

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

RARECAREnet Asia による希少がんの疫学

研究代表者 松田智大 国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部 部長
研究分担者 柴田亜希子 国立がん研究センターがん対策研究所がん登録センター 室長
研究分担者 堀芽久美 静岡県立大学看護学部 准教授
研究分担者 雑賀公美子 弘前大学大学院・客員研究員
・国立がん研究センターがん対策研究所国際政策研究部 外来研究員
研究分担者 杉山裕美 (公財)放射線影響研究所 疫学部 主任研究員

研究要旨 希少がんに関する疫学的情報は、欧米諸国以外では乏しい。アジアにおける希少がんの「サーベイランス」プロジェクト (RARECAREnet Asia) では、最新のリストに基づいて、アジアのいくつかの国における適合可能性を検証した上で、希少がんの負担を初めて明らかにした。今年度は、欧州とアジア諸国の希少がんの生存率を比較することを目的とした。日本、韓国、台湾で 2009 年から 2011 年に診断された患者さんと、ヨーロッパの 94 の登録で 2000 年から 2007 年に診断された患者の住民ベースのがん登録データを分析し、生存率を算出して比較検討した。希少がん群に分類されるがん、一般がん群に分類されるがんとの相対生存率の比較では、前者の Tier1 のいくつかには極めて低い相対生存率を示すものがあり、希少がん故の、診断の遅れや効果的な治療方法が存在しないことがうかがえた。しかしながら、一般がん群にも症例数が多いにもかかわらず難治性のがんが存在し、必ずしも、希少であることと、生存率の低さが直結しないことが明らかとなった。

A. 研究目的

現在、がんの 40%以上が診断されているアジア諸国では、信頼性の高い住民ベースのがん登録 (Population-Based Cancer Registry, PBCR) データに基づいて、がん対策を導入・実施することがきたいされている。東アジアでは、がんの原発部位の分布がヨーロッパ諸国とは大きく異なる。しかし、生活習慣や環境要因との関連が明らかになっていない希少がんの発生パターンも大陸間で大きく異なっているかどうかは不

明である。Gatta らの発表以来、希少がんの定義が国際的に合意されている。日本の国立がん研究センター、韓国の国立がんセンター、台湾がん登録センターは、欧州の RARECARE および RARECAREnet プロジェクトの責任者であるミラノの IRCCS Istituto Nazionale Tumori 財団 (INT) の疫学ユニットと協力して、希少がんの負担を測定するために、アジアにおける希少がんのサーベイランスプロジェクト (RARECAREnet Asia) を設立した。

今回の研究では、RARECARE リストに基づいてわが国のがん患者の生存率を算出し、分析することを目的とした。

B. 研究方法

1. データ収集

RARECAREnet Asia プロジェクトは、日本、韓国、台湾では 2011 年から 2015 年までに診断されたがん患者を含む PBCR データ、欧州 (EU) では 2000 年から 2007 年までに診断されたがん患者を含む PBCR データに基づいている。日本では、2012 年以降、PBCR は人口の 100% をカバーしているが、質の高い都道府県データ (DCO% < 10%) が得られるのは、5 年間の観測期間中に 47 都道府県のうち 37~43 都道府県であり、446,045,783 人に相当する。韓国と台湾ではカバー率が 100% であった。観察期間中の人口は、韓国では 252,730,670 人、台湾では 116,675,104 人であった。EU では、94 の PBCR を含む EURO CARE-5 から抽出した ARECAREnet データベース (www.eurocare.it) を使用した。期間中にカバーされたヨーロッパの平均人口は約 207,942,000 人で、これは RARECAREnet に参加している国の人口の 48%、EU28 の人口の 46% に相当する。

今回、生存率の比較にあたり、日本の MCIJ の期間に各国が合わせ、2009 年から 2011 年診断症例を対象として分析を行った。

2. 精度基準

IARC/IACR のチェックロジックに従って、エラー、不整合、または診断時の部位、形態、性別、年齢の異常な組み合わせを検出

するために、系統的なデータチェックを行った[5]。収集された悪性腫瘍のインシデントについて、以下のデータ品質指標を算出した (表 1)。

1. 死亡診断書のみ (DCO) から判明したケースの割合。
2. 剖検時に偶発的に診断された症例の割合。
3. Microscopically Verified (MV) ケースの割合。
4. Not Otherwise Specified (NOS) 形態の割合 (固形癌の場合。ICD-O-3 8000 Neoplasm, malignant; 8001 Tumour cell, malignant; 8010 Carcinoma, NOS; 血液疾患の場合。ICD-O3 9590 リンパ腫 (NOS)、9591 非ホジキンリンパ腫 (NOS)、9760 免疫増殖性疾患 (NOS)、820 リンパ性白血病 (NOS)、9800 白血病 (NOS)、9801 急性白血病 (NOS)、9860 骨髄性白血病 (NOS)、9989 骨髄異形成症候群 (NOS)。))
5. NOS 局在の割合 (ICD-O:C14.0、C14.8、C26.0、C26.8、C26.9、C39.0、C39.8-C39.9、C57.7、C57.8、C57.9、C55.9、C63.2、C63.8、C63.9、C68.8、C68.9、C75.2、C75.4、C75.5、C75.8、C75.9、C76.0-76.8))

さらに、いくつかの品質指標も検証された。集計対象としては、

- (1) 罹患数・率の集計対象のうち、次のアからエを除くものを生存率の集計対象 (解析対象 1) とした。具体的には、目標モニタリング項目 28 の生存率集計区分が 1 及び 2 の症例に対応している。

(ア) 死亡情報のみで登録された患者 (Death Certificate, Only DCO)。

(イ) 多重がんのあるケースでは第2がん以降。

(ウ) 良悪不詳、大腸の粘膜がんを含む上皮内がん。

(エ) 年齢不詳及び100歳以上の症例

3. RARECAREnet リスト

本分析は、RARECAREnet の専門家パネルが提供し、欧州の主要ながん組織が承認した希少がんの標準リストの更新版（2019年1月時点）に基づいている。このリストは3つの階層で構成されており、最下層（Tier 3）は、個々のがんのWHO分類（<http://whobluebooks.iarc.frn/>）と、それに対応するICD-O-3コードに対応している。Tier3は、形態や局在を用いてカテゴリー（Tier2）に分類された。これらの実体は、臨床医が臨床的に関連性があると見なし、一貫した診断および治療アプローチに対応する。次に、Tier 2の実体をTier 1の実体にまとめ、あらゆる部位のNOS形態も含めた。Tier 1は、臨床的に主要ながんの単位であると同時に、組織的にも重要である。しかし、患者の紹介に重点を置くため、Tier 1は、がん疾患の主要なグループを示す「群」と呼ばれる総体的なものにグループ化された。

希少がん分類は、EUROCARE4のデータにおいて罹患率が6/100,000/年未満のTier2グループ、という目安で臨床的な要素を含めて作成された。希少がん/一般的ながんのTier1と群は研究に応じて固定されており、国際比較のため、時間や地域によって変更されるようなものではない。したがって、希少がんの12群は、1.頭頸部、2.消化器（希少）、3.胸部（希少）、4.女性生殖器（希

少）、5.男性生殖器・泌尿器（希少）、6.皮膚（希少）、7.小児、8.肉腫、9.神経内分泌、10.内分泌器官、11.中枢神経系、12.血液（希少）となっている。同様に、一般がんの7つの群は、消化器（一般）、女性生殖器（一般）、胸部（一般）、乳房（一般）、男性生殖器および泌尿器（一般）、皮膚（一般）、血液（一般）である。

4. 統計解析

(1) 診断日を起点とした実測生存率を、Kaplan-Meier法を用いて計算した。最終生存確認年月には、生存確認調査を実施している住民票照会を実施している地域については、住民票照会の結果に基づく日付を利用し、住民票照会以外で生存確認調査を実施している地域では、各地域より全死亡との照合対象年月として報告された日付を一律代入して利用した。よって、住民票照会を実施しない場合には、死亡情報がなかった症例は、全員5年生存とみなされる。

(2) 対象がんによる生命損失の大きさを見るために、実測生存率を、対象とするがん患者と同じ性、年齢、出生年の一般集団の生存確率から計算した期待生存率で除した相対生存率を計測した。

(3) 期待生存率は、0.5歳分加算したcohort生存率表に基づき、Ederer II法を用いて計算した。期待生存確率は、国立がん研究センターがん対策研究所予防検診政策研究部が、簡易生命表を用いて毎年計算しているcohort生存率表を用いた（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/cohort/index.html）。解析には、SEER*Stat vers.8.3.5（<https://seer.cancer.gov/seerstat/>）を用いた。

C. 研究結果

1. RARECAREnet リストでの生存率

図 1 に希少がん群、図 2 に一般がん群のがんの 5 年相対生存率を、Tier1 別に男女計で表示した。

希少がん群の中で、ほとんどの Tier1 で、相対生存率が 40%~60%であった。相対生存率が低かったのは、頭頸部がん群の中耳の上皮性腫瘍 (18.6%)、消化器 (希少) 群の胆嚢の上皮性腫瘍及び肝外胆管 (21.0%)、胸部 (希少) 群の悪性中皮腫 (7.8%)、皮膚 (希少) 群の粘膜および皮膚外の悪性黒色腫 (21.7%)、内分泌器官群の副腎皮質癌 (31.5%)、中枢神経系 (CNS) 群の中枢神経系の腫瘍 (CNS、29.7%)、血液群の急性骨髄性白血病および関連する前駆細胞腫 (24.2%)、骨髄性およびリンパ性腫瘍 (28.7%)、骨髄異形成症候群および骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (15.2%) であった。逆に男性性器及び泌尿器 (希少) 群の精漿腫瘍および傍精巣腫瘍 (94.9%)、多くの小児がん群の Tier1、内分泌器官群の甲状腺がん (92.5%) 等では相対生存率が高かった。

一般がん群では概ね 60%を超えるような Tier1 が多かったが、消化器 (一般) 群の膵の上皮性腫瘍 (6.7%) と、呼吸器 (一般) 群の肺の上皮性腫瘍 (31.8%) では相対生存率が低かった。

D. 考察

1. データ交換に関する規制の下での研究デザイン

特に一般データ保護規則ががん登録やがん研究に影響を与えた後は、世界のデータセキュリティポリシーは、匿名データに対

しても厳しくなっている。いくつかの国では、データ交換に関する具体的な規制が設けられている。そのため、標準的なデータ品質チェックと標準的な統計パッケージを用いて、非中央集権的な国際的研究デザインを計画した。このような遠隔地の国際的な環境であっても、定期的な電話会議や数回の対面会議を行うことで、信頼性の高いデータ比較を行うことができた。この研究デザインは、今後の研究のモデルとして参照することができる。

2. 希少がん群と一般がん群の相対生存率

希少がん群に分類されるがんと、一般がん群に分類されるがんととの相対生存率の比較では、前者の Tier1 のいくつかには極めて低い相対生存率を示すものがあり、希少がん故の、診断の遅れや効果的な治療方法が存在しないことがうかがえた。しかしながら、一般がん群にも症例数が多いにもかかわらず難治性のがんが存在し、必ずしも、希少であることと、生存率の低さが直結しないことが明らかとなった。症例としては希少であっても、正しい診断が付き、一般がんの治療方法が適用されうるグループでは比較的よい生存率が示されていると考えられる。希少がんに対するケアを進めるとともに、比較的よい生存率が示されている要因を検証して、対策に役立てるべきである。

E. 結論

3. アジアにおけるがん登録の精度が向上し、信頼性の高い希少がんの疫学研究ができるようになった。RARECAREnet のリストはアジアにも適用でき、日本を始めとしたアジア

での希少がんの生存率算出ができる。
希少がん群と一般がん群の相対生存率
の比較では、希少がん群において相対

生存率の低い Tier1 が目立ったが、必
ずしも、希少であることと、生存率の低
さが直結しないことが明らかとなった。

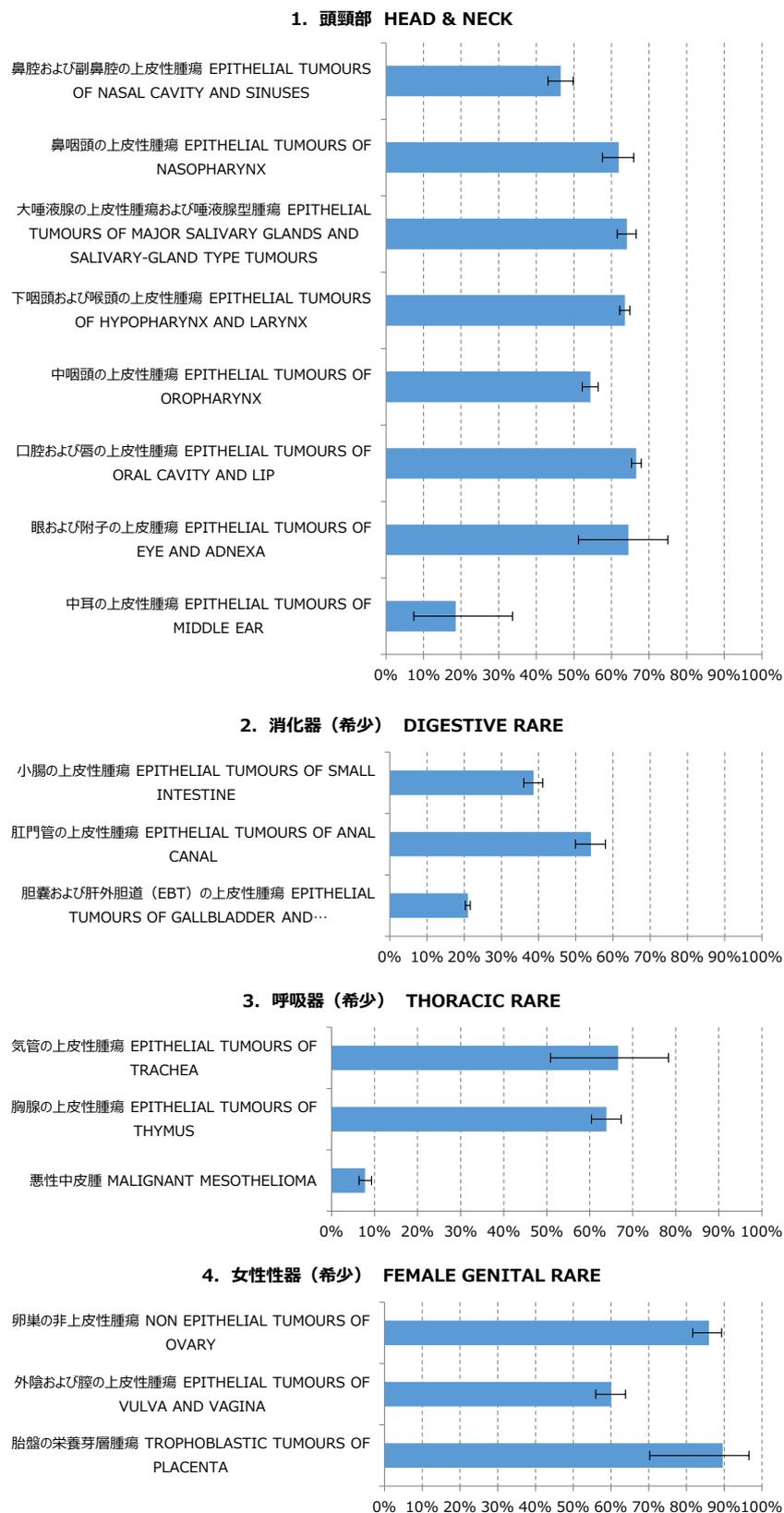
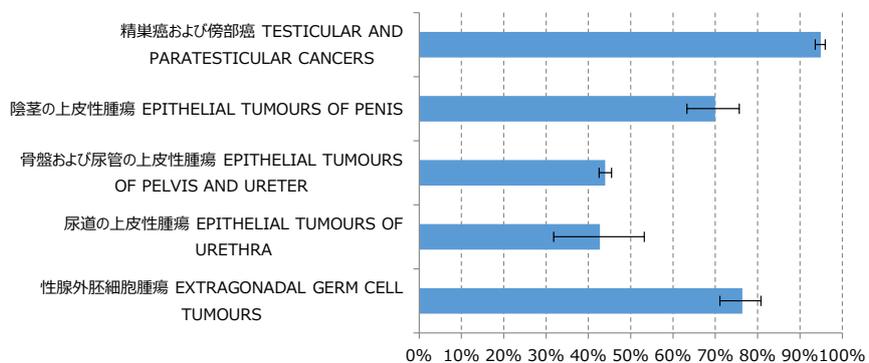
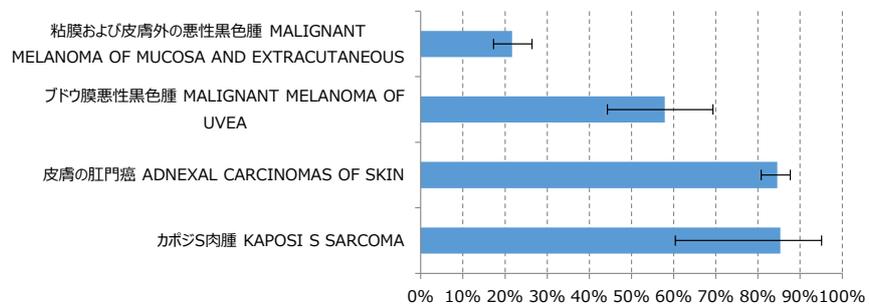


図1 群・Tier1別5年相対生存率 希少がん (男女計)

5. 男性性器及び泌尿器 (希少) MALE GENITAL & UROGENITAL RARE



6. 皮膚 (希少) SKIN RARE



7. 小児がん PEDIATRIC

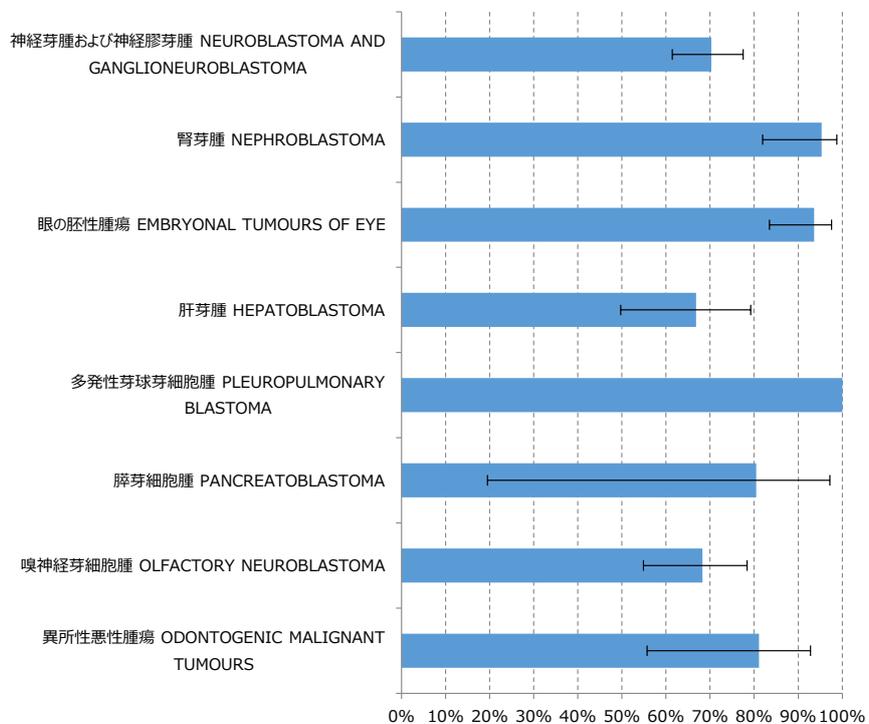
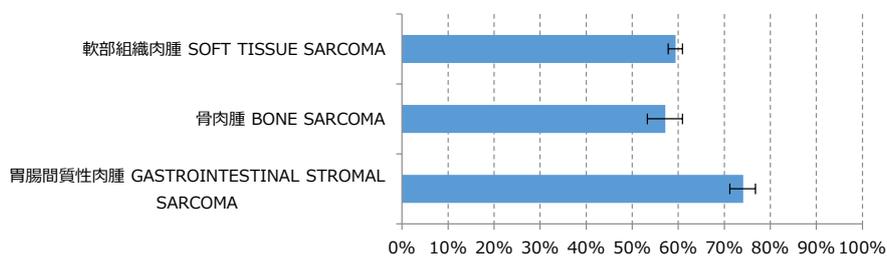
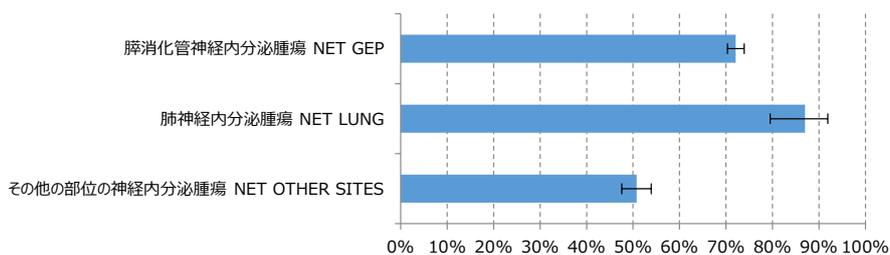


図1 (続き)

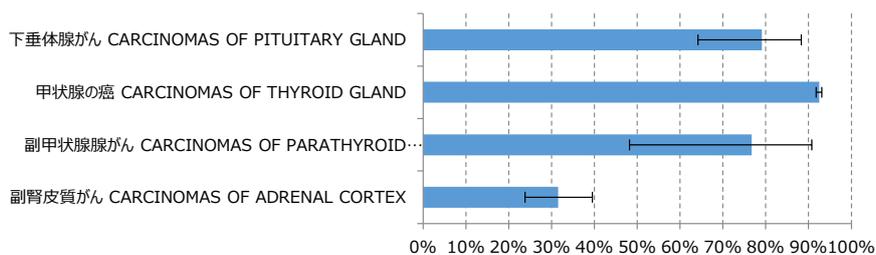
8. 肉腫 SARCOMAS



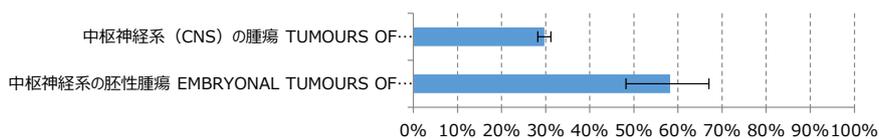
9. 神経内分泌 NEUROENDOCRINE



10. 内分泌器官 ENDOCRINE ORGAN



11. 中枢神経系 (CNS) CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS)



12. 血液 (希少) HEMATOLOGICAL RARE

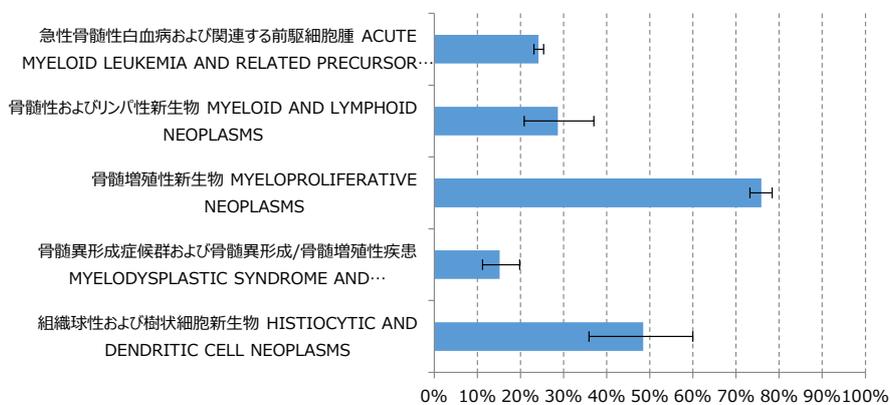


図1 (続き)

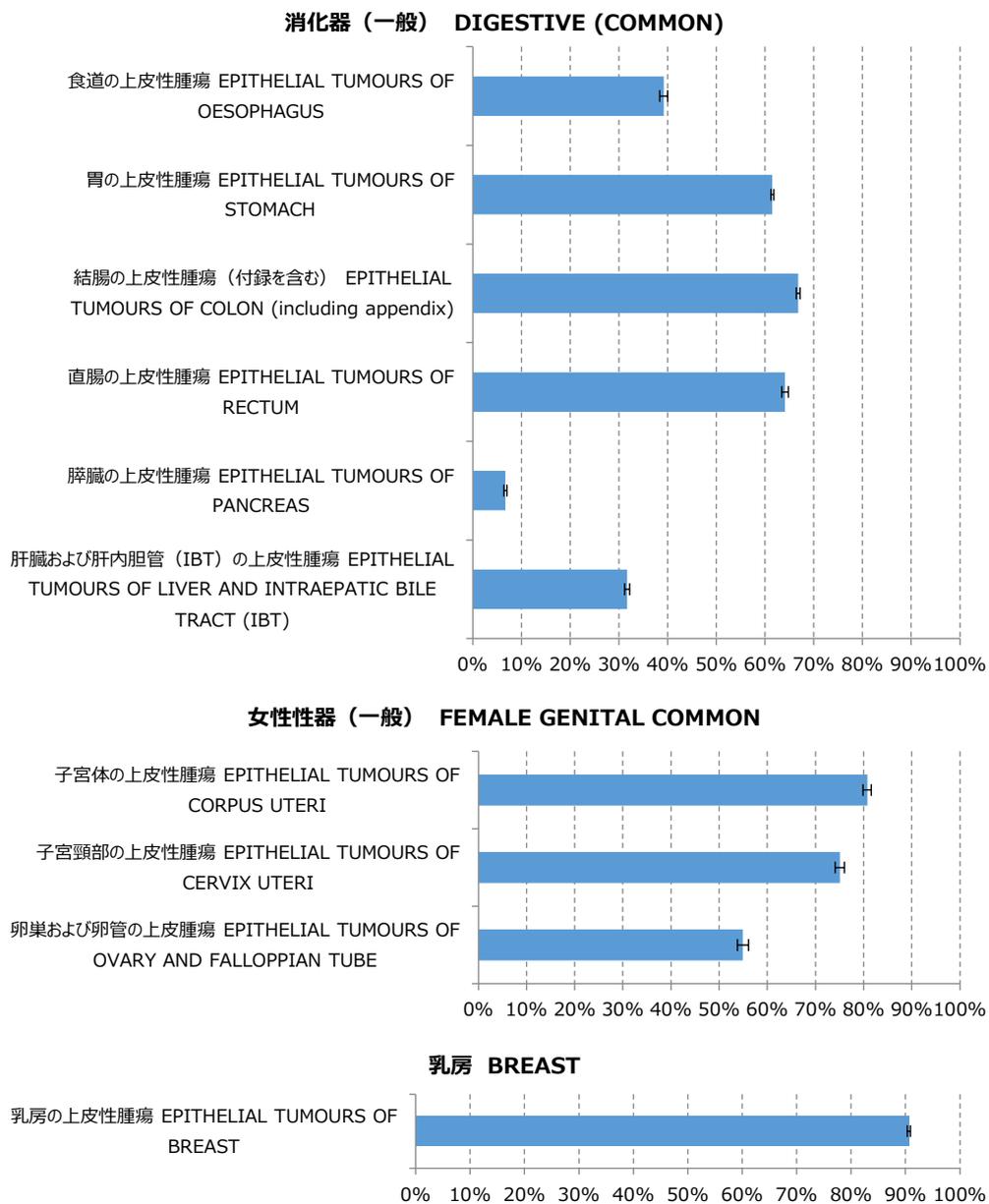
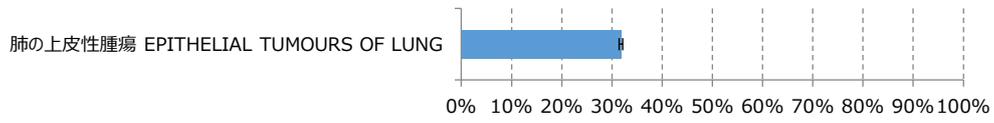
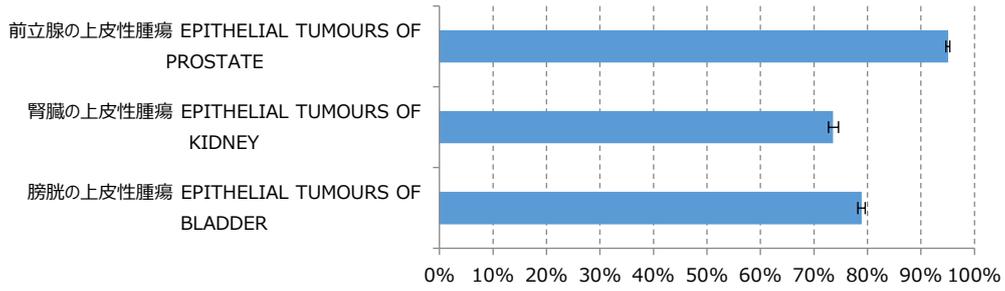


図2 群・Tier1別5年相対生存率 一般がん（男女計）

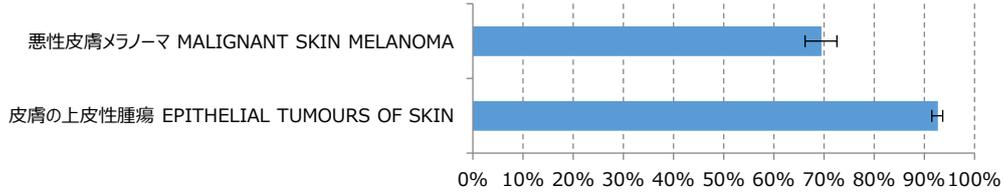
呼吸器（一般） THORACIC COMMON



男性性器及び泌尿器（一般） MALE GENITAL & UROGENITAL COMMON



皮膚（一般） SKIN COMMON



血液（一般） HEMATOLOGICAL COMMON

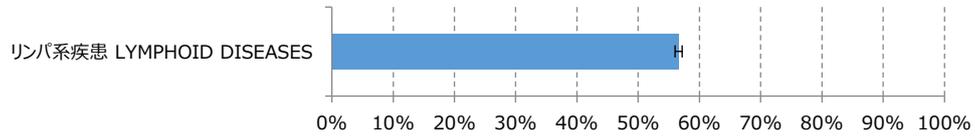


図2（続き）