

小児がんのステージ・治療・再発に関する実態調査研究
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 政策情報部 副部長

研究要旨

わが国における小児がん対策は、第2期がん対策推進基本計画（2012年）から開始されているが、その希少性や特殊性から、実態把握が困難であった。がん対策におけるがんの実態把握を目的として行われている、population-basedのがん登録（わが国では地域及び全国がん登録）は、世界共通のルールを適用しており、国や地域別のがんの罹患・生存状況の比較が可能である。一方、2014年に行われた国際小児がん学会の有識者会議において、小児がん医療の質を国や地域別に評価するためには、population-basedのがん登録を用いて、ステージ情報を収集する必要があると提唱され、小児がんの種類ごとのステージ分類が公表された（Gupta, S. et al. Lancet Oncol. 2014、以下「トロントステージ」）。そこで、わが国のpopulation-basedのがん登録をもとに、トロントステージ情報や再発情報などの詳細情報を追加収集し、分析することを試みた。8施設から1399例のデータを収集した中間集計より、神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing肉腫などの固形腫瘍において、全体としての生存率が良好でも、ステージ4など転移を伴う場合の無再発生存率が悪いことが明らかとなった。予後の悪い集団を見つけ出すためには、現行の全国がん登録の収集項目のみならず、ステージ情報および再発情報の収集が必要であることが示唆された。今後、全協力医療機関からのデータ収集を行い、分析を進めたい。

A. 研究目的

わが国における小児がん対策は、第2期がん対策推進基本計画（2012年）から開始されているが、その希少性や特殊性から、実態把握が困難であった。がん対策におけるがんの実態把握を目的として行われている、population-basedのがん登録（わが国では地域及び全国がん登録）は、世界共通のルールを適用しており、国や地域別のがんの罹患・生存状況の比較が可能である。わが国では、2016年にがん登録等の推進に関する法律（がん登録推進法）の下、国レベルでの全国がん登録が開始され、年間あたり約2000人の小児（0-14歳）が新たにがんと診断されていることが2019年1月に報告されたが、収集項目は26項目に限られている。一方、2014年に行われた国際小児がん学会の有識者会議において、小児がん医療の質を国や地域別に評価するためには、population-basedのがん登録を用いて、ステージ情報を収集する必要があると提唱され、小児がんの種類ごとのステージ分類が公表された（Gupta, S. et al. Lancet Oncol. 2014、以下「トロントステージ」）。小児がんのステージ分類は、成人がんで使用しているものと異なり、がんの種類別に異なるルールが適応されていることから、今後、わが国における小児がん医療の評価や小児がん対策へのがん登録データの有効利用には、全国がん登

録でトロントステージの適用が求められる。また、治療の詳細や再発の状況を把握することも今後の医療体制を検討する上で重要である。そこで、population-basedのがん登録（地域・全国がん登録）に、世界標準のトロントステージや、治療・再発に関する情報を追加して収集し、早期診断の割合や、治療内容、トロントステージ別の無病生存率を明らかにすることを目的とした。また、全国がん登録において、小児がんのトロントステージを収集することの実現可能性も検証することとした。

B. 研究方法

大阪府または東京都内の小児がん拠点病院および小児がん診療病院9施設に研究協力を依頼した。協力可能な医療機関（以下、協力医療機関）は、施設内の倫理審査を経て、がん登録推進法第20条に基づき、自施設の対象患者について、全国がん登録の届出項目と同内容の情報を、中央登録室から取得する。各医療機関において、診療録情報等から、対象患者の診断時のトロントステージ・治療及び再発・生死に関する情報を追加した後、データを匿名化する。研究代表施設は、各施設から、匿名化されたがん情報を収集し、解析する。

・研究の種類・デザイン

大阪府・東京都における0-19歳の小児がんの診

断・治療・再発に関する情報を収集・集積することによる疫学研究の中の観察研究。

・対象

大阪府または東京都在住で、2012年以降2016年までに新たに診断され、当該都道府県がん登録室に登録された小児がん患者(0-19歳)のうち、治療病院として協力医療機関に登録されているもの。

・データの取得方法

各医療機関において、対象患者単位で整理番号を付与し、匿名化した情報(エクセルシート)を、電子媒体(CD等)にて研究代表者に送付する。研究代表者は、収集したデータを、付与された整理番号をもって、PC上データベースで管理する。(個人とこの整理番号を結びつける対応表は各医療機関が保有し、研究代表者は管理しない。)

・評価項目

1. 対象症例の診断時年齢、性別など基本情報
2. 小児がんの診断名とトロントステージ(不明を含む)
3. 治療内容と臨床研究参加の有無
 - (1) 治療の戦略
 - (2) 治療プロトコル
 - (3) 治療の種類 a)手術 b)放射線療法 c)化学療法 d)その他治療の有無(d-1造血幹細胞移植 d-2)分子標的療法 d-3)その他自由記載)
 - (4) 再発*の有無(再発の有無,再発日,再発を捉えた契機情報等。)*一旦寛解した後のがんの進行,あるいは新病変が出現した時を再発とする。
 - (5) 生存・死亡・死因(原病・再発・2次がん・治療関連・晩期合併症による死亡など。)

・データの集計及び統計解析

データベースをもとに、がん種ごとの早期診断割合・臨床研究参加率・トロントステージ別無再発生存率を算出する(主要評価)。

大阪国際がんセンターがん対策センターが情報収集を行う。

(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を得ている(承認番号:19072)。各協力医療機関においても、必要に応じて倫理審査を行った。

C. 研究結果

①協力医療機関9施設が、がん登録推進法第20条に基づきデータを申請し、8施設から1399例のデータが提出された。

中間結果

表1に調査非該当症例(80例)を除く、1319例の患者背景を示す。性別では、男性(55%)がや

や多く、年齢階級では0-4歳(46%)が最も多かった。がんの種類は、その他を含め22種類あり、その他(21%)、急性リンパ性白血病(20%)の順に多く、星状細胞腫(8%)、神経芽腫(7%)が続いた。全国がん登録による進展度とトロントステージ(転移性あるいはステージ4について)の一致割合は、神経芽腫80%、横紋筋肉腫100%、Ewing肉腫75%であった。図1~図3に、神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing肉腫の3年全生存率およびトロントステージ別3年全生存率と3年無再発生存率を示す。神経芽腫の3年全生存率は90%で、ステージ別では転移性の3年全生存率は81%、3年無再発生存率は、64%であった(図1)。横紋筋肉腫については、3年全生存率は83%で、ステージ別では、TNMステージ4の3年全生存率は67%、3年無再発生存率は、56%であった(図2)。Ewing肉腫については、3年全生存率は71%で、ステージ別では転移性の3年全生存率および3年無再発生存率は、25%であった(図3)。

②2019年10月、第2回のトロント小児がんステージ会議(Development of the Lyon Paediatric Non-Stage Prognosticator Guidelines for Population-Based Cancer Registries and Updates to the 2014 Toronto Paediatric Cancer Stage Guidelines)が開催され、解剖学的なステージのほかに収集すべき小児がんのリスクファクターについて各国のがん登録関係者・小児がん臨床医が議論した。提言がまとめられ、論文発表された(2020年9月)。分担研究者の中田は、日本の小児がん登録関係者として会議に出席し、論文についても共同著者として参画した。③2020年10月13日、国立がん研究センターと国際がん研究機関(IARC)の協働によるがん研究・がん対策推進のためのセミナー(第8回)「臨床現場に役立つ小児がん罹患統計とステージング」が、研究代表者松田の企画により開催され、分担研究者の中田より、本研究の進捗および中間結果を国内の小児がん臨床医および研究者に紹介した。

D. 考察

本研究では、大阪府および東京都がん登録に登録された、2012-2016年診断の小児(0-19歳)がん約1300例について、トロントステージ、治療、再発に関する情報を追加収集した。2016年の大阪府および東京都の小児がん(0-19歳)の罹患数(悪性のみICD-10 C00-96)は、それぞれ213例、307例、合計で520例で、追加収集したデータは、5年分の罹患数の約半数に相当する。中間結果から、神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing肉

腫などの固形腫瘍において、全体としての生存率が良好であっても、転移を伴う場合の無再発生存率が悪いことが明らかとなった。データの収集が完了しておらず、症例数は少ないが、予後の悪い集団を見つけ出すためには、現行の全国がん登録の収集項目のみならず、ステージ情報および再発情報の収集が必要であることが示唆された。がん登録推進法第3条において、個人情報保護しつつも、がんの診療に関する詳細な情報（がん詳細情報）の収集が求められている。本研究では、小児がん患者のがん詳細情報を得るために、各医療機関において、がん登録推進法第20条に基づき自施設の対象患者について、全国がん登録の届出項目と同内容の情報を中央登録室から取得し、診療録情報等から、がん詳細情報を追加し、匿名化した上で、研究代表施設で収集しなおすという方法をとった。一方、全国がん登録で収集している「進展度」と「トロントステージ（転移性あるいはステージ4について）」の一致割合は、75%~100%と比較的高く、小児がんについて、進展度の登録ルールをトロントステージに適応すれば、現行の仕組みの中で小児がんのトロントステージ情報の収集は可能かもしれない。

今後は、population-basedのがん登録が世界共通のルールを用いているという利点を活かし、欧州諸国で行われる予定の髄芽腫、骨肉腫、ユースティング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫について同様の調査に参加し、海外との比較を行う。また、東京都の2医療機関に対し、新たな協力依頼を行い、データの更なる集積を行う。データ収集が完了し次第、分析を進めたい。

E. 結論

Population-basedのがん登録を用いて、小児がんのステージ・治療・再発に関する詳細情報を収集し、分析することを試みた。転移を伴う固形腫瘍（神経芽腫・横紋筋肉腫・Ewing肉腫）の無再発生存率が悪いことが明らかとなった。予後の悪い集団を見つけ出すためには、現行の全国がん登録の収集項目のみならず、ステージ情報および再発情報の収集が必要であることが示唆された。

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, 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. Nakata K, Colombet M, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E; IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer.* 2020 Dec 15;147(12):3313-3327.
 3. Gupta S, Aitken J, Bartels U, Bhakta N, Bucurenci M, Brierley J, De Camargo B, Chokunonga E, Clymer J, Coza Dana, Fraser C, Fuentes-Alabi S, Gatta G, Gross T, Jakab Z, Kohler B, Kutluk T, Moreno F, Nakata K, Nur Sari, Parkin DM, Penberthy L, Pole J, Poynter JN, Pritchard-Jones K, Ramirez O, Renner L, Steliarova-Foucher E, Sullivan M, Swaminathan R, Van Eycken L, Vora T, Frazier AL. Development of paediatric non-stage prognosticator guidelines for population-based cancer registries and updates to the 2014 Toronto Paediatric Cancer Stage Guidelines. *Lancet Oncology.* 21; e444-e451, 2020
 4. 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;57(5):360-365.
 5. 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)
- ### 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), 2020年10月. ポスター発表

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

表 1. 患者背景

	N	%
性別		
男性	727	55.1
女性	592	44.9
年齢階級		
0-4 歳	602	45.6
5-9 歳	294	22.3
10-14 歳	271	20.6
15-19 歳	152	11.5
診断年		
2012 年	246	18.7
2013 年	231	17.5
2014 年	238	18.0
2015 年	263	19.9
2016 年	341	25.9
がんの種類		
その他	280	21.2
急性リンパ芽球性白血病	263	19.9
星状細胞腫	108	8.2
神経芽腫	96	7.3
急性骨髄性白血病	93	7.1
非ホジキンリンパ腫	73	5.5
髄芽腫およびその他の胎児性 CNS 腫瘍	53	4.0
肝芽種	46	3.5
網膜芽細胞腫	45	3.4
ランゲルハンス細胞組織球症	40	3.0
横紋筋肉腫	37	2.8
ウィルムス腫瘍	33	2.5
軟部組織肉腫_横紋筋肉腫以外	26	2.0
上衣腫	22	1.7
骨髄異形成症候群	21	1.6
卵巣	17	1.3
慢性骨髄性白血病	15	1.1
ホジキンリンパ腫	13	1.0
骨肉腫	13	1.0
精巣	12	0.9
ユーイング肉腫	11	0.8
その他の腎腫瘍	2	0.2

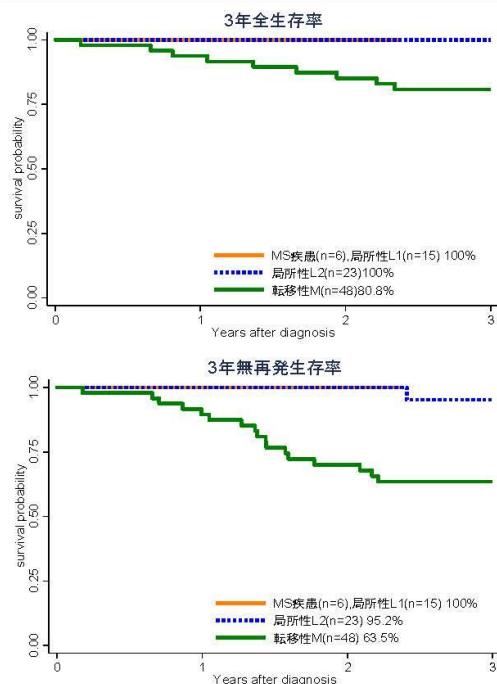
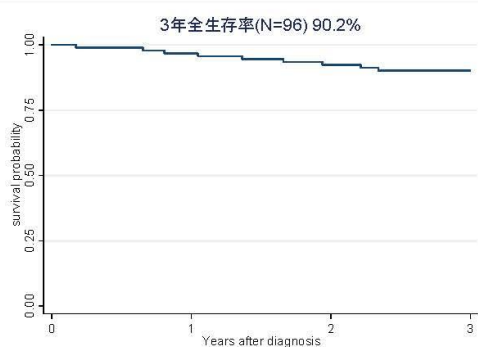


図1. 神経芽腫の3年生存率（全症例およびトロントステージ別）

MS疾患：生後18カ月（547日）未満の患者にみられる、皮膚、肝臓、および／または骨髄に局限する転移性疾患。
 局所性L1：重要な構造への浸潤がなく、1つの部位に局限する限局性腫瘍
 局所性L2：広がりのある局所領域性腫瘍 転移性M：遠隔転移性疾患（ステージMSを除く）

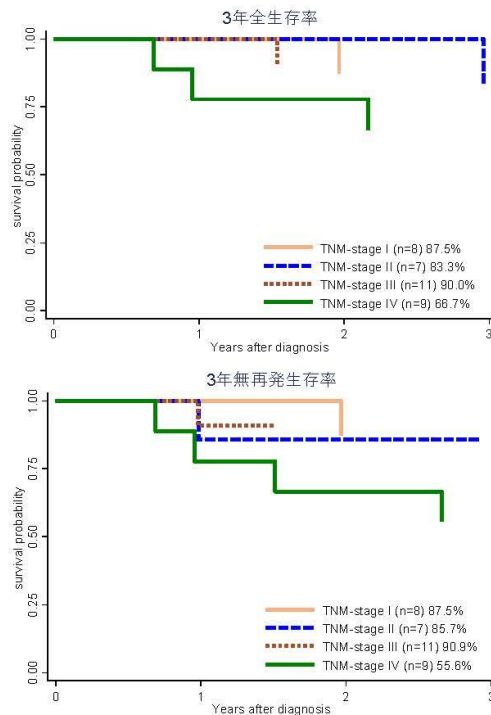
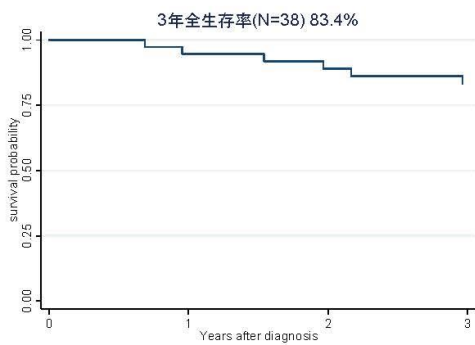


図2. 横紋筋肉腫の3年生存率（全症例およびトロントステージ別）

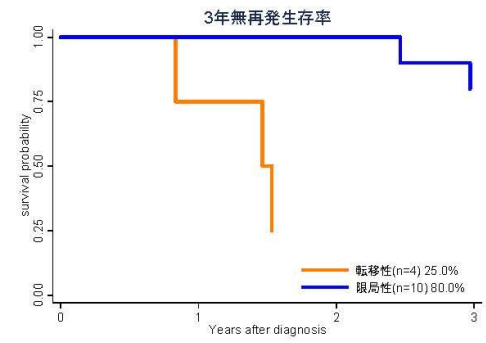
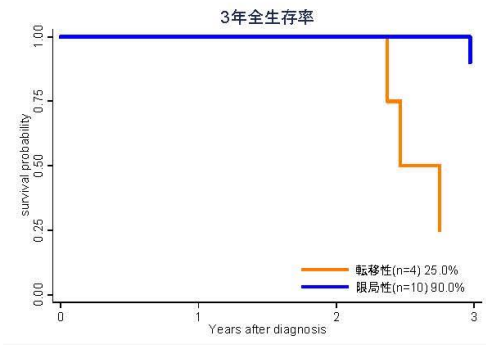
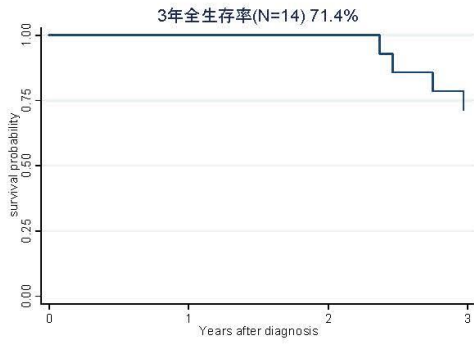


図3. Ewing肉腫の3年生存率（全症例およびトロントステージ別）