

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

大阪府における小児・AYA 世代のがんの診療実態調査

研究分担者 中田佳世 大阪国際がんセンター がん対策センター 政策情報部 副部長

研究要旨

第3期がん対策推進基本計画における分野別施策として、小児、AYA 世代 (Adolescent and Young Adult: 思春期と若年成人) のがん対策が掲げられているが、この世代のがんに関する実態把握は未だ乏しい。小児・AYA 世代に発生するがんについて、既存の統計データを分析してその実態を把握するとともに、集計結果をホームページに公開し、臨床医、患者および家族向けに情報提供することを目的とした。①大阪府がん登録データを用い、1975年-2011年に白血病と診断された小児(0-14歳)・AYA 世代(15-39歳)の5,159例を対象とし、小児・AYA 世代の別、白血病の種類別に5年生存率を算出し、その年次推移を調べた。また、最近の患者においては、年齢、性別、診療医療機関の種類を共変量として、死亡リスクを比較した。分析の結果、37年間において、白血病の5年生存率は小児(22%から84%へ)・AYA 世代(7%から72%へ)、それぞれ大きく改善しており、その推移や変曲点は、各白血病で異なった。急性リンパ性白血病の生存率改善の変曲点は、わが国の小児に対する臨床研究の立ち上げの時期(1980~1990年代)や、AYA 世代に対する小児型プロトコール導入の時期(2002年)と一致していた。また、慢性骨髄性白血病の5年生存率は、分子標的薬導入の時期(2001年)以降、90%以上に達していた。急性骨髄性白血病の患者については、がん診療連携拠点病院(拠点病院)以外で診療された患者の死亡リスクが有意に高く、拠点病院への集約化が、生存率改善に有効である可能性が示唆された。②昨年度分析した小児・AYA 世代のがんに関する統計データを、大阪国際がんセンターがん対策センターホームページ「大阪がん情報」「小児・AYA 世代のがん」に公開した。

今後、他のがん種についても分析を進め、小児・AYA 世代のがん患者の診療についての実態を把握し、医療機関の連携と集約化を含めた望ましい診療体制を考える必要がある。また、がん登録を分析した情報公開をさらに充実し、患者や家族の意思決定を支援する必要がある。

A. 研究目的

第3期がん対策推進基本計画における分野別施策として、小児、AYA 世代 (Adolescent and Young Adult: 思春期と若年成人) のがん対策が掲げられている。①欧米では、小児とAYA 世代の急性リンパ性白血病における生存率の格差とその推移が報告されているが、わが国ではこの世代の白血病における生存率の長期推移の報告はない。大阪府がん登録データを分析し、小児・AYA 世代の白血病における、生存率の長期推移を明らかにすることを目的とした。また、②小児・AYA 世代のがんに関する統計データをホームページ上に公開し、臨床医、患者および家族向けに情報提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. データおよび分類方法

大阪府がん登録データより、1975年-2011年に診断された(多重がんおよび死亡票のみの情報を除く)小児(0-14歳)とAYA 世代(15-39歳)の白血病を対象とした。国際疾病分類腫瘍学第3版の形態コードを用いて、白血病の種類を、急性

リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、その他の白血病に分類した。また、医療機関コードを用い、2019年3月時点の厚生労働省からの指定状況に基づき、診療医療機関の種類をがん診療連携拠点病院(大阪府内の小児がん拠点病院を含む18施設、以下拠点病院)と非拠点医療機関に分類した。

2. 分析方法

性別や白血病の種類などの患者背景について、カイ二乗検定を用い、小児とAYA 世代を比較した。拠点病院の患者カバー割合の年次推移を、小児・AYA 世代の別に算出した。

5年(実測)生存率をKaplan-Meier法を用い、小児・AYA 世代の別および白血病の種類別に算出し、log-rank検定を用いて小児とAYA 世代を比較した。また、5年生存率の年次推移をjoinpoint解析した。最近(2006-2011年診断)の患者においては、年齢、性別、診療医療機関の種類を共変量とし、Cox比例ハザードモデルを用いて、死亡リスクを比較した。

統計ソフトはStata/IC(version 14.2)を使用した。

(倫理面への配慮)

大阪国際がんセンターの倫理委員会の承認(承認番号 19143)を得ている。

C. 研究結果

大阪府において 1975 年-2011 年に白血病と診断された、小児(0-14 歳) 2,254 例、AYA 世代(15-39 歳) 2,905 例(多重がんおよび死亡票のみの情報を除く)を対象とした。表 1 に小児・AYA 世代別の患者背景を示す。白血病の種類は、小児においては、急性リンパ性白血病(63%)が最も多く、AYA 世代においては、急性骨髄性白血病(46%)が最も多かった。拠点病院で診療されている患者の割合は、小児で 61%、AYA 世代で 56%であったが、年次推移をみると、小児では拠点病院で診療されている患者の割合が近年増加し、直近の期間(2006 年-2011 年)では 90%以上(292 人中 274 人)だった。一方、AYA 世代では拠点病院で診療されている患者割合に経年変化は見られなかった。

全白血病による 5 年生存率は 1975 年から 2011 年の 37 年間に、小児(22%から 84%へ)・AYA 世代(7%から 72%へ)、それぞれ大きく改善していたが、その推移や変曲点は、各白血病で異なった(表 2、図 2)。急性リンパ性白血病の 5 年生存率について、小児では、1975 年から 1994 年まで急速に改善し、その後は横ばいとなった。AYA 世代では、2000 年以降 5 年生存率は大きく改善したが(1994-1999 年の 39%から 2006-2011 年には 65%)、近年でも小児より 5 年生存率は低かった(P 値<0.01)。急性骨髄性白血病については、1970 年代には、小児・AYA 世代ともに 5 年生存率は 10%以下であったが、1990 年代までに急速に改善し、その後も徐々に改善している。慢性骨髄性白血病については、小児と AYA 世代の両方で 5 年生存率の改善率が顕著にみられ、2006-2011 年の 5 年生存率は両世代とも 90%以上であった。

2006-2011 年診断患者における、多変量解析後の死亡リスクは、急性リンパ性白血病の患者では、AYA 世代が小児に比べて有意に高かった(ハザード比=3.0)。急性骨髄性白血病の患者では、非拠点医療機関で診療された患者が、拠点病院で診療された患者より死亡リスクが有意に高かった(ハザード比=1.9)(表 3)。

D. 考察

小児・AYA 世代とも、白血病による 5 年生存率は 37 年間に、大きく改善していた。このことから、今後若年がん経験者が増加していくことが予想され、晩期合併症への長期フォローアップ、生殖機能温存への支援、就学・就労支援等、サバイバーシップ支援の充実が望まれる。生存率改善の推移や変曲点は、各白血病で異なっており、急性リン

パ性白血病の生存率改善の変曲点は、わが国の小児に対する臨床研究の立ち上げの時期(1980~1990 年代)や、AYA 世代に対する小児型プロトコール導入の時期(2002 年)と一致していた。しかし、最近診断された急性リンパ性白血病患者においても、AYA 世代は小児に比べて未だ死亡リスクが高く、さらなる治療法の改良が望まれる。急性骨髄性白血病の生存率の改善については、造血幹細胞移植の開発や、日本骨髄バンク設立の時期(1991 年)と一致していた。慢性骨髄性白血病の 5 年生存率は、分子標的薬導入の時期(2001 年)以降、90%以上に達しており、薬剤の開発が、患者の予後を大きく改善する可能性が示唆された。

小児・AYA 世代の白血病の診療体制について、小児においては、2000 年代後半には、患者の 9 割以上が拠点病院に集約されていた一方、AYA 世代では 6 割程度にとどまっていた。小児がんに対しては、2012 年以降、厚生労働省より小児がん拠点病院が指定され、集約化が進められているが、AYA 世代については、小児のような集約化を推し進める政策はとられていない。しかしながら、本研究では、拠点病院で診療を受けた急性骨髄性白血病患者の生存率が非拠点医療機関で受けた患者より優れていたことから、AYA 世代においても拠点病院への患者の集約化が、生存率向上につながるかもしれない。

本研究の強みは、大阪府においては生存率解析が可能なデータが、長期的に保存されているため、小児・AYA 世代の白血病のような希少な集団であっても、その種類ごとに生存率改善の傾向を検出できた点である。一方、本研究の限界は、データの変数が限られている点である。生存率の差の理由を調べるためには、診断時の患者の全身状態、再発に関する情報、白血病の遺伝子異常、化学療法レジメンや造血幹細胞移植に関する情報、臨床試験への参加の有無、患者の社会経済的状況、自宅から診療医療機関までの距離など、臨床的な詳細情報が不可欠である。わが国では、がん登録等の推進に関する法律に基づき、2016 年に全国がん登録が開始されたが、今後、国レベルのデータが蓄積され、臨床情報へのリンケージなどを通して、より詳細な実態を把握することが、治療や診療体制の改善につながると考えられる。

また、昨年度大阪府がん登録データを分析して算出した、小児・AYA 世代のがんの罹患数・生存率および病院実績などのデータを、大阪国際がんセンターがん対策センターのホームページ「大阪がん情報」にある「小児・AYA 世代のがん」(<https://osaka-gan-joho.net/link/childhood-cancer/index.html>)に公開した(図 3)。今後も公開情報をさらに充実し、患者や家族の意思決定を支援する必要がある。

E. 結論

大阪府がん登録データを用い、1975年から2011年に小児・AYA世代で白血病と診断された患者について分析した結果、白血病の5年生存率は小児・AYA世代、それぞれ大きく改善し、その推移や変曲点は白血病の種類によって異なった。臨床研究レベルで行われていた、化学療法レジメン・造血幹細胞移植・分子標的薬の開発・改良がその改善に寄与している可能性が示唆された。急性骨髄性白血病の患者については、拠点病院以外で診療された患者の死亡リスクが有意に高く、拠点病院への集約化が、生存率改善に有効である可能性が示唆された。小児・AYA世代のがんの診療実態をがん種ごとに把握することで、医療機関の連携と集約化を含めた望ましい診療体制を提案し、がん登録の分析結果を情報公開することで、患者や家族の意思決定支援につなげる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakata K, Okawa S, Fuji S, Sato A, Morishima T, Tada Y, Inoue M, Hara J, Kawa K, Miyashiro I; Osaka Cancer Association for Children, Adolescents, Young Adults. Trends in survival of leukemia among children, adolescents, and young adults: A population-based study in Osaka, Japan. *Cancer Sci.* 2021 Mar;112(3):1150-1160.
2. Fuji S, Kida S, Nakata K, Morishima T, Miyashiro I, Ishikawa J. Increased incidence of adult T cell leukemia-lymphoma and peripheral T cell lymphoma-not otherwise specified with limited improvement in overall survival: a retrospective analysis using data from the population-based Osaka Cancer Registry. *Ann Hematol.* 2021 Jan;100(1):157-165.
3. Fuji S, Kida S, Morishima T, Nakata K, Miyashiro I, Ishikawa J. Clinical Outcomes of Patients with Adult T Cell Leukemia-Lymphoma in a Nonendemic Metropolitan Area: A Retrospective Analysis of the Population-Based Osaka Cancer Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Aug;26(8):1433-8.
4. Morishima T, Sato A, Nakata K, Miyashiro I. Geriatric assessment domains to predict overall survival in older cancer patients: An analysis of functional status, comorbidities, and nutritional status as prognostic factors. *Cancer Med.* 2020 Aug;9(16):5839-5850.
5. Fuji S, Kida S, Nakata K, Morishima T, Miyashiro I, Ishikawa J. Analysis of real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma who received salvage chemotherapy in the rituximab era. *Ann Hematol.* 2020 Nov 9. doi: 10.1007/s00277-020-04342-6. Online ahead of print.
6. Sato A, Matsubayashi K, Morishima T, Nakata K, Kawakami K, Miyashiro I. Increasing trends in the prevalence of prior cancer in newly diagnosed lung, stomach, colorectal, breast, cervical, and corpus uterine cancer patients: a population-based study. *BMC Cancer.* 2021 Mar 10;21(1):264.
7. Okawa S, Tabuchi T, Nakata K, Morishima T, Koyama S, Odani S, Miyashiro I. Three-year survival from diagnosis in surgically treated patients in designated and non-designated cancer care hospitals in Japan. *Cancer Sci.* 2021 Feb 11. doi: 10.1111/cas.14847. Online ahead of print.
8. 中田 佳世, 松田 智大, 宮代 勲. 小児がんの記述疫学. *日本小児血液がん学会雑誌.* 2020年 57 卷 5 号. 360-365.
9. 中田佳世, 大川純代, 濱 秀聡, 上田崇志, 宮村能子, 橋井佳子, 時政定雄, 井上彰子, 坂田尚己, 藤野寿典, 塩田光隆, 井上雅美, 原 純一, 宮代 勲. 大阪府における小児がんの患者家族のニーズに関する調査研究. *日本小児血液がん学会雑誌* (2021年2月19日受理)
10. 原加奈子, 中田佳世, 石田理恵, 久馬麻希, 井上容子, 佐藤亮, 森島敏隆, 竹中聡, 宮代 勲. 大阪府における悪性骨軟部腫瘍の受療状況. *JACR monograph.* 2020年 26 卷. 15-24.
11. 石田理恵, 中田佳世, 久馬麻希, 原加奈子, 佐藤亮, 森島敏隆, 宮代勲. 都道府県におけるがん情報の公表および提供等に関する実態調査. *JACR monograph.* 2020年 26 卷. 8-14.

2. 学会発表

1. 中田佳世. 小児・AYA世代の白血病における生存率の長期推移. 第29回日本がん登録協議会学術集会 2020年7月栃木 (Web) 藤本伊三郎賞受賞講演
2. Nakata K, Okawa S, Sato A, Morishima T, Tada Y, Fuji S, Inoue M, Hara J, Kawa K, Miyashiro I. Trends in survival from leukemia in children, adolescents and young adults in Osaka, Japan. 第82回日本血液学会学術集会 2020年10月、京都 (Web) 一般口演
3. Nakata K, Katanoda K, I. Miyashiro, Matsuda T. CANCER SURVIVAL IN CHILDREN, ADOLESCENTS

AND YOUNG ADULTS IN JAPAN -POPULATION-BASED
CANCER REGISTRY STUDY. 52nd congress of the
international society of paediatric
oncology. (国際小児がん学会) Ottawa (Web
開催), 2020年10月. ポスター発表

4. 原加奈子、松本充恵、石田理恵、久馬麻希、井上容子、佐藤亮、森島敏隆、中田佳世、宮代勲.
大阪府における希少がん ―悪性骨軟部腫瘍
の受療状況―. 第29回日本がん登録協議会学
術集会、2020年7月栃木 (Web開催)、ポスタ
ー発表

G. 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. 小児・AYA 世代別の患者背景（性別、白血病の種類、診断年、診療医療機関の種類）

	小児 (0-14 歳)		AYA 世代 (15-39 歳)		p 値*
	N	%	N	%	
全症例数	2,254	100.0	2,905	100.0	0.001
男性	1,232	54.7	1,719	59.2	
女性	1,022	45.3	1,186	40.8	
白血病の種類					<0.001
急性リンパ性白血病	1,429	63.4	648	22.3	
急性骨髄性白血病	557	24.7	1,337	46.0	
慢性骨髄性白血病	77	3.4	611	21.0	
その他	191	8.5	309	10.6	
診断年					0.023
1975-1981	540	24.0	638	22.0	
1982-1987	434	19.3	484	16.7	
1988-1993	349	15.5	480	16.5	
1994-1999	319	14.2	450	15.5	
2000-2005	320	14.2	418	14.4	
2006-2011	292	13.0	435	15.0	
診療医療機関					<0.001
がん診療連携拠点病 院	1,369	60.7	1,626	56.0	
非拠点医療機関	885	39.3	1,279	44.0	

*カイ二乗検定を用いた小児と AYA 世代の比較

表2. 小児・AYA世代における、診断年別、白血病の種別、5年生存率

診断年	小児 (0-14 歳)		AYA 世代 (15-39 歳)		p 値*
	5 年生存率 (%)	95%CI	5 年生存率 (%)	95%CI	
全白血病					
1975-1981	22.0	(18.4-25.9)	7.2	(4.9-9.9)	<0.01
1982-1987	45.2	(40.1-50.0)	16.1	(12.6-20.0)	<0.01
1988-1993	56.8	(51.0-62.2)	29.2	(24.6-34.0)	<0.01
1994-1999	75.4	(70.2-79.9)	46.9	(41.7-51.9)	<0.01
2000-2005	81.6	(76.8-85.5)	52.5	(47.1-57.6)	<0.01
2006-2011	83.7	(78.9-87.5)	71.8	(67.1-75.9)	<0.01
急性リンパ性白血病					
1975-1981	30.2	(24.9-35.5)	4.2	(0.8-12.0)	<0.01
1982-1987	53.9	(47.7-59.7)	13.3	(7.0-21.5)	<0.01
1988-1993	58.4	(51.3-64.9)	25.7	(17.7-34.5)	<0.01
1994-1999	83.2	(77.0-87.8)	38.7	(28.5-48.6)	<0.01
2000-2005	84.9	(79.2-89.2)	41.6	(31.3-51.5)	<0.01
2006-2011	86.7	(80.7-91.0)	64.5	(53.8-73.3)	<0.01
急性骨髄性白血病					
1975-1981	7.0	(3.5-12.3)	5.2	(2.8-8.8)	0.03
1982-1987	19.7	(11.7-29.3)	15.6	(10.7-21.2)	0.16
1988-1993	50.8	(37.7-62.5)	25.2	(18.8-32.0)	<0.01
1994-1999	59.1	(47.2-69.2)	41.7	(34.2-49.0)	0.01
2000-2005	74.5	(63.6-82.6)	49.6	(41.4-57.2)	<0.01
2006-2011	77.0	(66.6-84.5)	66.5	(59.1-72.9)	0.09
慢性骨髄性白血病					
1975-1981	6.3	(0.4-24.7)	14.1	(8.0-22.0)	0.03
1982-1987	5.9	(0.4-23.5)	20.2	(12.6-29.1)	0.01
1988-1993	50.0	(20.8-73.6)	40.7	(29.7-51.5)	0.50
1994-1999	69.2	(37.3-87.2)	64.6	(53.0-74.0)	0.73
2000-2005	80.0	(20.4-96.9)	76.7	(65.2-84.8)	0.80
2006-2011	100.0	-	93.3	(85.8-97.0)	0.52

95%CI = 95%信頼区間

* log-rank検定を用いた小児とAYA世代の比較

表 3. Cox 比例ハザード分析による死亡ハザード

	N	単変量解析			多変量解析		
		HR	95%CI	p 値	HR	95%CI	p 値
急性リンパ性白血病							
年齢							
小児 (0-14 歳)	174	Ref			Ref		
AYA 世代 (15-39 歳)	93	3.2	(1.9-5.4)	<0.001	3.0	(1.7-5.4)	<0.001
診療医療機関							
がん診療連携拠点病院	224	Ref			Ref		
非拠点医療機関	43	2.0	(1.1-3.6)	0.03	1.1	(0.6-2.1)	0.76
性別							
男性	153	Ref			Ref		
女性	114	0.8	(0.5-1.4)	0.53	0.9	(0.5-1.5)	0.71
急性骨髄性白血病							
年齢							
小児 (0-14 歳)	87	Ref			Ref		
AYA 世代 (15-39 歳)	185	1.5	(0.9-2.6)	0.09	1.2	(0.7-2.1)	0.55
診療医療機関							
がん診療連携拠点病院	180	Ref			Ref		
非拠点医療機関	92	2.0	(1.3-3.1)	<0.001	1.9	(1.2-3.0)	0.01
性別							
男性	143	Ref			Ref		
女性	129	0.9	(0.6-1.4)	0.6	0.9	(0.6-1.4)	0.67

HR=ハザード比、95%CI=95%信頼区間

図1. 小児・AYA世代の白血病患者におけるがん診療連携拠点病院の診療カバー割合の推移

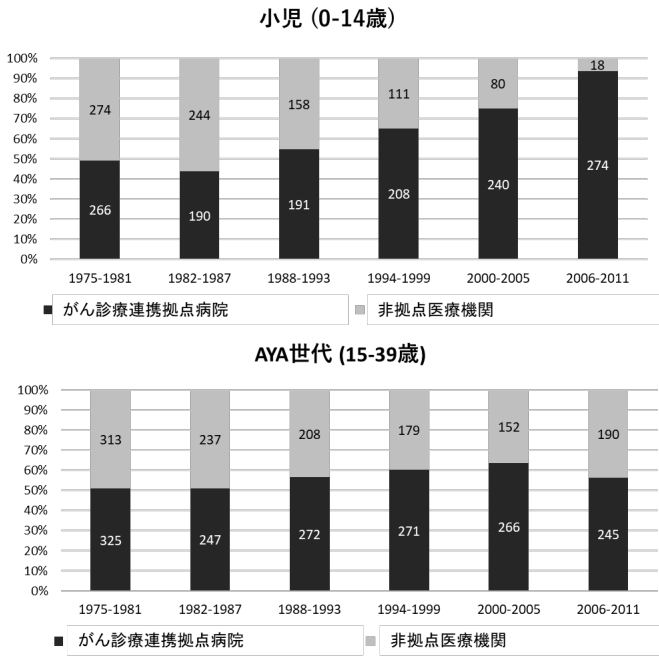


図2. 小児・AYA世代の各白血病患者における5年生存率の推移

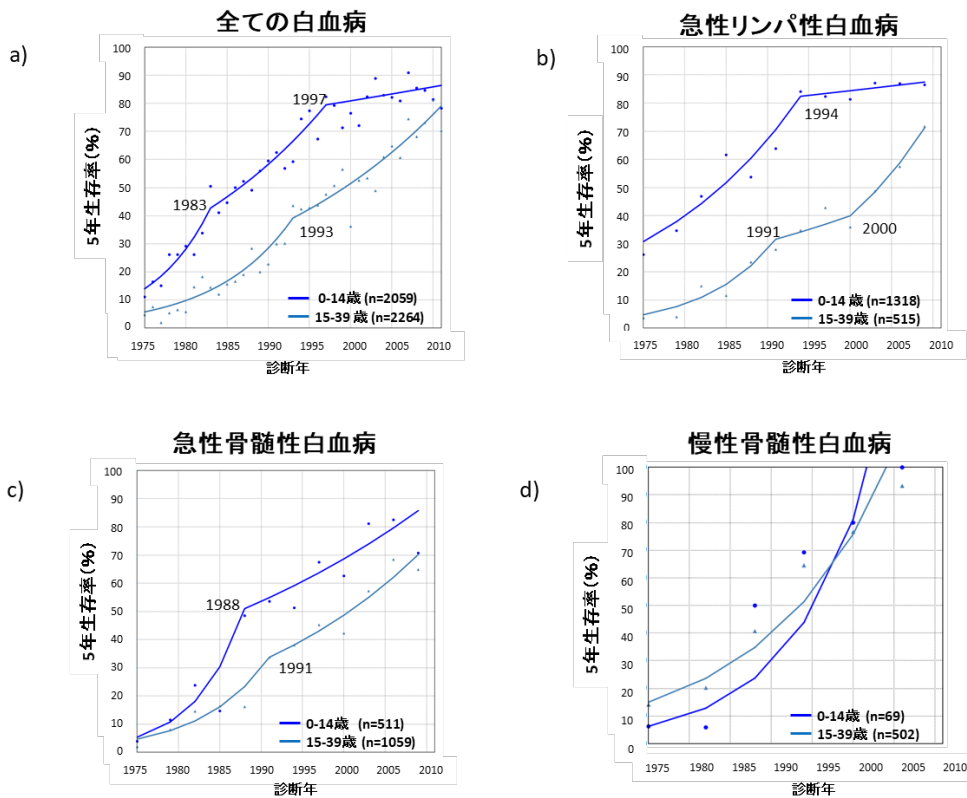
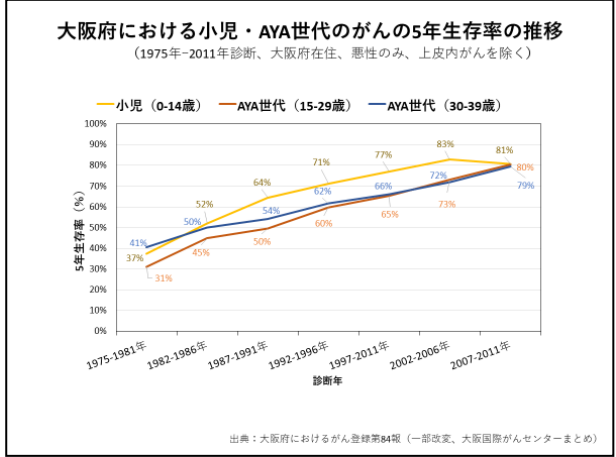
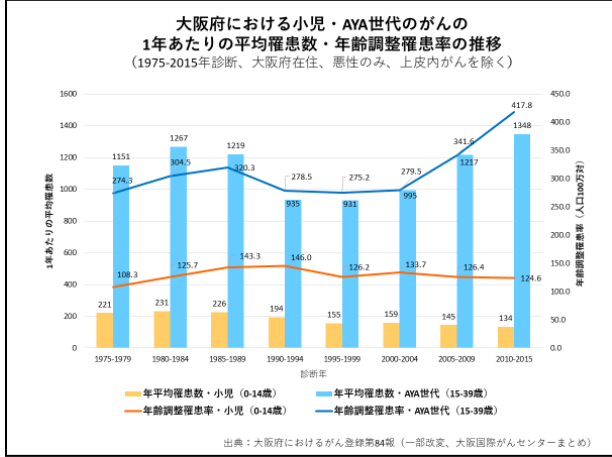
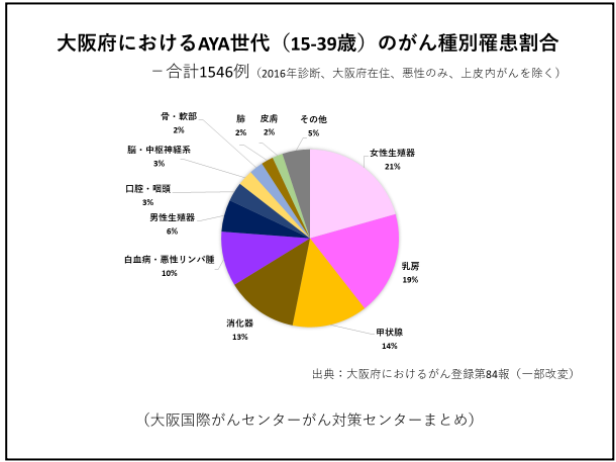
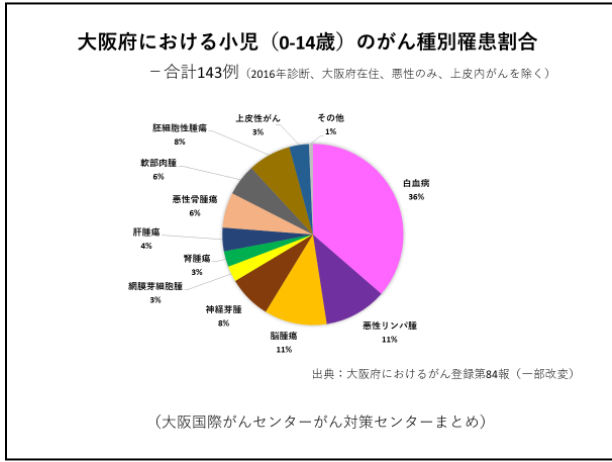
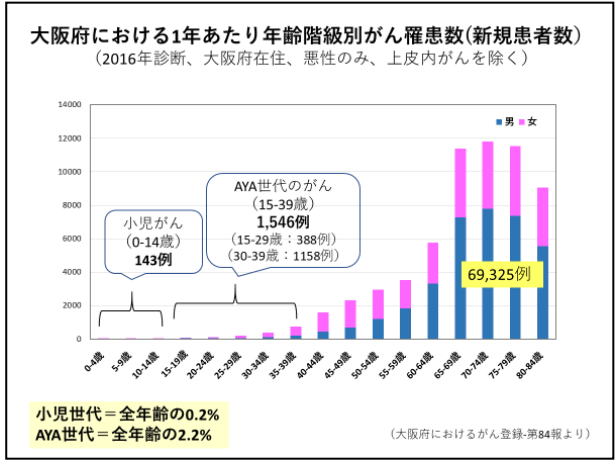


図3. 小児・AYA世代のがんに関するWeb情報コンテンツ

がん対策センター「大阪がん情報」サイト



大阪府における小児・AYA世代の各がんの5年生存率 (2007年-2011年、大阪府在住、悪性のみ、上皮内がんを除く)

がん種別	小児 (0-14歳)		AYA世代 (15-29歳、30-39歳)		
	0-14歳	割合	15-29歳	30-39歳	
白血病	84.2%	84.2%	82.8%	86.0%	
悪性リンパ腫	90.9%	90.9%	55.8%	59.4%	
脳腫瘍	61.9%	61.9%	58.3%	71.8%	
神経芽腫	74.4%	74.4%	57.1%	37.5%	
網膜芽細胞腫	95.7%	95.7%	47.4%	39.7%	
腎腫瘍	93.3%	93.3%	65.9%	86.2%	
肝腫瘍	83.0%	83.0%	73.0%	69.2%	
悪性骨腫瘍	80.0%	80.0%	乳	87.6%	89.5%
軟部肉腫	67.7%	67.7%	子宮頸	87.2%	86.5%
胚嚢胎性腫瘍	95.7%	95.7%	卵巣	97.4%	76.0%
全がん	80.6%	80.6%	精巣	96.7%	97.6%
			脳・中枢神経	62.5%	55.1%
			甲状腺	100.0%	98.3%
			悪性リンパ腫	88.2%	78.0%
			白血病	74.1%	73.5%
			全がん	80.4%	79.4%

出典：大阪府におけるがん登録第84報 (一部改変、大阪国際がんセンターまとめ)

大阪府の小児・AYA世代のがんの病院別診療数とカバー率 2011-2015年

ICD10	AYA(15-29歳)			AYA(30-39歳)		
	診療数	カバー率(%)	業務カバー率(%)	診療数	カバー率(%)	業務カバー率(%)
C40-C41, C47, C49	13	17.3	17.3	54	5.9	5.9
C20-C22	9	12.0	29.3	46	5.0	10.9
C23-C25	9	12.0	41.3	45	4.9	15.9
C26-C28	8	10.7	32.0	45	4.9	20.8
C30-C32	7	9.3	61.3	41	4.5	25.3
C33-C35	5	6.7	68.0	39	3.8	29.1
C36-C38	5	6.7	74.7	31	3.4	32.6
C39-C40	2	2.7	77.3	28	3.1	35.6
C42-C43	2	2.7	80.0	27	3.0	38.5
C44-C45	15	20.0		21	2.3	40.8
C46-C48				541	59.3	
合計	75	100		914	100	