

<特集「疾病登録」>

小児がん登録

—神経芽腫登録を中心に—

家原 知子, 細井 創

京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学*

Pediatric Cancer Registry

—Neuroblastoma Registry—

Tomoko Iehara and Hajime Hosoi

Department of Pediatrics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

小児がんはがん種が多岐にわたる一方で稀少疾患であるために、成人がんと比較して地域がん登録制度の整備は遅れている。小児がんの登録は小児外科学会や小児がん学会などの学会が主導のがん登録が中心となっている。学会ベースで行う登録は疫学研究とみなされるため、個人情報保護法の適用除外とはならず、研究目的の透明化や個人情報への同意などが求められ、稀少疾患であるにも関わらず、全数把握に至っていない。しかし、これらの学会を中心としたがん登録情報は、がん患者発生数やがん種別予後の推定、神経芽腫マス・スクリーニングの死亡率低下の報告や国際病期分類の制定など様々な情報発信に繋がっており、重要な役割を担ってきた。今後は学会主体のがん登録においても、個人情報保護法の適用除外が採用され、研究者がさらに多くの情報を発信できるようなシステムの構築が必要と考える。

キーワード：小児がん, 稀少疾患, 疫学研究.

Abstract

As for the pediatric cancer species are various and rare disease, the pediatric cancer is behind with the construction of the system of the cancer registration as compared with adult cancers. The medical society, such as the Japanese Society of Pediatric Surgeons and Japanese Society of Pediatric Oncology, have conducted pediatric cancer registration. The cancer registration by the medical society is considered to be epidemiologic studies and is not exception of personal information protection law. Since these registrations required clearly purpose of the study and agreements to personal information, and these cancer registrations cannot covered whole patients of pediatric cancer.

However, through these cancer registration, we sent important various information such as the estimate of patients with cancer incidence and the prognosis, the report of the mortality decrease of the neuroblastoma mass screening and establishment of the International Neuroblastoma Staging System.

The cancer registration by the medical society should become the exclusion of the Personal Information Protection Law.

Key Words: Pediatric cancer, Rare disease, Epidemiologic studies.

はじめに

小児がんは稀少疾患であるが、化学療法や手術療法を含む集学的治療の進歩によって、近年その治癒率が飛躍的に高くなった疾患でもある。さらに個々の疾患は部位別、組織別に多様性に富み、各疾患別の罹患数や治療成績（治癒率）を知ることは医療者のみならず患者側にとっても重要なことである。我が国では、がん対策基本法が制定されがん登録の重要性が唱えられているが、稀少疾患である小児がんについては国策としての対応が遅れており、我が国の正確な小児がんの疫学情報は学会や医師主導で報告されてきたものである。その結果、稀少疾患であるにも関わらず小児がんの全数把握はできておらず、正確な疫学情報は得られていない。ここでは、我々小児科医、小児外科医を中心に行ってきた「がん登録」について、神経芽腫を中心に解説するとともに、その問題点と結果から得られた情報について検討する。

小児がんにおける登録

小児がんの登録事業は先述の様に、学会中心に行われてきた。

1. 小児外科学会登録

外科医を中心とする「小児外科学会悪性腫瘍委員会の登録」は1971年から30年以上の実績を有する。全国を10地区に分割し、地区センターを中心に集計するという方式を用いることで、登録率の向上を目指している。しかし、2005年から制定された個人情報保護法により、国の行うがん登録とは異なり学会主体であるがために研究的要素が多いとの見解から同意書の取得が必要となり、多忙な診療業務の合間に登録を行う医師にとっては、煩雑な作業となり、登録率の減少に至った（表1）¹⁻⁹⁾。しかし、5年後の

予後調査も行われており、小児がん領域では詳細な情報も含め最も精度の高いものである。後述の小児慢性特定疾患治療研究事業登録数（表2）からすると、約60～70%の登録率と推測される¹⁰⁾。

2. 小児がん学会神経芽腫マス・スクリーニング例の登録

我が国は世界で初めて神経芽腫のマス・スクリーニングを開始した。マス・スクリーニングの発症の京都府立医科大学小児科学教室を事務局とし、マス・スクリーニング発見例の全数登録が日本小児がん学会において行われた。1976年からマス・スクリーニング休止の2004年3

表1 神経芽腫群腫瘍の年次推移

日本小児外科学会雑誌第38巻～46巻から編集

(()内の神経芽腫マス・スクリーニングは2004年より休止)

	神経芽腫群腫瘍
2008年	123 (4)
2007年	110 (4)
2006年	101 (9)
2005年	87 (9)
2004年	120 (29)
2003年	236 (152)
2002年	261 (180)
2001年	227 (144)
2000年	227 (143)

表2 神経芽腫群腫瘍の年次推移

国立成育医療センター研究所 小児慢性特定疾患治療研究事業報告より

	神経芽腫群腫瘍
2007年	125
2006年	128
2005年	138
2004年	255
2003年	370
2002年	349
2001年	383
2000年	431

月までの全登録数は2571例であった。この登録内容は、臨床症状、病期、治療内容、副作用及びその予後まで詳細にわたるものであった。この登録も地区センターを通じて集計する方式であり、厚生省のスクリーニング陽性例数から推測すると、登録率は90%以上であると予想された。

3. 小児慢性特定疾患治療研究事業

小児がんなどの慢性患者を対象に国の治療費補助と研究の側面を兼ね備えた事業であり、登録数は最多である。しかし、乳幼児医療費助成制度など他の医療費助成制度を利用することが可能な患者では登録されないなど、登録漏れが多く、必ずしも精度の高い調査とは言えない。さらに、治療費の助成が必要とされない死亡や5年以上の寛解の際には登録の継続ができず、その後の予後が不明であるという欠点がある。現在成育医療センターにて集計され、登録状況が報告されている¹⁰⁾。この報告によるとマス・スクリーニング休止後の我が国の発生数は年間約130人前後と推測される(表2)。

4. 地域がん登録事業

厚生労働省が地方自治体と連携して実施する地域のがん登録であるが、地域の住民に発症した全がん患者を対象とする登録事業であるが、平成22年7月現在38道府県1市のみで地域がん登録が実施されており、全国を網羅しているものではない。また、京都府の場合は京都府医師会へ事業が委託されており、医師会から京都府内医療機関への調査となっているため、府外施設で加療されている場合には登録漏れとなる欠点がある。疾患情報は成人がんに準じて部位別の登録となっており、小児がんのような組織別に治療法や診断が分かれる疾患については、不十分な情報となっている。また、本事業は個人情報適応外で、個人名を記載して登録することが可能であり、予後調査を行えば正確な予後の把握が可能であるが、小児がんのように長期予後が重要な疾患においても長期予後調査は行われておらず、その報告もなされていないのは残念なことである。

5. 小児がん学会全数把握登録事業

上記のような状況から、小児がん学会では全数把握を目的として、小児がん学会員からの疾患初発時の登録制度を行っている。過去にFAXでの登録では登録数が十分でなかったことから、2010年からは関連学会への依頼やwebでの登録を行い、全数把握に向けての取り組みがなされている。また、登録病名はWHO分類に基づいた病名表記として国際比較に耐え得るデータ整備もなされている。さらに、前述の各種登録や治療プロトコル登録との連携を行い、精度の高い登録システムの確立を目指している。

小児がん登録から得られた事項

疫学情報から新たな知見が得られることは小児がん登録の最も重要な役割である。1997年には日本小児がん学会のデータベースより、極小低出生体重児において肝芽腫の発症が多いことが報告されている¹¹⁾。その後、肝芽腫と低出生体重児の関連性については、国際的な教科書にも記載される事項となった。神経芽腫においても下記のような役割を果たしている。

1. 神経芽腫マス・スクリーニングの有効性について

神経芽腫マス・スクリーニングについては、本学小児科学教室において最初に行われたものであったが、その後は国の保健政策となった。しかし、マス・スクリーニングによる過剰診断の問題が国内外から報告され、2004年に我が国においても休止となった。国の疫学調査が行われていなかったために、大規模な評価が困難な状態であった。その後、我々は小児外科学会登録、小児がん学会神経芽腫マス・スクリーニング登録を総合したデータベースを構築し、後方視的に解析することで、過剰診断の増加は否めないものの、検診の最大の目標である死亡の減少を我が国から初めてLancet誌に報告することができた¹²⁾。マス・スクリーニング導入前に10万人当たり5.38人の神経芽腫による死亡が、導入後はスクリーニング非受検者が4.79人の死亡に対して、受検者は2.19人と死亡率の低下が認められた。

2. 乳児神経芽腫例における MYCN 遺伝子

MYCN 遺伝子は神経芽腫における年齢とともに最も強力な予後因子である¹³⁾。しかし、予後良好とされる乳児例での MYCN 遺伝子が予後にどのように影響するかは不明であった。我々は、小児がん学会神経芽腫登録例の解析から、乳児例においても MYCN 遺伝子増幅例は予後不良であることを明らかとし、治療指針を立てる上で重要であることを報告した¹⁴⁾。

3. 神経芽腫国際リスク分類の確立

神経芽腫の治療指針を決める際に最も重要であるリスク分類を国際的に標準化しようとの試みが2004年から始まった。米国、イタリア、フランス、ドイツ、英国、日本から1990年から2002年までの症例登録を行い、合計8800名のデータベースを作成した。その解析から International Neuroblastoma Risk Group のリスク分類と staging system が確立した¹⁵⁾。我が国からは当教室に事務局のあった、乳児神経芽腫治療プロトコールと小児がん学会のデータベースから、症例登録がなされた。このことによって、新たな予後因子の解明、新たな年齢カットオフの制定、リスク分類が確立できた。さらに、これらの事項が国際的に標準化されたため

に、各国の治療成績を同じ尺度で評価することが可能となった。我が国にとっては、登録症例を行い、解析に参画することにより、国際的に重要な役割を演じることができたとともに、評価されることとなった。

おわりに —今後の小児がん登録—

上記のように、小児がん登録は学会中心に行われ、多大な新たな知見に貢献してきた。地域がん登録診療情報の提供のみが、個人情報保護法の「利用目的による制限」および「第三者提供の制限」の本人同意原則の適用除外とされている。しかし、学会ベースで行う登録は疫学研究とみなされ、研究目的の透明化や個人情報への同意など制約が多く、数年後の状況に応じた解析は行い難くなっている。小児がんのような希少疾患では、登録率や診療情報においては精度の高い登録が必要であり、地域がん登録のような年齢、部位、病期のみの少ない情報では不十分である。今後は学会主体のがん登録においても、個人情報保護法の適用除外が採用され、研究者が多くの情報を発信できるようなシステムの構築が必要と考える。

文 献

- 1) 前田貢作, 米田光宏, 亀井尚美, 木下義晶, 近藤知史, 杉山正彦, 菱木知郎, 平山 裕, 水田耕一, 脇坂宗親, 佐々木文章, 佐藤智行, 大植孝治, 上松瀬新, 田尻達郎, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2008年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2010; 46: 63-100.
- 2) 林 富, 田尻達郎, 平井みさ子, 星野 健, 大津一弘, 近藤知史, 米田光宏, 杉山正彦, 菱木知郎, 水田耕一, 佐々木文章, 佐藤智行, 平山 裕, 脇坂宗親, 大植孝治, 山岡裕明, 木下義晶, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2007年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2009; 45: 90-126.
- 3) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2006年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2008; 44: 38-71.
- 4) 林 富, 檜山英三, 吉野裕顕, 草深竹志, 平井みさ子, 黒田達夫, 星野 健, 大津一弘, 田尻達郎, 佐々木文章, 佐藤智行, 杉山正彦, 近藤知史, 米田光宏, 山岡裕明, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2005年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2007; 43: 62-91.
- 5) 林 富, 檜山英三, 吉野裕顕, 草深竹志, 平井みさ子, 黒田達夫, 星野 健, 大津一弘, 田尻達郎, 佐々木文章, 佐藤智行, 杉山正彦, 近藤知史, 米田光宏, 山岡裕明, 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2004年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外科会誌 2006; 42: 61-90.
- 6) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2003年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2005; 41: 51-82.
- 7) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2002年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2004; 40: 71-100.

- 8) 福澤正洋, 林 富, 中村 潤, 越永従道, 松永正訓, 近藤知史, 中村哲郎, 檜山英三, 財前善雄, 佐々木文章, 杉山正彦, 草深竹志, 田尻達郎. 小児の外科的悪性腫瘍, 2001年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2003; 39: 83-110.
- 9) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会. 小児の外科的悪性腫瘍, 2001年登録症例の全国集計結果の報告. 日小児外会誌 2002; 38: 89-115.
- 10) 小児慢性特定疾患治療研究事業. 全国の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録人数. <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>.
- 11) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? J Pediatr 1997; 130: 557-560.
- 12) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. Lancet 2008; 371: 1173-1180.
- 13) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of *N-myc* in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science 1984; 224: 1121-1124.
- 14) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYNC gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. Br J Cancer 2006; 94: 1510-1515.
- 15) Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldut A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force Report. J Clin Oncol 2009; 27: 289-297.

著者プロフィール



家原 知子 Tomoko Iehara

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学・講師

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学卒業
 1990年5月 京都府立医科大学研修医
 1991年4月 社会保険神戸中央病院小児科
 1994年4月 京都府立医科大学小児科
 1995年4月 米国 MGH リサーチフェロー
 1996年4月 京都府立医科大学小児科 助手
 1997年4月 京都武田病院小児科
 1999年4月 京都第二赤十字病院小児科
 1999年10月 京都府立医科大学小児科助手
 2005年4月 京都府立医科大学学内講師
 2008年7月 京都府立医科大学講師

専門分野：小児腫瘍学

- 主な業績：1. Moroz V, Machin D, Faldum A, Hero B, Iehara T, Mosseri V, Ladenstein R, Bernardi BD, Rubie H, Berthold F, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, London WB. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer*. 2011. 47(4): 561-71.
2. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009; 27: 289-297.
3. Yagy S, Gotoh T, Iehara T, Miyachi M, Katsumi Y, Tsubai-Shimizu S, Kikuchi K, Tamura S, Tsuchiya K, Imamura T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Circulating methylated-DCR2 gene in serum as an indicator of prognosis and therapeutic efficacy in patients with MYCN nonamplified neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov 1; 14(21): 7011-9.
4. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYNC gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer* 2006; 94: 1510-1515.
5. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A, Yamaoka H, Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2008 Apr 5; 371(9619): 1173-80.
6. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, Suita S, Tajiri T, Kusafuka T, Hiyama E, Kaneko M, Sasaki F, Sugimoto T, Sawada T. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer*. 2006, 94(10): 1510-5.