊				アストラゼネカ エーザイ MSD 小野薬品工業 武田薬品工業 中外製薬 ノバルティスファーマ ファイザー プリストルマイヤーズスクイブ メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		エーザイ MSD 小野薬品工業 プリストルマイヤーズスクイブ	アステラス製薬 小野薬品工業 キッセイ薬品工業 サノフィ 武田薬品工業 バイエル薬品			
	三宅 秀明				アステラス製薬 MSD サノフィ 武田薬品工業 ノバルティスファーマ ファイザー メルク メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		MSD 小野薬品工業 ファイザー	旭化成ファーマ アステラス製薬 小野薬品工業 サノフィ 第一三共 大鵬薬品工業 武田薬品工業 中外製薬 日本化薬 日本新薬 ノバルティスファーマ 富士フィルム			
	榎田 英樹										
	楯 靖							ゲルベ・ジャパン			
	樋之津史郎										
畠山 真吾					ヤンセンファーマ				ニプロ		
盛 和行											
河原 貴史											
佐藤 広明								グラクソスミスクライン			

	名前 (所属、職名)	①顧問	②株保有・ 利益	③特許 使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附 講座	⑨その他	
作成委員会 委員	木島 敏樹										
	川合 剛人										
	鎌野 秀一										
	影山 進										
	弓岡 徹也										
	藤田 和利				アストラゼネカ ヤンセンファーマ						
	猪口 淳一										
	原 琢人										
	河嶋 厚成			塩野義 製薬							
	早川 望										
	永澤 誠之										
	本田 正史										
	南 高文										
	木下 史生										
松下 雄登											
山本 顕生											
相田紘一郎											
評価委員会 委員	篠原 信雄				アステラス製薬 MSD 小野薬品工業 武田薬品工業 ノバルティスファーマ プリストルマイヤーズスクイブ メルクバイオファーマ		アステラス製薬 エーザイ 小野薬品工業 サノフィ 大鵬薬品工業 中外製薬 ノバルティスファーマ ファイザー R & D 合同会社 プリストルマイヤーズスクイブ	アステラス製薬 小野薬品工業 大鵬薬品工業 ファイザー	アミノ アップ		
	伊藤 明宏				アストラゼネカ アステラス製薬		アステラス製薬 グラクソスミスクライン 日本化学 PPD バイエル薬品	アステラス製薬 小野薬品工業 第一三共 武田薬品工業 日本新薬 バイエル薬品 多賀城腎・泌尿器 クリニック			
	北村 寛				アステラス製薬 アストラゼネカ MSD キッセイ薬品 サノフィ 武田薬品工業 バイエル薬品 ファイザー プリストルマイヤーズスクイブ メルクバイオファーマ ヤンセンファーマ		アストラゼネカ MSD 武田薬品工業 プリストルマイヤーズスクイブ	アステラス製薬 サノフィ 武田薬品工業 バイエル薬品			
	井上 啓史				SBI ファーマ 武田薬品工業 中外製薬		SBI ファーマ	アステラス製薬 エム・シー・メディカル 小野薬品工業 武田薬品工業			

利益相反状態開示項目（日本医学会 診療ガイドライン策定参加基準ガイドライン準拠）

- ①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額：100万円/企業/年
- ②株の保有と、その株式から得られる利益（1年間の本株式による利益）：100万円/企業/年
- ③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬：100万円/企業/年
- ④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬：50万円/企業/年
- ⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料：50万円/企業/年
- ⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費：100万円/企業/年
- ⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金：100万円/企業/年
- ⑧企業などが提供する寄附講座：実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた100万円以上
- ⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）：5万円/企業/年

## 推奨決定会議における投票の棄権

CQ 番号	CQ	経済的 COI による棄権
CQ3b	腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？ (ニホルマブ)	江藤 正俊
CQ6	一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？	植村 天受, 松山 豪泰, 菊地 栄次, 江藤 正俊

総論・CQ・コラム担当者一覧

	項目	担当委員	作成協力者
総論	1. 疫学・病理	西山博之, 市川智彦	河原貴史, 佐藤広明
	2. 診断	釜井隆男, 楫 靖, 久米春喜	木島敏樹, 川合剛人
	3. 外科治療	近藤恒徳, 松山豪泰, 榎田英樹	鍾野秀一
	4. 薬物療法・その他	舛森直哉, 畠山真吾	

	CQ 番号	CQ	担当委員	作成協力者
各論 (CQ)	1	腎盂・尿管癌の診断に尿管鏡下腫瘍生検は推奨されるか？	河内明宏	影山 進, 永澤誠之
	2	腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術は推奨されるか？	武中 篤	弓岡徹也, 本田正史
	3a	腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？ a 腎尿管全摘除術において、術後補助化学療法は推奨されるか？	植村天受	藤田和利, 南 高文
	3b	腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？ b 腎尿管全摘除術において、術後補助薬物療法としてニボルマブは推奨されるか？		
	4	腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に膀胱内注入療法は推奨されるか？	江藤正俊	猪口淳一, 木下史生
	5	一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してペムプロリズマブは推奨されるか？	三宅秀明	原 琢人, 松下雄登
	6	一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？	野々村祝夫	河嶋厚成, 山本顕生
	7	白金製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対してエンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？	菊地栄次	早川 望, 相田紘一郎

	番号	コラム	担当委員	作成協力者
各論 (コラム)	1	膀胱癌と腎盂・尿管癌 同じもの？似て非なるもの？	久米春喜	
	2	膀胱癌の診断で使用される尿中腫瘍マーカーやDNA FISH 検査の腎盂・尿管癌における意義	釜井隆男	
	3	腎尿管全摘除術後の至適経過観察法：必要最低限の膀胱鏡検査の頻度	畠山真吾	
	4	上部尿路薬物注入療法の現状と課題	菊地栄次	早川 望
	5	腎盂・尿管癌における放射線治療	榎田英樹	
	6	RCTにおけるサブ解析の解釈—特に全体集団とサブ解析の結果が異なる場合について—	盛 和行	
	7	腎盂・尿管癌の identity	大山 力	

## 略語一覧

---

AC	: adjuvant chemotherapy (術後補助化学療法)
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin (カルメット・ゲラン桿菌)
BSC	: best supportive care (最適支持療法)
CI	: confidence interval (信頼区間)
CIS	: carcinoma in situ (上皮内癌)
CR	: complete response (完全奏効)
CSS	: cancer-specific survival (癌特異生存)
CTU	: CT urography (CT ウログラフィー)
GFR	: glomerular filtration rate (糸球体濾過量)
HR	: hazard ratio (ハザード比)
IMRT	: Intensity Modulated Radiation Therapy (強度変調放射線治療)
ITT	: Intention-to-treat (初期治療方針)
IVU	: intravenous urography (静脈性 (排泄性) 尿路造影法)
LVI	: lymphovascular invasion (脈管侵襲)
NAC	: neoadjuvant chemotherapy (術前化学療法)
ORR	: objective response rate (客観的奏効率)
OS	: overall survival (全生存期間)
PFS	: progression free survival (無増悪生存)
PR	: partial response (部分奏効)
PS	: performance status (パフォーマンスステータス)
QOL	: quality of life (生活の質)
RCT	: randomized controlled trial (ランダム化比較試験)
RNU	: radical nephroureterectomy (腎尿管全摘除術)
UC	: urothelial carcinoma (尿路上皮癌)
UTUC	: upper tract urothelial carcinoma (上部尿路上皮癌)

## 本ガイドラインについて

## 1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、本邦における腎盂・尿管癌患者の治療成績と安全性および生活の質の向上を目指して、腎盂・尿管癌診療にかかわる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにし、広く標準的診療指針として日々の診療に普及を図ることである。腎盂・尿管癌は尿路上皮癌のなかに包括されがちであるが、最近新たな検査法やロボット支援手術が行われるようになり、術後補助化学療法や免疫チェックポイント阻害薬による治療が保険収載されるようになってきている。それらの成果を基にわが国の腎盂・尿管癌診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。本書は、腎盂・尿管癌のスクリーニングや診断、治療にかかわる医療者や患者・市民に实际的な診療指針を提供し、腎盂・尿管癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療法を体系化するとともに、わが国に効率的な医療を確立し、ひいては豊かな活力ある長寿社会を創造するための一翼を担うことを目指している。

## 2. 改訂の目的

2014年4月に初版「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>が出版され、本2023年版は第2版となる。腎盂・尿管癌に対しては新しい診断技術や手技の導入、術前・術後補助療法、免疫チェックポイント阻害薬の導入などが続いており、これらの新たなエビデンスが集積していることから、実地臨床に即した指針の提供のために本版を発刊することとなった。本版は、日本泌尿器科学会より委嘱を受けた複数の関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員およびその作成協力者によって、腎盂・尿管癌についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

## 3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは腎盂・尿管癌の存在が疑われる患者、腎盂・尿管癌と診断された患者を対象集団として編集した。対象の性別や年齢、病期や重症度、合併症の有無などは特に限定せず、臨床の現場で広く遭遇するであろう患者の状況を想定して、指針を作成した。また想定される利用対象者は、腎盂・尿管癌診療に当たる臨床医をはじめとする医療従事者であるが、一般臨床医が腎盂・尿管癌に効率的かつ適切に対処することの一助となるよう最も配慮した。さらには、腎盂・尿管癌や腎盂・尿管癌が疑われる患者、家族をはじめとする一般市民、腎盂・尿管癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、一般民間人、腎盂・尿管癌診療にかかわる行政・立法・司法機関、等においても利用が想定される。特に腎盂・尿管癌の患者、家族には腎盂・尿管癌への理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の納得のもとに、より好ましい医療が選択され実行されることにつながることを期待したい。本改訂版出版後には、患者・家族・一般市民向けの解説書も出版する予定である。

## 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインはあくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状況（人員、経験、機器など）や個々の患者の個別性を加味して対処法を患者、家族と診療にあたる医師やその他の医療者などと話し合いで決定すべきである。また、ガイドラインの記述の内容に関しては日本泌尿器科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本泌尿器科学会および本ガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤使用量などは成人を対象としたものであり、一部本邦で承認されていない薬剤や海外臨床試験での用量を含んでいる。

## 5. 改訂ガイドラインの特徴

「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」初版<sup>1)</sup>は、尿路上皮癌診療ガイドラインとは独立したガイドラインとして2014年に発刊された。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2007に準拠しており、現在とは改訂作業や推奨決定に大きな差がある。この間、腎盂・尿管癌にかかわる診断や治療も日進月歩で進歩を遂げつつあり、また多様性も増してきている。さらに海外の診療ガイドラインや国内の関係する領域の診療ガイドライン、厚生省による最適使用推進ガイドラインなど、多くの情報が溢れている。それらを包括的に取り入れ、臨床現場に混乱を与えず、かつ柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った。

本ガイドラインの改訂にあたっては腎盂・尿管癌診療ガイドライン改訂委員会が設置され、4つの作成グループ（疫学・病理グループ、診断グループ、外科治療グループ、薬物療法グループ）を設けた。それぞれのグループにはチーフが指名され、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。また、事務局と数名の委員でステアリングコミッティーとした。全国各地より、泌尿器科、放射線科の医師が改訂委員として参画し、議論と修正を重ね、推奨内容を決定した（改訂委員一覧は前付に掲載）。本ガイドラインの作成に際してシステマティックレビューチームは設けなかったため、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合についても改訂委員会が実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、本ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。本ガイドラインは2021年3月22日に改訂された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」<sup>2)</sup>に準じて作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。本ガイドラインの作成に際しては、Minds（公益財団法人日本医療機能評価機構）が上記マニュアルに準拠した診療ガイドライン作成支援セミナーの動画を本改訂委員会委員が聴講して学習した。ガイドライン全体の構成については2014年版より見直しを行い、初版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（Background Question）については、本ガイドラインの各章の前半部分に総論を設けてそのなかで紹介することとした。Background Question とするには不十分であり、議論の余地が残る重要臨床事項については、これまでのように臨床質問

を作成し (Foreground Question), クリニカルクエスチョン (CQ) として各章の後半に記述した。システマティックレビューや推奨決定の過程で, 臨床上の問題点や今後解決すべき研究課題も浮上した。そこで, 今後の課題や将来の研究内容とされる事項 (Future Research Question : FRQ) は, 各 CQ の検討課題は「明日への提言」として CQ の最後に記載した。また, 初版の CQ で取り上げてはいるものの今回は総論でも記載のない事項, 最新の情報, 患者代表による CQ レビューで患者サイドから提案のあった事項などに関しては「コラム」として記載した。

## 6. エビデンス収集方法 (文献検索)・採用基準

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に腎盂・尿管癌診療に関する重要臨床課題を決定し, それをもとにしてクリニカルクエスチョン (CQ) を設定した。CQ の設定に際しては, その構成要素 (PICO (P:patients, problem, population, I:interventions, C:comparisons, controls, comparators, O:outcomes)) を検討 (詳細版テンプレート SC-4) し, PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会の協力により阿部信一先生, 鈴木孝明先生を中心とする図書館司書の方々に実施していただいた。すべての CQ に関して 2006 年 1 月より 2022 年 2 月までの論文について, PubMed と医学中央雑誌 (医中誌), コクランライブラリーを検索した。検索したデータベース, 検索期間, 検索日, 検索式, 検索結果については 27 ページに記載した。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても各委員によってハンドサーチにより追加した。検索後の文献は, まず協力委員 2 名がアブストラクトを基に PICO に当てはまるかを主な基準に独立して一次スクリーニングを行い, 結果を照合し異なる場合は改訂委員が最終決定した。選択した文献について協力委員 2 名が本文をアウトカムについて独立して二次スクリーニングを行い, 結果を照合し異なる場合は改訂委員と協力委員が最終決定した。

## 7. システマティックレビューの方法

### 1. エビデンスの評価: 個々の報告評価 (STEP 1)

採用された個々の論文について, それぞれのアウトカムごとに数値を抽出し, バイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアス), 非直接性 (研究対象集団の違い, 介入の違い, 比較の違い, アウトカム測定の違い), 観察研究については上昇要因を評価し, エビデンス評価シートを作成した。

### 2. エビデンス総体の総括 (STEP 2)

エビデンスの評価を基に, それぞれのアウトカムごとに個々の評価をまとめて, アウトカムのまとめ (大きな効果, 小さな効果, 効果なし, 同等性), バイアスリスクのまとめ, 非直接性のまとめ, 観察研究については上昇要因のまとめを評価し, これに加え, 非一貫性を評価した。これらを基に, それぞれのアウトカムについてエビデ

表1 エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

ンスの確実性を決定し、エビデンス総体評価シートを作成した。エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表1の通りに分類した。

### 3. システマティックレビューのまとめ

本システマティックレビューにおいては、定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）は実施しなかった。以上の定性的システマティックレビューの結果を基に、システマティックレビューのまとめは、推奨決定会議において、自由記載の簡易な文章（概要書）とプレゼン用資料を作成し代用した。さらに、推奨文草案（詳細版テンプレート RC-1）としてまとめ、エビデンス評価シート、エビデンス総体評価シートとともに推奨作成の資料とした。

## 8. 推奨決定会議

### 1. 推奨決定会議

改訂委員会全体会議（推奨決定会議）を開催し、各作成グループから提出された資料（エビデンス評価シート、エビデンス総体評価シート、概要書、推奨文草案（詳細版テンプレート RC-1））を基に各委員の考えを発表し、推奨についての議論を行った後に推奨決定のための投票を行った。今回はコロナ禍での改訂作業となり、すべての会議はメール審議またはオンラインでの開催となったため、リアルタイムによるオンライン会議参加とともに動画視聴による参加も可とした。オンライン会議であること、動画視聴による参加も可としたことから、議論には従来の対面での会議に比べて制約が生じたため、推奨決定会議では議論までに留め、メーリングリストを介して議論を続行した。会議後、議論を参考に推奨文草案（詳細版テンプレート RC-1）を再提出し、各委員に再配布した。推奨決定のための投票は再配布から2週間後にオンライン投票により実施した。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定した。

- ①投票が成立するためには、COIのない改訂委員の3分の2以上（20名中14名以上）が参加していることを条件とする。
- ②投票を行うCQに関連して、経済的利益相反（COI）または学術的COIを有する委員は、投票を「COIのため投票を棄権する」で行う。
- ③改訂委員が棄権の場合、その改訂委員の作成協力者は代わって投票をすることができる。その場合、作成協力者はCOI申告書を事前に提出し、COIのあるCQに関しては「COIのため投票を棄権する」で行う。
- ④以下のいずれかの選択肢の1つに投票を行う。
  - ・行うことを推奨する（強い推奨）

- ・ 行うことを提案する（弱い推奨）
- ・ 行わないことを提案する（弱い推奨）
- ・ 行わないことを推奨する（強い推奨）
- ・ 推奨の強さは決定できない（not graded）
- ・ COIのため投票を棄権する

⑤ 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。

- ・ 半数以上が片方の向き（行う / 行わない）に投票し、反対の向きに投票するのが20%未満であった場合は、半数以上が投票した向きを推奨することとする。
- ・ さらに70%が「強く推奨する」と投票した場合には、強い推奨とする。
- ・ 半数以上が「推奨の強さは決定できない（not graded）」に投票し、それ以外の項目に投票するのが20%未満であった場合は、「推奨の強さは決定できない（not graded）」とする。
- ・ 上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。

投票分布の結果については、各CQの解説文中に示した。全員、日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」<sup>3)</sup>に従いCOIを事前に申告した。

## 2. 解説文の作成

上記の推奨決定会議での議論および投票の結果を踏まえて、推奨文草案（詳細版テンプレートRC-1）を最終化し、これらの内容が読者に読みやすく、臨床の現場で役立つように解説の文章を作成した。

## 9. 患者・市民参画の推進と患者・市民グループの役割について

腎盂・尿管癌診療ガイドラインではこれまで患者・市民の委員は参画していなかった。腎盂・尿管癌は希少癌であり、地域レベル、全国レベルの患者や家族の団体は設立されていないのが現状である。腎盂・尿管癌診療ガイドライン2023年版では一般社団法人全国がん患者団体連合会と連携し、腎盂・尿管がん患者団体の情報収集を行ったが、腎盂・尿管がんに特化した患者や家族の団体は確認できなかった。そのなかで、腎盂がんの患者が腎がんの患者団体に3名所属されていることが明らかになった。腎盂がんと腎がんは異なる疾患であり、腎盂・尿管がんに特化した患者団体を整備していく必要性を強く感じた。

腎盂・尿管癌は病態が多彩で治療法も多岐にわたるため、個々の患者・家族の意見を患者サイド全体の見解として診療ガイドライン作成に反映させる点で困難を感じた。そこで、本ガイドラインでは、腎盂・尿管癌の患者のなかで、診断、周術期補助薬物療法、根治手術、術後経過観察のすべてを経験された患者2名に改訂委員会に参画していただいた。

患者サイドからの重要臨床課題を提案して頂いたが、関連する文献は限定的であり、システマティックレビューによる推奨作成は困難と判断された。そこで、これに関連したコラムを作成することとし、「腎尿管全摘除術後の至適経過観察法：必要最低限の膀胱鏡検査の頻度」を作成した。

## 10. 作成過程における CQ の追加

2022年3月28日、尿路上皮癌における術後補助療法としてニボルマブが保険収載された。システムティックレビューが進行中であったが、ステアリングコミッティーとCQ担当者で審議の結果、CQ3bとして追加して文献検索、システムティックレビューを行うこととした。推奨決定会議、投票、CQ解説文もCQ3bの扱いとした。

## 11. ガイドライン改訂作業の実際

### 1. ガイドライン改訂作業の流れ

腎盂・尿管癌診療ガイドライン2023年版は、2021年3月に改訂委員の選任が開始され、2021年3月22日に改訂された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」<sup>2)</sup> に準じて作成準備を開始した。当時はコロナ禍にあり、対面でのMindsや図書館協会との会議は不可能で、また、多くのガイドラインが作成されていることから、Mindsや図書館協会の作業は停滞気味であった。事務局と数名の委員でステアリングコミッティーとし、泌尿器科領域で先行していた前立腺癌診療ガイドライン改訂委員からも情報を入手し、Mindsや図書館協会への連絡、覚書締結などを準備した。2021年8月に第1回改訂委員会をメール審議し、改訂作業を開始した。以降、合計X回の腎盂・尿管癌診療ガイドライン委員会（以下、改訂委員会）のほかに、先立ってステアリングコミッティーにおいても会議を開催した。出版前には1回のパブリックコメント、2つの評価委員会による外部評価を受けて必要な部分に関しては見直し、修正の上、本ガイドラインは完成された。コロナ禍での作業となったため、これらの会議はすべてメール審議またはオンライン上で実施された。オンライン会議は発言できる人数に制約が生じるため、録画視聴を可能とし、メーリングリストによる質疑応答の機会を設けた。また、事務局も個々の質疑に対応した。

#### 1) 改訂委員会開催

- ・第1回改訂委員会（2021年8月11日）（メール審議）
  - 覚書締結について提案
- ・第2回改訂委員会（2021年9月27日）（オンライン会議）
  - システムティックレビューまでの流れの解説
- ・第3回改訂委員会（2021年11月7日）（オンライン会議）
  - 担当の決定
  - CQ案の検討
  - 総論・CQのキー論文選定、PICOシートの解説

2021年12月13日までに文献検索の依頼は完了したが、コロナ禍で作業停滞を余儀なくされた。

- ・第4回改訂委員会（2022年3月13日）（オンライン会議）
  - アウトカム重要度点数の決定
  - システムティックレビュー解説
- ・第5回改訂委員会（2022年4月24日）（オンライン会議）

- エビデンス評価, エビデンス総体評価, 推奨文草案の解説
- ・第6回改訂委員会 (2022年4月29日) (メール審議)
  - 投票方法の決定
- ・第7回改訂委員会 (2022年6月5日) (オンライン会議)
  - 保険診療との整合性, サブグループ解析について解説
  - CQ6, CQ5, CQ1, CQ2の順に推奨文草案の検討
- ・第8回改訂委員会 (2022年6月8日) (オンライン会議)
  - CQ7, CQ4, CQ3a, CQ3bの順に推奨文草案の検討
- ・第9回改訂委員会 (2022年6月27日) (オンライン投票)
  - 推奨文に対する投票推奨決定
- ・第10回改訂委員会 (2022年10月17日) (メール審議)
  - アルゴリズム検討
- ・第11回改訂委員会 (2022年12月7日) (メール審議)
  - レイアウト完成原稿の確認・校正
- ・第12回改訂委員会 (2023年1月4日) (メール審議)
  - 日本泌尿器科学会外部評価の確認・校正
- ・第13回改訂委員会 (2023年2月28日) (メール審議)
  - 日本泌尿器科学会外部評価再評価の確認・校正
- ・第14回改訂委員会 (2023年3月22日) (メール審議)
  - Minds外部評価の確認・校正
- ・第15回改訂委員会 (2023年5月10日) (オンライン投票)
  - パブリックコメントの確認・校正と表紙デザイン決定
- 2) ステアリングコミッティー会議
  - ・第1回ステアリングコミッティー会議 (2021年3月20日) (オンライン会議)
    - Mindsや図書館協会への連絡などの事務手続き解説
  - ・第2回ステアリングコミッティー会議 (2021年4月2日) (オンライン会議)
    - 前立腺癌診療ガイドライン改訂委員からの解説
  - ・第3回ステアリングコミッティー会議 (2021年7月21日) (オンライン会議)
    - Mindsや図書館協会の情報, 覚書締結の情報
  - ・第4回ステアリングコミッティー会議 (2021年9月26日) (オンライン会議)
    - 重要臨床課題案, スコープ案審議
    - 第2回改訂委員会 (2021年9月27日) の準備
  - ・第5回ステアリングコミッティー会議 (2021年10月10日) (オンライン会議)
    - CQ案審議
  - ・第6回ステアリングコミッティー会議 (2021年10月19日) (オンライン会議)
    - 担当案審議
  - ・第7回ステアリングコミッティー会議 (2022年4月13日) (メール審議)
    - 尿路上皮癌における術後補助療法としてのニボルマブ保険収載についてCQと

して採用するか審議

- ・第8回ステアリングコミッティー会議（2022年5月25日）（メール審議）
  - 保険診療の扱いとサブグループ解析について審議
- ・第9回ステアリングコミッティー会議（2022年6月3日）（メール審議）
  - サブグループ解析について再度審議
- ・第10回ステアリングコミッティー会議（2022年6月25日）（メール審議）
  - サブグループ解析について Minds からの回答を報告
- ・第11回ステアリングコミッティー会議（2022年10月10日）（メール審議）
  - コラムと FRQ について審議
- ・第12回ステアリングコミッティー会議（2022年10月11日）（メール審議）
  - アルゴリズムについて審議

## 2. 問題点に対する見解

### 1) 保険収載

本ガイドラインは、当初保険収載された治療を対象として開始した。しかし、CQ4は現実的には包括医療のなかで実施されているとはいえ、腎盂・尿管癌を対象とした保険収載とはなっていない。膀胱癌診療ガイドライン<sup>4)</sup>の記載や日本泌尿器科学会の保険委員会の見解等を確認し、「日本の保険承認はなくてもエビデンスレベルの高いことは記載すること、その場合保険未承認であることも記載すること」とした。

### 2) サブグループ解析

各CQの推奨文草案を比較するなかで、サブグループ解析の扱いが問題となっていることが浮上した。腎盂・尿管癌の臨床試験は、尿路上皮癌のなかに包括される形で行われることがほとんどである。そのため、腎盂・尿管癌の診療ガイドラインとしては、尿路上皮癌のなかの腎盂・尿管癌サブグループ解析の結果を解釈して推奨を判断すべきという意見と、尿路上皮癌全体の結果をそのまま推奨に反映すべきだという意見が出た。さらに、腎盂・尿管癌サブグループ解析が行われていない場合はどうするのか、腎盂・尿管癌サブグループ解析の結果 Hazard Ratio が1をまたぐ場合はどうするのか、いろいろな意見が出た。

最終的には、Minds マニュアルの「強い推奨とはほとんどの患者はこの推奨された行動方針を望むだろう。希望しない患者は少数にすぎない。臨床家は、原則としてこの推奨された行動方針を受け入れるべきである。」という記載と、Minds の見解としての「判断に迷う場合は弱めに遠慮した方向で判断する姿勢」、さらに Minds に実際に問い合わせて『「対象者全体で効果があれば、まずは推奨する方向とし、サブグループ解析の結果に確信が持てなければ、推奨を強いかに弱いかに決めるが、多くの場合弱い推奨となる」という解釈でよろしいと思います。』という回答を得、投票前に改訂委員にこの点を伝えて投票を開始し、さらにサブグループ解析の結果についても的確に記載するよう担当者に依頼した。

サブグループ解析についてはコラムの欄でも取り上げる。

## 12. 外部評価およびパブリックコメント

本改訂ガイドラインは2つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本泌尿器科学会が、泌尿器科医師に委任して設置された外部評価委員会（巻頭の委員名簿参照）によるもので、主に臨床的な観点からの評価を受けた（2022年12月7日～2023年2月28日）。もう1つはMindsが実施している「ガイドライン公開前評価」で、AGREE IIを用いて主に作成方法論に焦点を当てた評価を受けた（巻頭の委員名簿参照）（2022年12月7日～2023年3月6日）。

さらに、日本泌尿器科学会のホームページを利用してパブリックコメントの募集を行った（2023年4月26日～5月8日）。パブリックコメントの募集に際してはMindsガイドラインライブラリの「作成団体からのお知らせ」への掲載やメーリングリストの活用により広く周知に努めた。これらの外部評価とパブリックコメントの結果とその対応については巻末に記載した。

さらにガイドライン出版後には、日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による外部評価も受ける予定であり、これらの結果を次回以降の改訂に役立てたいと考えている。

## 13. 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに腎盂・尿管癌に対する診療内容も大きく変化すると予想されるため、このガイドラインも定期的な再検討や再改訂が必要になると考えられる。これまでどおり3～4年ごとを目処に改訂するとともに、必要に応じてそれ以前にも臨時改訂を行いアップデートを追加し、日本泌尿器科学会のホームページに提示していく予定である。

## 14. ガイドラインのモニタリング

腎盂・尿管癌診療ガイドライン2023年版の浸透の程度、実地臨床との乖離の有無を分析、さらに腎盂・尿管癌診療ガイドライン2023年版の適用の促進要因と阻害要因を分析し、今後の改訂に向けた重要な情報とするために、以下の方法でモニタリングを開始している。

### ・モニタリングの概要

- CQごとにガイドラインの浸透の程度、実地臨床との乖離の有無を評価するための質問を作成した。
- 上記の質問をオンライン・アンケートとして整え、日本泌尿器科学会メーリングリストを活用して会員を対象として開始した（2023年2月より）。

### ・実施のタイミング

- 第1回目：2023年2月（発刊前）
- 第2回目：2023年12月（発刊半年後）
- 第3回目：第2回目までのモニタリングの結果を分析し、浸透の程度が低い、または実地臨床との乖離が大きい（50%以上を目安）と判断される場合は、追加

実施を検討する。

## 15. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本泌尿器科学会が負担した。日本泌尿器科学会の定める基準によりオンライン会議や資料の取り寄せ、作成、保存などにかかる費用の拠出を受けたが、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

## 16. 利益相反に関して

### 1. 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドランス」<sup>3)</sup>（以下、参加基準ガイドランス）に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（COI）の開示を行った。申告に際しては、①委員本人のCOI、②委員の配偶者、1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、③委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを、参加基準ガイドランスの定めるCOI自己申告書にて金額区分（図1A, B）とともに申告した。

### 2. COIへの対応と対策

委員よりのCOI申告書は日本泌尿器科学会事務局を通じて、日本泌尿器科学会COI委員会に提出され、参加資格についての審査を受け、経済的利益相反（COI）または学術的COIを有する委員は、推奨決定における議論には参加したが、金額区分③に該当するCOIに関連するCQに関しては投票を棄権とした。棄権の場合、金額区分③に該当するCOIのない作成協力者が投票可能とした。

### 3. COI内容の開示

参加基準ガイドランス<sup>3)</sup>は委員の就任時およびガイドライン公表の前年から過去3年間のCOIの開示を定めており、参加基準ガイドランスが定める所定の様式に従って、該当の期間（ガイドライン改訂委員は2019年～2021年、外部評価委員は2020年～2022年）分のCOIは1～3ページに開示した（ガイドライン改訂委員の2022年分と外部評価委員分はガイドライン公表時までには開示予定）。同表は日本泌尿器科学会のホームページにも開示予定である。

## 17. ガイドライン普及と活用促進のための工夫

①作成方法論グループを設立し、その支援下に「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」<sup>2)</sup>に従って改訂作業を進め、ガイドラインの質の向上とともに、編集内容や体裁が読者にとって理解しやすく、普及や活用が促進するよう努力を行った。

②書籍として出版するとともに、インターネットでも掲載する予定である。

・日本泌尿器科学会ホームページ

**A**

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額  
基準額 100 万円 / 企業 / 年 金額区分：①100 万円 ≤ ②500 万円 ≤ ③1000 万円 ≤
2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）  
基準額 100 万円 / 企業 / 年 金額区分：①100 万円 ≤ ②500 万円 ≤ ③1000 万円 ≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬  
基準額 100 万円 / 企業 / 年 金額区分：①100 万円 ≤ ②500 万円 ≤ ③1000 万円 ≤
4. 1 つの企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表，助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬  
基準額 50 万円 / 企業 / 年 金額区分：①50 万円 ≤ ②100 万円 ≤ ③200 万円 ≤
5. 1 つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料  
基準額 50 万円 / 企業 / 年 金額区分：①50 万円 ≤ ②100 万円 ≤ ③200 万円 ≤
6. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究，受託研究，治験など）  
基準額 100 万円 / 企業 / 年 金額区分：①100 万円 ≤ ②1000 万円 ≤ ③2000 万円 ≤
7. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金  
基準額 100 万円 / 企業 / 年 金額区分：①100 万円 ≤ ②500 万円 ≤ ③1000 万円 ≤
8. 企業などが提供する寄附講座  
企業などからの寄附講座に所属し，寄附金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行，贈答品など）  
基準額 5 万円 / 企業 / 年 金額区分：①5 万円 ≤ ②20 万円 ≤ ③50 万円 ≤

**B**

6. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究，受託研究，治験など）  
基準額 1000 万円 / 企業 / 年 金額区分：①1000 万円 ≤ ②2000 万円 ≤ ③4000 万円 ≤
7. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金  
基準額 200 万円 / 企業 / 年 金額区分：①200 万円 ≤ ②1000 万円 ≤ ③2000 万円 ≤

図 1 A：CPG 策定参加者と 1 親等内家族の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分，B：CPG 策定参加者にかかる組織 COI 申告項目と開示基準額以上の金額区分（参加基準ガイドンス<sup>3)</sup>より）

- ・Minds ホームページ
- ・日本癌治療学会ホームページ

- ③書籍版とともに，ガイドライン作成過程で作られた各種のテンプレートも併せて掲載した詳細版を発行し，作成の経過やより詳細な内容を知りたい読者がインターネット上で閲覧できるようにする予定である。
- ④本ガイドラインを英文化し，国際誌に掲載する予定である。

## 18. 患者・市民向け解説書

患者や家族などの一般の人々が腎盂・尿管癌診療の理解を深めるとともに，患者や医療者との相互理解や信頼が深まることを期待して，腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023 年版をもとに患者・市民向けガイドライン（解説書）を作成し出版する予定である。

## 19. 協力者

本ガイドラインは作成協力者の援助によって作成された（p.5 参照）。

## 20. 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版。メディカルレビュー社，東京，2014
- 2) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. Available from : [https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual\\_2020\\_3\\_0](https://minds.jcqhc.or.jp/s/manual_2020_3_0)
- 3) 日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス 2017. Available from : [https://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf)
- 4) 日本膀胱学会膀胱癌診療ガイドライン改訂委員会編：膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版。金原出版，東京，2019



CQ・ステートメント・  
明日への提言一覧

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性	投票人数 (人)	合意率 (%) *	
					①	②
1	腎盂・尿管癌の診断に尿管鏡下腫瘍生検は推奨されるか？	画像検査，尿細胞診検査にて診断が不十分な場合に限り，尿管鏡下腫瘍生検を実施することを提案する。	弱い / C (弱い)	18	11.1	88.9
2	腎尿管全摘除術において，腹腔鏡手術やロボット支援手術は推奨されるか？	腎尿管全摘除術において，腹腔鏡手術やロボット支援手術を実施することを提案する。ただし，局所進行性の場合は症例ごとに考慮する。	弱い / C (弱い)	18	11.1	83.3
3a	腎尿管全摘除術において，周術期全身薬物療法は推奨されるか？ a 腎尿管全摘除術において，術後補助化学療法は推奨されるか？	高リスク非転移性上部尿路上皮癌患者へは術後全身プラチナベース化学療法を推奨する。	強い / B (中等度)	18	72.2	22.2
3b	腎尿管全摘除術において，周術期全身薬物療法は推奨されるか？ b 腎尿管全摘除術において，術後補助薬物療法としてニボルマブは推奨されるか？	腎尿管全摘除術において，術後補助薬物療法としてニボルマブを提案する。	弱い / C (弱い)	18	16.7	72.2
4	腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に膀胱内注入療法は推奨されるか？	腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に抗癌剤の単回膀胱内注入療法（保険未収載）を行うことを提案する。	弱い / C (弱い)	18	0	83.3
5	一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してヘムプロリズマブは推奨されるか？	一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してヘムプロリズマブを使用することを提案する。	弱い / C (弱い)	18	5.6	94.4

			明日への提言
③	④	⑤	
0	0	0	尿管鏡下腫瘍生検は、腎盂・尿管癌の診断だけでなく腎温存手術の適応判断にも重要となるが、膀胱内再発増加という問題点がある。そのため、尿管鏡や尿管鏡下腫瘍生検の適応を改めて見直す必要がある。腫瘍生検せずに確定診断や悪性度を判定する方法として、尿管鏡による5-アミノレブリン酸を用いた光学的診断や共焦点レーザー内視鏡などの新規技術が報告されている。さらに、尿によるLiquid biopsyとして、遺伝子変異やDNAメチル化といったエピジェネティックマーカーを測定し、尿細胞診より高い感度、特異度が報告されている。それらの新規技術と画像診断を組み合わせることで、尿管鏡下腫瘍生検せずに診断できる症例は増えていくと予想される。本CQでは質の高いエビデンスはなく、今後新規診断技術を含んだ前向き研究が望まれており、それに伴い尿管鏡下腫瘍生検の適応を適切に設定することが今後の課題である。
0	0	5.6	ロボット支援手術が本邦でも保険適用となり、今後普及していくと考えられる。ロボット支援手術に対する質の高いエビデンスは不足しているが、後方視的研究では癌制御に関して開放手術、腹腔鏡手術とほぼ同等の成績であるとされている。現状では、high stage 症例において開放手術による腎尿管摘出とリンパ節郭清が推奨されている。一方、これまでの後ろ向き研究から、ロボット支援手術はリンパ節郭清に有用である可能性が示唆されている。現在のところ、開放手術とロボット支援手術を比較したランダム化試験はないが、ロボット支援手術の長期の癌制御 high stage 症例における有用性に関して、今後ランダム化試験による検証が必要である。
0	0	5.6	上部尿路上皮癌に対する術前薬物療法の有用性を認めた大規模な前向きランダム化試験は行われておらず、その位置づけは確立されていないのが現状であり今後の臨床試験が待たれる。また、POUT試験では、サブ解析においてゲムシタピン+カルボプラチンに関しては優位性が示されておらず、シスプラチン不適応の上部尿路上皮癌に対する術後補助化学療法の有効性はさらなる検討を要するべきと考える。さらに、CheckMate 274 試験では、サブ解析において術前化学療法施行例では優位性を認めたのに対し、術前化学療法非施行例では認められず、術前化学療法非施行例ではニボルマブによる術後補助療法の効果が限定的である可能性が示唆される。この結果は、術前化学療法を施行される頻度が低いと考えられる非転移性上部尿路上皮癌症例においてもニボルマブの有効性が限定的であったことの要因の1つとして今後の検討課題にあげられる。
0	0	11.1	
0	0	16.7	腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発は高頻度で見られるため、再発予防を行うことには大きな意義がある。筋層非浸潤性膀胱癌においてその有用性が示されている術後抗癌剤膀胱内注入療法による膀胱内再発予防が検討されてきたが、そのエビデンスはまだ不十分と言わざるを得ないのが現状である。現在、本邦での大規模第Ⅲ相試験であるJCOG1403試験が進行中であり、その結果が待たれるところである。さらに、現在はRNU後における再発予防目的の抗癌剤投与は保険未収載であり、前述の試験結果を基に早急な保険収載へ向けた対応が求められる。一方で、術後の適切な注入タイミングや最適な薬剤など解決すべき課題は多い。
0	0	0	本ガイドラインで取り扱う薬物療法に関する多くのCQが該当する重大な問題点は、RCTの大半が尿路上皮癌を対象に施行されているため、腎盂・尿管癌に対する高いエビデンスレベルが欠如している点にあり、本CQにおけるペムブロリズマブも然りである。また、腎盂・尿管癌に対する治療全般のなかでのペムブロリズマブの意義が、必ずしも十分明確化されていないことも問題点の1つとしてあげられる。例えば、術後補助療法として免疫チェックポイント阻害薬投与後の再発例に対する逐次治療におけるペムブロリズマブの役割は、現時点ではまったく不明である。しかし、腎盂・尿管癌が比較的希少な疾患であることを考慮すると、今後も腎盂・尿管癌に関する高いエビデンスが創出される可能性は低く、尿路上皮癌を対象としたRCTにおける腎盂・尿管癌に限定したサブグループ解析以外の抛り所を確保するためにも、腎盂・尿管癌に関する大規模かつ質の高いリアルワールドデータを集積することが、今後の重要な課題であると考えられる。

CQ No.	CQ	ステートメント	推奨の強さ / エビデンスの確実性	投票人数 (人)	合意率 (%) *	
					①	②
6	一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？	一次抗癌化学療法を施行し、病勢進行を認めなかった切除不能の腎盂・尿管癌患者に対して、アベルマブの維持療法を提案する。	弱い / C (弱い)	17	11.8	82.3
7	白金製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対してエンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？	白金製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対しては、エンホルツマブ ベドチン治療を行うことを提案する。	弱い / C (弱い)	18	0	94.4

\*合意率：①行うことを推奨する（強い推奨）、②行うことを提案する（弱い推奨）、③行わないことを提案する（弱い推奨）、

			明日への提言
③	④	⑤	
0	0	5.9	本 CQ に対する質の高いエビデンスは不足しているが、尿路上皮癌のなかでも割合の低い腎盂・尿管癌のみに限定した RCT の実施を行うことは困難であり、全尿路上皮癌を対象としたエビデンスを採用することとなった。しかし、腫瘍部位の違いによる免疫療法の治療効果の相違は少なからず存在しうること、また導入化学療法が効果を認めた症例に対して薬剤 modality を変更して維持療法を行うことにより不利益を被る患者が存在しうることを常に念頭におくべきである。以上の点を踏まえると、免疫療法による維持療法の治療効果が高い（もしくは乏しい）患者選択を行う根拠となる研究成果の出現が望まれる。
0	0	5.6	エンホルツマブ ベドチン（enfortumab vedotin : EV）は Nectin-4 を標的とするが、腎盂・尿管癌における Nectin-4 の発現程度に関しては一定の見解を得ていない。その Nectin-4 の発現は薬剤耐性を獲得する過程で上昇することや、必ずしも EV の効果と相関しないことも知られている。今後 EV 治療における Nectin-4 の役割に関して、基礎的検証が望まれる。また実臨床においてはサードラインとなると臨床試験で登録されることのない、全身状態不良の患者の治療機会にも遭遇する。副作用出現時における EV の減量・休薬あるいは再開のタイミング、また免疫チェックポイント阻害薬の晩期副作用との鑑別など、実臨床での経験を集積する必要がある。腎盂・尿管癌における EV 治療の効果および安全性に関して、リアルワールドデータを蓄積した質の高い研究の実施が期待される。

④行わないことを推奨する（強い推奨）、⑤推奨の強さは決定できない（not graded）



文献検索

文献検索式

# 文献検索式

## CQ1 腎盂・尿管癌の診断に尿管鏡下腫瘍生検は推奨されるか？

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Ureteroscopy Biopsy Diagnosis		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	[mh "Ureteral Neoplasms"] OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR ((upper NEAR/2 tract) AND ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2(carcinoma* OR cancer*))))):ti,ab,kw	213
	# 2	[mh "Ureteroscopy"] OR (ureteroscop*:ti,ab,kw)	964
	# 3	[mh "Biopsy"] OR (biops*:ti,ab,kw)	34,479
	# 4	#1 and #2 and #3	6
	# 5	#1 and #2 and #3 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
	# 6	#1 and #2 and #3 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	4
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 4件 (CENTRAL)	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Ureteroscopy Biopsy Diagnosis		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	9,190
	# 2	尿管鏡法/TH or 尿管鏡/AL	2,234
	# 3	(生検/TH or 生検/AL)	233,847
	# 4	#1 and #2 and #3	130
	# 5	(#4) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/20)	88
データベース	医中誌		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 88件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Ureteroscopy Biopsy Diagnosis		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms" [mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab])) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	7,243
	# 2	"Ureteroscopy" [mh] OR ureteroscop* [tiab]	7,076
	# 3	"Biopsy" [mh] OR biops* [tiab]	590,294
	# 4	#1 and #2 and #3	225
	# 5	#4 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/20" [dp])	167
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 167件	

## CQ2 腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術は推奨されるか？

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Laparoscopic nephroureterectomy Robotic nephroureterectomy		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	[mh "Ureteral Neoplasms"] OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR ((upper NEAR/2 tract) AND ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2 (carcinoma* OR cancer*)))))) :ti,ab,kw	213
	# 2	[mh "Nephroureterectomy"] OR (nephroureterectom* :ti,ab,kw)	117
	# 3	([mh "Laparoscopy"] OR [mh "Robotic Surgical Procedures"]) OR ((laparoscop* OR robotic*) :ti,ab,kw)	25,789
	# 4	#1 and #2 and #3	14
	# 5	#1 and #2 and #3 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1
	# 6	#1 and #2 and #3 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	12
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 13件 (CDSR 1件/ CENTRAL 12件)	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Laparoscopic nephroureterectomy Robotic nephroureterectomy		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	9,190
	# 2	腎尿管切除術/TH or 腎尿管切/AL or 腎尿管摘/AL	2,887
	# 3	(腹腔鏡法/MTH or 腹腔鏡下/AL) or (ロボット手術/MTH or ロボット支援/AL)	155,863
	# 4	#1 and #2 and #3	513
	# 5	(#4) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/20)	452
データベース	医中誌		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 452 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Laparoscopic nephroureterectomy Robotic nephroureterectomy		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms" [mh] OR upper tract carcinoma * [tiab] OR upper urinary tract carcinoma * [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract * [tiab] OR upper urinary tract * [tiab]) AND (transitional cell carcinoma * [tiab] OR urothelial carcinoma * [tiab] OR urothelial cancer * [tiab]))	7,243
	# 2	"Nephroureterectomy" [mh] OR nephroureterectom * [tiab]	3,529
	# 3	"Laparoscopy" [mh] OR "Robotic Surgical Procedures" [mh] OR laparoscop * [tiab] OR robotic * [tiab]	191,750
	# 4	#1 and #2 and #3	470
	# 5	#4 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/20" [dp])	398
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 398 件	

### CQ3 腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Neoadjuvant therapy Adjuvant therapy Gemcitabine plus cisplatin Gemcitabine plus carboplatin Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin dose-dense MVAC		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	[mh "Ureteral Neoplasms"] OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR ((upper NEAR/2 tract) AND ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2(carcinoma* OR cancer*))))):ti,ab,kw	213
	# 2	(([mh "Neoadjuvant Therapy"] OR [mh "Chemotherapy, Adjuvant"]) OR (((neoadjuvant OR adjuvant) NEAR/3 chemotherap*) :ti,ab,kw)	16,645
	# 3	[mh "Vinblastine"] OR [mh "Methotrexate"] OR [mh "Doxorubicin"] OR [mh "Carboplatin"] OR [mh "Cisplatin"]	14,306
	# 4	(vinblastine OR methotrexate OR doxorubicin OR carboplatin OR cisplatin OR gemcitabine OR adriamycin) :ti,ab,kw	41,636
	# 5	#2 or #3 or #4	53,965
	# 6	#1 and #5	103
	# 7	#1 and #5 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
	# 8	#1 and #5 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	97
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 97件 (CENTRAL)	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Neoadjuvant therapy Adjuvant therapy Gemcitabine plus cisplatin Gemcitabine plus carboplatin Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin dose-dense MVAC		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@ 尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	9,190
	# 2	ネオアジュバント療法/TH or アジュバント化学療法/TH or アジュバント/AL or adjuvant/AL	80,013
	# 3	(Vinblastine/TH or vinblastine/AL) or (Methotrexate/TH or methotrexate/AL) or (Doxorubicin/TH or doxorubicin/AL) or (Carboplatin/TH or carboplatin/AL) or (Cisplatin/TH or cisplatin/AL) or (Gemcitabine/TH or gemcitabine/AL) or (Doxorubicin/TH or adriamycin/AL)	115,459
	# 4	#2 or #3	177,390
	# 5	(腎尿管切除術/MTH or 腎尿管全/AL) or (膀胱切除/MTH or 膀胱部分/AL)	7,531
	# 6	#1 and #4 and #5	182
	# 7	(#6) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/20)	160
	データベース	医中誌	
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 160 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Neoadjuvant therapy Adjuvant therapy Gemcitabine plus cisplatin Gemcitabine plus carboplatin Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin dose-dense MVAC		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms" [mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	7,243
	# 2	"Neoadjuvant Therapy" [mh] OR "Chemotherapy, Adjuvant" [mh] OR neoadjuvant chemotherap* [tiab] OR adjuvant chemotherap* [tiab]	85,615
	# 3	"Vinblastine" [mh] OR "Methotrexate" [mh] OR "Doxorubicin" [mh] OR "Carboplatin" [mh] OR "Cisplatin" [mh] OR "gemcitabine" [nm]	168,041
	# 4	vinblastine* [tiab] OR methotrexate* [tiab] OR doxorubicin* [tiab] OR carboplatin* [tiab] OR cisplatin* [tiab] OR gemcitabine* [tiab] OR adriamycin* [tiab]	193,699
	# 5	#2 or #3 or #4	307,365
	# 6	#1 and #5	656
	# 7	#6 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/20" [dp])	514
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 514件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Nivolumab		
検索式 (検索画面のコピー。各件数を残す。)	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL or 進行性/AL or 転移性/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	10,558
	# 2	("Nivolumab"/TH or "Nivolumab"/AL or ニボルマブ/AL)	7,880
	# 3	#1 and #2	35
	# 4	(#3) and (PDAT=2006/1/1:2022/04/20)	35
データベース	医中誌		
Limits (言語)	指定なし		
Limits (ヒト)	指定なし		
検索実行日	2022/4/20	件数 35 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Nivolumab		
検索式 (検索画面のコピー。各件数を残す。)	# 1	"Ureteral Neoplasms"[mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab] OR advanced* [tiab] OR metastatic* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	11,705
	# 2	"Nivolumab"[nm] OR Nivolumab* [tiab]	7,941
	# 3	#1 and #2	141
	# 4	#3 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/04/20" [dp])	141
データベース	PubMed		
Limits (言語)	指定なし		
Limits (ヒト)	指定なし		
検索実行日	2022/4/20	件数 141 件	

## CQ4 腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に膀胱内注入療法は推奨されるか？

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Intravesical therapy Bacille Calmette-Guérin Pirarubicin Mitomycin C Nephroureterectomy Intravesical recurrence		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	[mh "Ureteral Neoplasms"] OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR ((upper NEAR/2 tract) AND ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2 (carcinoma* OR cancer*))))):ti,ab,kw	213
	# 2	([mh "Nephroureterectomy"] OR [mh "Cystectomy"]) OR ((nephroureterectom* OR cystectom*):ti,ab,kw)	1,784
	# 3	([mh "Administration, Intravesical"] OR [mh "BCG Vaccine"] OR [mh "Mitomycin"]) OR ((intravesical* OR intracavit* OR bcg OR "Bacille Calmette-Guerin" OR pirarubicin* OR "mitomycin c"):ti,ab,kw)	6,121
	# 4	#1 and #2 and #3	44
	# 5	#1 and #2 and #3 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1
	# 6	#1 and #2 and #3 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	41
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 CDSR 1件 CENTRAL 41件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Intravesical therapy Bacille Calmette-Guérin Pirarubicin Mitomycin C Nephroureterectomy Intravesical recurrence		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	9,190
	# 2	(腎尿管切除術/MTH or 腎尿管全/AL) or (膀胱切除/MTH or 膀胱部分/AL)	7,531
	# 3	(膀胱内投与/TH or 膀胱内/AL) or (BCG/AL or BCG ワクチン/TH or "BCG Intravesical (Japan)"/TH) or (Pirarubicin/TH or ピラルビシン/AL) or (Mitomycin/TH or マイトマイシン C/AL)	25,064
	# 4	#1 and #2 and #3	215
	# 5	(#4) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/20)	185
データベース	医中誌		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 185 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Intravesical therapy Bacille Calmette-Guérin Pirarubicin Mitomycin C Nephroureterectomy Intravesical recurrence		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms"[mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	7,243
	# 2	"Nephroureterectomy" [mh] OR "Cystectomy" [mh] OR nephroureterectom* [tiab] OR cystectom* [tiab]	22,151
	# 3	"Administration, Intravesical"[mh] OR "BCG Vaccine"[mh] OR "pirarubicin"[nm] OR "Mitomycin"[mh]	35,213
	# 4	intravesical* [tiab] OR intracavitar* [tiab] OR bcg [tiab] OR Bacille Calmette-Guerin* [tiab] OR pirarubicin* [tiab] OR mitomycin c* [tiab]	55,385
	# 5	#3 or #4	65,178
	# 6	#1 and #2 and #5	365
	# 7	#6 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/20" [dp])	308
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/20	件数 308件	

**CQ5 一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してペムブロリズマブは推奨されるか？**

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	[mh "Ureteral Neoplasms"] OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR ((upper NEAR/2 tract) AND ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2 (carcinoma* OR cancer*)))))) :ti,ab,kw	213
	# 2	[mh "Immune Checkpoint Inhibitors"]	40
	# 3	(pembrolizumab* OR ("immune checkpoint" NEXT inhibitor*)) :ti,ab,kw	2,904
	# 4	#2 or #3	2,904
	# 5	#1 and #4	11
	# 6	#1 and #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
	# 7	#1 and #4 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	11
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/14	件数 11件 (CENTRAL)	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	9,175
	# 2	(Pembrolizumab/TH or pembrolizumab/AL or ペムブロリズマブ/AL)	4,127
	# 3	免疫チェックポイント阻害剤/TH or 免疫チェックポイント/AL or "Immune Checkpoint"/AL	5,873
	# 4	#2 or #3	8,622
	# 5	#1 and #4	219
	# 6	(#5) and (PDAT=2006/1/1:2022/2/14)	219
データベース	医中誌		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/14	件数 219 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Pembrolizumab		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms"[mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab] OR advanced* [tiab] OR metastatic* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	11,556
	# 2	"pembrolizumab"[nm] OR "Immune Checkpoint Inhibitors"[mh] OR pembrolizumab* [tiab] OR immune checkpoint inhibitor* [tiab]	21,025
	# 3	#1 and #2	612
	# 4	#3 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/14" [dp])	612
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/14	件数 612 件	

## CQ6 一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Avelumab		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	#1	([mh "Ureteral Neoplasms"]) OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR (((upper NEAR/2 tract) OR advanced* OR metastatic*) NEAR/3 ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2 (carcinoma* OR cancer*)))))) :ti,ab,kw	750
	#2	([mh "Immune Checkpoint Inhibitors"]) OR ((avelumab* OR ("immune checkpoint" NEXT inhibit*)) :ti,ab,kw)	1,256
	#3	#1 and #2	83
	#4	#1 and #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1
	#5	#1 and #2 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	82
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 CDSR 1件 CENTRAL 82件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Avelumab		
検索式 (検索画面のコピー。各件数を残す。)	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL or 進行性/AL or 転移性/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	10,440
	# 2	(Avelumab/TH or アベルマブ/AL) or (免疫チェックポイント阻害剤/TH or 免疫チェックポイント/AL or "immune checkpoint"/AL)	6,073
	# 3	#1 and #2	58
	# 4	(#3) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/21)	58
データベース	医中誌		
Limits (言語)	指定なし		
Limits (ヒト)	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 58 件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Avelumab		
検索式 (検索画面のコピー。各件数を残す。)	# 1	"Ureteral Neoplasms"[mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab] OR advanced* [tiab] OR metastatic* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	11,566
	# 2	"Immune Checkpoint Inhibitors"[mh] OR "avelumab"[nm] OR immune checkpoint inhibit* [tiab] OR avelumab* [tiab]	18,006
	# 3	#1 and #2	510
	# 4	#3 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/21" [dp])	510
データベース	PubMed		
Limits (言語)	指定なし		
Limits (ヒト)	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 510 件	

**CQ7 白金製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対してエンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？**

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Enfortumab vedotin		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	([mh "Ureteral Neoplasms"]) OR (((upper NEAR/2 tract) NEXT carcinoma*) OR UTUC OR (((upper NEAR/2 tract) OR advanced* OR metastatic*) NEAR/3 ("transitional cell carcinoma" OR (urotheli* NEAR/2 (carcinoma* OR cancer*)))))) :ti,ab,kw	750
	# 2	enfortumab vedotin:ti,ab,kw	37
	# 3	#1 and #2	29
	# 4	#1 and #2 with Cochrane Library publication date Between Jan 2006 and Feb 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
	# 5	#1 and #2 with Publication Year from 2006 to 2022, in Trials	29
データベース	Cochrane		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 29件 (CENTRAL)	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Enfortumab vedotin		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	(@尿管腫瘍/TH or 腎盂癌/AL or 尿管癌/AL) or ((腎盂/AL or 尿管/AL or 上部尿/AL or 進行性/AL or 転移性/AL) and (移行上皮癌/TH or 移行上皮癌/AL or 尿路上皮癌/AL))	10,440
	# 2	("Enfortumab Vedotin"/TH or "Enfortumab Vedotin"/AL or エンホルツマブベドチン/AL)	18
	# 3	#1 and #2	6
	# 4	(#3) and (PDAT=2006/1/1:2022/02/21)	6
データベース	医中誌		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 6件	

指定キーワード	Upper tract urothelial carcinoma Immune checkpoint inhibitor Enfortumab vedotin		
検索式（検索画面のコピー。各件数を残す。）	# 1	"Ureteral Neoplasms"[mh] OR upper tract carcinoma* [tiab] OR upper urinary tract carcinoma* [tiab] OR UTUC [tiab] OR ((upper tract* [tiab] OR upper urinary tract* [tiab] OR advanced* [tiab] OR metastatic* [tiab]) AND (transitional cell carcinoma* [tiab] OR urothelial carcinoma* [tiab] OR urothelial cancer* [tiab]))	11,566
	# 2	"enfortumab vedotin"[nm] OR enfortumab vedotin* [tiab]	108
	# 3	#1 and #2	76
	# 4	#3 AND ("2006/01/01" [dp] : "2022/02/21" [dp])	76
データベース	PubMed		
Limits（言語）	指定なし		
Limits（ヒト）	指定なし		
検索実行日	2022/2/21	件数 76件	

# アルゴリズム

## ● 腎盂・尿管癌診断のアルゴリズム

II 診断総論

- A. 腎盂・尿管癌を疑う臨床症状
- ・肉眼的血尿
  - ・凝血塊，腫瘍による閉塞症状（側腹部痛など）
- B. 偶発的発見  
（検診・画像検査など）

II 診断総論

膀胱鏡検査  
尿細胞診

下部尿路上皮癌なし

B. 偶発的発見  
の場合

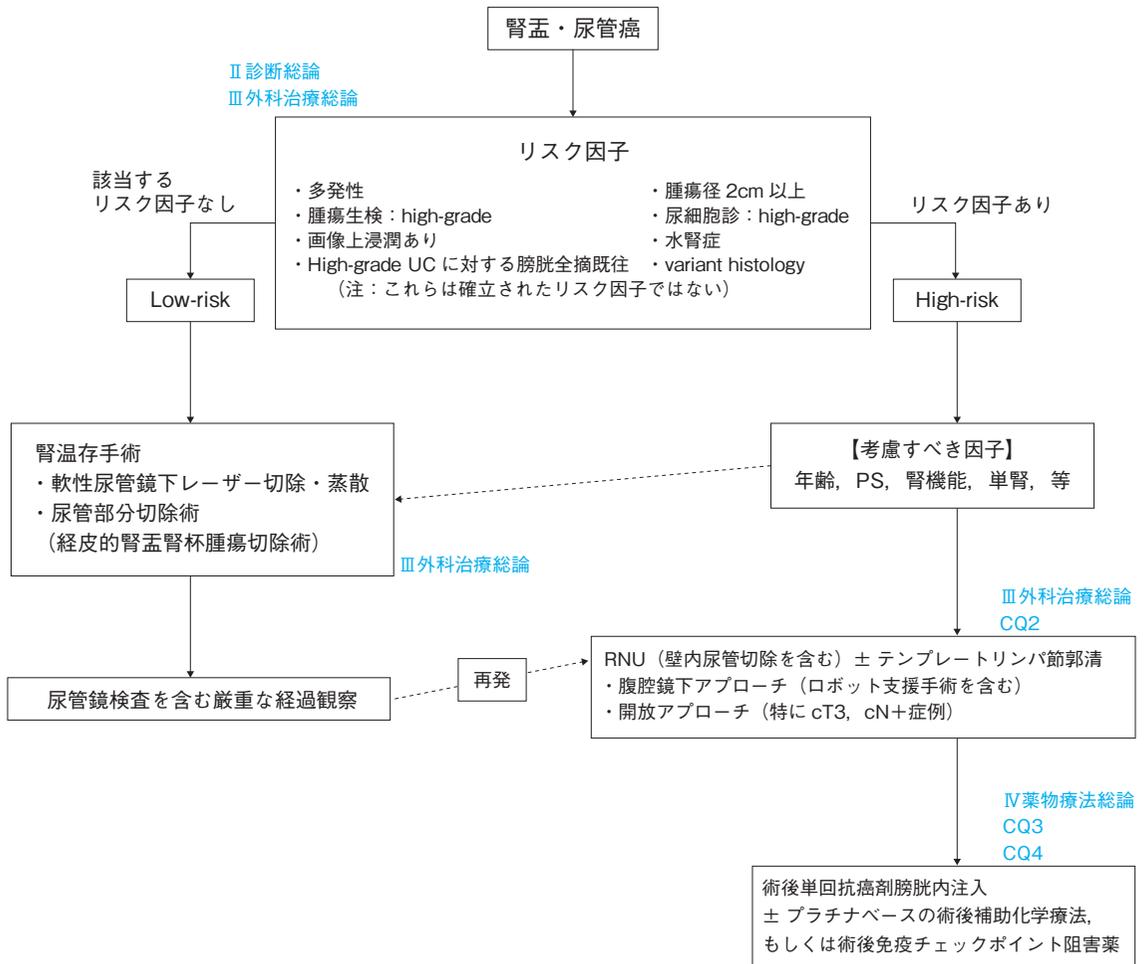
II 診断総論  
CQ1

CT urography  
± 尿管鏡検査（腫瘍生検）  
± 逆行性腎盂尿管造影検査（選択的尿細胞診検査）  
± MRI

腎盂・尿管癌の診断

発見契機の画像によっては，診断に至る場合もある

## ● 外科治療の診断・治療アルゴリズム



RNU : radical nephroureterectomy (腎尿管全摘除術)

UC : urothelial carcinoma (尿路上皮癌)

PS : performance status



I

疫学・病理

## I 上部尿路上皮癌の疫学

上部尿路上皮癌は腎盂・尿管の尿路上皮より発生する悪性腫瘍であるが、同じ尿路上皮から発生する膀胱癌に比し稀であり、全尿路上皮腫瘍の5～10%を占めるとされている<sup>1-3)</sup>。本邦の全国がん登録罹患数・率報告によると、2019年における年齢調整罹患率（人口10万対）は腎盂癌1.4、尿管癌1.2であり、男女別に見ると腎盂癌は男性2.2、女性0.7、尿管癌は男性1.8、女性0.7と男性において約3倍頻度が高い<sup>4)</sup>。また、本邦の人口動態統計によると、腎盂の悪性新生物による死亡数は2010年1,558人、2015年1,976人、2020年2,297人と増加傾向を続けており、尿管の悪性新生物による死亡数も2010年1,593人、2015年1,935人、2020年2,356人と同様に増加傾向を示している<sup>5)</sup>。

上部尿路上皮癌罹患率の人種差比較の報告は限られており、その見解は一致していない<sup>6)</sup>。一方で、バルカン半島特有の風土病として知られるバルカン腎症や、台湾における漢方薬腎症が腎盂・尿管癌の発生に関連することが示されており、上部尿路上皮癌の危険因子に対する曝露環境が地域差の要因であると考えられている<sup>7-9)</sup>。

尿路上皮癌は尿路全体に空間的、時間的に多発する臨床的特徴を有する。上部尿路上皮癌の患者で先行性あるいは同時性に膀胱癌を認める場合も多く、また、上部尿路上皮癌の術後に膀胱癌が発生（膀胱内再発）する頻度も高い<sup>10)</sup>。上部尿路上皮癌や膀胱癌を認めた場合には尿路全体をスクリーニングする必要性がある。

## II 上部尿路上皮癌の病因

喫煙や化学発癌物質の曝露、医薬品、慢性炎症など、数多くの環境因子が上部尿路上皮癌発症の危険因子として報告されている<sup>11)</sup>。喫煙は最も重要な腎盂・尿管癌の危険因子であり、喫煙者は非喫煙者と比べ3倍の発症リスクを有し、過去に喫煙歴を有する患者は2倍、45年以上の長期喫煙歴を有する患者では7.2倍にそのリスクが上昇すると報告されている<sup>12)</sup>。芳香族アミンであるベンジジンや $\beta$ -ナフタレンなどはすでに多くの国で禁止されているが、約7年の曝露と20年程度の潜伏期間の後に腎盂・尿管癌が発生するとされている<sup>13)</sup>。その他、飲料水へのヒ素の混入が台湾やチリの一部地域での上部尿路上皮癌発生に関与しているとの報告もある<sup>14, 15)</sup>。

アリストロキア酸は、喫煙と同様にその発癌への関与が確定的な危険因子であり、腎盂・尿管癌の地域差とも密接に関係する。アリストロキア酸はウマノスズクサ属植物に含まれる成分で、上部尿路上皮癌だけでなく、膀胱癌、腎細胞癌、肝細胞癌、肝

内胆管癌の発生においても危険因子となる<sup>16)</sup>。この植物は伝統的に台湾や中国における漢方薬治療において使用されており、本邦で承認された生薬では問題とならないものの、上記地域での漢方薬腎症と上部尿路上皮癌の発生に関与している<sup>8, 9)</sup>。また、バルカン諸国ではウマノスズクサ属植物由来農業製品の環境汚染により、同地域でのバルカン腎症と上部尿路上皮癌の発生に関与している<sup>17)</sup>。アリストロキア酸は近位尿細管に不可逆的な障害をきたし、慢性間質性腎炎を発症させる<sup>9)</sup>。分子生物学的には、アリストロキア酸の代謝物がアリストラクタム-DNA付加物を形成し、A>T変異を特徴とする変異シグネチャーをきたすことが知られている<sup>18)</sup>。この変異シグネチャーは、アリストロキア酸と無関係な通常の腎盂・尿管癌の変異様式とは異なり、特異的な発癌分子機構の存在を示唆する<sup>19)</sup>。臨床的には、アリストロキア酸関連上部尿路上皮癌は女性に多く発症することも通常の上部尿路上皮癌とは異なり、一方でその生命予後は女性患者の方が男性患者よりも良いという点も特徴的である<sup>20)</sup>。

上部尿路上皮癌は、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）疾患であるリンチ症候群の関連癌である<sup>21)</sup>。リンチ症候群は遺伝性非ポリポーシス大腸癌（Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer：HNPCC）とも呼ばれ、DNA複製時のミスマッチ修復にかかわる遺伝子（ミスマッチ修復遺伝子）である*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、ならびに*PSM2*に生殖細胞系列変異が生じることによってミスマッチ修復タンパクの発現が消失し、大腸癌や子宮体癌などの易罹患状態に至る<sup>22)</sup>。リンチ症候群は上部下部問わず尿路上皮癌の危険因子にもなることが知られており、上部尿路上皮癌の約9%、膀胱癌の約1%でミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異が認められる<sup>23)</sup>。孤発例と診断された上部尿路上皮癌症例のなかにリンチ症候群家系が潜在していることが想定されるが、リンチ症候群のスクリーニングとしてはアムステルダム基準I/IIを満たす、または改訂ベセスダガイドラインがあり、発症年齢、既往歴、家族歴などからスクリーニングを行い、遺伝子検査や遺伝カウンセリングを検討することが望ましい<sup>24, 25)</sup>。

### III 病理

#### 1. 腎盂・尿管癌の病理学的特徴

上部尿路上皮癌の組織型のほとんどは尿路上皮癌が発生するが非尿路上皮癌としては扁平上皮系腫瘍、腺系腫瘍、神経内分泌腫瘍などがあげられる<sup>26)</sup>。

#### 2. 腎盂・尿管癌の尿路上皮癌の亜型と非尿路上皮癌の頻度

上部尿路上皮癌で尿路上皮癌以外に扁平上皮癌、腺癌などが発生することが報告されている。尿路上皮癌成分がない場合にのみ扁平上皮癌、腺癌と診断される<sup>26)</sup>。腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy：RNU）を行った手術検体を用いた検討では、尿路上皮癌に亜型が含まれる頻度は約1～3割程度と報告されている。欧米の多施設検討によるRNUを行った1,648人の患者を対象とした検討では75.8%が尿路

上皮癌成分のみ、9.9%が扁平上皮への分化を伴うもの、4.4%が腺上皮への分化を伴うもの、4.0%が肉腫様、1.9%が微小乳頭状型、1.9%が小細胞癌、0.2%が形質細胞様、3.9%が複数の組織型からなると報告されている<sup>27)</sup>。また別の報告者からは1,610人の患者を対象とし91%が尿路上皮癌成分のみ、5.0%が微小乳頭状型、2.0%が扁平上皮への分化を伴うもの、1.0%が肉腫様、1.0%がその他と報告されている<sup>28)</sup>。本邦からはRNUを行った502人の患者を対象とした検討では88%が尿路上皮癌成分のみ、9.0%が扁平上皮への分化を伴うもの、2.0%が腺上皮への分化を伴うもの、0.4%が肉腫様、0.6%が複数の成分を含むものと報告されている<sup>29)</sup>。亜型と予後に関する関係には議論があるが、一部の亜型では再発率や疾患特異生存率などに影響を与える因子である可能性が指摘されており<sup>30)</sup>、病理診断においてはその存在を明記することが望まれる<sup>26)</sup>。

非尿路上皮癌の頻度は海外のデータベーススタディーの解析からは尿路上皮癌が97%、扁平上皮癌が1.3%、腺癌が0.7%、神経内分泌癌が0.3%、そのほかが0.3%であった<sup>31)</sup>。本邦のがん登録を用いた解析では尿路上皮癌が92.9%、扁平上皮癌が3.4%、腺癌が1.3%、神経内分泌癌が0.4%、そのほかが2.0%であった<sup>32)</sup>。

### 3. 尿路上皮癌の分類と grade

上部尿路上皮癌の分類は膀胱癌と同様に非浸潤性乳頭状尿路上皮癌、尿路上皮内癌、浸潤性尿路上皮癌に分類される<sup>26)</sup>。尿路上皮癌の異型度の評価は腫瘍の構造および細胞異型の程度により低異形度、高異形度の2つに分けられる。尿路上皮内癌ではWHO分類で異形度分類が存在しないことから異形度分類の対象外とされる。浸潤性尿路上皮癌の多くの症例の細胞異型は高異形度であるが稀に低異型度の浸潤性尿路上皮癌症例も存在する。浸潤性尿路上皮癌の異型度評価は浸潤部で評価する。尿路上皮癌の異型度の評価方法として欧州では1973年度版WHO分類に基づく3段階異型度評価方法は現在も中心として用いられており、取扱い規約では併記するとされている<sup>26)</sup>。

### 4. TNM 分類

TNM分類の第8版(2017年版)で、以下の通りである<sup>26, 33)</sup>。

腎盂・尿管癌 の T 分類

- pTx 原発腫瘍の評価が不可能
- pT0 原発腫瘍を認めない
- pTa 乳頭状非浸潤癌
- pTis 上皮内癌
- pT1 粘膜上皮結合織に浸潤する腫瘍
- pT2 筋層に浸潤する腫瘍
- pT3 腎盂 筋層を超えて腎盂周囲脂肪組織または腎実質に浸潤する腫瘍\*
- 尿管 筋層を超えて尿管周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

pT4 隣接臓器または腎臓を超えて腎周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

\*腎盂癌で集合管もしくは尿細管内に腫瘍細胞が間質浸潤を伴わずに進展する症例があり、そのような症例では集合管もしくは尿細管内病変は上皮内癌成分と判定し、腎実質への浸潤を認めた場合のみ pT3 と診断する。

#### 腎盂・尿管癌 の N 分類

NX 領域リンパ節転移の評価が不可能

N0 領域リンパ節転移なし

N1 最大径 2cm 以下の単発性リンパ節転移

N2 最大径が 2cm を超える単発性リンパ節転移、または多発性リンパ節転移

#### 腎盂・尿管癌 の M 分類

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

## IV 腎盂・尿管癌の分子生物学的分類について

近年の分子生物学的研究により、尿路上皮癌は多様性を有する病態であることが明らかとなってきた。遺伝子の発現プロファイルにより規定された分子生物学的分類は膀胱癌で多く報告されてきている。分類法が統一されていないなどの問題があったものの統一した分類方法が構築、提唱されている<sup>34)</sup>。上部尿路上皮癌においても分子生物学的分類が行われている<sup>35, 36)</sup>が、膀胱癌と比較すると高異型度尿路上皮癌において luminal type の頻度が高く、basal type の頻度が低いことなどが報告されている<sup>35)</sup>。また遺伝子発現プロファイルと遺伝子変異のプロファイルから 5 つのタイプに分類されることが報告されており<sup>37)</sup>、今後は膀胱癌と同様に分類方法などが統一され臨床応用されるよう今後の発展、推移に注目していく必要があると考えられる。

### 参考文献

- 1) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update. Eur Urol 79 : 62-79, 2021
- 2) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE and Jemal A : Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 72 : 7-33, 2022
- 3) Miyazaki J and Nishiyama H : Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol 24 : 730-734, 2017
- 4) 厚生労働省 : 全国がん登録 罹患数・率 平成 31 年 (令和元年) 報告 ([https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_toroku.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_toroku.html))
- 5) 厚生労働省 : 人口動態統計 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>)
- 6) Soualhi A, Rammant E, George G, et al : The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma : a systematic review. BMC Urol 21 : 110, 2021
- 7) Jelakovic B, Karanovic S, Vukovic-Lela I, et al : Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. Kidney Int 81 : 559-567, 2012

- 8) Cosyns JP : Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy' : a review of the evidence to date. *Drug Saf* 26 : 33-48, 2003
- 9) Grollman AP : Aristolochic acid nephropathy : Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen* 54 : 1-7, 2013
- 10) Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al : Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 35 : 379-387, 2017
- 11) Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al : Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 104 : 1436-1440, 2009
- 12) McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al : Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 52 : 254-257, 1992
- 13) Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T and Okawa T : Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 2 : 243-248, 1995
- 14) Chang CW, Ou CH, Yu CC, et al : Comparative analysis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma in black-foot disease endemic and non-endemic area. *BMC Cancer* 21 : 80, 2021
- 15) Lopez JF, Fernandez MI and Coz LF : Arsenic exposure is associated with significant upper tract urothelial carcinoma health care needs and elevated mortality rates. *Urol Oncol* 38 : 638.e7-638.e13, 2020
- 16) Rosenquist TA and Grollman AP : Mutational signature of aristolochic acid : Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair (Amst)* 44 : 205-211, 2016
- 17) Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al : Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 12129-12134, 2007
- 18) Hoang ML, Chen CH, Sidorenko VS, et al : Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing. *Sci Transl Med* 5 : 197ra102, 2013
- 19) Hassler MR, Bray F, Catto JWF, et al : Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing : A Systematic Review of the Current Literature. *Eur Urol* 78 : 209-220, 2020
- 20) Xiong G, Yao L, Hong P, et al : Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag Res* 10 : 6627-6639, 2018
- 21) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al : Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96 : 261-268, 2004
- 22) Lynch HT and Lynch J : Lynch syndrome : genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol* 18 : 19S-31S, 2000
- 23) Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, et al : Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol* 42 : 1549-1555, 2018
- 24) Roupret M, Yates DR, Comperat E and Cussenot O : Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 54 : 1226-1236, 2008
- 25) Schneider B, Glass A, Jagdmann S, et al : Loss of Mismatch-repair Protein Expression and Microsatellite Instability in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Clinicopathologic Implications. *Clin Genitourin Cancer* 18 : e563-e572, 2020
- 26) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会編 : 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第2版. 医学図書出版, 東京, 2021
- 27) Rink M, Robinson BD, Green DA, et al : Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 188 : 398-404, 2012
- 28) Zamboni S, Foerster B, Abufaraj M, et al : Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int* 124 : 738-745, 2019

- 29) Sakano S, Matsuyama H, Kamiryo Y, et al : Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephro-ureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol* 20 : 362-368, 2015
- 30) Mori K, Janisch F, Parizi MK, et al : Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy : a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 203 : 1075-1084, 2020
- 31) Deuker M, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, et al : Upper Urinary Tract Tumors : Variant Histology Versus Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 19 : 117-124, 2021
- 32) Nagumo Y, Kawai K, Kojima T, et al : Prognostic impact of non-urothelial carcinoma of the upper urinary tract : Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 28 : 54-60, 2021
- 33) Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C : TNM classification of malignant tumours, 8 ed. Wiley, 2016
- 34) Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al : A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 77 : 420-433, 2020
- 35) Hassler MR, Bray F, Catto JWF, et al : Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing : A Systematic Review of the Current Literature. *Eur Urol* 78 : 209-220, 2020
- 36) De Lorenzis E, Albo G, Longo F, Bebi C, Boeri L and Montanari E : Current Knowledge on Genomic Profiling of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Genes* 12 : 333, 2021
- 37) Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, et al : Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 39 : 793-809, 2021



# II

## 診断

## はじめに

腎盂・尿管癌は、検診や画像検査により偶発的に、あるいは症状を契機として診断される。一般的な症状は、肉眼的血尿、顕微鏡的血尿、凝血塊もしくは腫瘍による閉塞による側腹部痛などである<sup>1)</sup>。これらの症状があれば、まず膀胱鏡検査および尿細胞診検査を施行し、膀胱鏡所見が正常かつ尿細胞診が陽性であれば、腎盂・尿管癌の存在が示唆される。存在診断および深達度診断目的に、CT urography<sup>2)</sup>、軟性尿管鏡検査<sup>3)</sup>、選択的尿細胞診および、MRI<sup>4)</sup>などが広く施行される。EAUガイドラインでは、膀胱鏡、CT urography、軟性尿管鏡検査が強く推奨され、これらの検査で診断に至らなかった場合に、MRIが弱く推奨されている<sup>5)</sup>。

転移のない腎盂・尿管癌に対する標準的治療は、腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy:RNU）である。一方、腫瘍径が小さく、筋層浸潤の所見がなく、かつ生検で低悪性度と診断されている症例に対しては、尿管鏡下腫瘍切除あるいは尿管部分切除による腎温存手術<sup>6)</sup>が、RNUと同等の腫瘍学的アウトカムをもたらす治療オプションとなる。RNUまたは腎温存手術の治療方針選択においては、尿管鏡下生検での悪性度・深達度、画像所見および選択的尿細胞診結果等を組み合わせ総合的に判断することが重要であり<sup>7)</sup>、この目的にリスク分類モデルが提唱されている<sup>5)</sup>。また、近年飛躍的に進歩した網羅的ゲノム解析の結果に基づき、腎盂・尿管癌においても分子学的診断法の確立が今後期待されている。

## I 選択的尿細胞診検査、尿中マーカー検査

尿管カテーテル法により採取した腎盂・尿管尿を用いた選択的尿細胞診検査は、自然排尿による尿細胞診と比較して、癌の検出率が高いことが示されている<sup>8)</sup>。また生検で高悪性度の腎盂・尿管癌と診断された症例において、尿細胞診での高悪性度所見は50%であったのに対し、選択的尿細胞診では90%が高悪性度所見を呈したことが報告されている<sup>9)</sup>。腎盂・尿管尿の採取法としては、ブラッシング法が優れており、91%の癌を検出したと報告されている<sup>10)</sup>。また腎盂・尿管尿の採取に当たっては、検体への影響により診断精度が落ちるため、造影剤注入前に施行することが推奨されている<sup>11)</sup>。

2022年現在、膀胱癌に対して保険適用になっている尿中マーカー検査のなかで、NMP-22（nuclear matrix protein-22）は、腎盂・尿管癌に対しても施行可能である<sup>12)</sup>。

## II 軟性尿管鏡検査

軟性尿管鏡検査では、腎盂・尿管癌の形態、大きさの評価だけでなく、尿管鏡下生検により癌の確定診断が可能である。尿管鏡下生検により、腫瘍の悪性度、深達度も評価できるが、採取できるサンプルの大きさには限りがあり、粘膜下層や筋層のサンプリングも困難であることから、正確な悪性度、深達度診断は困難である<sup>3)</sup>。メタアナリシスによると、尿管鏡下生検で粘膜下組織への浸潤 (cT1 以上) を認めた場合の全摘標本での筋層浸潤 (pT2 以上) の陽性的中率は 94%、また尿管鏡下生検で高悪性度と診断された場合の全摘標本での筋層浸潤 (pT2 以上) の陽性的中率は 60% と報告されており<sup>13)</sup>、尿管鏡下生検での cTa 所見および低悪性度が、腎温存手術の適格症例の選別には有用と考えられる。

## III 画像検査

最近では腎盂・尿管癌を強く疑った時に CT urography (CTU) を行うことが推奨される。CTU とは、腎盂・尿管が造影剤で満たされる排泄相の像を含めて、造影前後の薄いスライス厚で尿路を評価する CT 検査のことである。CTU では、横断像の画像データを 3 次元画像処理することで病変と尿路の関係を理解しやすくする。

腎盂・尿管癌の診断について静脈性 (排泄性) 尿路造影法 (intravenous urography : IVU) と CTU で比較した初期の検討では、IVU の感度 75.0 ~ 80.4%、特異度 81.0 ~ 86.0%、正診率 80.8 ~ 84.9% に対し、CTU は感度 93.5 ~ 95.8%、特異度 94.8 ~ 100%、正診率 94.2 ~ 99.6% と有意に癌検出能が高いことが報告された<sup>14, 15)</sup>。最近の CTU による腎盂・尿管癌の検出に関するメタアナリシスでも、統合された感度が 92%、特異度が 95% と安定した値が報告されている<sup>2)</sup>。

また、CTU は IVU と比べて、重度の水腎症症例においても閉塞部位を容易に同定できる<sup>14)</sup>、内腔の所見のみならず尿路壁や壁外の情報が得られ病期診断が可能<sup>16, 17)</sup>、といった利点を有する。以上より、腎盂・尿管癌が強く疑われる症例では CTU が第一に行うべき検査と考えられる<sup>5)</sup>。顕微鏡的血尿に関しては、メタアナリシスで CTU による腎盂・尿管癌の検出率が 0.02% と低いこともあり、50 歳以上でリスクファクターを有する場合に限って CTU を用いるべきとの意見もある<sup>18)</sup>。

CTU に関して最近活発に議論されている内容としては、検査に伴う被曝がある。初期のデータでは CTU による被曝線量は 15 ~ 35mSv 程度、IVU は 5 ~ 10mSv 程度と有意に差があり<sup>19)</sup>、被曝低減が課題の 1 つである。現在、CTU を勧める対象の再検討や、被曝低減技術に関する議論が盛んに行われている<sup>20, 21)</sup>。CTU の構成を考え直して単純に撮影回数を減らすことも議論が始まっており、排泄相があってもなくても診断能にあまり影響がない<sup>22, 23)</sup> という報告がある一方で、排泄相と実質相の両者が相補的なので両方が必要という報告もみられ<sup>24, 25)</sup>、この点については今後さらなる検討の余地がある。検査対象を適切なものとし、撮影法自体も変化させて診断能

を保ちながら侵襲性を低くする継続的な努力が必要である。

病期診断は、2021年に日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本臨床腫瘍学会より刊行された腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約【第2版】に基づいて行う。T分類に関する基本的な診断方針は以下の通りである。

- ・ T2以下：腎盂・尿管の壁肥厚，あるいは内部に造影欠損像として癌を認める。  
腎盂・尿管壁の外側面は平滑である。
- ・ T3：癌部の腎盂・尿管壁の不整や周囲脂肪組織の毛羽立ち，吸収値の上昇を認める。また腎盂癌では腎実質への浸潤を認める。
- ・ T4：癌と隣接臓器の連続性を認める。また腎盂癌では，腎周囲の脂肪組織への浸潤を認める。

腎盂・尿管癌の病期診断もCTによる評価が基本となるが，診断能の報告は少ない。多列検出器CTでは，筋層浸潤性癌（pT2 ≤）評価の精度は96.6%，周囲臓器への浸潤およびリンパ節転移（pT4あるいはN+）診断の精度は66.6%，病期診断全体の正診率は87.8%と報告されている<sup>26)</sup>。顕微鏡的な腎実質浸潤所見はCTにおいて偽陰性となりやすく，周囲脂肪織の炎症性変化は偽陽性と判断されやすい傾向がある<sup>27)</sup>。周囲脂肪織の索状構造と壁肥厚を評価した論文ではT2以下とT3以上のCTUによる鑑別能は感度87.5%と特異度92.9%との報告もある<sup>28)</sup>。

MRIについては，エビデンスレベルの高い報告はほとんどないが，造影剤を用いない拡散強調像が腎盂癌の腎実質浸潤の診断に有用であることや組織型の悪性と相関することが報告されている<sup>27)</sup>。また，CTUで検出された腫瘍が悪性であることの診断に拡散強調像が有用で，逆行性尿路造影に代わる可能性を示した論文がある<sup>29)</sup>。

## IV リスク分類

腎盂・尿管癌は腫瘍の病期を臨床的に評価することが困難であるため，進行のリスクを層別化して評価することが，腎温存手術や術前化学療法，リンパ節郭清の適応などを判断するのに有用と考えられる。リスク分類やノモグラムは目的に応じてさまざまなものが提唱されているが，確立されたものは存在しない。

腎温存手術の適応の判断を目的としたリスク分類も多種多様のものが作成されているが<sup>5, 30~34)</sup>，多くのモデルに共通した評価項目としては，尿管鏡生検でのgrade，画像での浸潤所見，腫瘍サイズ，腫瘍の多発性があげられる。EAUガイドラインではこれら4項目に加えて，尿細胞診のgrade，術前水腎症の有無，膀胱全摘除術の既往，variant histologyの有無も評価し，1つでもrisk因子があればhigh-risk，残りをlow-riskとしている<sup>5)</sup>。NCCNガイドラインでは先述の4項目に，腫瘍の形状を加えた5項目を評価項目とし，内視鏡的治療の適応の判断基準としている<sup>30)</sup>。しかし，評価項目が多いとその分腎温存手術の適応症例が減るというデメリットがあり，Katayamaらは尿管鏡生検でのGrade，画像所見でのStageだけで構成されたGSモデルを提唱している<sup>31)</sup>。

腎尿管全摘除術の術前の臨床的因子により、筋層浸潤癌や non-organ-confined disease を予測するモデルも複数考案されている<sup>5, 35~39)</sup>。Venkat らは 6,000 人を超える症例のデータから筋層浸潤やリンパ節転移に関与する因子を検討し、年齢、grade、脈管侵襲、腫瘍サイズ、画像でのリンパ節転移所見の有無を基にしたノモグラムを作成している<sup>35)</sup>。これらのモデルは術前化学療法やリンパ節郭清の適応を判断するのに有用である可能性がある。EAU ガイドラインでは先述した high-risk を規定する因子に加え、高齢、経済的困窮、CKD、病変が尿管、結節型の形状、血中バイオマーカーなどを予後に影響を与える因子としてあげている<sup>5)</sup>。

いずれにしても腎盂・尿管癌の診断において、現時点で確立されたりスク分類モデルは存在しないため、今後、前向き研究やしっかりとした validation が行われることが期待される。

## V 分子学的診断

腎盂・尿管癌は比較的稀な疾患であるため、なかなか分子学的な解析がなされず、尿路上皮癌という病理学的特徴から膀胱癌と類似した性質をもつ疾患と扱われることが多かった。しかし、最近になり次世代シーケンサーを利用した網羅的ゲノム解析が行われるようになり、一気に分子学的な理解が進むことになった<sup>40~43)</sup>。現時点で、腎盂・尿管癌の診断において実用化に至った分子学的診断法はないが、その有用性は今後大いに期待されることである。

膀胱癌がさまざまな遺伝子変異を持つヘテロな症例が多いのに対し、腎盂・尿管癌は *TP53*, *MDM2*, *RAS*, および *FGFR3* の変異状態に応じて5つのサブタイプに分類され、それぞれ独立したコホートで大部分が要約されることが明らかになった<sup>40)</sup>。また、これらのサブタイプには影響しないが、*TERT* プロモーター、*KMT2D*, *CDKN2A*, *KDM6A*, *CCND1* などの変異も高頻度である<sup>40, 41)</sup>。臨床学的特徴としては、*TP53/MDM2* の変異を持つサブタイプが予後不良であるのに対し、*FGFR3* の変異を持つサブタイプは予後良好であることが明らかになっている<sup>40, 44)</sup>。また、*FGFR3* の変異を持つ症例には *FGFR3* 阻害薬が有効であることも想定されることから、腫瘍の分子学的診断は治療効果や予後の予測に有用である可能性がある。

さらに、これらの遺伝子異常は腫瘍の検体からだけでなく、尿中の DNA から高い感度・特異度をもって検出されることが明らかにされている<sup>40, 45)</sup>。Fujii らは、尿沈渣から抽出された DNA のシーケンスにより、尿細胞診をはるかに上回る 82.2% の感度と 100% の特異度をもって UTUC を診断できることを明らかにした<sup>40)</sup>。ただし、重症な水腎症のある症例では感度が 50% 程度にまで低下することが判明しており、これらの症例では尿管カテーテル法などで上部尿路尿を採取する必要性に言及している。しかし、このように高い感度・特異度を有することから、原発巣を摘出しない症例でも遺伝子プロファイルを調べることが可能となり、さらには治療後の再発チェックにも有用であることが想定される。今後、尿細胞診に代わる低侵襲な診断ツールと

して実用化されることが期待される。

---

## 参考文献

- 1) Baard J, Cormio L, Cavadas V, et al : Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres : the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol* 31 : 354-362, 2021
- 2) Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al : Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) : a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 38 : 1165-1175, 2020
- 3) Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al : Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 31 : 1696-1700, 2013
- 4) Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al : Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 183 : 1330-1365, 2010
- 5) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update. *Eur Urol* 79 : 62-79, 2021
- 6) Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al : Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma : A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 70 : 1052-1068, 2016
- 7) Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al : Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 184 : 69-73, 2010
- 8) Dev HS, Poo S, Armitage J, Wiseman O, Shah N and Al-Hayek S : Investigating upper urinary tract urothelial carcinomas : a single-centre 10-year experience. *World J Urol* 35 : 131-138, 2017
- 9) Zhang ML, Rosenthal DL and VandenBussche CJ : Upper urinary tract washings outperform voided urine specimens to detect upper tract high-grade urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol* 45 : 700-704, 2017
- 10) Malm C, Grahn A, Jaremko G, Tribukait B and Brehmer M : Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma : how samples are collected matters. *Scand J Urol* 51 : 137-145, 2017
- 11) Messer JC, Terrell JD, Herman MP, et al : Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 31 : 904-908, 2013
- 12) Coskuner E, Cevik I, Ozkan A, Dilliogluligil O and Akdas A : In the cystoscopic follow-up of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma, NMP-22 works for high grades, but unreliable in low grades and upper urinary tract tumors. *Int Urol Nephrol* 44 : 793-798, 2012
- 13) Subiela JD, Territo A, Mercadé A, et al : Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma : Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 46 : 1989-1997, 2020
- 14) Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al : Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 196 : 1102-1109, 2011
- 15) Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC and Chen HW : Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 183 : 48-55, 2010
- 16) Jinzaki M, Kikuchi E, Akita H, Sugiura H, Shinmoto H and Oya M : Role of computed tomography urography in the clinical evaluation of upper tract urothelial carcinoma. *Int J Urol* 23 :

- 284-298, 2016
- 17) Honda Y, Goto K, Sentani K, et al : T categorization of urothelial carcinomas of the ureter with CT : preliminary study of new diagnostic criteria proposed for differentiating T2 or lower from T3 or higher. *AJR Am J Roentgenol* 204 : 792-797, 2015
  - 18) Waisbrod S, Natsos A, Wettstein MS, et al : Assessment of Diagnostic Yield of Cystoscopy and Computed Tomographic Urography for Urinary Tract Cancers in Patients Evaluated for Microhematuria : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4 : e218409, 2021
  - 19) Martingano P, Cavallaro MFM, Bozzato AM, Baratella E and Cova MA : CT Urography Findings of Upper Urinary Tract Carcinoma and Its Mimickers : A Pictorial Review. *Medicina (Kaunas)* 56 : 705, 2020
  - 20) Juri H, Matsuki M, Inada Y, et al : Low-dose computed tomographic urography using adaptive iterative dose reduction 3-dimensional : comparison with routine-dose computed tomography with filtered back projection. *J Comput Assist Tomogr* 37 : 426-431, 2013
  - 21) Shuman WP, Mileto A, Busey JM, Desai N and Koprowicz KM : Dual-Energy CT Urography With 50% Reduced Iodine Dose Versus Single-Energy CT Urography With Standard Iodine Dose. *AJR Am J Roentgenol* 212 : 117-123, 2019
  - 22) Metser U, Goldstein MA, Chawla TP, Fleshner NE, Jacks LM and O'Malley ME : Detection of urothelial tumors : comparison of urothelial phase with excretory phase CT urography--a prospective study. *Radiology* 264 : 110-118, 2012
  - 23) Rud E, Galtung KF, Lauritzen PM, Baco E, Flatabø T and Sandbæk G : Examining the upper urinary tract in patients with hematuria-time to revise the CT urography protocol? *Eur Radiol* 30 : 1664-1670, 2020
  - 24) Takeuchi M, Konrad AJ, Kawashima A, Boorjian SA and Takahashi N : CT Urography for Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : Are Both Nephrographic and Excretory Phases Necessary ? *AJR Am J Roentgenol* 205 : W320-327, 2015
  - 25) Noorbakhsh A, Aganovic L, Vahdat N, Fazeli S, Chung R and Cassidy F : What a difference a delay makes! CT urogram : a pictorial essay. *Abdom Radiol (NY)* 44 : 3919-3934, 2019
  - 26) Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F and Tillich M : Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 16 : 1244-1252, 2006
  - 27) Akita H, Jinzaki M, Kikuchi E, et al : Preoperative T categorization and prediction of histopathologic grading of urothelial carcinoma in renal pelvis using diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 197 : 1130-1136, 2011
  - 28) Honda Y, Goto K, Sentani K, et al : T categorization of urothelial carcinomas of the ureter with CT : preliminary study of new diagnostic criteria proposed for differentiating T2 or lower from T3 or higher. *AJR Am J Roentgenol* 204 : 792-797, 2015
  - 29) Akita H, Kikuchi E, Hayakawa N, et al : Performance of diffusion-weighted MRI post-CT urography for the diagnosis of upper tract urothelial carcinoma : Comparison with selective urine cytology sampling. *Clin Imaging* 52 : 208-215, 2018
  - 30) Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al : NCCN Guidelines® Insights : Bladder Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 20 : 866-878, 2022
  - 31) Katayama S, Mori K, Schuettfort VM, et al : Accuracy and Clinical Utility of a Tumor Grade- and Stage-based Predictive Model in Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus* 8 : 761-768, 2022
  - 32) Foerster B, Abufaraj M, Matin SF, et al : Pretreatment Risk Stratification for Endoscopic Kidney-sparing Surgery in Upper Tract Urothelial Carcinoma : An International Collaborative Study. *Eur Urol* 80 : 507-515, 2021
  - 33) Marcq G, Foerster B, Abufaraj M, et al : Novel Classification for Upper Tract Urothelial Carcinoma to Better Risk-stratify Patients Eligible for Kidney-sparing Strategies : An International Collaborative Study. *Eur Urol Focus* 8 : 419-497, 2022

- 34) Ma R, Xia H, Qiu M, et al : A Diagnostic Nomogram of Pathologic Grade for Preoperative Risk Stratification in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Med Insights Oncol* 14 : 1179554920927662, 2020
- 35) Venkat S, Khan AI, Lewicki PJ, Borregales L and Scherr DS : Novel nomograms to predict muscle invasion and lymph node metastasis in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 40 : 108.e11-108.e17, 2022
- 36) Yoshida T, Kobayashi T, Kawaura T, et al : Development and external validation of a preoperative nomogram for predicting pathological locally advanced disease of clinically localized upper urinary tract carcinoma. *Cancer Med* 9 : 3733-3741, 2020
- 37) Petros FG, Qiao W, Singla N, et al : Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 37 : 292.e1-292.e9, 2019
- 38) Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, et al : Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 109 : 77-82, 2012
- 39) Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, et al : Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 184 : 453-458, 2010
- 40) Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, et al : Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 39 : 793-809.e8, 2021
- 41) Robinson BD, Vlachostergios PJ, Bhinder B, et al : Upper tract urothelial carcinoma has a luminal-papillary T-cell depleted contexture and activated FGFR3 signaling. *Nat Commun* 10 : 2977, 2019
- 42) Su X, Lu X, Bazai SK, et al : Comprehensive integrative profiling of upper tract urothelial carcinomas. *Genome Biol* 22 : 7, 2021
- 43) Moss TJ, Qi Y, Xi L, et al : Comprehensive Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 72 : 641-649, 2017
- 44) Bagrodia A, Cha EK, Sfakianos JP, et al : Genomic Biomarkers for the Prediction of Stage and Prognosis of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 195 : 1684-1689, 2016
- 45) Hayashi Y, Fujita K, Matsuzaki K, et al : Diagnostic potential of TERT promoter and FGFR3 mutations in urinary cell-free DNA in upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 110 : 1771-1779, 2019

## Column 1 膀胱癌と腎盂・尿管癌 同じもの？ 似て非なるもの？

膀胱癌も腎盂・尿管癌もともに尿路上皮癌を主体としており、組織像もまったく同一である。一方で、腎盂・尿管癌に比較して膀胱癌ではリンチ症候群における発生頻度が低いなど、両者には臨床病理学的にいくつか異なる点がある。膀胱癌については先行して遺伝子解析が進んでおり、いくつかの重要な研究が発表されているが<sup>1~4)</sup>、腎盂・尿管癌に関しては少数例の研究にとどまり、膀胱癌との相違を示すには至っていなかった。

最近、本邦から腎盂・尿管癌 199 例の網羅的遺伝子解析の結果が発表され、膀胱癌とのいくつかの相違点が明らかになった<sup>5)</sup>。

まずあげられる点は、著しく変異の多い症例 (hypermutation) が 11 例認められ (5.5%)、うち 8 例でミスマッチ修復遺伝子の異常が認められたということである。このことは膀胱癌では目立たない異常であり、リンチ症候群に腎盂・尿管癌が関連しているということをサポートする所見である。

またこのほか *TP53/MDM2* 変異 (37.7%)、*RAS* 変異 (15.1%)、*FGFR3* 変異 (35.2%) が認められ、上記 hypermutation 症例を合わせると実に 93.5% もの症例がこれらのいずれかに該当した。いずれにも分類されない例 (triple-negative, 6.5%) を含めて、全体としては 5 つの分子病型に分類され、これらの 5 つの群で疾患特異的生存率も有意に異なっていた。このように比較的クリアカットな結果が得られたが、この点も膀胱癌とは趣を異にしているように思われる。

腎盂・尿管癌に多い遺伝子異常としては *KMT2D*、*RAS* (*HRAS*、*KRAS*、*NRAS*) の変異が多く、膀胱癌では *ERBB2* の変異が多かった。さらに、腎盂癌と尿管癌の間でも、前者では *RAS* (*HRAS*、*KRAS*、*NRAS*)、*TERT* プロモーター、*KDM6A* の変異が多く、後者では *KMT2D* の変異や hypermutation 症例が多いという結果が報告された。このように部位別で変異のプロファイルが異なっていることも明らかにされた。

今回の腎盂・尿管癌の網羅的な解析ではこの他にも数多くの知見が得られたが、他のコホートでの検証が必要かも知れない。腎盂癌・尿管癌と膀胱癌を巡る臨床上の解決すべき問題は山積しており、分子生物学的な観点からのさらなる研究が必要と思われる。

## 参考文献

- 1) Guo G, Sun X, Chen C, et al : Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. *Nat Genet* 45 : 1459-1463, 2013
- 2) Hurst CD, Alder O, Platt FM, et al : Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in *KDM6A* mutation frequency. *Cancer Cell* 32 : 701-715.e7, 2017
- 3) Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al : Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *Eur Urol* 72 : 952-959, 2017
- 4) Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al : Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171 : 540-556.e25, 2017
- 5) Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, et al : Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 39 : 793-809.e8, 2021

膀胱癌の診断においては、膀胱鏡と尿細胞診が必須である。しかし、膀胱鏡は患者の肉体的、精神的負担が大きく、また尿細胞診は特異度が高い反面感度が低いため、膀胱鏡を行うべき対象を選別するための補助診断として、尿中腫瘍マーカーが利用されている。腎盂・尿管癌の診断においては、CT urography, 軟性尿管鏡検査, 選択的尿細胞診などが施行される。軟性尿管鏡検査や選択的尿細胞診検査は膀胱鏡以上に侵襲的であるため、それらを行うべき患者を選別するために、尿中腫瘍マーカーを利用する意義は高いと考えられる。

現在、保険収載されている膀胱癌の尿中腫瘍マーカーには、尿中 NMP22, 尿中 BTA, 尿中 CK8-18, 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 検査等がある。尿中 NMP22 と尿中 CK8-18 は、顕微鏡的血尿があり膀胱癌が強く疑われる患者の初期診断に用いられ、尿中 BTA は膀胱癌が確定している患者の術後経過観察に用いられる。FISH 検査 (UroVysion<sup>®</sup>) は、尿中細胞の遺伝子異常を検出する診断法であり、膀胱上皮内癌と診断された患者における、術後再発モニタリングに保険適用が認められている。現在、これらの検査の中で、適応疾患として腎盂・尿管癌が明記されているものは尿中 NMP22 のみである。

腎盂・尿管癌の診断においても、尿細胞診は、特異度は高い (54 ~ 100%) ものの感度が低い (11 ~ 71.1%) 点が課題である。FISH 検査は、尿細胞診と比較して感度が高く (35 ~ 85.7%), 特異度は同等 (80 ~ 100%) である。また、尿中 NMP22 も同等の感度 (70 ~ 70.5%), 特異度 (43.2 ~ 92%) を持つとされている<sup>1)</sup>。

腎盂・尿管癌の診断を目的とした尿中腫瘍マーカー検査を、腎盂尿管尿で行うべきか膀胱尿でよいかについては定まっていない。腎盂尿管尿による尿細胞診および尿中腫瘍マーカー (FISH, NMP22) の結果を、膀胱尿でのそれらの検査結果と比較した研究においては、腎盂尿管尿での検査は感度が高いものの特異度が低かった。腎盂尿管尿の偽陽性率を上昇させた (特異度を下げた) 要因は、膀胱癌の併存であった<sup>2)</sup>。

このように、腎盂・尿管癌の診断においても、今後尿中腫瘍マーカーがさらに活用されることが期待される。

#### 参考文献

- 1) Białek Ł, Bilski K, Dobruch J, et al : Non-Invasive Biomarkers in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma-A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 14 : 1520, 2022
- 2) Bier S, Hennenlotter J, Esser M, et al : Performance of Urinary Markers for Detection of Upper Tract Urothelial Carcinoma : Is Upper Tract Urine More Accurate than Urine from the Bladder ? *Dis Markers* 2018 : 5823870, 2018

画像検査，尿細胞診検査にて診断が不十分な場合に限り，尿管鏡下腫瘍生検を実施することを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C（弱い）

### 解説

腎盂・尿管癌が疑われるも，画像検査，尿細胞診にて診断が不十分な場合，尿管鏡下腫瘍生検が行われる<sup>1)</sup>。Guarnizoらは，45例の尿管鏡下腫瘍生検により，40例(89%)で尿路上皮癌の確定診断ができ，6箇所以上生検することで，全例で確定診断できたと報告している<sup>2)</sup>。またTakaoらは，画像検査陽性，尿細胞診陰性の症例では，尿管鏡下腫瘍生検にて60%に腫瘍を認め，画像検査，尿細胞診両方陰性の症例でも，尿管鏡下腫瘍生検にて6.5%に腫瘍を認めたと報告している<sup>3)</sup>。画像検査，尿細胞診にて診断が不十分な症例においても，尿管鏡下腫瘍生検は有用であると考えられる。

尿管鏡下腫瘍生検の正診率についてのメタアナリシスでは，low-grade腫瘍における生検のGradeと摘出標本のGradeの一致率は66%，high-grade腫瘍における一致率は97%であり，high-grade腫瘍におけるGradeの正診率が高いと報告している<sup>4)</sup>。Margolinらは，高齢，尿管鏡下腫瘍生検high-grade，生検のcT1が，摘出標本の筋層浸潤を予測するそれぞれ独立した因子であり，尿管鏡下腫瘍生検high-gradeかつcT1症例における筋層浸潤診断の陽性的中率が86%であったと報告している<sup>5)</sup>。Brienらは，術前水腎症，尿管鏡下腫瘍生検high-grade，尿細胞診の3つがすべて陽性である症例において，筋層浸潤診断の陽性的中率は89%であり，画像診断，尿細胞診も組み合わせて筋層浸潤を予測することを報告している<sup>6)</sup>。また，Moriらは，尿管鏡下腫瘍生検と摘出標本のstageを検討した603症例の内，一致したのは208症例(34.5%)のみで，359症例(59.5%)がunderstagingであり，尿管鏡下腫瘍生検のstageのみでは病期診断は難しいとしている<sup>7)</sup>。

尿管鏡下腫瘍生検では，腫瘍の播種による膀胱内再発が増加することが懸念される。Sharmaらは，腎盂・尿管癌に腎尿管全摘除術(radical nephroureterectomy：RNU)を行った834例を，①尿管鏡検査も経皮的生検も行っていない群(210症例)，②経皮的生検群(57症例)，③腫瘍生検なしの尿管鏡検査群(125症例)，④尿管鏡下腫瘍生検群(442症例)の4群に分け，膀胱内再発について多変量解析を行ったところ，尿管鏡下腫瘍生検群のみが，尿管鏡検査も経皮的生検も行っていない群に比べ，有意に膀胱内再発が増えると報告している<sup>8)</sup>。一方，Leeらは，自施設と台湾の全民健康保険データベースを用いた解析において，尿管鏡下腫瘍生検によって膀胱内再発は増

えないと報告している<sup>9)</sup>。RNU後の膀胱内再発についてのメタアナリシスでは、13論文について解析を行い、尿管鏡検査により膀胱内再発が有意に増悪することを報告している。サブグループ解析では、腫瘍生検を行わない尿管鏡検査では、膀胱内再発は有意に増加せず、腫瘍生検を併用することが膀胱内再発を増加させる可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。ただ、尿管鏡下生検により膀胱内再発が増加するという論文においても、尿管鏡下腫瘍生検により全生存率、癌特異生存率が増悪するという報告は認めない<sup>8~11)</sup>。

以上より、尿管鏡下腫瘍生検は、腫瘍の診断に有用であるが、膀胱内再発が増加する可能性を認識し、慎重に適応を検討する必要がある。そのため、画像検査、尿細胞診にて診断が不十分な症例においてのみ尿管鏡下腫瘍生検を検討すべきである。尿管鏡下腫瘍生検の適応が限定されることや膀胱内再発の増加も考慮し、推奨の強さは弱いとした。また、本CQの対象となる論文は全て後方視的観察研究であり、エビデンスの確実性はC(弱い)とした。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
11.1% (2名)	88.9% (16名)			

#### 明日への提言

尿管鏡下腫瘍生検は、腎盂・尿管癌の診断だけでなく腎温存手術の適応判断にも重要となるが、膀胱内再発増加という問題点がある。そのため、尿管鏡や尿管鏡下腫瘍生検の適応を改めて見直す必要がある。腫瘍生検せずに確定診断や悪性度を判定する方法として、尿管鏡による5-アミノレブリン酸を用いた光学的診断や共焦点レーザー内視鏡などの新規技術が報告されている。さらに、尿によるLiquid biopsyとして、遺伝子変異やDNAメチル化といったエピジェネティックマーカーを測定し、尿細胞診より高い感度、特異度が報告されている。それらの新規技術と画像診断を組み合わせることで、尿管鏡下腫瘍生検せずに診断できる症例は増えていくと予想される。本CQでは質の高いエビデンスはなく、今後新規診断技術を含んだ前向き研究が望まれており、それに伴い尿管鏡下腫瘍生検の適応を適切に設定することが今後の課題である。

#### 参考文献

- 1) Kikuchi E and Oya M : Clinical practice patterns for upper tract urothelial carcinoma : A nationwide survey in Japan. Jpn J Clin Oncol 46 : 768-774, 2016
- 2) Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, Carlson DL, Vaughan ED and Sosa RE : Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma : Improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 163 : 52-55, 2000
- 3) Takao A, Saika T, Uehara S, et al : Indications for ureteropyeloscopy based on radiographic

- findings and urine cytology in detection of upper urinary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 1087-1091, 2010
- 4) Subiela JD, Territo A, Mercadé A, et al : Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma : Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 46 : 1989-1997, 2020
  - 5) Margolin EJ, Matulay JT, Li G, et al : Discordance between Ureteroscopic Biopsy and Final Pathology for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 199 : 1440-1445, 2018
  - 6) Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al : Preoperative Hydronephrosis, Ureteroscopic Biopsy Grade and Urinary Cytology Can Improve Prediction of Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 184 : 69-73, 2010
  - 7) Mori K, Katayama S, Laukhtina E, et al : Discordance Between Clinical and Pathological Staging and Grading in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 20 : 95.e1-95.e6, 2022
  - 8) Sharma V, Miest TS, Chamie K, Matin SF, Boorjian SA and Potretzke AM : The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy : A Single Institution Series and Updated Meta-analysis. Reply. *J Urol* 206 : 1072, 2021
  - 9) Lee HY, Yeh HC, Wu WJ, et al : The diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy in upper urinary tract urothelial carcinoma is not associated with higher intravesical recurrence. *World J Surg Oncol* 16 : 135, 2018
  - 10) Nowak Ł, Krajewski W, Chorbińska J, et al : The Impact of Diagnostic Ureteroscopy Prior to Radical Nephroureterectomy on Oncological Outcomes in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma : A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 10 : 4197, 2021
  - 11) Liu Z, Zheng S, Li X, et al : Oncologic Outcomes of Patients Undergoing Diagnostic Ureteroscopy Before Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinomas : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 28 : 1316-1325, 2018



# III

## 外科治療

## I 腎尿管全摘除術の適応とアプローチおよび周術期薬物療法

### 1. 腎尿管全摘除術の適応

腎盂・尿管癌の外科的治療の標準術式は腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy：RNU）である。このなかには膀胱壁内尿管（bladder cuff）の切除も含まれている。しかしながらRNU後の慢性腎臓病の進行、腎機能悪化により、特に術後補助化学療法においてシスプラチン不適応となることの問題も指摘され<sup>1, 2)</sup>、可能な症例には腎温存手術を考慮することが勧められている。

そのためにもまずEAUガイドラインではlow-risk, high-riskに分類することが提唱されている<sup>3, 4)</sup>。Low-risk症例は、単発、2cm未満、尿細胞診でhigh-gradeの所見なし、尿管鏡下生検でlow-grade、CTで浸潤所見なし、high-grade尿路上皮癌に対する膀胱全摘除術の既往がない、variant histologyがないをすべて満たすものである。一方でhigh-riskは上記のいずれかがあるものとされている<sup>5)</sup>。Low-riskであれば積極的に腎温存手術を、high-riskであれば根治的治療、すなわちRNUを考慮すべきとされている。しかしhigh-riskであっても片腎症例、高度CKD症例では、腎温存手術を行うことも許容される<sup>5)</sup>。とくに選択された症例に行う下部尿管部分切除術はRNUと比較して同等の癌制御が得られることも報告されている<sup>6)</sup>。

遠隔転移症例を伴う腎盂・尿管癌に対するRNUについてはエビデンスは十分ではないが、化学療法に手術的治療を加えることで化学療法単独に比べて生存期間延長の可能性を示唆する報告がある<sup>7, 8)</sup>。しかしながら具体的な手術適応、手術のタイミングなどはっきりしていないことも多く、現時点では原発巣による症状の緩和としての姑息的適応にとどまっている<sup>5)</sup>。臨床的リンパ節転移症例に対するRNUの適応については現状でははっきりした治療方針は示されていない。しかし膀胱癌同様、術前化学療法を行ってからRNUを施行した症例が、術後に補助化学療法を施行した症例よりも予後が良いことも報告されている<sup>9)</sup>。

### 2. 腎尿管全摘除術のアプローチと膀胱部分切除の方法

High-risk症例に対するRNUの現在の標準的術式は、開放手術である<sup>5, 10)</sup>。低侵襲手術として腹腔鏡手術も広く施行されており<sup>11)</sup>、開放手術とほぼ同等の癌制御が得られるとする報告もある<sup>12, 13)</sup>。しかし唯一のランダム化前向き試験において、pT3の局所進行癌症例においては腹腔鏡手術の生存率が開放手術に比較して劣っていることが示された<sup>14)</sup>。このため現状では、局所進行癌においては開放手術が推奨されている<sup>5)</sup>。近年欧米ではロボット支援手術が普及しており<sup>11, 15)</sup>、2022年から本

邦でも保険収載となり今後普及していくものと思われる。ロボット支援手術についてはまだエビデンスレベルの高いランダム化試験は行われておらず多くが後方視的研究であるが、1つのメタ解析によれば非再発生存期間、全生存期間、膀胱内非再発生存率、断端陽性率、摘出リンパ節数などの癌制御では、開放手術とほぼ同等であることが示されている<sup>16)</sup>。合併症率、輸血率などはロボット支援手術で優れており、より低侵襲性が示されている<sup>16)</sup>。しかしpT3以上の局所進行癌においても開放手術と同等の長期癌制御が得られるのかについては、今後検証が必要である。

また術中の腎の操作により癌細胞の尿路内播種が促され膀胱内再発をきたす可能性があるため、腫瘍部の末梢の尿管を結紮する必要性があるとされている<sup>17)</sup>。Yamashitaらは、腎動静脈結紮や腎周囲剥離前に尿管を早期結紮する方法を単群の前向きコホートとhistorical controlを比較し、腎盂癌においては2年膀胱内非再発率が有意に高いこと(86% vs 64%,  $p=0.025$ )を報告した<sup>18)</sup>。尿管癌では有意差が認められていないものの(61% vs 61%,  $p=0.696$ )、尿管の早期結紮により尿路内播種が予防できることを示唆している。

RNUにおいては膀胱壁内尿管の切除を省略することで術後生存率が低下することが報告されており、確実な切除が必要である<sup>19)</sup>。その方法としては、膀胱を開けて確実に切除する方法(transvesical)、膀胱外から引き抜く方法(extravesical)があるが、extravesicalでは膀胱内再発率が高いことが報告されている<sup>20)</sup>。しかし腹腔鏡手術では縫合まで含めた操作が困難であり、播種などによると思われる非典型的な再発パターンを取ることも報告されている<sup>21)</sup>。そのため完全鏡視下で行うことを目的としてstapler法、pluck法、stripping法などが報告されているが<sup>22)</sup>、膀胱内再発のリスクが高いことが報告されている<sup>20)</sup>。そのため膀胱部分切除は小切開をおき開放下で行うことが標準的とされている<sup>23)</sup>。しかしロボット支援手術では体腔鏡下に壁内尿管まで一塊に切除できるようになり<sup>24)</sup>、膀胱内再発も開放下での壁内尿管切除と変わらないことも報告されている<sup>25)</sup>。

リンパ節郭清もhigh-riskの非転移症例には強く推奨されているが<sup>5)</sup>、詳細は別項で参照されたい。

### 3. 周術期薬物療法

腎盂・尿管癌においてはRNUにより腎機能が低下し、シスプラチン不適応となる可能性があるため<sup>1)</sup>、術前にしっかりと化学療法を行うという考え方は妥当である。実際に術前化学療法により病理学的なdown stage、完全消失が得られる症例があることが報告されている<sup>26, 27)</sup>。2020年にphase 2研究の結果が報告され、14%の症例で完全消失が得られたことも報告されている<sup>28)</sup>。メタ解析によれば、全生存率、癌特異的生存率とも術前化学療法群で手術単独群に比較して改善していることも報告されている<sup>29)</sup>。しかしながらまだランダム化試験の結果がないため、現状では推奨される治療には至っていない<sup>5)</sup>。一方術後補助薬物療法については、ランダム化試験のPOUT研究の結果が報告されている<sup>30)</sup>。pT2-4あるいはリンパ節転移陽性例に対し

てゲムシタピン+シスプラチンあるいはゲムシタピン+カルボプラチンを4サイクル施行した群と経過観察群を比較したものである。3年非再発率は治療群71%、経過観察群46%で有意差が認められた(HR 0.45,  $p=0.0001$ )。リンパ節郭清はわずか26%にしか施行されていないが、高いエビデンスで推奨される治療となった<sup>5)</sup>。別の後方視的研究では、histological variantのうちadenocarcinomaのみが術後補助療法の恩恵を受けるとしている<sup>31)</sup>。また免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブの効果を検証したランダム化試験(CheckMate 274)も報告されている<sup>32)</sup>。腎盂・尿管癌に膀胱癌も含めた筋層浸潤性尿路上皮癌症例に対してニボルマブとプラセボを比較し、50%無病生存期間がニボルマブ群で20.8ヵ月、プラセボ群10.8ヵ月で、ニボルマブの有意な延長効果を認めた(HR 0.70,  $p<0.001$ )。本邦でも2022年より保険収載されている。しかしサブ解析では腎盂・尿管癌におけるニボルマブの優位性が示されておらず、今後の検証が必要である。

#### 4. 膀胱内再発に対する予防治療

RNU後の膀胱内再発は22～47%と報告されている<sup>4, 20)</sup>。そのリスクを減らす目的で、術後の膀胱内薬物注入療法の効果が検証されている。いずれも術後の単回膀胱内注入であるが、マイトマイシンC(MMC)で10%<sup>33)</sup>、ピラルビシン(THP)では1年14.9%、2年で25.3%の再発抑制効果が認められている<sup>34)</sup>。膀胱外溢流のリスクもあり、薬物注入の至適時期なども明らかではないが、EAUガイドラインでは強い推奨がされている<sup>5)</sup>。しかし2022年現在、本邦ではRNU後の薬物注入療法は保険収載されていない。

## II 腎尿管全摘除術におけるリンパ節郭清の適応と治療成績

### 1. 腎盂・尿管癌における所属リンパ節

Kondoらは初めて腎盂・尿管癌の発生部位ごとの転移部位について報告し、その後Matinらもこれを支持する報告を行い、発生部位に対応したリンパ節を郭清するテンプレート郭清の概念が確立された<sup>35, 36)</sup>。すなわち右腎盂/上部尿管癌では、renal hilar, paracaval, retrocaval lymph nodes (83.1%) (一部interaortocaval regionsを含む)、左腎盂/上部尿管癌ではrenal hilarおよびpara-aortic chains (93.4%) (一部interaortocaval, supra hilar, common iliac, aortic bifurcation, retrocaval lymph nodeを含む)、右中部尿管癌ではinteraortocaval lymph nodes (66.7%) (一部para-retrocavalを含む)、左中部尿管癌ではpara-aortic lymph nodes (87.5%) (一部pelvic lymph node)、下部尿管癌では大部分がcommon iliac chain (75%) (一部中枢側および仙骨前面リンパ節を含む)と報告されている<sup>37)</sup>。このように理論的根拠に基づいたテンプレート郭清を行うことにより、真にリンパ節転移の有無を確定しようと思われる。

## 2. 腎盂・尿管癌におけるリンパ節郭清の治療的意義

腎盂・尿管癌に対するRNU時のリンパ節郭清は、ステージング目的には意義があるということと一致している<sup>5, 38)</sup>。しかし治療的意義については確立しているとはいえないのが現状である。

リンパ節郭清による予後改善の影響を検討した臨床試験は存在しない。そのため後ろ向き試験の解析や大規模データベースを用いたシステマティックレビューとメタアナリシスのみが報告され、エビデンスレベルは高くない。多くの後ろ向き試験では、背景因子の異なる郭清群（pN0症例、pN+症例）と非郭清群の予後を後ろ向きに比較することが一般的である。その結果、予後に差はなかったという報告や<sup>39~41)</sup>、全体群では差がなかったがpT2以上の症例ではpN0群は、非施行群より予後良好であったという報告が多い<sup>42~45)</sup>。Kondoらは、腎盂・尿管癌（cN0M0）症例を対象として多施設前向き研究を行い、テンプレート郭清群77名および非郭清症例89名の生存率を比較し、テンプレート郭清は腎盂癌pT2以上症例を対象とした多変量解析にて癌特異的死亡のリスクを下げる有意な独立因子であったが、尿管癌では予後に影響しなかったと報告している<sup>42)</sup>。リンパ節郭清の治療効果は微少転移を切除することである可能性がAbeらの研究から示唆されている<sup>46)</sup>。

現在、high-risk症例をテンプレート郭清群と術前画像診断で診断された腫大リンパ節のみ摘除群に割り付けた第Ⅱ相臨床試験（組み入れ予定数:504例、主要評価項目:3年非再発率）が進行中（NCT03474926）で、2023年に終了予定である。

## 3. 摘出リンパ節数による郭清の評価

リンパ節個数は解剖学的郭清範囲の代理マーカーとして使われることがある。Chooらは摘出リンパ節数増加は癌特異的生存率（Cancer-specific survival: CSS）と有意の相関を認め、とくにpN0症例では全生存期間（overall survival: OS）とも関連していたことを報告した<sup>47)</sup>。またRosignoらは、リンパ節転移診断に必要な最小摘出個数を検討し、ROC解析で術後1つのリンパ節転移（以下pN+）を90%の確率で発見するのに必要な摘出数は13個であり、多変量解析で摘出数9個以上はpN+の予測因子だったと報告している<sup>48)</sup>。一方Kondoらは、テンプレート領域完全郭清は全生存期間の独立予後因子であったが、摘出したLN総数は有意の因子でなかったと報告している<sup>49)</sup>。リンパ節個数は患者により個人差が大きいため絶対的な個数が郭清の完全性を担保するものではなく、リンパ節数が増加する拡大郭清を標準的郭清と比較評価する際、Will Rogers現象（新規治療や手術導入によるstage migrationや見かけ上の予後改善効果）を考慮しなければならない<sup>37)</sup>。

## 4. 手術アプローチによる影響

RNU施行時のリンパ節郭清頻度と摘出リンパ節個数は手術法により大きく異なる。LenisらはNational Cancer Databaseを用いた3,116例のRNU時の手術法とリンパ節郭清施行割合を検討し、ロボット支援手術（41%）、腹腔鏡手術（27%）および開

放手術（35%）の間で有意差があった（ $P < 0.001$ ）と報告している<sup>15)</sup>。また腹腔鏡手術は摘出リンパ節数も有意に少なかった<sup>15)</sup>。Pearceらも National Inpatient Sample 14,059例（うちリンパ節郭清例は全体の15%）を対象とした検討で、ロボット支援手術の郭清頻度は27%で、開放手術（15%）、腹腔鏡手術（10%）に比べ、有意に高かったと報告している<sup>50)</sup>。テンプレート郭清を完全に行うには開放手術がよいという意見もあるが、今後、本邦でもRNUはロボット支援手術が主流になることが予想され、腹腔鏡手術によるリンパ節郭清の意義は限定的であると思われる。

## 5. リンパ節郭清の合併症

Raoらは、20例のリンパ節郭清症例（開放：10、腹腔鏡：4、ロボット支援：6）を前向きに検討し、Clavien分類 Grade I-II：8例、Grade IIIb：1例（持続する乳び漏）を認め、後日再手術が必要だったと報告している<sup>51)</sup>。Kannoらは腹腔鏡手術テンプレート郭清施行88例に関する合併症を傾向スコアマッチ解析で非施行例と比較し、両群間に有意差はなかったものの、乳び漏は14例（16%）に発生し、郭清時の丁寧なクリッピング操作の重要性を指摘している<sup>52)</sup>。またロボット支援手術による郭清では合併症が低くなることも報告されている<sup>50)</sup>。

## 6. リンパ節郭清の適応症例

NCCNガイドラインでは腎盂癌および上中部尿管癌におけるhigh-risk症例（生検病理high-grade UC、腫瘍径 $> 3 \sim 4$ cm、腎実質浸潤例）に対してRNU+所属リンパ節郭清を推奨している<sup>38)</sup>。EAUガイドラインではテンプレートに沿った郭清（テンプレート郭清）は筋層浸潤性腎盂・尿管癌の予後を改善し（エビデンスレベル3）、画像上転移のないすべてのhigh-risk症例（前項を参照）に対して行うべきと述べている（強い推奨）<sup>5)</sup>。腎盂・尿管癌に対するRNU施行時のリンパ節郭清は、エビデンスレベルは高くはないものの、high-risk症例に対してテンプレート郭清を行うべきという意見が一般的である。

# Ⅲ 腎温存手術の適応と治療成績

## 1. 腎温存手術（kidney-sparing surgery：KSS）の適応

前述したようにNCCN<sup>38)</sup>およびEAUガイドライン<sup>5)</sup>による分類により、low-riskとなる症例では両側腎を有する患者でもKSSが選択肢とされ、high-riskでも慢性腎不全患者や単腎患者では考慮されるべきとしている<sup>5, 38)</sup>。この基準となる病理学的診断は主に尿管鏡下生検でなされるが、生検後にRNUを受けた患者では、生検病理でlow-gradeであったが最終病理でhigh-gradeにup-gradingした患者が33～37%存在するため留意が必要である<sup>53, 54)</sup>。

## 2. 腎温存手術の方法

①内視鏡切除（蒸散）術：尿管鏡による経尿道的アプローチにより holmium yttrium-aluminium-garnet (Ho-YAG), Neodymium YAG (Nd-YAG), thulium YAG (Thu-YAG) などを用いたレーザー蒸散で腫瘍を治療する。尿管鏡でのアクセスが困難な腎杯の腫瘍に対しては経皮的アプローチが選択される場合がある。しかし近年の軟性尿管鏡の技術的進歩と腎瘻部への腫瘍細胞播種のリスクのため、減少傾向である<sup>55)</sup>。軟性尿管鏡を使用すると腎盂腎杯部の腫瘍治療も可能である。

②尿管部分切除術：腫瘍近傍に十分な健常組織を付けた尿管部分切除術は同時に所属リンパ節郭清も可能である。下部尿管癌の場合には尿管部分切除後にボアリ法を併用した膀胱尿管新吻合手術が行われることがある。上中部尿管癌の場合、腫瘍の部位によって尿管-尿管吻合や回腸利用による尿管再建術もあるが、いずれもまとまった報告はない。

## 3. 腎温存手術の治療成績

これら KSS については RNU とランダム化比較試験で評価されたことはなくエビデンスレベルは低い。しかしながら諸家によるレトロスペクティブな報告では、適切な症例に実施されれば、RNU の成績に劣らないとされる。Yakoubi らは 1999 年から 2013 年までの 8 つのレトロスペクティブな報告のメタ解析を行った結果、内視鏡切除（蒸散）術 (n=322) と RNU (n=680) の 5 年 CSS では 67～82% 対 64～92% で HR 0.96 (95%CI: 0.47～1.97) で有意差はなかったとしている<sup>56)</sup>。また 5 年全生存率 (OS) は報告により 45～75% 対 58～75% でやや RNU で良好であったが、HR 1.47 (95%CI: 0.70～3.08) で有意差はなかったとした<sup>56)</sup>。しかしながら患者の背景や観察期間が研究間で大きく異なるため解釈には慎重を要する。

Grasso らは自施設の 160 症例での前向きな検討で、low-grade で内視鏡切除（蒸散）術を実施した症例 (n=66) の 5 年 CSS は 87% と良好で、low-grade 症例で RNU を実施した症例 (n=23) の 93% と比べて遜色なかったが、high-grade で合併症などの問題で姑息的に内視鏡切除（蒸散）術を実施した症例 (n=14) では術後 5 年での生存者はいなかったと報告した<sup>57)</sup>。

Fang らは 2007 年から 2015 年までに報告された 11 のレトロスペクティブな報告のメタ解析を行った結果、尿管部分切除術 (n=983) と RNU (n=2,980) の 5 年 CSS では 54～90% 対 64～86% で HR 0.90 (95%CI: 0.73～1.11) で有意差はなかったとしている。また 5 年 OS は報告により 40～72% 対 43～67% であり、HR 0.98 (95%CI: 0.63～1.53) で有意差はなかったとしている<sup>58)</sup>。さらに 5 年の非再発生存率および膀胱内腫瘍非再発率においても有意差はなかったとした<sup>58)</sup>。全体として単発で low-grade, low-stage の症例を尿管部分切除術の適応としている施設が多かった。

Vemana らも 2004 年から 2009 年まで、low-grade かつ筋層非浸潤癌症例 (n=453) に対して実施された内視鏡切除（蒸散）術 (n=153), RNU (n=302) に対して、診断年、年齢、人種、Charlson comorbidity indexなどを考慮した Propensity matched

analysis を行った<sup>59)</sup>。その結果, OS (HR 1.6 (95%CI:1.3 ~ 2.2)), CSS (HR 2.1 (95%CI: 1.0 ~ 4.1)) であり, ともに内視鏡切除 (蒸散) 術群では予後不良であったとしている。しかしこの解析には術前の腎機能が割り付け項目に含まれていなかった。

Seisen らは 2004 年から 2013 年までヨーロッパの 34 施設において, 明らかに限局した下部尿管癌で両側腎を有する患者 (n=304) に実施された内視鏡切除 (蒸散) 術 (n=42), 尿管部分切除術 (n=134), RNU (n=128) をレトロスペクティブに比較した。5 年 CSS はそれぞれ 87.4%, 88.1%, 83.3% で有意差はなく, 5 年 OS もそれぞれ 73.5%, 80.4%, 74.4% で有意差はなかったが, American Society of Anesthesiologists (ASA) Score で補正すると尿管部分切除術と内視鏡切除 (蒸散) 術は OS を改善する独立した予後規定因子であった<sup>60)</sup>。腎機能を温存することが生命予後の改善に繋がることが考えられ, 内視鏡切除 (蒸散) 術後に再発しても, 追加治療により再発病変のマネジメントが可能であることを示している。しかしながら 5 年の局所非再発率は内視鏡切除 (蒸散) 術で 35.7% と RNU の 95.0% や尿管部分切除術の 85.5% と比べて有意に低く, 多変量解析においても内視鏡切除 (蒸散) 術は局所再発に関係する独立した予後不良因子であった<sup>60)</sup>。

#### 4. 腎温存手術後のフォローアップ

長期経過観察を行った検討によると, 内視鏡切除 (蒸散) 術後の非再発率は, 5 年で 53.4%, 10 年で 20.5% と 5 年以降でも再発が起こり得ることが示され, 長期の経過観察が必要であるとされている<sup>61)</sup>。経過観察中, 腫瘍の病期進展等により RNU に至る場合もある。5 年腎温存率は grade 1 腫瘍で 96.4% であるのに対して, grade 3 腫瘍では 20.0% と high-grade の腎盂・尿管癌では腎温存率は有意に低下する<sup>61)</sup>。局所非再発率は low-grade では 52 ~ 74% であったが high-grade では 40 ~ 62% と低かった<sup>62, 63)</sup>。また 5 年癌特異的生存率も low-grade 腫瘍が 81 ~ 100% であるのに対して, high-grade 腫瘍では 53 ~ 86% と予後不良であった<sup>62, 64)</sup>。他にも腫瘍径 2cm 以上, 膀胱癌の前治療歴, また多発腫瘍であることなどが局所再発に関与する因子であったことが報告されている<sup>62, 63)</sup>。しかしながら遠隔転移を起こすことは少なく KSS 後の 5 年非遠隔転移率は low-grade では 94%, high-grade では 86% であったとしている<sup>62)</sup>。また 5 年膀胱内非再発率は 46 ~ 54% であると報告されている<sup>62)</sup>。内視鏡切除 (蒸散) 術後の経過観察のプロトコールで統一されたものはないが, 以上のような再発率の高さを考慮すると, low-risk 症例では膀胱鏡検査と CT urography を 3 ヶ月後, 6 ヶ月後, 以降は年 1 回で 5 年間実施し, 尿管鏡検査は 3 ヶ月後に一度実施することを推奨している。High-risk 症例では膀胱鏡検査, 尿細胞診, CT urography, 胸部 CT を 3 ヶ月後, 6 ヶ月後, 以降は年 1 回で継続実施し, 尿管鏡検査と分腎尿細胞診は 3 ヶ月後と 6 ヶ月後に実施することを推奨している<sup>5)</sup>。

## IV 外科治療アルゴリズムの有用性

よく使われている国際的なガイドラインのリスク階層化アルゴリズムはEAUガイドラインとNCCNガイドラインであり、これらを中心に解説する。

### 1. 術前評価

NCCNガイドラインでは、膀胱鏡検査、逆行性腎盂造影を含む上部尿路画像検査、腫瘍生検を含む尿管鏡検査かつ/または洗浄細胞診、オプションとして尿細胞診をあげている。さらに上部尿路上皮癌の発生頻度が高いリンチ症候群のゲノム検査も推奨している<sup>38)</sup>。一方EAUガイドラインでは、随伴膀胱癌除外目的の膀胱鏡検査 (LE2a, 強い推奨), 病期診断のためのCTU (LE2a, 強い推奨), 腫瘍生検を含む軟性尿管鏡検査 (LE2a, 強い推奨), 選択的細胞診 (LE2a), CTU施行不可の場合, MRIまたは<sup>18</sup>F-FDG PET-CT (弱い推奨)を推奨している<sup>5)</sup>。またNCCNガイドライン同様リンチ症候群のゲノム検査も特に若年発症例, UTUC家族歴のある症例に推奨している<sup>5)</sup>。軟性尿管鏡検査は腎盂尿管の腫瘍形態を含む画像診断および腫瘍生検のみでなく, 選択的洗浄細胞診の検体採取も可能であり, 上部尿路上皮癌など high-grade 腫瘍の診断に有用である。腫瘍生検は摘出検体のサイズを問わず, 腫瘍 grade 診断が可能であり, 手術標本との一致率は90%と報告されている<sup>65)</sup>。病期診断が不正確なことや術後膀胱内再発のリスク上昇 (HR 1.47,  $p < 0.01$ ) などが問題点として指摘されているものの<sup>66)</sup>, 軟性尿管鏡検査と腫瘍生検はいずれのガイドラインでもリスク分類決定の必須検査となっている。

### 2. 代表的なアルゴリズム

#### 1) NCCN ガイドライン<sup>38)</sup>

腫瘍の存在部位と広がり (浸潤度) により治療方針を推奨している。具体的な因子として生検腫瘍 high-grade, 生検時腫瘍広基性形態, 腫瘍径 1.5cm 以上, 画像上浸潤あり (cT3), 多発性のいずれかが該当すれば high-risk 腫瘍と判定される。High-risk 腫瘍の場合, 腫瘍の存在部位を問わず RNU および所属リンパ節郭清は標準治療として推奨されているが, 上部尿管癌では, 内視鏡治療による腎温存手術もオプションとしている。また画像上腎実質浸潤例, 腫瘍サイズ 3cm 以上の大きな腫瘍, 後腹膜リンパ節腫大症例にはネオアジュバント化学療法を推奨している。Low-risk 腫瘍の場合, 腫瘍が小さい場合内視鏡的切除術または尿管部分切除術を推奨するも, 腫瘍が大きい場合は RNU もオプションとしている。下部尿管腫瘍の場合, 尿管部分切除術および膀胱尿管新吻合術, 内視鏡的切除術を推奨している。その他, 両側性 UTUC, 単腎症例, リンチ症候群のような遺伝的背景を有する症例, 腎不全症例は腎温存手術を推奨している。

#### 2) EAU ガイドライン<sup>5)</sup>

リスク階層化による low-risk 群と high-risk 群に分けて治療方針を決定することが

推奨されている。そのための予後因子として多発性，腫瘍サイズ (2cm 以上)，画像診断上局所浸潤あり，生検 / 尿細胞診 high-grade，水腎症，variant histology，high-grade 膀胱癌に対する膀胱全摘除術の既往をあげ (LE3)，これらが1つでも該当する場合，high-risk 症例に分類される。またこれらの因子を利用した局所進行症例や再発の予測は有用であり (LE3)，リスク階層化することを推奨している (弱い推奨)。

### 3. その他のアルゴリズム

腎温存手術可能症例をより正確に選択するために，このほかにもノモグラムや予後予測モデルが提唱されている。

Foerster らは，腫瘍生検後 RNU 施行した 1,214 例の UTUC に対して腎温存手術が可能な症例予測ノモグラムを作成している。多変量解析で pT2 以上または pN+ 症例の予測因子は年齢，生検腫瘍 high-grade，生検時病期 cT1 以上，術前水腎症，腫瘍径，画像上浸潤傾向，生検時広基性形態であり，EAU リスク因子に含まれていた variant histology，腫瘍多発性，膀胱全摘除術の既往は，因子として有意ではなかったと述べている<sup>67)</sup>。Katayama らは，腎温存手術患者を選択するため，560 例の RNU を施行した患者を対象に腫瘍 grade (2004 WHO/ISUP 分類) と T 分類 (2002 AJCC 分類) をベースにしたリスクモデル (GS) を作成した<sup>68)</sup>。驚くべきことに限局性 UTUC (pT1 以下かつ pN0) を予測する多変量解析では EAU，NCCN のリスク因子はすべて有意ではなく，GS モデルは EAU，NCCN モデルと比較し low-risk 群の選別に関して，正確さ (64.1%，52.1%，52.7%)，感度 (49.5%，8.2%，7.1%)，陰性的中率 (60.8，51，51.3%) が最も良好であった。GS，EAU，NCCN モデルを使った腎温存適応患者発見の割合はそれぞれ 35%，6%，4% であり，本モデルは腎温存手術の対象を広げることができるとしている<sup>68)</sup>。Marcq らは，腫瘍生検後に RNU を施行した UTUC 1,214 例を後ろ向きに解析し，腎温存手術適応患者を選択するモデル (low-, intermediate-, high-risk) を作成している<sup>69)</sup>。多変量解析で  $\geq$  pT2 を予測する予後因子は術前局所浸潤性，腫瘍広基性形態，水腎症，尿細胞診または生検 high-grade，診断時高齢，だった。筋層浸潤予測に関する低リスク群に対する中間リスク群および高リスク群のオッズ比はそれぞれ 5.5 (95% CI : 1.3 ~ 24.0,  $p=0.023$ )，12.7 (95% CI : 3.0 ~ 54.5,  $p=0.0006$ ) であり，低リスク群は腎温存の適応であるが，中間リスク群の一部も適応であると結論している<sup>69)</sup>。

---

### 参考文献

- 1) Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al : Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 116 : 2967-2973, 2010
- 2) Singla N, Gayed BA, Bagrodia A, et al : Multi-institutional analysis of renal function outcomes following radical nephroureterectomy and partial ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 33 : 268.e1-7, 2015
- 3) Roupret M, Colin P and Yates DR : A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of

- the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting : low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol* 66 : 181-183, 2014
- 4) Seisen T, Colin P and Rouprêt M : Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol* 12 : 155-166, 2015
  - 5) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : Guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Arnhem, the Netherlands : European Association of Urology ; 2022
  - 6) Colin P, Ouzzane A, Pignot G, et al : Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract : results from a large French multicentre study. *BJU Int* 110 : 1134-1141, 2012
  - 7) Seisen T, Jindal T, Karabon P, et al : Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 71 : 714-718, 2017
  - 8) Moschini M, Xylinas E, Zamboni S, et al : Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer : Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. *Eur Urol Oncol* 3 : 94-101, 2020
  - 9) Shigeta K, Matsumoto K, Ogihara K, et al : Does neoadjuvant chemotherapy have therapeutic benefit for node-positive upper tract urothelial carcinoma? Results of a multi-center cohort study. *Urol Oncol* 40 : 105.e19-105.e26, 2022
  - 10) Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al : Outcomes of radical nephroureterectomy : a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 115 : 1224-1233, 2009
  - 11) Tinay I, Gelpi-Hammerschmidt F, Leow JJ, et al : Trends in utilization, perioperative outcomes and costs for nephroureterectomies in the management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) : a 10-year population-based analysis. *BJU Int* 117 : 954-960, 2016
  - 12) Ni S, Tao W, Chen Q, et al : Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma : a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 61 : 1142-1153, 2012
  - 13) Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, et al : Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma : An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus* 5 : 205-223, 2019
  - 14) Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al : Laparoscopic versus open nephroureterectomy : perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 56 : 520-526, 2009
  - 15) Lenis AT, Donin NM, Faiena I, et al : Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 36 : 9.e1-9.e9, 2018
  - 16) Veccia A, Antonelli A, Francavilla S, et al : Robotic versus other nephroureterectomy techniques : a systematic review and meta-analysis of over 87,000 cases. *World J Urol* 38 : 845-852, 2020
  - 17) Ark JT and Herrell SD : Hinman's atlas of urologic surgery : Open and laparoscopic nephroureterectomy. 4th ed., edited by Smith JA, Howards SS, Preminger GM, Dmochowski RR, editors. Philadelphia, PA, USA : Elsevier ; 2018
  - 18) Yamashita S, Ito A, Mitsuzuka K, et al : Efficacy of early ureteral ligation on prevention of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma : a prospective single-arm multicenter clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 47 : 870-875, 2017
  - 19) Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al : Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur Urol* 57 : 956-962, 2010
  - 20) Xylinas E, Rink M, Cha EK, et al : Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur*

- Urol 65 : 210-217, 2014
- 21) Shigeta K, Matsumoto K, Takeda T, et al : Evaluating the Oncological Outcomes of Pure Laparoscopic Radical Nephroureterectomy Performed for Upper-Tract Urothelial Carcinoma Patients : A Multicenter Cohort Study Adjusted by Propensity Score Matching. *Ann Surg Oncol* 28 : 465-473, 2021
  - 22) Braun AE, Srivastava A, Maffucci F and Kutikov A : Controversies in management of the bladder cuff at nephroureterectomy. *Transl Androl Urol* 9 : 1868-1880, 2020
  - 23) Phe V, Cussenot O, Bitker MO and Roupret M : Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy ? *BJU Int* 108 : 130-138, 2011
  - 24) Veccia A, Carbonara U, Derweesh I, et al : Single-stage Xi<sup>®</sup> robotic radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma : surgical technique and outcomes. *Minerva Urol Nephrol* 74 : 233-241, 2022
  - 25) Pizzighella M, Bruyere F, Peyronnet B, et al : The Management of Distal Ureter During Radical Nephroureterectomy Does Not Influence Bladder Recurrence. *J Endourol* 36 : 77-82, 2022
  - 26) Matin SF, Margulis V, Kamat A, et al : Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 116 : 3127-3134, 2010
  - 27) Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, et al : Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 200 : 68-73, 2018
  - 28) Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al : Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 203 : 690-698, 2020
  - 29) Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T and Bellmunt J : Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma : A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol* 79 : 635-654, 2021
  - 30) Birtle A, Johnson M, Chester J, et al : Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 395 : 1268-1277, 2020
  - 31) Tully KH, Krimphove Md MJ, Huynh MJ, et al : Differences in survival and impact of adjuvant chemotherapy in patients with variant histology of tumors of the renal pelvis. *World J Urol* 38 : 2227-2236, 2020
  - 32) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al : Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 : 2102-2114, 2021
  - 33) O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B and Beard R : Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma : a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 60 : 703-710, 2011
  - 34) Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al : Prospective Randomized Phase II Trial of a Single Early Intravesical Instillation of Pirarubicin (THP) in the Prevention of Bladder Recurrence After Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : The THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 31 : 1422-1427, 2013
  - 35) Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H and Tanabe K : Primary site and incidence of lymph node metastases in urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Urology* 69 : 265-269, 2007
  - 36) Matin SF, Sfakianos JP, Espiritu PN, Coleman JA and Spiess PE : Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. *J Urol* 194 : 1567-1574, 2015

- 37) Goltzman ME, Gogoj A and Ristau BT : The role of lymphadenectomy at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol* 9 : 1860-1867, 2020
- 38) National Comprehensive Cancer Network : Bladder Cancer. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines<sup>TM</sup>). 2022 ; Version2, 2022
- 39) Inokuchi J, Kuroiwa K, Kakehi Y, et al : Role of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer : multi-institutional large retrospective study JCOG1110A. *World J Urol* 35 : 1737-1744, 2017
- 40) Yoo S, You D, Jeong IG, et al : Does lymph node dissection during nephroureterectomy affect oncological outcomes in upper tract urothelial carcinoma patients without suspicious lymph node metastasis on preoperative imaging studies? *World J Urol* 35 : 665-673, 2017
- 41) Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al : A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 75 : 118-124, 2010
- 42) Kondo T, Hara I, Takagi T, et al : Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis : a prospective study. *Int J Urol* 21 : 453-459, 2014
- 43) Furuse H, Matsushita Y, Yajima T, et al : Systematic regional lymph node dissection for upper tract urothelial carcinoma improves patient survival. *Jpn J Clin Oncol* 47 : 239-246, 2017
- 44) Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al : Impact of Lymph Node Dissection on Cancer Specific Survival in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated With Radical Nephroureterectomy. *J Urol* 181 : 2482-2489, 2009
- 45) Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al : Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma : A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 5 : 224-241, 2019
- 46) Abe T, Shinohara N, Muranaka M, et al : Role of lymph node dissection in the treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract : multi-institutional relapse analysis and immunohistochemical re-evaluation of negative lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 36 : 1085-1091, 2010
- 47) Choo MS, Yoo S, Yuk HD, et al : Survival Benefits Based on the Number of Lymph Nodes Removed during Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma : Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 9 : 1933, 2020
- 48) Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, et al : Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology* 74 : 1070-1074, 2009
- 49) Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al : Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract : Impact on patient survival. *Int J Urol* 17 : 848-854, 2010
- 50) Pearce SM, Pariser JJ, Patel SG, Steinberg GD, Shalhav AL and Smith ND : The effect of surgical approach on performance of lymphadenectomy and perioperative morbidity for radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 34 : 121.e15-125.e21, 2016
- 51) Rao SR, Correa JJ, Sexton WJ, et al : Prospective clinical trial of the feasibility and safety of modified retroperitoneal lymph node dissection at time of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 110 : E475-E480, 2012
- 52) Kanno T, Kobori G, Ito K, et al : Complications and their management following retroperitoneal lymph node dissection in conjunction with retroperitoneal laparoscopic radical nephroureterectomy. *Int J Urol* 29 : 455-461, 2022
- 53) Wang JK, Tollefson MK, Krambeck AE, Trost LW and Thompson RH : High rate of pathologic upgrading at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 79 : 615-619, 2012
- 54) Freund JE, Duivenvoorden MJC, Sikma BT, et al : The Diagnostic Yield and Concordance of

- Ureterorenoscopic Biopsies for Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma : A Dutch Nationwide Analysis. *J Endourol* 34 : 907-913, 2020
- 55) Motamedinia P, Keheila M, Leavitt DA, Rastinehad AR, Okeke Z and Smith AD : The Expanded Use of Percutaneous Resection for Upper Tract Urothelial Carcinoma : A 30-Year Comprehensive Experience. *J Endourol* 30 : 262-267, 2016
  - 56) Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al : Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma : a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 40 : 1629-1634, 2014
  - 57) Grasso M, Fishman AI, Cohen J and Alexander B : Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma : a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int* 110 : 1618-1626, 2012
  - 58) Fang D, Seisen T, Yang K, et al : A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 42 : 1625-1635, 2016
  - 59) Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, Vetter JM and Strope SA : Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer : A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. *Urology* 95 : 115-120, 2016
  - 60) Seisen T, Nison L, Remzi M, et al : Oncologic Outcomes of Kidney Sparing Surgery versus Radical Nephroureterectomy for the Elective Treatment of Clinically Organ Confined Upper Tract Urothelial Carcinoma of the Distal Ureter. *J Urol* 195 : 1354-1361, 2016
  - 61) Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, Phipps S, Thomas BG and Tolley DA : Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma : 20-year single-centre experience. *BJU Int* 110 : 1608-1617, 2012
  - 62) Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG and Tolley DA : Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) : systematic review. *BJU Int* 110 : 614-628, 2012
  - 63) Farrow JM, Kern SQ, Gryzinski GM and Sundaram CP : Nephron-sparing management of upper tract urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol* 62 : 389-398, 2021
  - 64) Hasan MN, Roupert M, Keeley F, et al : Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification : long-term results and follow-up. *World J Urol* 37 : 2289-2296, 2019
  - 65) Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, et al : Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 31 : 1696-1700, 2013
  - 66) Sharma V, Miest TS, Juvet TS, et al : The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy : A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol* 206 : 558-567, 2021
  - 67) Foerster B, Abufaraj M, Matin SF, et al : Pretreatment Risk Stratification for Endoscopic Kidney-sparing Surgery in Upper Tract Urothelial Carcinoma : An International Collaborative Study. *Eur Urol* 80 : 507-515, 2021
  - 68) Katayama S, Mori K, Schuettfort VM, et al : Accuracy and Clinical Utility of a Tumor Grade- and Stage-based Predictive Model in Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus* 8 : 761-768, 2022
  - 69) Marcq G, Foerster B, Abufaraj M, et al : Novel Classification for Upper Tract Urothelial Carcinoma to Better Risk-stratify Patients Eligible for Kidney-sparing Strategies : An International Collaborative Study. *Eur Urol Focus* 8 : 491-497, 2022

## Column 3

## 腎尿管全摘除術後の至適経過観察法：必要最低限の膀胱鏡検査の頻度

上部尿路上皮癌は膀胱再発しやすいため、腎尿管全摘除術 (radical nephroureterectomy: RNU) 後は定期的な膀胱鏡検査と尿細胞診検査が必要となる。膀胱鏡検査は侵襲的であり、3ヵ月ごとに年4回受けるのは負担が大きい。再発リスクに応じた適切な間隔は明確にはなっていない。この点について欧州泌尿器科学会 (EAU) ガイドラインと日本人のデータから膀胱鏡検査の頻度を考察する。

①膀胱鏡検査について、EAU ガイドライン<sup>1)</sup>では low-risk 群 (単発、2cm 未満、細胞診で low-grade、生検で low-grade、画像で非浸潤性のすべてを満たす) の場合は、3ヵ月目で陰性であれば9ヵ月目、その後は1年ごとに5年目までを、それ以外の high-risk 群では3ヵ月ごとに2年間、その後は半年ごとに5年目までの検査を弱く推奨している。

## ②腎尿管全摘除術後の膀胱内再発頻度

本邦の腎盂・尿管癌 426 名における術後の膀胱内再発頻度を検討した報告<sup>2)</sup>では1年以内、2年以内、3年以内の累積再発率は18.3%、22.3%、24.6%であり、初期の1年以内に69%の膀胱内再発が集中していた。その後は低下するため、術後早期は定期的な膀胱鏡検査が必要と思われる (図1)。

## ③リスク分類による再発頻度

本邦の腎盂・尿管癌 754 名における術後の膀胱内再発リスクを検討した報告<sup>3)</sup>では、リスク因子数 (①男性、②乳頭状腫瘍、③ pT2 以上、④リンパ脈管侵襲なし) に応じたリスク分類が検査頻度の層別化に有効な可能性を報告している。

以上より、RNU 後の初期1年は再発が多く、リスク分類により適切な頻度を変えられる可能性はあるが、その間隔については明確ではない。現状ではEAUガイドラインの推奨を参考に、個々で検討しなければならない。膀胱鏡に代わる有用なバイオマーカーの開発が必要である。

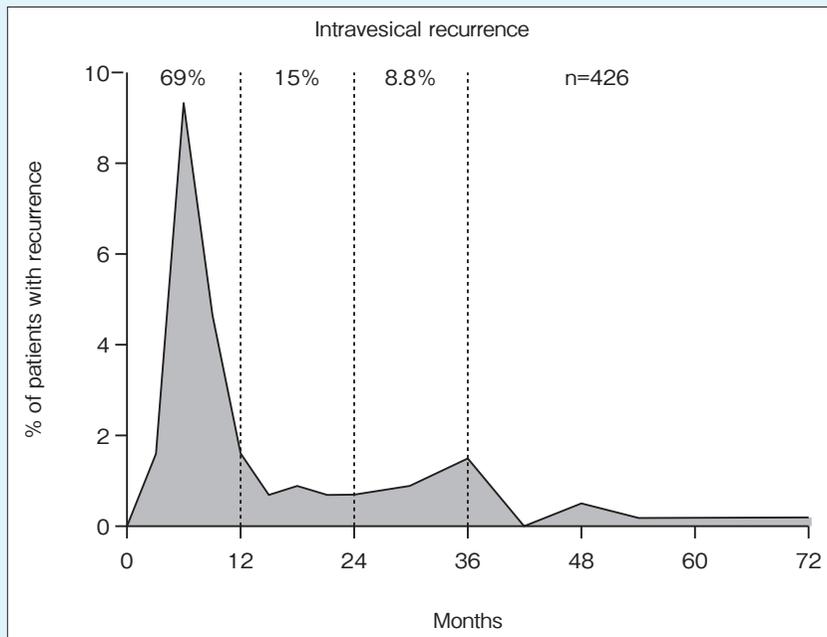


図1 膀胱内再発の頻度 (文献2より引用改変)

## 参考文献

- 1) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update. Eur Urol 79 : 62-79, 2021
- 2) Momota M, Hatakeyama S, Yamamoto H, et al : Risk-stratified surveillance protocol improves cost-effectiveness after radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. Oncotarget 9 : 23047-23057, 2018
- 3) Ishioka J, Saito K, Kijima T, et al : Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. BJU Int 115 : 705-712, 2015

CQ  
2

## 腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術は推奨されるか？

腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術を実施することを提案する。ただし、局所進行性の場合は症例ごとに考慮する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C（弱い）

## 解 説

腎盂・尿管癌に対する外科治療において、腹腔鏡手術と開放手術を比較したシステムティックレビューによると、手術時間は腹腔鏡手術の方が開放手術より長い、出血量、入院期間、周術期合併症率に関しては腹腔鏡手術で開放手術より良好であると報告されている。再発率に関しては、両術式ともほぼ同等の成績であると報告されている<sup>1-3)</sup>。しかしながら、high-grade や pT3/4 の症例においては、開放手術の方が再発が少ないとの報告もある。唯一の無作為化比較試験では、手術時間は両術式に差がなく、出血量、入院期間は腹腔鏡手術で良好であり、再発に関しては、全体としては両術式に有意差は認めないが、high-grade や pT3 の症例に限っては、開放手術の方が再発が少なかったと報告されている<sup>4)</sup>。

ロボット支援手術と開放手術を比較した報告では、手術時間は開放手術と同等、出血量、周術期合併症率、入院期間はロボット支援手術で良好、また、断端陽性率もロボット支援手術で低く、全生存期間、無増悪生存期間は両術式で有意差はないとされている<sup>5, 6)</sup>。腹腔鏡手術と比較した報告では、手術時間、出血量、断端陽性率は両術式とも同等の成績であり、周術期合併症、入院期間はロボット支援手術で良好な成績であった<sup>7-9)</sup>。しかしながら、ロボット支援手術に関しての無作為化比較試験はなく、後方視的研究のみである。

腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy：RNU）においてロボット支援手術や腹腔鏡手術は開放手術と比較して再発率に差がないという報告がほとんどであるが、前述したように、pT3/4 や high-grade の症例では腹腔鏡手術で再発率が高くなるとの報告もある<sup>4, 10)</sup>。要因の1つとしてはリンパ節郭清にあると考えられる。リンパ節郭清は診断的意義があるという見解でおおむね一致している。治療的意義に関しては明確なエビデンスは確立していないが、無作為化比較試験は存在しないが、筋層浸潤が疑われる症例においてはリンパ節郭清が癌特異的生存率を改善させるとの報告もあり<sup>11)</sup>、治療的意義の可能性も示唆されている。リンパ節郭清を各術式で比較した報告では、ロボット支援手術で27～41%、開放手術で15～35%、腹腔鏡手術で10～27%であり、ロボット支援手術で施行割合が最も高く、腹腔鏡手術での施行率が最も低い<sup>12-14)</sup>。腹腔鏡手術でのリンパ節郭清は難易度が高いため、術者の技量に

よって施行の有無を決定されていると考えられる。そのため、開放手術と同等のリンパ節郭清は施行できず、施行割合も低くなり、high stage の症例では再発が開放手術より高くなっている可能性があげられる。一方で、ロボット支援手術はリンパ節郭清の施行割合が高く、摘出個数も他の術式と比較して多い。ロボット支援手術では、腹腔鏡手術より容易に、開放手術より正確に施行できる可能性がある。現在のところ、ロボット支援手術の長期の癌制御（生存率、再発率）は明らかとはなっていないが、high stage の症例に対してもロボット支援手術が有効である可能性もある。今後、他の術式との無作為化比較試験が必要であると考えられる。

RNUにおけるロボット支援手術や腹腔鏡手術と開放手術を比較した無作為化比較試験は前述した1報告のみであり、その他の報告は後方視的研究かシステマティックレビューである。現時点では、ロボット支援手術や腹腔鏡手術の有効性に関するエビデンスの確実性はC（弱い）と判断した。そのため、腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術を実施することを提案する。ただし、局所進行性の場合は症例ごとに考慮する。総合的判断では行うよう弱く推奨することとした。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
11.1% (2名)	83.3% (15名)			5.6% (1名)

#### 明日への提言

ロボット支援手術が本邦でも保険適用となり、今後普及していくと考えられる。

ロボット支援手術に対する質の高いエビデンスは不足しているが、後方視的研究では癌制御に関して開放手術、腹腔鏡手術とはほぼ同等の成績であるとされている。現状では、high stage 症例において開放手術による腎尿管摘出とリンパ節郭清が推奨されている。一方、これまでの後ろ向き研究から、ロボット支援手術はリンパ節郭清に有用である可能性が示唆されている。現在のところ、開放手術とロボット支援手術を比較したランダム化試験はないが、ロボット支援手術の長期の癌制御やhigh stage 症例における有用性に関して、今後ランダム化試験による検証が必要である。

#### 参考文献

- 1) Liu F, Guo W, Zhou X, et al : Laparoscopic versus open nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97 : e11954, 2018
- 2) Piszczek R, Nowak L, Krajewski W, et al : Oncological outcomes of laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper tract urothelial carcinoma : an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol* 19 : 129, 2021
- 3) Liu G, Yao Z, Chen G, Li Y and Liang B : Laparoscopic compared with open nephroureterec-

- tomy in upper urinary tract urothelial carcinoma : A systemic review and a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75 : e14639, 2021
- 4) Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al : Laparoscopic versus open nephroureterectomy : perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 56 : 520-526, 2009
  - 5) Mourmouris P, Argun OB, Tzelvels L, et al : Is robotic radical nephroureterectomy a safe alternative to open approach : The first prospective analysis. *Arch Ital Urol Androl* 93 : 408-411, 2021
  - 6) Zeuschner P, Vollmer SG, Linxweiler J, et al : Robot-assisted versus open radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract : A retrospective cohort study across ten years. *Surg Oncol* 38 : 101607, 2021
  - 7) Trudeau V, Gandaglia G, Shiffmann J, et al : Robot-assisted versus laparoscopic nephroureterectomy for upper-tract urothelial cancer : A population-based assessment of costs and perioperative outcomes. *Can Urol Assoc J* 8 : E695-E701, 2014
  - 8) Veccia A, Carbonara U, Djaladat H, et al : Robotic vs Laparoscopic Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter Propensity-Score Matched Pair “tetrafecta” Analysis (ROBUUST Collaborative Group) . *J Endourol* 36 : 752-759, 2022
  - 9) Ambani SN, Weizer AZ, Wolf JS, He C, Miller DC and Montgomery JS : Matched comparison of robotic vs laparoscopic nephroureterectomy : an initial experience. *Urology* 83 : 345-349, 2014
  - 10) Kim HS, Ku JH, Jeong CW, Kwak C and Kim HH : Laparoscopic radical nephroureterectomy is associated with worse survival outcomes than open radical nephroureterectomy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 34 : 859-869, 2016
  - 11) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update. *Eur Urol* 79 : 62-79, 2021
  - 12) Pearce SM, Pariser JJ, Patel SG, Steinberg GD, Shalhav AL and Smith ND : The effect of surgical approach on performance of lymphadenectomy and perioperative morbidity for radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 34 : 121.e15-121.e21, 2016
  - 13) Lenis AT, Donin NM, Faiena I, et al : Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 36 : 9.e1-9.e9, 2018
  - 14) Kenigsberg AP, Smith W, Meng X, et al : Robotic Nephroureterectomy vs Laparoscopic Nephroureterectomy : Increased Utilization, Rates of Lymphadenectomy, Decreased Morbidity Robotically. *J Endourol* 35 : 312-318, 2021



# IV

## 薬物療法・その他

## はじめに

腎盂・尿管癌に対する薬物療法は、局所治療と全身治療に大別される。局所治療は、Ⅰ腎尿管全摘除術後の膀胱内再発の予防を目的とした膀胱内注入療法、Ⅱ腎温存を目的とした上部尿路注入療法、全身治療は、Ⅲ腎尿管全摘除術前後の周術期補助薬物療法、Ⅳ進行性・転移性腎盂・尿管癌に対する全身薬物療法からなる。免疫チェックポイント阻害薬や抗体-薬物複合体の登場により、特に全身治療の治療方針は大きく変化している。一方で、同じ尿路上皮癌である膀胱癌と比較すると腎盂・尿管癌に対する薬物療法のエビデンスは十分ではない。尿路上皮癌として腎盂・尿管癌と膀胱癌を合わせて施行された臨床試験の結果の解釈には注意が必要である。

## I 腎尿管全摘除術後の膀胱内再発の予防を目的とした膀胱内注入療法

上部尿路癌に対する根治手術後の膀胱内再発は20～50%と高い頻度であり、術後2年以内に認められることが多い<sup>1, 2)</sup>。腎盂・尿管癌からの癌細胞の尿路管腔内播種またはpan-urothelial field defectが原因である<sup>3)</sup>。腎尿管全摘除術(radical nephroureterectomy: RNU)を受けた8,275人を対象としたメタ解析(18の後ろ向き試験)では、2,402人(29%)に膀胱内再発を認めた<sup>3)</sup>。膀胱内再発を予測する有意な因子は、患者特異的因子としては、男性(HR 1.37)、膀胱癌の既往(HR 1.96)および術前の慢性腎臓病(HR 1.87)、腫瘍特異的因子としては、術前尿細胞診陽性(HR 1.56)、尿管癌(HR 1.27)、多発性(HR 1.61)、浸潤癌(pT2-4, HR 1.38)および壊死(HR 2.17)、治療特異的因子としては、腹腔鏡手術(HR 1.62)、膀胱外からの膀胱部分切除(HR 1.22)および断端陽性(HR 1.90)であった。本検討では、従来より推測されていた腫瘍径は膀胱内再発の危険因子ではなかった(HR 1.02, 95%CI: 0.79～1.30, p=0.89)。

RNU後の膀胱内再発を抑制する方法として抗癌剤膀胱内注入療法があり、注入方法として単回投与と複数回投与があげられる。マイトマイシンC(MMC)あるいはピラルビシン(THP)による術後単回膀胱内注入療法の効果を検討したメタ解析では、エビデンスの確実性は弱いながら術後の膀胱内再発が有意に抑制されたことが示されている<sup>4)</sup>。一方、抗癌剤を長期間にわたって予防投与する複数回膀胱内注入療法の有用性についてはエビデンスが不十分である。以上より、EAUガイドライン<sup>1)</sup>では抗癌剤の術後単回膀胱内注入療法が強く推奨されているが、本邦では保険適用外であることに注意が必要である。

## II 腎温存を目的とした上部尿路注入療法

腎盂・尿管癌に対する標準治療は腎尿管全摘除術であるが、腎摘除による腎機能の低下は避けられない。このため、単腎、腎機能低下、両側性などの上部尿路の乳頭状の Ta/T1 腫瘍や CIS 症例に対しては、腎機能温存を目的に BCG や MMC の上部尿路注入療法が行われる。Ta/T1 腫瘍に対して内視鏡的切除術を行った後に再発予防を目的として BCG や MMC の上部尿路注入療法を行った場合の尿路再発率は 39% (0 ~ 61%) と報告されている<sup>5)</sup>。また、上部尿路の CIS に対して治療目的に BCG の上部尿路注入療法を行った場合、84% (55 ~ 100%) の症例で尿細胞診の陰性化が得られている。上部尿路への注入方法は、経皮的腎瘻を介して順行性に注入する方法、尿管カテーテルを留置して逆行性に注入する方法、Double J スtent を留置して膀胱内に注入する方法があるが、最適な方法は決定されていない。また、小規模な後ろ向き研究しかないため BCG や MMC の投与量、投与濃度、投与時間、投与回数などに関しても確立された方法はないのが現状である。最近では、MMC 含有 reverse thermal gel の週 1 回計 6 回の逆行性注入により low-grade の上部尿路上皮癌の 59% の患者で腫瘍の完全消失を認めたことが前向き試験で示されている<sup>6)</sup>。なお、本邦では BCG や MMC の上部尿路注入療法は保険適用外である。

## III 腎尿管全摘除術前後の周術期補助薬物療法

腎盂・尿管癌に対して主治療である腎尿管全摘除術のアウトカムを改善する目的で、周術期補助薬物療法が行われる。

### 1. 術前化学療法

筋層浸潤性膀胱癌に関しては膀胱全摘除術前の M-VAC 療法の有効性を示唆する無作為化比較試験結果に基づいたエビデンスがある<sup>7)</sup>。一方、cT3-4 や cN+ などの再発の高リスクと考えられる腎盂・尿管癌に対しては、膀胱癌と同じ尿路上皮癌であることを理論的根拠として、筋層浸潤性膀胱癌と同様なレジメンで術前化学療法が施行されてきた経緯がある。しかしながら、腎盂・尿管癌を対象に術前化学療法の有効性を検討した無作為化比較試験はなく、前向き試験も極めて限られている。数少ない前向き試験のうち、high-grade の腎盂・尿管癌に対して 2 週ごと 4 サイクルの dose-dense M-VAC (CrCl > 50mL/分の症例) による術前化学療法を行った試験では、14% の症例で病理学的完全奏効 (ypT0N0) が得られた<sup>8)</sup>。811 人を検討したメタ解析では、再発高リスクの腎盂・尿管癌に対する術前化学療法により 11% の症例で ypT0N0M0 が達成され、全生存期間および癌特異的生存期間の HR (95%CI) は、それぞれ、0.44 (0.32 ~ 0.59,  $p < 0.001$ ) および 0.38 (0.24 ~ 0.61,  $p < 0.001$ ) であり、術前化学療法施行群で良好であったことが示されている<sup>9)</sup>。しかしながら、大部分が後ろ向き試験であることに加えて対象症例や化学療法の方法がさまざまであることよ

りEAUガイドライン<sup>1)</sup>では術前化学療法の施行に推奨を与えていない。一方で、腎尿管全摘除術後には腎機能が低下してプラチナ製剤不適応となり、術後補助化学療法の適用が困難になる可能性がある。さらには、ニボルマブによる術後補助療法の効果は、腎盂・尿管癌では術前化学療法施行例でのみ観察されている<sup>10)</sup>。このため、今後は高リスク腎盂・尿管癌に対する術前化学療法の施行の増加が推測されるが、腎盂・尿管癌に対する術前化学療法の有効性に関するエビデンスレベルの高い知見の集積が必須である。

## 2. 術後補助療法

RNU標本の病理学的検討においてpT3以上やpN+などの予後不良な病理所見を呈する症例に対しては術後補助化学療法が考慮されてきた。腎摘除による腎機能の低下により適用が制限される症例があるという欠点がある一方で、病理学的検討により再発高リスクの対象症例を選別し、 $\leq$ pT1pN0症例に対する過剰治療を回避できるとの利点を有する。POUT試験は、術前化学療法を行わずにRNUを施行し、病理学的病期がpT2-4pN0-3M0あるいはpTanyN1-3M0、かつ、GFRが $\geq$ 30mL/分の症例を術後補助化学療法群とサーベイランス群に割り付けて無病生存期間を主要評価項目として検討した第Ⅲ相無作為化比較試験である<sup>11)</sup>。術後90日以内に21日周期の4サイクルの術後補助化学療法が施行され、GFR $\geq$ 50mL/分の症例にはゲムシタビン+シスプラチン(GC療法)が、GFRが30~49mL/分の症例にはゲムシタビン+カルボプラチン(GCarbo療法)が投与された。術後補助化学療法はサーベイランスに比較して無病生存期間を有意に改善した(HR 0.45, 95%CI: 0.30~0.68,  $p=0.0001$ )。また、リアルワールドデータである後ろ向き研究を含めたメタ解析においても、全生存期間、癌特異的生存期間および無病生存期間のHRは、それぞれ、0.77(95%CI: 0.64~0.92,  $p=0.004$ )、0.79(95%CI: 0.69~0.91,  $p=0.001$ )および0.52(95%CI: 0.38~0.70,  $p<0.001$ )であり、術後補助化学療法施行群で良好であった<sup>9)</sup>。エビデンスレベルの高い無作為化試験結果が複数個あることからEAUガイドラインでは、高リスク腎盂・尿管癌症例に対して術後補助化学療法の施行を強く推奨している<sup>1)</sup>。

一方、POUT試験のサブグループ解析では、無病生存期間のHRはGC療法では0.35(95%CI: 0.20~0.61,  $p=0.0002$ )と有意差を認めたが、GCarbo療法では0.66(95%CI: 0.35~1.26,  $p=0.21$ )であった<sup>11)</sup>。サブグループ解析の結果であるが、GFRが30~49mL/分の症例に対するGCarbo療法の有効性は十分ではない可能性がある。さらに、GFRが30mL/分未満の腎機能障害患者や心不全などによりプラチナ製剤による術後補助化学療法の施行が不可能な症例も存在する。

CheckMate 274試験は、筋層浸潤性尿路上皮癌に対する根治手術後の補助薬物治療として、PD-1を阻害する免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブの効果をプラセボのそれと比較した第Ⅲ相無作為化比較試験である<sup>12)</sup>。対象は、シスプラチンを含む術前化学療法施行例では病理所見がypT2-ypT4aあるいはypN+、シスプラチン

を含む術前化学療法未施行例では病理所見が pT3-pT4a あるいは pN+ の症例であり、ニボルマブあるいはプラセボが2週間ごとに最長1年間投与された。主要評価項目の1つである全症例の無病生存期間はニボルマブ群で有意に良好であり（無病生存期間の中央値、ニボルマブ群 20.76 ヶ月、プラセボ群 10.84 ヶ月、HR 0.70, 98.22%CI : 0.55 ~ 0.90,  $p=0.0008$ ）、本邦においては2022年3月にニボルマブによる術後補助薬物療法が保険適用となっている。

CheckMate 274 試験では全症例 709 例のうち膀胱癌 560 例（79%）、腎盂癌が 96 例（13.5%）、尿管癌が 53 例（7.5%）であった<sup>12)</sup>。原発巣ごとの無病生存期間の HR (95%CI) は、膀胱癌では 0.62 (0.49 ~ 0.78) とニボルマブ群で良好であったが、腎盂癌では 1.23 (0.67 ~ 2.23)、尿管癌では 1.56 (0.70 ~ 3.48) であった。以上のように、尿路上皮癌に対するニボルマブ術後補助療法による再発予防効果は、原発部位により異なる可能性がある。

全症例におけるサブグループ解析では術前化学療法施行例の無病生存期間の HR (95%CI) は 0.52 (0.38 ~ 0.71) とニボルマブで良好であったのに対し、術前化学療法未施行例の HR (95%CI) は 0.92 (0.69 ~ 1.21) であったことから<sup>12)</sup>、ニボルマブ術後補助療法の効果は化学療法の先行により増強される可能性がある。腎盂・尿管癌に関しても、無病生存期間を術前化学療法の有無別にさらに層別解析すると、術前化学療法施行群では HR 0.47 (95%CI : 0.12 ~ 1.92)、未施行群では HR 1.47 (95%CI : 0.91 ~ 2.39) であった<sup>10)</sup>。このように膀胱癌に比較してニボルマブの有効性が不良な腎盂・尿管癌であっても、術前化学療法施行例においてはニボルマブ術後補助療法による再発予防効果が得られる可能性がある。しかし、極めて少数例のサブグループ解析であり、結果の解釈には十分注意する必要がある。一方、術前化学療法未施行例に対しては、術後プラチナ製剤による治療が可能な症例に対してはこれらの治療を優先するようニボルマブの添付文書に記載されている<sup>13)</sup>。EAU ガイドラインにおいては、シスプラチン製剤不適応の膀胱癌に対してはニボルマブ術後補助療法が弱く推奨されているのに対して<sup>14)</sup>、腎盂・尿管癌に対する同治療の推奨の記載はなく<sup>1)</sup>、ニボルマブ添付文書にあるように、腎盂・尿管癌においては、術前化学療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行う必要がある<sup>13)</sup>。

## IV 進行性・転移性腎盂・尿管癌に対する全身薬物療法

### 1. 一次治療

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版では、切除不能または転移を有する膀胱癌に対する一次治療として GC 療法を行うことが、推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A として推奨されている<sup>15)</sup>。従来の標準療法であった M-VAC 療法と同等の治療成績を示し、好中球減少、発熱性好中球減少、粘膜炎などの有害事象や治療関連死の頻度が低いことから<sup>16)</sup>、現在は M-VAC 療法に代わって GC 療法が切除不能・転移性膀胱癌の標準療法となっている。一方、M-VAC 療法の治療強度を高めて2週を1サイクル

として施行する dose-dense M-VAC 療法は、4 週を 1 サイクルとして施行する従来の M-VAC 療法よりも切除不能・転移性尿路上皮癌の進行と死亡のリスクを統計学的に有意に減少させることが確認され<sup>17)</sup>、EAU ガイドラインでは dose-dense M-VAC 療法は GC 療法と並んで強く推奨されている<sup>1)</sup>。一方、進行性・転移性腎盂・尿管癌のみを対象に化学療法の有効性を示した科学的根拠の高い報告はなく、先述の dose-dense M-VAC 療法の第Ⅲ相試験においても、膀胱癌と少数の腎盂・尿管癌が合わせて解析されており、両者の成績の違いは明確にされていない<sup>17)</sup>。同じ尿路上皮癌であっても転移性・再発性膀胱癌と腎盂・尿管癌の化学療法への感受性は同様とは限らないが<sup>18)</sup>、プラチナ製剤により治療を行った進行性・転移性尿路上皮癌に関する 3 つの前向き試験を統合解析した結果、全生存期間および無増悪生存期間は原発部位により有意な違いを認めなかったとの報告もある<sup>19)</sup>。

切除不能・転移性腎盂・尿管癌の多くの患者では、先行する RNU や合併する水腎症により腎機能が低下しているため、シスプラチンを含む化学療法を予定しても薬剤投与量の減量が必要な場合が多く、膀胱癌と同等の化学療法の有効性が得られるかどうかは不明である。膀胱癌診療ガイドライン<sup>15)</sup>に記載のあるシスプラチン不適応症例に対しては、GCarbo 療法も考慮されるが<sup>20)</sup>、腎盂・尿管癌における有効性に関しては科学的根拠に乏しい。

以上のように、切除不能・転移性腎盂・尿管癌の一次治療の標準はシスプラチンを含む化学療法である。奏効率は 50% 程度、病勢コントロール率は 70～80% と比較的高いが、ほとんどの症例は 1 年以内に病勢が進行し、長期生存する症例は少ないとの限界がある。尿路上皮癌に対するより強力な一次療法を目指して、免疫チェックポイント阻害薬単剤あるいはこれ同士の併用、あるいはこれと抗癌剤や抗体-薬物複合体との併用などの複数の臨床試験が進行中である。しかし、未治療の腎盂・尿管癌を含む切除不能・局所進行性・転移性尿路上皮癌を対象にした KEYNOTE-361 試験では、標準化学療法を統計学的に上回るペムプロリズマブ単剤あるいはペムプロリズマブ+標準化学療法併用の有効性を示すことはできなかった<sup>21)</sup>。今後の臨床試験の結果が待たれるところである。

## 2. 化学療法後の維持療法

シスプラチンを含む化学療法により奏効が得られた場合も、骨髄抑制や末梢神経障害などの副作用の観点からサイクルを継続することは困難である。また、抗癌剤による維持療法を支持するエビデンスも乏しい。JAVELIN Bladder 100 試験は、GC 療法あるいは GCarbo 療法による一次化学療法を 4～6 サイクル施行し、病勢進行を認めなかった腎盂・尿管癌を含む切除不能・転移性の尿路上皮癌に対して、抗 PD-L1 抗体であるアベルマブと BSC による維持療法を行ったところ、アベルマブ群は BSC 単独群に比較して有意に長い全生存期間を示した<sup>22)</sup>。本邦では、2021 年 2 月にアベルマブ維持療法が保険承認されている。

### 3. 一次化学療法後の二次治療

先述したように、尿路上皮癌に対する一次化学療法の近接効果は高いが、ほとんどの症例が比較的短期間で増悪する。RNU後の再発・転移に対してM-VAC療法やGC療法などの化学療法を施行した腎盂・尿管癌132名の予後を後ろ向きに検討した本邦における多施設共同研究によると、化学療法開始時のPS、肝転移および再発・転移部位の個数が多変量解析において疾患特異的生存期間と全生存期間の双方を規定する独立した因子であった<sup>23)</sup>。これまでは、一次化学療法後に再発・転移を認めた腎盂・尿管癌に対しては、膀胱癌と同様に患者の全身状態などに応じてM-VAC療法、dose-dense M-VAC療法、GC療法あるいはGCarbo療法以外の種々のレジメンの化学療法を使用してきた。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬の登場により、尿路上皮癌の逐次治療の方針は大きく変貌している。

KEYNOTE-045試験は、腎盂・尿管癌を含むプラチナ製剤による一次化学療法後に再発・進行した尿路上皮癌を対象に、ペムプロリズマブ（最長2年まで）と化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル、vinflunineのいずれか）の全生存期間と無増悪生存期間を主要評価項目として検討した第Ⅲ相無作為化比較試験である<sup>24)</sup>。全症例を対象とした解析では、無増悪生存期間に関しては両群で統計学的有意差を認めなかったが、全生存期間はペムプロリズマブ群で有意に良好であった。これより、免疫関連有害事象の発現には注意が必要であるが、ペムプロリズマブは、尿路上皮癌に対する化学療法施行後の再発・進行例に対する標準的二次治療となっている。膀胱癌診療ガイドラインでは推奨の強さ1、エビデンスの確実性Aとして推奨されている<sup>15)</sup>。なお、本邦では未承認であるが、化学療法後の再発・進行性腎盂・尿管癌に対するアテゾリズマブやニボルマブの有用性も示されている<sup>25, 26)</sup>。

KEYNOTE-045試験のサブグループ解析では、上部尿路癌のペムプロリズマブのOSのHRは0.53（95%CI：0.28～1.01）であり、膀胱癌のHR 0.77（95%CI：0.60～0.97）と同様であった。後ろ向き解析においても二次療法以降の免疫チェックポイント阻害薬のHRは上部尿路癌と膀胱癌の間で大差なかったことが報告されている<sup>27)</sup>。EAUガイドライン<sup>1)</sup>では、化学療法後の腎盂・尿管癌の二次治療として免疫チェックポイント阻害薬が強く推奨されている。

他章に詳細が記載されているように、腎盂・尿管癌の分子生物学的サブタイプは膀胱癌のそれと若干異なることが指摘されている<sup>28)</sup>。特に、*FGFR3*の変異陽性率が膀胱癌に比較して高い。FGFR1～4の阻害薬であるerdafitinibは、一次化学療法後に再発・進行した尿路上皮癌のうちFGFR alterationを有する症例に投与したところ40%の奏効が得られた<sup>29)</sup>。また、免疫チェックポイント阻害薬投与後の症例でも奏効が得られている。EAUガイドライン<sup>1)</sup>では二次治療としてのerdafitinibの使用が強く推奨されているが、本邦では薬事未承認である。

### 4. 三次治療

一次治療としてのプラチナ製剤を含む化学療法（奏効例に対しては引き続きアベル

マブ維持療法),あるいは,化学療法後のペムプロリズマブによる二次治療が無効であった症例に対する三次治療の新たなエビデンスとしてEV-301試験<sup>30)</sup>が発表された。

抗体-薬物複合体であるエンホルツマブ ベドチンは尿路上皮癌の細胞膜に高発現するNectin-4を標的とした抗体に微小管重合阻害剤である monomethyl auristatin E (MMAE) を結合させた薬剤である。EV-301試験では,プラチナ製剤を含む化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の両方が無効となった腎盂・尿管癌を含む尿路上皮癌を対象に,エンホルツマブ ベドチン,あるいは化学療法(パクリタキセル,ドセタキセル,vinflunineのいずれか)を投与して全生存期間を主要評価項目として検討された<sup>30)</sup>。皮膚障害や末梢神経ニューロパチーなどの懸念される副作用はあるが,全生存期間がエンホルツマブ ベドチン群で有意に改善したことから,本剤は本邦において2021年12月に保険適用となった。

全生存期間に関するサブグループ解析では,膀胱癌のHR 0.67(95%CI:0.51~0.88)に比較して腎盂・尿管癌のHRは0.85(95%CI:0.57~1.27)であり,腎盂・尿管癌において若干不良であった<sup>30)</sup>。膀胱癌に比較して腎盂・尿管癌におけるNectin-4の発現割合が低いことが示されており<sup>31)</sup>,関与が推測される。2022年12月時点では,EAUガイドライン<sup>1)</sup>では三次療法としてのエンホルツマブ ベドチンの使用に推奨を与えていない。

---

## 参考文献

- 1) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : Limited Update 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf>
- 2) Kuroiwa K, Inokuchi J, Nishiyama H, et al : Impact of previous, simultaneous or subsequent bladder cancer on prognosis after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 202 : 1127-1135, 2019
- 3) Seisen T, Granger B, Colin P, et al : A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 67 : 1122-1133, 2015
- 4) Hwang EC, Sathianathan NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P and Risk MC : Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 5 : CD013160, 2019
- 5) Foerster B, D'Andera D, Abufaraj M, et al : Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma : a meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 37 : 430-436, 2019
- 6) Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, et al : Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS) : an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21 : 776-785, 2020
- 7) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al : Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349 : 859-866, 2003
- 8) Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al : Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery for patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 203 : 690-698, 2020
- 9) Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T and Bellmunt J : Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma : a 2020 systematic review and

- meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol* 79 : 635-654, 2021
- 10) オプジーボ適正使用委員会監修：オプジーボ® 適正使用ガイド. 2022.3 作成
  - 11) Birtle A, Johnson M, Chester J, et al : Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 395 : 1268-1277, 2020
  - 12) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al : Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 384 : 2102-2114, 2021
  - 13) オプジーボ® 添付文書. 2022年5月改訂(第13版, 効能変更, 用法変更, 用量変更).
  - 14) Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, et al : European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer : Limited Update March 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>
  - 15) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版, 東京, 2019
  - 16) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al : Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 17 : 3068-3077, 2000
  - 17) Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al : Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 42 : 50-54, 2006
  - 18) Audenet F, Yates DR, Cussenot O and Rouprêt M : The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 31 : 407-413, 2013
  - 19) Moschini M, Shariat SF, Rouprêt M, et al : Impact of primary tumor location on survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer advanced urothelial cancer studies. *J Urol* 199 : 1149-1157, 2018
  - 20) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al : Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy : EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 30 : 191-199, 2012
  - 21) Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al : Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEY-NOTE-361) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22 : 931-945, 2021
  - 22) Powles T, Park SH, Voog E, et al : Avelumab maintenance therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383 : 1218-1230, 2020
  - 23) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, et al : Patient characteristics and outcomes in metastatic upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy : the experience of Japanese multi-institutions. *BJU Int* 112 : E28-E34, 2013
  - 24) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al : Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 376 : 1015-1026, 2017
  - 25) Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al : Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211) : a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 391 : 748-757, 2018
  - 26) Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al : Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275) : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18 : 312-322, 2017
  - 27) Esagian SM, Khaki AR, Diamantopoulos LN, et al : Immune checkpoint inhibitors in advanced upper and lower tract urothelial carcinoma : a comparison of outcomes. *BJU Int* 128 : 196-205, 2021
  - 28) Necchi A, Madison R, Pal SK, et al : Comprehensive Genomic Profiling of Upper-tract and

- Bladder Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus* 7 : 1339-1346, 2021
- 29) Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al : Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 381 : 338-348, 2019
  - 30) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al : Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 : 1125-1135, 2021
  - 31) Tomiyama E, Fujita K, Rodriguez Pena MDC, et al : Expression of Nectin-4 and PD-L1 in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci* 21 : 5390, 2020

腎温存を目的とした上部尿路への薬物注入療法は、2つに大別される。1つは根治を目的とした治療であり、もう1つは尿管鏡下腫瘍切除もしくはアブレーション後の補助療法である。根治治療として、単腎・腎機能低下などを有する CIS 症例に対して BCG 上部尿路注入療法が長らく行われてきた。上部尿路の CIS 症例に対する BCG 注入療法のプール解析<sup>1)</sup>では、10 症例以上を含む 11 の論文から 182 症例が抽出され検証された。治療後 84% で尿細胞診陰性となったが、34% に尿路内再発を認め、16% で病勢進行をきたした。上部尿路 CIS 症例に対する BCG 上部尿路注入療法の効果検証は、いまだ小規模の後ろ向き研究にとどまるため、2022 年の NCCN ガイドライン<sup>2)</sup> および EAU ガイドライン<sup>3)</sup>において推奨はされていない。Ta-T1 乳頭状腫瘍に対する尿管鏡下治療後の補助療法に関しても、マイトマイシン C (MMC) もしくは BCG を注入した症例のメタ解析<sup>1)</sup>が報告されているが、有意な再発率の低下は認められなかった。

一方、2020 年に low-grade で最大径 5～15mm 大の腎盂癌に対する MMC 含有の可逆的熱ゲル化製剤である UGN-101 を用いた chemoablation の有効性・安全性を検討した第Ⅲ相試験 (OLYMPUS 試験) が報告された<sup>4)</sup>。71 例が週に 1 回、計 6 回尿管カテーテルを用いて逆行性に UGN-101 を腎盂内に注入された。その結果、42 例 (59%) で腫瘍の消失 (complete response: CR) を認めた。一方、12 例 (17%) で腫瘍縮小を認めず、さらに 6 例 (8%) で high-grade 腫瘍が確認された。尿管狭窄が 31 例 (44%) と最も多い有害事象であり、その他尿路感染、血尿、側腹部痛などが認められている。2022 年に導入療法で CR が得られた症例を対象とした、OLYMPUS 試験の長期成績<sup>5)</sup>が報告された。12 ヶ月の時点で 56% が CR を維持していた。OLYMPUS 試験の結果をもって、FDA は 2020 年 4 月に Jelmyto<sup>®</sup> (マイトマイシンゲル) を low-grade の上部尿路上皮癌の治療として承認した。一方で NCCN ガイドライン<sup>2)</sup>では、low-grade の“腎盂癌”かつ腫瘍の完全切除もしくはアブレーション施行後の“補助療法”として、条件付きの推奨としている。今後、腎温存治療のオプションの 1 つとして本邦でのマイトマイシンゲル使用を見据え、臨床試験が実施されることを期待する。

#### 参考文献

- 1) Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al : Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma : A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 37 : 430-436, 2019
- 2) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Bladder cancer version 2. 2022  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
- 3) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : EAU guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2022  
<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf>
- 4) Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, et al : Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS) : an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21 : 776-785, 2020
- 5) Matin SF, Pierorazio PM, Kleinmann N, et al : Durability of Response to Primary Chemoablation of Low-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma Using UGN-101, a Mitomycin-Containing Reverse Thermal Gel : OLYMPUS Trial Final Report. *J Urol* 207 : 779-788, 2022

**腎尿管全摘除術において、周術期全身薬物療法は推奨されるか？****a 腎尿管全摘除術において、術後補助化学療法は推奨されるか？**

高リスク非転移性上部尿路上皮癌患者へは術後全身プラチナベース化学療法を推奨する。

推奨の強さ：強い

エビデンスの確実性：B（中等度）

**解説****1. 術後補助化学療法**

これまでのいくつかの後ろ向き研究では、結果が相反するものが報告されている。ACの有効性を示さなかった主な後ろ向き研究

**①高リスク非転移性腎盂・尿管癌（pT3N0, pT4N0 and/or lymph node positive）**

AC 121 例 vs non AC 421 例：OS, CSS ともに有意差を認めなかった<sup>1)</sup>。

**②高リスク腎盂・尿管癌（pT3N0, pT4N0 and/or N+ and/or M+）**

AC 140 例 vs non AC 487 例：全生存率, 癌特異的生存率ともに有意差を認めなかった<sup>2)</sup>。

**③リンパ節転移陽性腎盂・尿管癌**

AC 107 例 vs non AC 156 例：pT3-4N+ 症例ではACは予後を改善したが、pT(all) N+ 症例では認めなかった<sup>3)</sup>。

**④pT2-4N0/x stage, or N+ 腎盂・尿管癌**

AC 312 例 vs non AC 1,232 例：ACで全生存率の改善を認めなかった<sup>4)</sup>。

**2. ACの有効性を示した主な後ろ向き研究****①pT3N0M0 腎盂・尿管癌**

AC 60 例 vs non AC 111 例：5-year CSS（AC 80.5% non AC 57.6% p=0.010）, 5-year RFS（AC 74.4% non AC 52.9% p=0.026）でACにて有意に改善を認めた<sup>5)</sup>。

**②NCDBから抽出されたpT3/T4 and/or pN+ 腎盂・尿管癌**

AC 762 例 vs non AC 2,491 例：全生存期間（AC 47.4 ヲ月, non AC 35.8 ヲ月, p < 0.001）はACにて有意に延長を認めた<sup>6)</sup>。

このようにこれまでの多くの後ろ向き研究での結果は混沌としたものであった。しかしながら最近になって初の腎盂・尿管癌術後補助化学療法のPhase III前向きランダム化試験であるPOUT trialが報告された<sup>7)</sup>。

POUT trialについて略説する。NACなしでRNUを施行されたpT2-T4, pN0-N3, M0 またはpTany N1-3, M0の腎盂・尿管癌261例が試験に参加した。132例が術後

補助化学療法（Adjuvant gemcitabine-platinum combination chemotherapy を術後 90 日以内に開始）群，129 例が術後経過観察群に割り付けられた。主要評価項目は無病生存期間であり，その結果，術後補助化学療法群で有意に無病生存期間の改善を認めた（HR 0.45, 95%CI : 0.30 ~ 0.68,  $p=0.0001$ ）。Grade 3 以上の有害事象は術後補助化学療法群で 44%，経過観察群で 4% で認められた。

国内からも AC の有効性を示唆する報告が散見される。 $\geq pT3$  または LVI 陽性に対し RNU を受けた腎盂・尿管癌症例の AC 103 例，non AC 241 例の検討では，5 年癌特異的生存率は AC 群で 69.0%，non AC 群で 58.9% と AC 群で優れていた（ $p=0.030$ ）<sup>8</sup>。また，RNU を受けた非転移性腎盂・尿管癌症例の AC 100 例，non AC 349 例の検討では， $\geq pT3$ ,  $pN+$ , tumor grade 3, LVI, soft tissue surgical margin の risk factor 5 項目のうち，3 項目以上を有する症例を high-risk 群と定義し，同群では 5-year CSS は AC 群で有意に優れていた（ $p=0.02$ ）<sup>9</sup>。

以上より高リスク非転移性上部尿路上皮癌患者へは術後全身プラチナベース化学療法を推奨する。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
72.2% (13 名)	22.2% (4 名)			5.6% (1 名)

### CQ 3

**腎尿管全摘除術において，周術期全身薬物療法は推奨されるか？**

**b 腎尿管全摘除術において，術後補助薬物療法としてニボルマブは推奨されるか？**

腎尿管全摘除術において，術後補助薬物療法としてニボルマブを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C (弱い)

#### 解説

##### ニボルマブ

根治外科的治療を施行された high-risk 筋層浸潤性尿路上皮癌に対する術後補助薬物療法としてニボルマブを使用した CheckMate 274 試験が報告された。術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy : NAC）を施行していない場合は  $pT3$  以上， $pN+$  のいずれかの症例，NAC を施行していた場合は  $ypT2$  以上， $ypN+$  のいずれかの症例が組み入れられた<sup>10</sup>。主要評価項目は無病生存期間であり，全組み入れ症例 709 例においてニボルマブ施行群では，プラセボ投与群と比較し，無病生存期間の有意な

延長を認めた(中央値 20.8 vs 10.8 ヲ月, HR 0.70, 98.22%CI : 0.55 ~ 0.90,  $p < 0.001$ )。また Grade 3 以上の治療関連有害事象はニボルマブ投与群で 17.9%, プラセボ投与群で 7.2% であった。

本試験において腎盂・尿管癌症例は, 全組み入れ症例 709 例のうち 149 例(腎盂癌 96 例, 尿管癌 53 例)でニボルマブ施行群 74 例(腎盂癌 44 例, 尿管癌 30 例), プラセボ施行群 75 例(腎盂癌 52 例, 尿管癌 23 例)であった。これら腎盂・尿管癌のサブグループ解析におけるニボルマブ施行群とプラセボ施行群と無病生存期間を比較したところ, 腎盂癌では HR 1.23, 95%CI : 0.67 ~ 2.23, 尿管癌では HR 1.56, 95%CI : 0.70 ~ 3.48 の結果であった。以上の結果より筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者においてニボルマブの有効性は認められ, 腎尿管全摘除術において, 術後補助薬物療法としてニボルマブを提案する。ただし, 原発部位によりニボルマブの有効性が異なる可能性も示唆されている。また腎盂・尿管癌症例(特に術前全身プラチナベース化学療法歴のない症例)においては, 既存治療と比較したニボルマブの有効性は不明であり, かつ報告された前向きランダム化試験は CheckMate 274 試験のみでありエビデンスの確実性は弱いものとする。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
16.7% (3名)	72.2% (13名)			11.1% (2名)

#### 明日への提言

上部尿路上皮癌に対する術前薬物療法の有用性を認めた大規模な前向きランダム化試験は行われておらず, その位置づけは確立されていないのが現状であり今後の臨床試験が待たれる。

また, POUT 試験では, サブ解析においてゲムシタビン+カルボプラチンに関しては優位性が示されておらず, シスプラチン不適応の上部尿路上皮癌に対する術後補助化学療法の有効性はさらなる検討を要するべきと考える。

さらに, CheckMate 274 試験では, サブ解析において術前化学療法施行例では優位性を認めたのに対し, 術前化学療法非施行例では認められず, 術前化学療法非施行例ではニボルマブによる術後補助療法の効果が限定的である可能性が示唆される。この結果は, 術前化学療法を施行される頻度が低いと考えられる非転移性上部尿路上皮癌症例においてもニボルマブの有効性が限定的であったことの要因の1つとして今後の検討課題にあげられる。

#### 参考文献

- 1) Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, et al : Adjuvant chemotherapy for high risk upper

- tract urothelial carcinoma : results from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *J Urol* 182 : 900-906, 2009
- 2) Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, et al : Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC) : results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 117 : 5500-5508, 2011
  - 3) Lucca I, Kassouf W, Kapoor A, et al : The role of adjuvant chemotherapy for lymph node-positive upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy : a retrospective study. *BJU Int* 116 : 72-78, 2015
  - 4) Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, et al : Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma : a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 121 : 252-259, 2018
  - 5) Huang YC, Chen MF, Shi CS, et al : The efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy for patients with pT3N0M0 upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 194 : 323-329, 2015
  - 6) Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, et al : Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 35 : 852-860, 2017
  - 7) Birtle A, Johnson M, Chester J, et al : Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 395 : 1268-1277, 2020
  - 8) Fujita K, Taneishi K, Inamoto T, et al : Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma : a propensity score-matched analysis. *BMC Urol* 17 : 110, 2017
  - 9) Ikeda M, Matsumoto K, Hirayama T, et al : Selected high-risk patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy for adjuvant chemotherapy : A multi-institutional retrospective study. *Clin Genitourin Cancer* 16 : e669-e675, 2018
  - 10) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al : Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 : 2102-2114, 2021

## CQ 4

# 腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に膀胱内注入療法は推奨されるか？

腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防に抗癌剤の単回膀胱内注入療法（保険未収載）を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C（弱い）

### 解説

腎盂・尿管癌に対する腎尿管全摘除術（radical nephroureterectomy：RNU）後には、約20～50%で膀胱内再発がみられ、特に術後2年以内の発生が多いと報告されている<sup>1, 2)</sup>。そこで、RNU後の膀胱内再発予防法の1つとして、術後の抗癌剤膀胱内注入療法が検討されてきた。これまでに、3つのランダム化比較試験（RCT）の結果が報告され、これらにケースシリーズ研究を含めた複数のメタアナリシスが報告されている<sup>3, 4)</sup>。

マイトマイシンC（MMC）単回膀胱内注入療法の有用性を検討したODMIT-C試験では、284名がMMC注入群と非注入群に無作為化され、主要評価項目である12ヵ月時点膀胱内再発率が両群間で比較された<sup>5)</sup>。本試験では、per-protocol解析においてMMC単回注入による膀胱内再発抑制効果が示されているものの（16% vs 27%,  $p=0.03$ ）、modified-ITT解析では有意水準を達成できなかった（17% vs 27%,  $p=0.055$ ）<sup>5)</sup>。一方、本邦で実施された術後ピラルピシン（THP）単回膀胱内注入の有効性を検討した第Ⅱ相試験では、77名がTHP注入群と非注入群に無作為化され両群における膀胱内再発が比較された<sup>6)</sup>。その結果、THP注入群で有意に膀胱内再発率が低減され（ $p=0.025$ ）、多変量解析では膀胱内非再発生存期間のHRが0.26であった（95%CI：0.07～0.91,  $p=0.035$ ）<sup>6)</sup>。これらRCT2報のメタアナリシスでは、術後抗癌剤単回注入療法の膀胱内再発に対するHRが0.51（95%CI：0.32～0.82）で、エビデンスの確実性は弱いながらその有用性が示唆された<sup>3)</sup>。現在、本邦において術後THP単回膀胱内注入療法の有用性を検証する大規模第Ⅲ相試験（JCOG1403, UTUC THP PhaseⅢ）が実施中であり結果が待たれるところである<sup>7)</sup>。

一方、前述の単回注入療法に対して、複数回の注入を行う膀胱内注入療法の有用性も検討されてきた。SakamotoらはRNU後に抗癌剤（MMC+AraC（シトシンアラビノシド））を2年間にわたり計28回注入する群13名と非注入群12名の小規模ランダム化試験結果を報告している<sup>8)</sup>。この試験では、膀胱内再発の抑制傾向がみられるものの、有意水準は満たさなかった（ $p=0.079$ ）<sup>8)</sup>。複数のケースシリーズ研究では非注入群に対して複数回注入による膀胱内注入療法が再発抑制効果を示しているものの<sup>9～11)</sup>、ランダム化比較試験はSakamotoらによる1報のみである<sup>8)</sup>。

これらの報告より、抗癌剤の術後単回膀胱内注入に関して確実性は弱いながらその膀胱内再発抑制効果が示されているものの、複数回注入の有用性についてはエビデンスが不十分である。一方、重篤な副作用の報告はほとんどみられないことから患者にとって害は小さいと思われる。ただし、本使用法は本邦において保険未収載である点は注意が必要である。

以上より、抗癌剤の単回膀胱内注入療法に関しては腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防効果を認め、エビデンスの確実性はC（弱い）、弱く推奨とした。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
	83.3% (15名)			16.7% (3名)

#### 明日への提言

腎盂・尿管癌術後の膀胱内再発は高頻度でみられるため、再発予防を行うことには大きな意義がある。筋層非浸潤性膀胱癌においてその有用性が示されている術後抗癌剤膀胱内注入療法による膀胱内再発予防が検討されてきたが、そのエビデンスはまだ不十分と言わざるを得ないのが現状である。現在、本邦での大規模第Ⅲ相試験であるJCOG1403試験が進行中であり、その結果が待たれるところである。さらに、現在はRNU後における再発予防目的の抗癌剤投与は保険未収載であり、前述の試験結果を基に早急な保険収載へ向けた対応が求められる。一方で、術後の適切な注入タイミングや最適な薬剤など解決すべき課題は多い。

#### 参考文献

- 1) Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al : European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : 2020 Update. Eur Urol 79 : 62-79, 2021
- 2) Kuroiwa K, Inokuchi J, Nishiyama H, et al : Impact of Previous, Simultaneous or Subsequent Bladder Cancer on Prognosis after Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. J Urol 202 : 1127-1135, 2019
- 3) Hwang EC, Sathianathen NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P and Risk MC : Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 5 : CD013160, 2019
- 4) Wu P, Zhu G, Wei D, et al : Prophylactic intravesical chemotherapy decreases bladder tumor recurrence after nephroureterectomy for primary upper tract urothelial carcinoma : A systematic review and meta-analysis. J BUON 20 : 1229-1238, 2015
- 5) O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R and British Association of Urological Surgeons Section of Oncology : Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma : a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol 60 : 703-710, 2011
- 6) Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al : Prospective randomized phase II trial of a single early in-

- travesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma : the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 31 : 1422-1427, 2013
- 7) Miyamoto K, Ito A, Wakabayashi M, et al : A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III). *Jpn J Clin Oncol* 48 : 94-97, 2018
  - 8) Sakamoto N, Naito S, Kumazawa J, et al : Prophylactic intravesical instillation of mitomycin C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumors following surgery for upper urinary tract tumors : a prospective randomized study. *Int J Urol* 8 : 212-216, 2001
  - 9) Long X, Qi L, Zu X, et al : Prevention of Recurrent Bladder Tumors after Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma : An Individualized Selection Strategy Based on Patient Risk Stratification Is Needed. *Urol Int* 98 : 312-319, 2017
  - 10) Huang Y, Cen J, Liu Z, et al : A Comparison of Different Prophylactic Intravesical Chemotherapy Regimens for Bladder Cancer Recurrence After Nephroureterectomy for Primary Upper Tract Urothelial Carcinomas : A Retrospective 2-center Study. *Technol Cancer Res Treat* 18 : 1533033819844483, 2019
  - 11) Wu WJ, Ke HL, Yang YH, Li CC, Chou YH and Huang CH : Should patients with primary upper urinary tract cancer receive prophylactic intravesical chemotherapy after nephroureterectomy? *J Urol* 183 : 56-61, 2010

CQ  
5

## 一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してペムブロリズマブは推奨されるか？

一次抗癌化学療法後に再発または進行した転移性あるいは切除不能の腎盂・尿管癌に対してペムブロリズマブを使用することを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C（弱い）

### 解説

腎盂・尿管癌のみを直接の対象としてペムブロリズマブと抗癌化学療法の効果を比較検証した大規模臨床試験は施行されていないが、同様の趣旨で施行された後ろ向き観察研究の数も限られている。そのなかで本CQに対するステートメントを導くに際して唯一の信頼に足るデータは、腎盂・尿管癌を含む一次抗癌化学療法後に再発または進行した尿路上皮癌を対象にペムブロリズマブと抗癌化学療法の効果を比較検証したKEYNOTE-045試験の解析結果である<sup>1)</sup>。KEYNOTE-045試験では、270例および272例が、それぞれペムブロリズマブ群および抗癌化学療法群に割り付けられたが、その内それぞれ38例および37例が腎盂・尿管癌症例であった。全症例を対象とした解析では全生存期間については、ペムブロリズマブ群が抗癌化学療法群に比し有意な延長を認めた（HR 0.73, 95%CI: 0.59 ~ 0.91, p=0.002）が、無増悪生存期間は両群間に差を認めなかった（HR 0.98, 95%CI: 0.81 ~ 1.19, p=0.42）。また、ペムブロリズマブ群および抗癌化学療法群のobjective response rate (ORR) は、それぞれ21.1%および11.4%（p=0.001）であった。一方、有害事象発症率は、ペムブロリズマブ群および抗癌化学療法群において、それぞれ60.9%および90.2%で、その内Grade 3以上の有害事象発症率は、それぞれ15.0%および49.4%であった。以上の結果に基づきペムブロリズマブは、既治療の進行尿路上皮癌に対する標準治療として推奨され、実臨床の場においても広く使用されている<sup>2)</sup>。さらに、経過観察期間を2年以上に延長して報告されたアップデート解析でも、上記とほぼ同様の結果が維持されていることが確認された<sup>3)</sup>。

しかし、KEYNOTE-045試験において腎盂・尿管癌症例を対象として施行されたサブグループ解析に関しては、全生存期間に関する結果のみが報告されており、本CQにおいて全生存期間以外に重要なアウトカムとして評価対象とした無増悪生存期間、ORRおよび重篤な有害事象に関する結果は明らかではない。全生存期間については、腎盂・尿管癌症例においてもペムブロリズマブ群の優位性が示されていた（HR 0.53, 95%CI: 0.28 ~ 1.01）が、アップデート解析でもその傾向が維持されていた（HR 0.52, 95%CI: 0.28 ~ 0.97）<sup>1, 3)</sup>。

以下、文献検索、一次および二次スクリーニングを経て本CQの評価目的に採用さ

れた6文献からKEYNOTE-045試験, そのアップデート解析およびそれらに関連した総説の3文献を除いた残り3文献における全生存期間, 無増悪生存期間, ORR および重篤な有害事象に関連する所見について記載するが, その内容は限られたものである。全生存期間についてはシステマティックレビュー・ネットワークメタアナリシスにて既治療の進行腎盂・尿管癌に対する2つの免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブ)の効果を併せて抗癌剤と比較したところ, 免疫チェックポイント阻害薬の明らかな優位性は認められなかった(HR 0.76, 95%CI: 0.41 ~ 1.40)<sup>4)</sup>。また, 免疫チェックポイント阻害薬の効果に関する後ろ向き観察研究において, 免疫チェックポイント阻害薬導入後の全生存期間は, 上部および下部尿路上皮癌症例間に差を認めないとの結果が報告されているが, 本研究には免疫チェックポイント阻害薬導入前に抗癌化学療法施行歴を有さない症例も含まれていた<sup>5)</sup>。上記研究においては, 無増悪生存期間およびORRいずれにおいても, 上部および下部尿路上皮癌症例間に差を認めないとの結果が報告されている<sup>5)</sup>。また, KEYNOTE-045試験の全症例を対象としたQOL解析では, ペムブロリズマブ群が抗癌化学療法群に比し, time to deteriorationを有意に延長したとの結果が報告されているが, 腎盂・尿管癌症例を対象としたサブグループ解析の結果は明らかではない<sup>6)</sup>。

以上より, 一次抗癌化学療法後に再発または進行した腎盂・尿管癌に対しては, ペムブロリズマブの使用が推奨されるが, 下部尿路上皮癌を含む尿路上皮癌全体を対象とした大規模臨床試験のデータに基づく判断であり, また同試験のサブグループ解析では, 全生存期間の結果しか明らかにされておらず, これらの点を考慮して, エビデンスの確実性は弱く, 弱い推奨に止まると判断した次第である。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
5.6% (1名)	94.4% (17名)			

#### 明日への提言

本ガイドラインで取り扱う薬物療法に関する多くのCQが該当する重大な問題点は, RCTの大半が尿路上皮癌を対象に施行されているため, 腎盂・尿管癌に対する高いエビデンスレベルが欠如している点にあり, 本CQにおけるペムブロリズマブも然りである。また, 腎盂・尿管癌に対する治療全般のなかでのペムブロリズマブの意義が, 必ずしも十分明確化されていないことも問題点の1つとしてあげられる。例えば, 術後補助療法として免疫チェックポイント阻害薬投与後の再発例に対する逐次治療におけるペムブロリズマブの役割は, 現時点ではまったく不明である。しかし, 腎盂・尿管癌が比較的希少な疾患であることを考慮すると, 今後も腎盂・尿管癌に関する高いエビデンスが創出される可能性は低く, 尿路上皮癌を対象としたRCTにおけ

る腎盂・尿管癌に限定したサブグループ解析以外の拠り所を確保するためにも、腎盂・尿管癌に関する大規模かつ質の高いリアルワールドデータを集積することが、今後の重要な課題であると考えられる。

---

#### 参考文献

- 1) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al : Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376 : 1015-1026, 2017
- 2) Califano G, Ouzaid I, Verze P, Hermieu JF, Mirone V and Xylinas E : Immune checkpoint inhibition in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 39 : 1357-1367, 2021
- 3) Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al : Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer : results of > 2 years of follow-up. *Ann Oncol* 30 : 970-976, 2019
- 4) Bersanelli M, Buti S, Giannatempo P, et al : Outcome of patients with advanced upper tract urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors : A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 159 : 103241, 2021
- 5) Esagian SM, Khaki AR, Diamantopoulos LN, et al : Immune checkpoint inhibitors in advanced upper and lower tract urothelial carcinoma : a comparison of outcomes. *BJU Int* 128 : 196-205, 2021
- 6) Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al : Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045 : A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 36 : 1579-1587, 2018

**CQ  
6****一次抗癌化学療法を施行した転移性または切除不能の腎盂・尿管癌に対してアベルマブの維持療法は推奨されるか？**

一次抗癌化学療法を施行し、病勢進行を認めなかった切除不能の腎盂・尿管癌患者に対して、アベルマブの維持療法を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの強さ：C（弱い）

**解説**

転移性または根治切除不能の腎盂・尿管癌に対して、プラチナ製剤を使用した多剤併用抗癌化学療法が使用される。その奏効率は比較的高いものの、生存期間（中央値）は9～14ヵ月程度と満足できる結果は得られていない<sup>1)</sup>。一方、抗癌化学療法後の尿路上皮癌に対して抗PD-1抗体であるペムブロリズマブが有意な予後延長効果をもたらし、尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害薬からなる免疫療法の有用性は明白となった。しかしながら、一次療法として抗癌化学療法と免疫療法を組み合わせた複数の臨床試験で、明らかな予後延長効果は認めておらず、尿路上皮癌における免疫療法の使用について明らかにすべき点は多い。

免疫療法の導入前より、長期成績の向上を目指して一次抗癌化学療法で効果を認めた症例に対して、抗癌剤を維持投与される治療法について、少数例での有用性は報告されてきたが、確立されたエビデンスは存在しない。

一方、抗PD-L1抗体であるアベルマブが、ゲムシタピン（G）+シスプラチン（C）またはカルボプラチン（Carbo）を4～6サイクル投与後、病勢進行を認めなかった転移性または根治切除不能の尿路上皮癌患者の予後を有意に延長させる JAVELIN Bladder 100 試験の結果が報告された<sup>2)</sup>。同試験は、一次抗癌化学療法としてGC療法あるいはGCarbo療法を4から6サイクル施行後に病勢進行を認めない根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌患者700例を対象とし、アベルマブ維持治療（10mg/kg、2週間ごと投与）にbest supportive care（BSC）を併用する群（アベルマブ+BSC群）とBSC単独群に、1：1で無作為化割り付けして行われた。全患者集団において、アベルマブ+BSC群の全生存期間の中央値は21.4ヵ月で、BSC単独群の14.3ヵ月と比較して有意に延長していた（HR 0.69, 95%CI：0.56～0.86）。また、無増悪生存期間の中央値はアベルマブ+BSC群で3.7ヵ月であり、BSC単独群の2.0ヵ月と比較して有意な延長効果が確認された（HR 0.62, 95%CI：0.52～0.75）。一方、全有害事象の発現率は、アベルマブ+BSC群で98.0%、BSC単独群で77.7%であり、Grade 3以上の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ47.4%および25.2%であった。

同試験の日本人集団における結果が報告されているが、全生存期間（HR 0.81, 95%CI：0.41～1.58）、無増悪生存期間（HR 0.63, 95%CI：0.36～1.11）の予後延長

効果は全体集団と同様の傾向にあり、副作用の発現割合・種類も遜色ない結果であった<sup>3)</sup>。

同試験は、当初より解剖学的腫瘍部位を層別化因子と設定していなかったため、腎盂・尿管癌患者に限定した治療効果を判断することは困難である。同試験では、腎盂・尿管癌患者がアベルマブ+BSC 群では 30.3%、BSC 単独群では 23.1% 含まれており、サブ解析の結果が報告されている<sup>4)</sup>。結果として、膀胱癌患者でのアベルマブ+BSC 群は有意な予後延長効果を認め (HR 0.62, 95%CI : 0.477 ~ 0.802)、腎盂・尿管癌患者でのアベルマブ+BSC 群も同様の傾向を示す結果であった (HR 0.89, 95%CI : 0.578 ~ 1.373)。

通常の尿路上皮癌である場合、腎盂・尿管癌患者と膀胱癌患者における免疫療法の治療効果について同程度とする報告が認められるが、組織型の Variant を有する場合は、膀胱癌と比べて腎盂・尿管癌患者の予後が有意に不良となる可能性が報告されており、注意が必要である<sup>5)</sup>。

免疫療法の維持療法として、プラチナ製剤を用いた一次化学療法で病勢進行を認めなかった転移性尿路上皮癌患者 108 名をペムプロリズマブ維持療法群とプラセボ群に無作為割り付けした第 II 相試験では<sup>6)</sup>、ペムプロリズマブ維持療法群はプラセボと比較して、2.4 ヶ月の無増悪生存期間の有意な延長を認めた (p=0.04)。ペムプロリズマブを維持療法として使用した患者群の全生存期間の中央値は 22 ヶ月であり、JAVELIN Bladder 100 試験でのアベルマブ+BSC 群の中央値 21.4 ヶ月と同程度であることは、セカンドライン以降の治療を行う逐次治療の確立やアベルマブの投与継続期間の最適化を考えるうえで、参考になる研究結果である。

以上より、一次抗癌化学療法を施行し、病勢進行を認めなかった切除不能の腎盂・尿管癌患者に対して、アベルマブの維持療法を行うことを提案する。エビデンスの強さは C、また総合的評価では行うよう弱く推奨できると判断した。下記に推奨度決定のために行われた投票結果を記載する。

#### 委員会投票結果

行うことを 推奨する (強い推奨)	行うことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 提案する (弱い推奨)	行わないことを 推奨する (強い推奨)	推奨の強さは 決定できない (not graded)
11.8% (2名)	82.3% (14名)			5.9% (1名)

#### 明日への提言

本 CQ に対する質の高いエビデンスは不足しているが、尿路上皮癌のなかでも割合の低い腎盂・尿管癌のみに限定した RCT の実施を行うことは困難であり、全尿路上皮癌を対象としたエビデンスを採用することとなった。しかし、腫瘍部位の違いによる免疫療法の治療効果の相違は少なからず存在しうること、また導入化学療法が効果を認めた症例に対して薬剤 modality を変更して維持療法を行うことにより不利益を

被る患者が存在しうることを常に念頭におくべきである。以上の点を踏まえると、免疫療法による維持療法の治療効果が高い（もしくは乏しい）患者選択を行う根拠となる研究成果の出現が望まれる。

---

#### 参考文献

- 1) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al : Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23 : 4602-4608, 2005
- 2) Powles T, Park SH, Voog E, et al : Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 383 : 1218-1230, 2020
- 3) Tomita Y, Yamamoto Y, Tsuchiya N, et al : Avelumab first-line maintenance plus best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma : JAVELIN Bladder 100 Japanese subgroup analysis. *Int J Clin Oncol* 27 : 383-395, 2022
- 4) Powles T, Petrylak DP, Park SH, et al : Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC) : Analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial. *J Clin Oncol* 39 : 15\_suppl. 4520, 2021
- 5) Esagian SM, Khaki AR, Diamantopoulos LN, et al : Immune checkpoint inhibitors in advanced upper and lower tract urothelial carcinoma : a comparison of outcomes. *BJU Int* 128 : 196-205, 2021
- 6) Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al : Randomized Double-Blind Phase II study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 38 : 1797-1806, 2020

CQ  
7

## 白金製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対してエンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？

白金製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性腎盂・尿管癌に対しては、エンホルツマブ ベドチン治療を行うことを提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：C（弱い）

### 解説

従来、白金製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療後に進行を認めた切除不能または転移性の腎盂・尿管癌に対する定まった治療は存在しなかったが、2021年9月に、エンホルツマブ ベドチン（enfortumab vedotin：EV）が、腎盂・尿管癌を含めた尿路上皮癌におけるサードラインとして本邦で承認を得た。これは、泌尿器科癌の治療薬としては初めての抗体薬物複合体（Antibody-Drug Conjugate：ADC）薬であり、Nectin-4をターゲットとした抗体に monomethyl auristatin E（MMAE）を結合させた薬剤である。EVが承認されるエビデンスとなったEV-301試験<sup>1)</sup>では、白金製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある、日本人86例（14%）を含む608例を化学療法群とEV群に1対1で無作為に割付し、有効性・安全性が検討されている。OSの中央値は、化学療法群で8.97ヵ月であったのに対してEV群では12.88ヵ月と有意差をもって延長した（HR 0.70, 95%CI：0.56～0.89, p=0.001）。また、PFSの中央値も化学療法群が3.71ヵ月であったのに対して、EV群では5.55ヵ月と有意差をもって延長した（p<0.001）。客観的奏効率（ORR）はEV群で40.6%であり、化学療法群の17.9%と比して有意差をもって効果を認めた（p<0.001）。この試験においてEV群の腎盂・尿管癌が占める割合は32.6%であったが、サブグループ解析によると原発巣（腎盂・尿管／膀胱）に関係なく化学療法群に比してEV群の方が治療成績は良好であった（腎盂・尿管癌, HR 0.85, 95%CI：0.57～1.27；膀胱癌, HR 0.67, 95%CI：0.51～0.88）。また腎盂・尿管癌におけるORRは、第I相試験であるEV-101試験<sup>2)</sup>では47.6%、第II相試験であるEV-201試験<sup>3)</sup>では39%と報告されている。Koshkinら<sup>4)</sup>によるEV併用療法44名を含んだ304名を対象とした後方視的研究では、EV単独治療群の解析で腎盂・尿管癌のORRは61%、OSの中央値は13.9ヵ月であり、膀胱癌のORR 50%、OSの中央値14.4ヵ月と比較して差を認めなかった。

EVの特徴の1つとして化学療法やペムプロリズマブにおいて予後不良とされている肝転移に対しても、ある程度の効果が示されている点があげられる。EV-301試験<sup>1)</sup>においてEV群は肝転移の有無に関係なく化学療法群に比して治療成績が良好であっ

たことが示され（肝転移有，HR 0.66，95%CI：0.46～0.96；肝転移無，HR 0.73，95%CI：0.55～0.98），EV-101 試験<sup>2)</sup>では肝転移症例の36%でPRが得られ，EV-201 試験<sup>3)</sup>では肝転移症例でのORRは38.0%であった。

EVの主な留意する副作用として皮膚障害，末梢神経ニューロパシー，耐糖能異常があげられている。EV-301 試験<sup>1)</sup>における全Gradeの発生率はそれぞれ47.0%，46.3%，6.4%であった。耐糖能異常は，頻度こそ多くないが死亡例も報告されている。副作用対策として，慎重なモニタリングと早期の介入が望まれる。

NCCNガイドライン2022<sup>5)</sup>では，白金製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬使用後の治療として，EVをpreferred regimenとしている。一方，実臨床におけるEVの効果および安全性の検討は，いまだ十分とはいえない。EV-301 試験<sup>1)</sup>では，年齢の中央値が68歳と尿路上皮癌患者としては比較的若く，適応基準には耐糖能異常や末梢神経障害に対しても制限が加えられており，実臨床における腎盂・尿管癌患者の母集団と若干の相違が認められる。今後，本邦でのリアルワールドデータ集積が望まれる。

以上より，尿路上皮癌全体を対象としたランダム化比較試験においてEVの有用性は示されているものの，腎盂・尿管癌に限定した前向き研究，質の高い後方視的臨床研究が存在しないことから，癌化学療法後に増悪した根治切除不能な腎盂・尿管癌に対するEV治療のエビデンスの確実性はC，弱い推奨とした。

#### 委員会投票結果

行うことを推奨する (強い推奨)	行うことを提案する (弱い推奨)	行わないことを提案する (弱い推奨)	行わないことを推奨する (強い推奨)	推奨の強さは決定できない (not graded)
	94.4% (17名)			5.6% (1名)

#### 明日への提言

エンホルツマブ ベドチン(enfortumab vedotin:EV)はNectin-4を標的とするが，腎盂・尿管癌におけるNectin-4の発現程度に関しては一定の見解を得ていない<sup>6, 7)</sup>。そのNectin-4の発現は薬剤耐性を獲得する過程で上昇すること<sup>8)</sup>や，必ずしもEVの効果と相関しないことも知られている<sup>9)</sup>。今後EV治療におけるNectin-4の役割に関して，基礎的検証が望まれる。

また実臨床においてはサードラインとなると臨床試験で登録されることのない，全身状態不良の患者の治療機会にも遭遇する。副作用出現時におけるEVの減量・休薬あるいは再開のタイミング，また免疫チェックポイント阻害薬の晩期副作用との鑑別など，実臨床での経験を集積する必要がある。腎盂・尿管癌におけるEV治療の効果および安全性に関して，リアルワールドデータを蓄積した質の高い研究の実施が期待される。

## 参考文献

- 1) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al : Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384 : 1125-1135, 2021
- 2) Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al : EV-101 : A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 38 : 1041-1049, 2020
- 3) Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al : Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 37 : 2592-2600, 2019
- 4) Koshkin VS, Henderson N, James M, et al : Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer : Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer* 128 : 1194-1205, 2022
- 5) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Bladder cancer version 1. 2022  
[https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
- 6) Calandrella ML, Francesconi S, Caprera C, et al : Nectin-4 and DNA mismatch repair proteins expression in upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) as a model for tumor targeting approaches : an ImGO pilot study. *BMC Cancer* 22 : 168, 2022
- 7) Tomiyama E, Fujita K, Rodriguez Pena MDC, et al : Expression of Nectin-4 and PD-L1 in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci* 21 : 5390, 2020
- 8) Sethy C, Goutam K, Nayak D, et al : Clinical significance of a pvrl 4 encoded gene Nectin-4 in metastasis and angiogenesis for tumor relapse. *J Cancer Res Clin Oncol* 146 : 245-259, 2020
- 9) Chang E, Weinstock C, Zhang L, et al : FDA Approval Summary : Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res* 27 : 922-927, 2021

## Column 5 腎盂・尿管癌における放射線治療

外科治療未施行の腎盂・尿管癌を対象とした放射線単独治療の報告は存在しない。腎尿管全摘除術(radical nephroureterectomy:RNU)後のアジュバント放射線治療(aRTx)の有効性に関しては小規模な後ろ向き研究のみが存在し、その有効性については明らかなエビデンスはない。

Iwata Tらは2018年時点でのシステマティックレビューを行い、RNU後のaRTxを行った14の報告を解析した<sup>1)</sup>。各報告は患者背景、治療の適応、放射線治療機器などが異なっていたこともあり、aRTxの明らかな有効性は結論付けられなかったが、化学療法併用のaRTxは局所進行癌にとって有効である可能性が示唆された。

最近では、Kim Mらが2000年から2017年にソウル国立大学でRNUが行われ、病理結果がpT3bN0-xであった222症例を後ろ向きに検討した<sup>2)</sup>。aRTx、術後補助化学療法(aCTx)、またはその両方がそれぞれ39、74、17例に行われていたが、propensity score-matched解析を行った結果、aRTx群では非治療群と比べて非局所再発5年生存率83.9%対54.2%、非遠隔転移5年生存率は72.1%対48.1%と有意に予後を改善していた。一方、aCTx群では非治療群と比べ予後の改善はみられなかった。

またKim MSらは2006年から2021年にYonsei Cancer CenterにおいてaRTxあるいはpalliative RTx(pRTx)を施行した174例を後ろ向きに検討した<sup>3)</sup>。RNU、併用化学療法、併用免疫療法がそれぞれ135、101、19例に行われていた。診断時進行癌、局所再発のみ、遠隔転移のみ、局所再発かつ遠隔転移症例がそれぞれ8、56、59、51例あったが、これらに対してaRTxが73例に、pRTxが101例に施行された。照射線量の中央値は45 Gyであり、Intensity Modulated Radiation Therapy(IMRT)が113例に、二次元あるいは三次元原体照射(2D/3D-CRT)が61例に施行されていた。全生存期間の中央値は13.4ヵ月、非進行生存期間の中央値は4.7ヵ月であった。多変量解析では「IMRT施行」と「放射線治療効果あり」は独立した全生存期間の予後因子であり、また「化学療法の併用」、「照射線量45 Gy以上」、「組織におけるPD-L1高発現」は独立した非進行生存期間の予後因子であった。副作用を評価できた145例の中で10例(6.9%)にGrade 3の急性あるいは遅発性毒性が観察された。

さらにGao RWらはRNUを施行した279例について観察期間の中央値13年間に渡るデータを解析した結果<sup>4)</sup>、5年間の累積局所再発が16.7%に認められた。再発のリスクファクターとして、①腎盂癌と尿管癌の同時発生、②T2以上、③リンパ節転移陽性、④Grade 3、⑤切除断端陽性をあげ、リスクファクター1つ、2つ、3つ以上の各群における局所再発率は5.3%、15.6%、43.9%であったと報告した。旧腎切痕部と第一腰椎の上端から総腸骨動脈の分岐部までを含む範囲の局所再発が再発患者全体の72%にみられ、aRTxはこの範囲を照射野とすることを提案している。

以上のように腎盂・尿管癌のaRTxのエビデンスレベルは高くはないが、IMRTなどの進歩した治療機器を用いて、化学療法併用で、かつ適切な照射野を設定することにより、術後再発率を低下させ生命予後の改善に繋がる可能性が示唆されている。前向き試験による有効性の検証が待たれる。

### 参考文献

- 1) Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, et al : The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma : A systematic review. *Urol Oncol* 37 : 659-671, 2019
- 2) Kim M, Kim JK, Lee J, et al : Adjuvant Treatments for Advanced Stage, Non-metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma : A Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104 : 819-827, 2019
- 3) Kim MS, Koom WS, Cho JH, Kim SY and Lee IJ : Optimal management of recurrent and metastatic upper tract urothelial carcinoma : Implications of intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 17 : 51, 2022
- 4) Gao RW, Tollefson MK, Thompson RH, et al : Predictors of Locoregional Recurrence and Delineation of Adjuvant Radiation Therapy Fields for Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Receiving Nephroureterectomy. *Pract Radiat Oncol* 11 : e468-e476, 2021

本ガイドラインにおけるCQのなかにはサブグループ解析でHazard Ratioが1をまたぐものがあり、サブグループ解析の結果を考慮して推奨を判定したCQと、考慮せずに判定したCQがあった。また元の試験でサブグループ解析自体を行っていないCQもあった。最終的には、Mindsの見解である「迷ったら弱めに」に従う方向で推奨が決定された（本ガイドラインについて 11. ガイドライン改訂作業の実際, p.13 参照）。

本来、サブグループ解析は、あらかじめ予定されて統計学的に調整されたサブグループ解析以外は、探索的解析としてそのまま受け入れるべきではなく、他の検討結果により再現されるまでは慎重に扱うべきであるとされている。サブグループ解析でも有効であればそのまま有効という解釈をしがちであるが、統計学的にはエラーかもしれないし、実際に臨床試験間でサブグループ解析の結果が異なった例も散見される<sup>1, 2)</sup>。

European Medicines Agency (EMA) のサブグループ解析ガイドライン<sup>3, 4)</sup>では、主解析が文句なくポジティブでサブグループ解析が効果がない場合、生物学的にもっともらしさがある場合や、他のデータソースでも効果がない場合や効果に一貫性がない場合は、効果がないことに信頼性があるとし、その判定のアルゴリズムも公開している。

投票結果のように、色々な意見があるなかで本ガイドラインは完成した。尿路上皮癌のなかの腎盂・尿管癌という括りである限り、このサブグループ解析の問題は残存し、今後のガイドライン改訂においてもつきまとう問題となるであろう。他の領域では（日本人が含まれる）グローバルなRCTはあまり重要視されず、日本人のみのRCTがもっとも重要視される場合もある。腎盂・尿管癌は確かに患者数は少ないが、よりエビデンスが高いガイドラインのためには何らかの工夫が必要であろう。それには医療者だけでなく、製薬企業の臨床試験のあり方、厚労省やMindsにおけるサブグループ解析の解釈のさらなる標準化などが今後の課題となるであろう。

#### 参考文献

- 1) 吉村健一：サブグループ解析とその限界. 医学のあゆみ 280 : 385-389, 2022
- 2) 適正使用ガイド. エムプリシティ®, プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
- 3) European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. January 31, 2019. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf))
- 4) 吉村健一：EMAによるサブグループ解析ガイドライン. 医学のあゆみ 280 : 578-582, 2022

## Column 7 腎盂・尿管癌の identity

国際疾病分類 (International Classification of Diseases : ICD) を基に, 新生物のために作られた国際疾病分類腫瘍学第3版 (ICD for Oncology : ICD-O-3) では, C64 から C68 が腎尿路の悪性新生物と分類され, C64 が腎盂を除く腎の悪性新生物, C65 が腎盂の悪性新生物, C66 が尿管の悪性新生物, C67 が膀胱の悪性新生物, C68 がその他及び部位不明の尿路の悪性新生物と分類されている。全国がん登録<sup>1)</sup>の部位コード表によると, コード22が腎・尿路(膀胱除く)となっており, C64, C65, C66, C68 が含まれる。つまり, 部位別予測がん死亡数及び部位別予測がん罹患数では, 腎盂・尿管癌は腎癌と同じ腎・尿路(膀胱除く)で分類されている。ICD-10 三桁分類別がん死亡では, C65 : 腎盂と C66 : 尿管のデータを見ることができる。さらに詳しく見ていくと, 地域がん登録のデータにおいては, 腎・尿路(膀胱除く)の5年相対生存率は68.6%と記載されているが, 腎盂・尿管癌としての5年相対生存率の記載はない。全国がんセンター協議会加盟施設における5年生存率も同様の扱いになっている。その一方で, がん診療連携拠点病院等における病期別3年生存率および5年生存率では, 腎盂・尿管癌としてのデータを見ることができる。

米国の Cancer statistics<sup>2)</sup>では, urinary system として, urinary bladder, kidney & renal pelvis, ureter & other urinary organs と分類されている。つまり, 医療統計上は腎盂・尿管癌という疾患の疫学的情報は得られにくいという現状がある。

今回の腎盂・尿管癌診療ガイドライン改訂にあたり, 患者団体の参画を目的に一般社団法人全国がん患者団体連合会と連携し, 腎盂・尿管がん患者団体の情報収集を行った。しかし, 腎盂・尿管がんに特化した患者や家族の団体は確認できなかった。そのなかで, 腎盂がんの患者が腎がんの患者団体に所属されていることが明らかになった。腎盂がんの患者が腎がんの患者団体に所属されているのは希少がんであることに起因するのか, 上述の医療統計上の分類の影響なのかは不明である。しかし, 腎盂がんと腎がんは異なる疾患であり, 治療法も大きく異なる。腎盂・尿管がんの医療統計上の分類の整理, 疾患概念の啓発, そして腎盂・尿管がんに特化した患者団体を育てていく必要性を強く感じた。

さて, 腎盂・尿管癌と膀胱癌は病理組織学的には同じ尿路上皮癌である。今回の診療ガイドライン改訂でも取り上げた全身薬物療法に関する臨床試験の多くは尿路上皮癌という範疇で腎盂・尿管癌と膀胱癌を対象にしている。全体集団としては統計学的に優位な結果が得られてはいるものの, 腎盂・尿管癌を膀胱癌とまったく同じ疾患として扱うことの妥当性は検討する余地がある。Genetic characterization においても同様の疑問が存在し, 今後の検討課題である。腎盂・尿管癌の identity を確立して, 日常診療に有用な情報を提供していくことの重要性を強調したい。

### 参考文献

- 1) がんの統計編集委員会編 : がんの統計 : 2022年版 公益財団法人がん研究振興財団.  
[https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/statistics/2022\\_jp.html](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2022_jp.html)
- 2) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE and Jemal A : Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin 72 : 7-33, 2022

# 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023年版の外部評価の結果

## 1. 日本泌尿器科学会評価委員会

本ガイドラインの作成方法・記載内容の妥当性を客観的に評価するために、本ガイドラインの作成後、2022年12月7日、日本泌尿器科学会に評価を依頼した。評価は日本泌尿器科学会評価委員4名により行われた。評価結果は2022年12月26日に回答があり、2023年1月4日～2023年1月13日までメール審議により修正、返答をまとめて、2023年2月14日に再度再評価を依頼した。2023年2月28日に回答を得て、評価意見に基づいて修正を行った。以下に、評価についてまとめた。

全体としておおむね良好であるという評価結果を得た。以下の点について改善が提案された。なお、単純な語句の校正については省略した。

- ①略語一覧が用語集や取扱い規約に則っていない、用語が適切でなかったり、統一されていない。
- ②試験デザインや主要評価項目の誤記載がある。
- ③Minds の用語として、「提案する」「推奨する」がわかりにくく、作成者の意図が伝わりにくいのではないか。
- ④膀胱癌、腎癌ガイドラインで行っているように、次回改訂までの間に必要に応じてアップデートを追加する旨も記載したほうがよろしいかもしれません。
- ⑤CQ2の解説文「そのため、腎尿管全摘除術において、腹腔鏡手術やロボット支援手術を実施することを提案する。」について前後の文章と論理が繋がりにくい。
- ⑥上部尿路注入療法としてのBCGやMMCは保険未収載である点に触れる必要がある。
- ⑦癌・がんの表記についての校正。

改訂委員会で検討し、以下の返答を行った。

- ①略語一覧はガイドラインを理解する上で重要な単語に差し替えを行い、用語を適切に統一した。また一般的でない略語は使用しないようにした。
- ②原著を再確認し、適切な表記とした。
- ③Minds マニュアルでそのように規定されている以上、それに従わざるを得ないなかでの作成となった。患者さん向け解説書ではこれらの用語についてもわかりやすく解説を加える予定であるとした。
- ④そのように修正した。
- ⑤解説文を修正した。
- ⑥そのように修正した。
- ⑦患者や患者団体を対象とした場合は、あえてひらがなのがんを用いたと回答した。

## 2. Minds 外部評価委員会

本ガイドラインの作成方法・記載内容の妥当性を客観的に評価するために、本ガイドラインの作成後、2022年12月7日、Mindsに評価を依頼した（評価受付日は2022年12月9日）。評価は4名の診療ガイドライン評価専門部会員により行われた。評価は2023年3月6日に完了し、2023年3月20日に公開前評価結果レポート（資料1）、AGREE II評価表（資料2）が返送された。2023年3月22日～2023年3月31日までメール審議を行った。改善が提案された点と改訂委員会での検討結果について、資料2の後にまとめた。

### 資料1 公開前評価結果レポート

ガイドライン名：腎盂・尿管癌診療ガイドライン

作成団体名：日本泌尿器科学会

腎盂・尿管癌診療ガイドライン改訂委員会

代表者名：大山 力先生

評価受付日：2022年12月9日

評価完了日：2023年3月6日

担当部会：診療ガイドライン選定部会・診療ガイドライン評価専門部会

評価者数：4名（診療ガイドライン評価専門部会員）

#### 総 評

AGREE II の評価において、編集の独立性の領域の記載について評価が高く、希少疾患を扱った重要な診療ガイドラインです。内容が Background Question (BQ) と Clinical Question (CQ), Foreground Question (FQ) に大きく区別して記載されている点は、診療ガイドラインの利用者にとって有用だと思われます。さらに、各 CQ に「明日への提言」が設けられている点やコラムの記載が充実している点についても、臨床現場で活用されると思われます。診療ガイドラインとして作成過程の透明性を高めるためには、文献の検索方法、文献の選択基準、エビデンス評価、推奨を作成するまでのプロセス、推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係について詳細かつ明瞭に記載することが求められます。とくに、害・副作用・リスクについては、詳細かつ明瞭に記載することが必要です。エビデンスの検索収集から推奨に至るまでの作成過程についての記載が乏しいため、使用された資料（とくに本文中に記載のある「エビデンス評価シート」、「エビデンス総体評価シート」など）は誰もが閲覧できるよう付録として巻末に添付するか参照先を記載し、Web で公開するとよいでしょう。外部評価については、評価結果を記載し、診療ガイドライン作成過程にどのように活用されたかについて具体的に記載することが求められます。さらに、コストや資源の影響についても推奨作成の際にどのように考慮されたのか記載することも課題に挙げられます。最後に、COI（利益相反）については、経済的 COI だけではなく、学術的 COI についても記載することが求められます。今回の評価結果および評価結果への対応について、公開されるガ

イドラインに記載していただければ幸いです。最終調整に向けて御検討ください。

作成方法に関する参考資料：

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0

([https://minds.jcqh.or.jp/s/developer\\_manual](https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual))

※ 2021 年 3 月公開。

重要臨床課題と CQ に関する参考資料：

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0

第 3 章 スコープ 3.3 スコープ作成（重要臨床課題と CQ） P57 - 67

([https://minds.jcqh.or.jp/docs/various/manual\\_2020/ver3\\_0/pdf/chap3\\_manual\\_2020ver3\\_0.pdf](https://minds.jcqh.or.jp/docs/various/manual_2020/ver3_0/pdf/chap3_manual_2020ver3_0.pdf))

COI に関する参考資料：

日本医学会 COI 管理ガイドライン

([http://jams.med.or.jp/guideline/coi\\_guidelines\\_2022.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2022.pdf))

日本医学会 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス

([http://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf))

※ 評価結果の詳細については、以下の資料をご参照下さい。

- ・ 資料 2 「AGREE II 評価表（項目別平均値）」
- ・ 資料 3 「AGREE Reporting Checklist（項目 - 基準別記載チェック表）」

## 資料2 AGREE II 評価表 (項目別平均値)

領域		領域説明文	項目		項目別平均値 (1-7)
1	対象と目的 (Scope and Purpose)	この領域では、診療ガイドライン全体の目的や取り扱う健康上の課題、想定される対象集団の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 1-3 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	1	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	6.25
			2	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。	5
			3	ガイドラインの適用が想定される対象集団 (患者、一般市民など) が具体的に記載されている。	6
2	利害関係者の参加 (Stakeholder Involvement)	この領域では、診療ガイドラインが適切な利害関係者によって作成されているか、想定される適用対象者の視点を考慮して作成されているかに焦点を当てて評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 4-6 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	4	ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。	4.75
			5	対象集団 (患者、一般市民など) の価値観や希望が調べられた。	5
			6	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	5.75
3	作成の厳密さ (Rigour of Development)	この領域では、診療ガイドラインの作成方法の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 7-14 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	7	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	4.25
			8	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	3.5
			9	エビデンス総体 (body of evidence) の強さと限界が明確に記載されている。	3.25
			10	推奨を作成する方法が明確に記載されている。	5
			11	推奨の作成にあたって、健康上の益、副作用、リスクが考慮されている。	4.5
			12	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。	4
			13	ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。	4.5
			14	ガイドラインの改訂手続きが示されている。	5.25
4	提示の明確さ (Clarity of Presentation)	この領域では、診療ガイドラインで推奨する内容が明確に提示されているかどうか評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目 15-17 について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	15	推奨が具体的であり、曖昧でない。	5
			16	患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。	4.25
			17	重要な推奨が容易に見つけられる。	5.75

(つづく)

## 資料2 AGREE II評価表（項目別平均値）（つづき）

領域		領域説明文	項目		項目別平均値 (1-7)
5	適用可能性 (Applicability)	この領域では、診療ガイドラインの利用を促すための戦略や資源に関する情報の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目18-21について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	18	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	5.75
			19	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。	5.25
			20	推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。	4.5
			21	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	6.25
6	編集の独立性 (Editorial Independence)	この領域では、診療ガイドライン作成のための資金源や利益相反の開示について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目22-23について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	22	資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。	6.25
			23	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている。	6

#### 項目別に改善が提案された点

- ①ガイドライン作成グループのメンバー：委員の役割についても記載すると良いでしょう。
- ②エビデンスの検索方法：別項に記載予定の検索したデータベース，検索期間，検索日，検索式，検索結果だけではなく，検索キーワードについても，誰もが閲覧できるよう付録として巻末に添付するか参照先を記載し，Webで公開すると良いでしょう。
- ③エビデンスの選択基準：エビデンスの選択基準に関して明確に記載すると良いでしょう。
- ④エビデンスの強さと限界：エビデンス評価シートやエビデンス総体評価シートを作成した旨の記載がありますが，見当たりませんでした。誰もが閲覧できるよう付録として巻末に添付するか参照先を記載し，Webで公開すると良いでしょう。
- ⑤推奨の作成：投票結果は開示されていますが，どのようにその結果が「推奨」に反映されたかは，具体的な記載があると良いでしょう。
- ⑥益と害の考慮：「益のアウトカム」，「害のアウトカム」が何かを明確にして本文を記述されるとさらに良いでしょう。薬物治療に関して，特に免疫チェックポイント阻害薬の副作用に関する記載がCQ本文には乏しい印象を受けました。起こってしまうと重篤な副作用が多いので，「害のアウトカム」について適切に記載し，推奨作成に反映いただくと良いという意見がありました。
- ⑦外部評価：外部評価のコメントにどのように対応したかを診療ガイドライン内に記載し，推奨に反映させるとより良いでしょう。
- ⑧選択肢：高齢者や臓器障害がある方への対応など，もう少し記載があるとさらに良いでしょう。
- ⑨資源の影響：コストや資源の影響についても推奨作成の際にどのように考慮されたのかについても記載すると良いでしょう。

その他総評において提案された点（項目別改善点を除く）

#### (1) 学術的 COI

#### 改訂委員会検討結果

改訂委員会で検討し，審議ではこれらの資料と2023年2月に行った発刊前モニタリングの結果を配布した。発刊前モニタリングでは，ガイドラインの推奨に反して，行わないことを推奨するという回答が多々見られ，早期の発刊が必要であると考えられた。そのため，詳細な加筆修正を行うことに時間をかけるよりは巻末に対応を簡潔にまとめ早期発刊することとし，今後アップデートやWeb公開により対応し，大幅な修正は次回改訂時に反映させる

こととした。結果として、以下のように検討結果をまとめた。以下については次回改訂時にはガイドライン本文中に記載すべきものも含まれる。

①本改訂委員会ではシステムティックレビューチームを設けなかったため、委員は担当一覧に記載のある総論、CQについて文献検索結果をレビューし、CQについてはスクリーニングも実施、エビデンス総体の作成、推奨文草案の作成、推奨決定全体会議での解説を行った。推奨決定の投票には改訂委員が参加し、推奨決定後は各担当について執筆を行った。

②これらの項目は全てすでにガイドライン本文中に掲載済みである。

③アウトカム重要度を含むPICOシート、2次スクリーニング結果をWeb公開する方向で検討します。また、次回改訂時には本文中にもスクリーニングの概略を掲載するよう検討します。

④エビデンス評価シートやエビデンス総体評価シートをWeb公開します。

⑤投票方法や投票結果に基づく推奨の決定方法はあらかじめ決定しており、その方法については8. 推奨決定会議に記載した。今回は基準に基づく投票結果であったため、一律に基準に従って推奨が決定された。

⑥益と害の考慮は推奨文草案のシートに記載されている。推奨決定時においても害について検討し、適切なマネジメントにより副作用の軽減ができている点が考慮されている。推奨文草案シートもWeb公開を検討します。また、次回改訂時には本文中にも益と害について明確に記載するよう検討します。

⑦外部評価についての対応は、日本泌尿器科学会の外部評価については語句の修正も指摘されたため本文にも校正を加えた。Mindsの外部評価については、今回は巻末にまとめて掲載した。次回改訂時には本文中にも評価を反映させるよう作成スケジュール決定段階から検討します。

⑧高齢者や臓器障害についても次回アップデート時に反映させるようにします。

⑨今回はコスト・資源に関する検討はほとんど情報がないため基本的に行っていない。推奨文草案のシートに項目がありますので、推奨文草案シートもWeb公開を検討します。また、次回改訂時には本文中にもこれらについて明確に記載するよう検討します。

(1)学術的COIに関しては学会での対応となり、日本泌尿器科学会COI委員会に要望します。

### 3. 日本泌尿器科学会・日本癌治療学会・Minds HP によるパブリックコメント

日本泌尿器科学会のホームページを利用してパブリックコメントの募集を行った（2023年4月26日～5月8日）。日本泌尿器科学会会員メーリングリストにより周知するとともに、日本癌治療学会のホームページ・会員メーリングリストによる周知（2023年4月27日付）、Mindsのホームページによる周知（2023年4月27日付）も行い、広くパブリックコメントの募集を行った。

2023年5月10日～2023年5月15日までパブリックコメントの指摘についてオンライン投票を行った。以下、採用することとしたパブリックコメントにより提案された点と改訂委員会での検討結果についてまとめた。なお、単純な語句の修正については省略した。

#### パブリックコメントにより提案された点

アルゴリズムについて：Low-risk 症例は、症例によっては RNU の選択肢を残してもよいのではないか。

#### 改訂委員会検討結果

アルゴリズムはそのままとし、「現時点で、破線矢印で結ぶだけのエビデンスがないので、矢印は付加できない。72 ページに記載のように、low-risk においては腎機能の温存を考慮し、積極的に腎温存手術を考慮することを第一義としてアルゴリズムを作成した」と検討結果として回答を巻末に記載することとした。

# 索引

## 和文

### あ

明日への提言……………10, 23, 25, 123  
アテゾリズマブ……………97, 110  
アベルマブ…………… 4, 5, 24, 41, 42, 96, 97, 112, 113

### い

遺伝子…………… 51, 53, 61, 65, 66, 68  
遺伝性非ポリポーシス大腸癌……………51

### え

エビデンス収集……………10  
エビデンス総体……………10, 11, 14, 123, 125, 127  
エビデンスの確実性…………… 11, 22, 24, 68, 88, 92,  
95, 97, 104, 106, 107, 110, 116  
エビデンス評価……………9, 10, 11, 14, 123, 127  
遠隔転移……………53, 72, 78, 118  
エンホルツマブ ベドチン …… 5, 24, 25, 43,  
44, 98, 115, 116

### か

開放手術…………… 23, 72, 73, 76, 87, 88  
拡散強調像……………60  
画像検査……………22, 46, 58, 59, 67, 68, 79  
家族歴…………… 51, 79  
合併症…………… 8, 73, 76, 77, 87  
カルボプラチン……………23, 74, 94, 104, 112  
患者……………8, 9, 10, 12, 15, 18, 22, 24, 25, 50, 51, 52, 66,  
75, 76, 77, 78, 80, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 102, 103,  
104, 107, 112, 113, 114, 116, 118, 120, 121, 122,  
125  
患者団体……………12, 121, 122  
肝転移……………97, 115, 116

### き

喫煙……………50  
強度変調放射線治療…………… 6  
局所再発……………78, 118  
局所進行……………22, 72, 73, 80, 87, 88, 96, 118

局所浸潤…………… 79, 80  
筋層…………… 23, 52, 58, 59, 60, 61, 67, 74, 76, 77, 80,  
87, 93, 94, 103, 104, 107

### く

クリニカルクエスション……………10

### け

経過観察…………… 5, 12, 47, 66, 74, 78, 85, 103, 109  
血尿…………… 46, 58, 59, 66, 101  
ゲムシタビン……………23, 74, 94, 104, 112  
限局…………… 78, 80  
検診…………… 46, 58

### こ

高齢……………61, 67, 80, 127, 128

### さ

最適支持療法…………… 6  
サブ（グループ）解析…………… 5, 14, 15, 23, 68, 74,  
94, 95, 97, 98, 104, 109, 110, 111, 113, 115, 120

### し

システマティックレビュー…………… 9, 10, 11, 12, 13,  
75, 87, 88, 110, 118, 127  
シスプラチン……………23, 72, 73, 74, 94, 95, 96, 104, 112  
周期…………… 4, 5, 12, 22, 32, 72, 73, 87, 92, 93, 102,  
103  
手術時間……………87  
出血量……………87  
術後補助化学療法…………… 5, 6, 8, 22, 23, 47, 72, 94,  
102, 103, 104, 118  
術後補助（薬物）療法…………… 5, 8, 13, 14, 22, 23, 73,  
74, 94, 95, 103, 104, 110  
術前化学療法…………… 6, 23, 60, 61, 72, 73, 93, 94, 95,  
103, 104  
腫瘍生検……………5, 22, 23, 28, 46, 47, 67, 68, 79, 80  
腫瘍マーカー……………5, 66  
上皮内癌……………6, 52, 53, 66  
腎温存手術…………… 23, 47, 58, 59, 60, 68, 72, 76, 77, 78,  
79, 80

腎機能……………47, 72, 73, 78, 93, 94, 96, 101  
神経障害……………96, 116  
神経内分泌腫瘍（癌）……………51, 52  
腎尿管全摘除術……………4, 5, 12, 22, 30, 32, 36, 47, 51,  
58, 61, 67, 72, 74, 85, 87, 88, 92, 93, 94, 102, 103,  
104, 106, 107, 118, 122  
腎不全……………76, 79  
診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス  
……………12, 17, 19, 124

## す

水腎症……………47, 59, 60, 61, 67, 79, 80, 96

## せ

生検……………5, 22, 23, 28, 29, 46, 47, 58, 59, 60, 67, 68,  
72, 76, 79, 80, 85  
生存期間……………6, 72, 73, 74, 75, 87, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 102, 103, 104, 106, 109, 110, 112, 113, 118  
生存率……………52, 65, 68, 72, 73, 75, 77, 78, 87, 88, 102,  
103, 118, 121  
切除不能……………4, 5, 22, 24, 39, 41, 43, 95, 96, 109,  
112, 113, 115, 116

## そ

造影剤……………58, 59, 60

## た

多発腫瘍……………78  
多発性……………47, 53, 60, 79, 80, 92  
単回（抗癌剤）膀胱内注入……………22, 47, 74, 92, 106,  
107  
単腎……………47, 76, 79, 93, 101  
断端陽性……………73, 87, 92, 118

## て

転移性……………4, 5, 22, 23, 24, 35, 39, 41, 42, 43, 44, 92, 95,  
96, 109, 112, 113, 115  
転移のない……………58, 76  
テンプレート郭清……………74, 75, 76

## と

投票……………4, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 22, 24, 120  
投票結果……………22, 68, 88, 103, 104, 107, 110, 113,  
116, 120, 127

ドセタキセル……………97, 98  
取扱い規約……………52, 60, 122

## な

内視鏡切除（蒸散）術……………77, 78

## に

ニボルマブ……………4, 5, 13, 14, 22, 23, 35, 74, 94, 95,  
97, 103, 104  
入院期間……………87  
尿管鏡……………5, 22, 23, 28, 29, 46, 47, 58, 59, 60, 66,  
67, 68, 72, 76, 77, 78, 79, 101  
尿管部分切除……………47, 58, 72, 77, 78, 79  
尿細胞診……………22, 23, 46, 47, 58, 60, 61, 66, 67, 68,  
72, 78, 79, 80, 85, 92, 93, 98, 101  
尿中（腫瘍）マーカー……………5, 58, 66

## ね

年齢調整罹患率……………50

## は

バイアスリスク……………10  
パクリタキセル……………97, 98  
白金……………5, 24, 43, 115, 116  
パブリックコメント……………13, 14, 16, 128

## ひ

非転移……………22, 23, 73, 102, 103, 104  
病期診断……………59, 60, 67, 79  
ピラルビシン……………37, 74, 92, 106

## ふ

腹腔鏡……………5, 22, 23, 30, 31, 47, 72, 73, 75, 76, 87,  
88, 92, 122  
プラチナ……………22, 47, 94, 95, 96, 97, 98, 102, 103,  
104, 112, 113

## へ

ペムブロリズマブ……………5, 22, 23, 39, 40, 96, 97,  
98, 109, 110, 112, 113, 115  
片腎……………72

## ほ

膀胱鏡……………5, 12, 46, 58, 66, 78, 79, 85

膀胱全摘除術……………60, 72, 79, 80, 93  
膀胱内再発……………5, 22, 23, 36, 50, 67, 68, 73, 74, 79,  
85, 92, 106, 107  
膀胱内注入……………5, 22, 23, 36, 47, 74, 92, 106, 107  
膀胱部分切除……………72, 73, 92  
膀胱壁内尿管……………72, 73  
放射線治療……………5, 6, 118  
保険収載……………8, 13, 14, 15, 23, 66, 73, 74, 107  
保険承認……………15, 96  
保険適用……………23, 58, 66, 88, 95, 98  
保険適用外……………92, 93  
保険未収載……………22, 23, 106, 107, 122

## ま

マイトマイシンゲル……………101  
マイトマイシンC……………37, 74, 92, 101, 106  
末梢神経ニューロパチー……………98, 116

## め

メタ解析（アナリシス）……………11, 59, 67, 68, 73, 75,  
77, 92, 93, 94, 101, 106, 110  
免疫チェックポイント阻害薬……………5, 8, 23, 24, 25,  
43, 47, 74, 92, 94, 96, 97, 98, 110, 112, 115, 116,  
127

## り

利益相反……………1, 3, 11, 17, 123, 126  
リスク因子……………47, 80, 85  
リスク分類……………58, 60, 61, 79, 85  
リンチ症候群……………51, 65, 79  
リンパ節郭清……………23, 47, 60, 61, 73, 74, 75, 76, 77,  
79, 87, 88  
リンパ節転移……………53, 60, 61, 72, 73, 74, 75, 102, 118

## ろ

ロボット支援手術……………5, 8, 22, 23, 30, 47, 72, 73,  
75, 76, 87, 88, 122

## 欧文

## A

AC……………6, 102, 103  
AGREE II……………16, 123, 124, 125, 126

## B

Background Question……………9, 123  
BCG……………6, 36, 37, 38, 93, 101, 122  
BSC……………6, 96, 112, 113

## C

CheckMate 274 試験……………23, 94, 95, 103, 104  
CIS……………6, 93, 101  
CKD……………61, 72  
COI……………4, 11, 12, 17, 18, 123, 124, 127, 128  
CT urography (CTU)……………6, 46, 58, 59, 60, 66, 78,  
79

## E

EAU ガイドライン……………58, 60, 61, 72, 74, 76, 79, 85,  
92, 94, 95, 96, 97, 98, 101  
erdafitinib……………97  
EV-301 試験……………98, 115, 116

## F

FGFR3……………61, 65, 97  
FISH 検査……………5, 66  
Foreground Question……………10, 123  
FRQ……………10, 15

## G

GFR……………6, 94

## H

HNPCC……………51

## I

IMRT……………6, 118  
ITT……………6, 106  
IVU……………6, 59

## J

JAVELIN Bladder 100 試験……………96, 112, 113

## K

KEYNOTE-045……………97, 109, 110  
KEYNOTE-361……………96

## L

LVI ..... 6, 103

## M

Minds .....9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 120, 122, 123, 128

MMC .....74, 92, 93, 101, 106, 122

MRI ..... 46, 58, 60, 79

M-VAC ..... 93, 95, 96, 97

## N

NAC ..... 6, 102, 103

NCCN ガイドライン .....60, 76, 79, 101, 116

## O

ORR ..... 6, 109, 110, 115, 116

## P

PET-CT .....79

POUT 試験 ..... 23, 94, 102, 104

PS ..... 6, 47, 97

## Q

QOL ..... 6, 110

## R

RCT ..... 5, 6, 23, 25, 106, 110, 113, 120

reverse thermal gel .....93

RNU 6, 23, 47, 51, 52, 58, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 85, 87, 88, 92, 94, 96, 97, 102, 103,  
106, 107, 118

## T

THP ..... 74, 92, 106

TNM 分類 .....52

## V

variant ..... 47, 60, 72, 74, 79, 80, 113

vinflunine ..... 97, 98

腎盂・尿管癌診療ガイドライン2023年版 定価（本体 3,500 円＋税）

---

2023 年 6 月 30 日 第 1 版発行

編 集 日本泌尿器科学会

発行者 鈴木 文治

発行所 医学図書出版株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷 2-29-8 大田ビル

電話 03 (3811) 8210 (代)

FAX 03 (3811) 8236

<http://www.igakutosho.co.jp>

© 日本泌尿器科学会, 2023

---

ISBN978-4-86517-535-6

・  < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に (株) 出版者著作権管理機構 (電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。  
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替えいたします。



9784865175356



1923047035004

ISBN978-4-86517-535-6  
C3047 ¥3500E

定価 3,850 円 ( 本体 3,500 円 + 税 10% )