

筑波大学

博士（医学）学位論文

Characteristics of cancers in adolescents and young  
adults compared to adults in their 60s  
- a single-center experience

(AYA 世代がんの特徴に関する 60 歳代成人との比較検討

-単施設における研究)

2 0 2 1

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

會田 有香

# 目次

## 1. 背景

1-1	AYA 世代がんの実状	1
1-2	AYA 世代がんの罹患、死亡、予後	2
1-3	本研究の目的	2

## 2. 対象と方法

2-1	対象	4
2-2	方法	4
2-3	統計解析	5
2-4	倫理規定に関する事項	5

## 3. 結果

3-1	対象患者の背景	6
3-2	がんの原発部位・組織診断	6
3-3	各がん腫が占める割合	7
3-4	5 歳毎年齢階級における各がん腫が占める割合	7
3-5	診断契機	
	1) 胃癌	8
	2) 大腸癌	9

3) 子宮頸癌	9
3-6 病期	10
3-7 Stage IV症例で診断までに要した期間	10
3-8 治療法	11
3-9 診療科	11

#### 4. 考察

4-1 AYA 世代がんの統計	13
4-2 AYA 世代がんの男女比	14
4-3 AYA>control パターンを呈するがん腫	
1) 中枢神経系腫瘍	16
2) 甲状腺腫瘍	17
3) 胚細胞腫瘍	18
4) 子宮頸癌	20
4-4 病期	
1) 病期の傾向	22
2) AYA 世代 Stage IVの症例で診断が遅れた要因	23
3) AYA 世代の子宮頸癌が Stage 0 で発見される割合が高い要因	26

4-5	診療科	27
4-6	本研究の限界	29
5.	結論	30
6.	謝辞	32
7.	参考文献	33
8.	図表	37

## 1. 緒言

### 1-1 AYA 世代がんの実状

がんは国民病と呼ばれ、生涯で日本人の 2 人に 1 人ががんに罹患するとされる<sup>1</sup>。一般的ながんの罹患率は、50 歳代から 80 歳代にかけて増加する<sup>1</sup>。日本では 2006 年にがん対策基本法が成立し、その基本的施策として、がんの予防及び早期発見の推進、がん医療の均てん化の促進、研究の推進が重点的に取り組まれ、がんの年齢調整死亡率は改善傾向にある<sup>1</sup>。

一般的ながん年齢と比較すると少数ではあるが、がんは小児期や思春期、若年成人期にも発症する。小児がんについては、小児がん専門医を中心として集学的治療や多施設共同試験が実施され、治療成績が向上してきた<sup>2</sup>。しかし、小児と成人のはざまにある思春期・若年成人 (Adolescent and Young Adult=AYA: 15-39 歳) のがんについては、世界的にみても疫学、生物学的特徴、治療に関して、あまり知られていないのが実情であった<sup>3</sup>。2000 年代に入り、米国の National Cancer Institute (NCI) による Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) のデータから、15-39 歳のがん患者では小児や成人と比較して 5 年生存率の改善が劣ることが明らかになった<sup>3</sup>。この結果を受けて、NCI と Lance Armstrong Foundation が共同し、2006 年に AYA Oncology Progress Review Group (AYAO-PRG) が結成された。以後、AYA 世代がんに関する研究が行

われるようになってきた。本邦においては、2018年の第3期がん対策推進基本計画で初めて、AYA世代のがん対策が明記されたところである<sup>4</sup>。

## 1-2 AYA世代がんの罹患、死亡、予後

本邦のAYA世代のうち、年間約20,000人ががんと診断されている。この数は、15歳以下の小児に発症する小児がんの約10倍にあたり、全年代のがん罹患数の2.2%を占める<sup>5</sup>。AYA世代のがんによる死亡は年間約2,100人であり、同世代の総死亡数の16.8%を占める<sup>6,7</sup>。死因の内訳を見ると、15-24歳では自殺、不慮の事故に次いで第3位、25-39歳では自殺に次いで第2位であり、がんはAYA世代にとって重要な死因であることがわかる。

国立がん研究センターの「がん登録データと診療データとの連携による有効活用に関する研究班（班長：東 尚弘）」が、全国がんセンター協議会加盟施設（32施設）での診断治療症例について生存率を集計したデータをHP上で公表している。2008-2012年診断例の5年相対生存率は、15歳から29歳で79.1%、30-39歳で80.7%であった<sup>8</sup>。

## 1-3 本研究の目的

AYA世代は実質的に社会を支えている世代である。この労働力の中隔を担う

世代が、がんに罹患・死亡して社会生活から離れることは、社会にとって大きな損失である。AYA 世代の死因の上位を占めるがんを減らすことは、個人にとっても社会にとっても有益である。しかし、AYA 世代に発症するがんの全容は明らかにされておらず、有効な対策がとられていないのが現状である。

そこで我々は、AYA 世代がんに対する対策を行う上でフォーカスすべきがん腫を抽出するために、AYA 世代に発症するがんの臨床的特徴を明らかにすることを第一の目的とした。また、がんの発見、診断までの経緯を分析することにより、現在の AYA 世代のがん診療における問題点を明らかにすることを第二の目的とした。



## 2. 方法

### 2-1 対象

2007-2017 年間に筑波大学附属病院の院内がん登録に登録された患者を対象とした。AYA 世代の定義は未だ確立していないが、本研究では AYA0-PRG において定義された 15-39 歳を採用した<sup>3</sup>。上記期間に登録された 27,281 例の年齢中央値が 65 歳であったため、AYA 世代の比較対照として対照群を 64-66 歳と設定した。

### 2-2 方法

院内がん登録データから、診断時年齢、性別、原発部位、病理診断名、病期、治療手段を取得した。悪性腫瘍の分類については、胚細胞腫瘍、悪性黒色腫、リンパ腫、肉腫は発生臓器と関係なく組織名を病理診断名として扱った。眼部、頭頸部、その他に発生した基底細胞腫、陰部に発生した扁平上皮癌、乳房外パジェット病は皮膚に分類した。消化管間質腫瘍は発生臓器と関係なく肉腫に分類した。腹膜癌は原発不明癌に分類した。悪性神経鞘腫は中枢神経系腫瘍に分類した。脳腫瘍では、良性腫瘍であっても解析に含めた。子宮頸癌では、子宮頸部高度異形性 (CINⅢ) も解析に含めた。病期については、中枢神経系腫瘍、造血器腫瘍、頭蓋内胚細胞腫瘍、その他病期分類に該当しないがん

腫、病期データを取得できなかった症例は、Not applicable/ Not available  
とした。

AYA 群と対照群において、各がん腫が全がん腫に占める割合を計算した。その割合に基づき、AYA 世代の症例が 20 症例以上存在するがん腫を AYA> control、AYA<control、no difference identified（明らかな差が認められない）の 3 パターンに分類した。

また、電子カルテ・紙カルテから、医療機関受診日、病理学的診断日、受診契機、既往歴、診療科に関する情報を取得した。日付については、便宜上、“○月”の記載は○月 1 日、“中旬”は 15 日、“末”は 30 日と定義した。

## 2-3 統計解析

統計解析手法として、Fisher の直接確率検定法を用いて 2 群間の比較を行った。両側検定の有意水準は 2.5%とした。統計解析手法として、R と R コマンダーをベースとした Easy R を用いた<sup>9</sup>。

## 2-4 倫理規定に関する事項

本研究は、筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得て行った（申請番号：H30-96）。

### 3. 結果

#### 3-1 対象患者の背景

2007-2017年に院内がん登録に登録された27,281例のうち、AYA群（15-39歳）は1,947例、対照群（64-66歳）は2,354例であった。男女比については、AYA群では男性31.7%、女性68.3%と女性の比率が多かったのに対して、対照群では男性59.3%、女性40.7%と男性の比率が多かった（ $p < 0.001$ ）。AYA群を5歳階級に分けて男女比を見ると、15-19歳では男性の比率が高かった（男/女：1.26）のに対し、20歳以上では女性の比率が多かった（20-24歳：0.58、25-29歳：0.50、30-34歳 0.37、35-39歳：0.42）。一方対照群では、男性の比率が多かった（男/女：1.48）。同一患者の複数の臓器に発生するがんは重複癌と称されるが、その割合はAYA群1.3%、対照群3.8%と対照群で有意に多かった（ $p < 0.001$ ）。(Table 1)

#### 3-2 がんの原発部位・組織診断

AYA群の男性では、中枢神経系腫瘍が22.7%と最も多く、次いで胚細胞腫瘍22.5%、造血器腫瘍12.5%であった。AYA群の女性では、子宮頸癌が35.9%と最も多く、次いで乳癌14.6%、中枢神経系腫瘍11.6%であった。一方、対照群の男性では、前立腺癌が14.7%と最も多く、次いで肺癌11.4%、肝癌10.1%であった。対照群の女性では、乳癌が19.3%と最も多く、次いで肺癌

8.2%、子宮体癌 7.8%であった。対照群では、男女問わず上皮性悪性腫瘍が多い傾向にあった。(Table 2)

### 3-3 各がん腫が占める割合

各がん腫が全がん腫に占める割合を AYA 群と対照群で比較すると、AYA 群が対照群より有意に多い (AYA>control)、AYA 群が対照群より有意に少ない (AYA<control)、両群に有意差が認められない (no difference identified) の 3 パターンに分けることができた。AYA>control パターンには、中枢神経系腫瘍、甲状腺腫瘍、胚細胞腫瘍、子宮頸癌、造血器腫瘍、肉腫が該当した。各がん腫で最も多かった組織型・疾患は、中枢神経系腫瘍では神経膠腫、甲状腺腫瘍では乳頭癌、造血器腫瘍では白血病であった。大部分の上皮性悪性腫瘍は、AYA<control パターンに該当した。(Table 3)

### 3-4 5 歳毎年齢階級における各がん腫が占める割合

AYA>control パターンを呈したがん腫について、AYA 世代を 15-19 歳、20-24 歳、25-29 歳、30-34 歳、35-39 歳の 5 歳毎に年齢階級を分割し、各々のがん腫が全がん腫に占める割合を算出した。その割合と control における割合を元に棒グラフを作成した (Figure 1)。中枢神経系腫瘍、胚細胞腫瘍、造血器

腫瘍、肉腫では、15-19 歳をピークに年齢と共に徐々に割合が減じており、右肩下がりの直角三角形様の形を呈していた。子宮頸癌では 15-19 歳の症例はなく、20 歳から徐々に増加し、30-34 歳でピークとなった後減少に転じ、ドーム型を呈していた。甲状腺癌については、AYA 世代のどの年齢階級においても対照群と比較して割合が多く、AYA 世代の中でも特に 15-24 歳の若年層で割合が多かった。

### 3-5 診断契機

本邦における全国院内がん登録のデータ（全年齢）と比較して、AYA 世代において Stage IV で発見された割合が高かった胃癌、大腸癌について診断契機を検討した。また、AYA 世代で早期に診断された割合が多かった子宮頸癌について、通常のがん検診に加えて妊婦健診の関与を検討するため、子宮頸癌についても診断契機を検討した。(Table 4)

#### 1) 胃癌

AYA 群 32 例、Control 群 136 例が胃癌と診断されていた。AYA 群では 9.4% (3/32 例) が検診で発見されていたのに対し、症状や他疾患経過観察中に発見されたのは 87.5% (28/32 例) に上った。発見契機不明は 3.1% (1 例) であった。Control 群では 35.3% (48/136 例) が検診で発見されていたのに対し、症

状や他疾患経過観察中に発見されたのは 59.6% (81/136 例) であった。発見契機不明は 5.1% (7/136 例) であった。(p<0.01)

## 2) 大腸癌

AYA 群 62 例、Control 群 204 例が大腸癌と診断されていた。AYA 群では 4.8% (3/62 例) が検診で発見されていたのに対し、症状や他疾患経過観察中に発見されたのは 82.3% (51/62 例) に上った。発見契機不明は 12.9% (8/62 例) であった。Control 群では 17.2% (35/204 例) が検診で発見されていたのに対し、症状や痔核治療前、他疾患経過観察中に発見されたのは 66.7% (136/204 例) であった。発見契機不明は 16.2% (33/204 例) であった。(p=0.01)

## 3) 子宮頸癌

子宮頸癌と診断されたのは、AYA 群では 483 例、Control 群では 53 例であった。AYA 群では、38.7% (187/483 例) が検診で発見されていたのに対し、不正出血などの症状や、月経異常・不妊治療などで受診した際に発見されたのは 40.0% (193/483 例)、妊婦健診を契機に発見されたのは 12.8% (62/483 例) であった。不明は 8.5% (41/483 例) であった。Control 群では、13.2% (7/53 例) が検診で発見されていたのに対し、症状や他疾患フォロー中に発見されたのは 79.2% (42/53 例) であった。不明は 7.5% (4/53 例) であった。

### 3-6 病期

手術により治癒可能である Stage 0-Ⅱ期、手術が困難な進行がんである StageⅢ-Ⅳに分けると、Stage 0-Ⅱ期は AYA 世代で有意に多く (53.4% vs 49.3%、 $p < 0.01$ )、StageⅢ-Ⅳ期は Control で有意に多い結果であった (16.6% vs 33.4%、 $p < 0.01$ )。

本研究で解析対象とした症例のうち、診断時 Stage IVであった症例は、AYA 群は 153 例 (7.8%)、Control 群は 428 例 (17.5%) であった。各がん腫において、診断時 Stage IVであった割合を算出した。Stage IVの症例が 10 例以上あり、その割合が高かったがん腫は、AYA 群では頭頸部癌 (40.0%)、肺癌 (37.9%)、胃癌 (34.4%)、大腸癌 (27.4%) であった。対照群では頭頸部癌 (52.5%)、膀胱癌 (34.4%)、肺癌 (29.1%)、リンパ腫 (27.5%) であった。  
(Table 5)

### 3-7 Stage IV症例が診断までに要した期間

初診から確定診断までの診断経緯を分析するため、医療機関 (当院以外も含む) を初診してから確定診断 (病理診断) がつくまでの期間を算出した。AYA 群では、医療機関初診日、確定診断日のいずれかが不明の 26 例を除いた 128 例において、初診から確定診断までの期間は平均 93 日、中央値 28.5 日であった。

Control 群では、医療機関受診日、確定診断日のいずれかが不明の 106 例を除いた 322 例において、平均 64 日、中央値 26 日であった。

### 3-8 治療法

がんに対する治療として、外科治療、内視鏡手術、放射線療法、化学療法、内分泌療法が行われていた。AYA 群、対照群共に、外科治療が最も多く行われていた (AYA 群 53.3%、対照群 42.1%)。AYA 群では、内視鏡手術、放射線療法、化学療法が行われた割合が対照群と比較して有意に少なかった。(Table 6)

### 3-9 診療科

主科として AYA 世代のがん患者を診療した診療科を算出した。産婦人科が 29.9%と最も多くの患者を担当しており、次いで乳腺甲状腺外科 16.2%、脳神経外科 15.5%、血液内科 11.0%、泌尿器科 8.3%が多かった。小児科で診療されていた患者は 0.7%に留まっていた。(Table 7)

複数の診療科に症例が分散されていると考えられる、胚細胞腫瘍、軟部肉腫、悪性黒色腫について、がん診療を担当した診療科を解析した。胚細胞腫瘍では泌尿器科 118 例、婦人科 25 例、脳外科 18 例、その他は放射線腫瘍科、



小児科、呼吸器外科であった。軟部肉腫では、放射線腫瘍科 18 例、皮膚科 14 例、整形外科 11 例、その他は脳外科、小児科、形成外科、消化器内科などであった。悪性黒色腫については、皮膚科 11 例、放射線腫瘍科 2 例、脳外科・眼科・腫瘍内科が各 1 例ずつであった。(Table 8)

## 4. 考察

### 4-1 AYA 世代がんの統計

本研究では、院内がん登録されたがん患者のうち AYA 世代は 7.1%を占めていた。本邦では、国立がんセンターがん情報サービスによる全国がん罹患データによれば、2017 年のがん罹患数 977,393 例のうち AYA 世代（15-39 歳）は 21,110 例と 2.2%を占めていた<sup>10</sup>。SEER によれば、2020 年に米国でがん罹患すると推定される 1,806,590 例のうち AYA 世代は 89,500 例と 5.0%を占めると予測されている<sup>11</sup>。世界的に見ると、世界保健機関の研究機関である国際がん研究機関が発表している Global Cancer Observatory によれば、2020 年に全世界でがん罹患すると推定される 19,292,789 例のうち AYA 世代は 1,253,412 例と 6.5%を占めると予測されている<sup>12</sup>。

当院における AYA 世代がんの割合が本邦のデータより高い理由として、当院が地域がん診療拠点病院（高度型）であることが挙げられた。茨城県には都道府県がん診療連携拠点病院、複数の地域がん診療拠点病院があるが、多くの診療科が揃っていて集学的治療が可能であること、専門性の高い医療を行っているという大学病院としての当院の特性から、茨城県内や県外周辺地域から AYA 世代のがん患者が多く紹介されてくるためと考えられた。国立がん研究センターと国立成育医療研究センターによって行われた、がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2016-2017 年小児 AYA 集計報告書によれば、2016-2017 年に茨城県

内の病院で診断・登録された AYA 世代のがん患者のうち、当院で診療を受けた症例は約 28% (280/約 995 例) を占めていた<sup>13</sup>。

「総合的な思春期・若年成人 (AYA) 世代のがん対策のあり方に関する研究」班が AYA 世代がん診療施設実況調査として全国の地域がん診療拠点・都道府県がん拠点・小児がん拠点・地域がん診療病院・特定領域がん診療拠点、総計 433 病院に対して、2015 年新規診断症例に関する調査を行ったところ、15-24 歳の登録症例数は年間 1 施設あたり 0-51 例 (中央値 5 例)、25-39 歳は 2-452 例 (中央値 43 例) に分布していた。15-24 歳を 11 例 (75%tile 値) 以上診療していた施設は 48 施設で、大学病院 32、がん専門病院 6、総合病院 10 施設で、全体の 61.9% を診療していた。同様に 25-39 歳を 85 例 (75%tile 値) 以上診療していた施設は 51 施設で、全体の 57.3% を診療していた<sup>14</sup>。これらの結果から、がん診療拠点病院であっても AYA 世代がんを診療している施設は限られていることと考えられた。AYA 世代がんに携わる診療科が揃い、かつ症例経験が豊富な施設に集約して、集学的治療が行われることが必要と考えられた。

#### 4-2 AYA 世代がんの男女比

本研究では、15-19 歳では男性の比率が高かったのに対して（男女比 1.26）、20-39 歳では女性の比率が高かった（男女比 0.43）。地域がん登録の全国推計値（1975-2015 年）においても、AYA 世代の中で 15-19 歳のみ男性が多い傾向にあった<sup>15</sup>。全国がん罹患データ（2017 年）では 0-14 歳の小児期においても男性の比率が多く（男女比 1.2）、これは米国においても同様であった（男女比 1.1）<sup>16</sup>。

本研究において 15-19 歳の男性で頻度が多かったのは、胚細胞腫瘍（31.3%）、中枢神経系腫瘍（28.4%）、造血器腫瘍（19.4%）であった。そのうち同年齢階級の女性と比較して有意に多かったのは胚細胞腫瘍であった（ $p < 0.01$ ）。小児・AYA 世代がん罹患データ（2009-2011 年）において、0-14 歳の男児で頻度が多かったのは、造血器腫瘍（38.8%）、中枢神経系腫瘍（23.7%）、リンパ腫（11.0%）であり、胚細胞腫瘍は 6.6%に留まっていた<sup>15</sup>。造血器腫瘍、中枢神経系腫瘍、リンパ腫は、男児に多い傾向が見られたものの、女児での頻度も同様に高く、男女間で有意差は認められなかった。これらの結果から、15-19 歳で男性の方が高い要因は主に胚細胞腫瘍であるが、小児期に男児が多い理由とは異なることと考えられた。

#### 4-3 AYA>control パターンを呈するがん腫

## 1) 中枢神経系腫瘍

AYA 世代における割合が対照群より多かった中枢神経系腫瘍では、5 歳階級毎のグラフは、15-19 歳で割合が多く、年齢と共に漸減する右肩下がりの形（直角三角形）を呈していた。本研究では AYA 世代のみ解析対象としていたが、本邦の小児・AYA 世代のがん罹患データを基に、15 歳未満で中枢神経系腫瘍が占める割合の推移を検討したところ、0-4 歳 16.7%、5-9 歳 29.7%、10-14 歳 24.8%、15-19 歳 21.2%と 5-9 歳をピークに漸減し始めていた<sup>17</sup>。

本研究における AYA 世代の中枢神経系腫瘍の内訳では、神経膠腫 41.9%（125/298 例）、鞍上部腫瘍 25.5%（76/298 例）、髄膜腫 11.4%（34/298 例）が上位を占めた。また、対照群における内訳では、神経膠腫 35.4%（51/144 例）、鞍上部腫瘍 19.4%（28/144 例）、髄膜腫 19.4%（28/144 例）が上位を占めた。脳腫瘍全国集計調査報告 2009 年によれば、0-15 歳では全脳腫瘍のうち神経膠腫 53.0%、鞍上部腫瘍 11.0%が占めていたことと比較すると<sup>18</sup>、AYA 世代は鞍上部腫瘍や髄膜腫などの良性腫瘍の比率が高いと考えられた。当院の脳神経外科では、神経膠腫、下垂体腫瘍の外科治療を積極的に行っているという特徴があり、本研究において割合が多くなっている可能性があると考えられた。

## 2) 甲状腺腫瘍

甲状腺腫瘍は、AYA 世代では 6.9%を占めていたのに対し、対照群では 2.3%を占めるにすぎなかった。当院における AYA 世代の甲状腺癌の割合が多かった要因として 2 つの要因が考えられた。

一つ目は、2011 年 3 月 11 日の東日本大震災に伴う東京電力福島第一原子力発電所の事故以降、福島県と隣接する茨城県では、超音波検査による甲状腺がんのスクリーニングが開始され、がんの早期発見が増えたことである。東京電力福島第一原発事故による原子力災害と甲状腺癌の関連性については、初期に避難や食品・水の汚染検査と規制により外部・内部被曝が抑えられた結果、リスクは極めて小さいと考えられている<sup>19</sup>。福島県内の当時 0-18 歳であった

367,685 例を対象とした研究では、4-6 年間のフォローでは、福島県内の地理的な被曝線量と甲状腺がんの発生に関連はなかったことが報告されている<sup>20</sup>。

しかし、甲状腺は子供において放射線発がん性が高い臓器であるという認識と周辺住民の被曝に対する不安が強かったことから、原発事故以降、隣県の福島県では福島県民健康調査が、茨城県内の複数の市町村（牛久市、かすみがうら市、北茨城市、常総市、高萩市、つくば市、東海村など）では当時 0-18 歳であった市民を対象に甲状腺がん検診や、超音波検査に対する費用の助成が行われてきた。がん診療連携拠点病院の全国集計によれば、2007-2010 年の茨城県

内の甲状腺癌登録数は約 50-110 例/年であったが、2011-2015 年は 150-200 例/年に増加していた<sup>21</sup>。また、本研究における AYA 世代の甲状腺癌 136 例では、福島県民健康調査（甲状腺検査）で発見された症例は 4 例、15-19 歳の 30%（3/10 例）、20-24 歳の 6.7%（1/15 例）であった。茨城県内市町村によるスクリーニングで発見された症例はいなかった。これ以外の 15-24 歳は、健康診断で指摘された症例が 4 例、頸部腫脹などの自覚症状で受診した症例が 16 例、情報なしが 1 例であった。これらの結果から、本研究で甲状腺がんの症例が増加しているのは、スクリーニングバイアスによると考えられた。

二つ目は、茨城県内や周辺地域から AYA 世代の甲状腺がんが当院に多く集まっていることである。全国院内がん登録によれば、茨城県で 2017 年に診断された甲状腺がん（乳頭癌・濾胞癌）のうち、0-39 歳の小児・若年者では 68.4%（13/19 例）が当院で登録されていたのに対して、40 歳以上では 43.9%（58/132 例）に留まっていた<sup>22</sup>。従って、小児・若年者に対する甲状腺がんの手術を実施するのに必要とされる乳腺甲状腺外科、麻酔科、小児科が揃っている病院は、茨城県内・周辺地域では希少であるため、当院に集まってくる傾向があると考えられた。

### 3) 胚細胞腫瘍

胚細胞腫瘍は発生部位により性腺原発と性腺外原発に分けられ、性腺原発は90%、性腺外原発は2-5%を占める<sup>23</sup>。発症年齢は二峰性であり、性腺外に奇形腫や胎児性癌が発生する幼年期と、絨毛癌、混合性胚細胞腫瘍、セミノーマの割合が増加するAYA世代である<sup>17,24</sup>。

本研究では、胚細胞腫瘍は5歳階級毎のグラフは右肩下がりの直角三角形を呈しており、15-19歳では男性19例に対して女性5例と男性に多かった。性腺外原発胚細胞腫瘍に限ると男性15例に対して女性0例であった。なぜ15-19歳に発生する性腺外原発胚細胞腫瘍は、男性に多いのか以下に考察した。

胚細胞腫瘍の細胞起源は、多能性を持った始原生殖細胞であると考えられている。始原生殖細胞は、本来胎生4-8週頃に卵黄嚢から生殖堤に向かって移動していく。正常発達では、生殖堤に辿り着いた始原生殖細胞は、Octamer-binding protein 4 (OCT4)などの多能性マーカーの発現を減弱させ、Testis-specific Y-encoded protein 1 (TSPY1)などの生殖細胞分化マーカーを発現する<sup>25</sup>。生殖堤に留まらない始原生殖細胞は、通常はアポトーシスによって死滅するはずであるが、後に腫瘍として増殖してくる細胞は、OCT4発現の維持・増加とTSPY1による腫瘍性転化や増殖の促進によりアポトーシスを免れ、体の正中線上（松果体、縦隔、後腹膜など）で生存に適した場所に辿り着いて定着し、性腺外胚細胞腫瘍となると考えられている<sup>26,27</sup>。男性では、生殖細胞は胚



発生 6 週から思春期まで休止状態のままであり、思春期にテストステロンの影響で精粗細胞に分化し体細胞分裂が開始するように再プログラムされているため、性腺外胚細胞腫瘍も睾丸胚細胞腫瘍と同様に思春期の男性に多いと考えられる。

危険因子としては、停留精巣、萎縮精巣、性腺機能低下、鼠径ヘルニア、精巣腫瘍の家族歴、精巣腫瘍の既往歴、Intratubular Germ Cell Neoplasia が挙げられている<sup>23,24</sup>。本邦のがん罹患データによれば、胚細胞腫瘍は中枢神経系腫瘍の様に小児から連続して右肩下がりの傾向を示すのではなく、幼児期から思春期にかけて徐々に増加していく傾向が認められていた<sup>17</sup>。AYA 世代に多い精巣原発胚細胞腫瘍を早期に発見するためには、危険因子を有する患者を小児期から AYA 世代まで継続的にフォローアップを行うことが重要であると考えられる。しかし、本研究では、既往歴として鼠径ヘルニアまたは停留精巣を有する症例は 1.2% (2/169 例)、精巣腫瘍の家族歴を有する症例は 0.6% (1/169 例) に過ぎなかった。従って、危険因子を有する症例の長期フォローアップによる二次予防だけでは、AYA 世代の胚細胞腫瘍の早期発見につなげることは難しいと考えられる。

#### 4) 子宮頸癌

子宮頸癌の5歳階級毎のグラフは、AYA>control パターンの中で唯一、ピークを30-34歳に有するドーム型を呈していた。子宮頸癌のほとんどがヒトパピローマウイルス（HPV）の感染によって起こり<sup>28</sup>、さらにCIN2-3と浸潤癌の約70%がHPV16型とHPV18型により引き起こされることがわかっている<sup>29</sup>。HPVは性感染症であり、初回の性交渉から5年以内に感染するとされるが<sup>29</sup>、感染しても70%は1年以内、約90%は2年以内に消失する<sup>30</sup>。HPVが持続感染した場合に癌化のリスクが高まり、約15年かけてCIN2-3や浸潤癌に進展させる<sup>29</sup>。そのため、性的活動性が上がる20歳前後から15年経過した30代前半が子宮頸癌のピークになっていると考えられた。

子宮頸癌を減らすためには、HPV感染を予防するワクチンによる一次予防と、がん検診による二次予防が重要である。現在本邦で承認されているHPVワクチンには2価ワクチンと4価ワクチンがあり、2価ワクチンは子宮頸癌の原因となり得る型の中で高頻度に検出される16型と18型を、4価ワクチンは16型、18型に加えて尖圭コンジローマの原因となる6型、11型を標的としている。2つのワクチン共にランダム化二重盲検比較試験が行われており、CIN2以上の発生を90%以上予防することが明らかになっている<sup>31,32</sup>。本邦では2010年からHPVワクチン接種に対する公費助成が開始され、2013年4月に予防接種法に基づき小学校6年生～高校1年生を対象に定期接種化されたが、接種後の

広範な疼痛や運動障害などの様々な症状が報告されたため、同年6月から現在に至るまで接種の積極的勧奨が差し控えられている<sup>33</sup>。そのため、HPVワクチン初回接種率は1994-1999年生まれでは55.5-78.8%であるのに対して、2000年度生まれは14.3%、2001年度生まれが1.6%、2002年度以降生まれは1%未満である<sup>34</sup>。日本産婦人科学会は積極的接種勧奨の再開を国に求めており、今後本邦におけるワクチン接種率が向上していくことにより、AYA世代における子宮頸癌の比率が下がることが期待される。

#### 4-4 病期

##### 1) 病期の傾向

本研究では、AYA世代ではControlと比較して進行期で見つかる割合は少なかった。しかし、診断時に既にStage IVであった症例は、7.8%存在した。Stage IVのがん腫の内訳に特定の傾向は認められなかったが、10症例以上存在したがん腫は、頭頸部癌22例、子宮頸癌20例、大腸癌17例、乳癌17例、リンパ腫13例、胃癌11例、肺癌11例であった。子宮頸癌、乳癌、リンパ腫はAYA世代における罹患数が多いことが主要因でStage IVの割合が高いわけではなかったが、頭頸部癌ではAYA世代症例のうちStage IVが占める割合は40.0% (22/55例)、大腸癌では27.4% (17/62例)、胃癌では34.4% (11/32例)、肺

癌では 37.9% (11/29 例) であった。対照群では頭頸部癌の 52.5% (73/139 例)、大腸癌の 19.6% (40/204 例)、胃癌の 20.6% (28/136 例)、肺癌の 29.1% (72/247 例) が Stage IV であったことと比較して、有意差は認められなかった ( $p > 0.05$ )。しかし、診断時 Stage IV であった割合を本邦の全国頭頸部がん登録、全国院内がん登録集計データと比較すると、頭頸部癌と肺癌では同等の割合であったのに対して、大腸癌と胃癌は約 2 倍となっており、AYA 世代の大腸癌、胃癌は、他の年齢層よりも進行した状態で診断される傾向があると考えられた<sup>35,36</sup>。

## 2) AYA 世代 Stage IV 症例で診断が遅れた要因

AYA 世代特有の問題として、患者も医療者もがんを疑おうとしないことが診断の遅れにつながるということが指摘されている。症状が出現してから診断に至る過程には、患者が医療機関を受診するまでの「患者側の要因」と、医療機関を受診してから診断に至るまでの「医療者側の要因」に分けられる。診断時既に Stage IV であった AYA 世代がんでは、診断の遅れの要因として「患者側の要因」と「医療者側の要因」双方が関与している可能性がある。本研究では、症状出現から医療機関初診までの患者側要因については検討できなかったが、医療機関初診から確定診断がつくまでの医療者側の要因を検討することができた。初

診から確定診断までに要した日数の中央値は AYA 群 28.5 日 (range 0-1524 日)、Control 群 26 日 (range 0-1869 日) とほぼ同等であったが、平均値は AYA 群 93 日 (標準偏差 217.2)、Control 群 64 日 (標準偏差 166.1) と平均で約 1 ヶ月の差を認めた ( $p=0.129$ )。有意差は認めなかったものの、一部の症例で医療者側の要因が診断を遅らせている可能性があると考えられた。

市町村で行われている大腸がん検診は 40 歳以上、胃癌は 40 歳以上が対象とされている。一般的に労働者に対しては、労働安全衛生法に基づいて雇入れ時の健康診断・定期健康診断が事業者の義務として行われているが、どちらにも便潜血検査、上部消化管 X 線造影撮影/上部消化管内視鏡検査は含まれていない。AYA 世代の胃癌、大腸癌は、がん検診や健康診断で発見されるケースが少なく、自覚症状が受診の契機となることが多いため、進行しないと発見されないのではないかと考え、AYA 群と Control 群の受診契機 (検診異常、自覚症状、他疾患フォロー中等) を抽出し、比較を行った。胃癌、大腸癌ともに、AYA 群では Control 群と比較して検診ががんの発見の契機となった割合が有意に少なく、AYA 世代は検診による早期発見の機会が得られていないと考えられた。若年胃癌の特徴として、女性に多い、diffuse type、低分化型、リンパ管・脈管侵襲が挙げられている<sup>37</sup>。本研究と同様に他年代と比較してより進行した病期で診断されたという報告があり<sup>38</sup>、その要因として、検診等で早期発見される機会

が乏しいことが挙げられていた<sup>39</sup>。本研究は、これを支持するものとなった。

若年大腸癌の特徴としては、粘液癌、遺伝性大腸癌の頻度が高い、マイクロサテライト不安定性（MSI）を有する症例が多いことが挙げられている<sup>40</sup>。大腸癌患者の約30%は遺伝的素因があると考えられており、中でも原因遺伝子が判明しているものは遺伝性大腸癌と称され、全大腸がんの約5%を占める<sup>41</sup>。遺伝性大腸癌は、First hitとして原因遺伝子の片側に先天的に病的バリエーションを有している状態に、Second hitとして対側のアレルにも機能喪失を起こす変化が後天的に加わることで遺伝子の機能を喪失し、上皮細胞のがん化が引き起こされると考えられており<sup>42</sup>、若年発症、同時性・異時性発がん、他臓器の重複がんを合併しやすい傾向がある。常染色体優性遺伝形式をとる家族性大腸腺腫症とリンチ症候群が代表的疾患である。遺伝性大腸癌は、家族性大腸腺腫症は、生殖細胞系列におけるAPC遺伝子の片側アレルの異常を有し、体細胞レベルで対側アレルに機能喪失型の変化が起こることにより発症する、大腸腺腫の多発を主徴とする疾患である。リンチ症候群はミスマッチ修復遺伝子であるMLH1、MSH2、MSH6、PMS2のいずれかの遺伝子の片側アレルに生殖細胞系列の病的バリエーションを有し、後天的に対側アレルに機能喪失の変化が加わることでミスマッチ修復機構が損なわれる（ミスマッチ修復機構：細胞が本来持っている、DNA複製の際に生じた誤った塩基対合＝ミスマッチを発見し、修復する働

き)。その結果として、ゲノム内の単純な反復配列であるマイクロサテライト領域に、反復回数の異常が好発するようになる (MSI)。腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復やアポトーシスなどに関わるタンパクをコードする領域には反復配列が含まれており、これらの領域に変異が起こりやすくなることで、大腸癌以外にも子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、小腸癌、胆道癌、膵癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、皮膚腫瘍などの関連腫瘍が発生する<sup>43</sup>。高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) は、本邦では全大腸癌の 6-7% に認められている<sup>44,45</sup>。今回解析対象とした本院の 2007-2017 年の症例はで、MSI はほぼ測定されていなかったため、自験例での評価はできなかった。大腸癌も、本研究と同様に高齢者と比較して AYA 世代でより進行した病期で診断されたという報告がある<sup>46</sup>。同じ病期で AYA 世代と高齢者の予後を解析した結果、AYA 世代は高齢者と同等か良い予後であることが示されていることから、若年で特別進行が早いとは考えにくく<sup>46</sup>、早期発見できれば予後改善につながるのではないかと考えられた。

### 3) AYA 世代の子宮頸癌が Stage 0 で発見される割合が高い要因

本研究では、AYA 世代では診断時に CIN3~上皮内癌であった割合が 63.6% (307/483 例) であったのに対し、対照群では 9.4% (5/53 例) であり、早期に診断された割合が高かった。AYA 世代では、がん検診と妊婦健診を合わせた

「検診」が診断契機となっていたのは51.5%を占めていた。2019年国民生活基礎調査によれば、過去2年以内の子宮頸癌検診受診率は20-29歳で25.7%、30-39歳で51.4%、40歳以上で34.5%であった。一方で、胃癌では20-29歳で4.4%、30-39歳で20.4%、40歳以上で39.0%、肺癌では20-29歳で17.2%、30-39歳で27.5%、40歳以上で45.8%、大腸癌では20-29歳で6.3%、30-39歳で19.2%、40歳以上で41.2%であった<sup>47</sup> (Table 9)。他がん腫や40歳以上と比較して、AYA世代では検診受診率が高かった。これは、厚労省による「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」に基づき、市町村のがん検診が定められており、他がん腫は対象年齢40歳以上であるのに対して子宮頸癌だけが対象年齢20歳以上となっていることが大きく関わっていると考えられる。また、AYA世代は妊娠・出産年齢と重なっており、婦人科へのアクセスの良さが妊婦健診を含めた検診の機会を増やす一因となっているのかもしれない。

#### 4-5 診療科

本研究によるAYA世代がんを診療する診療科の解析により、上位5科の診療科（産婦人科、乳腺甲状腺外科、脳神経外科、血液内科、泌尿器科）以外の診療科では、いずれも少数例のAYA世代しか診療していなかった。一般的に、こ



これらの診療科のがん診療で対象となるのは成人であるため、AYA 世代がんを担当する経験は少なく、現状では、成人診療科の専門医の「AYA」に対する認知度は低いことがわかっている<sup>48</sup>。経験の少なさから、AYA 世代のがん患者の診療にやりにくさを感じている場合は少なくないと考えられる。AYA 世代のがん患者では、就学や就労、妊孕性といった AYA 世代特有の問題に関わる必要性や、病状が深刻である場合、死について本人だけでなく患者の親や子供に話をする必要性が生じる。普段は連携することのない職種との関わりや、病状説明の技術に不安を感じていることが、やりにくさの要因と考えられている<sup>14</sup>。

本研究では、組織型により分類した胚細胞腫瘍、肉腫、悪性黒色腫について、がん診療に関わっていた診療科の解析を行った。胚細胞腫瘍では、全症例の 84%が泌尿器科で、悪性黒色腫では 69%が皮膚科で診療されていたが、肉腫については症例が多数の診療科に分散していた。胚細胞腫や悪性黒色腫を他科が診療する際には、経験豊富な泌尿器科や皮膚科に相談する必要がある。肉腫のように診療科が分散している場合、疾患に対する治療経験が蓄積されず、診療のレベルが上がらない可能性がある。一般的にがん診療が臓器別の各診療科で行われていることが多いが、特に AYA 世代がんについては診療科の枠を超えて専門家が協力して治療を行う必要があり、治療経験を院内で共有することが重要であると考えられる。

#### 4-6 本研究の限界

本研究は院内がん登録のデータを元にしており、背景となる集団のサイズが明らかでない。そのため、本データは一般人口における割合を正確に反映しているとは言えない。一方で、全症例が当院で診断されており、病理診断を含め収集した情報が正確であるという有利な面もある。

## 5. 結論

本研究では、当院の AYA 世代と一般的ながん年代である 64-66 歳を対象として、臨床病理学的特徴の比較を行った。AYA 世代がんに占める各がん腫の割合を解析したところ、中枢神経系腫瘍、甲状腺腫瘍、胚細胞腫瘍、子宮頸癌、造血器腫瘍、肉腫では、対照群と比較して有意に多いと考えられた。これらのがん腫について AYA 世代を 5 歳階級毎に分けてグラフ化したところ、中枢神経系腫瘍、胚細胞腫瘍、造血器腫瘍、肉腫では右肩下がりの直角三角形を呈し、子宮頸癌では 30-34 歳をピークとしたドーム型を呈していた。AYA 世代で多い要因は、一般的ながん年代とは異なり一様でない特徴を有することが考察された。

今後、特にこれら AYA 世代に特徴的ながん腫への対策として、予防、早期発見、治療に関する研究がより一層進むことが期待される。一般的ながん診療は単一の診療科で行われているが、特に AYA 世代がんについては、様々な診療科が協力し、症例ごとに治療内容を検討することが求められる。

また、本解析において、AYA 世代がんの中には壮年期と比較してより進行した状態で見つかりやすいがん腫があること、AYA 世代では診断までに時間がかかること、複数の診療科に症例が分散することで治療経験が蓄積されにくいがん腫があると考えられた。がん検診は費用対効果で対象年齢が決まっているため、頻度の少ない AYA 世代を対象とすることは当面難しい。しかし、AYA 世代

はがんに罹らないと考えている個人や医療者に対して、若年でもがんに罹患する可能性を啓蒙することで、早期発見の機会が増やすことができ、診断までの期間を短縮することができると思う。医療者に対しては、どの診療科に属していても AYA 世代の診療に携わる可能性があることを認識し、単に小児と壮年の狭間ではなく特徴的な世代であることを踏まえて診療にあたる必要性を強調したい。

## 6. 謝辞

論文の作成にあたり、多数の御指導をいただきました共著者の先生方（筑波大学医学医療系産婦人科学 佐藤豊実教授、志鎌あゆみ講師、乳腺甲状腺外科 坂東裕子准教授、橋本幸枝先生、脳神経外科 石川栄一教授、室井愛講師、小児科 福島紘子講師、消化器内科 鈴木英雄准教授）に、深く感謝を申し上げます。

院内がん登録のデータ収集に関して、御協力いただきました、総合がん診療センターでがん登録御担当の阿部さんに感謝を申し上げます。

## 7. 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」年齢階級別累積罹患リスク 2015 年全部位. (Accessed March 10th, 2021, at [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html).)
2. Nakata K, Ito Y, Magadi W, et al. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). *Cancer Sci* 2018;109:422-34.
3. Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group (2006) Closing the Gap: research and cancer care imperatives for adolescents and young adults with cancer. 2006. (Accessed 18th February, 2019, at [https://www.livestrong.org/sites/default/files/what-we-do/reports/AYAO\\_PRG\\_Report\\_2006\\_FINAL.pdf](https://www.livestrong.org/sites/default/files/what-we-do/reports/AYAO_PRG_Report_2006_FINAL.pdf).)
4. がん対策推進基本計画（第 3 期）平成 30 年 3 月. at <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000183313.html>.)
5. Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Ministry of Health, Labour and Welfare, National Cancer Registry). 2017.
6. Leading causes of death by sex and age (5-year age groups):Japan, 2019 (deaths, death rates (per 100,000 population), proportion(%)). 17th September, 2020 ed: Ministry of Health Labour and Welfare; 2019.
7. Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service NCC, Japan (Vital Statistics of Japan). 2019.
8. 全国がんセンター協議会の生存率共同調査(2020 年 11 月集計)による. 2020.
9. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-8.
10. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録） 2017.
11. Cancer Stat Facts: Cancer Among Adolescents and Young Adults (AYAs) (Ages 15–39). (Accessed March, 8th, 2021, at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aya.html>.)
12. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. (Accessed March 8th, 2021, at <https://gco.iarc.fr/today>.)
13. 国立成育医療研究センター小児がんセンター, 国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター. がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2016 – 2017 年小児 AYA 集計報告書. 2019.
14. 「総合的な思春期・若年成人 (AYA) 世代のがん対策のあり方に関する研究」班編 AYA 世代がんサポートガイド: 金原出版; 2018.
15. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ)) 地域がん登録全国推計値(1975-2015). (Accessed March 8th, 2021, at [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html).)

16. Scheurer ME BMAgJ. Epidemiology of Childhood Cancer. In: DG PPaP, ed. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011:2-16.
17. Katanoda K, Shibata A, Matsuda T, et al. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:762-71.
18. Part I General Features of Brain Tumors. *Neurologia* 2009;49:S1-25.
19. 大津留 悟、緑川 早苗、坂井 晃、志村 浩巳、鈴木 悟. 甲状腺がんと放射線障害. *日本内科学会誌* 2015;104:593-9.
20. Ohira T, Shimura H, Hayashi F, et al. Absorbed radiation doses in the thyroid as estimated by UNSCEAR and subsequent risk of childhood thyroid cancer following the Great East Japan Earthquake. *Journal of radiation research* 2020;61:243-8.
21. がん診療拠点病院全国集計. 国立がん研究センター がん情報サービス, 2007-2015. (Accessed March 18th, 2021, at [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/brochure/hosp\\_c\\_registry.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_registry.html).)
22. 国立がん研究センターがん情報サービス「院内がん登録全国集計」. 2016.
23. Andrew J. Stephenson TDG. Neoplasms of the Testis. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2012:837-70.
24. Bleyer BH-LaA. Testicular Cancer. In: Archie Bleyer RB, Lynn Ries, Jeremy Whelan, Andrea Ferrari, ed. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. 2 ed. Switzerland: Springer International; 2017:307-18.
25. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nature reviews Cancer* 2019;19:522-37.
26. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nature reviews Cancer* 2005;5:210-22.
27. Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SL, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation* 2011;5:167-80.
28. Bosch F. X dSS. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer- burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
29. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. *Gynecologic oncology* 2009;114:365-9.
30. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *The Journal of infectious diseases* 1999;180:1415-23.
31. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical

- lesions. *The New England journal of medicine* 2007;356:1915-27.
32. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
  33. 子宮頸がん予防についての正しい理解のために Part1 子宮頸がん と HPV ワクチンに関する最新の知識. (Accessed March 18th, 2021, at [http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/HPV\\_Part1\\_3.1.pdf](http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/HPV_Part1_3.1.pdf).)
  34. Nakagawa S, Ueda Y, Yagi A, Ikeda S, Hiramatsu K, Kimura T. Corrected human papillomavirus vaccination rates for each birth fiscal year in Japan. *Cancer Sci* 2020;111:2156-62.
  35. Committee JSoHaNCCR. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients 2011.
  36. 国立がん研究センターがん情報サービス「院内がん登録全国集計」. 2016-2017.
  37. Kono Y, Kanzaki H, Iwamuro M, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Reality of Gastric Cancer in Young Patients: The Importance and Difficulty of the Early Diagnosis, Prevention and Treatment. *Acta Med Okayama* 2020;74:461-6.
  38. Bleyer A. Other Carcinomas. In: Archie Bleyer AF, Jeremy Whelan, Ronald Barr, ed. *Cancer in Adolescents and Young Adults*. 2nd ed. Switzerland: Springer International; 2017:477-507.
  39. Kono Y, Kanzaki H, Tsuzuki T, et al. A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *J Gastroenterol* 2019;54:419-26.
  40. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature reviews Cancer* 2008;8:288-98.
  41. Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *Journal of surgical oncology* 2015;111:103-11.
  42. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971;68:820-3.
  43. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版: 金原出版; 2020.
  44. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 2009;30:494-9.
  45. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer letters* 2004;216:55-62.
  46. Kneuert PJ, Chang GJ, Hu CY, et al. Overtreatment of young adults with colon cancer: more intense treatments with unmatched survival gains. *JAMA surgery* 2015;150:402-9.



47. 厚生労働省 国民生活基礎調査. 2019.
48. 厚生労働省. 厚生労働省：厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
「総合的な思春期・若年成人（AYA）世代のがん対策のあり方に関する研究」（研究代表者：堀部敬三，研究分担者：松本公一）. 分担研究報告書. 2017.

## 8. 図表

Table 1. Patient characteristics

	AYA		Control		p value (Fisher, two sided test)
	No.	%	No.	%	
No. of patients	1947	100.0	2354	100.0	
Sex					
Male	617	31.7	1397	59.3	
Female	1330	68.3	957	40.7	<0.001
Age median (range)					
Male	32	(15-39)	65	(64-66)	
Female	33	(15-39)	65	(64-66)	
No. of tumors per patient					
Single	1923	98.8	2266	96.3	
Double	23	1.2	84	3.6	
Triple	1	0.1	4	0.2	<0.001

\*AYA: Adolescent and young adult

Table 2. Primary cancer diagnoses

	AYA (15-39 years old)						Control (64-66 years old)					
	Total		Male		Female		Total		Male		Female	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cervix Uteri	483	24.5	0	0	483	35.9	53	2.2	0	0	53	5.4
Central Nervous System	298	15.1	142	22.7	156	11.6	144	5.9	80	5.5	64	6.5
Breast	197	10.0	0	0	197	14.6	191	7.8	1	0.1	190	19.3
Germ Cell	169	8.6	141	22.5	28	2.1	5	0.2	3	0.2	2	0.2
Thyroid	136	6.9	26	4.2	110	8.2	57	2.3	18	1.2	39	4.0
Hematopoietic System	131	6.6	78	12.5	53	3.9	76	3.1	44	3.0	32	3.2
Lymphoma	92	4.7	38	6.1	54	4.0	102	4.2	50	3.4	52	5.3
Sarcoma	67	3.4	29	4.6	38	2.8	26	1.1	11	0.8	15	1.5
Colorectal	62	3.1	33	5.3	29	2.2	204	8.3	134	9.2	70	7.1
Head and Neck	55	2.8	25	4.0	30	2.2	139	5.7	106	7.3	33	3.3
Endometrium	46	2.3	0	0	46	3.4	77	3.1	0	0	77	7.8
Ovary	44	2.2	0	0.0	44	3.3	47	1.9	0	0	47	4.8
Gastric	32	1.6	15	2.4	17	1.3	136	5.6	107	7.3	29	2.9
Lung	29	1.5	15	2.4	14	1.0	247	10.1	166	11.4	81	8.2
Skin	27	1.4	19	3.0	8	0.6	57	2.3	29	2.0	28	2.8
Kidney	18	0.9	14	2.2	4	0.3	51	2.1	31	2.1	20	2.0
Bladder/Ureter	17	0.9	16	2.6	1	0.1	138	5.6	109	7.5	29	2.9
Pancreas	14	0.7	7	1.1	7	0.5	93	3.8	54	3.7	39	4.0
Malignant Melanoma	13	0.7	9	1.4	4	0.3	20	0.8	9	0.6	11	1.1
Liver	11	0.6	7	1.1	4	0.3	181	7.4	148	10.1	33	3.3
Adrenal	6	0.3	1	0.2	5	0.4	1	0	1	0.1	0	0
Unknown primary	6	0.3	2	0.3	4	0.3	11	0.4	6	0.4	5	0.5
Duodenum/Small intestine	5	0.3	3	0.5	2	0.1	14	0.6	12	0.8	2	0.2
Thymus	5	0.3	4	0.6	1	0.1	7	0.3	4	0.3	3	0.3
Gallbladder/Bile duct	3	0.2	1	0.2	2	0.1	29	1.2	17	1.2	12	1.2
Vulva/Vagina	3	0.2	0	0.0	3	0.2	2	0.1	0	0.0	2	0.2
Esophagus	2	0.1	0	0.0	2	0.1	120	4.9	103	7.1	17	1.7
Prostate	1	0.1	1	0.2	0	0	214	8.7	214	14.7	0	0
Pleura	0	0	0	0	0	0	4	0.2	3	0.2	1	0.1
Total	1972	100.0	626	100.0	1346	100.0	2446	100.0	1460	100.0	986	100.0

\*AYA: Adolescent and young adult

**Table 3. Patterns and types of cancer**

	AYA		Control		<i>p</i> value
	(15-39 years old)		(64-66 years old)		
	N	%	N	%	
AYA > Control					
Cervix uteri	483	35.9	53	5.4	<0.001
Central nervous system	298	15.1	144	5.9	<0.001
Germ cells	169	8.6	5	0.20	<0.001
Thyroid	136	6.9	57	2.3	<0.001
Hematopoietic system	131	6.6	76	3.1	<0.001
Sarcoma	67	3.4	26	1.06	<0.001
AYA < Control					
Breast	197	14.6	191	19.3	0.0028
Colorectal	62	3.1	204	8.3	<0.001
Head and neck	55	2.8	139	5.7	<0.001
Uterus	46	2.3	77	3.1	<0.001
Gastric	32	1.6	136	5.6	<0.001
Lung	29	1.5	247	10.1	<0.001
Skin	27	1.4	57	2.3	0.020
Kidney	18	0.91	51	2.1	0.0021
Bladder/ureter	17	0.86	138	5.6	<0.001
Pancreas	14	0.71	93	3.8	<0.001
Liver	11	0.56	181	7.4	<0.001
Gallbladder/bile duct	3	0.15	29	1.2	<0.001
Esophagus	2	0.10	120	4.9	<0.001
Prostate	1	0.16	214	14.7	<0.001
No difference					
Lymphoma	92	4.7	102	4.2	0.46
Ovary	44	3.3	47	4.8	0.067
Malignant melanoma	13	0.66	20	0.82	0.60

\*AYA: Adolescents and young adults

\*\*The proportions of cervix uteri, breast, uterus, ovary, and vulva/vagina cancers were calculated for women only, and the proportion of prostate cancer was calculated for men only.

Table 4. Opportunity for consultation

	Gastric				Colon				Cervix			
	AYA		Control		AYA		Control		AYA		Control	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Symptoms, Follow of the other diseases	28	87.5	81	59.6	51	82.3	136	66.7	193	40.0	42	79.2
Examination	3	9.4	48	35.3	3	4.8	35	17.2	187	38.7	7	13.2
Pregnant woman examination	0	0	0	0	0	0	0	0	62	12.8	0	0
Unknown	1	3.1	7	5.1	8	12.9	33	16.2	41	8.5	4	7.5
Total	32	100	136	100	62	100	204	100	483	100	53	100

Table 5. Stage IV at diagnoses

	AYA			Control		
	Total	Stage IV		Total	Stage IV	
	No.	No.	%	No.	No.	%
Cervix Uteri	483	20	4.1	53	6	11.3
Central Nervous System	298	Not applicable		144	Not applicable	
Breast	197	17	8.6	191	5	2.6
Germ Cell (except cranial)	169	Not applicable		5	Not applicable	
Thyroid	136	2	1.5	57	12	21.1
Hematopoietic System	131	Not applicable		76	Not applicable	
Lymphoma	92	13	14.1	102	28	27.5
Sarcoma	67	9	13.4	26	2	7.7
Colorectal	62	17	27.4	204	40	19.6
Head and Neck	55	22	40.0	139	73	52.5
Endometrium	46	4	8.7	77	9	11.7
Ovary	44	7	15.9	47	10	21.3
Gastric	32	11	34.4	136	28	20.6
Lung	29	11	37.9	247	72	29.1
Skin	27	0	0	57	2	3.5
Kidney	18	1	5.6	51	11	21.6
Bladder/Ureter	17	2	11.8	138	17	12.3
Pancreas	14	6	42.9	93	32	34.4
Malignant Melanoma	13	2	15.4	20	2	10.0
Liver	11	2	18.2	181	21	11.6
Adrenal	6	2	33.3	1	1	100.0
Unknown primary	6	0	0	11	2	18.2
Duodenum/Small intestine	5	1	20.0	14	0	0
Thymus	5	0	0	7	1	14.3
Gallbladder/Bile duct	3	1	33.3	29	8	27.6
Vulva/Vagina	3	1	33.3	2	0	0.
Esophagus	2	0	0	120	25	20.8
Prostate	1	1	100	214	19	8.9
Pleura	0	0	0	4	2	50.0
Total	1972			2446		

Table 6. Treatments of cancer

	AYA		Control		p value (Fisher, two sided test)
	(15-39 years old)		(64-66 years old)		
	No.	%	No.	%	
Surgery	1052	53.3	1029	42.1	<0.001
Endoscopic Surgery	65	3.3	152	6.2	<0.001
Radiation	295	15.0	530	21.7	<0.001
Chemotherapy	570	28.9	796	32.5	0.009688
Endocrinotherapy	125	6.3	150	6.1	0.8023
Total	1972		2446		



Table 7. Main department that treats AYA cancer patients

	No.	%
Obstetrics and Gynecology	589	29.9
Breast-Thyroid-Endocrine Surgery	320	16.2
Brain Surgery	305	15.5
Hematology	216	11.0
Urology	163	8.3
Radiation Oncology	86	4.4
Gastroenterology	71	3.6
Gastrointestinal Surgery	47	2.4
Dermatology	46	2.3
Otorhinolaryngology	44	2.2
Respiratory Medicine	16	0.8
Oral and Maxillofacial Surgery	16	0.8
Respiratory Surgery	14	0.7
Pediatrics	13	0.7
Orthopedic Surgery	9	0.5
Ophthalmology	7	0.4
Plastic and Reconstructive Surgery	6	0.3
Endocrinology and Metabolism	2	0.1
Not available	2	0.1
Total	1972	100.0

Table 8. Department that treats AYA cancer patients (Germ cells, Sarcoma, Melanoma)

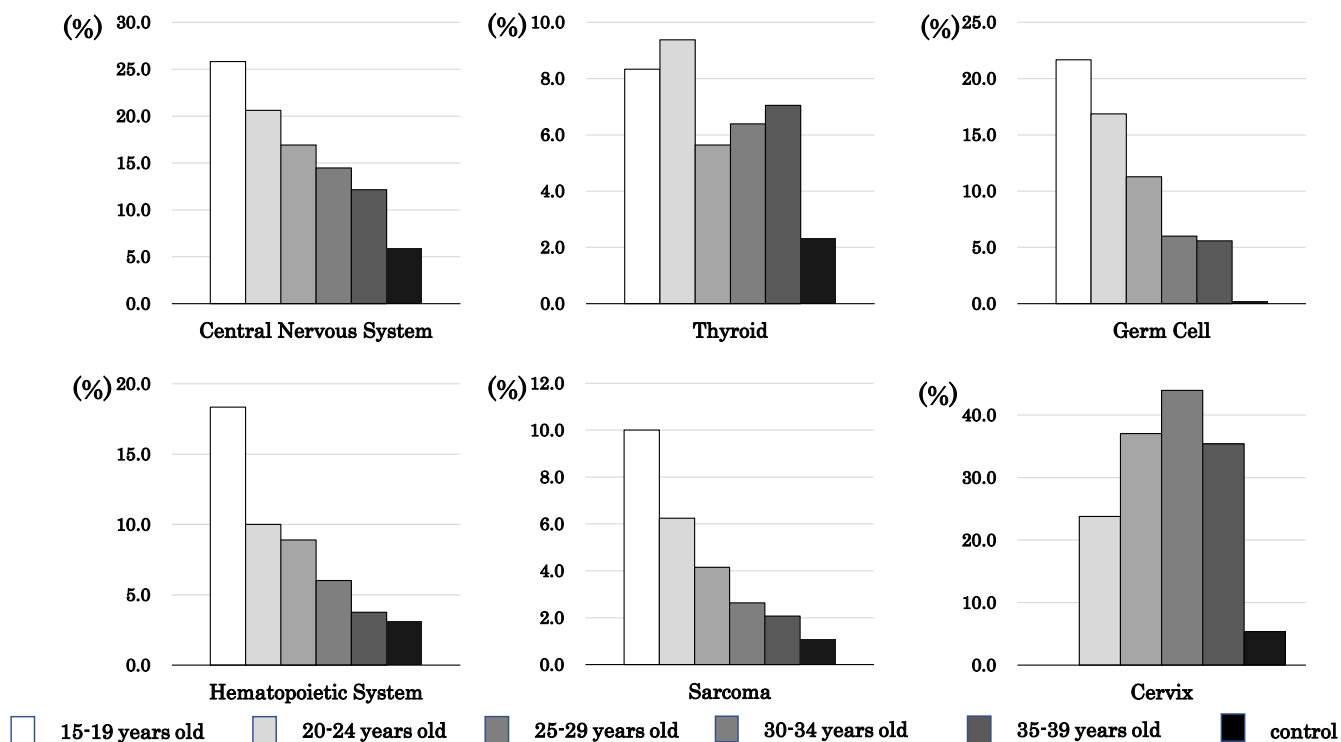
	Germ cells		Sarcoma		Melanoma	
	No.	%	No.	%	No.	%
Obstetrics and Gynecology	25	14.8	1	1.5	0	0
Breast-Thyroid-Endocrine Surgery	0	0	1	1.5	0	0
Brain Surgery	18	10.7	9	13.4	1	7.7
Hematology	0	0	0	0	0	0
Urology	118	69.8	3	4.5	0	0
Radiation Oncology	3	1.8	18	26.9	2	15.4
Gastroenterology	0	0	4	6.0	0	0
Gastrointestinal Surgery	0	0	2	3.0	0	0
Dermatology	0	0	14	20.9	11	84.6
Otorhinolaryngology	0	0	3	4.5	0	0
Respiratory Medicine	0	0	0	0	0	0
Oral and Maxillofacial Surgery	0	0	2	3.0	0	0
Respiratory Surgery	2	1.2	1	1.5	0	0
Pediatrics	2	1.2	6	9.0	0	0
Orthopedic Surgery	0	0	11	16.4	0	0
Ophthalmology	0	0	1	1.5	1	7.7
Plastic and Reconstructive Surgery	0	0	5	7.5	0	0
Endocrinology and Metabolism	0	0	0	0	0	0
Not available	0	0	0	0	0	0
Infectious Disease Internal Medicine	0	0	2	3.0	0	0
Oncology	0	0	2	3.0	1	7.7
Total	169		67		13	

Table 9. Status of cancer screening (Comprehensive Survey of Living Conditions 2019)

	Cervix Uteri (%)	Gastric (%)	Lung (%)	Colorectal (%)
20-29 years old	25.7	4.4	17.2	6.3
30-39 years old	51.4	20.4	27.5	19.2
40 years and older	34.5	39.0	45.8	41.2

国民生活基礎調査 2019<sup>47</sup> より引用

Figure 1. Proportion of cancer types by 5-year age bands



AYA>Control パターンのがん腫について、全がん腫に占める各がん腫の割合を 5 歳階級毎に示した。中枢神経系腫瘍, 胚細胞腫瘍, 造血器腫瘍, 肉腫は 15-19 歳をピークとする直角三角形、子宮頸癌は 30-34 歳をピークとするドーム型を呈した。