

厚生労働科学研究費補助金 (がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
分担研究報告書

がん登録データを用いた、小児がんの罹患率・生存率の日英比較

研究分担者 中田 佳世 (地独) 大阪国際がんセンターがん対策センター リーダー

研究要旨

第2期、第3期がん対策推進基本計画において、小児に対するがん対策が掲げられている。そこで、小児がんをテーマとして、一定の精度基準を満たす地域がん登録室 (宮城県、新潟県、山形県、福井県、大阪府、長崎県) のデータを用い、各がん種における罹患・生存率を英国 (England) のデータと比較した。1993年から2010年に診断された小児がん症例数は、日本 (6府県) 5,192例、英国 (England) 21,295例であった。小児がんの年齢調整罹患率をがんの種別に日英で比較すると、ホジキンリンパ腫、小児腎腫瘍、Ewing肉腫の罹患率は、英国が日本の倍以上あり、急性骨髄性白血病、神経芽腫、肝腫瘍の罹患率は日本の方が高いなど、多くのがん種で違いがみられた。また、日英とも多くのがん種で5年生存率に改善が認められ、特に慢性骨髄性白血病の生存率の改善は両国とも目覚ましく、2001年に導入された分子標的薬 (Imatinib) の効果が示唆された。小児がんは希少であるが、長期にわたり収集されてきた府県の地域がん登録データを収集し、他国のものと比較することにより、わが国の小児がんの特徴や、がん種別の生存率の推移を明らかにすることができた。一方、わが国の小児がんの登録データの精度は近年改善しているものの、がん種によっては組織詳細の不明な登録の割合が10%を超えているものもあり、より詳細な国際比較を進めるためには、組織詳細情報や予後情報の充実も含めたがん登録の精度を向上させていく必要がある。

A. 研究目的

2012年に策定された第2期がん対策推進基本計画において、小児に対するがん対策が初めて挙げられ、2017年10月に策定された第3期がん対策推進基本計画の分野別施策の中においても、小児がん対策が挙げられている。しかしながら、小児に発生するがんは、希少がんであること、その特殊性 (成人がんと異なり、白血病や脳腫瘍が多い点や、がん診療連携拠点病院等以外で診療されていた点など) から、

実態把握が困難であった。そこで、小児がんをテーマとして、一定の精度基準を満たす地域がん登録室のデータを用い、各がん種における罹患・生存率を諸外国のデータ (英国) と比較する。両国における小児がんの発生状況や治療成績の違いを把握するとともに、小児がん登録データの国際比較における問題点等 (精度管理・標準化について) をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

<データ>

日本・英国において利用可能な小児 (0-14 歳) がんの population-based cancer registry data

【日本】1993 年以降連続して生存確認調査を行っている都道府県のデータ (宮城県、新潟県、山形県、福井県、大阪府、長崎県) を使用した。罹患率については、1993-2010 年診断の全国がん罹患モニタリング集計 (the Monitoring of Cancer Incidence in Japan : MCIJ) データより抽出。生存率については、1993-2005 年診断の上記 6 府県の生存率解析用データ (the Japanese Cancer Survival Information for Society : J-CANSIS) と 2006-2008 年診断の MCIJ 生存率解析用データを連結して使用した。

【英国】England の ONS (the Office for National Statistics) の 1971-2014 年 (罹患率・生存率ともに) のデータより、日本の利用可能年数と合わせて抽出した。ただし、1994 年までは ICDO-2 (the International Classification of Disease for Oncology, 2nd edition) が使用されていたため、ICDO-3 への変換が必要であった。

<分類方法>

国際小児がん分類 (International Classification of Childhood Cancer vol-3 ; ICC-3) を使用し、ICDO-3 コードから 12 種の主ながんに分類した。さらに、評価項目に応じて、同分類を用いて、いくつかのサブタイプにも分類した。

除外したがん

罹患率・生存率解析ともに、悪性黒色腫以外の皮膚がん、良性・境界悪性の脳腫瘍 (髄膜腫・神経節膠腫・頭蓋咽頭腫・毛細胞性アス

トロサイトーマ) を除外した。生存率解析には、死亡票のみの情報 (death certificate only: DCO), 第 2 がん以降のがんを除外した。

<統計学的手法>

【罹患率】

標準人口 : Segi's world standard population を用い、年齢調整罹患率 (age-standardized incidence rates, ASRs) を算出した。

罹患率のトレンド、2 国間比較には、Poisson regression model を使用し、それぞれ年平均変化率 average annual percent change (AAPC), 罹患率比 incidence rate ratio (IRR, England が Reference) を求めた。

【生存率】

1 年、5 年、10 年生存率を Kaplan-Meier method を用いて算出した。

追跡期間が足りず、10 年生存率を cohort approach で算出できない年代 (日本 : 2001-2008、England : 2004-2008) は、period approach を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、大阪国際がんセンターの倫理委員会 (承認番号 1707105096)、London-South East Research Ethics Committee (07/MRE01/52) の承認を得て実施した。

C. 研究結果

対象症例数は、日本 : 5,192 例 英国 : 21,295 であった。

① 登録精度の違い (表 1、表 2)

日本のデータは 1993 年-1998 年において、組織不明症例 (Unspecified histology, ICDO-3 8000-8005 と定義) の割合は 4.3%、

DCO が 3.1%であったが、2005-2010 年では、それぞれ 2.1%、0.9%と改善されている。日本の 2 次がん以降のがんの割合は、0.8%から 2.5%と近年増加していた。一方、England のデータは、組織不明症例の割合が 1.4-2.4%、DCO は 0.2-0.5%、2 次がん以降のがんの割合が 0.5-0.7%で、経年的な変化は見られなかった。

国際小児がん分類を用いた各がん種の組織詳細不明割合を算出すると (表 2)、日本のリンパ腫 (18%)、脳腫瘍 (16%) の組織詳細不明割合は 10%を超えており、特に 1993-2004 年の組織詳細不明割合が高かった。

② 各国における罹患のトレンド (表 3)

日本の全小児がんの年齢調整罹患率 (ASR) は、近年減少傾向であった (1993-1998 年: 小児人口 100 万対 127 から 2005-2010 年: 116)。がん種別にみると、1 歳未満の神経芽腫の罹患率が、2004 年以降急速に減少していた (1993-1998 年: 191 から 2005-2010 年: 27)。この影響を除外するため、神経芽腫を全小児がんから除くと、日本の罹患率の推移は横ばいとなった。

England の全小児がんの ASR は、1993 年から 2004 年にかけて増加し、その後横ばいとなっていた。

③ 罹患率の日英比較 (図 1)

白血病、リンパ腫、脳腫瘍 (悪性のみ)、腎腫瘍、悪性骨腫瘍、軟部腫瘍、他の上皮性がんについては、England が日本の罹患率を有意に上回っていた。特に、ホジキンリンパ腫、小児腎腫瘍、Ewing 肉腫の罹患率は England が日本の 2 倍以上であった。一方、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、神経芽腫、肝腫瘍の罹患率は、日本のものが

England を上回っていた。

④ 5 年生存率の推移 (表 4、図 2)

1990 年代から 2000 年代にかけて、多くのがんで 5 年生存率は改善していた。症例数が少ないものの、慢性骨髄性白血病については、両国ともに 5 年生存率が大きく改善していた (日本: 67%から 100%、England: 44%から 84%) (図 2)。両国間の生存率の差は、慢性骨髄性白血病、リンパ腫、脳腫瘍 (悪性のみ)、網膜芽細胞腫、軟部肉腫、横紋筋肉腫で縮小していた。一方、急性骨髄性白血病、脳腫瘍 (悪性のみ)、神経芽腫 (1-14 歳)、悪性骨腫瘍、軟部肉腫、横紋筋肉腫の 5 年生存率は両国とも最新年でも 80%未満である (表 4)。

D. 考察

1993 年以降継続して生存確認調査を行っており、罹患率・生存率ともに解析可能なデータは、日本からは 6 府県のデータに限られていた (人口の約 14%) が、英国は、England の全人口 (英国人口の 84%) を対象とした登録が利用可能であった。一方、England のデータは 1993 年診断症例について、ICDO-2 で登録されており、ICDO-3 への変換が必要であった。日本の小児がんの登録精度は近年改善していたものの、国際小児がん分類別の組織詳細不明割合は、リンパ腫では 18%、脳腫瘍 (悪性のみ) では 16%あり、特に 1993-2004 年のデータにおいては、組織詳細不明の割合がこれらのがんの 20%程度を占めており、2001-2002 年にかけて行われた、ICDO-2 から ICDO-3 へのがん登録システムの変更による影響も要因の一つと考えられた。今後、がんの種別に、罹患や生存率について、より詳細な国

際比較を進めるためには、組織詳細情報を充実させる必要がある。日本の小児がんの罹患率の推移をみると、近年減少傾向にあるが、これは、2004年に中止された神経芽腫マススクリーニング事業の影響が示唆された。日英において、ホジキンリンパ腫、小児腎腫瘍、Ewing肉腫をはじめとて多くのがん種で年齢調整罹患率に違いが見られたが、原因を明らかにするためには、人種差や環境因子による影響など、がんの病因についてのさらに研究が求められる。生存率については、日英とも多くのがん種で生存率に改善が認められ、特に慢性骨髄性白血病の生存率の改善は目覚ましく、2001年に導入された分子標的薬 (Imatinib) の効果が示唆された。一方、急性骨髄性白血病、脳腫瘍 (悪性のみ)、神経芽腫 (1-14歳)、悪性骨腫瘍、軟部肉腫、横紋筋肉腫の5年生存率は両国とも最新年でも80%未満であり、新薬の開発や、治療法の改善が必要であると考えられた。

E. 結論

小児がんは希少であるが、長期にわたり収集されてきた府県の地域がん登録データを収集し、他国のものと比較することにより、わが国の小児がんの特徴や、がん種別の生存率の推移を明らかにすることができた。一方、がんの罹患や生存率について、より詳細な国際比較を進めるためには、組織詳細情報や予後情報の充実も含め、がん登録の精度向上を図る必要がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakata K, Ito Y, Magadi W, Bonaventure A, Stiller CA, Katanoda K, Matsuda T, Miyashiro I, Pritchard-Jones K, Rachet B. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). *Cancer Sci.* 2018 Feb. 109(2) :422-434.
- 2) Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa C, Munakata W, Kawai A, Nishimoto H. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol* ;47(8):762-771, 2017
- 3) Nakagawa H, Ito H, Hosono S, Oze I, Mikami H, Hattori M, Nishino Y, Sugiyama H, Nakata K, Tanaka H. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. *Eur J Cancer Prev.* Jul;26(4):269-276, 2017

2. 学会発表

- 1) Nakata K, Ito Y, Magadi W, Bonaventure A, Stiller CA, Katanoda K, Matsuda T, Miyashiro I, Pritchard-Jones K, Rachet B. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England. The 49th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology. 2017. Washington DC, USA

2) Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, Hori M, Nakata K, Narita Y, Ogawa C, Munakata W, Kawai A, and Nishimoto H. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011 39th IACR Annual Scientific Conference 2017. Utrecht, Netherlands

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1. 使用データの内訳と登録精度の年次推移

	症例数		組織不明症例†		DCO‡		2次がん以降‡	
	N	N	%	N	%	N	%	
Japan (6 cancer registries)								
1993-1998	1,947	84	4.3	60	3.1	15	0.8	
1999-2004	1,704	74	4.3	21	1.2	15	0.9	
2005-2010	1,541	32	2.1	14	0.9	33	2.1	
England								
1993-1998	7,019	152	2.2	38	0.5	35	0.5	
1999-2004	7,087	101	1.4	14	0.2	49	0.7	
2005-2010	7,189	169	2.4	14	0.2	50	0.7	

DCO, death certificate only: 死亡票のみの情報

†ICD-O-3 コード 8000 - 8004, ‡生存率解析対象から除外した。

表 2. 国際小児がん分類における、年次別、がん種別の症例数、組織詳細不明数とその割合 (白血病・リンパ腫・脳腫瘍・悪性骨腫瘍・軟部腫瘍)

		Japan				England			
		1993-1998	1999-2004	2005-2010	Total	1993-1998	1999-2004	2005-2010	Total
白血病	全症例数	670	558	566	1,794	2,462	2,493	2,436	7,391
	組織詳細不明数	41	24	16	81	53	40	54	147
	%	6.1	4.3	2.8	4.5	2.2	1.6	2.2	2.0
リンパ腫	全症例数	197	158	154	509	802	815	864	2,481
	組織詳細不明数	54	31	7	92	112	48	28	188
	%	27.4	19.6	4.6	18.1	14.0	5.9	3.2	7.6
脳腫瘍(悪性のみ)	全症例数	290	257	249	796	1,252	1,241	1,226	3,719
	組織詳細不明数	63	50	16	129	60	46	67	173
	%	21.7	19.5	6.4	16.2	4.8	3.7	5.5	4.7
悪性骨腫瘍	全症例数	83	83	67	233	318	355	371	1,044
	組織詳細不明数	5	2	2	9	19	8	22	49
	%	6.0	2.4	3.0	3.9	6.0	2.3	5.9	4.7
軟部肉腫	全症例数	96	104	95	295	486	470	493	1,449
	組織詳細不明数	7	5	10	22	47	43	37	127
	%	7.3	4.8	10.5	7.5	9.7	9.2	7.5	8.8

様式A (8)

表 3. 日英の小児がんのがん種別の罹患率の年次推移

	Japan										
	1993-1998			1999-2004			2005-2010			Time trend	
	N	ASR	[95% CI]	N	ASR	[95% CI]	N	ASR	[95% CI]	AAPC	[95% CI]
I. 白血病	670	43.2	[39.9-46.6]	558	39.6	[36.3-43]	566	43	[39.4-46.6]	0.1	[-1.1-0.8]
II. リンパ腫	197	12.3	[10.5-14]	158	10.4	[8.8-12]	154	10.7	[9-12.4]	-0.7	[-2.5-1.1]
III. 脳腫瘍(悪性のみ)	290	18.3	[16.1-20.4]	257	17.5	[15.4-19.7]	249	18.3	[16-20.6]	0.1	[-1.3-1.5]
IV. 神経芽腫	282	21.2	[18.7-23.7]	219	17.4	[15.1-19.7]	103	9	[7.2-10.7]	-6.4	[-8.1--4.7]
神経芽腫(1歳未満)	192	191.3†	[-]	121	128.4†	[-]	23	27.3†	[-]	n.a	[-]
神経芽腫(1-14歳)	90	6.9‡	[5.5-8.4]	98	8.1‡	[6.5-9.7]	80	7.4‡	[5.8-9]	1.3	[-2.2-2.7]
V. 網膜芽細胞腫	56	4.3	[3.1-5.4]	57	4.6	[3.4-5.7]	57	5.1	[3.8-6.5]	1.5	[-1.6-4.5]
VI. 腎腫瘍	52	3.8	[2.7-4.8]	47	3.5	[2.5-4.5]	36	3.1	[2.1-4.1]	-1.7	[-5.2-1.8]
VII. 肝腫瘍	36	2.6	[1.7-3.4]	40	3.1	[2.1-4.1]	37	3.2	[2.2-4.2]	1.6	[-2.2-5.3]
VIII. 悪性骨腫瘍	83	4.4	[3.4-5.3]	83	4.9	[3.9-6]	67	4.3	[3.3-5.3]	-0.1	[-2.7-2.5]
IX. 軟部肉腫	96	5.9	[4.7-7.1]	104	7.2	[5.8-8.6]	95	6.8	[5.4-8.2]	1.3	[-1.3-3.7]
X. 胚細胞性腫瘍	128	7.6	[6.2-8.9]	113	7.4	[6-8.7]	118	8.5	[6.9-10]	0.8	[-1.3-2.9]
XI. 上皮性がん	42	2.2	[1.5-2.9]	47	2.8	[2-3.6]	43	2.8	[1.9-3.6]	1.8	[-1.6-5.3]
XII. その他	15	1	[0.5-1.5]	21	1.5	[0.8-2.1]	16	1.2	[0.6-1.8]	1.9	[-3.7-7.4]
全がん	1,947	126.6	[120.9-132.3]	1704	119.9	[114.1-125.6]	1541	115.9	[110-121.8]	-0.6	[-1.1-0]
全がん(神経芽腫を除く)	1,665	105.4	[100.2-110.5]	1,485	102.5	[97.2-107.8]	1,438	107	[101.3-112.6]	0.2	[-0.4-0.8]

	England										
	1993-1998			1999-2004			2005-2010			Time trend	
	N	ASR	[95% CI]	N	ASR	[95% CI]	N	ASR	[95% CI]	AAPC	[95% CI]
I. 白血病	2,462	45.8	[43.9-47.6]	2,493	48	[46.1-49.9]	2,436	46.6	[44.7-48.4]	0.1	[-0.3-0.5]
II. リンパ腫	802	13.7	[12.8-14.7]	815	13.7	[12.8-14.7]	864	14.7	[13.7-15.7]	0.7	[-0.1-1.5]
III. 脳腫瘍(悪性のみ)	1,252	22.6	[21.4-23.9]	1,241	22.9	[21.6-24.2]	1,226	22.8	[21.5-24.1]	0	[-0.6-0.7]
IV. 神経芽腫	476	9.4	[8.6-10.3]	468	10	[9.1-10.9]	461	9.3	[8.4-10.1]	-0.2	[-1.2-0.9]
神経芽腫(1歳未満)	128	34.7†	[-]	157	45.4†	[-]	149	38.5†	[-]	n.a	[-]
神経芽腫(1-14歳)	348	7.30‡	[6.5-8.1]	311	7.0‡	[6.2-7.8]	312	6.8‡	[6.1-7.6]	-0.6	[-1.9-0.7]
V. 網膜芽細胞腫	225	4.6	[4-5.2]	203	4.4	[3.8-5.1]	219	4.5	[3.9-5.1]	-0.2	[-1.8-1.3]
VI. 腎腫瘍	434	8.5	[7.7-9.3]	449	9.3	[8.5-10.2]	449	9	[8.2-9.9]	0.5	[-0.6-1.6]
VII. 肝腫瘍	74	1.5	[1.1-1.8]	93	1.9	[1.5-2.3]	89	1.8	[1.4-2.1]	1.5	[-1-3.9]
VIII. 悪性骨腫瘍	318	5.2	[4.7-5.8]	355	5.7	[5.1-6.3]	371	6.1	[5.5-6.7]	1.3	[0.1-2.5]
IX. 軟部肉腫	486	8.9	[8.1-9.6]	470	8.6	[7.8-9.4]	493	9	[8.2-9.8]	0.2	[-0.8-1.3]
X. 胚細胞性腫瘍	221	4	[3.5-4.5]	233	4.2	[3.6-4.7]	270	4.8	[4.2-5.4]	1.6	[0.1-3.1]
XI. 上皮性がん	201	3.4	[2.9-3.8]	215	3.5	[3-4]	230	3.8	[3.3-4.3]	1	[-0.5-2.6]
XII. その他	68	1.2	[1-1.5]	52	1	[0.7-1.3]	81	1.5	[1.2-1.8]	1.7	[-1.1-4.5]
全がん	7,019	128.8	[125.7-131.8]	7,087	133.3	[130.2-136.5]	7,189	133.8	[130.7-136.9]	0.3	[0.1-0.6]
全がん(神経芽腫を除く)	6,543	119.4	[116.4-122.3]	6,619	123.3	[120.3-126.3]	6,728	124.5	[121.5-127.5]	0.4	[0.1-0.7]

ASR, age-standardised incidence rate: 年齢調整罹患率 (小児人口100万対)

†1歳未満のみ, ‡1-14歳のみ

AAPC, average annual percentage of change 年平均変化率 (%)

表 4. 日英の小児がんのがん種別の5年生存率 (Kaplan-Meier 法) の推移 (抜粋)

	Japan			England		
	症例数	5年生存率 (%)	[95%CI]	症例数	5年生存率 (%)	[95%CI]
I. 白血病						
1993-1996	442	71.2	[66.7-75.2]	1564	76	[73.8-78.1]
2005-2008	369	82.9	[78.5-86.4]	1518	88.1	[86.3-89.6]
慢性骨髄性白血病						
1993-1996	21	66.7	[42.5-82.5]	23	43.5	[23.3-62.1]
2005-2008	8	100	[-]	25	84	[62.8-93.7]
II. リンパ腫						
1993-1996	130	72.7	[64.1-79.6]	480	82.3	[78.6-85.4]
2005-2008	102	86.8	[78.3-92.1]	571	91.2	[88.6-93.3]
III. 脳腫瘍 (悪性のみ)						
1993-1996	168	50.9	[43.1-58.2]	818	59.6	[56.2-62.9]
2005-2008	163	58.9	[50.8-66.1]	769	57.2	[53.6-60.6]
IV. 神経芽腫 (1-14歳)						
1993-1996	63	58.1	[44.8-69.2]	216	46.8	[40-53.2]
2005-2008	57	74.5	[60.8-84.1]	190	56.7	[49.3-63.4]
V. 網膜芽細胞腫						
1993-1996	38	89.5	[74.3-95.9]	149	96.6	[92.1-98.6]
2005-2008	37	100	[-]	137	100	[-]
VI. 腎腫瘍						
1993-1996	33	84.7	[67.1-93.4]	282	81.2	[76.1-85.3]
2005-2008	24	82.6	[60.1-93.1]	299	85.2	[80.6-88.8]
VII. 肝腫瘍						
1993-1996	15	73.3	[43.6-89.1]	50	70	[55.3-80.7]
2005-2008	25	76	[54.2-88.4]	55	81.8	[68.8-89.8]
VIII. 悪性骨腫瘍						
1993-1996	47	61.7	[46.3-73.9]	212	61.8	[54.9-68]
2005-2008	43	67.4	[51.3-79.3]	225	64.9	[58.3-70.7]
IX. 軟部肉腫						
1993-1996	64	57.8	[44.8-68.8]	320	69	[63.6-73.7]
2005-2008	58	67.9	[53.9-78.4]	297	72.9	[67.4-77.6]
横紋筋肉腫						
1993-1996	36	41.7	[25.6-57]	199	67.6	[60.6-73.7]
2005-2008	22	59.1	[36.1-76.2]	157	70.3	[62.4-76.8]
X. 胚細胞性腫瘍						
1993-1996	80	84.9	[74.9-91.1]	151	86.8	[80.2-91.2]
2005-2008	67	95.3	[86-98.4]	173	93.6	[88.8-96.4]

95%CI ; 95%信頼区間

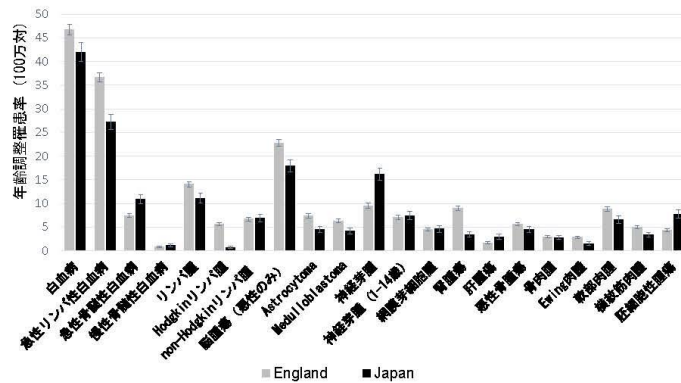


図1 日英における小児がんのがん種別年齢調整罹患率の比較

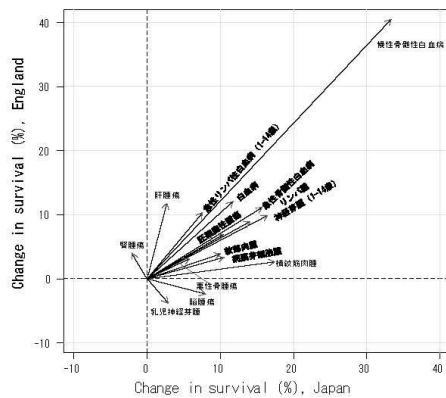


図2 日英における小児がんのがん種別の5年生存率の改善