

分担研究：神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価

HPLCによる神経芽腫マス・スクリーニングの神経芽腫死亡率低下に対する寄与

研究要旨

わが国においては、神経芽腫マス・スクリーニング(NBMS)を、当初、DIP法やSPOT法などの定性法で開始した施設・自治体が多かった。しかしながら、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)の精度が定性法より優れていることが判明して以来、HPLCへの切り替えが進み、現在ではすべての施設・自治体でHPLCが採用されている。HPLCの効果と治療の効果が分離できなかったことが、これまでのNBMSの有効性の議論における大きな問題であった。統計的方法では両者の分離は困難であるため、今回は代数的方法で両者の分離を試み、HPLCによるNBMSの死亡率低下に及ぼす効果を推定した。HPLCを使用したNBMSによる減少の割合は約50%、それ以外の因子による減少の割合は約8%となった。

研究協力者

西基

(札幌医科大学公衆衛生学)

研究目的

わが国においては、神経芽腫マス・スクリーニング(NBMS)を、当初、DIP法やSPOT法などの定性法で開始した施設・自治体が多かった。しかしながら、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)の精度が定性法より優れていることが判明して以来¹⁾、HPLCへの切り替えが進み、現在ではすべての施設・自治体でHPLCが採用されている。この、定性法からHPLCへの切り替えは、全国一斉に行われたわけではなく、1980年代後半から1990年代始めにかけて、徐々に進んでいったのである。

HPLCの効果と治療の効果が分離できなかったことが、これまでのNBMSの有効性の議論における大きな問題であった。統計的方法では両者の分離は困難であるため、今回は代数的方法で両者の分離を試み、HPLCによるNBMSの死亡率低下に及ぼす効果を推定した。

研究方法

厚生労働省は出生数を毎年「人口動態統計」で報告している。また、1984年以来、NBMSを受検した児の数も、「国民衛生の動向」で報告されている。

出生数から受検者数を引くと、その年の未受検者数が計算できる。毎年HPLCと非HPLC法の受検者数は公表されていない。しかし、日本マス・スクリーニング学会誌のデータ・ベース²⁾には、全国のスクリーニング施設において、非HPLC法とHPLCがいつ開始されたか、それぞれの方法で何人を検査したかが掲載されている。これを利用すると、各施設で、各年に、それぞれの方法で何人検査されたかが推定できる。例えば、福井県では、非HPLC法が1985年4月に開始され、4年間続けられた。非HPLC法によってスクリーニングされた児の数は29,397人であったから、1985、1986、1987、1988年には、7349.25人ずつがスクリーニングされたと推定できる。同様の計算を、他の全ての施設について行くと、各年において非HPLC法でスクリーニングされた児の数が推定できる。HPLCについても全く同様の計算を行った。これらの結果から、各年において、非HPLC法とHPLCでスクリーニングされた児の割合(%)を計算することができる。

しかしながら、この日本マス・スクリーニング学会誌のデータ・ベースがカバーしているのは、日本の全スクリーニング施設の約80%である。従って、全国での総受検者数は、厚生労働省の数字を使うことになる。これに、日本マス・スクリーニング学会誌のデータ・ベースから推定した割合を掛けると、HPLC・非HPLC法それぞれの方法でスクリーニングされた児の数がわかる。例えば1985年には、全国で834,536人がスクリーニングされた。日本マス・スクリーニング学会誌のデータ・ベースから計算した数字では、この年、156,516人がHPLCで、530,020人が非HPLC法でスクリーニングされた。割合は、それぞれ22.8%、77.2%となる。(なお、両者の合計は686,536人で、これは厚生省の数字の82.3%に相当する。)従って、全国でHPLCでスクリーニングされた児は190,257人(=834,536×0.228人)、非HPLC法でスクリーニングされた児は644,279人(=834,536×0.772人)と推定される。

また、厚生省(当時)から、特別の許可を得て、

1979年から1996年までの死因基本分類1940 (ICD9)とC74 (ICD10)の個々の死亡例の、死亡年・生年・死亡年齢の資料の提供を受けた。

研究結果

表1に各年の出生数、HPLCでスクリーニングされた児の数、非HPLC法でスクリーニングされた児の数、および受検しなかった児の数を示す。

1983年以前に全国でスクリーニングされた児の数は公表されていない。しかし、京都市や札幌市など、いくつかの地域は1983年以前にスクリーニングを実施していたから、1983年以前の受検者数は0ではない。しかし、その数は、1984年の数よりは少ないことは確実であって、事実上無視しうる。今回の計算では、1983年以前の受検者数は0とした。つまり、1984年以前は、出生した全員を未受検者とした。その数は毎年130万人以上であった。1985年にNBMSが全国に展開されてから、未受検者数は急減した。また、1989年以降は、HPLCによってスクリーニングされた児が全出生数の50%以上となった。

これらの年を境界線として、全体を3つの出生コホートに分けた(表2)。

コホートA：1979-1984年の出生。

ほとんど全員がスクリーニングを受けていない。

コホートB：1985-1988年の出生。

HPLCでスクリーニングされた児の割合は全出生の約22.2%。

コホートC：1989-1992年の出生。

HPLCでスクリーニングされた児の割合は全出生の約77.8%。

コホートBとCの出生数はどちらも約500万人で、大差はない。また、偶然ではあるが、コホートBとコホートCのHPLCでスクリーニングされた児の率とそれ以外の率がちょうど逆の数字となっている。

NBMSの目的の一つは、1-4歳における死亡を減らすことである。表2に、これら3つのコホートの、「副腎の悪性新生物」による1-4歳での死亡数と死亡率を示す。コホートCの死亡率1.73(出生10万対)は、コホートAの死亡率(3.26)の約半分である。これら3つのコホートすべてにおいて、死亡年齢の平均は2歳台であって、コホートAとコホートCの差は4ヵ月程度であった。

NBMSの影響が全くなければ、コホートBとCの死亡は、コホートAの死亡率に従うと仮定し、コホートBとCの期待死亡数を計算した(表3)。例えば、コホートBでは、HPLCでスクリーニングされた1,216,198人に3.26(出生10万対)を乗じて、期待死

亡数39.65が得られる。

非HPLC法は全く無効と仮定すると、

全期待死亡数-HPLCによる減少-他の因子による減少=実死亡数

であるから、HPLCを使用したNBMSによる減少の割合をX、それ以外の因子による減少の割合をYとして、コホートBとCについて連立方程式を立てた。

$$\text{コホートB: } 178.51 - 39.65X - 178.51Y = 145$$

$$\text{コホートC: } 159.78 - 124.33X - 159.78Y = 85$$

これを解くと、 $X=0.5041$ 、 $Y=0.0757$ が得られる。即ち、HPLCを使用したNBMSによる減少の割合は約50%、それ以外の因子による減少の割合は約8%となる。

表4に、各出生コホートの、1-4歳、0-4歳、0-5歳、0-6歳における死亡率を示す。1989-1992年に出生した集団の0-4歳における死亡率(1.93)は、1979-1984年に出生した集団の死亡率(3.72)の約50%であって、その減少の程度は、1-4歳における死亡率のそれとほぼ同じである。

0-1歳、1-2歳、2-3歳、3-4歳、4-5歳についても、上述した方法で連立方程式を立て、HPLCの効果を推定した(表5)。年齢区分を1年毎まで細かくすると、数が少なくなって結果の信頼性が低下するため、連続した2年の集団としたのである。方程式の解を見ると、HPLCの効果は0-1歳では60%と高いが、3歳以上では30%程度まで低下している。

厚生労働省が毎年発行している人口動態統計には、0・1・2・3・4歳における、全死因による死亡と白血病による死亡数が収載されている。例えば、1980年に0歳で、1981年に1歳で、1982年に2歳で、1983年に3歳で、1984年に4歳で死亡した例は、1979-1980年に出生したコホートである(この集団の出生数には、1979年と1980年の平均を当てることになる)。表6にそれぞれの出生コホートの0-4歳における死亡率(出生10万対)を示す。1989-1993年出生コホートの全死因と白血病の死亡率は、1979-1985年出生コホートの死亡率の、それぞれ72%、75%であった。死亡率の減少は、従って、それぞれ28%、25%となる。

考察

小児期においては、副腎の悪性新生物による死亡はほとんどすべて神経芽腫によるものである。埴ら³⁻⁸⁾は、人口動態統計の死亡個票を使用して、日本全国における神経芽腫による横断的な死亡率の変化を報告している。彼らの資料は全部位を網羅しており、1979年から1992年まで、0-4歳で死亡した例

は842例であった。一方、我々の、副腎のみのデータでは、この時期における0-4歳での死亡は771例であって、これは檜らのデータの91.6%に相当する。また、スクリーニングの有効性は、どれだけ偽陰性例の発生を抑えられるかにかかっているが、偽陰性例の多くは副腎の原発である¹⁰⁾。従って、副腎原発の腫瘍の状態を把握すれば、神経芽腫全体の動向がわかるといえる。

今回採用した死因は「副腎の悪性新生物による死亡」であるから、感染症や治療の副作用によって死亡した例が含まれていない可能性がある。また、副腎以外の部位は当然除外されているし、「心不全」や「多臓器不全」という死因がつけられた神経芽腫例も少なくないであろう。従って、今回算出された死亡率は、従来の報告されている神経芽腫の死亡率の値よりやや低い。

「HPLC以外の因子」の寄与の大部分は治療によるものである。白血病の死亡率の低下などを考えると、神経芽腫の死亡率の低下を、治療の進歩のみによって説明することはできない。白血病の治療は、1980年代後半に導入された骨髄移植などにより著明な進歩を遂げたが、同時期の死亡率の変化を見ると、神経芽腫の方が低下の程度が大きいのである。

コホートBとCの間には、平均で4年の差がある。この4年間に、治療は進歩しているはずである。もしHPLCを使用したNBMSが全く無効で、治療の進歩のみが死亡率の低下に寄与しているとすれば、生存期間の延長によって、死亡年齢は上昇するはずである。しかし、0-4歳における平均死亡年齢の差は、コホートBとCの間で0.25年、つまり3ヵ月に過ぎない。従って、この4年間における治療の進歩は、大きいとはいえない。実際、北海道においては、1970年代に出生したコホートと1988-1992年に出生したコホートとの間で、1-4歳で診断された神経芽腫の致死率はほとんど変わっていない(82.7% vs 78.6%)¹⁰⁾。定性法によるNBMSが実施された地域での、1-4歳の発生率は、出生10万対約10である(新潟8.18¹¹⁾、兵庫9.78¹²⁾)。クレアチニン補正なしの薄層クロマトグラフィ(TLC)を使用した地域でも同様である(札幌9.77¹³⁾、ケベック7.34¹⁴⁾)。また、これら1-4歳で発生した例は、事実上すべて偽陰性例である。これらの死亡率は、自然発生率とほとんど同じであって(新潟7.84¹¹⁾、札幌9.75¹³⁾、ミネソタ7.84¹⁴⁾)、非HPLC法が有効でないことを示している。一方、HPLCでスクリーニングされたコホートからの偽陰性例の発生率は、受検10万対約5.5である(札幌5.58、北海道5.55¹⁰⁾)。これは自然発生率の約半分であって、今回の結果とよく一致する。6ヵ

月児を対象とした、HPLCを使用したNBMSは、1-4歳の神経芽腫による死亡率を、全体として、約半分まで低下させるといえる。しかしながら、年齢区分を細かくしてみると、年齢が上昇するほど効果が低下する傾向は見られたので、これに対処するため、今後スクリーニング時期や回数につき、詳細な検討を行うべきであろう。

文献

- 1) Sawada T: Laboratory techniques and neuroblastoma screening. *Lancet* 2: 1134-1135, 1988.
- 2) 神経芽細胞腫スクリーニングデータベース。日本マス・スクリーニング学会誌 9:81-97, 1999.
- 3) 檜嘉之, 角田昭夫: 死亡診断書から見たわが国における神経芽細胞腫の実態。厚生省心身障害研究 マスクリーニングに関する研究 昭和61年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1986, p 47-55.
- 4) 檜嘉之: 現行マスクリーニングにより発見された患児の管理と長期予後に関する研究(分担研究: 死亡統計および小児がん登録からみた神経芽細胞腫の実態)。厚生省心身障害研究 代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究 平成元年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1990, p 60-65.
- 5) Hanawa Y, Sawada T, Tsunoda A: Decrease in childhood neuroblastoma death in Japan. *Med Pediatr Oncol* 18: 472-475, 1990.
- 6) 檜嘉之: 人口動態調査票からみた神経芽細胞腫死亡の推移(分担研究: 現行のマスクリーニングシステムの問題点に関する研究)。厚生省心身障害研究 代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究 平成3年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1992, p 80-83.
- 7) 檜嘉之, 月本一郎: 人口動態調査票よりみた我が国の神経芽細胞腫の実態(分担研究: マ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)。厚生省心身障害研究 マスクリーニングシステムの評価方法に関する研究 平成4年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1993, p 125-127.
- 8) 月本一郎, 檜嘉之: 人口動態調査票よりみた我が国の神経芽細胞腫死亡の実態(分担研究: マ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)。厚生省心身障害研究 マスクリーニングシステムの評価方法に関する研究 平成5年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1994, p 123-

- 125.
- 9) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al: Cases of neuroblastoma missed by the mass screening programs. *Pediatr Res* 26: 603-607, 1989.
- 10) 西基, 三宅浩次, 畑江芳郎, 他: 北海道におけるHPLC神経芽腫マスキリーニング. *小児がん* 35: 23-25, 1998.
- 11) 浅見直. 新潟県における神経芽腫の発生と死亡. 厚生科学研究「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」班(久繁班) 班会議(1998年8月29日), 新潟県資料.
- 12) 馬淵理, 連利博, 見須英雄, 他: 兵庫県神経芽腫マスキリーニング10年間の成果と問題点. *小児がん* 33: 161-166, 1996.
- 13) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer* 71: 552-555, 1997.
- 14) Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 3: 18: 1682-1687, 1996.

表1: 日本全国における出生数, HPLCおよび非HPLC法の受検者数, 未受検者

| 出生年 | 出生数 | 受検者数 | | 未受検者数 |
|------|-----------|----------------------------|---------|-----------|
| | | HPLC | 非HPLC法 | |
| 1979 | 1,642,580 | 0 | 0 | 1,642,580 |
| 1980 | 1,576,889 | 0 | 0 | 1,576,889 |
| 1981 | 1,529,455 | 0 | 0 | 1,529,455 |
| 1982 | 1,515,392 | 0 | 0 | 1,515,392 |
| 1983 | 1,508,687 | 0 | 0 | 1,508,687 |
| 1984 | 1,489,780 | 38,366 (2.6%) ^a | 86,504 | 1,364,910 |
| 1985 | 1,431,577 | 190,257 (13.3%) | 644,279 | 597,041 |
| 1986 | 1,382,946 | 226,744 (16.4%) | 770,899 | 385,303 |
| 1987 | 1,346,658 | 320,602 (23.8%) | 704,239 | 321,817 |
| 1988 | 1,314,006 | 478,595 (36.4%) | 558,145 | 277,266 |
| 1989 | 1,246,802 | 794,474 (63.7%) | 239,061 | 213,267 |
| 1990 | 1,221,585 | 948,049 (77.6%) | 74,956 | 198,580 |
| 1991 | 1,223,245 | 1,020,948 (83.5%) | 5,793 | 196,504 |
| 1992 | 1,208,989 | 1,049,905 (86.8%) | 0 | 159,084 |

a: % (HPLC受検者数/出生数)

表2: 3つの出生コホート

| | コホート (出生年別) | | |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | (A) 1979-1984 | (B) 1985-1988 | (C) 1989-1992 |
| 出生数 | 9,262,783 | 5,475,187 | 4,900,621 |
| HPLC受検者数 | 38,367 (0.4%) | 1,216,198 (22.2%) | 3,813,377 (77.8%) |
| 非HPLC受検者 + 未受検者数 | 9,224,416 (99.6%) | 4,258,989 (77.8%) | 1,087,244 (22.2%) |
| 死亡数 (1-4歳) | 302 | 145 | 85 |
| 死亡率 ^a (1-4歳) | 3.26 (2.89-3.63) ^b | 2.65 (2.22-3.08) ^b | 1.73 (1.37-2.10) ^b |
| 平均死亡年齢 (0-4歳) | 2.14 | 2.20 | 2.45 |

a: 出生10万対。

b: 95%信頼区間 (ポアソン分布による)

表3：コホートBとCの期待死亡数と実死亡数

| | コホートB (1985-1988出生) | コホートC (1989-1992出生) |
|------------------|------------------------|------------------------|
| 期待死亡数 | | |
| 合計 | 178.51 | 159.78 |
| HPLC受検 | 39.65 | 124.33 |
| 非HPLC法受検 +未受検 | 138.86 | 35.45 |
| 実死亡数 | 145 | 85 |

表4：各年齢層における死亡率(出生10万対)

| 出生年 | 死亡年齢 | | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1-4 | 0-4 | 0-5 | 0-6 |
| 1979 | 4.32 | 4.69 | 5.60 | 6.15 |
| 1980 | 3.17 | 3.49 | 3.93 | 4.88 |
| 1981 | 3.53 | 4.12 | 4.71 | 5.17 |
| 1982 | 3.23 | 3.76 | 4.29 | 4.69 |
| 1983 | 2.92 | 3.51 | 4.11 | 4.57 |
| 1984 | 2.28 | 2.68 | 3.62 | 3.89 |
| 1979-1984 | 3.26 (100) | 3.72 (100) | 4.39 (100) | 4.91 (100) |
| 1985 | 2.86 | 3.56 | 4.47 | 4.61 |
| 1986 | 2.75 | 3.18 | 3.62 | 4.12 |
| 1987 | 2.38 | 2.75 | 3.04 | 3.49 |
| 1988 | 2.59 | 2.89 | 3.20 | 3.50 |
| 1985-1988 | 2.65 (81.3) | 3.10 (83.4) | 3.60 (81.9) | 3.95 (80.3) |
| 1989 | 1.92 | 2.01 | 2.49 | 3.29 |
| 1990 | 2.21 | 2.54 | 2.95 | 3.36 |
| 1991 | 1.47 | 1.80 | 2.37 | 3.32 (67.6) ^c |
| 1992 | 1.32 | 1.41 | 2.60 (59.2) ^b | |
| | 1.73 (53.1) ^a | 1.93 (52.0) ^a | | |

a : 1989-1992年出生, b : 1989-1991年出生, c : 1989-1990年出生

表5：各年齢層におけるHPLCスクリーニングとそれ以外の因子の寄与

| | 年齢 | | | | |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0-1 | 1-2 | 2-3 | 3-4 | 4-5 |
| 1979-1984 | | | | | |
| 実死亡数 | 117 | 159 | 163 | 143 | 127 |
| 死亡率 | 1.26 (1.03-1.49) | 1.72 (1.45-1.98) | 1.76 (1.49-2.03) | 1.54 (1.29-1.80) | 1.37 (1.13-1.61) |
| 1985-1988 | | | | | |
| 期待死亡数 | | | | | |
| 合計 | 69.2 | 94.0 | 96.3 | 84.5 | 75.1 |
| HPLC受検 | 15.4 | 20.9 | 21.4 | 18.8 | 16.7 |
| 非HPLC法受検 +未受検 | 53.8 | 73.1 | 74.9 | 65.8 | 58.4 |
| 実死亡数 | 57 | 80 | 78 | 65 | 62 |
| 死亡率 | 1.04 (0.77-1.31) | 1.46 (1.14-1.78) | 1.42 (1.11-1.74) | 1.19 (0.90-1.48) | 1.13 (0.85-1.41) |
| 1989-a | | | | | |
| 期待死亡数 | | | | | |
| 合計 | 107.5 | 125.8 | 107.1 | 75.7 | 50.6 |
| HPLC受検 | 87.7 | 101.3 | 85.5 | 58.9 | 37.9 |
| 非HPLC法受検 +未受検 | 19.8 | 24.4 | 21.7 | 16.8 | 12.7 |
| 実死亡数 | 50 | 60 | 61 | 45 | 33 |
| 死亡率 | 0.59 (0.42-0.75) | 0.82 (0.61-1.03) | 1.00 (0.75-1.25) | 0.92 (0.65-1.19) | 0.89 (0.59-1.20) |
| 方程式の解 | | | | | |
| HPLC (X) | 0.605 | 0.641 | 0.418 | 0.313 | 0.330 |
| 非HPLC +未受検者(Y) | 0.041 | 0.006 | 0.098 | 0.161 | 0.101 |

a：0-1歳,1995; 1-2歳,1994; 2-3歳, 1993; 3-4歳,1992; 4-5歳,1991

死亡率は出生10万対

95%信頼区間（括弧内）はポアソン分布による

表6：日本全国における全死因と白血病による0-4歳における推定死亡率

| 出生年 | 推定死亡率(出生10万対) | |
|---------|---------------|-------------|
| | 全死因 | 白血病 |
| 1979-80 | 963.8 | 8.63 |
| 1980-81 | 910.7 | 7.73 |
| 1981-82 | 860.1 | 8.87 |
| 1982-83 | 813.5 | 8.86 |
| 1983-84 | 785.8 | 8.20 |
| 1984-85 | 727.3 | 6.64 |
| 1979-85 | 845.9 (100) | 8.16 (100) |
| 1985-86 | 695.1 | 6.61 |
| 1986-87 | 673.0 | 6.52 |
| 1987-88 | 641.0 | 6.54 |
| 1988-89 | 621.8 | 6.72 |
| 1985-89 | 658.7 (77.9) | 6.60 (80.7) |
| 1989-90 | 619.4 | 6.73 |
| 1990-91 | 610.9 | 5.89 |
| 1991-93 | 616.1 | 6.00 |
| 1992-93 | 584.4 | 5.84 |
| 1989-93 | 607.8 (71.9) | 6.12 (71.9) |