

29. Shin CY, Ponomareva ON, Connolly L, Turker MS: **A mouse kidney cell line with a G:C → C:G transversion mutator phenotype.** *Mutat Res* 2002, **503**:69-76.
30. Jacobsen NR, Pojana G, White P, Møller P, Cohn CA, Korsholm KS, Vogel U, Marcomini A, Loft S, Wallin H: **Genotoxicity, cytotoxicity, and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C(60) fullerenes in the FE1-Muta™ Mouse lung epithelial cells.** *Environ Mol Mutagen* 2008, **49**:476-487.
31. Valberg PA, Long CM, Sax SN: **Integrating studies on carcinogenic risk of carbon black: epidemiology, animal exposures, and mechanism of action.** *J Occup Environ Med* 2006, **48**:1291-1307.
32. Sayes CM, Marchione AA, Reed KL, Warheit DB: **Comparative pulmonary toxicity assessments of C60 water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles.** *Nano Lett* 2007, **7**:2399-2406.
33. Gao N, Keane MJ, Ong T, Wallace WE: **Effects of simulated pulmonary surfactant on the cytotoxicity and DNA-damaging activity of respirable quartz and kaolin.** *J Toxicol Environ Health A* 2000, **60**:153-167.
34. Kasai H, Nishimura S: **DNA damage induced by asbestos in the presence of hydrogen peroxide.** *Gann* 1984, **75**:841-844.
35. Aust A: **The role of iron in asbestos induced cancer.** In *Cellular and Molecular Effects of Mineral and Synthetic Dusts and Fibers*, NATO ASI Series Volume H85. Edited by: Davis JMG, Jaurand M-C. Berlin: Springer-Verlag; 1994:53-61.
36. Mossman BT, Gee BL: **Pulmonary reactions and mechanisms of toxicity of inhaled fibers.** In *Toxicology of the Lung* 2nd edition. Edited by: Gardner, et al. New York: Raven Press; 1993:371-387.
37. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP: **Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG.** *Nature* 1991, **349**:431-434.
38. Moriya M: **Single-stranded shuttle phagemid for mutagenesis studies in mammalian cells: 8-oxoguanine in DNA induces targeted G.C → T.A transversions in simian kidney cells.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90**:1122-1126.
39. Korniyushyna O, Berges AM, Muller JG, Burrows CJ: **In vitro nucleotide misinsertion opposite the oxidized guanosine lesions spiroiminodihydroantoin and guanidinohydroantoin and DNA synthesis past the lesions using Escherichia coli DNA polymerase I (Klenow fragment).** *Biochemistry* 2002, **41**:15304-15314.
40. Cadet J, Berger M, Buchko GV, Joshi PC, Raoul S, Ravanat JL: **2,2-Diamino-4-[(3,5-di-O-acetyl-2-deoxy-beta.-D-erythro-pentofuranosyl)amino]-5-(2H)-oxazolone: a Novel and Predominant Radical Oxidation Product of 3',5'-Di-O-acetyl-2'-deoxyguanosine.** *J Am Chem Soc* 1994, **116**:7403-7404.
41. Goyal RN, Jain N, Garg DK: **Electrochemical and enzymic oxidation of guanosine and 8-hydroxyguanosine and the effects of oxidation products in mice.** *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 1997, **43**:105-114.
42. Ye Y, Muller JG, Luo W, Mayne CL, Shallop AJ, Jones RA, Burrows CJ: **Formation of 13C-, 15N-, and 18O-labeled guanidinohydroantoin from guanosine oxidation with singlet oxygen. Implications for structure and mechanism.** *J Am Chem Soc* 2003, **125**:13926-13927.
43. Burrows CJ, Muller JG, Korniyushyna O, Luo W, Duarte V, Leopold MD, David SS: **Structure and potential mutagenicity of new hydroantoin products from guanosine and 8-oxo-7,8-dihydroguanine oxidation by transition metals.** *Environ Health Perspect* 2002, **110**(Suppl 5):713-717.
44. Kino K, Sugiyama H: **UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage.** *Mutat Res* 2005, **571**:33-42.
45. Kino K, Sugiyama H: **Possible cause of G-C → C-G transversion mutation by guanine oxidation product, imidazolone.** *Chem Biol* 2001, **8**:369-378.
46. Kino K, Ito N, Sugasawa K, Sugiyama H, Hanaoka F: **Translesion synthesis by human DNA polymerase eta across oxidative products of guanine.** *Nucleic Acids Symp Ser* 2004, **48**:171-172.
47. Hailer MK, Slade PG, Martin BD, Sugden KD: **Nei deficient Escherichia coli are sensitive to chromate and accumulate the oxidized guanine lesion spiroiminodihydroantoin.** *Chem Res Toxicol* 2005, **18**:1378-1383.
48. Matter B, Malejka-Giganti D, Csallany AS, Tretyakova N: **Quantitative analysis of the oxidative DNA lesion, 2,2-diamino-4-(2-deoxy-beta-D-erythro-pentofuranosyl)amino]-5-(2H)-oxazolone (oxazolone), in vitro and in vivo by isotope dilution-capillary HPLC-ESI-MS/MS.** *Nucleic Acids Res* 2006, **34**:5449-5460.
49. Justice MJ, Noveroske JK, Weber JS, Zheng B, Bradley A: **Mouse ENU mutagenesis.** *Hum Mol Genet* 1999, **8**:1955-1963.
50. Rojas E, Lopez MC, Valverde M: **Single cell gel electrophoresis: methodology and applications.** *Journal of Chromatography B* 1999, **722**:225-254.
51. Park EJ, Yoon J, Choi K, Yi J, Park K: **Induction of chronic inflammation in mice treated with titanium dioxide nanoparticles by intratracheal instillation.** *Toxicology* 2009, **260**:37-46.
52. Kaewamatawong T, Shimada A, Okajima M, Inoue H, Morita T, Inoue K, Takano H: **Acute and subacute pulmonary toxicity of low dose of ultrafine colloidal silica particles in mice after intratracheal instillation.** *Toxicol Pathol* 2006, **34**:958-65.
53. Sasaki YF, Tsuda S, Izumiyama F, Nishidate E: **Detection of chemically induced DNA lesions in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow) using the alkaline single cell gel electrophoresis (Comet) assay.** *Mutat Res* 1997, **388**:33-44.
54. Toyozumi T, Deguchi Y, Masuda S, Kinai N: **Genotoxicity and estrogenic activity of 3,3'-dinitrophenol A in goldfish.** *BioSci Biotechnol Biochem* 2008, **72**:2118-2123.
55. Nohmi T, Suzuki T, Masumura K: **Recent advances in the protocols of transgenic mouse mutation assays.** *Mutat Res* 2000, **455**:191-215.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:

http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



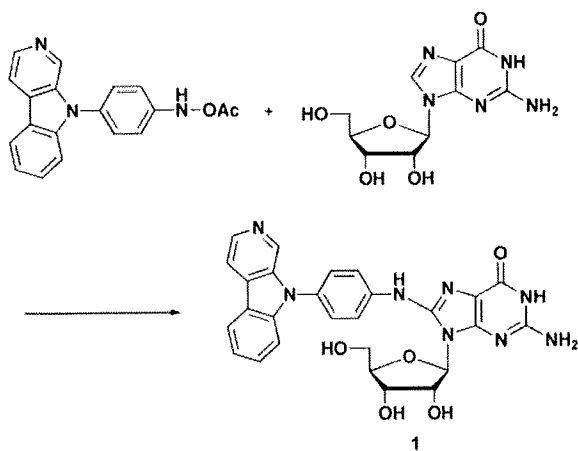
Analysis of an RNA adduct formed from aminophenylnorharman

Koichi Nishimura¹, Yukari Totsuka¹, Takashi Higuchi¹, Nobuo Kawahara², Takashi Sugimura¹ and Keiji Wakabayashi¹

¹Cancer Prevention Basic Research Project, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan and ²Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

ABSTRACT

The endogenous mutagenic/carcinogenic 9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole (aminophenylnorharman, APNH) is formed from norharman and aniline in the presence of cytochrome P-450s. The major APNH-DNA adduct has been reported to be 2'-deoxyguanosin-8-yl-aminophenylnorharman (dG-C8-APNH). In addition, demonstrated formation of APNH-RNA adduct and conducted a structural analysis using various spectrometric approaches. The compound produced from guanosine (Guo) and *N*-acetoxy-APNH, an ultimate mutagenic form of APNH, was concluded to be guanosin-8-yl-APNH (Guo-C8-APNH) on the basis of various spectroscopic analysis. The same adduct was found in the livers of rats administered APNH. The total adduct levels of APNH-RNA were six times higher than total APNH-DNA adducts in the same rat liver samples.



Scheme 1 A reaction mixture of *N*-acetoxy-APNH and guanosine

INTRODUCTION

Aminophenylnorharman (APNH) a product of the enzymatic reaction of norharman with aniline in the presence of S9 mix, has already been reported to be a strong mutagen/carcinogen¹⁻⁴. Norharman and aniline abundantly exist in cigarette smoke, cooked foods and

some kinds of vegetables^{5,6}. Therefore, humans are exposed to both of these compounds chronically, and APNH is expected to be produced in our body. In a long term carcinogenicity experiment using experimental animals, APNH induced tumors in various tissues, including the liver and colon³. APNH is thought to be metabolically activated by CYP1A2 and acetyltransferase to form adducts with 2'-deoxyguanosine⁷, and chemical structure of the major DNA adduct has already been reported as dG-C8-APNH, detectable in various tissues of rats and mice after a single administration of APNH⁸. In recent years, some studies have focused on RNA as a biological markers⁹⁻¹¹. Similar to DNA, RNA consists of nucleobases including guanine, and would be expected to give rise to similar mutagen/carcinogen-RNA adducts. In contrast to DNA modifications by mutagens/carcinogens, which can lead to mutations, RNA modifications have generally been considered biologically meaningless. However, RNA is present in both the cytoplasmic and nuclear compartments, so it has a greater chance of reacting with the exogenous/endogenous carcinogens. Furthermore, RNA exists in a variety of forms, including tRNA, mRNA, rRNA and microRNAs, so that RNA adducts may be unique biological significance in carcinogenesis. Thus, they might offer a sensitive biomarker for exposure analysis. In the present study, we demonstrated the formation of a major APNH-RNA adduct and analyzed its chemical structure using various spectrometric approaches. In addition, we also report the generation of total APNH-RNA adducts at higher levels than total APNH-DNA lesions in the livers of rats administered APNH, as assessed by ³²P-postlabeling analysis¹².

RESULTS AND DISCUSSION

We first analyzed a reaction mixture of guanosine (Guo) and *N*-acetoxy-APNH (Scheme 1), an ultimate mutagenic form of APNH, by LC-ESI/MS analysis. As a result, a compound exhibiting molecular ion peak *m/z* 541 along with a fragment ion peak at *m/z* 409, consistent with loss of a ribose moiety, was found to be formed. From ¹H-NMR spectroscopy, its chemical structure was concluded to be guanosin-8-yl-APNH (Guo-C8-APNH) (Scheme 1). To confirm its chemical structure, we synthesized Guo-C8-APNH via the Buchwald-Hartwig coupling reaction¹³

(Scheme 2). This product was shown to be identical to compound 1 in scheme 1 by comparison of their spectroscopic data.

Total RNA obtained from the livers of F344 rats with or without treatment of APNH was analyzed by ^{32}P -postlabeling method under adduct-intensification conditions. Adduct spot corresponding to Guo-C8-APNH were observed in the APNH-treated animals, but not in the control animals. Total adduct levels of APNH-RNA were 28 ± 13.3 (mean \pm SD) adducts per 10^6 nucleotides. APNH-DNA adducts in DNA samples obtained from the same liver samples were analyzed by ^{32}P -postlabeling method under modified adduct intensification conditions. The TLC pattern was different from the case of total RNA, and their total APNH-DNA levels were 4.5 ± 2.0 (mean \pm SD) adducts per 10^6 nucleotides. From these observations, it is suggested that APNH binds to both DNA and RNA *in vivo*. APNH-RNA levels were about 6 times higher than those of DNA.

CONCLUSION

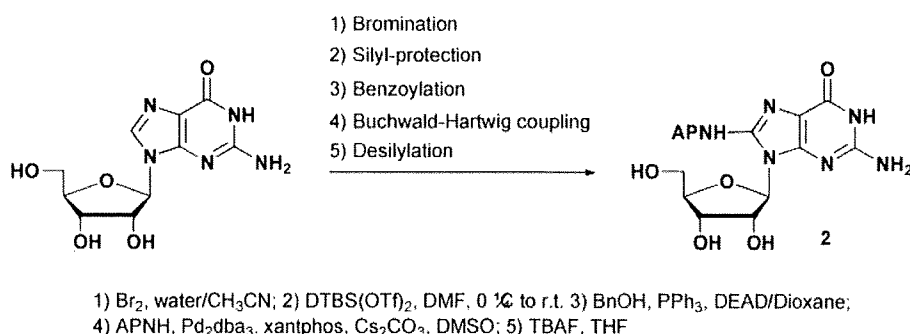
We identified an APNH-RNA adduct formed by the reaction of *N*-acetoxy-APNH with Guo. The chemical structure was concluded to be Guo-C8-APNH, similar to that of dGuo-C8-APNH. Guo-C8-APNH could also be detected in rat liver after administration of APNH, suggesting that APNH can damage RNA in a manner similar to DNA *in vivo*.

We are now analyzing the function of APNH-RNA adduct using the synthesis of a Guo-C8-APNH phosphoramidite and the RNA oligonucleotide containing Guo-C8-APNH.

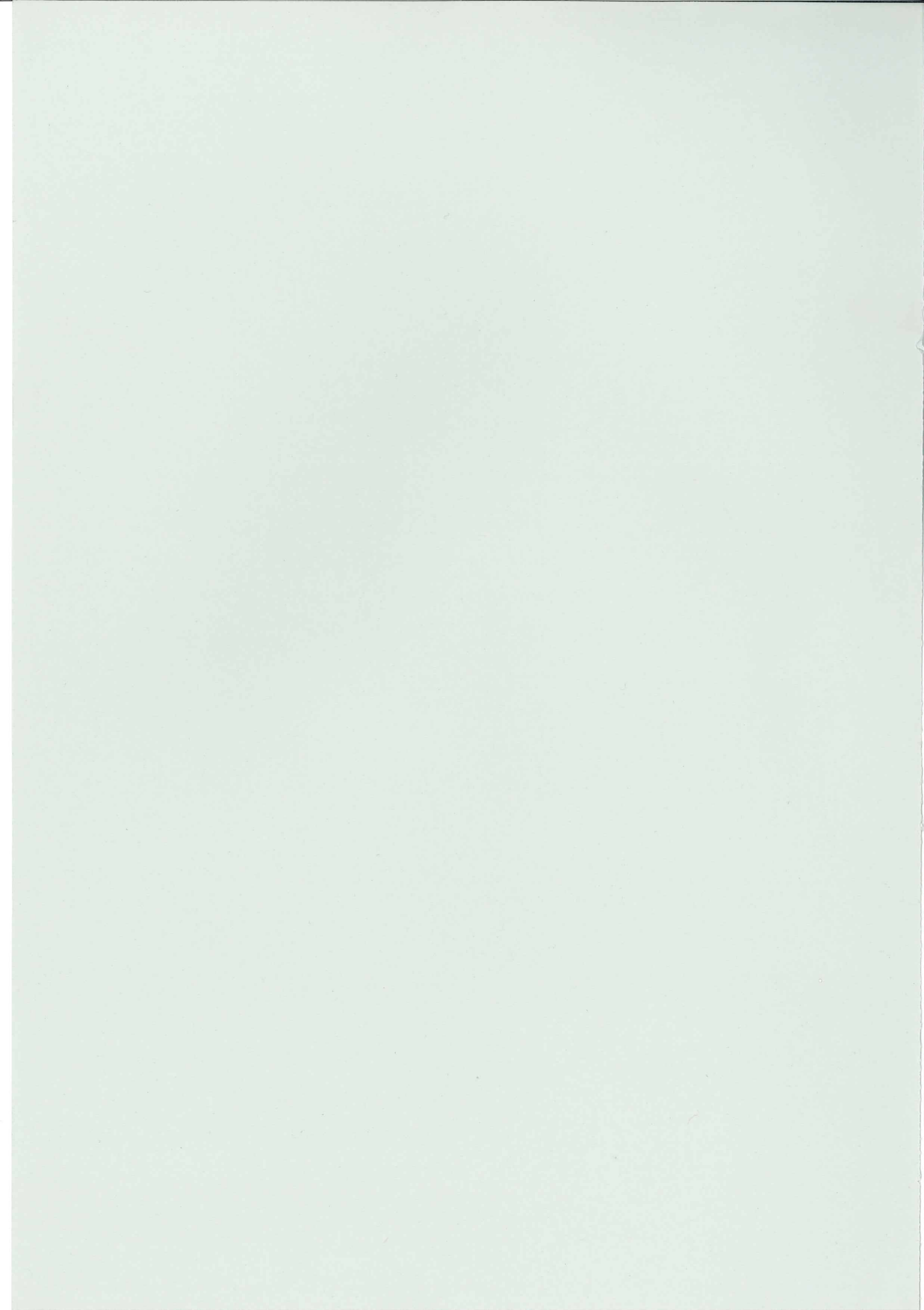
REFERENCES

1. Totsuka, Y., Hada, N., Matsumoto, K., Kawahara, N., Murakami, Y., Yokoyama, Y., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (1998) *Carcinogenesis*, **19**, 1995–2000.
2. Sugimura, T. (1998) *Environ. Health Perspect.*, **106**, A522–523.
3. Kawamori, T., Totsuka, Y., Uchiya, N., Kitamura, T., Shibata, H., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2004) *Carcinogenesis*, **25**, 1967–1972.
4. Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Nishigaki, R., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2004) *J. Chromatogr. B.*, **802**, 135–141.
5. Totsuka, Y., Ushiyama, H., Ishihara, J., Sinha, R., Goto, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (1999) *Cancer Lett.*, **143**, 139–143.
6. Luceri, F., Pieraccini, G., Moneti, G., Dolara, P. (1993) *Toxicol. Ind. Health*, **9**, 405–413.
7. Oda, Y., Totsuka, Y., Wakabayashi, K., Guengerich, F. P., Shimada, T. (2006) *Mutagenesis*, **21**, 411–16.
8. Totsuka, Y., Takamura-Enya, T., Kawahara, N., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2002) *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 1288–1294.
9. Sotomayor, R. E., Washington, M., Nguyen, L., Nyanr'anyi, R., Hinton, D. M., Chou, M. (2003) *Toxicol. Sci.*, **73**, 329–338.
10. Surh, Y. J., Lai, C. C., Miller, J. A., Miller, E. C. (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **144**, 576–582.
11. Zhu, P., Lee, S. H., Wehrli, S., Blair, I. A. (2006) *Chem. Res. Toxicol.*, **19**, 809–817.
12. Totsuka, Y., Nishigaki, R., Takamura-Enya, T., Kawahara, N., Sugimura, T., Wakabayashi, K. (2007) *Genes and Environment.*, **29**, 54–62.
13. Gillet, L. C., Scharer, O. D. (2002) *Org. Lett.*, **24**, 4205–4208.

*Corresponding author. E-mail: koinishi@ncc.go.jp



Scheme 2 Synthesis of Guo-C8-APNH



厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

日中間におけるがんの予防・検診・診断・治療の

向上のための調査研究

(H21-3次がん一般-014)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 真奈美

V. 参考資料(別冊)

参考資料 1	中国がん登録ガイドライン	1
参考資料 2	中国がん登録年報 2004	61
参考資料 3	全国第 3 回死亡原因サンプリング調査報告	127

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

日中間におけるがんの予防・検診・診断・治療の
向上のための調査研究
(H21-3次がん-一般-014)
平成21年度 総括・分担研究報告書

V. 参考資料(別冊)

参考資料 1	中国がん登録ガイドライン	1
参考資料 2	中国がん登録年報 2004	61
参考資料 3	全国第 3 回死亡原因サンプリング調査報告	127

Guideline for Chinese
Cancer Registration

中国がん登録ガイドライン

全国がん対策研究事務所 (NCRCO)
衛生部統計情報センター
全国がん登録センター

編

中国協和医科大学出版社

序

世界保健機関（WHO）によると、がんは21世紀における人類最大の脅威であり、がん対策は世界の安全衛生の重要課題として各国が取り組まなければならないものとされています。そして、がん情報を把握することが予防や対策の基本であると言われてしています。

1965年にはWHOの附属機関として国際がん研究機関（IARC）と国際がん登録協議会（IACR）が設立され、世界各国にがん登録とその方法を指導し、規範となる統計指標が統一されました。また学術交流会議を定期的開催し、5年ごとに「5大陸のがん罹患率」（Cancer Incidence in Five Continents=CIFC）のデータを発行するなど、がんの流行病学、病因学、がん対策の研究のために数々の情報を提供しています。

新中国の成立後はがん対策の研究分野の専門家が増え、がん登録作業も大幅に進められてきましたが、中国のがん登録は総体的に見ると未だ不十分で、データの完全性、信頼性、比較可能性において多くの課題を残しています。CIFC第7巻（1988～1992年）に掲載されたデータも上海、天津、啓東のみで、中国国内のがん対策研究の需要に応えきれておらず、中国の地位に相応しいものとは言えません。

そこで衛生部疾病対策課は、衛生部（厚生労働省）が策定した「中国がん予防と抑制計画要綱（2004～2010年）」を徹底するため、「中国衛生統計調査制度」とIACRの要求に基づき、衛生部衛生統計情報センターの指導の下、全国がん登録センター、全国がん対策研究事務所に委託して「中国がん登録ガイドライン」の作成に取り組みました。これは本ガイドラインに基づいてがん登録を行い、全国的な人材育成を段階的に進めることで、中国のがん対策を進展させ、強固な基礎を築くことを目指すものです。

本ガイドラインは中国の数十年に及ぶがん登録の実践や現状の総括および分析に基づき、CIFCに掲載されたデータを参考にしながら、試験による検証を踏まえた上で作成されたもので、各地域共通の指導指針となるものです。私はここに、中国のがん登録に今まで貢献された専門家の皆様と、また現在もがん登録に全力で取り組んでおられる関係者の皆様に敬意を表し、また本ガイドラインの編纂に尽力いただいた方々に心から感謝の意を表する次第です。

最後に、今後がん登録を推進していく中で、我々の経験が積み重ねられ、中国のがん登録がより完全なものとなることを願ってやみません。

衛生部疾病対策課 齊小秋

2004年3月

前 言

衛生部疾病対策課は「中国がん予防と抑制計画要綱（2004～2010年）」を徹底するため、全国がん登録センター、全国がん対策研究事務所をけん引役として、衛生部統計情報センターの指導を受けながら「中国がん登録ガイドライン」を作成し、全国のがん登録作業を標準化して統一を図り、推進していくことを決定いたしました。

本ガイドラインは全7章から成り立っています。第1章はがん登録の意義と登録を推進するための基本条件について、第2章はがん登録機関の組織、新症例データの収集方法、新症例の登録内容と項目、がん登録機関内部の作業手順などを含む、がん新症例の登録と方法について、第3章は死亡症例データの収集と整理を含む、がん死亡症例の登録方法について、第4章はデータの出典や審査、また年齢別人口の統計と検証、応用などを含む、人口データの収集について、また、第5章では、がん分類コードに関して、特に国際疾病分類第10版（ICD-10）と国際疾病分類腫瘍学第3版（ICD-O-3）について紹介しています。第6章はデータの精度の評価、よく用いられる統計指標などを含む、がん登録データの統計分析について、第7章はがん症例登録ソフトの紹介で、全国がん登録センターが推奨する、IACR作成によるがん登録ソフト CanReg4 の中国語バージョンについて説明しています。

中国のがん登録は1963年に上海都市部で始まりました。20世紀1970年代に死因統計の発展に伴い、がん罹患の多い地域などを中心にがん登録が実施されるエリアが拡大していきましたが、1982年には登録の推進と方法の統一を図るために、全国がん対策研究事務所によって「がん登録報告作業ガイドライン」が作成されました。その後状況の推移に応じて1988年に改訂され「中国がん登録試行規範」と改名、がん登録推進のために中国国内のがん登録機関に参考資料として提供されました。1995年には全国がん対策研究事務所が衛生部衛生統計情報センターとの共同作業により、「よく見られるがんの罹患、死亡とリスク要因のモニタリングに関する研究」と題したレポートを衛生部と国家科学技術委員会に提出しましたが、このレポートで提言された内容は各方面の審査を経て、第9次5ヵ年計画における国家の重大科学技術発展項目に組み入れられ、責任者の指揮のもとハルビン、北京、天津、上海、重慶、武漢、広州、磁県、林州、啓東、嘉善、長楽、扶綏、臨朐の14の市や県の技術者たちの努力により、「中国の試行都市・県におけるがん罹患と死亡」（1988～1992年）、（1993～1997年）が相次いで刊行されました。さらに天津、北京、上海、武漢、啓東、長楽、嘉善、磁県のがん登録事務所8ヵ所の登録データもCIFIC第8巻に収録されましたが、これらは、第9次5ヵ年計画の国家重大科学技術発展計画の重大疾病対策研究の検収専門チームに「1988～1997年の10年間に我が国の試行都市・県で国際標準に基づいて進められたがん罹患・死亡データの収集と編集は、関連の研究に権威ある材料を提供し、中国のがん対策の戦略策定において重要な意義を有するものだ」と高く評価されました。これは実に適切な評価であると私たちは感じています。このレポートはがん対策に取り組んできた関係者が数十年に及んで心血を注いだ成果であり、また本ガイドラインの作成に豊富な実践経験と確かな科学

的基礎を提供してくれました。中国のがん登録は衛生部の指導と支持を受けながら、全国のがん対策関係者のたゆまぬ努力や関連部門と各界からの支持を得て 21 世紀に新たな段階へと進み、中国、ひいては世界のがん予防と対策に豊かで正しいがん情報を提供できるようになると私たちは信じています。

北京協和医院 WHO 疾病分類協力センターの董景五教授には、本書のために ICD-10 及び ICD-O-3 のコード表をご提供いただきました。心より感謝申し上げます。

本ガイドラインには編集者の力不足により、至らない点や不足している箇所もあろうかと思われれます。専門家の皆様のご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

李連弟 饒克勤 魯鳳珠

2004 年 3 月

目 次

第1章 がん登録の意義と普及の基本条件.....	(1)
第1節 がん登録の意義.....	(1)
第2節 がん登録の普及の基本条件.....	(2)
第2章 がん新症例の登録と方法.....	(3)
第1節 がん登録機関の組織.....	(3)
第2節 新症例データの収集方法.....	(4)
第3節 がん新症例の登録内容と項目.....	(8)
第4節 がん登録機関内部の作業手順.....	(10)
第3章 がん死亡症例の登録方法.....	(17)
第1節 がん死亡症例データの収集方法.....	(17)
第2節 がん死亡症例データの整理.....	(18)
第4章 人口データの収集.....	(19)
第1節 がん登録と対策における人口データの意義.....	(19)
第2節 人口データの出典.....	(19)
第3節 人口総数の統計と検証.....	(20)
第4節 性別・年齢別人口の統計と検証.....	(21)
第5章 がんの分類コード.....	(24)
第1節 歴史と発展.....	(24)
第2節 国際疾病分類 ICD-9 のがん分類コード.....	(25)
第3節 国際疾病分類 ICD-10 のがん分類コード.....	(28)
第4節 国際がん分類 (ICD-O、Oncology)	(30)
第5節 「五大陸のがん罹患率 (CIFC)」 のがん分類コード使用状況	(34)
第6節 「国際疾病分類腫瘍学」 第3版 (ICD-O-3) の改正と進展の紹介.....	(35)
第6章 がん登録データの統計分析.....	(42)
第1節 通常分析報告と専門報告.....	(42)
第2節 登録データの精度の評価.....	(48)
第3節 発症率と死亡率の分析で用いられる統計指標	(50)
第4節 生存率分析で用いられる指標	(58)
第5節 平均寿命と平均余命.....	(64)
第7章 がん登録ソフト CanReg4 について.....	(69)
第1節 概要.....	(69)
第2節 インストール.....	(71)
第3節 CanReg4 の使用方法.....	(72)
第4節 ソフトのダウンロード.....	(97)

付録1 ICD-10 分類 新生物コード	(98)
悪性新生物 (C00～C97)	(102)
口唇、口腔及び咽頭の悪性新生物 (C00～C14)	(102)
消化器の悪性新生物 (C15～C26)	(107)
呼吸器及び胸腔内臓器の悪性新生物 (C30～C39)	(111)
骨及び関節軟骨の悪性新生物 (C40～C41)	(114)
皮膚の黒色腫及びその他の皮膚の悪性新生物 (C43～C44)	(115)
中皮及び軟部組織の悪性新生物 (C45～C49)	(117)
乳房の悪性新生物 (C50)	(120)
女性生殖器の悪性新生物 (C51～C58)	(120)
男性生殖器の悪性新生物 (C60～C63)	(122)
腎尿路の悪性新生物 (C64～C68)	(123)
眼、脳及びその他の中枢神経系の部位の悪性新生物 (C69～C72)	(124)
甲状腺及びその他の内分泌腺の悪性新生物 (C73～C75)	(126)
部位不明確、続発部位及び部位不明の悪性新生物 (C76～C80)	(127)
リンパ組織、造血組織及び関連組織の悪性新生物 (C81～C96)	(129)
独立した原発性多部位の悪性新生物 (C97)	(134)
上皮内新生物 (D00～D09)	(135)
良性新生物 (D10～D36)	(139)
性状不詳又は不明の新生物 (D37～D48)	(151)
付録2 ICD-O-3 解剖学及び形態コード	(157)
解剖学.....	(157)
C00-C14 口唇、口腔及び咽頭.....	(157)
C15-C26 消化器.....	(164)
C30-C39 呼吸器及び胸腔内臓器	(169)
C40-C41 骨及び関節軟骨.....	(173)
C42 造血系及び細網内皮系.....	(176)
C44 皮膚	(176)
C47 末梢神経及び自律神経系	(179)
C48 後腹膜及び腹膜.....	(181)
C49 その他の結合組織及び軟部組織.....	(182)
C50 乳房 (乳房の皮膚 C44.5 を含まない)	(186)
C51-C58 女性生殖器.....	(186)
C60-C63 男性生殖器.....	(190)

C64-C68	腎尿路.....	(191)
C69-C72	眼、脳及びその他の中枢神経系の部位.....	(193)
C73-C75	甲状腺及びその他の内分泌腺.....	(197)
C76	部位不明確.....	(198)
C77	リンパ組織.....	(200)
C80	部位不明.....	(202)
5	桁目の性状コード.....	(202)
	組織学的異型度及び分化度を表す 6 桁目のコード.....	(203)
	リンパ腫ならびに白血病の免疫学的表現型を示す 6 桁目のコード.....	(203)
	形態学.....	(204)
800	新生物 NOS.....	(204)
801-804	上皮性新生物 NOS.....	(205)
805-808	扁平上皮性新生物.....	(206)
809-811	基底細胞性新生物.....	(209)
812-813	移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌.....	(210)
814-838	腺腫及び腺癌.....	(212)
839-842	皮膚付属器腺新生物.....	(224)
843	粘表皮新生物.....	(226)
844-849	のう胞性、粘液性及び漿液性新生物.....	(226)
850-854	導(乳)管性、小葉性及び髓様新生物.....	(229)
855	腺房細胞新生物.....	(232)
856-857	複合上皮性新生物.....	(233)
858	胸腺上皮性新生物.....	(234)
859-867	特殊な性器新生物.....	(235)
868-871	傍神経節腫及びグロムス腫瘍.....	(238)
872-879	母斑及び黒色腫.....	(239)
880	軟部腫瘍および肉腫 NOS.....	(242)
881-883	線維腫性新生物.....	(242)
884	粘液腫性新生物.....	(245)
885-888	脂肪腫性新生物.....	(245)
889-892	筋腫性新生物.....	(246)
893-899	間葉性成分を含む複合新生物.....	(248)
900-903	線維上皮性新生物.....	(251)
904	滑膜新生物.....	(252)
905	中皮性新生物.....	(253)
906-909	生殖細胞性新生物.....	(253)

910	トロホブラスト性新生物.....	(255)
911	中腎腫.....	(256)
912-916	血管腫瘍.....	(256)
917	リンパ管腫瘍.....	(258)
918-924	骨及び軟骨新生物.....	(258)
925	巨細胞腫.....	(260)
926	その他の骨腫瘍(C40._,C41._).....	(261)
927-934	歯原性腫瘍(C41._).....	(261)
935-937	その他の腫瘍.....	(263)
938-948	グリオーマ(神経膠腫).....	(264)
949-952	神経上皮腫性新生物.....	(267)
953	髄膜腫.....	(269)
954-957	神経鞘性新生物.....	(270)
958	顆粒細胞腫及び胞巣状軟部肉腫.....	(271)
959-972	ホジキン及び非ホジキンリンパ腫.....	(271)
973	形質細胞腫瘍.....	(280)
974	肥満細胞腫瘍.....	(280)
975	組織球及び副リンパ球様細胞の新生物.....	(280)
976	免疫増殖性疾患.....	(281)
980-994	白血病.....	(282)
995-996	慢性骨髄増殖性障害(C42.1).....	(289)
997	その他の血液性疾患.....	(289)
998	骨髄異形成症候群(C42.1).....	(289)

第1章 がん登録の意義と普及の基本条件

がん登録とは、がん罹患、死亡、生存などのデータを一定のシステムに基づき日常的に収集、保存、整理、統計分析、評価する統計制度である。このがん情報の収集方法は国際的に認められたものであり、慢性の非伝染病の中でこうした方法が採用されているのはがんのみである。登録制度には病院が主体となって行われるものと一定の地域ごとに行われるものの2種類ある。前者は医療機関が診断や治療したがん症例のデータを収集および保存したもので、その目的はがん患者の診断と治療の評価や改善を進めることにある。後者は一定の地域内におけるがん症例のデータ収集で、その地域全体のがん発症状況を把握することが目的とされる。両者は目的を異にしており、収集されるデータの重点が異なってくるが、登録方法においては共通点が多いことから、ここでは一定の地域ごとに行われるがん登録制度について論じていく。

第1節 がん登録の意義

がん登録はがん対策の中でも非常に重要な要素で、登録されたデータは次の各方面に用いられる。

1. 衛生作業計画およびがん対策計画策定のための根拠となるデータを提供

行政の衛生部門は保健衛生の全体計画を策定する際、まずその地域の現在及び今後数年間における保健衛生ニーズを把握した上で、重点作業項目や人的資源、物的資源、財源などの手配を決定し、適切な目標と実施計画を提出しなければならない。がんは住民の健康に深刻な危害をもたらす疾病であるため、行政の衛生部門はがん登録で提供された発生状況や傾向のデータに基づき、がんによる住民の健康や生命への危害を予測した上で、保健衛生事業におけるがん対策の位置づけを考えなければならない。

行政の衛生部門はがん対策計画を策定する時、がん登録機関から提供されたがん発症の構造と分布の特色や時系列での変化などに基づき、重点的に取り組むべきがんの対象や地域を定め、必要な対策措置をとる。こうすることでがん対策作業は指針性、科学性、実現性を増し、科学的な管理水準がさらに向上する。

2. がん対策措置の効果に関する評価および審査

がん対策措置の効果は発症率及び死亡率の低下、生存率の向上に主に反映される。これらのデータを取得するためには、完全で正確ながん発症及び死亡の登録データが必要となる。

3. がん予防の健康指導および人材育成のための有効なデータを提供

健康指導はがん予防措置の重要な手段の一つである。健康指導や人材育成プログラムには、がん流行の現状と分布、各部位における過去と未来の流行の傾向予測など、がん登録による様々なデータが必要となる。

4. がんの病因および対策の研究に基礎データや手がかりを提供

がん登録データに当該地域の人口データを合わせて用いれば、各種がんの発症率と死亡率が算出でき、複数の地域、人口グループまたは時期におけるデータを比較すると、病因学研究に指針性のある手がかりをつかむことができる。地域住民の各部位のがん危険要素で全症例との対照研究、コホート研究及び予防と措置などの研究を行い確かなデータを手に入れるには、いずれも地域ごとに登録された症例を研究対象にしなければならない。

第2節 がん登録の普及の基本条件

がん登録機関が収集するデータには非常に重要な意義があるため、そのデータは正確で完全なものでなければならない。がん登録には必ず精度の高いデータを用いることが要求される。正確性や完全性を欠いたデータではがん対策計画の低下や、効果の評価の誤りを招いてしまう。そのためがん登録の普及を進める前に、当該地域において次の基本条件が備わっているかどうか確認しなければならない。

1. がん登録制度の確立と法規の整備、行政の衛生部門ががん登録を重視していること (これが、がん登録制度を構築するための前提となる)

がん新症例の登録地域を拡大するためには、まず当該地域の行政機関または行政の衛生部門ががん登録制度に関する法規を公布および施行し、本業務を請け負う機関を決定していなければならない。また統計局が承認した登録文書やがん登録機関が制定したがん新症例登録実施細則などの規定（登録手続き、状況確認と訪問指導、各組織における職責分担などを含む）も必要となる。これらによりがん登録作業の仕組みが確立され、長期的に正しく運用されることが可能となる。

2. 健全で有効な基層レベルの保健医療が整備されていること

都市部、農村部、鉱工業地域のいずれにおいても、健全で正常に機能する保健医療が整備され、またがん診療能力と設備条件を備えた医療機関が後ろ盾となってはじめて、がん患者に対する適時で正確な診療、そして大量の患者の状況確認や訪問指導が可能となる。これらが整備されていなければ、がん登録機関はデータの正確性を保証できない。

3. 死亡統計制度があること

死亡統計はがん患者の最終データが反映されるが、中には生前に診察を受けておらず医療機関が症例を報告していないこともある。死亡後に他の死因があてはまらないので、死の直前の状況からがんだろうと人口統計員が推断したケースや、また生前にがんの診療を受けていたが病院が登録していなかったケースなどについては、死亡統計資料に基づいてがん発症を補充登録しなければ、完全なデータとはなり得ない。

4. 信頼できる人口データがあること

人口数と構成は各統計指標を算出するための基本的な要素であり、がん登録機関は統計及び公安部門からこれらのデータを定期的に取り得る必要がある。

(戴旭東、魯鳳珠)

第2章 がん新症例の登録と方法

がん罹患率はがん統計における重要な指標であり、がんの人に対する危険性、がん発生に係わる環境要因、地域のがん予防措置の実施効果が直接反映されるものである。がん新症例データの収集整理を行なう機関が設立され、がん登録制度が実施されなければ、がん罹患率は算出することができない。

第1節 がん登録機関の組織

がん登録機関は1度限りのがん調査組織とは異なり、またがん患者の診断、治療を行なう病院またはがんセンターとも異なる。がん登録機関は日常のかつ系統的にがん症例データの収集、保存、整理、統計及び分析を行なう機関で、現在、病院内のがん登録部門 (hospital-based cancer registry) と一定地域における全人口を対象としたがん登録機関 (population-based cancer registry) の2種類がある。前者は、医療機関が診療したがん症例に関するデータの収集と保存を行なうもので、がん患者の診療状況を理解し評価することを目的としている。後者はある一定地域における全人口のがん症例に関するデータを収集して、全人口のがん発生状況を明らかにする機関である。両者の目的はそれぞれ異なり、収集するデータ内容も重点箇所が異なるため、がん症例の登録方法においては、共通する部分もあるが、異なる部分もある。本節では主に、全人口を対象としたがん登録機関の作業方法を紹介する。

がん登録機関はがん登録室（以下「登録室」という）とも呼ばれ、行政の衛生部門または衛生業務に従事する機関の一部門であったり、がん対策研究機関内に設置されたりするが、こうすることで既存のリソースや設備を利用でき、また管理と作業を行う上での連絡にも便宜が図れる。現在国外では基本的にはがん登録機関はがん対策研究機関内に設置されており、中国国内でも大部分はがん対策研究機関内に、一部がその他の関連部門に設置されている。

がん登録機関の要員編成は登録地域の人口、地域の範囲、収集するがん症例データの内容と方法によって決定される。設立された登録機関はまず必要とされる最も基本的なデータの収集から業務を開始し、作業量に見合った要員を配置し、作業量の増加や内容の拡大に伴って要員数を順次増やしていく。

がん登録機関の責任者は、作業全体を順調に遂行するための重要な役割を担うが、作業要員と協力して作業を進める必要がある。がんに関する知識を備えた流行病学、公衆衛生学の医師または臨床がん医師が責任者となり、登録機関の具体的な状況に基づいて、病理学、がん臨床医学、流行病学、公衆衛生学、統計学の専門家を顧問に招聘、または顧問委員会を設立し、データの収集や分析における問題の解決に協力する。責任者は日常業務を処理する助手を1人、またデータ収集、登録、コード付与、医療機関との連絡、コンピュータ入力、プログラムメンテナンス、統

計作業ができる要員も一定人数を割り当てる。

登録機関の作業要員は登録技術研修コースを開設してがん登録ガイドラインを学んだり、関連の学術交流会に参加したりするなど、研修や訓練を通じて業務上必要な知識と技能を身につける。

登録機関は十分な作業場所、報告カードや統計データファイルを収容するキャビネットおよび場所、十分な容量のコンピュータなど作業に必要な条件を備えなければならない。

登録作業の遂行のためには財政基盤が必要である。作業要員の給与、日常業務の経費、症例の訪問調査に必要な費用、計測設備の更新費用はいずれも固定的な財源が必要となる。作業量の増加に伴い確保する予算を年々増やし、登録作業が継続できるように努めなければならない。

第2節 新症例データの収集方法

がんの新症例登録を行なう地域は、まず当該地域の政府または行政の衛生部門によりがん登録制度に関する規定が公布され、実施される必要がある。そしてがん登録機関が、がんの新症例登録に関する実施細則を定め、各種医療機関がこれに基づき登録を進める。

登録機関のデータ収集方法は2種類ある。一つは登録機関が要員を各医療機関に派遣してがん新症例の診療履歴を査閲し、がん症例登録の所定の書式に転記する方法である。この方法は登録機関の作業要員の人数が多く必要となり、費用もかさむが、海外のがん登録機関でよく用いられている方法である。もう一つは各医療機関のがん診療の責任医師が報告カードまたは所定の書式に記入し、医療機関で取りまとめて適宜がん登録機関に送付する方法である。現在、中国国内の登録機関はいずれもこの方法を採用している。具体的な収集方法は次の通りである。

1. がん登録制度への参加が必要とされた医療機関は、担当係員が必要事項を記入した「住民がん症例報告カード」（以下「報告カード」という）を当該機関のがん報告責任部門（予防科、保健科など）が取りまとめて、登録や照合を行ない、それからがん登録機関に直接送付する。
2. 人口が多く登録地域の範囲が大きい都市では、当該地域外の戸籍者の症例を除外したがん患者の状況を一次医療機関が把握できるよう、がん登録機関は受理した報告カードを戸籍別地域衛生プロジェクトまたはがん対策の連絡システムを通じて一次医療機関に定期的に送付する。一次医療機関は担当者を派遣して個々に家庭訪問を行い、当該地域外の戸籍者の症例を削除してがん新症例を正しく登録する。また合わせて、他のルートで入手したがん患者リストを用いてがん登録機関で漏れている報告カードを記入し、個別訪問で確認した報告カードは定期的に登録機関へ返送する。農村部においては、県、郷、鎮、村など各行政レベルの衛生部門のシステムにより随時定期的に症例の照合作業を実施する。
3. 現在、がん新症例登録は依然として報告漏れが多く、がん登録機関は収集したがん死亡症例報告カードとがん新症例報告カードを毎年必ず照合しなければならない。死亡症例報告カードのみがあり、症例報告カードがない場合には、個別の家庭訪問、病院訪問などにより調査を

行い、正しいがん診断日と診断および治療の関連データを収集して、がん新症例カードを改めて作成し、がん新症例数の遺漏を減らすよう努める。

4. 各医療機関のがん症例報告の精度を確保し、また絶えず向上させていくために、がん登録機関は、がん報告を行なう医療機関の責任部門と密接に連絡を取り合い、登録の際に発生した問題を随時解決していく。また定期的に（半年または四半期に1回）報告機関の作業の精度（報告漏れや報告カードの記入漏れの有無など）について全面的な検査を行なう。毎年少なくとも1回は管轄地域内の登録機関を集めてがん登録作業会議を開催し、実務経験の情報交換や現在の問題点の提起や解決を行ない、がん登録の水準の向上を図る。関連データの収集に関する問題は、次の通りである。

(1) 報告部門

がん新症例データの収集を行う際、がん症例の診断と治療は複数の病院あるいは同一院内でも複数の診療科に及ぶため、がん登録制度に参加する機関は、登録地域内のがん患者の診断と治療ができる医療機関を備えていなければならない。現在の中国の都市部における医療条件では、区、県レベル以上の医療機関がこれに相当し、省、市、区、県レベルの総合病院のほか、医学部付属病院、専門病院、専門の対策機関、局付属職員病院、大型鉱工業病院、地方住民に開放されている軍隊病院、私立医院（診療所）なども該当する。がん対策が普及し、地域の病院や農村部の行政の衛生部門におけるがんの診察、治療の水準が向上すれば、状況に応じてこれらもがん登録制度への参加を要請できる。農村であれば、がん患者名簿を提供するという意味で、がん登録制度への参加を要請し、村の衛生室に登録できるようにする。

がん新症例報告制度に参加する医療機関は、健全な内部報告の管理制度を確立し、当該機関の医師が診断、治療したがん症例をがん登録機関に速やかに登録する。報告機関の内部では、次の基本的な作業が実施されなければならない。

- ア. 院長が当該機関内のがん報告作業の分担管理を行い、保健科または予防科を実施責任部門に任命する。責任部門は専門の要員を配置して症例報告データの収集、登録、送付を管理し、報告の精度について監督および検査する責任を負う。
- イ. 外来の診察各科でがん症例が新たに発見された場合は、診察治療の責任医師は速やかに報告カードに必要事項を記入し、カルテの1枚目に「がん報告済み」の印鑑を押すか、がん登録機関へ報告したことを示すマークを付ける。看護師が外来診察終了後にカルテを整理する際、症例報告漏れを発見した場合には速やかに報告および登録を行い、外来診察のがん症例報告の登録簿に記入し保存する。また診断内容に変更が生じた場合も、報告を訂正する。
- ウ. 入院病棟の各診療科が報告する内容は、非常に重要な新症例データとなる。病室の診察医師は、入院患者のカルテを検査する時、外来診察でがんであると確認された患者はすでにごん登録されているかを確認し、未登録であれば直ちに登録する。入院後に確認されたがん症例は速やかに報告カードに必要事項を記入の上、カルテの1枚目にマークを付ける。同時に病室看護師長または担当看護師は、記入済みの報告カードの内容を病室内部のがん報告登録