

表2 札幌市における実施状況(平成14年度4～12月)

年月	受検数	受検率	平均受検率	精査数	患者数
2002年4月	1,257	107%	95%	2	0
2002年5月	1,213	99%		1	0
2002年6月	1,176	81%		0	0
2002年7月	1,360	115%	100%	0	0
2002年8月	1,192	84%		0	0
2002年9月	1,323	102%		0	0
2002年10月	1,319	100%	93%	0	0
2002年11月	1,246	85%		1	1
2002年12月	1,137	96%		1	0
合計	11,223	96%	96%	5	1

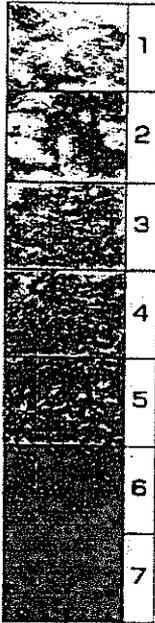
なお、実施率は前月の届け出出生数をもとに算出した

表3 精査例の内訳(平成13年5月～14年12月)

便色調番号	日令	再通知	精査日令	精査結果	手術日令	備考
3	39		42	胆道閉鎖症	55	術後良好
3	36		42	遅延性乳児黄疸		
3	34		38	遅延性乳児黄疸		
3	29		37			不明
3,4	35		41	乳児肝炎(原因不明)		治療中
3,4	21		22	正常		
3,4	30		35	遅延性乳児黄疸		
3,4	29		36	正常		
3,4	35		41	遅延性乳児黄疸		
3,4	29		36	遅延性乳児黄疸		
3,4	35		41	遅延性乳児黄疸		
3,4	31		45	正常		
3,4	30		54			経過観察中
4	33	3	52	胆道閉鎖症	58	術後良好
5	33	3,4	85	乳児肝炎(原因不明)		治療中
5	32	3,5	55	正常		
5	30	3,4	54	乳児肝炎(CMV)		治療中
5	32	3,4	55	細菌性胆管炎		治療中

たんどろへいましょう

### 胆道閉鎖症の検査を受けましょう



1 1か月健診の前日にうんちの色を左の写真と比べて、最も近い色の番号を検査用紙に記入してください。

2 検査用紙は1か月健診の時に担当の先生に渡してください。

3 記入メモ  
記入日：平成 年 月 日

4 うんちの色の番号： 番

5 まれに遅れて症状が出る場合があります。検査のあと、生後2か月ごろまでにうんちの色が白っぽくなってきたら、下記までご連絡下さい。その他、ご不明な点がございましたらご連絡ください。

7 連絡先： 札幌市白石区菊水9条1丁目  
札幌市衛生研究所 保健科学係  
電話：841-7672

### 胆道閉鎖症検査用紙

記入日：平成 年 月 日

うんちの色は



番に最も近いです。

お子さまの氏名： \_\_\_\_\_

お子さまの誕生日：平成 年 月 日

保護者の氏名： \_\_\_\_\_

住所：〒 \_\_\_\_\_

電話番号： ( ) \_\_\_\_\_

健診医療機関名： \_\_\_\_\_

この検査用紙を切り取って1か月健診の時に、担当の先生に渡して下さい。

切り取り線

郵便はがき

003-8505

既送の場合は30円切手を貼ってください

胆道閉鎖症マスキリング検査室 行

札幌市白石区菊水9条1丁目  
札幌市衛生研究所 保健科学係

切り取り線

生後1か月の赤ちゃんへ

たんどろへいましょう

### 胆道閉鎖症の早期発見のために

どんな病気？

- 胆道閉鎖症は、肝臓と腸をつなぐ胆管が詰まって、胆汁を出せないために、生後1か月になっても、皮膚の黄色味（黄疸）がとれず、うんちの色が黄色や白っぽくなります。
- この病気は手術を受けなければ治すことができません。肝臓の障害により生命を脅かす病気ですが、便色測による検査で早期発見し、生後2か月ごろまでに手術を受けることで良好な結果が期待されます。

検査の受け方（検査料は無料です）

- 1か月健診を受診する前日ごろに、この検査用紙にうんちの色の番号を記入してください。
- 検査用紙に必要事項を記入して、1か月健診の時に先生に渡してください。また、市外の医療機関で受診する場合は切手を貼って郵送してください。
- 提出して2週間連絡がない場合は正常です。
- 異常の疑いがある場合は、保健センターから精密検査の案内を差し上げますので、指定の専門医療機関で受診してください。

1か月健診の時に受診に訪ずる場合は、必ずお名前を記入する必要があります。

図1 検査用紙

分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

分担研究者 林邦彦（群馬大学医学部保健学科）

研究要旨

神経芽細胞腫 HPLC 法マスキリーニングの評価およびその改善を目的として、(1)疫学的评价に関する研究班と(2)臨床的プログラム改善に関する研究班において研究がすすめられた。(1)では、ドイツにおける地域比較研究の中間報告についての疫学的吟味、人口動態調査死亡票を利用した平成 7 年以降生まれの全児を対象とする大規模疫学研究、およびその妥当性確認を目的とするケース・コントロール研究計画がなされた。(2)では、マスキリーニングによって利益を受けうる腫瘍と自然退縮・成熟する腫瘍を明らかにし、適正なマスキリーニング実施時期を見いだすことを目的として、無治療経過観察という治療方針の有効性と安全性の検討研究、DNA Ploidy の臨床的意義の検討研究、および腫瘍の生物学的因子（DNA Ploidy および N Mic 増幅）による臨床的分類の研究が行われた。

研究協力者

山本 圭子（埼玉県立小児医療センター）  
西 基（北海道医療大学）  
藤田 利治（国立保健医療科学院）  
佐藤 俊哉（京都大学大学院医学系研究科）  
祖父江友孝（国立がんセンター研究所）  
片野田耕太（国立健康・栄養研究所）  
武田 康久（山梨大学医学部）  
林 富（東北大学小児腫瘍外科）  
浜崎 豊（静岡県立こども病院病理）  
中川原章（千葉県がんセンター生化学）  
高安 肇（東京大学小児外科）  
窪田正幸（新潟大学小児外科）

研究目的

神経芽細胞腫は、小児の固形腫瘍としては、脳腫瘍に次いで頻度が高い。わが国では生後 6 か月の乳児を対象に、神経芽細胞腫マスキリーニングが、1984 年から全国規模で導入されているが、その有効性の疫学的根拠については議論がある。また、神

経芽細胞腫として発見される児のなかには、いずれ自然退縮する予後良好な例もあることが知られている。発見された腫瘍の生物学的特徴などから加療の利益を受けうる腫瘍と自然退縮・成熟する腫瘍を判別できれば、治療での過剰なリスクを回避できることとなる。そこで、当分担研究では、神経芽細胞腫 HPLC 法マスキリーニング・プログラムの疫学的评价およびその改善を目的として研究をすすめた。

研究方法

神経芽細胞腫 HPLC 法マスキリーニングについて、(1)疫学的评价に関する研究班と(2)臨床的プログラム改善に関する研究班に分かれ、以下の研究が分担された。

- 1) 疫学的评价に関する研究
- ① ドイツにおける地域比較研究の中間報告など大規模疫学研究の文献吟味
- ② 人口動態調査死亡票を利用した平成 7 年以降生

まれ全児を対象とした大規模疫学研究

- ③ 妥当性確認を目的としたケース・コントロール研究の計画作成

## 2) プログラム改善に関する研究

- ① 無治療経過観察という治療方針の有効性と安全性の検討する研究
- ② 神経芽細胞腫における DNA Ploidy の臨床的意義の検討研究
- ③ DNA Ploidy および N Mic 増幅といった腫瘍の生物学的因子による臨床的分類の研究。

## 研究結果

### 1) 疫学的評価に関する研究

- ① 生後12ヶ月でのHPLC法スクリーニングを評価しているドイツ研究の中間報告では、地域間の比較と、地域内の受検・未受検比較など比較対照によって、解釈が変わり得る成績となっていることが指摘された。
- ② 平成7年以降出生した全児を対象に、生後0.5歳以上での神経芽細胞腫死亡は平成13年までに89例が特定された。総観察人年も、事前に算出した必要最小人年をほぼ満たすものとなった。
- ③ 妥当性見当のため、神経芽細胞腫死亡をケース、それ以外の死亡をコントロールとし、生年・性別・地域をマッチしたケース・コントロール研究の計画書を作成した。

### 2) プログラム改善に関する研究

- ① 一定の条件を満たすマススクリーニング発見例について、無治療観察での有効性と安全性を検討するための、多施設共同研究の計画書を作成した。

- ② 神経芽腫を生物学的特徴による分類のため、DNA Index による Ploidy 判定基準を作成した。

- ③ 神経芽細胞腫を腫瘍の生物学的特徴により分類すると、マススクリーニング発見例には自然退縮・成熟の可能性のある予後良好なタイプ1が3/4をしめ、急速に進展し最も予後不良なタイプ3はなく、進展して死に到る事もあるが、タイプ3より予後良好であるタイプ2が1/4を占めることが明らかとなった。タイプ2腫瘍はマススクリーニング発見では早期例が多くすべて生存、臨床診断では進展例が多く死亡例があり、マススクリーニングの利益を受け得る腫瘍と思われた。

## 結論

1) 神経芽細胞腫マススクリーニングの疫学的評価では、比較対照を慎重に考慮すべきである。現在実施している平成7年以降出生全児を対象とした疫学研究では、ほぼ必要観察期間が満たされた。また、その研究の妥当性確認のケース・コントロール研究の立案がなされた。

2) 無治療観察の有効性・安全性を検討する研究計画が立案された。DNA Ploidy および N Mic 増幅といった腫瘍の生物学的因子によって分類することで、マススクリーニング利益を受けうる腫瘍と自然退縮・成熟する腫瘍を判別できる可能性を示すことができた。

分担研究：神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムの疫学評価

HPLC 神経芽腫スクリーニングの効果における文献の批判的吟味

研究要旨

副腎の悪性新生物（事実上すべて神経芽腫）、と白血病による死亡を人口動態統計の資料を用いて比較したところ、0-4 歳における副腎の悪性新生物による死亡の減少の程度は、治療の進歩が著しい白血病を上回っており、神経芽腫スクリーニング（MS）の救命効果は明らかであった。最近発表された大阪と英国の神経芽腫死亡を比較した論文では、大阪の集団の HPLC 受検者はわずかで、MS の効果が表われないのは当然と考えられた。昨年発表されたドイツの論文は MS 無効という結論を出していたが、これは①発生率の低い集団を対照群として採用し、②真陽性例と偽陰性例を合算して、つまり真陽性例中に含まれる自然退縮例で受検群の例数を水増しして発生率を高く見せかける、という数字の操作の結果であった。論文の数字からドイツの MS を再評価すると、①偽陰性例の発生率（受検 10 万対 3.73）が少ないこと（札幌で 5.58）、②真陽性例中の自然退縮例の割合（約 40%）が少ないこと（日本では約 50%）から、日本の MS より有効であった。これはドイツが 12 ヶ月児を対象としているためと考えられ、今後わが国の実施月齢（目下 6 ヶ月）の検討が必要と思われた。

研究協力者

西 基（北海道医療大学生命基礎科学講座）

が甚だしいので、既に公表してきたもの<sup>2)</sup>と重複する部分はあるものの、詳しく述べることにする。

緒言

今回の報告では、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を使用した神経芽腫スクリーニング（MS）の効果を検証するため、公表されている人口動態統計の死亡のデータから、副腎の悪性新生物と白血病による死亡を比較した。また、MS の疫学的評価に関する報告は、国内外からいくつかなされているが、内容に関する十分な批判的吟味がなされないまま、結論が鵜呑みにされているものが少なくない。特にドイツの論文<sup>3)</sup>については、この傾向

I 日本における神経芽腫の死亡率の低下  
人口動態統計には神経芽腫という項目はなく、「副腎の悪性新生物」（基本分類；ICD9 で 1940, ICD10 で C74）という項目があるが、これは小児では事実上すべて神経芽腫である。この副腎の悪性新生物の死亡の動向をみると、0-4 歳における死亡率は低下している（表 1）。白血病（簡単分類；ICD9 で 36, ICD10 で 02119）の死亡率も単調に減少しているが、減少率は副腎の悪性新生物の方が大きい。もし

MS の効果が全くないとし、治療のみでこの結果がもたらされたとすれば、神経芽腫の治療において、白血病を凌駕する進捗があったことになる。また、もし一部の者の主張のように、MS が「有害無益」であるなら、つまり自然退縮例のみを発見しているなら、自然退縮例の治療関連死（すなわち過剰死亡）によって、死亡率は上昇するはずである。副腎の悪性新生物の 0-4 歳の死亡率の低下を、MS の効果以外の因子で説明することはできない。

わが国のすべての測定施設が HPLC に切り替わったのは 1990 年代の初めであるから、0-4 歳より上の年齢層における、今回のような解析は、まだ困難である。2000 年の時点における 10-14 歳の者のうち、HPLC でスクリーニングされた者は、50%未満と推定される。

これと関連するが、最近公表された大阪と英国の死亡率のデータの比較の論文<sup>3)</sup>も、同様の方法で計算を行っている。この論文は 1994 年までの 14 歳以下の死亡を扱っている。ところが、HPLC 導入が大阪府全域で完了したのは 1988 年 8 月であるから、1991-94 年の 0-14 歳の集団において HPLC 受検の機会があったのは約 3 分の 1 で、これに受検率 (80%) を掛けると、約 4 分の 1 しか HPLC でスクリーニングされていないことになる。年齢層別では、1991-94 年の 1-4 歳の集団で約 75%受検と推測されるのが最高で、それ以前の 1-4 歳集団では 10%未満となる。5-9 歳の集団では、1991-94 年の約 10%が最高で、それ以前は事実上 0 である。つまり、大阪の対象者の大部分は HPLC-MS を受検していない。さらに、以前我々は大阪府の小児悪性腫瘍に関する疫学的な問題点を指摘したが<sup>4)</sup>、大阪府には専門病院が多いこともあって、周辺の地域から患

児が流入してくるのである。特に重症の患児が多く流入すると思われるので、死亡率が上昇しがちな傾向は否定できない。これでは HPLC の効果に関して、明確な結果が出ないのは当然であろう。

## II ドイツの報告 (シリング論文<sup>5)</sup>) の問題点

(I) MS の効果はコントロールの発生率に依存  
コントロール群からの発生率が低いと、MS の効果は計算上低く出る。例えば受検群の発生率は受検 10 万対 5 だったとし、コントロールが 2 つあったとする。

コントロール A の発生率は 10

コントロール B の発生率は 5

①受検群とコントロール A を比べると

受検群は 5、コントロール A は 10 →MS により発生率は半減、MS は有効。

②受検群とコントロール B を比べると

受検群は 5、コントロール B も 5 →MS をしても発生率は変わらず、MS は無効。

MS を無効と結論したければ、発生率の低いコントロール群を使えばよいことになる。ここに、シリングらは意図的に発生率の低い対照地区をコントロールに選んだのではないかという疑問が持ち上がってくる。

非受検群の発生率は 9.59 (以下に計算根拠)。

対照地区の発生率は 7.3。

対照地区の発生率は非受検群より 25%も低い。これは、発生率が真に低いのではなく、症例把握が不完全なためと思われる(以下に根拠)。

◎非受検群の自然発生率の計算根拠：病期 4 の例数から、非受検群の自然発生率を推定する。対照地区において、病期 4 は、全体 143 例のうち 74 例いたから、その割合は 51.75% である。非受検群の病期 4 は 55 例いたから、

この割合を当てはめると、非受検群の総数は 106 例(=55÷0.5175)と推定される。これから発生率を求めると、9.59 (=106÷11,105,415)となる。この非受検群の発生率は、札幌市の自然発生率 9.75<sup>9)</sup>とほぼ一致する。

対照地区における致死率は 24÷143 で 16.7%。これに対し、非受検群の致死率は、全体が 106 として、16÷106 で 15.1%となり、対照地区の致死率 16.7%とほぼ一致する。従って、非受検群の総数は 106 例として大きな問題があるとは思われない。もし実際の数がこの数字から大きく外れている場合、非受検群における病期 4 の割合や致死率が対照地区と一致しなくなり、この研究のデータ全体の信頼性が揺らいでくるであろう。

◎対照地区の症例の把握は不完全と考えられる根拠：対照地区の死亡率は 1.2 であったという。この集団に対する観察は、約 75%完了していると推定される<sup>2)</sup>。従って、1.2 という数字から推定すると、最終的には対照集団の死亡率は 1.6 (=1.2÷0.75)程度となるであろう。これは、対照地区の研究期間の前の死亡率の 2.9 (シリング論文の Table 1)の約半分であって、対照地区における症例の把握が完璧になされているか、疑わせるデータである。

◎この点、最近の Yamamoto ら<sup>9)</sup>の論文も同様であって、コントロール群として数十年も過去の発生率を用いているが、これは数十年も昔の症例を今になって調べたわけで、完全な把握にはほど遠い。このためコントロール群の発生率は低くなり、MS の効果が明確に表われないのは不思議ではない。

(2)「MS が有効なら、受検群の死亡率は下がる」という前提は正しいか？

これは、一見正しそうに見えるが、そうで

はない。発見された真陽性例が適切な医療を受けなければ、死亡率は下がらない。技量の低い外科医の手術で真陽性例全部が死んだ場合、結論は「死亡率が減らないから MS は無効」となるが、これは無論誤りである。つまり、同じ 100 人の死亡でも、真陽性例と偽陰性例とでは、意味は全く異なる。例えば 10 万人を A 法・B 法の 2 つの方法でスクリーニングして

A 法 → 真陽性例 0 人、偽陰性例 100 人  
B 法 → 真陽性例 100 人、偽陰性例 0 人がそれぞれ出たとする。

明らかに、B 法(見逃しはない)が A 法(早期発見ができない)より優れている。しかし、A 法の偽陰性例全部が原病死し、B 法の真陽性例全部が治療関連死した、とすると、死亡を指標とする限り、「どちらの MS 法も同じである」という結論となってしまう。同時に、死亡を指標とする場合にも、真陽性例と偽陰性例を合算するのは間違いであることがわかる。

このことを野球に例えると、MS が投手であって、その投手の評価を、そのチームの失点の多寡で行おうとするようなものである。

上記の A 法と B 法は以下ようになる：

A 法：野手にエラーが全くなく、投手が四死球を連発して負けた場合。

B 法：投手がノーヒット・無四死球に抑え、ゴロやフライを打たせたのに、野手がそれをエラーして負けた場合。

シリング論文の論法では、B 法の場合も投手の責任となってしまう。

死亡の比較は、治療という強力な因子が入ってくるため、発生の場合と同様の比較はできない。MS の守備範囲は、偽陰性例発生の抑止または早期発見の促進までであって、そ

の後は医療技術という強力な因子が介入してくるので、死亡という指標のみによっては、MS の純粋な評価はできない。死亡の比較をするのであれば、少なくとも、コントロール群は、医療水準を同じくするもの、つまり久繁班の研究の如く<sup>7)</sup>、地域を同じくする非受検群でなければならない。対照地域をコントロールとしたのは、この点からも正しくない。

### (3)真陽性例と偽陰性例を合算してよいか？

シリング論文では「受検群」としての病期 4 の減少を問題にする際、真陽性例と偽陰性例を合算して「受検群」としている。ところが、真陽性例の中には多数の自然退縮例が存在している。真陽性例と偽陰性例を合算すると、その発生率は自然発生率より必ず高くなる。例えば、自然発生率が 10 の地域で、MS を実施したとする。では真陽性例と偽陰性例を合わせた発生率は自然発生率と同じ 10 になるかという点、そうではなく、現実には 15 程度となる(図 1)。ちなみに、シリング論文では、非受検群の自然発生率は 9.59、受検群の発生率は 13.8 (真陽性例 10.1+偽陰性例 3.7)であった。

受検群として真陽性例と偽陰性例を合算する限り、発生率は減少することはない。必ず「真陽性例+偽陰性例の発生率が、自然発生率より減っていないから、MS は無効である」という結論になる。このことは、対象者をそれぞれの病期に分解しても同じである。つまり、真陽性例と偽陰性例を合計すると、発生率が自然退縮例によって水増しされることになり、その分だけ MS の効果が減殺されることになる。逆に言えば、真陽性例と偽陰性例を合算して、なお受検群の死亡率が減っていれば、有効な MS ということになる(久繁班の

結論<sup>7)</sup>。真陽性例中の自然退縮例は、いわば受検群が負ったハンディで、これを負ってなお発生率・死亡率が減っていれば、有効と言うことができる。

### (4)病期 4 を指標にする意味と実際の死亡

病期 4 を問題とするのは、原疾患の進展による死(原病死)が問題となるからである。ところが、予後は真陽性例と偽陰性例とで全く異なる。シリング論文では病期 4 の真陽性例で死亡した者はおらず、死亡した真陽性例は全て治療関連死、かつ病期 2・3 の例である。この点から見ても真陽性例と偽陰性例を合算して病期 4 の減少をみることは誤りである。

### (5)ドイツの MS の実像

論文の数字を再構築すると、ドイツの MS の実像が見えてくる。

#### ①MS の効果--偽陰性例抑制の程度

もし MS が無効であれば、自然に発生すべき例を拾えないことになるから、偽陰性例の発生率は、自然発生率と等しくなる。自然に発生すべき例のうち、どれだけを早期発見できるのかが、MS の能力の本質的な評価である。例えば札幌市における薄層クロマトグラフィ(TLC)を使った MS (1981-1983 年度)では、偽陰性例の発生率(9.65)は、自然発生率(9.75)とほぼ同じであった。ところが、HPLC を使った MS では、偽陰性例の発生率(5.58)は自然発生率(9.75)の 57%となった<sup>7)</sup>。これは HPLC によって自然に発生すべき例の 43%を捕捉していることを意味する。

#### ②自然発生率と偽陰性例の発生率の比較

シリング論文の数字から計算すると、非受検群の自然発生率は 9.59。

偽陰性例の発生率は3.73.

偽陰性例の発生率は、非受検群の数字の39%となる。この結果は札幌市のHPLC(5.58;自然発生の約57%)よりも遙かに良好であって、この成績には脱帽せざるを得ない。TLCを使用した北米の成績は、比較にもならない(表2).

### ③真陽性例の中における早期発見例と自然退縮例の割合

真陽性例の66%は自然退縮例であったとしているが、上述の如く、計算の元となる14.2という数字が間違いなので、真陽性例の中の自然退縮例の割合の推定全体が誤りである。

シリング論文の計算では対照地区の発生率の7.3を使用している。しかし、この数字ではなく、非受検群の発生率9.59を使うと、受検群全体の発生率は13.8であるから、自然退縮例の率は4.2(=13.8-9.59)となる。

真陽性例の発生率は10.1であるから、 $10.1-4.2=5.9$ が早期発見例となる。

つまり、真陽性例のうち自然退縮例は42%( $4.2/10.1$ )、早期発見例は58%( $5.9/10.1$ )となる。以前我々も、日本のHPLC・MSでは真陽性例の半分は自然退縮例、半分は早期発見例という見解を発表したが<sup>9)</sup>、無理な仮定でもしない限り、自然退縮例の割合は半分以下にはならなかった。この点からも、ドイツの成績は良好と言わざるを得ない。

### ④死亡の抑制の程度

偽陰性例の死亡は14例で、死亡率は0.948。非受検群の死亡は16例で、死亡率は1.45。つまり、偽陰性例の死亡率は、非受検群の65%となっている。これは北海道全体としてのHPLCの成績(63%へ低下)<sup>9)</sup>とほぼ同じである。

真陽性例149例のうちの3例(2.01%)の死亡は全て治療関連死である。2%以上の治療関連

死は多いと言わざるを得ない。北海道全体での、6ヵ月MS開始から2002年3月末までの真陽性例は159例、うち治療関連死は1例のみで死亡率は0.6%( $1/159$ )であった。

以上のまとめとして、コントロールを非受検群と対照地区にした場合の比較を示す(表3)。コントロールの発生率が、MSの効果を左右してしまうことは、大きな盲点である。他の地域をコントロールに取るという手法が、一般的には誤りとはいえないため、読者は、細部を吟味することなく、これでよいのだ、と思ってしまうのである。

ドイツのMSが優れているのは、日独の技術の間に相違があるとは考えられない以上、対象月齢の相違(6ヵ月 vs 12ヵ月)に基づくものと思われる。以前、我々は受検月齢「6ヵ月 vs 7-10ヵ月」でMSの性能(真陽性例や偽陰性例の発生率等)を比較したが、7-10ヵ月の方が優っていた<sup>10)</sup>。対象月齢の変更は、今後、わが国において、真剣に検討されるべきであろう。

## 文献

- 1) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002;346:1047-1053.
- 2) 西 基, 花井潤師, 藤田晃三, 他. ドイツの神経芽腫マス・スクリーニングは無効なのか. *日マス・スク誌* 2002;12:65-70.
- 3) Honjo S, Doran HE, Stiller CA et al. Neuroblastoma trends in Osaka, Japan, and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. *Int J Cancer* 2003;103:538-543.
- 4) 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. *日マス・スク誌* 2000;10:5-16.

- 5) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer* 1997;71:552-555.
- 6) Yamamoto K, Ohta S, Ito E et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 2002;20:1209-1214.
- 7) 久繁哲徳. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの評価. 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. pp 167-174,1999.
- 8) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Cases of spontaneous regression and true patients detected in mass screening for neuroblastoma. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;1:557-563.
- 9) 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・スクリーニング. *小児がん* 1998;35:23-25.
- 10) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Comparison of patients with neuroblastoma screened at 6 months of age and those screened at 7 to 10 months. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:321-324.

表 1. 全国の副腎の悪性新生物と白血病の死亡率の推移 (0-4 歳人口 10 万人当たり; 人口動態統計による)

死亡年	副腎の悪性新生物		白血病	
1980-84	0.882	(100)	2.02	(100)
1985-89	0.643	(72.9)	1.48	(73.1)
1990-94	0.481	(54.5)	1.29	(63.9)
1995-99	0.392	(44.4)	1.07	(52.9)

表 2. 偽陰性例の発生率と自然発生率の比較 (受検もしくは出生 10 万対)

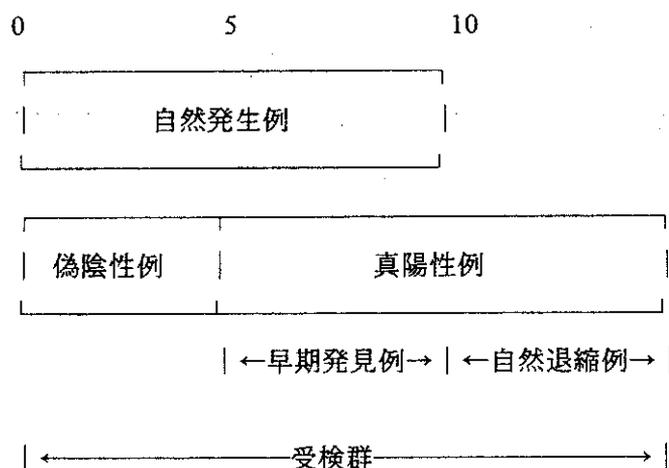
方法と地域	偽陰性例発生率(A)	自然発生率(B)	A/B
T L C			
札幌市	9.65	9.75	99%
北米 <sup>4)</sup>	9.15	7.84	117%
H P L C			
札幌市	5.58	9.75	57%
ドイツ	3.73 *	9.59	39%

\* 偽陰性例の発生を受検 10 万対 4 以下まで抑えられるというこの数字だけで、ドイツのスクリーニングがきわめて優れたものであることがわかる。

表 3. それぞれのコントロールを使った場合のマス・スクリーニングの性能の評価.

	非受検群 (自然発生率 9. 59)	対照地区 (自然発生率 7. 3)
偽陰性例発生率は 自然発生率の何%	39%	51%
偽陰性例死亡率は 自然死亡率の何%	65%	79%
真陽性例中の 自然退縮例の割合%	42%	64%
真陽性例中の 早期発見例の割合%	58%	36%
効果の否定にとって	都合が悪い	都合が良い

図 1. 自然発生例と「受検群」の比較.



分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児疫学研究

研究要旨

わが国では、神経芽細胞腫マスキリーニングは 1984 年に全国規模の導入が行われ、1990 年頃には感度に優れる HPLC 法による測定となり、現在ではその受検率は 85%を超えている。しかしながら、マスキリーニングの有効性（effectiveness）を検討した大規模疫学研究は世界的にも数少なく、その有効性について否定的な報告もあれば肯定的に解釈される報告もある。

本研究は、HPLC 法マスキリーニングの有効性を評価することを目的とし、わが国の平成 7 年以降に生まれた全児を対象とした大規模疫学研究である。曝露事象として受検者リストによる受検の有無を、結果事象として人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡を観察することとした。今年度新たに目的外使用許可が得られた平成 12 年、平成 13 年の人口動態調査での死亡を加え、平成 7 年以降生まれの児における神経芽細胞腫死亡数は計 89 件となった（ただし、6 ヶ月未満死亡を除く）。また、総観察人年は約 2,300 万人年となり、事前に算出したサンプルサイズをほぼ満たすものとなった。今後、厚生労働省母子保健課と各都道府県の協力を得て、受検者リストによる受検・未受検の確認をおこない、受検群と未受検群の比較を行う。

分担研究者

林 邦彦（群馬大学医学部保健学科）

研究協力者

藤田 利治（国立保健医療科学院）

佐藤 俊哉（京都大学大学院医学系研究科）

祖父江友孝（国立がんセンター研究所）

片野田耕太（国立健康・栄養研究所）

山本 圭子（埼玉県立小児医療センター）

西 基（北海道医療大学）

武田 康久（山梨大学医学部）

協力機関：厚生労働省児童家庭局母子保健課、  
厚生労働省大臣官房統計情報部

研究目的

神経芽細胞腫は、小児の固形腫瘍としては、脳腫瘍に次いで頻度が高い。わが国では生後 6 か月の乳児を対象に、神経芽細胞腫マスキリー

ニングが、1984 年から全国規模で導入された。

1990 年頃には、マスキリーニングに利用される尿中腫瘍マーカーの測定は、より感度の良い HPLC 法で行われるようになっていく。

しかしながら、神経芽細胞腫マスキリーニングの集団としての効果（effectiveness）は、現在まで疫学的に実証されているとは必ずしも言えない。TLC 法と GC 法を用いて北米で実施された Quebec Neuroblastoma Screening Project 研究（ケベック研究）<sup>1), 2)</sup>では、有効性に否定的な報告がなされている。また、HPLC 法では 2002 年にドイツにおけるスクリーニング実施地域と未実施地域との比較を行う地域クラスター間比較研究（ドイツ研究）の中間報告がなされ<sup>3)</sup>、スクリーニング導入地域において効果はみられなかったと報告した。ただし、クラスター割付ではランダム化がなされなかったなど比較対照

についての議論もあり、また、死亡頻度を比較するには未だ観察時間が不足しているなど、更なる分析報告が待たれている。

一方、わが国では当スクリーニング法は既に全国規模で導入されているため、ランダム化比較試験やドイツ研究のような地域間比較研究などの介入研究を実施することは困難であるが、同一集団内で受検した小児と未受検の小児を比較する集団内同時比較は可能である。このような集団内同時比較研究は、わが国では今まで 25 道府県研究<sup>4)</sup>、7 県研究<sup>5)</sup>などの報告はあるが、全国規模での評価研究は実施されていない。神経芽細胞腫の発生・死亡の頻度は小さく、スクリーニングの効果を疫学的に検証するには、きわめて大きな集団を対象にする必要がある。そこで、わが国での HPLC 法マススクリーニングの有効性を評価することを目的とし、平成 7 年以降に生まれたわが国の全乳児を対象とした大規模疫学研究を計画した。曝露事象として受検者リストによる受検の有無を、結果事象として人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡を観察することとした。このような大規模研究は、全国規模でマススクリーニングを導入しているわが国でしか実施できないともいえる。

## 研究方法

### 1) 観察対象集団および観察期間

対象コホートの定義は、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生後 6 か月時点で神経芽細胞腫が未発生のわが国在住の全小児となる。しかし、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た。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)。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検・未受検の特定

各年の出生コホートにおける受検群の数は、年度ごとにスクリーニング受検者リストに基づいて、神経芽細胞腫検査実施主体(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検者数によることとした。また、見つけ出された神経芽細胞腫の死亡例における受検・未受検の特定は、厚生省児童家庭局母子保健課および神経芽細胞腫検査実施主体の協力のもと、検査実施主体における受検者リストで行うこととした。また、小児慢性特定疾患(悪性新生物)医療意見書、および神経芽細胞腫マススクリーニング検査陽性者予後調査からも、受検有無の再確認や疾患発生時期の確認を行うこととした。

### 3) 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 年から平成 14 年にわが国で発生した神経芽細胞腫の死亡を補足することとした(現時点では、平成 7 年 1 月 1 日～平成 13 年 12 月 31 日の 7 年間の死亡票を閲覧した)。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。また、研究計画は、群馬大学医学部疫学研究倫理審査

委員会にて承認された。

## 研究結果

### 1) 追跡観察人年

スクリーニング年齢である0.5歳から観察開始し、神経芽細胞腫の死亡を指標に追跡観察した人年は、平成7年生コホート712万人年、平成8年生コホートで604万人年、平成9年生コホートで477万人年、平成10年生コホートで361万人年、平成11年生コホートで236万人年であり、総観察人年は2,509万人年となった(図1および表1)。また、スクリーニングの神経目細胞腫死亡への影響は5歳未満でのみ現れる(観察終了時点を4歳11か月)と仮定した場合には、追跡観察人年は、平成7年生コホート534万人年、平成8年生コホートで543万人年、平成9年生コホートで477万人年、平成10年生コホートで361万人年、平成11年生コホートで236万人年であり、総観察人年は2,270万人年となった。

事前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)であった。4歳11か月までの追跡観察によって観察人年を満たすには平成14年末までの追跡観察が必要となるが、平成13年末までの総観察人年でも、ほぼ必要観察人年を満たしているといえる。

### 2) 神経芽細胞腫による死亡の特定

#### ①平成7年～13年の神経目細胞腫による死亡

今年度新たに目的外使用許可が得られた平成12年、平成13年の人口動態調査を加え、平成7年からの神経芽細胞腫の死亡の特定を行った。原死因符号ICD-10で拾い出された件数は、平成7年86件、平成8年89件、平成9年80件、平成10年63件、平成11年60件、平成12年73件、平成13年54件の計505件であった。この

うち、死亡票における、「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、2名の研究者によって神経芽細胞腫による死亡を特定した。その結果、神経芽細胞腫による死亡は、平成7年67件、平成8年62件、平成9年63件、平成10年47件、平成11年49件、平成12年62件、平成13年41件の計391件であった。

受検群・未受検群の比較の対象集団となる平成7年～平成13年生コホートのメンバーにおける、平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡者数を表2に示す。平成7年生コホートで33件(6か月未満の死亡を除いた件数は30件;以下同じ)、平成8年生コホートで22件(22件)、平成9年生コホートで18件(11件)、平成10年生コホートで18件(16件)、平成11年生コホートで11件(8件)、平成12年生コホートで4件(2件)、平成13年生コホートで1件(0件)の、計107件(89件)であった(表2)。

## 考察

治療法や予防法を疫学的に評価する場合、特に仮説検証の観点から望ましい研究デザインはランダム化比較試験であるといえる。しかしながら、わが国に限らず、既に導入され広く利用されてしまった後に、個人や集団に介入をかけて再評価する大規模比較試験を実施することは倫理的に困難なことが多い。このような状況のなかでは、観察的疫学研究によって、各種バイアスに配慮しながら評価することが唯一残された方法といえる。

わが国では今まで25道府県研究<sup>4)</sup>、7県研究<sup>5)</sup>などの観察的疫学研究による報告はあるが、本研究は、全国規模での人口動態調査死亡票に基づく神経芽細胞腫死亡を指標とした初めての研究である。今年度実施した平成12年、13年の人口動態調査の閲覧によって、平成7年生まれ以降の対象出生コホートにおける総観察人年は

2, 509 万人年（各児における観察終了を4歳11か月とした場合でも, 2, 270 万人年）となり, 事前に算出した必要観察人年をほぼ満たす観察となった。また, 対象コホートで発生した平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡は, 計107件にのぼり, スクリーニングの効果について比較評価することになる生後0.5歳以上の死亡も89件と評価可能な数を収集することができたと考えられる。

今後, 厚生省児童家庭局母子保健課および, 神経芽細胞腫検査実施主体である都道府県・政令市・特別区の協力のもと, 各児における受検・未受診を受検者リストで確認する。また, 厚生省児童家庭局母子保健課における小児慢性特定疾患（悪性新生物）医療意見書, および神経芽細胞腫マススクリーニング検査陽性者予後調査から, 受検有無の再確認と疾患発生時期の確認を行う。これらのデータから, 同一集団内の受検者群・未受検者群を比較することによって, 神経芽細胞腫死亡を指標とした場合の, わが国でのHPLC法神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムに関する疫学的エビデンスを提供できるものと考えられる。

## 結論

1) 平成7年生まれ以降の対象児コホートにおける総観察人年は2, 509万人年となり, 事前に算出した必要観察人年をほぼ満たす観察となった。

2) 対象コホートで発生した平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡は, 計107件にのぼり, スクリーニング効果について比較評価する

ことになる生後0.5歳以上の死亡も89件と, 評価可能な数を収集することができた。

3) 今後, 厚生省児童家庭局母子保健課および都道府県・政令市・特別区の協力のもと, 各児における受検・未受診を受検者リストで確認し, 同一集団内での受検者群・未受検者群の神経芽細胞腫死亡頻度の比較を行う。

## 文献

- 1) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet*, 348: 1682-1687, 1996.
- 2) Woods WG, et al: The effect of neuroblastoma screening on population based mortality. *Med Pediatr Oncol* 31: 249-250, 1998.
- 3) Schilling FH, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346: 1047-1053, 2002..
- 4) 久繁哲徳ら：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.
- 5) Yamamoto K, et al.: Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20: -1214, 2002.

図1. 動的コホートの設定 (●→ 生後6か月からの実観察期間)

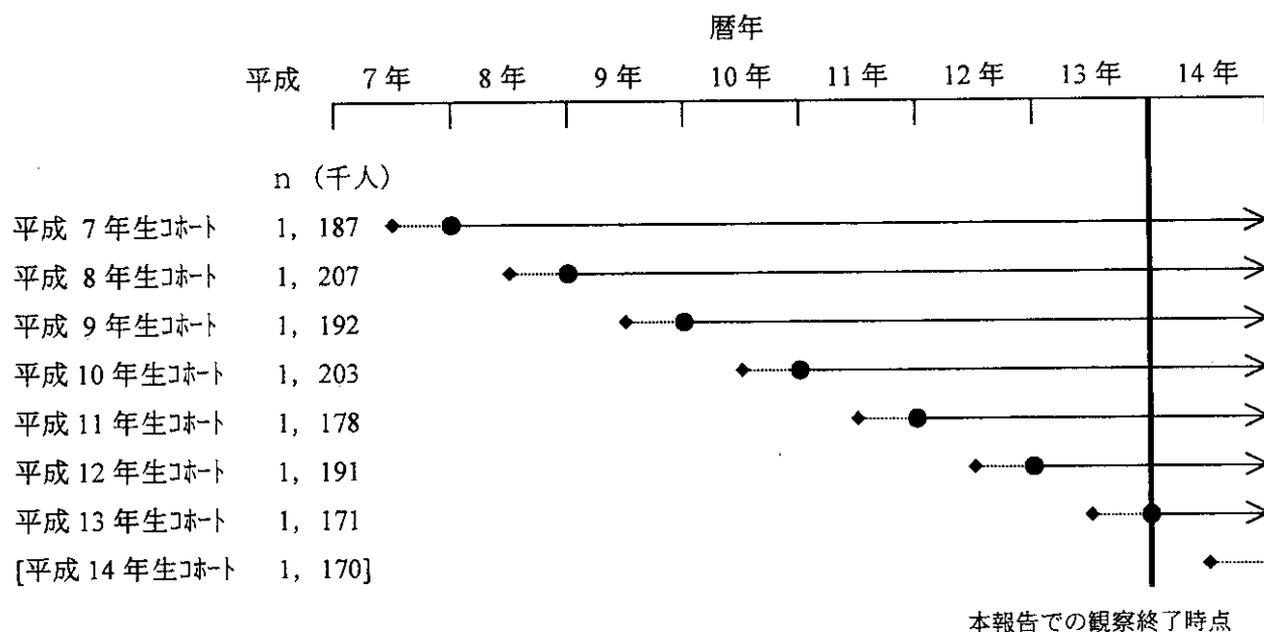


表1. 出生コホート別出生数と追跡観察人年

観察開始は0.5歳からとする。( ) : 観察期間を4歳11か月までとする場合

	出生数 [千人]	追跡観察人年		予定追跡観察人年	
		[万人年]		[万人年]	
		平成13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13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, 187	712 (534)	831 (534)	712 (534)	831 (534)
平成8年生	1, 207	604 (543)	724 (543)	604 (543)	724 (543)
平成9年生	1, 192	477 (477)	596 (536)	477 (477)	596 (536)
平成10年生	1, 203	361 (361)	481 (481)	361 (361)	481 (481)
平成11年生	1, 178	236 (236)	353 (353)	236 (236)	353 (353)
平成12年生	1, 191	119 (119)	238 (238)	119 (119)	238 (238)
平成13年生	1, 171	-	117 (117)	-	117 (117)
平成14年生	1, 170	-	-	-	-
計		2, 509 万人年 (2, 270 万人年)	3, 340 万人年 (2, 802 万人年)	2, 509 万人年 (2, 270 万人年)	3, 340 万人年 (2, 802 万人年)

表2. 出生コホートごとの神経芽細胞腫による死亡件数

	6か月 未満	6か月～ 1歳未満	1歳	2歳	3歳	4歳 以上	計 (6か月未満 を除く)
平成7年生	3	2	8	7	4	9	33 (30)
平成8年生	0	3	4	5	2	8	22 (22)
平成9年生	7	0	2	5	3	1	18 (11)
平成10年生	2	1	6	6	3	—	18 (16)
平成11年生	3	1	3	4	—	—	11 (8)
平成12年生	2	0	2	—	—	—	4 (2)
平成13年生	1	0	—	—	—	—	1 (0)
計	18	7	25	27	12	18	107 (89)

分担研究：神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための妥当性研究としての  
ケース・コントロール研究：研究計画

研究要旨

生後6ヶ月の神経芽細胞腫スクリーニングが神経芽細胞腫死亡に与える影響を調べることを目的として、神経芽細胞腫スクリーニング受診者と未受診者の頻度を神経芽細胞腫死亡児とそれ以外の死因での死亡児と間で比較するケース・コントロール研究の研究計画書を作成した。

研究計画では、1995年1月～2000年12月に日本で生まれ6ヵ月生存した乳児を対象コホートとし、神経芽細胞腫により死亡したすべての児をケース群とする。コントロール群は2000年～2001年（ないし2001年～2002年）に神経芽細胞腫以外の死因で死亡した児であり、ケースごとに生まれた年月、性別および地域をマッチングして2人を無作為に選択する。両群について、生後6ヶ月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診の有無を、各都道府県、政令指定都市のスクリーニング受診者リスト、小児慢性特定疾患意見書、およびマススクリーニング陽性患者予後調査を用いて調査する。

ケース群が80人ないし60人である場合、スクリーニングの神経芽細胞腫死亡に対する効果がオッズ比で0.5ないし0.4であるならば、これを統計学的に検出できる研究計画であることを確認した。

分担研究者

林邦彦（群馬大学医学部）

研究協力者

藤田 利治（国立保健医療科学院）  
佐藤俊哉（京都大学大学院医学系研究科）  
祖父江友孝（国立がんセンター研究所）  
片野田耕太（国立健康・栄養研究所）  
山本圭子（埼玉県立小児医療センター）  
西基（北海道医療大学）

研究目的

神経芽細胞腫スクリーニングは、1984年わが国において諸外国に先駆けて、全国的な規模で導入された。しかし、国際的には、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性に関

する問題点も指摘され、カナダおよびドイツでの研究において有効性について否定的な結果が報告されている。

わが国の神経芽細胞腫マススクリーニング評価のための大規模疫学研究としては、HPLC法導入後の25道府県の出生児を対象にした後ろ向きコホート研究があり、未受診群に対して受診群においては、神経芽細胞腫死亡率が低いことが示されている。しかし、この研究は後ろ向き研究であり、受診・未受診の情報源が必ずしも均一でない点、全国の出生児を対象にしていない点など、いくつかの限界をもっている。その他についても、十分な対象数をもち系統的な観察によって実施された疫学研究の数が少

なく、わが国での神経芽細胞腫スクリーニングの有効性評価は未だ確立していない状態にある。

本研究班において、わが国が実施しているHPLC法による神経芽細胞腫スクリーニングの有効性を全国規模のデータに基づき疫学的に評価をするため、「神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児コホート研究」(以下、「全国乳児コホート研究」という。)が実施されている。しかしながら、このコホート研究については、研究の妥当性を確認すべきいくつかの点が残されている。そこで、全国乳児コホート研究の妥当性研究の実施可能性についての検討を行った。

#### 研究方法

全国乳児コホート研究について妥当性を確認すべき点を検討し、そのための実施可能な研究計画書の案を作成する。

#### 研究結果および考察

全国乳児コホート研究について疫学の方法論に基づく検討を行った結果、次の2つのバイアスの混入が懸念された。すなわち、①スクリーニング受診にかかわる選択バイアスと、②曝露(スクリーニング受診)の有無の確認におけるバイアスである。

第1のスクリーニング受診にかかわる選択バイアスは、未受診には理由があり、神経芽細胞腫スクリーニングを受診する児は良好な環境の家庭や健康度の高い児に偏るのではないかという懸念である。この点に関連してドイツで実施された介入研究(Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *New England Journal of Medicine* 346: 1047-1053, 2002)において、スクリーニング地域における未受診児での死亡や神経芽細胞腫ステージ4の発生が受診児に比べて多いことが報告されている。

第2の曝露(スクリーニング受診)の有無の確認におけるバイアスは、情報収集での見逃しによる誤分類にかかわるものである。全国乳児コホート研究では、神経芽細胞腫死亡児について受診が確認されなかったものを非曝露(未受診)と判定しており、非曝露群からの死亡発生と見なされる。例えば、転出後に死亡した児では死亡住所地とスクリーニングを受診した住所地が異なることから、スクリーニング受診が見逃される可能性があり、この誤分類により非曝露群での神経芽細胞腫死亡リスクが過大なものとなる。全国乳児コホート研究では、神経芽細胞腫死亡児についての死亡住所地でのスクリーニング受診者リストにない場合には転入の有無を確認し、転入などの移動がある児については出生地のスクリーニング受診者リストまで確認する計画である。したがって、このバイアスへの可能な限りの対処を計画している。しかしながら、スクリーニング受診の有無の把握の正確性を、別途確認すべき余地が残っている。

全国乳児コホート研究に対するこれらの懸念に対処する妥当性研究が必要と判断され、両者に同時に対処するケース・コントロール研究の研究計画書を作成した。別添の資料1が、その研究計画書である。すなわち、ケース群を神経芽細胞腫により死亡したすべての児とし、全国乳児コホート研究で把握される神経芽細胞腫死亡児を使用することにした。比較するコントロール群は2000年～2001年(ないし2001年～2002年)に神経芽細胞腫以外の死因で死亡した児とし、ケースごとに生まれた年月、性別および地域をマッチングして2人を無作為に選択することにした。そして、両群についての曝露の有無、すなわちスクリーニング受診の有無を全く同じ方法で調査する計画である。

計画したケース・コントロール研究にお