

厚生科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

平成12年度研究報告書

平成13年 3 月

主任研究者 久 繁 哲 徳

目次

I. 総括研究報告

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

1. 全国前向きコホート研究による検討293
(中間解析結果)
2. 人口動態統計死亡票からみた301
神経芽細胞腫の死亡の動向

久繁 哲徳

II. 研究成果の刊行に関する一覧表308

III. 研究成果の刊行物・別刷

IV. 総合研究報告326

厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

総括研究報告書

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

1. 全国前向きコホート研究による検討 (中間解析結果)

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
	片野田耕太	東京大学大学院医学系研究科
	武田康久	山梨医科大学公衆衛生学助教授

(研究協力機関:厚生省児童家庭局母子保健課、厚生省大臣官房統計情報部)

研究要旨 神経芽細胞腫(以下、NB)スクリーニングの効果について、前年度、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。その結果、スクリーニング受診者では、NB死亡の相対危険の低下とともに、進行期NB発生の相対危険の低下が認められた。本研究においては、上記の結果を検証するために、全ての都道府県を対象とした前向きコホート研究を実施した。本研究では、平成 7 年以降に生まれた全国新生児を対象としており、現在、進行中であるが、平成 11 年現在における中間解析を行った。確定できた総観察人年は 954 万人年であり、NB死亡は受診者群が 15、未受診者群が 9、受診確認中が 7 であった。6 か月以降におけるNBの死亡率は、受診者群で 0.181/10 万人年(95%信頼区間 0.089~0.272)、未受診群で 0.727/10 万人年(0.252~1.202)であった。受診群の未受診群に対するNB死亡の相対危険(死亡率比)は、0.249(0.109~0.568)であった。なお、現在受診の有無を確認中である 7 例について、全て受診者と仮定した保守的な条件下でも、相対危険は 0.381(0.176~0.824)と有意な低下が認められた。この結果は、後ろ向きコホート研究の結果を支持するものであり、わが国におけるNBスクリーニングの効果を示唆している。今後、当初の研究計画に基づき、継続して評価を進めることが求められる。

A. 研究目的

NBは、小児の固形腫瘍では脳腫瘍に次いで頻度が高い重要な疾患である。わが国では諸外国に先駆けて、生後 6 か月の乳児を対象としたNBスクリーニングが、1984 年に全国規模で導入された。またその後、1990 年頃には、スクリーニング検査として TLC 法に替わり、有効性の優れた HPLC 法が利用されるようになった。

NBスクリーニングの導入後、その有効性については、主に検査を中心として評価が進められ、健康結果を指標とした効果(effectiveness)については、必ずしも十分な検討が行なわれて来なかった。こうした状況に対して、国際的なコンセンサス会議が開催され、有効性の根拠について問題点が多角的に指摘された 1)。その後、TLC 法を用いたスクリーニングについて、

北米で前向きコホート研究 (Quebec Neuroblastoma Screening Project) 2), 3)が実施されたが、進行期NBの減少が認められず、有効性に否定的な結果が報告された。そのため、最近のコンセンサス会議 4)では、NBスクリーニングを公衆衛生の政策として実施することは支持しないことが勧告されている。しかしながら、この会議は公式的な合意形成の方法論が用いられていないため、その質については問題が残されている。また、新しい検査である HPLC 法を用いたスクリーニングについては、その有効性については未検討なまま残された課題となっている。

NBは、発生・死亡の頻度は小さいため、そのスクリーニングの効果を評価するためには、きわめて大きな対象集団が必要とされる。しかも効力の高い評価を行なうためには、無作為化比較試験が望ましいが、こうした大規模な集団について実施することは極めて困難であり、国際的にも実施されていない。

その意味では、NBスクリーニングの評価を行なう上では、地域的にスクリーニングの実施の有無別に比較するか、個別の対象者について受診の有無別に比較することが、次善の評価方法として挙げられる。また、実行可能性も高いものと考えられる。両者の方法については、それぞれ短所・長所があるため、どちらが望ましいかは一概には言えない。したがって、評価する地域の状況に応じて、より適切な方法を選択することが求められる。北米における評価は前者の方法を採用したものであるが、スクリーニング導入前に行なう評価にとっては、実施可能性が高く、適切であると考えられる。一方、わが国のようにすでに全国的に導入されている場合にはこの研究設計は不可能であり、スクリーニングの受診の有無別に比較する後者の研究法が望ましい。全国的にスクリーニングが普及していることが、こうした方法による評価を可能とする条

件をもたらしているとも言えよう。

そこで、わが国の状況に対応し、しかも比較的効力の高い観察的疫学研究として、コホート研究を用い、HPLC 法を用いた NB スクリーニングの効果について検討を行いたいと考えた。コホート研究としては、前向きと後ろ向きの2種類があるが、今回の研究では、偏りの危険性はあるものの、迅速な評価が可能な後ろ向き研究を実施し、それに引き続き、偏りの危険性の低い前向き研究を実施することとした。

前年度には、全国 25 道府県を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した結果 5), 6)、未受診群に対する受診群のNB死亡の相対危険は 0.547 (95%信頼区間: 0.306~0.976)と統計学的に有意に低いことが認められた。また、進行期NB(病期ⅢおよびⅣ)の発生も、1~4歳の相対危険は、0.339 (95%信頼区間: 0.257~0.620)と有意に減少していた。この後ろ向き研究は、標本規模を考慮した大規模集団を対象として用い、スクリーニング(HPLC法)の有効性を検討した初めての試みである。

この研究により、わが国のNBスクリーニングの効果が示唆されたが、対象外地域との転入・転出、対象地域外の受診・受療、スクリーニング受診の有無やNBの発生・死亡の確認方法のバラツキなどの問題により、偏りないし攪乱の影響を考慮することが求められた。そこで、こうした問題を改善するために、全国全ての地域、全ての乳児を対象に、前向きコホート研究を計画した。本研究は、厚生省児童家庭局母子保健課および大臣官房統計情報部の協力を得て、平成7年から開始されている。最終追跡観察時点を平成14年末までに設定しているが、今回は、平成11年12月31日までの中間時点における分析を実施し、その結果を報告した。

B. 研究方法

1) 対象集団および観察期間

対象コホートは、理論的には、平成7年以降において、スクリーニング対象年齢である全都道府県の生後6か月の全小児、しかもNBが未発生のもので定義した。ただし、操作的には、平成7年1月1日以降にわが国で生まれた新生児を観察対象集団とし、生後6か月を観察起点とし追跡観察期間を累積する動的コホートを形成した(図1)。なお、生後6か月以前に、スクリーニング以外の方法でNBが発見された小児(6か月既発症児)は、コホート・メンバーから除くものとした。観察期間の算出においては、同一年の出生コホート・メンバーはすべて年央に出生し、追跡観察期間はその6か月後から開始したものとした。出生コホート・メンバー数は、厚生省人口動態統計(出生)から把握した。

2) 対象集団における受診・未受診数の把握

各年の出生コホートにおける受診群の数は、年度ごとにスクリーニング受診者リストに基づいて、NB検査実施主体(都道府県・政令市・特別区)から厚生省児童家庭局母子保健課へ報告される受診者数によった。また、各年度の出生数からスクリーニング受診者数を引いた数を、未受診者群の数とした。

3) 神経芽細胞腫患者同定とスクリーニング受診

厚生省児童家庭局母子保健課において、小児慢性特定疾患(悪性新生物)医療意見書、およびNBスクリーニング検査陽性者の予後調査から、NB患者とそのスクリーニング受診の有無を確認した。

4) 神経芽細胞腫の死亡の同定

人口動態統計調査・死亡票により、平成7年1月1日以降、わが国で発生したNBの死亡を把握した(現時点では、平成

7年1月1日～平成11年12月31日の5年間)。死亡時年齢が20歳未満で、原死因符号が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)の悪性新生物であるものを選び出した。選び出された死亡票において、「死亡の原因」、手術「部位及び主要所見」、解剖「主要所見」の記述から、「神経芽細胞腫」による死亡を同定した。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

1) 追跡観察人年

追跡観察された人年は、平成7年生コホート414万人年、平成8年生コホートで301万人年、平成9年生コホートで179万人年、平成10年生コホートで60万人年であり、総観察人年は954万人年であった(表1)。

本研究計画時に算出した必要最小サンプル・サイズは、相対死亡危険 $=0.6$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ の仮定のもと、2,328万人年($\beta=0.3$ とすれば1,214万人年)⁷⁾であり、4歳12か月までの追跡観察により観察人年を満たすためには、平成14年末までの追跡観察が必要となる。なお、平成14年末までの追跡観察による総観察人年は、2,572万人年と算定されている。

2) 神経芽細胞腫瘍による死亡

平成7年～平成11年生コホートにおける、平成11年12月31日までのNBによる死亡は56件であった。このうち、確定観察対象期間外の死亡(観察期間を超えた時点での死亡)が5件、生後6か月までの

死亡例が 15 件、また 6 か月までの臨床発見例が 5 件であった。これらの例は、スクリーニング効果検証のための解析対象から除外した。

各出生コホートごとに、年齢別の死亡件数をみると、平成 7 年生コホートでは、6 か月～1 歳未満で 1 件、1 歳で 8 件、2 歳で 7 件、3 歳で 4 件であった。平成 8 年生コホートでは、6 か月～1 歳未満で 0 件、1 歳で 4 件、2 歳で 5 件であった。平成 9 年生コホートでは、6 か月～1 歳未満で 0 件、1 歳で 2 件、また、平成 10 年生コホートでは、6 か月～1 歳未満で 0 件であった(表 2)。

3) 受診・未受診群別の神経芽細胞腫の死亡比較

スクリーニング受診者群と未受診者群別に、上記の NB 死亡をみると、受診者群の死亡が 15 件(6 か月～1 歳未満で 0 件、1 歳で 5 件、2 歳で 9 件、3 歳で 1 件)、未受診者群の死亡が 9 件(6 か月～1 歳未満で 1 件、1 歳で 5 件、2 歳で 1 件、3 歳で 2 件)、受診確認中の例が 7 件(6 か月～1 歳未満で 0 件、1 歳で 4 件、2 歳で 2 件、3 歳で 1 件)であった(表 2)。

生後 6 か月以降における NB 瘍の死亡率は、受診者群で 0.181/10 万人年(95%信頼区間 0.089～0.272)、未受診群で 0.727/10 万人年(0.252～1.202)であった。受診群の未受診群に対する死亡の相対危険(死亡率比)は、0.249(0.109～0.568)であり、現在受診の有無を確認中である 7 例がすべて受診していたと仮定した場合(保守的な条件)、0.381(0.176～0.824)であった(表 3)。

また、1 歳～3 歳 11 か月における死亡率は、受診群で 0.241/10 万人年(0.119～0.363)、未受診者群では 0.865/10 万人年(0.266～1.465)であった。なお、6 か月～1 歳の死亡は、未受診群における 1 例のみであり、死亡率および相対危

険の算出は行わなかった。

D. 考察

米国予防サービス特別委員会(USPSTF)の基準では、スクリーニングの効果評価のための研究設計としては、無作為比較試験(randomized controlled trial, RCT)が最も効力が高いとされている。その意味では、NB スクリーニングにおいても RCT の実施が望まれる。しかしながら、NB のような死亡率・発生率の低い疾患については、RCT の実施可能性は極めて限定されている。しかも、近年の検討では、非 RCT の有効性が見直しが進んでおり、必ずしも RCT のみに焦点を当てる必要の無いことが指摘されてきている。

わが国では、NB スクリーニングがすでに全国規模で実施されており、個人別ないし地域別の RCT の実施は困難である。また、RCT 実施の資源(人、物、時間、費用)を整えることにも大きな制限が伴う。したがって、NB スクリーニング評価には、こうした RCT の利害得失を考慮した次善の戦略の検討が求められる。理論的には RCT に比べて相対的に効力は劣るものの、比較的質が高く、実施可能性が高い研究設計としては、コホート研究(cohort study)が利用可能である。

とくに、NB スクリーニングは、一般的には実施されていない検査法を一回のみ(あるいはまれに 2 回)用いるものであり、介入の情報としては偏りや攪乱が少ないものである。しかも、NB の発生原因は、疫学的な検討によりいくつかの要因が推定されているものの、相対危険は低く、確定されていない。その意味では、スクリーニングの利用に対してこうした要因が偏りとして作用する可能性は比較的低いと考えられる。

以上のような背景から、わが国の HPLC 法によるスクリーニングの効果を評価するために、コホート研究を計画した。前年度には、全国 25 道府県を対象とした後向きコ

ホート研究を実施した 5), 6)。その結果、未受診群に対する受診群のNB死亡の相対危険は 0.55、また進行期NB(病期ⅢおよびⅣ)の発生も相対危険は 0.34 と有意に減少していることが認められた。この結果は、わが国のNBスクリーニングの効果を示唆するものである。しかしながら、対象者の地域間移動の危険性を始めとするいくつかの問題が存在しているため、偏りないし攪乱の影響を考慮することが求められた。ただし、理論的には、これらの問題が differential に働くとは必ずしも考えられなかった。

想定される問題を改善するために、全国全ての地域、全ての乳児を対象に、前向きコホート研究を引き続き実施した。研究設計では、必要最低観察人年を 2,328 万人年 7) と設定している。今回、後ろ向き研究の結果と比較するために中間解析を実施したが、総観察人年は 954 万人年であり、安定した結論を得るためには、今後の継続的な追跡評価が必要と考えられる。

本中間解析の結果で、比較的観察人年が大きく、前回の結果と比較可能なのは、1~3歳におけるNB死亡率である。受診者群は 0.241/10 万人年、未受診群は 0.865/10 万人年、相対危険が 0.28 であった。一方、後ろ向き研究では、1~4歳のNB死亡率は、受診群 0.282/10 万人年、未受診群 0.498/10 万人年、相対危険が 0.32 であった。したがって、両者の結果は、ほぼ同様の値を示していると考えられる。なお、今回、未受診群の死亡率が高めの値を示していたが、未受診群の死亡率は比較の変動が大きい、観察期間が短いこと、死亡例の把握が高いことなどが上げられる。死亡例の把握と偏りとの関連を考慮すると、後向き研究では未受診群の死亡率が過小評価され、それにもないスクリーニングの効果が過小評価された可能性も考えられる。いずれにしても、

これらの点は、今後の追跡観察により、最終的な結論が得られるものと考えられる。

D. 結論

神経芽細胞腫スクリーニングの効果について評価するために、全ての都道府県を対象とした前向きコホート研究を実施した。本研究は、現在、進行中であるが、平成 11 年現在における中間解析を行い、前年度の後ろ向き研究の結果と比較した。その結果は、つぎの通りであった。

1) 平成 11 年末現在、確定できた観察人年は、954 万人年であった。明確な結論を得る上では、計画時の標本規模を参照すると、今後、2~3 年の継続追跡観察が必要と考えられた。

2) 観察中に把握されたNBの死亡は、受診者群 15 件、未受診者群 9 件、受診確認中が 7 件であった。受診の有無が確定した死亡例に基づき、生後 6 か月以降のNB死亡率(95%信頼区間)を算出すると、受診者群が 0.181/10 万人年(0.089~0.272)、未受診群が 0.727/10 万人年(0.252~1.202)であった。

3) 受診群の未受診群に対する死亡の相対危険(95%信頼区間)は、0.249(0.109~0.568)と有意な低下が認められた。また、保守的な条件として、受診の有無を確認中の 7 例について、すべて受診と仮定すると、相対危険は 0.381(0.176~0.824)とやや高くなるものの、有意な低下が引き続き認められた。

今回の結果は、後ろ向きコホート研究の結果を支持するものであり、わが国におけるNBスクリーニングの効果を示唆している。今後、当初の研究計画に基づき、継続して評価を進めることが求められる。

D. 文献

- 1) Murphy SB, et al: Do children benefit from mass screening for neuroblastoma ? Lancet, 337: 344-346, 1991.
- 2) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet, 348: 1682-1687, 1996.
- 3) Woods WG, et al: The effect of neuroblastoma screening on population based mortality. Med Pediatr Oncol, 31: 249-250, 1998.
- 4) Philip T, et al: Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening. Med Pediatr Oncol, 33: 357-359, 1999.
- 5) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明：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－. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)平成11年度総括報告書, 2000.
- 6) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明：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－. 厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)平成11年度総括報告書, 2000.
- 7) 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.

図1. 全国前向き動的コホートの設定 (●→ 生後6か月からの実観察期間)

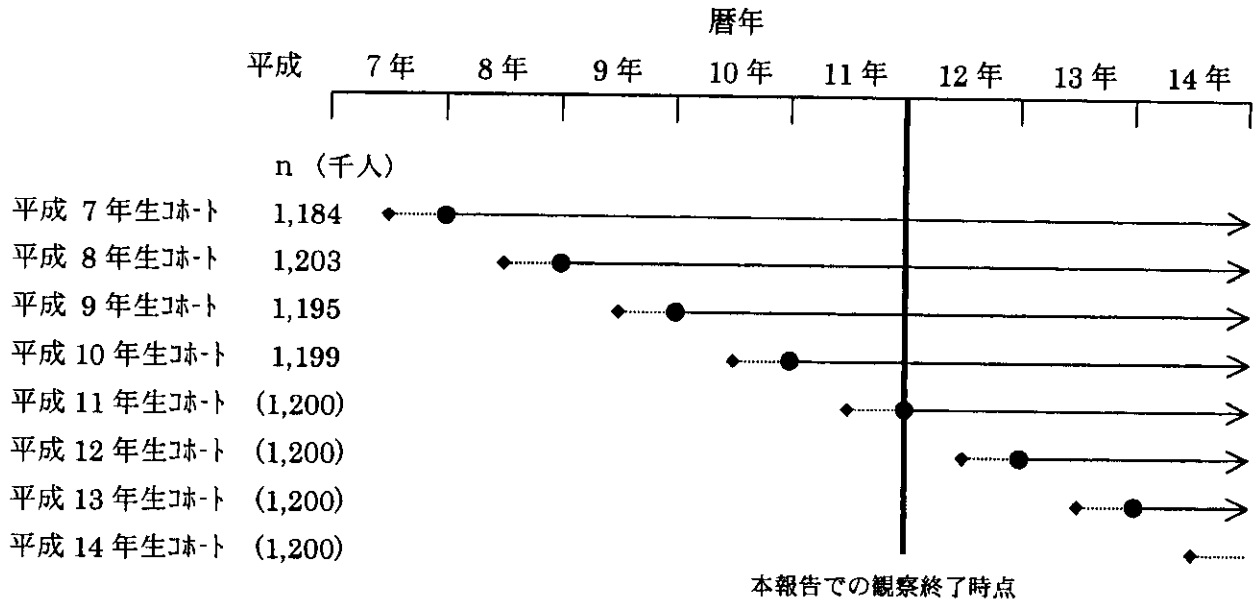


表1. 出生コホート別出生数と追跡観察人年

(受診群, 未受診群)

	出生数 (千人)	追跡観察人年 (万人年)	
		平成11年12月31日 までの死亡	平成14年12月31日 までの死亡*
平成7年生	1,184	414 (365, 49)	533
平成8年生	1,203	301 (258, 43)	541
平成9年生	1,195	179 (156, 24)	538
平成10年生	1,199	60 (52, 8)	420
平成11年生	1,200	.	300
平成12年生	1,200	.	180
平成13年生	1,200	.	60
平成14年生	1,200	.	.
計		954 万人年	2,572 万人年

* : 4歳11か月までの追跡観察

表2. 出生コホートごとの神経芽細胞死亡件数 (受診群, 未受診群, 受診確認中)

	6か月～1歳 未満	1歳	2歳	3歳
平成7年生	1 (0, 1, 0)	8 (4, 3, 1)	7 (5, 1, 1)	4 (1, 2, 1)
平成8年生	0 (0, 0, 0)	4 (1, 2, 1)	5 (4, 0, 1)	—
平成9年生	0 (0, 0, 0)	2 (0, 0, 2)	—	—
平成10年生	0 (0, 0, 0)	—	—	—
計	1 (0, 1, 0)	14 (5, 5, 4)	12 (9, 1, 2)	4 (1, 2, 1)

表3. スクリーニング受診有無別の神経芽細胞腫死亡率

	総人年 (万人年)	死亡率 (95%信頼区間) (/10万人年)	相対死亡危険 受診/未受診	相対死亡危険 確認中が受診と仮定
6か月以降の全観察期間				
受診群	830	0.181 (0.089~0.272)	0.249 (0.109~0.568)	0.381 (0.176~0.824)
未受診群	124	0.727 (0.252~1.202)	—	—
1歳～3歳				
受診群	623	0.241 (0.119~0.363)	0.278 (0.118~0.656)	0.408 (0.182~0.917)
未受診群	92	0.865 (0.266~1.465)	—	—

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

2. 人口動態統計死亡票からみた

神経芽細胞腫の死亡の動向

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
	片野田耕太	東京大学大学院医学系研究科
	荒川 愛	群馬大学医学部保健学科
	山本圭子	埼玉県立こども医療センター長
	西 基	札幌医科大学公衆衛生学講師
	武田武夫	南郷病院

研究要旨 神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングの効果については、現在、全国新生児を対象とした前向きコホート研究による評価を進めている。この研究の一環として、わが国のNB死亡頻度の動向を、1993年～1999年の7年間の人口動態統計死亡票に基づき検討した。その結果、NB死亡数は、最近5年間では、各年それぞれ、67例、62例、63例、47例、49例認められた。この5年間の年齢階級別の平均死亡率（人口10万人年対）は、1歳未満で0.371、1～4歳で0.418、5～9歳で0.375、10～14歳で0.107であった。また、1980年以降のNB死亡率の経年変化を年齢階級別にみると、1～4歳で明らかな減少傾向が認められ、1歳未満でも軽度の減少が認められた。一方、小児悪性腫瘍の中で頻度の多い、白血病と中枢神経系悪性新生物について、同様に、1980年以降の死亡率の変化を人口動態統計から検討すると、白血病では全ての年齢階級で減少傾向が認められたが、中枢神経系悪性腫瘍ではいずれの年齢階級でも減少傾向は認められなかった。以上の結果は、わが国のNBスクリーニングの導入経過や背景因子とも関連しており、コホート研究の結果とも対応していた。

A. 研究目的

わが国では、早期発見と早期治療によりNB死亡を減少させることを目的として、生後6か月の乳児を対象に、尿中腫瘍マーカーVMAおよびHVAを利用したNBスクリーニングが、1984年に全国規模で導入された。また、1990年前後からは、尿中腫瘍マーカーの測定に、TLC法に替わり、より正確性の高いHPLC法が用いられるようになった。

しかしながら、世界に先駆けて全国規模で導入されたこのスクリーニング

については、有効性については導入前に評価が行なわれておらず、また導入後の評価も質的な問題が多く、多くの論議を呼んでいる。そのため、現在、わが国におけるスクリーニングの効果の評価するために、全国前向きコホート研究を実施している。

こうした評価と平行して、NB死亡の経年変化を検討することは、NB死亡の基礎的情報を得るだけでなく、スクリーニングの影響についても間接的な評価を行なうことが可能となると考

えられる。また、そうした検討には、NBのように死亡発生頻度が極めて小さな疾患においては、全国規模の人口動態統計を利用することが不可欠となる。人口動態統計を利用したNBの発生頻度や死亡頻度の年次推移の検討は、すでにカナダ 1)、デンマーク 2)、欧州 3)など諸外国から報告されている。また、わが国においても、人口動態統計によるNB死亡率の検討が、1979年から1992年まで行われている 4,5)。今回は、それに引き続き1999年までの期間についてNB死亡の動向を検討した。

B. 研究方法

1993年1月1日～1999年12月31日の7年間ににおける人口動態統計調査・死亡票を対象とした。死亡統計での悪性新生物の分類は、わが国のみならず、国際疾病分類ICDなど世界的にも部位別分類が主として用いられている。そのため、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できない。そこで、死亡時年齢が20歳未満のもののうち、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まず選び出した。ただし、()内はICD-10コード番号。

- 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)

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、「神経芽細胞腫」による死亡を同定した。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。

以上により把握された死亡データに基づき、経年的な年齢階層別の死亡率を算出した。その算出に用いた年齢別人口数は、1980年、1985年、1990年、1995年は国勢調査の確定数、他の年次は総理府統計局推計の「全国年齢別人口の推計数」である。

また、上記の期間の分析結果と、月本らの報告した1980年から1992年までの年齢別NB死亡数 4,5)とを接続して、1980年から1999年までの死亡率の経時的変化についても検討を行なった。

さらに、NB死亡率の年次変化と比較するために、白血病および中枢神経系悪性新生物については、人口動態統計「性・年齢(5歳階級)・死因(簡単分類)別死亡数」をもとに、白血病(ICD-9: 36, ICD-10: 02119)、中枢神経系の悪性新生物(ICD-9: 191, 192, ICD-10: C70～C72)の死亡率を算出した。

C. 研究結果

1) 神経芽細胞腫による死亡

人口動態統計死亡票から同定された20歳未満のNBによる死亡の数は、最近5年間(1995年～1999年)で、それぞれ67件、62件、63件、47件、49件であった。そのうち、海外での死亡例が2件含まれていた(1995年1件、1997年1件)。この5年間における死亡時年齢別死亡数は、0歳で22件、1～4歳で99件、5～9歳で117件、10

～14歳で38件、15～19歳で12件であった(表1)。

また、同期間の年齢別死亡率(対人口10万人年)の平均は、0歳で0.371、1～4歳で0.418、5～9歳で0.375、10～14歳で0.107、15～19歳で0.030と、1～4歳でもっとも高く、年齢が進むに従い低くなっていた。

1980年から1999年までのNBの年齢階級別死亡率の年次推移を、図1に示した。また併せて、全国スクリーニング導入時期、HPLC法への移行時期とともに、全国スクリーニング受診率の推移を図示した。1～4歳では、1980年代半ばまでは、他の年齢階層に比べて死亡率が高かったが、その後(スクリーニング導入時期と対応して)、急速に低下が認められ、大きな差は無くなっていた。また0歳では、他の年齢階層に比べ人口規模が4～5分の1と小さいため、死亡率の変動が大きいのが、1980年代半ばより低下が認められる。その他の年齢階層では、大きな変動は認められなかった。

1980年から5年間ごとに(1980～1984年、1985～1989年、1990～1994年、1995～1999年)死亡率の平均値を算出し、その推移をみると、1～4歳で、0.968、0.702、0.535、0.418と一貫して減少傾向が認められた。また0歳では0.514、0.391、0.249、0.371と、1980年代後半に低下し、その後、一定の状態を保っていた。一方、5～9歳では0.374、0.350、0.350、0.375、10～14歳では0.055、0.097、0.075、0.107と大きな変化は認められなかった。

2) 白血病および中枢神経系悪性新生物

1980年から1998年までの、小児における白血病による死亡率、中枢神経系悪性新生物の死亡率の年次推移を、

図2および図3に示した。白血病においては、0歳では変動が大きかったが、それ以外の全ての年齢階級において、死亡率が、2.5前後(1980年代前半)から逡減し、現在では1.0前後にまで低下している。

一方、脳腫瘍を主とする中枢神経系悪性新生物では、いずれの年齢階級においても大きなバラツキを示すとともに、死亡率の減少傾向は認められなかった。

D. 考察

NBの死亡率の経年変化とその特徴を検討することは、保健医療上の対策を検討する上で、最も基礎的な情報と考えられる。NBスクリーニングについても、実施の優先順位の設定、スクリーニングの影響評価など、多様な情報が得られる。Powellら³⁾は、欧州におけるNB発生率および死亡率の経年変化を、国別に比較検討を行っている。その結果、英国における年長児のNB高死亡率は、小児科領域の保健医療システムの問題に起因することが示唆され、スクリーニングを含めた今後の改革が指摘されている。また、Gaoら¹⁾は、カナダにおいて、乳幼児の全癌およびNB死亡率を、1982から1991の間を前後半の2つに分けて検討を行っている。その結果、全癌では20%近く死亡率の減少が認められるのに比べて、NBではほとんど変化が認められなかったことを指摘している。

一方、わが国においては、人口動態統計によるNB死亡率の検討が1979年から1987年まで実施されている⁴⁾。その結果、1985年から死亡率の減少が認められ、NBスクリーニングの影響であることが推定されている。ただし、こうした死亡率の変化は多くの要因が影響すると考えられること、またスク

リーニングの効果についても不確実であることから 1)、今後の検討課題と考えられる。例えば、英国では、NB スクリーニングは導入されていないが、1980年代前半のNB死亡率は1970年代後半に比べて30%近く減少している6)。ただし、1980年代後半には、逆に再上昇が認められ、こうした変化が説明困難であると指摘されている。

今回の研究では、観察期間をさらに延長して検討を行なった結果、1~4歳では20年間に渡りNB死亡率の低下傾向が継続しており、死亡率が60%近く低下していることが認められた。この結果は、スクリーニングの影響が最も反映され易い年齢階層にのみ認められ、他の年齢階層では認められなかったこと、スクリーニングの普及経過と対応していることから、スクリーニングの効果を想定することは必ずしも不適切でないことを意味している。

ただし、こうした死亡率の変化については、危険要因、予防対策、治療管理などさまざまな要因が影響すると考えられるため、慎重な検討が求められる。そうした点から、NB死亡率の変化を見ると、白血病および中枢神経系悪性新生物とは大きく異なった特徴が示されている。まず、これら3疾患については、危険要因が必ずしも明確にされていないため、1次予防は確立されていない。つぎに、2次予防については、NBのみが早期発見に利用可能な検査が開発されている。その意味では、死亡率の変化治療管理が重要な要因として注目される。白血病は、癌の中でも、1970年代以降の治療の技術革新により顕著な成果が認められた例外的な疾患である7)。そのため、今回の結果が示すように、0歳を除きいずれの年齢階層においても継続的な死亡率の低下が認められている。ところが、

NBでは、白血病に比べて治療技術の改善は必ずしも顕著ではなく8)、しかも死亡率の改善は1~4歳に集中している点が大きく異なる。また、中枢神経系の悪性新生物では、予防および治療ともに、死亡率に影響を及ぼすような技術革新が認められず、それに対応して死亡率の変化も一定の傾向が示されなかった。

以上の検討から、NB死亡率の変化が、スクリーニングの導入と何らかの関連を示していることが推定される。ただし、こうした関連は、間接的な証拠を示すのみで、スクリーニングの効果については、適切な研究設計による評価を行なうことが求められる。その意味では、現在実施している後向きコホート研究(25道府県)8)および前向きコホート研究(全都道府県)9)の直接的な結果と対比して、それを支持するか否かを検討することが求められる。前者の結果では、NB死亡率の高い1~4歳で、受診群の死亡率は未受診群の57%に減少していることが示されている。また、後者の結果も、この結果とよく一致しており、1~3歳で、受診群の死亡率が未受診群の30%に減少していた。その意味では、今回示したNBの死亡率の年次推移は、これらの研究結果を支持するものと考えられる。

E. 結論

神経芽細胞腫スクリーニングの効果について、現在、全国新生児を対象とした前向きコホート研究を進めている。この研究の一環として、わが国のNB死亡率の年齢階層別経年変化を、人口動態統計死亡票に基づき検討した。その結果、つぎの結論が得られた。

1) NB死亡数は、最近5年間では、各年それぞれ、67例、62例、63例、

47例、49例認められた。また、この5年間の年齢階級別の平均死亡率（人口10万人年対）は、1歳未満で0.371、1～4歳で0.418、5～9歳で0.375、10～14歳で0.107であった。

2) 1980年以降のNB死亡率の経年変化を年齢階級別にみると、1～4歳で明らかな減少傾向が認められ、1歳未満でも軽度の減少が認められた。一方、白血病では全ての年齢階級で減少傾向が認められたが、中枢神経系悪性腫瘍ではいずれの年齢階級でも減少傾向は認められなかった。

以上の結果は、わが国のNBスクリーニングの導入経過や背景因子とも関連しており、コホート研究の結果とも対応していた。

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 Cuses Control* 8: 745-754, 1997.
- 2) Carlsen NLT: Epidemiological investigations on neuroblastoma 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) Hanawa Y, et al: Decrease in childhood neuroblastoma death in Japan, *Med Pediatr Oncol*, 18: 472-475, 1990
- 5) 月本一郎、縞嘉之：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.
- 6) Stiller CA: Trends in neuroblastoma in Great Britain: incidence and mortality, 1971-1990, *Eur J Cancer*, 29A: 1008-1012, 1993
- 7) 久繁哲徳：がん医療の経済、有吉寛ら、日本臨床腫瘍研究会編、臨床腫瘍学、第2版、749-768、癌と化学療法社、1999
- 8) 水田祥代、他：神経芽腫マススクリーニ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
- 9) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明：神経芽細胞腫スクリーニングの評価 - 1. 死亡率を指標にした検討 - . 平成11年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）総括研究報告書、2000.
- 10) 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明、他：神経芽細胞腫スクリーニングの評価、
- 11) を指標にした検討 - . 平成11年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）総括研究報告書、2000.

表1 死亡時年齢別の神経芽細胞腫死亡数

年齢	'95	'96	'97	'98	'99	計
0歳	5	2	9	1	5	22
1-4	25	18	24	15	17	99
5-9	26	32	20	21	18	117
10-14	8	9	7	6	8	38
15-19	3	1	3	4	1	12
計	67	62	63	47	49	288

図1 年齢階級別神経芽細胞腫死亡率の経年変化
(ただし、受診率は年度)

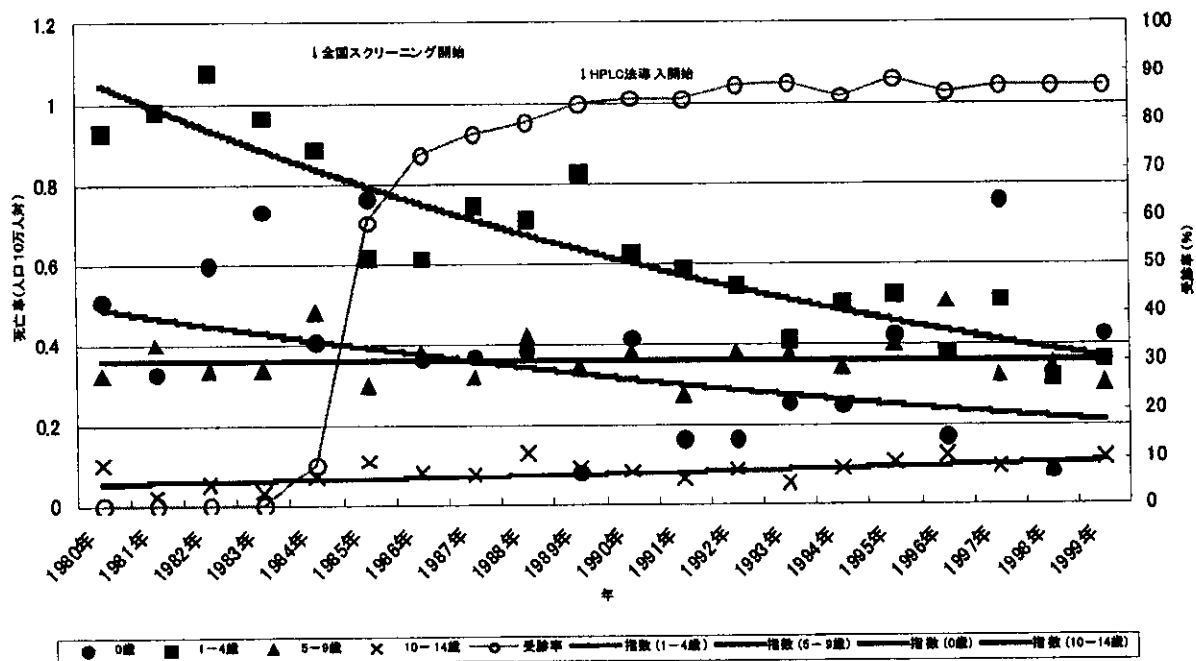


図2. 年齢階級別白血病死亡率

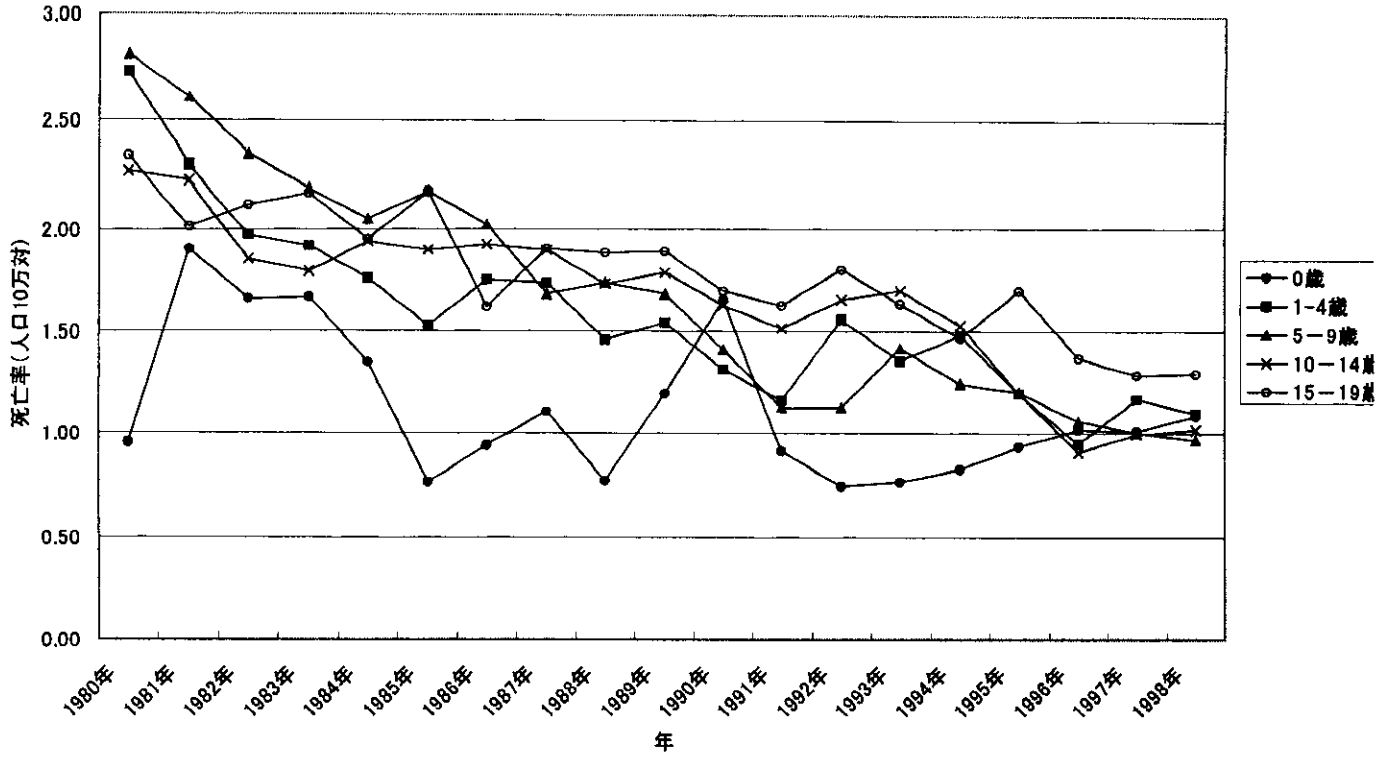
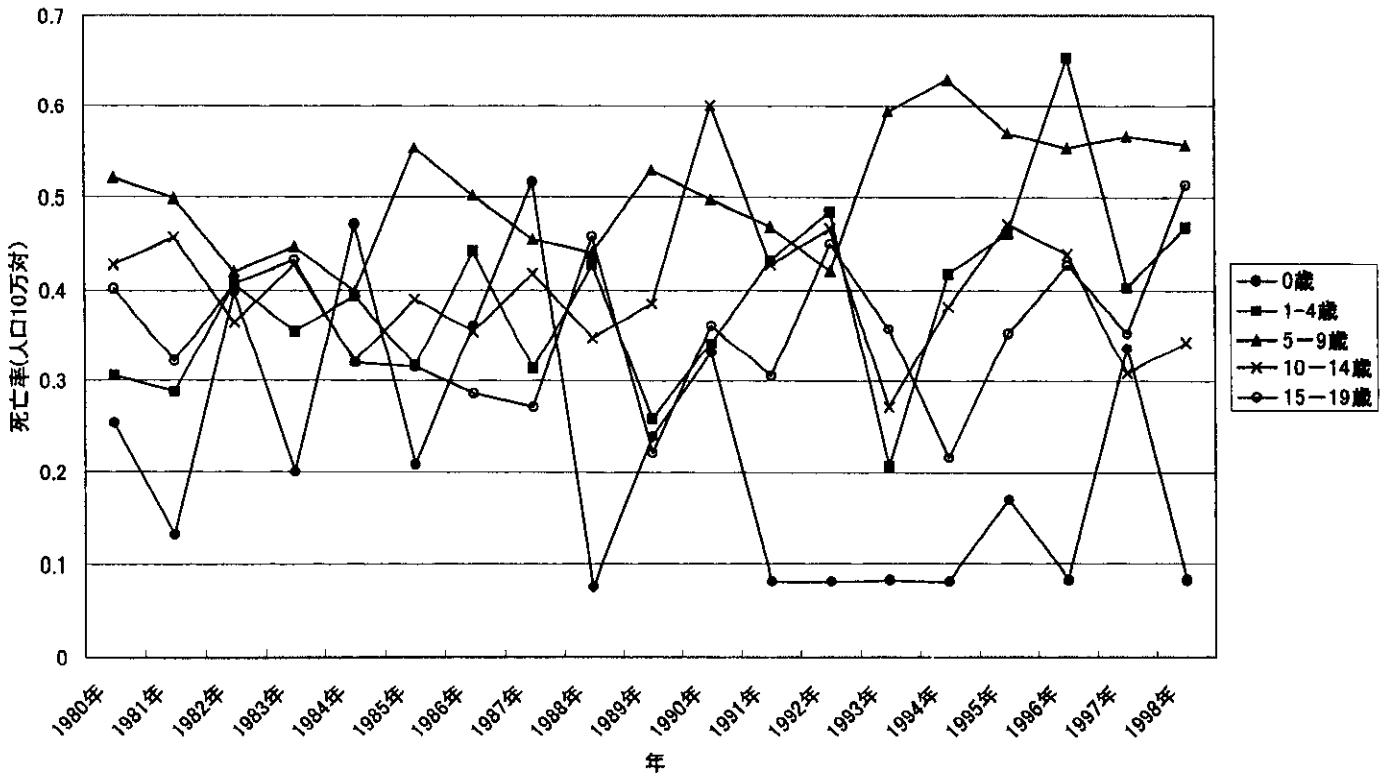


図3. 中枢神経系の悪性新生物



II. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌の時は雑誌名，巻号数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
小児科、マススクリーニングにおけるテクノロジーアセスメント（印刷中）	2000年		久繁哲徳
小児科診療、9:1377-1382、新生児スクリーニングの利益と危険、費用	2000年		久繁哲徳
公衆衛生研究、49:329-345、根拠に基づく保健医療	2000年		久繁哲徳
日本マス・スクリーニング学会誌、10:19-29、日本における新生児マス・スクリーニング体制について	2000年		武田康久
日本マス・スクリーニング学会誌、10:5-16、神経芽腫マス・スクリーニング	2000年		西基