

総括研究報告書

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

－ 1. 死亡率を指標とした検討－

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 林 邦彦 群馬大学医学部保健学科助教授
三笠洋明 徳島大学医学部衛生学講師
評価班（研究協力者一覧を参照）を代表して

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25道府県を対象として後ろ向きコホート研究を実施した。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、未受診者に比べて0.55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、前向きコホート研究を始めとした検討を始めている。

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）、片野田（東京大学大学院医学研究科）、武田武夫（南郷医院）、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）

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、主に検査有効性についての検討が行なわれており、最終的な健康結果については、十分な評価が実施されていない^{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^{4,5}により、有効性について否定的な結果が報告された。こうした結果を受け、近年のコンセンサス会議⁶でも、NBスクリーニングを公衆衛生の政策としては支持しないと、結論づけられている。

しかしながら、カナダのスクリーニングでは、検査にTLC法が用いられているが、その

効果については、すでにわが国でも否定的な結果が出されている^{1, 2)}。現在、わが国のスクリーニングでは、正確性の高い検査であるHPLC法が用いられており、その効果も示唆されているが、まだ未検討の課題となっている^{1, 2)}。また、上記の会議についても、スクリーニングの効果に関する根拠については、疫学的な批判的吟味が十分に実施されていない。しかも、欧州における国別のNB発生率の比較では、スクリーニングを導入していない英国においては、発生率全体は低いものの、進行期NBの発生率は逆に高いことが報告されている⁷⁾。

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、一昨年度、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⁸⁾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⁾。とくに、国際的にも、人口基盤で広範囲なスクリーニングが実施されているのは、わが国のみである。

したがって、わが国の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ただけでなく、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⁸⁻¹⁰⁾。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25道府県を用いた (北海道、宮城県、栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県、石川県、愛知県、静岡県、三重県、滋賀県、京都府、鳥取県、広島県、山口県、香川県、徳島県、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)。

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) ^{9, 10)} を形成するものとした。なお、追跡期間は最大14年間とした。

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未受診群とする。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。なお、死亡者の受診の確認については、受診リストが63%、記憶が37%であった。

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。この情報を把握するために、上記のような構造的な調査票を用い把握を行った。死亡については、医療機関による死亡診断の確認が73%、その他のがん登録(小児がん、小児外科悪性腫瘍、地域がんなど)などが27%を占めていた。

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未受診群について、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) 9,10)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(9,10)を求めた。また、受診群と未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(9,10)、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、未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、1500万人年と想定したため、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た。

C. 研究結果

NB死亡率のスクリーニング受診の有無別比較を表1-1に示した。観察人年は、受診群が1952万、未受診群が334万であった。NB死亡率(10万人年対)は、受診群で0.246、未受診群で0.450であった。受診群の死亡率の相対危険は0.547であり、その信頼区間は1を下回っていた。

NB死亡率の相対危険の年齢別比較を表1-2に示した。観察総人年(受診および未受診群を総計)は、1歳未満が215万、1-4歳が1404万、5-7歳が531万であった。NB死亡率(10万人年対)は、1歳未満では、受診群が0.108、未受診群が0.334、相対危険は0.324であった。また、1-4歳では、受診群が0.282、未受診群が0.498、相対危険は0.567であった。5-7歳では、受診群が0.222、未受診群が0.374、相対危険は0.593であった。相対危険はいずれも有意差は認められなかった。

NBの累積死亡割合を経年的に図1-1に示した。累積死亡割合は、受診群と未受診群の間で、2歳までに差が拡大し、4歳まで一定の差が継続していた。また、5歳で差がさらに拡大し、その後再びその差が継続することが認められた。

NB死亡率の相対危険の地域別比較を表1-3に示した。観察総人年は、九州が643万と最も多く、東北が57万と最も少なかった。NB死亡率(10万人年対)は、受診群では、東北が最も高く0.798であり、九州が最も低く0.111であった。一方、未受診群では、中

部が0.853と最も高く、東北を含め3地区が最も低く0.0であった。受診群の死亡率の相対危険は、計算不可能な3地区を除くと、中部が0.320と最も低く、北海道が0.794と最も高かった。

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)}。しかしながら、既存情報の批判的吟味は、必ずしも十分に行なわれておらず、実現可能性の高い評価方法は明確に提案されていない^{4,6)}。

また、近年、有効性に否定的な結果を示した、カナダにおける評価は、前向きコホート研究であるが、地域別比較であり、受診の有無による個人別比較ではない。また、対照地区では癌登録のデータが中心となっている。しかも、検査法は旧来の方法であり、新しい検査方法を用いたスクリーニングの有効性を評価したものではない。

わが国では、国際的にも新しい検査方法を用いた広範囲なスクリーニングが導入されており、事後的とはいえ、有効性の評価が、唯一実施可能な国と言えよう。したがって、わが国において、研究の質の高い評価を実施することが、緊急に求められている。

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、未受診者に比べて0.547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(2300万人年)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¹¹⁾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¹²⁾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^{4,5)}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¹²⁾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、後ろ向きのコホート研究設計であり、偏りの関与など、いくつかの問題点が残されており、今後、さらに多角的な検討を行う必要があるものと考えられる。

第一は、研究設計に起因する問題点である。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¹³⁾。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)^{9,10,13)}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) (9, 10, 13) 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行動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を計画している。

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。ただし、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。なお、今回は、半数近くの道府県を対象としているため、その中の移動については調整が可能であった。

しかしながら、今後、NB症例の追跡状況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、影響性を評価することも2次的な分析として役立つものと思われる。なお、現在実施している、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、死亡率の相対危険を地域別に比較したが、3地区では未受診群の死亡率が0であり、相対危険の算出ができなかった。また、計算可能であった地域では、0.32から0.79までのバラツキが認められた。東北および北陸については、コホートの総人年が小さく、未受診

群はその1/8程度であるため、偶然の影響が大きいと考えられる。一方、中四国は、比較的総人年は大きいため、偶然とともに、それ以外の要因も影響していることが推測される。とくに情報の信頼性が問題と考えられ、不均一性 (heterogeneity) への影響についての検討が必要と思われる。

第四は、効果の中間的指標の検討である。本報告では、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。この結果については、同様な研究および分析方法により検討を行っており、別途報告を行った。その結果、早期NB発生の相対危険は、1歳未満で9.56と極めて高くなるが、その後急速に低下し1を下回った。また、進行期NB発生でも、同様に、1歳未満で1.756と高くなるが、その後急速に低下し1を下回っていた。この結果は、スクリーニングによりNBの早期発見が行われており、良性腫瘍の過剰診断が認められるものの、進行期NBの早期治療により死亡率が低下することを示唆す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25道府県を対象として後ろ向きコホート研究を実施した。評価指標としてはNB死亡率を用いた。その結果、スクリーニング受診者のNB死亡の相対危険は、未受診者に比べて0.548と有意な低下が認められた。相対危険の低下はいずれの年齢階層でも共通して認められた。地域別のNB死亡の相対危険では、バラツキが認められ、偶然性および信頼性など、多角的な検討が必要と考えられた。これらの結果は、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。ただし、偏

りや地域差も含め、さらにこの結果の頑健性について、多角的な検討が必要と考えられる。

F. 文献

- 1) 久繁哲徳：神経芽細胞腫スクリーニングのリスク・ベネフィット評価とインフォームド・コンセント，小児がん，36:18-23,1999
- 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) Woods WG, et al: The effect of neuroblastoma screening on population based mortality, Med Pediatr Oncol, 31: 249-250,1998
- 6) Philip T, et al: Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening, Med Pediatr Oncol, 33:357-359, 1999
- 7) Powell JE, et al: Neuroblastoma in Europe. differences in the pattern of disease in the UK, Lancet, 352:682-687, 1998
- 8) US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd ed, William & Wilkins, New York, 1996
- 9) Rothman KJ: Modern epidemiology, Little Brown, Boston, 1986
- 10) Ahlbom A, et al: Introduction to modern epidemiology, 2nd ed, Epidem Resource Inc, Boston, 1990
- 11) Nishi M, et al: Mass screening and occurrence of neuroblastoma in Sapporo City, Screening, 2:99-104,1993
- 12) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71:552-555,1997
- 13) 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

表1-1 神経芽細胞腫死亡率のスクリーニング受診別比較

スクリーニング	人年 (万)	死亡率 (95%信頼区間) (10万人年対)
受診群	1952	0.246 (0.176-0.315)
非受診群	334	0.450 (0.222-0.677)
相対危険		0.547 (0.306-0.976)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表1-2 神経芽細胞腫死亡率の相対危険 (年齢別比較)

年齢階層	総人年 (万)	受診 死亡率 (10万人年対)	未受診 死亡率 (10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)
1歳未満	215	0.108	0.334	0.324 (0.029-3.576)
1-4歳	1404	0.282	0.498	0.567 (0.280-1.148)
5-7歳	531	0.222	0.374	0.593 (0.163-2.155)

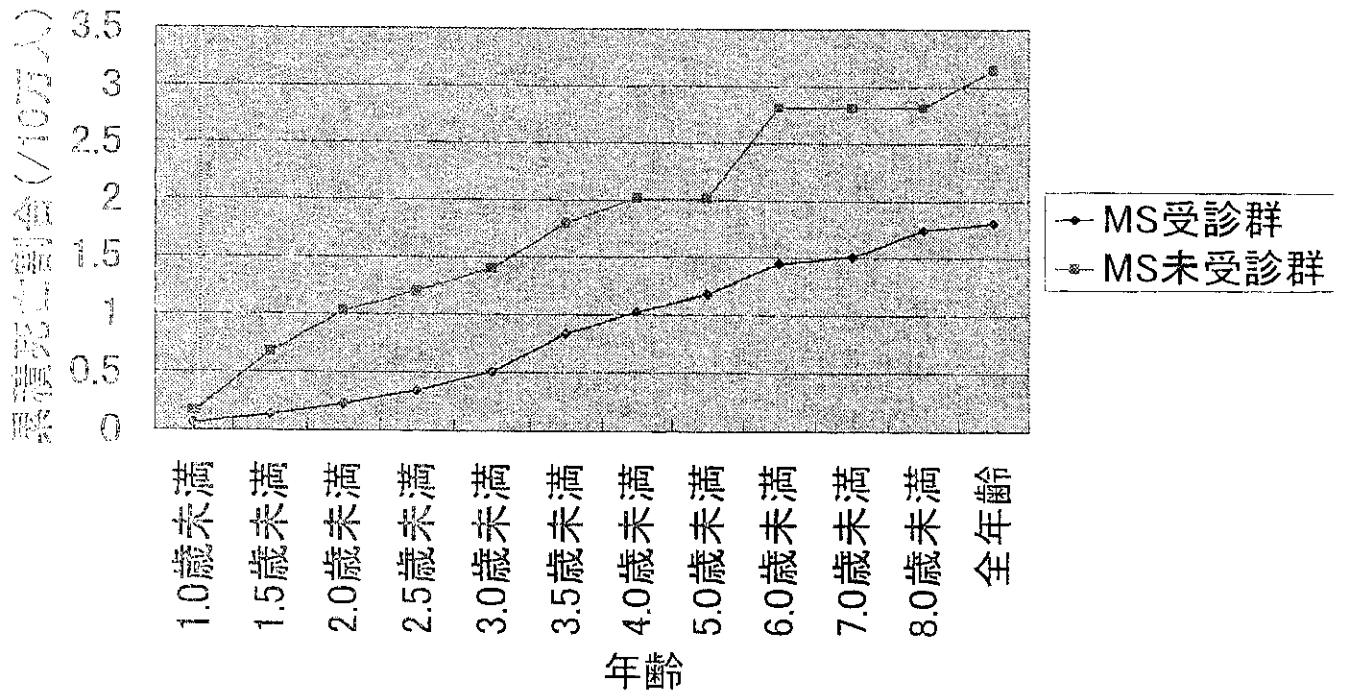
相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表1-3 神経芽細胞腫死亡率の相対危険 (地域別比較)

地区	総人年 (万)	受診 死亡率 (10万人年対)	未受診 死亡率 (10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)
北海道	324	0.297	0.373	0.794 (0.169-3.741)
東北	57	0.798	0	NA
関東	350	0.291	0.742	0.392 (0.106-1.447)
北陸	108	0.199	0	NA
中部	436	0.273	0.853	0.320 (0.116-0.881)
近畿	123	0.279	0.646	0.432 (0.045-4.152)
中四国	245	0.291	0	NA
九州	643	0.111	0.297	0.373 (0.093-1.492)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

図1-1 累積死亡割合推移



神経芽細胞腫スクリーニングの評価

－ 2. 発生率を指標とした検討－

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 林 邦彦 群馬大学医学部保健学科助教授
三笠洋明 徳島大学医学部衛生学講師
評価班（研究協力者一覧を参照）を代表して

研究要旨 神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングの効果を疫学的に評価するため、全国25道府県を対象に後向きコホート研究を実施した。評価指標として、最終的指標であるNB死亡率と、中間的指標である発生率の2種類を用いた。NB発生率を指標とした分析により、スクリーニング受診者のNB発生の相対危険（95%信頼区間）は、早期NB（I, II, IVs）では、1歳未満で9.564と有意な増加が認められた。一方、進行期NB（III, IV）では、1歳未満では高くなるが、1-4歳で0.399と有意な低下が認められた。これらの結果は、NBスクリーニングによる早期発見・早期治療の効果を示唆するものであり、死亡率を指標とした分析結果の妥当性を支持するものと考えられた。

A. 目的

わが国で全国的に実施されているNBスクリーニングは、根拠となる疫学的評価が十分に確立していない。今までに、発生率や死亡率を指標として数多くの評価が数多く実施されてきたが、それら研究設計には大きな問題点があることが指摘されている^{1,2)}。例えば、効力の高い研究設計が用いられていないこと、観察対象となる集団の定義があいまいであること、また発生頻度の低い観察事象を検出できる標本規模が確保されていないことなどがあげられる。

こうした問題点に対応するために、カナダで地域単位のコホート研究が実施されたが³⁾、スクリーニングに検査有効性の低いTLC法（thin-layer chromatography）が用いられているため⁴⁾、わが国のHPLC法（high-performance liquid chromatography）を用いたスクリーニングについては、課題は未解決である。その意味では、緊急な検討が求められている。

そこで、今回、上記の問題に対応したスクリーニングの効果を評価するために、後ろ向きコホートを設定しNBの発生および死亡に

ついて検討を行なった。本研究では、その内、発生率を指標にした疫学的検討の結果を報告する。

B. 研究方法

全国25道府県において、HPLC法導入以降の新生児のコホートを後ろ向きに定義し、NBスクリーニングの受診の有無と、NBの発生との関連について検討を行なった^{5,6)}。調査対象地域において、出生およびスクリーニング受診状況については、「NB瘍スクリーニング評価のための後ろ向きコホート研究・コホート調査票」を、NB患者の発生、転帰確認などは、「NBスクリーニング評価のための後ろ向きコホート研究・症例データ調査票」を用いて、地域（8地域に分割）担当者が調査を行った。

1) 対象コホート

対象は、HPLC法導入以降1997年12月までに、生後6ヶ月に対象道府県（表2-1）に在住している全小児と定義した。操作的には、HPLC法導入年（年の途中から導入した場合は、

その翌年)から1997年に、対象道府県で出生した小児を対象コホートとした。これらのうち、生後6ヶ月前にNBと診断されたものを除き、生後6ヶ月を観察開始起点とし累積した動的コホートを設定した。そして、その後のNBの新規発生頻度を、マス・スクリーニング受診群と未受診群とで比較することとした。対象コホートにおける発生の観察は1997年末までとし、発生例についてその時点での転帰を確認した。

2) 対象の規模

対象の25道府県は、全国47都道府県の出生数(1997年)のほぼ半数を占めている。今回の研究の事前に行なった必要標本数の計算(5, 6)は、発生頻度の少ないNB死亡を指標として算出した。したがって、発生頻度の比較的大きなNB発生を指標とした予測は行なわなかった。ちなみに、死亡を評価項目とした計算結果では、ハザード比が0.6(マス・スクリーニングによりNB死亡が40%減少)、未受診者割合が20%、追跡期間が4歳まで、 α =片側0.05の仮定のもと、検出力($=1-\beta$)が0.9では2300万人-年、0.7では1200万人-年が必要最小観察人年であった。また、同様の条件のもと累積死亡比を0.6と仮定した場合、検出力が0.9では500万人、0.7では300万人が必要最小観察人数と算出された。

3) 調査項目

地域担当者が、対象道府県別にHPLC法導入後の各年ごとに、出生数、スクリーニング受診者数(受診者リストの人数)、未受診者数(出生数から受診者数を減じた数)を、「コホート調査票」にて調査した。また、受診者のうち、スクリーニング陽性例数、NB確認例数もあわせて調査した。

NBの発生については、患者の背景(生年月日、性別、診断時住所、出生地、医療機関、発生の情報源など)、6ヶ月スクリーニング

(受診・未受診、スクリーニングについての情報源、受診日、尿中VMA、尿中HVA、受診地、二次スクリーニングの有無など)、NBの発生・診断・転帰(診断日、診断の契機、病期、転帰、死亡日もしくは生存最終確認日、死亡地、死因など)を、地域担当者が「症例データ調査票」に記入し、研究事務局(徳島大学医学部衛生学)へ報告した。

NB発生の診断は、地域担当者の医療機関および関連医療機関の臨床情報によるものが43%、医療機関と小児特定慢性疾患、小児がん全国登録、小児外科悪性腫瘍登録、地域がん登録など他のデータ・ベースとを併合したものが29%であった。また、小児特定慢性疾患、小児がん全国登録、小児外科悪性腫瘍登録、地域がん登録などのデータ・ベースのみによるものが28%であった。また、発生症例のスクリーニング受診の有無の確認方法は、受診者リストが74%、その他(本人や家族の記憶など)が24%であった。

4) 統計解析法

観察人-年の算出においては各年の出生はすべて年央で生じたと仮定し、発生率を算出した。また、北海道および東北地区では、2回目のスクリーニング(札幌市は14ヶ月、仙台市以外の宮城県は18ヶ月)を実施していたため、2次スクリーニング開始以降の出生コホートは解析から除外した。報告された各症例の診断時病期分類に基づき、進行期(stage III, IV)と早期(stage I, II, IVs)の発生率を算出した。そして、スクリーニング受診群と未受診群との間で発生率を比較するために、未受診群に対する受診群の相対危険(発生率比)を求めた。いずれの場合も、点推定値およびその95%信頼区間を算出した。

なお、発生症例の内、対象地域および対象出生コホート外の例(ただし、他府県のコホートの例であっても、本研究に参加した府県であればそのコホートに算入した)、出生地

域が不明の例，2回スクリーニング実施の出生コホートの例，出生後6ヶ月未満に発見された例，報告が重複した例，スクリーニング受診が不明の例，スクリーニング受診が生後10ヶ月以上の例などを除いた。

C. 研究結果

解析対象となったNB発生症例は768であった。総観察人-年は，2286万人-年（1歳未満：215万人-年，1歳-4歳：1405万人-年，5歳-7歳：531万人-年，8歳以上：136万人-年）であった。そのうち，スクリーニング受診群は1952万人-年，未受診群は334万人-年であり，総観察人-年に占める受診群の割合は85%であった。

1) NB発生率と相対危険の年齢別比較

総観察2286万人-年中に発生したNBは768例であり，発生率は3.36（10万人-年対）であった。年齢別の発生率は，1歳未満で29.0，1-4歳で0.95，5-7歳で0.19，8歳以上で0.074であった。

スクリーニング受診群のNB発生の相対危険を表2-2に示した。1歳未満では4.88と有意に高かったが，その後発生率は半分以下に低下していた。とくに1-4歳では，0.45と有意な低下が認められた。

2) NB発生率と相対危険の年齢別病期別比較

受診群のNB発生の相対危険は，表2-3に示すように，早期NB（I, II, IVs）では，1歳未満で9.56と有意に高かったが，1歳以降では1を下回っていた。一方，進行期NB（III, IV）では，1歳未満では1.76と高い傾向を示していたが，1歳以降では1を下回り，とくに1-4歳では0.41と有意な低下が認められた。また，IV期NBでは，全年齢で相対危険は1を下回り，1-4歳では有意な低下が認められた。

3) 進行NB発生の相対危険の地域別比較

進行NB（III, IV）発生の受診群の相対危険について，地域別に比較した結果を表2-4に示した。観察人-年が小さく，相対危険の算出が困難な地域が認められたが，それ以外の地域では，関東を除きいずれも1歳未満では，1を上回っていたが，いずれも有意性は認められなかった。一方，1-4歳では，中四国を除き，他の5地域はいずれも1を下回っており，その内3地域で有意性が認められた。

D. 考察

今回の研究では，従来のように，地域全体におけるNBの発生頻度や発生率を間接的・2次的に推定するのではなく，出生コホート（およびスクリーニング受診の有無）を定義するとともに，NB発生について，構造化した調査票を共通して用い情報の収集を行った。その結果，1歳未満の早期NBの相対危険の有意な増加と，逆に，1-4歳の進行期NBの相対危険の有意な低下が認められた。この結果は，別途報告したように，スクリーニングにより死亡率の低下が認められた結果7)を支持するものと考えられる。

わが国の特定の地域の年次別比較（HPLC法スクリーニング導入）により，発生率が1-4歳で減少することが示唆されていたが8)，今回の結果は，それとよく一致していた。一方，国際的に注目されたカナダの評価研究3)では，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は認められなかった。この研究は，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）を用いているが，スクリーニング検査法は，有効性の劣る旧法（TLC）であり，HPLC法によるスクリーニングの効果については適用できない。しかも，TLC法を用いた場合，わが国の前後研究8)でも効果が認められない

ことが示唆されており、カナダの研究結果と一致している。その意味では、今回の研究はHPLC法スクリーニングに関する初めてのコホート研究であり、年長児における進行NBの発生を抑制することが示唆された。

今回の研究においては、偏りや偶然を回避する上で、いくつかの利点がある。一つは、事前に予測した必要標本規模を確保しており、偶然を除外する上で、十分な検出力を持っていることである。また、共通の方法と調査票により、コホート設定、NB症例の把握、受診の有無の検討が行なわれている。その意味では、地域間もしくは症例間で、情報の質に一定のバラツキが存在するものの、情報の偏りを制限する上で、改善が認められるものと考えられる。

また、対象地域は全国出生数の半数をカバーしており、対象者の移動による選択の偏りを補正することが可能となっている。つまり、今回の調査対象地域であれば、生後6ヶ月以降の道府県間の移動も捕捉することができるため、スクリーニング受診地（未受診の場合は生後6ヶ月時の所在地）と医療機関所在地の違いより起こり得る偏り、とくに診断後や発症後の受診行動によって生ずる偏りを防ぐことが、相対的に可能となったものと考えられる。例えば、近年の大都市のがん登録による評価⁹⁾では、スクリーニングの効果が明確には示されなかったが、上記に示したような人口の移動が激しいため、大きな偏りが影響していることが指摘されている¹⁰⁾。ただし、こうした偏りを取り除くためには、わが国全体を対象としたコホート研究が必要と考えられる。

なお、今回の研究結果については、研究設計に起因する、他の偏りの関与など、いくつかの問題点が残されており、今後、さらに多角的な検討を行う必要があるものと考えられる。例えば、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¹¹⁾。コホート研究でしかも指標にNB発生を用いた検討では、これらの偏りを除外することは困難である。ただし、死亡を指標とした場合、後3者については軽減することができ、別途の報告⁸⁾で、死亡率の減少が示されたことは、これらの偏りの影響は少ないことが予想される。ただし、最初の偏りの危険性については、RCTにより防ぐことが望ましいが、実現が極めて困難であるため、こうした偏りの影響を間接的に検討するために、スクリーニング受診行動に関連する要因について、別途、追跡調査を地域で実施することが望ましい。

さらに、地域間の結果の不均一性の問題である。今回、発生率の相対危険に地域別にバラツキが認められた。その多くは、標本数の規模による偶然性の影響が大きいと考えられる。ただし、それ以外の要因も影響していることが推測されるため、地域における情報の質の検討などが、さらに必要と思われる。

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25道府県を対象として後ろ向きコホート研究を実施した。評価指標としてはNB発生率を用いた。その結果、NB発生の相対危険は、早期NBでは、1歳未満では9.564と有意な増加が認められた。一方、進行期NBでは、相対危険は1-4歳で有意な低下が認められた。これらの結果は、スクリーニングにより早期発見が行なわれ、早期治療により健康改善が認められることを示唆しており、NB死亡を指標とした分析結果を支持するものであった。ただし、地域別の比較結果では、バラツキが認められ、偶然性を中心とした多角的な検討が必要と考えられた。

F. 文献

1) 久繁哲徳：神経芽細胞腫スクリーニング

のリスク・ベネフィット評価とインフォームド・コンセント, 小児がん, 36:18-23, 1999

2) Goodman SN: Neuroblastoma screening data -An epidemiologic analysis, AJDC, 145: 1415-1422, 1991

3) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet 348: 1682-1687, 1996

4) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma by HPLC and by non-HPLC, Oncol Rep, 5:1399-1402, 1998

5) 林邦彦, 久繁哲徳: 「神経芽細胞腫スクリーニング評価のための17道府県後向きコホート研究」研究計画書, 1998.

6) 林邦彦, 久繁哲徳, 三笠洋明: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価の研究設計. 平成9年度厚生省心身障害研究: 母子保健事業の

評価に関する研究報告書, 88-92, 1998

7) 久繁哲徳, 他: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価, 1. 死亡率を指標とした検討, 平成11年度厚生科学研究: 子供家庭総合研究, 総括研究報告書, 2000

8) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71:552-555, 1997

9) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, et al: Effects of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan, Can Causes Control 9(1): 631-636, 1998

10) 西基: 神経芽腫マス・スクリーニング, 疫学調査のシグナルとノイズ, 日本マス・スクリーニング学会誌, 10, 2000 (印刷中)

表2-1 対象地域とその出生数（1997年）

地域	道府県
北海道	北海道
東北	宮城県, 栃木県, 群馬県
関東	埼玉県
北陸	新潟県, 石川県
中部	愛知県, 静岡県
近畿	三重県, 滋賀県, 京都府
中四国	鳥取県, 広島県, 山口県, 徳島県, 香川県
九州	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

総出生数 : 58,1394 (49%)
 全国出生数 : 119,1665

厚生省「人口動態統計平成9年」

表2-2 神経芽細胞腫発生率の相対危険（年齢別比較）

年齢階層	総年 人 (万)	受診 発生率 (10万人年対)	未受診 発生率 (10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)
1歳未満	215	32.592	6.680	4.879 (3.125-7.618)
1-4歳	1404	0.814	1.793	0.454 (0.310-0.665)
5-7歳	531	0.155	0.374	0.476 (0.107-1.605)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表2-3 神経芽細胞腫発生率の相対危険（年齢別病期別比較）

年齢階層	受診 発生率 (10万人年対)	未受診 発生率 (10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)
早期 (I, II, IVs)			
1歳未満	25.554	2.672	9.564 (4.755-19.237)
1-4歳	0.258	0.398	0.646 (0.297-1.406)
5-7歳	0	0	NA
進行期 (III, IV)			
1歳未満	7.038	4.008	1.756 (0.972-3.172)
1-4歳	0.557	1.394	0.399 (0.257-0.620)
5-7歳	0.155	0.374	0.415 (0.107-1.605)
IV期			
1歳未満	1.949	2.338	0.834 (0.371-1.873)
1-4歳	0.357	1.046	0.342 (0.202-0.576)
5-7歳	0.155	0.249	0.623 (0.129-2.997)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表2-4 進行期神経芽細胞腫発生率の相対危険（地域別比較）

地区	総人年（万）		相対危険（95%信頼区間）
北海道	324	1歳未満	3.65 (0.49-27.2)
		1-4歳	0.45 (0.12-1.73)
		5-7歳	0.59 (0.06-5.70)
東北	57	1歳未満	NA
		1-4歳	NA
		5-7歳	NA
関東	350	1歳未満	0.57 (0.22-1.49)
		1-4歳	0.42 (0.12-1.54)
		5-7歳	NA
北陸	108	1歳未満	NA
		1-4歳	NA
		5-7歳	0.08 (0.01-1.31)
中部	436	1歳未満	1.18 (0.46-3.03)
		1-4歳	0.39 (0.18-0.82)
		5-7歳	NA
近畿	123	1歳未満	NA
		1-4歳	0.03 (0.01-0.31)
		5-7歳	0.0
中四国	245	1歳未満	NA
		1-4歳	1.85 (0.24~14.4)
		5-7歳	NA
九州	643	1歳未満	1.48 (0.53-4.19)
		1-4歳	0.27 (0.08-0.97)
		5-7歳	NA

相対危険＝スクリーニング受診群／スクリーニング未受診群

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

－ 3. 人口動態統計から見た神経芽細胞腫死亡（平成7－9年）の動向－

主任研究者 久繁哲徳 徳島大学医学部衛生学教授
研究協力者 林 邦彦 群馬大学医学部保健学科助教授
三笠洋明 徳島大学医学部衛生学講師
山本圭子 埼玉県立小児医療センター副総長

研究要旨 現在、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングの効果について、全国新生児を対象とした前向き研究を実施中である。その中間的解析として、わが国におけるNB死亡の動向（平成7年1月1日から平成9年12月31日）を、人口動態統計死亡票に基づき検討した。その結果、同定されたNBによる死亡は、平成7年に67例、平成8年に61例、平成9年に64例であった。この3年間に於ける年齢別の平均死亡率（10万人対）は、1歳未満で0.422、1－4歳で0.471、5－9歳で0.405、10－14歳で0.114であった。過去の報告と比較すると、1－4歳で死亡率の減少傾向が認められた。

A. 目的

NBスクリーニングの効果の評価するために、全国的規模の後向きコホート研究を実施したが、死亡率の減少とともに、進行期NBの減少が認められ、その効果が示唆された。現在、さらにこれらの結果の頑健性を検討するために、全国の新生児を対象とした前向き研究を実施している。この研究の基礎として、わが国におけるNB死亡の頻度に関する疫学的評価を行った。

疾患の発生や死亡の動向を把握することは、危険要因の解明や予防対策の立案を検討する上で、もっとも基礎的な情報と考えられる。NBについても、人口動態統計（vital statistics）を利用した発生頻度や死亡頻度の年次推移が、カナダ¹）、デンマーク²）、欧州³）など諸外国から報告されている。

発生頻度が極めて小さいNBの死亡を把握する上では、人口動態統計の死亡票を利用し、全国的な規模の評価が適切な方法と考えられる。過去に、人口動態統計によるNB死亡の動向について、昭和54年から平成4年まで検討が試みられている⁴）。そこで、今回、前向きコホートの評価期間の中で、検討が可能で

あった平成7年－9年の期間について、NB死亡の動向を検討した。

B. 研究方法

平成7年、8年、9年の人口動態統計調査・死亡票を対象とした。人口動態統計の死因は、国際疾病分類（ICD-10）に基づき分類されおり、死因として「神経芽細胞腫」を直接コードから選び出すことは出来ない。そのため、死亡時年齢が20歳未満のものうち、以下の部位の悪性新生物が原死因符号となっているものを選び出した。

- ① 心臓、後隔及び胸膜の境界部病巣（C38.1, C38.2, C38.8）,
- ② 末梢神経及び自律神経系（C47.0～C47.9）,
- ③ 後腹膜及び腹膜（C48.0, C48.1, C48.2, C48.8）,
- ④ 副腎（C74.1, C74.9）,
- ⑤ その他及び部位不明（C76.0-C76.8）

そして、選び出された死亡票の「死亡の原因」（I.（ア）直接死因、（イ）（ウ）（エ））：それぞれ前項の原因、II. I欄に影響を及ぼした傷病名等）、手術「部位及び主要所

見」，解剖「主要所見」から，NBによる死亡を同定した。そして，各年の年央年齢別人口（平成7年は第18回生命表，平成8年および9年は簡易生命表を用いた）から，年齢階層別にNB死亡率を算出するとともに，その経年変化を過去の調査結果⁴⁾と比較検討した。なお，人口動態統計の使用転写は，総務庁の指定統計調査調査票使用許可のもと，厚生省大臣官房統計情報部において行われた。

C. 研究結果

人口動態統計において，20歳未満の死亡のうち，原死因符号が前述の分類コードに該当するものは，平成7年は86件，平成8年は89件，平成9年は80件であった。このうち，「死亡の原因」欄，「手術部位及び主要所見」欄，「解剖主要所見」欄などから，NBによる死亡と同定されたものは，平成7年に67件，平成8年に61件，平成9年に64件であった。このうち，海外における死亡2件（平成7年に1件，平成9年に1件）が含まれていた。

同定されたNBの死亡について，死亡時の年齢階級別の死亡数を表3-1に示した。3年間のNB死亡は，0歳で15件，1-4歳で67件，5-9歳で77件，10-14歳で25件であり，15歳以上でも8件認められた。性別は，男児119件，女児73件であり，男児が62%と割合が多かった。

人口10万人対の死亡頻度を表3-2に示した。3年間の平均死亡率は，0歳で0.422，1-4歳で0.471，5-9歳で0.405，10-14歳で0.114であった。

昭和54年から平成9年までのNB死亡率の経年変化を，図3-1に示した。0歳では，観察人数が少ないため年次の変動が大きく，一定の傾向を把握するのは困難であった。一方，1-4歳では，死亡率は，1984年前後に境に減少する傾向が認められた。また，5-9歳，10-14歳では，死亡率に大きな変化は認められなかった。

D. 考察

現在，NBスクリーニングの効果を評価するために，全国的な前向きコホート研究を実施している。その中間解析として，人口動態統計によるNB死亡の動向を検討した。以前実施された，月本ら⁴⁾の報告と比較検討すると，1-4歳のNBの死亡率は，スクリーニングの導入時期である1984年ごろから減少傾向を示していることが認められた。

こうした減少は，医療状況の変化とも関連しているため，スクリーニングと関連づけるのは危険である。ただし，カナダ¹⁾における1-4歳におけるNB死亡率（人口10万人対）は，0.8-1.0と報告している。この値は，わが国のNBスクリーニング全国導入時期の死亡率とはほぼ一致している。また，欧州では³⁾，4歳までのNB累積死亡率が，フランスおよびドイツで3.0近くと報告されており，今回の結果とよく一致していた。これらの国では，児童の系統的な健康チェックが実施され，NBスクリーニング評価の試みが行われているためと考えられる³⁾。しかしながら，こうした検討が行われていないイギリスでは，死亡率がこれらの国の2倍近い値を示しており，スクリーニングの効果について，再評価が必要であることが指摘されている³⁾。

その意味では，今回の結果は，NBスクリーニングの死亡への影響を示唆するものと言えるかもしれない。例えば，わが国における小児外科悪性腫瘍の登録データの分析⁵⁾では，スクリーニング導入前後で，未受診のNB患者の病期別の生存率に改善が認められるが，とくに進行期NBでは，その程度が軽度であることを示している。しかしながら，こうした要因を含めて，スクリーニングの効果を評価することは，時系列的な検討では基本的に困難と考えられる。その意味では，現在進行中の前向き研究により，スクリーニングの効果を疫学的に評価することが不可欠と考えら

れる。

E. 結論

現在、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングの効果について、全国新生児を対象とした前向き研究を実施中である。その中間的解析として、わが国におけるNB死亡の動向（平成7年から平成9年）を、人口動態統計死亡票に基づき検討した。その結果、年齢別の平均死亡率（10万人対）は、1歳未満で0.422、1-4歳で0.471、5-9歳で0.405、10-14歳で0.114であった。過去の報告と比較すると、1-4歳で死亡率の減少傾向が認められた。

F. 文献

- 1) Gao RN, Levy IG, Woods WG, et al.: Incidence and mortality of neuroblastoma in Canada compared with other childhood cancers, *Can Causes Control* 8: 745-754, 1997
- 2) Carlsen NLT: Epidemiological investigations on neuroblastomas in Denmark 1943- 1980, *Br J Can*, 54: 977-988, 1986
- 3) Powell JE, et al: Neuroblastoma in Europe: difference in the pattern of disease in the UK, *Lancet*, 352:682-687, 1998
- 4) 月本一郎, 埴嘉之: 人口動態調査票より見た我が国の神経芽細胞腫死亡の実態（分担研究：マス・スクリーニングのテクノロジーアセスメントに関する研究）。平成5年度厚

生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」報告書, 123-125, 1994

- 5) 水田祥代, 他: 神経芽腫マスキングの治療効果判定に影響を与える因子, 久繁哲徳: 平成9年度厚生省心身障害研究: 母子保健事業の評価に関する研究, 84-87, 1998

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*, (in preparation)
- 2) Hayashi K, Hisashige A, et al: Study design for the evaluation of neuroblastoma screening, *Int J Epidemiol* (in preparation)
- 3) 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, 17th Meeting of Int Soc Technol Assess Healthcare, 2001 (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, 2001 (予定)

表3-1 神経芽細胞腫の死亡件数

死亡時年齢	H7年	H8年	H9年	計
0歳	5	2	8	15
1-4歳	25	18	24	67
5-9歳	26	31	20	77
10-14歳	8	9	8	25
15歳以上	3	1	4	8
総計	67	61	64	192
男(%)	63	56	67	62

表3-2 神経芽細胞腫の年齢階級別死亡率(人口10万対)

年齢	H7年	H8年	H9年	平均
0歳	0.423	0.169	0.673	0.422
1-4歳	0.524	0.308	0.509	0.471
5-9歳	0.400	0.490	0.323	0.405
10-14歳	0.108	0.124	0.112	0.114

図3-1 年齢階級別神経芽細胞腫死亡率

