

総括研究報告書

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学講座教授

研究要旨 わが国においては、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングが、諸外国に先駆けて1984年に全国的な規模で導入された。しかしながら、その有効性については十分な評価は実施されていない。そのため、国際的に有効性に関する問題点が指摘されており、グローバル・スタンダードとなる評価枠組みに基づき検討を行うことが緊急に求められている。そこで、NBスクリーニング（HPLC法）の効果を評価するために、全国15道府県を対象としてコホート研究を実施した。研究設計としては比較的強力な後ろ向きコホート研究を、また評価指標としてはNB死亡率の減少を用いた。その結果、スクリーニング受診者の死亡の相対危険は、非受診者に比べて0.48であり、その95%信頼区間も1を下回っていた。この結果は、現在、わが国で実施しているNBスクリーニングの効果が認められることを示唆している。この結果の頑健性を把握するために、さらに今後、いくつかの問題点について詳細な検討が必要と考えられる。

久繁哲徳

研究協力者

林邦彦（群馬大学医学部保健学科）、三笠洋明（徳島大学医学部衛生学）、山本圭子（埼玉県立小児医療センター）、大島明（大阪府立成人病センター）、武田武夫（国立療養所札幌南病院）、西基（札幌医科大学公衆衛生学）、林富（東北大学医学部小児外科学）、浅見直（新潟大学小児科学）、堀部敬三（名古屋大学小児科学）、沢田淳（京都府立医科大学小児科学）、太田茂（滋賀医科大学小児科学）、水田祥代（九州大学医学部小児外科学）、西平浩一（神奈川県立こども医

療センター）、川上哲夫（鳥取大学医学部小児科学）、百名伸之（琉球大学医学部小児科学）、馬淵理（兵庫県立こども病院）、檜山英三（広島大学医学部小児科学）、杉田憲一（獨協医科大学小児科学）

A. 研究目的

わが国においては、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングが、諸外国に先駆けて1984年に全国的な規模で導入された。しかしながら、その有効性については十分な評価は実施されていない^{1,2)}。そのため、国際的な

コンセンサス会議により有効性に関する問題点が指摘され³⁾、その後、カナダでの効力の高い前向きコホート研究⁴⁾により、有効性について否定的な結果が報告された。ただし、わが国のスクリーニングでは、検査法として、カナダのTLCに比べて有効性の高いHPLC法が用いられているため、有効性についてはまだ未検討の課題となっている²⁾。

その意味では、NBスクリーニングの有効性について、グローバル・スタンダードとなる評価枠組みに基づき検討を行うことが緊急に求められている。この問題に対応して、昨年度、重症心身障害研究「母子保健事業の評価」において、NBスクリーニングの有効性について系統的な吟味が行われた²⁾。とくに、評価基準については、グローバル・スタンダードの一つである米国予防サービス特別委員会⁵⁾の基準が用いられた。

上記報告では、批判的吟味の結果に基づき、わが国において、研究の質が高くしかも実現性の高いコホート研究により、NBスクリーニング評価を実施することが、政策上最も重要な課題であることが提言された²⁾。

こうしたNBスクリーニング評価を実施することにより、わが国の国民の健康と福祉へのスクリーニングの影響を明らかにすることができだけでなく、さらに国際的にも、先駆的なスクリーニングの試みについてその成否を諸外国に伝達することが可能となると考えられる。そこで、今回、わが国におけるNBスクリーニングの有効性について、コホート研究を実施した。

B. 研究方法

NBスクリーニングの効果 (effectiveness) の評価を行った。研究設計としては、無作為化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) が実施困難なため、それに次いで強力なコホート研究を用いた^{6,7)}。コホート研究については、短期間で実施可能な、

後ろ向き (retrospective) の研究設計とした。評価指標としては最終的健康結果であるNBの死亡率を用い、受診の有無別に比較検討を行った。

1) コホートの設定

スクリーニング評価の対象地域として、全国20道府県を用いた (北海道、宮城県、埼玉県、新潟県、石川県、愛知県、静岡県、三重県、滋賀県、京都府、大阪府、兵庫県、鳥取県、福岡県、佐賀県、長崎県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県、沖縄県)。ただし、今回の解析に当っては、上記の内の15地域に限定した。

コホートは、上記地域で出生し生後6ヶ月時に当該地域に在住している全小児とした。また、コホート設定の期間は、NBスクリーニングにHPLC法が導入された時点から1997年までとした。全てのコホート構成員は、生後6ヶ月を観察開始起点として累積され、動的コホート (dynamic cohort)^{6,7)}を形成するものとした。なお、追跡期間は8年間とした (ただし、今回の分析では、九州地区は4年間に限定した)。

2) 観察項目

1. スクリーニング介入

上記のコホートについて、上記地域で実施したNBスクリーニングの受診リストに記録のあるものを受診群とする。一方、地域の出生者から受診群を差し引いたものを非受診群とする。これらの情報について、一定の構造的調査票 (出生者数、受診者数、スクリーニング陽性者数・陰性者数など) に基づき、各地域毎に把握を行った。

2. 健康結果

NBスクリーニングの効果を評価するための指標としては、健康結果 (health outcome) を用いた。なお、健康結果には、最終的指標

であるNB死亡率を用いることとした。さらに、中間的指標であるNB発生率（病期別）についても、併せて検討を行ったが、この結果については別途報告する。

これらの情報を把握するために、NBの発生頻度およびその特徴（病期）、NBの死亡頻度について、構造的な調査票により把握を行った。なお、これらの情報については、その妥当性を検討するために、各地域において、小児特定慢性疾患、小児がん全国登録などの照合を行った。

3. 分析方法

上記のスクリーニング介入および健康結果の情報に基づき、スクリーニング受診群および非受診群について、それぞれ観察起点（生後6ヶ月）からの各単位時間におけるNB死亡（発生）率、およびそれらから得られるNB累積死亡（発生）率を算出して比較検討を行った。なお、NB死亡（発生）率の分母としては、それぞれの動的コホートの人・年（person years）6.7を用いた。

統計学的な解析として、それぞれの指標の点推定値と95%信頼区間^{6,7)}を求めた。また、受診群と非受診群との比較においては、相対危険（relative risk）（ハザード比）を指標とし、その点推定値と95%信頼区間を求めた。

4. 標本規模の推定とその根拠

今回の研究に当っては、前もって標本規模を推定し^{6,7)}、それに対応できるような対象者を把握できるように計画した。標本規模の推定する際の条件としては、 α =片側0.05、 β =0.3（検出力0.7）、スクリーニング受診者割合80%を設定した。この条件下で、非受診群に対する受診群のNB死亡の相対危険が0.40および0.60の場合、標本規模はそれぞれ、430万人・年、1200万人・年となる。本研究の予定総観察人・年は、1500万人・年と推定さ

れるため、スクリーニングの効果（NB死亡率の低下）は検出できるものと考えられた。

C. 研究結果

受診群のNBの死亡数と死亡率を、表1に示した。6ヵ月から1歳未満の観察人口が268万人と最も多く、観察期間との関連から、その後7歳の64万人まで減少していた。年齢別のNB死亡数は3歳が11例と最も多く、7歳の1例が最も少なかった。死亡率（10万人対）は、3歳が0.29と最も高く、1歳未満が0.07と最も低かった。累積死亡率は、4歳で1.24、8歳で1.84であった。

一方、非受診群のNBの死亡数と死亡率を表2に示した。6ヵ月から1歳未満の観察人口は46万人と最も多く、その後7歳の13万人まで減少していた。年齢別のNB死亡数は1、2歳で2例程度であった。死亡率（10万人対）は、2歳が0.38と最も高く、1歳未満他が0と最も低かった。累積死亡率は、4歳で2.37、8歳で3.95であった。

NB死亡率のスクリーニング受診の有無別比較（8歳まで追跡）を表3に示した。NB死亡率（10万人・年対）は、受診群で0.256、非受診群で0.530であった。死亡率の分母となる総人・年は、受診群で1250万、非受診群で230万であった。受診群の死亡率の相対危険は0.48であり、その信頼区間は1を下回っていた。

NB死亡率のスクリーニング受診の有無別比較（4歳まで追跡）を表4に示した。NB死亡率（10万人・年対）は、受診群で0.299、非受診群で0.654であった。死亡率の分母となる総人・年は、受診群で800万、非受診群で120万であった。受診群の死亡率の相対危険は0.46であり、その信頼区間は0.21から1.02であった。

D. 考察

現在までのNBスクリーニングの効果評価

については、とくに研究設計および評価指標に問題があり、スクリーニングの効果を十分に立証する根拠に乏しいことが指摘されていた(1, 2, 3)。したがって、研究の質の高い評価が緊急に求められている。わが国では、全国的な規模でスクリーニングが提供されているため、とくに重要な意味を持つ。

今回、比較的強力な研究設計である、後ろ向きコホート研究により、NBスクリーニング(HPLC法)によるNB死亡率の減少が示された。スクリーニング受診者の死亡の相対危険は、非受診者に比べて0.48であり、その95%信頼区間も1を下回っていた。研究設計において、相対危険が0.4-0.6の場合、必要標本数が430万-1200万人・年と推定したが、今回の観察標本数(1500万人・年)と観察相対危険から見て妥当であったと考えられる。

今回の結果は、わが国の過去の研究による推定とよく対応していた。例えば、北海道(札幌市)における後ろ向きコホート研究(8)では、相対危険が0.56と推定された。ただし、その値に有意差は認められず、スクリーニングもHPLC法とそれ以前の非HPLC方法の両方を含むものであった。また、近年の北海道における前後研究(9)では、スクリーニング導入前に対する導入後の死亡比は、0-4歳で0.31、1-4歳で0.17であることが示されている(後者のみ5%の有意差が認められている)。

国際的に注目されたカナダの評価研究(3)は、研究設計として、過去の研究の中で最も効力の高い、前向きコホート研究(地域別比較)を用いている。その結果、予後不良の年長児のNBの発生は抑制されず、スクリーニングの有効性については否定的であることが指摘された。ただし、カナダではスクリーニング検査法として、感度の劣る旧法(TLC)が用いられているが、この検査法を用いた場合、わが国の前後研究(9)でも効果が認められていない。

その意味では、今回の研究はHPLC法を用い

たNBスクリーニングに関する初めてのコホート研究である。しかも、その結果、現在わが国で実施されている新しい検査法(HPLC)によるスクリーニングの効果が示唆されたことは注目に値する。

ただし、今回の研究結果については、いくつかの問題点が残されており、今後、さらに検討を行う必要があるものと考えられる。

第一は、研究設計がコホート研究である点である。スクリーニング評価には、罹患し易さの偏り、先行期間の偏り、進行度の偏り、過剰診断の偏りが影響することが知られている(10)。今回は、コホート研究でしかも指標に集団全体のNB死亡率を用いているため、問題となるのは、選択の偏り(selection bias) (6, 7, 10)による最初の偏りの危険性である。スクリーニング受診行動が、NBの発生・死亡と何らかの関連を持つ可能性がある。この偏りを除外するには、RCTを実施する必要がある。ただし、NBについては、その危険要因も十分に把握されておらず、偏りとなるような受診行動は、必ずしも推定できない。また、何らかの攪乱要因(confounding variable) (6, 7, 10)が、NBの発生・死亡に影響を与えている可能性がある。

RCTは実現が極めて困難であるため、こうした偏りあるいは攪乱の影響を検討するために、スクリーニングの受診および非受診に関連する要因について、追跡調査をいくつかの地域で実施することが求められる。

第二は、対象者の追跡の問題である。今回、コホートを追跡しているが、追跡の妥当性については検証が困難である。というのも、NB症例については、居住地域が他府県へ移動した場合には、継続した情報が得られないからである。こうした問題は、住民移動の多い地域では影響が強いと考えられる。ただし、こうした追跡からの脱落・移動が、スクリーニング受診と関連して偏りとなるかどうかは不明である。しかしながら、今後、NB症例

の追跡率と受診との関連などを検討することが必要と考えられる。また、地域別に住民移動率と死亡率の関連などを検討して、不均一性があるかどうかを評価することも2次的な分析として役立つものと思われる。

なお、わが国全体を対象とした前向きコホート研究では、移動による脱落の問題については、ほとんどの部分を解消できるものと考えられる。

第三は、地域間の不均一性の問題である。今回の死亡率の相対危険については、コホート全体で算出している。しかしながら、その結果の信頼性という観点からは、バラツキは大きくなるものの、地域（ないし地区）別に比較検討することが、今後必要と考えられる。その分析により、不均一性（heterogeneity）が観察されない場合には、種々の偏りによる影響が少ないことが推定される。

第四は、対象者の規模の問題である。死亡率の相対危険の信頼区間は、死亡率の比の大きさとともに対象数に関連している。当初の研究計画では、全国20道府県が対象となっていたが、情報収集の関連から今回は15地域に限定した。また、一部の地域については追跡期間を短く設定した。したがって、今後、残りの地域および期間を含めた解析により、死亡率の信頼性については、安定性が増すものと考えられる。さらに、地域間の不均一性についても、より包括的な検討が可能と思われる。

第五は、効果の中間的指標の検討である。今回の分析では、最終的指標であるNB死亡率のみ検討を行った。ただし、最終的指標の死亡だけでなく、中間的指標であるNBの病期別発生率を評価することは、スクリーニングのNB死亡への影響の過程を理解する上で重要な情報を提供する。したがって、今後、死亡率と同様に発生率の解析を進める必要があるものと考えられる。

E. 結論

NBスクリーニング（HPLC法）の効果を評価するために、全国15道府県を対象としてコホート研究を実施した。研究設計としては比較的強力な後ろ向きコホート研究を、また評価指標としてはNB死亡率の減少を用いた。その結果、スクリーニング受診者の死亡の相対危険は、非受診者に比べて0.48であり、その95%信頼区間も1を下回っていた。この結果は、現在、わが国で実施しているNBスクリーニングの効果が認められることを示唆している。この結果の頑健性を把握するために、さらに今後、いくつかの問題点について詳細な検討が必要と考えられる。

F. 文献

- 1) 久繁哲徳：新生児スクリーニングの実施条件とインフォームド・コンセント，四国医誌，53:285-292, 1997
- 2) 久繁哲徳：神経芽細胞腫スクリーニングの評価，11-17，厚生省心身障害研究，母子保健事業の評価に関する研究，平成9年度研究報告書，1998
- 3) Murphy SB, et al: Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Lancet, 337:344-346, 1991
- 4) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma, Lancet, 348:1682-1687, 1996
- 5) US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd ed, William & Wilkins, New York, 1996
- 6) Rothman KJ: Modern epidemiology, Little Brown, Boston, 1986
- 7) Ahlbom A, et al: Introduction to modern epidemiology, 2nd ed, Epidem Resource Inc, Boston, 1990

- 8) Nishi M, et al: Mass screening and occurrence of neuroblastoma in Sapporo City, Screening, 2:99-104, 1993
- 9) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71:552-555, 1997
- 10) 久繁哲徳：臨床情報のチェックポイント，医歯薬出版，東京，1994

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hisashige A, Hayashi K, et al: Effectiveness of screening program for neuroblastoma in Japan, A retrospective cohort analysis, BMJ, 1999 (in preparation)

- 2) Hayashi K, Hisashige A, et al: A meta-analysis of retrospective cohort studies for neuroblastoma in Japan, Int J Technol Assess Healthcare, 1999 (in preparation)

2. 学会発表

- 1) Hisashige A, Hayashi K, et al: Effectiveness of screening program for neuroblastoma in Japan, A retrospective cohort analysis, 15th Meeting of Int Soc Technol Assess Healthcare, 1999 (in preparation)
- 2) 久繁哲徳，他：神経芽細胞腫スクリーニングの効果評価，日本衛生学会，1999（予定）

表1 神経芽細胞腫の死亡数と死亡率（スクリーニング受診群）

死亡年齢	死亡数	分母人口	死亡率	累積死亡率
1歳未満	2	2680501	0.07461	0.0746129
1.0～1.5	2	2535065	0.07889	0.1535063
1.5～2.0	3	2535065	0.11834	0.2718463
2.0～2.5	2	2243328	0.08915	0.3609993
2.5～3.0	4	2243328	0.17830	0.5393052
3.0～3.5	7	1917325	0.36509	0.9043952
3.5～4.0	4	1917325	0.20862	1.1130173
4.0～	2	1593286	0.12552	1.2385426
5.0～	3	1270678	0.23609	1.4746341
6.0～	2	953919	0.20966	1.6842925
7.0～8歳未満	1	641986	0.15576	1.8400565

死亡率：10万人対

表2 神経芽細胞腫の死亡数と死亡率（スクリーニング非受診群）

死亡年齢	死亡数	分母人口	死亡率	累積死亡率
1歳未満	0	459557	0	0
1.0～1.5	1	437464	0.22859	0.2285902
1.5～2.0	2	437464	0.45718	0.6857697
2.0～2.5	2	389933	0.51290	1.1986748
2.5～3.0	1	389933	0.25645	1.4551260
3.0～3.5	2	349401	0.57240	2.0275259
3.5～4.0	0	349401	0	2.0275259
4.0～	1	289963	0.34487	2.3723905
5.0～	2	243014	0.82299	3.1953688
6.0～	0	190214	0	3.1953688
7.0～8歳未満	1	133139	0.75109	3.9464395

死亡率：10万人対

表3 神経芽細胞腫死亡率のスクリーニング受診別比較（8歳までの追跡）

スクリーニング	死亡率（95%信頼区間）
受診群	0.256 (0.167－0.345)
非受診群	0.530 (0.230－0.830)
相対危険	0.483 (0.249－0.938)

総人・年：受診群：12495838，非受診群：2262970

死亡率：10万人・年対

表4 神経芽細胞腫死亡率のスクリーニング
受診別比較（4歳までの追跡）

スクリーニング	死亡率（95%信頼区間）
受診群	0.299 (0.179-0.418)
非受診群	0.654 (0.201-1.108)
相対危険	0.457 (0.205-1.016)

総人・年：受診群：8035969，非受診群：1222904
死亡率：10万人・年対