

## 小児がんサバイバーにおける二次がん罹患リスク

研究分担者 中田 佳世

（地独）大阪府立病院機構 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

研究協力者 尾谷 仁美 大阪国際がんセンター がん対策センター 政策情報部 生物統計職

研究要旨 小児がんの生存率は近年大幅に向上しており、サバイバーの増加および晩期合併症を経験するサバイバーの増加が予想される。二次がんは予後に大きく関わる晩期合併症の一つであるが、発生状況の把握には長期の観察期間を要することから、わが国におけるエビデンスは乏しい。そこで、長期わたり情報が蓄積されている大阪府がん登録データを用い、小児がんサバイバーにおける二次がんの罹患と生存率を評価した。大阪府がん登録データより、1975～2014年に一次がんを診断された小児がんサバイバー7,229人のうち、101人（1.4%）が2015年までに二次がん罹患した。小児がんサバイバーが二次がん罹患するリスクは一般人口の5.0倍（標準化罹患比、SIR）であり、小児がんサバイバーの二次がん罹患人数は、一般人口のがん罹患人数より10万人当たり84.3人多く（超過リスク、EAR）、一次がんと二次がんの診断間隔は11.6年だった。小児がんサバイバーの二次がんの累積発症リスクを到達年齢別にみると、20-24歳時での累積発症リスク（1.8%）は一般人口の40-44歳時のものと同程度であった。一次がんの治療法別に二次がんの罹患リスクを比較すると、放射線治療のみを受けた患者群では、化学療法・放射線治療いずれもなしの群と比べ、相対リスク（RR）が2.58倍高かった。二次がん罹患後の5年・10年生存率はそれぞれ61.7%、52.0%だった。第3期がん対策推進基本計画では「小児・AYA世代のがんの経験者が治療後の年齢に応じて、継ぎ目なく診療や長期フォローアップを受けられる体制の整備を進める」ことが目標とされている。本調査では、小児がんサバイバーは新たながんを発症するリスクが一般集団に比べて高く、二次がんの罹患頻度、潜伏期間、相対リスクは、がんの種類や治療方法によって異なることが明らかとなった。リスクに応じて、二次がん罹患リスクの認知、がん予防行動に関するヘルスリテラシーの構築などの教育的介入や、がん検診の対象年齢を早めるなどの対策を行う必要性が示された。各地域で小児がん、成人がんの病院と地域医療機関の役割を認識し、リスクに応じた長期フォローアップを計画・実施する必要がある。

### A. 研究目的

第3期がん対策推進基本計画では「小児・AYA世代のがんの経験者が治療後の年齢に応じて、継ぎ目なく診療や長期フォローアップを受けられる体制の整備を進める」ことが目標とされている。小児がんの生存率は近年大幅に向上しており、サバイ

バーの増加および晩期障害を経験するサバイバーの増加が予想される。二次がんは予後に大きく関わる晩期障害の一つであるが、発生状況の把握には長期の観察期間を要することから、わが国におけるエビデンスは乏しい。そこで、長期わたり情報が蓄積されている大阪府がん登録データを用

い、小児がんサバイバーにおける二次がんの罹患と生存率を評価することを試みた。

## B. 研究方法

### 1. データと対象

【分析データ】大阪府がん登録データ

【対象者】

- ・ 1975～2014年に0～14歳で一次がん（上皮内がんを除くすべての悪性腫瘍と良性および性状不詳の中脳神経腫瘍）と診断された人
- ・ 一次がんの診断後、2か月以上生存
- ・ 大阪府在住

### 2. 分類・解析方法

【がん種の分類】国際疾病分類腫瘍学第3版の局在と形態コードを用い、国際小児がん分類第3版（International Classification of Childhood Cancer, third edition）に分類した。

【解析指標】観察期間を最長30年、二次がんの定義を一次がんの診断から2か月以上たってから診断された新たながんとし、以下の指標を算出した。

#### 1) 標準化罹患比(Standardized Incidence Ratio: SIR)

小児がんサバイバーにおける二次がん罹患リスクと、大阪一般人口におけるがん罹患リスクを比較。二次がんの実測数を、期待数で除した。

#### 2) 超過リスク(Excess Absolute Risk: EAR)

人口10万人あたりの超過罹患数。実測数から期待数を減算した。

#### 3) 診断間隔

一次がんから二次がんの診断までの時間。

#### 4) 累積発症リスク

全サバイバーのうち、一定の期間内に

二次がんを罹患するサバイバーの割合。

#### 5) 相対リスク(Relative Risk: RR)

治療方法の違いによる二次がん罹患リスクの比較。Multivariable Poisson regression modelにて、性・年齢・診断年・がん種のばらつきを調整し、化学療法、放射線治療いずれも治療を受けていない人を1として算出。

#### 6) 生存率

二次がん罹患後の5年・10年生存率をKaplan-Meier法にて算出。

#### 1. (倫理面への配慮)

大阪国際がんセンターの倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号：19143）。なお、本資料は、がん登録等の推進に関する法律に基づき情報の提供を受け、独自に作成・加工したものである。

## C. 研究結果

1975～2014年に一次がんを診断された小児がんサバイバー7,229人のうち、101人（1.4%）が2015年までに二次がんを罹患した。小児がんサバイバーが二次がんを罹患するリスクは一般人口の5.0倍（標準化罹患比、SIR）であり、小児がんサバイバーの二次がん罹患人数は、一般人口のがん罹患人数より10万人当たり84.3人多く（超過リスク、EAR）、一次がんと二次がんの診断間隔は11.6年（中央値）だった（表1）。SIRは、女性より男性の方が高く（6.8対3.5）、一次がんの発症年齢が低いほど高く（6.7：0～4歳、4.7：5～9歳、3.3：10～14歳）、一次がんの種類によって異なった（表1）。

小児がんサバイバーの二次がんの累積発症リスクは、診断後10年で0.9%、20年で

2.1%、30年で3.4%だった。到達年齢別にみると、20-24歳時での累積発症リスク(1.8%)は一般人口の40-44歳時のものと同程度であった(図1)。

101人の二次がんの内訳は、中枢神経系腫瘍(29人)や消化器がん(17人)、甲状腺がん(9人)が多く、超過リスク(EAR)は、それぞれ10万対、28.0、15.1、8.3であった(表2)。一次がんと二次がんの診断間隔は、リンパ腫(2.0年)や白血病(2.7年)では短く、消化器がん(16.7年)、乳がん(18.1年)、皮膚がん(26.6年)では長かった(表2)。

治療情報の得られた4882人について、二次がん罹患の相対リスク(RR)を算出したところ、化学療法・放射線治療いずれもなしの群と比べ、放射線治療のみを受けた患者群ではRRが統計学的有意に高かった(RR=2.58)(表3)。

二次がん罹患後の5年・10年生存率はそれぞれ61.7%、52.0%だった(図2)。

#### D. 考察

40年以上蓄積された大阪府がん登録データから、小児がんサバイバーの二次がん罹患リスクおよび二次がん診断後の生存率を算出した。

7,229人の小児がん生存者のうち101人(1.4%)が、11.6年後に二次がんを発症し、大阪の一般人口と比較して新たながんを発症するリスクが5倍高かった。これらの推定値は、過去の国内外の研究で報告された値の範囲内(SIR=3-20)であった。

本研究で観察された101の二次がんのうち、中枢神経系腫瘍(N=29)が最も多く、組織形態の内訳は、神経膠腫(N=16)、次

いで髄膜腫(N=6)が多かった。二次性中枢神経系腫瘍に罹患した患者の一次がんの種類は、白血病(N=11)、中枢神経系腫瘍(N=9)が多かった。過去の報告では、白血病や中枢神経系腫瘍に対する放射線照射の結果として、神経膠腫、髄膜腫などの治療関連の中枢神経系腫瘍のリスクが増加することが報告されており、本研究の結果も一次がんの治療による晩期合併症である可能性が示唆された。二次性の中枢神経系腫瘍を発症するリスクの高い患者を認識し、長期フォローアップについて重点的に働きかけることで、早期診断が促進されるかもしれない。

また、一次がんとして肝腫瘍に罹患したサバイバーは、一般集団と比較して新たながんの発症リスクが13.6倍で、12の主要ながん種のうち最も累積発症リスク(8.7%)が高かった。過去の研究では、家族歴がない肝芽腫のサバイバーが治療後20年以上経過してから結腸がんを発症し、遺伝性がん素因症候群である家族性腺腫性ポリポーシス(FAP)と診断された例があり、肝芽腫を発症した患者は家族歴に関係なくadenomatous polyposis coli(APC)遺伝子変異スクリーニングと大腸サーベイランスを受けることが推奨されている。本研究で肝腫瘍のサバイバーに発生した二次がんは5つのみであったが、うち2つが直腸癌であり、FAPについての精査が必要と考えられた。

二次性の血液悪性腫瘍は、他の二次がんより早く発症し、診断期間(潜伏期間)の中央値はリンパ腫で2.0年、白血病で2.7年であり、他国の報告と一致していた。その他、二次がんの潜伏期間の中央値は5.0年

(骨・関節のがん) から 26.6 年 (皮膚がん) まで様々であり、最初のがん診断からの期間を考慮した長期スクリーニング計画の必要性が示された。例えば、最初の数年間は、二次性の血液悪性腫瘍を検出するために定期的な血液検査が必要で、その後は消化器系のがんや乳がんなど、潜伏期間が長いがんに焦点を当てる必要がある。がん検診について、国の指針では、胃がんは 50 歳以上、子宮頸がんは 20 歳以上、肺がん、乳がん、大腸がんは 40 歳以上など、ある年齢以上の人を対象に、毎年または 2 年に 1 度、検診を実施することが推奨されている。しかし本研究で分析した到達年齢別の累積発症リスクからは、小児がんサバイバーは、一般集団と比べて早期に二次がんを発症しやすく、これらの年齢に達する前であっても、検診の対象年齢に達した一般集団と同等のがん発症リスクを有することが示された。二次がんのリスク認知、がん予防行動の実践に関するヘルスリテラシーを構築するための教育的介入や、がん検診の対象年齢を早めることなども、サバイバーにとって重要である

一次がんの治療法別に二次がんの罹患リスクを比較すると、放射線治療のみを受けた患者群では、化学療法・放射線治療いずれもなしの群と比べ、相対リスク (RR) が 2.58 倍高かった。放射線治療は、乳がん、甲状腺がん、中枢神経系腫瘍、唾液腺がん、悪性骨腫瘍、胃がんなどの強い危険因子として報告されている。アルキル化剤、アントラサイクリン、エピドフィロトキシンなどの化学療法剤も二次がんの危険因子として知られているが、今回の多変量解析では化学療法を受けた患者のリスクは統計的

に有意には上昇しなかった。これは、治療情報を持つ対象者の数が少なく、詳細な治療情報がないため使用した抗がん剤の種類や累積投与量を考慮した調整解析ができなかったためと考えられる。その他の危険因子として、造血幹細胞移植等もあるが、その情報は住民ベースのがん登録では収集されていない。

一次がんの治療法別に二次がんの罹患リスクを比較すると、放射線治療のみを受けた患者群では、化学療法・放射線治療いずれもなしの群と比べ、相対リスク (RR) が 2.58 倍高かった。放射線治療は、乳がん、甲状腺がん、中枢神経系腫瘍、唾液腺がん、悪性骨腫瘍、胃がんなどの強い危険因子として報告されている。アルキル化剤、アントラサイクリン、エピドフィロトキシンなどの化学療法剤も二次がんの危険因子として知られているが、今回の多変量解析では化学療法を受けた患者のリスクは統計的に有意には上昇しなかった。これは、治療情報を持つ対象者の数が少なく、詳細な治療情報がないため使用した抗がん剤の種類や累積投与量を考慮した調整解析ができなかったためと考えられる。その他の危険因子として、造血幹細胞移植等もあるが、その情報は住民ベースのがん登録では収集されていない。

小児がんサバイバーの長期フォローアップ体制の整備は、「第 3 期がん対策推進基本計画」の主要課題の一つに挙げられている。本研究では、二次がん診断までの潜伏期間の中央値は 11.6 年であり、小児がん生存者の多くが思春期・若年成人 (AYA) 世代に二次がんを発症していた。日本では、2012 年から 15 病院が厚生労働省より小児がん拠

点病院に指定され、小児がん医療の集約化が進められているが、AYA 世代の小児がんサバイバーに最適な医療を提供するための医療体制はまだ確立されていない。小児がん、成人がんの病院と地域医療機関の連携を促進するためのネットワークを構築することで、小児がんサバイバーが自分の住む地域の利用しやすい施設でシームレスなケアを受け、ライフステージを移行する際に臨床的・心理社会的なさまざまなニーズを満たす包括的なサポートを受けることが可能となる。

本研究の強みは、小児がんサバイバーにおける二次がん発症リスクについて、日本で初めて住民ベースのデータに基づき評価した点である。1962年に開始した大阪府がん登録は全年齢・全がん種を対象としたがんに関する情報を60年にわたり蓄積し、1975年より生存確認調査を継続しているため、小児がんサバイバーを40歳代まで追跡可能で、二次がんの罹患リスクおよび生存率を計測できた。

限界点としては、対象地域が大阪府に限られる点、症例数が少ない点、小児がんサバイバーの3分の1については治療情報が欠落していた点、放射線治療の照射線量、抗がん剤の累積投与量、造血幹細胞移植、その他の既知または発がん性の可能性のある治療など、詳細な治療情報が不足している点などが挙げられる。日本における小児がんサバイバーのリスクをよりよく理解するためには、全国的な長期サーベイランス、および臨床詳細情報とのリンケージが必要であるが、全国がん登録は2016年に開始されたばかりであり、今回の結果は、日本の小児がんサバイバーにおける二次がん発症

リスクの概要を示し、今後の研究のマイルストーンとなりうる。

## E. 結論

小児がんサバイバーは、一般集団と比較して、二次がんを発症するリスクが5倍高かった。二次がんの罹患頻度、潜伏期間、相対リスクは、がんの種類や治療方法によって異なっていた。小児がんサバイバーにおける二次がんの負担の軽減や死亡率の減少、より良いサバイバーシップケアを行うには、リスクに基づく教育的介入の実施や長期フォローアップ計画が重要である。

本調査結果は、各地域で小児がん、成人がんの病院と地域医療機関の役割を認識し、リスクに応じた長期フォローアップを計画・実施する際の基礎資料となりうる。

尚、本調査結果は2023年2月13日に開催された、大阪府がん対策推進委員会小児・AYA世代のがん対策部会において、大阪府における小児がんサバイバーへのがん検診費用の助成や、長期フォローアップシステムの構築の議論の参考資料となった。

## 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) Odani S, Nakata K, Inoue M, Kato M, Saito MK, Morishima T, Hashii Y, Hara J, Kawa K, Miyashiro I. Incidence of second primary cancers among survivors of childhood cancer: A population-based study, Osaka, Japan, 1975-2015. *Cancer Sci.* 2023 Mar;114(3):1142-1153.

- 2) Nakata K, Charvat H. International variations in carcinoma and melanoma incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Dec 5;52(12):1452-1454.
  - 3) Nakata K, Saika K. International variations in malignant bone tumour incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Sep 18;52(9):1069-1071.
  - 4) Charvat H, Nakata K. International variations in renal tumours incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Jul 8;52(7):795-797.
  - 5) Ssenyonga N, Stiller C, Nakata K, Shalkow J, Redmond S, Bulliard JL, Girardi F, Fowler C, Marcos-Gragera R, Bonaventure A, Saint-Jacques N, Minicozzi P, De P, Rodríguez-Barranco M, Larønningen S, Di Carlo V, Mägi M, Valkov M, Seppä K, Wyn Huws D, Coleman MP, Allemani C; CONCORD Working Group. Worldwide trends in population-based survival for children, adolescents, and young adults diagnosed with leukaemia, by subtype, during 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual data from 258 cancer registries in 61 countries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jun;6(6):409-431.
  - 6) Nakata K, Gatellier L. International variations in leukaemia incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Mar 3;52(3):288-290.
  - 7) Saika K, Nakata K. International variations in cancer incidence in children and adolescents. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Feb 5;52(2):198-200.
  - 8) Odani S, Tabuchi T, Nakata K, Morishima T, Kuwabara Y, Koyama S, Kudo H, Kato M, Miyashiro I. Incidence and relative risk of metachronous second primary cancers for 16 cancer sites, Osaka, Japan, 2000-2015: Population-based analysis. *Cancer Med*. 2022 Jan;11(2):507-519.
  - 9) 中田佳世, 宮代勲, 松浦成昭. AYA 世代がん患者をネットワークで支える. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2022;59(5):331-337.
  - 10) 多田雄真, 中田佳世. 大阪府地域における AYA 世代支援の現状と課題、AYA がんの医療と支援. 2022;2(2):52-57
- ## 2. 学会発表
- 1) Odani S, Nakata K, Kato M, Saito MK, Morishima T, Miyashiro I. Incidence of second primary cancers among survivors of childhood cancer: A population-based study, Osaka, Japan, 1975-2015. IACR 2022 Virtual Scientific Conference. Web, 2022 年 11 月、ポスター発表
  - 2) 中田佳世 「大阪府がん登録室における全国・地域がん登録データの利活用」第 31 回日本がん登録協議会、2022 年 6 月、松本市、シンポジウム
  - 3) 中田佳世 「AYA 世代のがんの現状と課題、対策について」大阪府学校保健会創設 70 周年記念講演、2022 年 6 月、大阪、招待講演
  - 4) 中田佳世 「小児・AYA 世代のがんの疫学と患者家族のニーズに関する研究」第 64 回日本小児血液・がん学会学術集会、2022 年 11 月、東京、女性医師活躍支援委員会 特別企画シンポジウム

- 5) 中田佳世 「小児・AYA 世代のがんの記述疫学」第 64 回日本小児血液・がん学会学術集会、2022 年 11 月、東京、教育セッション
- 6) Nakata K. Burden of childhood cancer in the world and Asia. Targeting Childhood Cancer through the Global Initiative for Cancer Registry Development (ChildGICR) course Hanoi. 2022 年 9 月、Hanoi (Web) 講義
- 7) 原加奈子、中田佳世、梶原麻里、石田理恵、久馬麻希、花原聡、森島敏隆、栞原佳宏、宮代勲. 大阪府における悪性中皮腫. 第 31 回日本がん登録協議会、2022 年 6 月、松本市、ポスター発表 (最優秀ポスター賞受賞)
- 8) 石田理恵、田家宗博、森島敏隆、原加奈子、久馬麻希、花原聡、工藤榛香、梶原麻里、栞原佳宏、中田佳世、宮代勲. 全国がん登録における届出票や死亡者情報票により得られる死亡情報の把握もれ. 第 31 回日本がん登録協議会、2022 年 6 月、松本市、口演発表
- 9) 久馬麻希、花原聡、石田理恵、原加奈子、加藤美寿季、梶原麻里、栞原佳宏、森島敏隆、中田佳世、宮代勲. コロナ禍での全国がん登録実務者研修会—大阪府における取り組み—. 第 31 回日本がん登録協議会、2022 年 6 月、松本市、ポスター発表
- 10) 花原聡、久馬麻希、石田理恵、原加奈子、加藤美寿季、梶原麻里、栞原佳宏、森島敏隆、中田佳世、宮代勲. 大阪府の全国がん登録データにおけるエラーと届出数や届出様式との関連. 第 31 回日本がん登録協議会、2022 年 6 月、松本市、ポスター発表
- 11) 伊藤ゆり、堀芽久美、福井敬祐、太田将仁、中田佳世、杉山裕美、伊藤秀美、大木いずみ、西野善一、宮代勲、澤田典絵、片野田耕太、柴田亜希子、松田智大. When is cancer survivors' risk of death the same as the general population? timing of 100%+conditional 5-year survival. 第 81 回日本癌学会総会、2022 年 10 月、横浜市、口演発表 (英語)
- 12) 伊藤ゆり、堀芽久美、福井敬祐、太田将仁、中田佳世、杉山裕美、伊藤秀美、大木いずみ、西野善一、宮代勲、片野田耕太、柴田亜希子、松田智. 20 年間でがん患者の生存率は向上したか? 6 府県の住民ベースのがん登録による検討. 第 32 回日本疫学会学術総会、2022 年 1 月、Web、優秀演題賞候補セッション

## 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. 小児がんサバイバーにおける二次がん罹患リスク (1975～2015年、大阪府)

	一次がん		二次がん		標準化罹患比		超過リスク		診断間隔	
	N	N (%)	SIR (95%CI)	対 100,000 人年	年 (IQR)	年 (IQR)				
全体	7229	101 (1.4%)	5.0 (4.0-6.0)	84.3	11.6 (5.0-19.5)					
性別										
男性	3977	62 (1.6%)	6.8 (5.2-8.7)	101.8	12.4 (5.0-19.0)					
女性	3252	39 (1.2%)	3.5 (2.5-4.7)	63.5	10.1 (5.1-20.0)					
一次がんの診断年齢 (歳)										
0-4	3477	53 (1.5%)	6.7 (5.0-8.8)	90.7	7.4 (4.7-18.7)					
5-9	1843	22 (1.2%)	4.7 (2.9-7.1)	76.2	15.6 (10.2-19.6)					
10-14	1909	26 (1.4%)	3.3 (2.2-4.9)	78.5	11.4 (3.8-24.6)					
一次がんの種類*										
I. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成疾患	2301	24 (1.0%)	4.8 (3.1-7.2)	75.2	14.8 (7.1-19.1)					
I.a. リンパ性白血病	1509	18 (1.2%)	5.1 (3.0-8.1)	80.2	13.0 (6.5-19.7)					
I.b. 急性骨髄性白血病	537	4 (0.7%)	4.6 (1.2-11.7)	70.2	15.4 (14.8-16.9)					
II. リンパ腫及び網膜内皮新生物	693	8 (1.2%)	3.7 (1.5-7.4)	61.2	16.7 (13.4-19.1)					
II.a. ホジキンリンパ腫	49	0 (0.0%)	-	-	-					
II.b. 非ホジキンリンパ腫	344	2 (0.6%)	-	-	-					
III. 中枢神経系及びその他の頭蓋内・脊髄内新生物	143	20 (1.4%)	4.7 (2.8-7.2)	84.7	13.7 (5.0-24.1)					
III.a. 上衣腫及び脈絡そう腫瘍	131	1 (0.8%)	-	-	-					
III.b. アストロサイトーマ	312	7 (2.2%)	9.0 (3.6-18.5)	184.4	6.3 (3.4-9.6)					
III.c. 頭蓋内及び脊髄内の胎芽性腫瘍	204	4 (2.0%)	14.9 (4.1-38.1)	261.3	18.7 (13.1-22.3)					
IV. 神経芽腫及びその他の末梢神経細胞腫瘍	693	7 (1.0%)	4.4 (1.8-9.1)	54.4	6.8 (4.0-14.9)					
V. 網膜芽細胞腫	254	4 (1.6%)	5.1 (1.4-13.0)	66.6	12.1 (5.1-21.7)					
VI. 腎腫瘍	223	5 (2.2%)	7.4 (2.4-17.4)	110.0	10.4 (4.6-16.7)					
VII. 肝腫瘍	172	5 (2.9%)	13.6 (4.4-31.8)	237.3	10.1 (2.7-23.4)					
VIII. 悪性骨腫瘍	295	3 (1.0%)	2.8 (0.6-8.1)	53.1	10.1 (9.3-18.1)					
VIII.a. 骨肉腫	179	2 (1.1%)	-	-	-					
VIII.c. ユーイング腫瘍及び関連する骨の肉腫	79	0 (0.0%)	-	-	-					
IX. 軟部組織及びその他の骨外性肉腫	414	8 (1.9%)	6.4 (2.7-12.5)	120.7	6.4 (5.4-19.7)					
IX.a. 横紋筋肉腫	197	3 (1.5%)	6.9 (1.4-20.1)	111.7	5.5 (5.3-12.6)					
X. 胚細胞腫瘍、トロホプラスト性腫瘍及び性腺新生物	525	5 (1.0%)	2.2 (0.7-5.1)	31.0	9.3 (2.3-13.8)					
XI. その他の悪性上皮性新生物及び悪性黒色腫**	131	6 (4.6%)	9.9 (3.6-21.4)	271.0	6.9 (1.5-14.8)					
XII. その他及び詳細不明の悪性新生物***	91	6 (6.3%)	17.0 (6.4-36.9)	375.1	1.6 (0.8-9.2)					

注) 1975年～2014年の間に0-14歳で一次がんを診断され、2か月以上生存した人を分析対象とした。二次がんは、最初のがん (一次がん) 診断日から2ヶ月以上経過した後に発生した新たながんとして定義した。リスク人年は、一次がんの診断日から次のうち最も早い日までの期間とした。(i) 2015年12月31日、(ii) 二次がんの診断日、(iii) 死亡日、(iv) 最初のがん診断から30年後。3例未満の二次がんについては (-) とした。  
略語: CI, 信頼区間; IQR, 四分位範囲; SIR, 標準化罹患比  
\*分類は、国際小児がん分類第3版に準拠。  
\*\*内訳: a. 副腎皮質がん (n = 5)、b. 甲状腺がん (n = 31)、c. 上咽頭がん (n = 11)、d. 悪性黒色腫 (n=20)、e. 皮膚がん (n=10)、f. その他の詳細不明な悪性腫瘍 (n = 74)。  
\*\*\*内訳: a. 2. 膝芽腫 (n = 12)、a.3. 肺芽腫および胸膜肺芽腫 (n = 5)、b. その他の詳細不明な悪性腫瘍 (n = 74)。

表2. 小児がんサバイバーにおける二次がんの種類別罹患リスク (1975~2015年、大阪府)

		二次がんの種類**									
一次がんの種類*		口腔・咽頭	消化器	呼吸器	骨・関節	皮膚	軟部組織	乳	女性		
I.	白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成疾患 (N=2301)	2	1	1	1	4					
II.	リンパ腫及び細網内皮新生物 (N=693)	3	2								
III.	中枢神経系及びその頭蓋内・脊髄内新生物 (N=1437)		2	1	3						
IV.	神経芽腫及びその他の末梢神経細胞腫瘍 (N=693)		1		3						
V.	網膜芽細胞腫 (N=254)		2								
VI.	腎腫瘍 (N=223)		3								
VII.	肝腫瘍 (N=172)										3
VIII.	悪性骨腫瘍(N=295)										1
IX.	軟部組織及びその他の骨外性肉腫 (N=414)		2	1	1						
X.	胚細胞腫瘍、トロホプラスト性腫瘍及び性腺新生物 (N=525)		2	1							
XI.	その他の悪性上皮性新生物及び悪性黒色腫 (N=131)		2				1				
XII.	その他及び詳細不明の悪性新生物 (N=91)		2								
合計 (N)		5	17	4	8	4	4	1	4		
標準化罹患比 (95%CI)		8.9 (2.9-20.8)	6.6 (3.9-10.6)	5.0 (1.4-12.8)	13.6 (5.9-26.9)	11.6 (3.2-29.6)	-	1.7 (0.5-4.5)			
超過リスク, 対 100,000 人年		4.6	15.1	3.3	7.8	3.8	-	1.8			
診断間隔, 年 (IQR)		15.0 (13.6-16.3)	16.7 (11.1-20.8)	7.5 (4.6-9.3)	5.0 (3.1-5.9)	26.6 (26.4-27.5)	-	18.1 (9.7-26.7)			

		二次がんの種類**						
一次がんの種類*		泌尿器	中枢神経系	甲状腺	他の内分泌系	リンパ腫	白血病	全部位
I.	白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成疾患 (N=2301)	1	11	3			1	24
II.	リンパ腫及び細網内皮新生物 (N=693)		3					8
III.	中枢神経系及びその頭蓋内・脊髄内新生物 (N=1437)		9	2		2	2	20
IV.	神経芽腫及びその他の末梢神経細胞腫瘍 (N=693)	2	2		1			7
V.	網膜芽細胞腫 (N=254)							4
VI.	腎腫瘍 (N=223)	2					1	5
VII.	肝腫瘍 (N=172)						1	5
VIII.	悪性骨腫瘍(N=295)							3
IX.	軟部組織及びその他の骨外性肉腫 (N=414)		4					8
X.	胚細胞腫瘍、トロホプラスト性腫瘍及び性腺新生物 (N=525)		1				1	5
XI.	その他の悪性上皮性新生物及び悪性黒色腫 (N=131)		2	1				6
XII.	その他及び詳細不明の悪性新生物 (N=91)		1				1	6
合計 (N)		5	29	9	2	3	8	101
標準化罹患比 (95%CI)		11.5 (3.7-26.9)	12.9 (8.7-18.6)	8.6 (3.9-16.4)	-	2.8 (0.6-8.0)	2.6 (1.1-5.2)	5.0 (4.0-6.0)
超過リスク, 対 100,000 人年		4.8	28.0	8.3	-	2.0	5.2	84.3
診断間隔, 年 (IQR)		7.4 (4.6-10.4)	12.8 (5.1-19.7)	16.1 (12.1-18.8)	-	2.0 (2.0-2.4)	2.7 (2.2-9.1)	11.6 (5.0-19.5)

注) 1975年~2014年の間に0-14歳で一次がんを診断され、2か月以上生存した人を分析対象とした。  
 二次がんは、最初のがん(一次がん) 診断日から2ヶ月以上経過した後発生した新たながんとして定義した。リスク人年は、一次がんの診断日から次のうち最も早い日までの期間とした。(i) 2015年12月31日、(ii) 二次がんの診断日、(iii) 死亡日、(iv) 最初のがん診断日から30年後。3例未満の二次がんについては (-) とした。  
 略語: CI、信頼区間; IQR、四分位範囲; SIR、標準化罹患比  
 \*分類は、国際小児がん分類第3版に準拠。 \*\*分類はSurveillance, Epidemiology, and End Results Programに準拠。

表3. 治療方法別二次がんの標準化罹患比および相対リスク (1975～2015年、大阪府)

治療の種類	一次がん		二次がん		標準化罹患比 SIR (95%CI)	超過リスク 対 100,000 人年	相対リスク RR (95%CI)	診断間隔					累積リスク		
	N	N (%)	N (%)	N (%)				年 (IQR)	5年	10年	20年	30年			
化学療法・放射線治療いずれもなし	692	6 (0.9%)	6 (0.9%)	2.8 (1.1-6.2)	50.2	Ref.	6.3 (4.5-12.9)	0.3%	0.8%	1.4%	2.1%				
化学療法のみ	2457	31 (1.3%)	31 (1.3%)	5.8 (4.0-8.2)	89.8	1.45 (0.76-3.86)	14.6 (3.2-20.4)	0.5%	0.6%	1.8%	3.8%				
放射線治療のみ	470	10 (2.1%)	10 (2.1%)	6.8 (3.4-12.3)	95.3	2.58 (1.09-6.89)	19.5 (16.1-25.0)	0.0%	0.7%	2.0%	4.0%				
化学療法と放射線治療どちらもあり	1263	15 (1.2%)	15 (1.2%)	5.6 (3.1-9.4)	82.5	1.34 (0.60-3.01)	16.7 (5.1-26.3)	0.5%	0.8%	2.0%	3.6%				

注) 1975年～2014年の間に0-14歳で一次がんを診断され、2か月以上生存した人を分析対象とした。  
 二次がんは、最初のがん (一次がん) 診断日から2ヶ月以上経過した後に発症した新たながんとして定義した。リスク人年は、一次がんの診断日から次のうち最も早い日までの期間とした。(i) 2015年12月31日、(ii) 二次がんの診断日、(iii) 死亡日、(iv) 最初のがん診断から30年後。3例未満の二次がんについては (-) とした。  
 略語: CI、信頼区間; IQR、四分位範囲; SIR、標準化罹患比; RR、相対リスク; Ref、reference

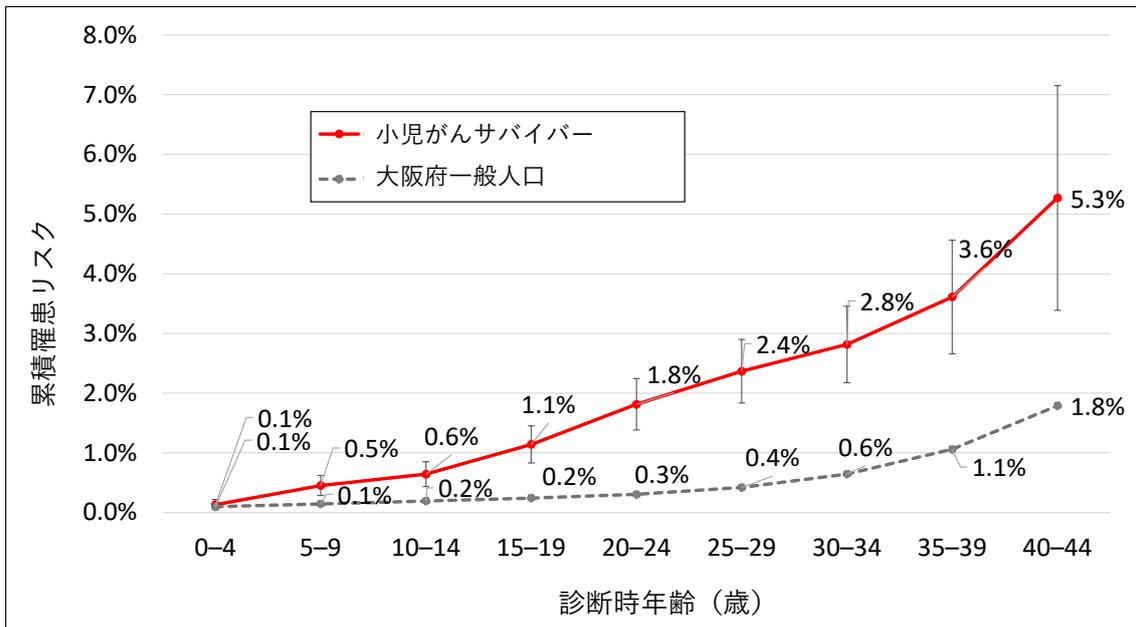


図1. 小児がんサバイバーと一般集団のがんの累積発症リスク (1975～2015年)

小児がん生存者のうち、到達年齢0～4歳および5～9歳の累積発生率は、それぞれ5歳 (n=3477) および10歳 (n=5320) 前に初めてがんと診断された人に限定して解析を行った。10歳以上になった場合の解析では、すべての生存者 (n = 7229) を対象とした。二次がんは、最初のがん (一次がん) の診断日から2ヶ月以上経過した後に発生した新たながんと定義した。リスク人年は、一次がんの診断から次のうち最も早い日までの期間とした。(i) 2015年12月31日、(ii) 二次がんの診断日、(iii) 死亡日、(iv) 最初のがん診断から30年後。

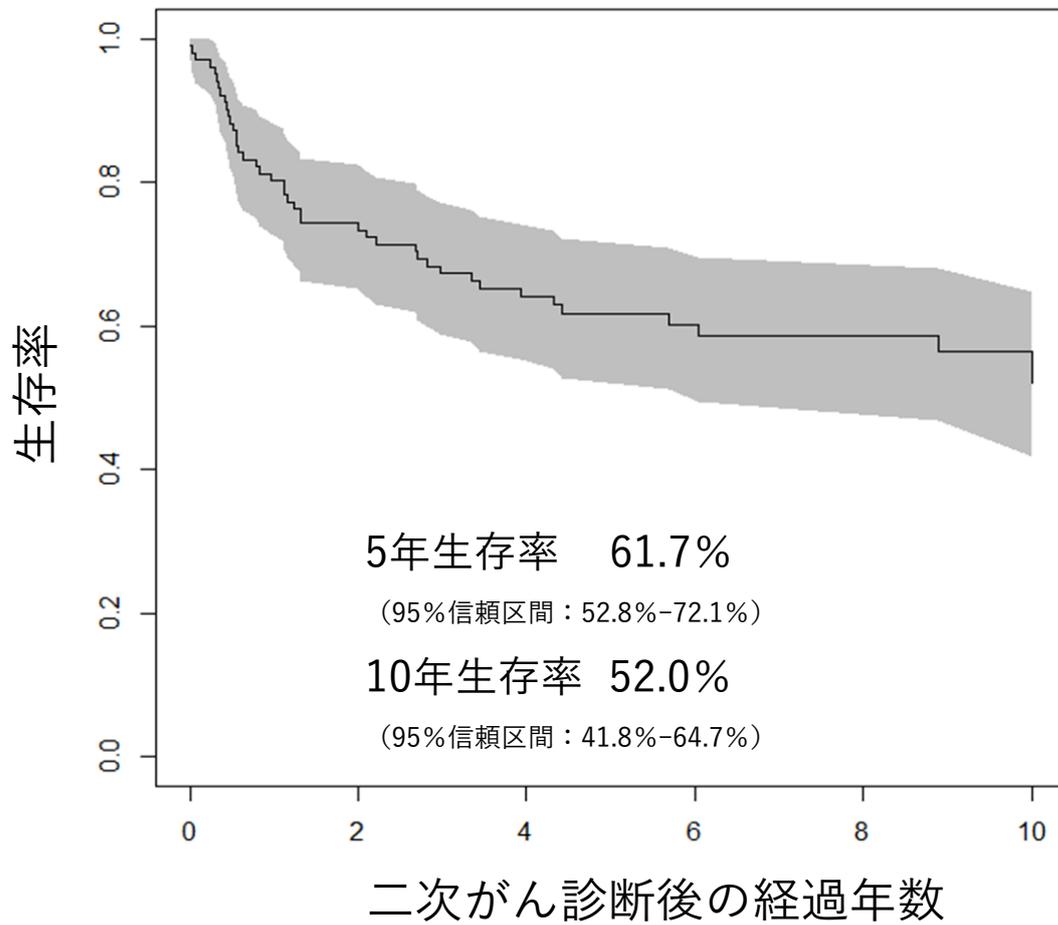


図 2. 二次がん診断後の生存率（1975～2014年、N=101）