

いては、コントロール群は死亡した児からなりももとの健康度が高いとは考えにくいことから、第1のバイアスの懸念に対処している。また、ケース群およびコントロール群とも同じ方法でスクリーニング受診の有無を調査することから、第2のバイアスの懸念に対処していることになる。

また、この研究計画による神経芽細胞腫スクリーニングの効果について検討が、十分な精度を備えていることを確認した。すなわち、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った。

なお、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会において、別添の資料1の研究計画書

についての審査がなされ、適切な研究計画であるとして承認されている。(2003年2月3日、承認番号 NIPH-IBRA#03005)。

結論

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の「全国乳児コホート研究」にかかわる懸念に対処するため、その妥当性研究としてのケース・コントロール研究の研究計画書を作成した。「全国乳児コホート研究」とともに、このケース・コントロール研究を併せて実施することによって、神経芽細胞腫スクリーニングの科学的な評価を行うことが可能と考えられる。

資料 1

研究識別番号：NBEPsub01

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための 全国乳児コホートにおけるケース・コントロール研究

「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」の付随研究

－ 研究計画書 －

連絡先：

藤田利治

国立保健医療科学院疫学部

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

TEL：048-458-6111 内線（2512）

Fax：048-469-2677

fujita@niph.go.jp

Ver. 1.10 2002年12月3日

Ver. 1.11 2003年2月3日

要旨

目的： 全国の乳児を対象コホートとして、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、観察された神経芽細胞腫死亡児（ケース）とそれ以外の死因での死亡児（コントロール）と間で比較することにより、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。

方法：

対象と研究デザイン： 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、コホート内でケース・コントロール研究を実施する。

ケース群は、神経芽細胞腫により死亡したすべての児である。厚生労働省人口動態調査データ（死亡）から死因コード（ICD-10）により神経芽細胞腫死亡に関連する死亡の候補例を拾い出し、その死亡票を閲覧し、死因欄、手術欄、剖検欄などから神経芽細胞腫の死亡例を同定する。

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る。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。

曝露、非曝露の同定： 生後6ヶ月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診者を曝露、未受診者を非曝露とする。設定したケース群およびコントロール群について、①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、②小児慢性特定疾患意見書、③マススクリーニング陽性患者予後調査を用いて、スクリーニング曝露の有無を調査する。これら情報源の優先順位は①②③の順とする。

研究組織：

（研究代表者）：林邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学

（共同研究者）：藤田利治 国立健康医療科学院疫学部、佐藤俊哉 京都大学大学院医学系研究科医療統計学、祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報部、片野田耕太 国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部、山本圭子 埼玉県立小児医療センター、西基 北海道医療大学生命基礎科学講座

（協力機関）：厚生労働省雇用均等児童家庭局母子保健課

予定研究期間

2003年1月～2004年3月

I. はじめに

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¹⁾、カナダでは前向きコホート研究 (Quebec Study) により検討されたが、有効性について否定的な結果が報告されている^{2) 3)}。また、現在のわが国の神経芽細胞腫スクリーニングでは、カナダのTLC法に比べて感度・特異度が高いHPLC法が用いられているが、HPLC法スクリーニングにおける有効性の評価は、世界的にみても未だ検討しなければならない課題となっている。日本と同じくHPLC法を用いていて検討しているドイツの前向きコホート研究では、2002年4月に中間的報告として、進行症例の発生率で見るとスクリーニングの有効性には否定的な結果を報告した⁴⁾。しかしながら、ドイツのスクリーニング実施地域では受診率が61.2%と低く、また死亡率の検討をするに足りる予定観察期間をまだ終了していないことなど、その結果を吟味なしにわが国に今すぐ適用することはできないと考えられる。

一方、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、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といえる。そのため、神経芽細胞腫スクリーニングを既に全国規模で実施しているわが国としては、その実施根拠となり得る有効性の有無を、適切な研究デザインによる疫学研究で実証することが急務となっている。

本研究では、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いてケース・コントロール研究により評価をするものである。なお、本研究は、「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、「主研究」という。)の付随研究として実施するものである。主研究は、既に神経芽細胞腫スクリーニングが広く実施されており、ランダム化などの手法を利用した介入的研究の実施は困難な状況であるため、乳児コホートで対象集団を定義し神経芽細胞腫死亡をエンドポイントとするコホート研究として実施されている。

II. 目的

全国の乳児を対象コホートとして、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、観察された神経芽細胞腫死亡(ケース)とそれ以外の死因での死亡(コントロール)と間で比較することにより、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。すなわち、コホート内ケース・コントロール研究により、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性にかかわる検討を行う。

III. 方法

1) コホートの定義

対象コホートは、1995年6月～2001年5月に、生後6ヶ月でわが国に在住している全乳児である。ただし、生後6ヶ月時に神経芽細胞腫が未発生の乳児とする。

ケース群とコントロール群の設定

1) 厚生労働省人口動態調査死亡票磁気化データ

ICDコード、部位による
候補例の拾い出し

2) 死亡票の同定・閲覧

死因(ア)～(ウ)、手術解剖などから神経芽細胞腫死亡を特定(ケース)
それ以外の死亡を特定し、ケースとのマッチングによりコントロールを設定

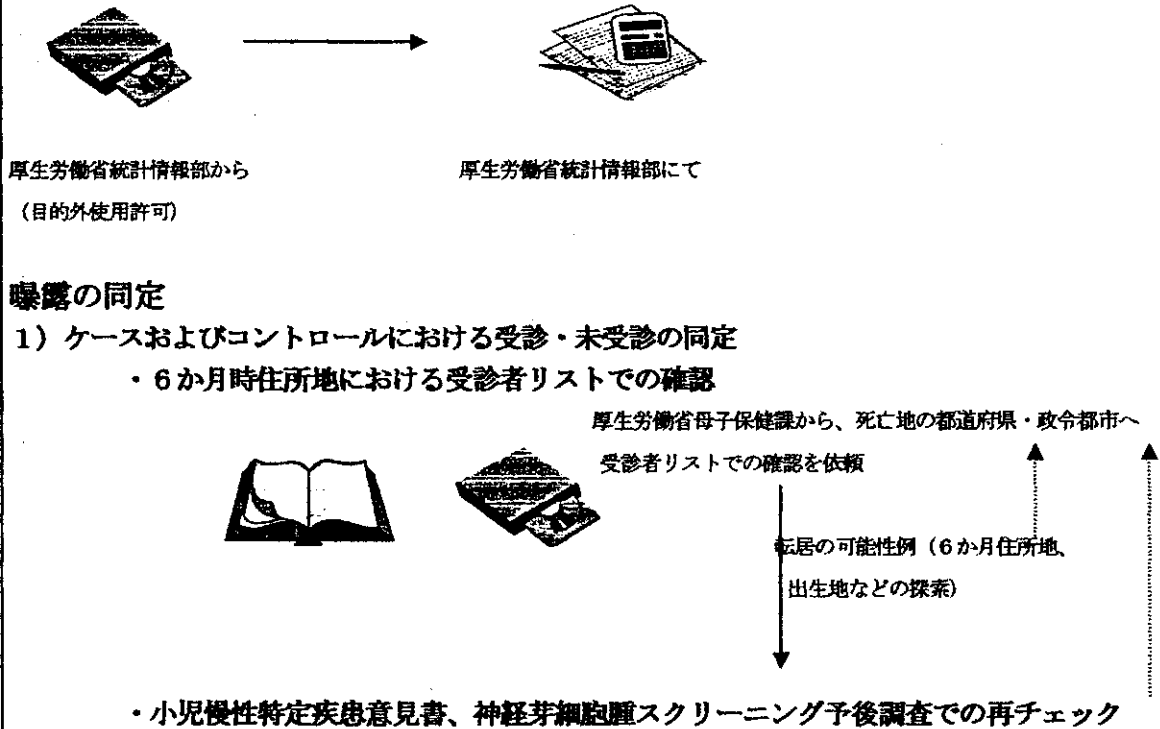


図1 神経芽細胞腫死亡例およびその他の死因による死亡例の設定と曝露の同定の流れ

2) ケース群、コントロール群の設定 (図1)

● ケース群：

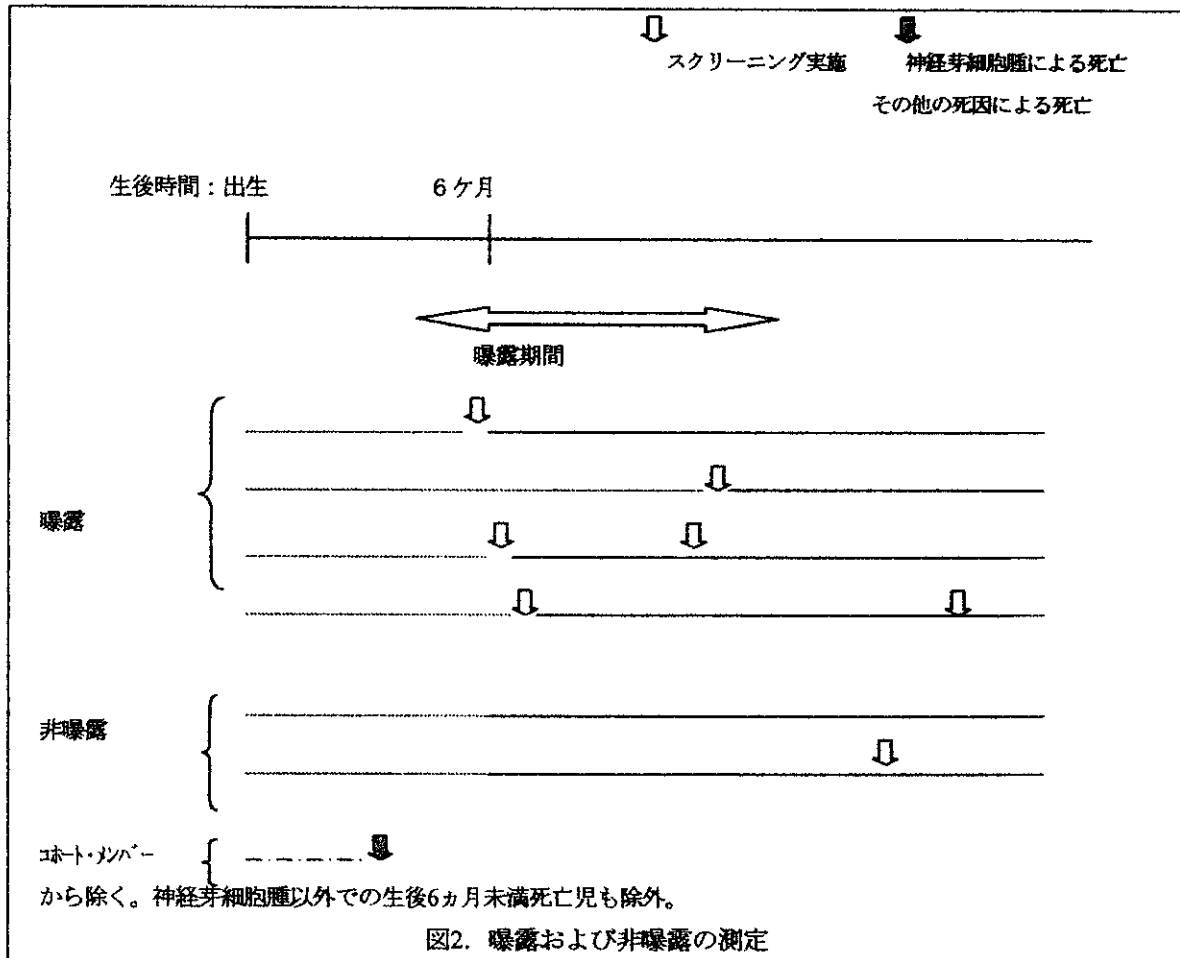
ケース群は、主研究において2001年までの観察期間について把握したものを使用する。すなわち、毎年の厚生労働省人口動態調査データ(死亡)から、該当する乳児コホートについて、死因コード(ICD-10、詳細は補-1を参照)により神経芽細胞腫死亡に関連する死亡と考えられる例について、死亡票を同定するため、出生年月日、性別、死亡地(管轄保健所)などの項目を拾い出す。人口動態調査データから拾い出された候補例について、死亡票を閲覧し、死因(ア)～(ウ)の疾患名、手術の有無、剖検の有無から、神経芽細胞腫による死亡例を特定する。

● コントロール群

2000年～2001年(ないし2001年～2002年)の厚生労働省人口動態調査データ(死亡)から、神経芽細胞腫以外の死因による死亡から無作為に選択する。すなわち、ケースごとに生まれた年月、性別および地域(可能な限り同一の市区町村とし、不可能な場合には二次医療圏)をマッチングして2人(ないし1人)を無作為に選択する。

3) 曝露と非曝露の同定

生後6ヶ月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診者を曝露、未受診者を非曝露とする。原則として定められた曝露期間内の受診の有無により曝露と非曝露の同定を行う(図2)。



前項で設定したケース群およびコントロール群について、①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、②小児慢性特定疾患意見書、③マススクリーニング陽性患者予後調査を用いて、スクリーニング曝露の有無を調査する。これら情報源の優先順位は①②③の順とする。①については、まず死亡者の住所地の受診者リストに照会するものとし、受診の有無を調査する(補-2)。リストにない者については、転居など都道府県間の移動の可能性があるため、死亡地の市区町村への住民基本台帳の照会を行い、出生後6か月時住所地および出生地の都道府県・政令指定都市の受診者リストにも照会する。いずれの都道府県・政令指定都市の受診者リストにもない例を①における未受診者として確定する。

スクリーニングの受診者リストとの照合は、スクリーニング実施者である各自治体の協力のもとに実施し、厚生労働省児童家庭局母子保健課の協力を得て各自治体へその協力依頼を行うこととする。

4) 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における確認

小児慢性特定疾患データ、マススクリーニング陽性患者予後調査から、毎年申請された神経

芽細胞腫患者について、氏名、生年月日、性別、都道府県名、医療機関名についてのデータとケースおよびコントロールとを照合し、スクリーニング曝露の有無を再度確認する。小児特定慢性疾患、マススクリーニング陽性患者予後調査との照合は、厚生労働省家庭局母子保健課内で行うものとする。

5) 分析指標および分析方法

コントロール群に対するケース群の相対リスク（オッズ比）の推定値を、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて推定する。仮説検定における有意水準は片側5%とする。また、マッチングに使用した要因以外について調整が必要な場合は、それらを条件付き多重ロジスティックモデルに共変量として加えて分析を行う。

IV. 標本サイズの算出およびその根拠

検出力について、補-3に示す。ケース群が80人であった場合を考える。有意水準を片側0.05、コントロール群での受診者割合が80%とした条件の下において、ケースの2倍の人数のコントロールを設定した場合の検出力は、オッズ比0.5であれば70%以上であり、オッズ比0.4であれば90%以上を確保できる。また、ケース数が60人とわずかであった場合でも、同一条件の下での検出力、オッズ比0.5では60%以上、オッズ比0.4では80%以上となる。

したがって、これらの仮定が真実であれば、スクリーニングの神経芽細胞腫死亡に対する影響を統計学的に検出できると判断された。

V. 研究における倫理および個人情報における機密の保持

厚生労働省人口動態調査の使用は、個人データの機密保持に十分に留意し、データの閲覧等は目的外使用の承認を受けた者のみとする。結果の公表は個人を同定できない統計解析結果の形で行う。また、本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日：文部科学省および厚生労働省）および国際薬剤疫学会が採択したGood Epidemiological Practice に準拠して行う。また、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の審査を受けるものとする。

人口動態調査の目的外使用、母子保健課における小児慢性データ、陽性例予後調査の使用については許可を受けて実施する。また、ケースおよびコントロールの児の記録利用の同意を、児の保護者等から得ることは行わない。

VI. 研究組織

研究代表者：

林邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学

〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel. & FAX: 027-220-8974, khayashi@health.gunma-u.ac.jp

共同研究者：

藤田利治 国立健康医療科学院疫学部

佐藤俊哉 京都大学大学院医学系研究科医療統計学

祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報部

片野田耕太 国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部

山本圭子 埼玉県立小児医療センター

西基 北海道医療大学生命基礎科学講座

協力機関：厚生労働省雇用均等児童家庭局母子保健課

VI. 研究期間

2003年1月～2004年3月とする。

VII. 研究計画書および倫理審査委員会承認の履歴

研究計画書 (Ver 1.0) 作成： 2002年 12月 3日
国立保健医療科学院研究倫理審査：承認 (承認番号 NIPH-IBRA#03005)
2003年 2月 3日

IX. 研究への援助

当研究の一部は、以下の研究助成を受けて行われる。

- ・平成13年度～15年度厚生労働科学研究：
スクリーニングの効率的な実施における研究 (主任研究者 黒田泰弘)
分担研究 神経芽細胞腫スクリーニングの疫学的評価

X. 文献

- 1) Murphy SB, Cohn SI, Craft AW, et al. : Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society Workshop on neuroblastoma screening. Lancet 337: 344-346, 1991.
- 2) Woods WG, Tuchman M, Robinson LL, et al. : A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet 348: 1682-1688, 1996.
- 3) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. New England Journal of Medicine 346: 1041-1046, 2002.
- 4) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. : Neuroblastoma screening at one year of age. New England Journal of Medicine 346: 1047-1053, 2002

補一1

神経芽細胞腫死亡候補例の拾い出しに用いる死因コード

L ICD-10

心臓、縦隔および胸膜の悪性新生物

- C38.1 前縦隔
- C38.2 後縦隔
- C38.3 縦隔、部位不明
- C38.8 心臓、縦隔および胸膜の境界部病巣

末梢神経および自律神経系の悪性新生物

- C47.0 頭部、顔面および頸部の末梢神経
- C47.1 上肢の末梢神経、肩を含む
- C47.2 下肢の末梢神経、股関節を含む
- C47.3 胸部<郭>の末梢神経
- C47.4 腹部の末梢神経
- C47.5 骨盤の末梢神経
- C47.6 体幹の末梢神経、部位不明
- C47.8 末梢神経および自律神経系の境界部病巣
- C47.9 末梢神経および自律神経系、部位不明

後腹膜および腹膜の悪性新生物

- C48.0 後腹膜
- C48.1 腹膜の明示された部位
- C48.2 腹膜、部位不明
- C48.8 後腹膜および腹膜の境界部病巣

副腎の悪性腫瘍

- C74.1 副腎髄質
- C74.9 副腎、部位不明

その他および部位不明確の悪性新生物

- C76.0 頭部、顔面および頸部
- C76.1 胸部
- C76.2 腹部
- C76.3 骨盤
- C76.4 上肢
- C76.5 下肢
- C76.7 その他の不明確な部位
- C76.8 その他および部位不明確の境界部病巣

補-2

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児ケース・コントロール研究
-神経芽細胞腫6ヶ月スクリーニング受診・未受診 問い合わせ票-

現在、厚生科学研究「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」班では、全国の主要な医療機関に、神経芽細胞腫による死亡にかかわる調査を行っています。お手数ですが、以下の例について、貴機関がお持ちのスクリーニング受診者リストと照合して記入してください。ご協力のほどお願い申し上げます。

記入日： 19_____年 _____月 _____日

貴機関名：〇〇県検査センター

記入者氏名：_____

機関内整理番号：_____

連絡先：_____

(検査ID番号など)

(電話、FAX番号など)

お問い合わせの例について

ふりがな
患者氏名： 林〇 邦〇

生年月日：19 ××年

××月 ××日

性別： 男 女

出生地：××県 ××市

スクリーニング受診の可能性のある年： 1998年もしくは1999年

6ヶ月神経芽細胞腫スクリーニングについて

1. スクリーニングの有無：

受診

未受診 (未受診者リストにあり 問い合わせ該当年の受診者リストになし)

不明 (問い合わせ該当年の受診者リストが存在しない その他)

2. スクリーニング結果

尿中VMA 正常

異常 (_____ $\mu\text{g}/\text{mgCr}$)

不明

尿中HVA 正常

異常 (_____ $\mu\text{g}/\text{mgCr}$)

不明

3. 受診年月日：19_____年 _____月 _____日

補-3 標本サイズの算出とその根拠

表 検出力		有意水準：片側5%			
コントロール群の 受診割合	k #	オッズ比			
		0.6	0.5	0.4	0.3
<ケース群が 80 人の場合>					
80%	1	39%	60%	83%	97%
80%	2	49%	72%	91%	99%
80%	3	54%	77%	94%	100%
85%	1	35%	54%	76%	94%
85%	2	44%	66%	87%	98%
85%	3	48%	71%	90%	99%
75%	1	43%	65%	86%	98%
75%	2	53%	77%	94%	100%
75%	3	58%	81%	96%	100%
<ケース群が 60 人の場合>					
80%	1	33%	50%	72%	92%
80%	2	41%	62%	83%	97%
80%	3	45%	67%	87%	98%
85%	1	29%	44%	66%	87%
85%	2	37%	56%	78%	94%
85%	3	40%	61%	82%	96%
75%	1	36%	54%	76%	94%
75%	2	44%	66%	87%	98%
75%	3	49%	71%	90%	99%

: コントロール群はケース分のk倍の人数

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

マスキリーニング発見神経芽腫に対する無治療経過観察の
有効性と安全性に関する研究

研究要旨

基礎的研究の進歩によりマスキリーニング（マス）発見神経芽腫の多くが年長児に進展例として発症する予後不良例とは異なる生物学的特徴を持つことが明らかとなり、マス発見例の一部は自然退縮すると考えられるようになった。自然治癒の可能性を有する症例に過剰な治療が行われ治療関連の合併症が発生することは問題である。本研究ではマスで発見された早期で摘出可能な腫瘍をもつ神経芽腫症例に対する無治療経過観察という治療方針の有効性と安全性を評価する。マス発見神経芽腫症例のうち病期ⅠまたはⅡで腫瘍の最長径が 5cm 以下の症例を対象とし一定の基準に従って無治療経過観察を行い治療が必要であると主治医が判断した時点で治療を開始する。プライマリーエンドポイントを Time to observation failure、セカンダリーエンドポイントを 1) Overall survival、2) 寛解率、3) 診断後直ちに治療を行わなかったために生じた不利益の内容と頻度、4) マスにより発見される全神経芽腫例中の自然退縮例の頻度、5) NSE、LDH 値の腫瘍マーカーとしての意義の確認とする。Failure（失敗）の定義は死亡、および、無治療観察を中止して治療介入を行う場合とし、成功とは月齢 24 ヶ月まで無治療で経過観察が可能であった場合とする。予定登録数は 110 例、登録期間 4 年、観察期間登録終了後 2 年、総研究期間 6 年の予定で、平成 15 年度に開始の予定である。

研究協力者

林 富 (東北大学小児腫瘍外科)
山本圭子 (埼玉県立小児医療センター)
浜崎 豊 (静岡県立こども病院病理)

研究の背景と目的

神経芽腫は小児がんの約 10%をしめ、自然退縮する予後良好な腫瘍から極めて強力な治療をもってしても治癒困難な予後不良な腫瘍までを含む多様性のある腫瘍である。我が国では早期発見によって神経芽腫の予後を向上させるため 1985 年から全国的に生後 6 ヶ月の乳児を対象として尿中カテコールアミン代謝産物の測定を用いたマスが実施されている。神経芽腫発生数は小児慢性特定疾患申請の資料によると 2000 年度は 370 名¹⁾であり、小児がん学会神経芽腫委員会の登録では、マス発見例は 1994 年度から 1998 年度までの平均で年 179 名である²⁾。

マス発見例では病期Ⅰ、Ⅱの早期例が約 70%をしめ、予後はきわめて良好である。また、マスにより 1 歳未満神経芽腫例の発生率が有意に上昇したが、それに匹敵するほどには 1 歳以上例の発生率が低下せず³⁻⁵⁾、基礎的研究の進歩によって、マス発見腫瘍の多くが年長児に進展例として発症する予後不良例とは異なる生物学的特徴をもつことが明らかになった⁶⁻¹⁰⁾。これらのことから、マス発見例の一部は自然退縮するものと考えられるようになった。

マス発見例に対する現在の標準的治療は病期Ⅰ、Ⅱの早期例では手術による腫瘍の摘出であり化学療法は行われない¹¹⁾。病期Ⅲでは手術所見により化学療法が追加され、病期Ⅳの進展例では手術と多剤併用による化学療法が実施される。日本小児がん学会神経芽腫委員会の集計によると、転帰が判明しているマス発見 1,715 例中生存 1,683 例(98%)、死亡 32 例(2%)である。死因は腫瘍死 9 例、治療関連死 15 例、骨髄異形成症候群発症 2 例、二次癌 1 例、他因死 3 例、不明 2 例である¹²⁾。約 10%の手術合併症が報告されている¹³⁾。九州地区の報告ではマス発見 245 例中 6 例(病期Ⅰ:2 例、病期Ⅲ:4 例)が再発しこのうち病期Ⅲの 1 例が死亡し、他に病期Ⅱの 2 例、病期Ⅲの 2 例計 4 例が治療関連の死因で死亡した¹⁴⁾。

自然治癒の可能性を有する症例に過剰な治療が行われ、稀ではあっても治療関連の合併症が発生することは問題であるため、複数の施設でそれぞれ定めた条件を満たす症例に無治療経過観察が試みられ、腫瘍が自然退縮し、あるいは成熟して神経節腫となる場合があることが確かめられた¹⁵⁻¹⁷⁾。無治療経過観察中に、腫瘍が進展した症例の報告があるが¹⁸⁾、小児がん学会神経芽腫委員会が調査集計した 17 施設 82 例の無治療観察例の報告では遠隔転移をきたした症例はなかった¹⁹⁾。

これまで無治療観察の対象とする症例の選択基準

や無治療を中止して治療を開始すべき基準が施設により異なっていたため、治療が不要な症例の特徴や頻度が明白ではなかった²⁰⁾。本研究は統一基準に基づく多施設共同研究により6ヶ月のマスで発見された一定条件を満たす神経芽腫例に対する無治療経過観察の有効性と安全性を検討するものである。

研究方法

マスで発見された神経芽腫症例のうち診断時の進展度が病期ⅠまたはⅡで最長径5cm以下の症例を対象とし無治療で経過を観察する。定められた基準に従って主治医が治療を必要とすると判断した時点で治療を開始する。プライマリーエンドポイントをTime to observation failureとする。Failure(失敗)とは死亡、および無治療経過観察を中止して治療介入を行う場合とし、月齢24ヶ月まで無治療で経過観察が可能であった場合を成功とする。セカンダリーエンドポイントを1) Overall survival、2) 治療非介入例の月齢24ヶ月における寛解率、3) 発見後直ちに治療を行わなかったために生じた不利益の内容と頻度、4) マスにより発見される神経芽腫例中の自然退縮例の頻度、5) NSE、LDH値の腫瘍マーカーとしての意義の確認、とする。

前述のマス発見無治療経過観察82例の報告¹⁷⁾では25例で手術が行われた(全摘23例、多部位発生の1部位の腫瘍摘出1例、生検1例)。これらの腫瘍の組織型は、マスで発見され診断後直ちに手術を受けた例の腫瘍よりも成熟傾向が強く、とくに1歳半以降では成熟分化傾向が顕著で、2歳以降の5例中2例はganglioneuroblastoma intermixed、3例はganglioneuromaであった。このことから、治療を行わなければ腫瘍が進展して患者を死に到らしめるような変化は月齢24ヶ月までに生じると推定し、プライマリーエンドポイントを観察開始後月齢24ヶ月まで無治療経過観察が可能であった患者の率とした。無治療観察によって腫瘍が増大した後に手術を施行した場合でも診断後直ちに手術をした場合と同等に腫瘍摘出ができることを基本として治療介入基準を定めた。縮小して残存する腫瘍や大きさは不変で腫瘍マーカーが正常化してしまう腫瘍については無治療で観察を継続することとした。月齢24ヶ月においても腫瘍マーカーが正常化しない場合は治療介入することとした。

また、付帯研究として、1) 治療介入により摘出された腫瘍の組織学的、生物学的研究、2) 月齢24ヶ月から7歳まで追跡調査し、治療介入が行われていない患者の率、寛解率、治療介入を行わなかったために生じた不利益を検討する。

本研究における仮説と意義

6ヶ月マスで発見される病期ⅠまたはⅡの最長径

5cm以下の神経芽腫症例の80%以上は月齢24ヶ月まで治療の介入なしで観察を継続でき、腫瘍マーカーは観察開始後すべて正常化する。残り20%以下の症例では基準に従って治療介入が行われる。この仮説が証明された場合には、1) マス発見神経芽腫の一部は手術を回避することができる、2) マス実施時期の適正化の資料となる、3) 1歳未満の神経芽腫の治療方針決定の参考になる、などの意義がある。

症例適格基準と除外基準

適格基準は、1) 6ヶ月マスで発見され、診断時月齢11ヶ月以下の神経芽腫例、2) 日本小児外科学会分類²¹⁾の病期ⅠまたはⅡ、3) 画像上最長径が5cm以下、4) 書面による代諾者の同意がえられるもの、とする。除外基準は、1) 腫瘍の増大により摘出困難となることが予想される症例、2) 脊椎管内に腫瘍が進展している症例、3) 腫瘍が大血管を巻き込んでいる症例、4) 神経芽腫に起因する下肢麻痺、小脳失調、ホルネル徴候などの神経症状を有する症例、5) その他、主治医が不適切と判断した症例、とする。

経過観察方法

初診時に血液一般、血液生化学、尿中VMA、HVA値(クレアチニン比)、血清NSE、LDH値、骨髄穿刺、胸部単純X線写真、腹部超音波検査、CTまたはMRI、骨シンチグラムまたはMIBGシンチグラムを行う。腹部超音波検査、CTまたはMRIで腫瘍の最長径を水平二方向(前後、左右)で測定する。MIBGシンチグラムにて原発巣以外の異常集積がみられた場合は、異常集積部のCTまたはMRIを、骨転移の可能性がある場合は骨シンチグラムを追加する。

原則として、腫瘍マーカーと画像検査を月齢12ヶ月までは1ヶ月毎に、その後3ヶ月毎に行う。ただし、尿中VMA、HVA値が正常化しない、あるいは持続的に低下しない場合は1ヶ月毎に検査を行う。尿中VMA、HVA値は毎回測定する。血清NSE値およびLDH値を月齢12ヶ月、18ヶ月および24ヶ月の時点で測定する。

腹部または骨盤腔内腫瘍の場合、原則として腹部超音波検査を行い、必要に応じてCTまたはMRIを行う。胸部腫瘍の場合、原則として1ヶ月毎の検査には胸部単純X線写真を用い、3ヶ月毎の検査としてCTまたはMRIを行う。

治療介入基準

手術あるいは化学療法などの治療を開始する治療

介入基準は、1) 新たな転移が出現したとき、2) 腫瘍マーカーが上昇したとき(腫瘍マーカーの上昇は連続して2回以上測定し、初診時の値の2倍以上となったとき)、3) 腫瘍が増大したとき(腫瘍の増大は最長径が初診時の1.3倍以上となったとき)、4) 月齢24ヶ月に腫瘍マーカーが正常化しないとき、5) 腫瘍の増大により摘出が困難となると予想されるとき、6) 神経芽腫に起因する症状が出現したとき、7) その他の理由で主治医が必要と判断したとき、8) 代諾者の申し出があったとき、とする。治療介入例については治療介入の理由、治療介入時の臨床所見と日本小児外科学会による病期²¹⁾、手術所見、国際神経芽腫病期分類(INSS)²²⁾による病期および手術合併症等を検討する。

本研究の評価方法

評価方法は、1) 期待成功率を80%とする。2) 同等性の許容範囲を10%とする(期待成功率が70%以下にならないことを検定する)。3) 有意水準は片側5%とする。また、検出力は80%とする。

寛解判定基準としては、完全寛解とは画像検査上腫瘍が消失し、かつ腫瘍マーカーが正常化した場合をいう。腫瘍の消失とは画像診断を担当した者が過去に神経芽腫と診断された腫瘍が消失した、あるいは正常軟部組織または正常副腎との判別が困難となったと判定した場合をいう。部分寛解とは腫瘍マーカーが正常化し画像検査上、腫瘍が残存している場合をいう。

評価のための腫瘍マーカーとしては尿中VMA、HVA値を用い、腫瘍マーカーの正常化とは双方とも正常化した場合とする。正常値は地域のスクリーニングセンターで定められた正常値、または施設で定められた正常値とする。正常化には観察開始時から正常である場合も含む。

治療介入を行わなかったために生じた不利益の定義は、1) opsoclonus-myoclonus症候群などの治療を必要とする神経症状の出現、2) 治療を必要とする高血圧の発症、3) 転移の出現、4) その他腫瘍に起因する合併症の出現とする。結果として手術が成功した腫瘍の増大や明らかに手術操作に起因する術後の合併症等は不利益とは定義しないが、本研究期間中に腫瘍が増大し、もし増大前に手術が行われれば起こらなかったと判断される合併症は不利益と定義する。

登録可能な症例数を年間30例と推定する。小児がん学会神経芽腫委員会へ1994年から1998年までに登録されたマススクリーニング発見神経芽腫例数

の年間平均は約179例である。この50%が症例の登録条件に合致し、その1/3が登録されるものと仮定する。解析に必要な症例数は110例である。

倫理的事項

担当医師は両親あるいはその代理人に対し、無治療経過観察の目的や方法、予想される利益および不利益、参加しない場合に不利益を受けないこと、同意しても撤回できること、プライバシーの遵守等の人権保護に必要なことについて文書を用いて説明し同意を得る。参加施設は施設内倫理委員会またはそれに代わるものの承認を得ることとする。

登録と報告

インフォームドコンセント取得後直ちに登録用紙を用いて事務局に登録する。年1回経過報告用紙を用いて経過を報告する。治療介入を行った場合は治療開始報告用紙を用いて報告する。研究期間中に参加施設を受診したマス発見全神経芽腫例を年1回報告する。

文献

- 1) 山本圭子:平成13年度厚生科学研究(小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究)報告書,2002;235.
- 2) 神経芽腫委員会:小児がん,2001;38:235.
- 3) Bessho F: Acta Paediatrica, 1999; 88: 404.
- 4) 久繁哲徳他: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,2000;197.
- 5) Yamamoto K, et al: J Clin Oncol, 2002; 20: 1209.
- 6) Kaneko Y, et al: J Clin Oncol, 1990; 8:2005.
- 7) Kaneko Y, et al: Int J Cancer, 1999; 80: 54.
- 8) 田中丈夫他:小児がん,2000;37:483.
- 9) 浜崎豊他:小児がん,1998;35:195.
- 10) 浜崎豊他:小児がん,2001;38:26.
- 11) 家原知子他:小児外科,2001;33:1221.
- 12) 神経芽腫委員会:小児がん,2001;38:235.
- 13) 水田祥代他:小児がん,1999;36:107.
- 14) Tajirii T, et al: Cancer 2001;92: 349.
- 15) Yamamoto K, et al: J Clin Oncol, 1998; 16: 1265.
- 16) Nishihira H, et al: J Clin Oncol, 2000; 18: 3012.
- 17) 井上雅美他:小児がん,2001;38:168.
- 18) 中田幸之助他:小児外科,2001;33:1232.
- 19) 日本小児がん学会神経芽腫委員会:小児がん,2002; 39:131.
- 20) 岡田周一他:小児がん;1998:35:497.
- 21) 金子道夫他:日小外会誌,1997;31:249.
- 22) Brodeur GM, et al: J Clin Oncol, 1993; 11: 1466.

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

神経芽腫マスキリーニングにおける DNA ploidy の臨床的意義

研究要旨

現在我が国で広く実施されている神経芽腫マスキリーニングは、その有効性をめぐって意見が交錯している。これまでは主に疫学的検討からその有効性の評価が行われてきたが、我が国の症例を対象とした分子生物学的な検討は十分にはなされていない。そのひとつの理由は、個々の評価基準が明確ではなかったことであった。とくに、DNA ploidy の判定には曖昧なところがあった。そこで、今回我々は、神経芽腫 518 例の解析から DNA ploidy の判定基準について検討した。その結果、神経芽腫の場合、DNA index が 1.19 以下を diploidy または near-diploidy、1.20~1.80 を hyperdiploidy、1.81~2.2 を tetraploidy または near-tetraploidy とすることが妥当と思われた。今後、この基準に基づいたマスキリーニングの評価が緊急になされるべきと思われた。

研究協力者

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)

研究目的

6ヶ月乳児を対象とする神経芽腫マスキリーニングは、1973年に京都で開始され1985年より国家的事業となり、すでに2000例近くの神経芽腫患児が発見されている¹⁾。しかし、最近では、マスキリーニング自体の意義を問う議論^{2, 3)}や、その施行時期をずらすべきであるという意見もあり、本邦におけるマスキリーニングのあり方については、早急にその評価をくだすべき時期に来ている。これまで、その評価は主に疫学的調査に基づいて行われてきたが、効果の有意性、とくに社会的意義に関しては多くの議論が交錯しているのが現状である。そこで、今回、我々は、全国各施設から送付された神経芽腫検体に関する分子生物学的検査の結果と、各施設からの予後調査アンケート結果を併せて解析し、とくに DNA ploidy の解析結果から神経芽腫マスキリーニングの意義について検討した。

研究方法

1995年9月より2000年12月までの約5

年間に千葉県がんセンター生化学研究部に検体が送付された症例のうち、2000年に当研究部にて施行したアンケートに対し回答が得られた555例を検討対象とした。DNA ploidy は FACScan にて定量した。MYCN コピー数はサザンプロット法、TrkA の発現はノザンプロット法にて測定した。

研究結果

解析可能な518症例のうち315例(61%)がマスキリーニング発見症例であった。マスキリーニング陰性でその後発症したものは39例(7%)あり、病期3、4の症例が多かった。また、MYCN 増幅を認めた症例は6ヶ月時マスキリーニング陽性群でわずか2例であったのに対して、6ヶ月時マスキリーニング陰性群では、全体の39%を占める14例であった。また、症例数が少ないものの14ヶ月、18ヶ月時のマスキリーニング陽性症例にはMYCN 増幅を認めなかった。一方、6ヶ月時マスキリーニング陽性群におけるTrkA の発現は、247例中55例が低発現であった。

一般に、DNA ploidy の評価をする際には、正常細胞の diploidy を 1.0 として比をとり、DNA index として表すが、DNA index の値が 1.20 前後の腫瘍の ploidy の評価が従来

より判然としていなかった。そこで、今回は、特に判断が微妙なことが多いDNA index が 1.19 以下の群 12 例と 1.20 以上 1.29 以下の群 26 例を比較し、DNA index がこの付近の値となった症例の評価について検討したところ、DNA index が 1.19 以下の症例は、diploidy 症例と同じ様に進行例が多く予後因子も不良なパターンを示すことが明らかとなった。一方、DNA index が 1.20 以上 1.29 以下の症例は triploidy や pentaploidy など aneuploidy と似た予後良好なプロフィールを示した。また、上限は 1.80 とし、1.81~2.2 を tetraploidy および near-tetraploidy として取り扱うのが臨床的に適当と思われた。

考察

神経芽腫における分子生物学的研究の進歩は、本腫瘍のバイオロジーを解明する上で大きな原動力となったうえに、治療戦略をも再編する指標ともなった。とくに、MYCN 増幅の有無は治療方針を決定する上で大きな要因となった。しかし、同時に、多彩な臨床像をとる本腫瘍のサブセットごとに、生物学的予後因子のパターンが違ふことも明らかとなってきた^{4, 5)}。さらに、MYCN 増幅の有無のみでは判断出来ない群、つまり増幅が無いのにもかかわらず治療に抵抗性を示したり、再発したりして難渋する例も多く、そのような腫瘍の分子機構を説明もしくは予測出来る分子生物学的因子の発見が現在求められているところである。また、マススクリーニング陽性群と言えども一括りには出来ず、中には進行例の範疇に入ってしまう腫瘍の分子生物学的特性の解析も未だ不明である。

神経芽腫における DNA ploidy パターンは患児の予後とよく一致していることがすでに知られており^{6, 7)}、マススクリーニングの有用性を評価するうえで DNA ploidy の意義を検討することは極めて重要である。しかし、そのような解析はこれまでほとんどなされておらず、hyperdiploidy の境界値をどこにとるかについても明確な検討はなされていなかった。我々の今回の検討結果から、DNA index が 1.19 以下を diploidy または near-diploidy とし、1.20~1.80 を hyperdiploidy、1.81~2.2 を tetraploidy または near-tetraploidy として取り扱うのが臨床的に適当と思われた。したがって、この新たな基準を用いて、我が国のマススクリーニング症例の臨床的、基礎的データを再検討することにより、その有効性を再評価することが可能になるものと思われた。

今回のフォローアップ調査にご協力いただいた全国の協力小児医療施設および担当の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) 澤田 淳、他：小児科診療、2000; 9: 1371.
- 2) Bessho F.: Med. Pediatr. Oncol. 1998; 31: 106.
- 3) Woods W. G., et al.: Lancet 1996; 348: 1682.
- 4) Brodeur, G. M. and Nakagawara, A.: Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1992; 14: 111.
- 5) 中川原章：臨床と病理 1999; 17: 441.
- 6) Look, A. T., et al.: N. Engl. J. Med. 1984; 311: 231.
- 7) Kaneko, Y. and Knudson, A.G.: Genes Chromosomes Cancer 2000; 29: 89.

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

生物学的特徴による分類を用いた神経芽腫マスキリーニングのターゲットの検討

研究要旨

神経芽腫には腫瘍の生物学的特徴からおよそ3つのタイプがあり、タイプ1は自然退縮・成熟する傾向があり予後良好で、タイプ3は急速に進展し予後きわめて不良、タイプ2は進展する腫瘍であるが予後はタイプ3より良好とされている。これらの多様性のある神経芽腫のうちマスキリーニングが利益をもたらさうる腫瘍(ターゲット腫瘍)のタイプを明らかにするため、神経芽腫235例を生物学的特徴によって分類し検討した。タイプ1, 2, 3腫瘍はスクリーニング発見170例中、各129例(75.9%)、41例(24.1%)、0例(0%)で、臨床診断65例中、各12例(18.5%)、31例(47.7%)、22例(33.8%)であった。タイプ2は、スクリーニング発見では早期例が多く全例生存しているのに対し、臨床診断例では進展例が多く38%が死亡していた。タイプ1を早期発見しても死亡の低下につながらず、タイプ3は発見困難であり、マスキリーニングのターゲットはタイプ2腫瘍であると考えられた。

研究協力者

山本圭子(埼玉県立小児医療センター)
浜崎 豊 (静岡こども病院病理部)
窪田正幸 (新潟大学小児外科)

歳未満では早期例が多く予後良好であるが、1歳以上では進展例が多く予後不良であることから、尿中VMAの測定を用い、症状発現後に医療機関で診断される腫瘍を症状発現前に発見し治療を開始することにより治療成績を向上させるというものであった。

研究目的

神経芽腫は小児の悪性腫瘍のうち白血病、脳腫瘍について頻度が高く、進展例では治癒は困難である。わが国では1985年から全国的に、生後6ヶ月の乳児を対象とし尿中のvanillyl mandelic acid (VMA)の定性反応を用いた神経芽腫マスキリーニングが開始された。1988年から1990年に高速液体クロマトグラフィーによる尿中VMAとhomovanillic acid (HVA)の定量測定が利用されることとなり今日に到っている。開始当時考えられた当事業の根拠は、神経芽腫は1

スクリーニング開始後多くのことが知られるようになった。欧米では14歳までの小児での神経芽腫の累積発生率は1/7000とされているが、HPLC導入後のマスによる患者発見率はほぼ1/5000であり、わが国の14歳までの累積発生率はおよそ1/3000に上昇した^{1,2)}。スクリーニング発見腫瘍の多くと1歳以上の進展例とは異なる生物学的特徴をもち、発見腫瘍の一部が自然退縮あるいは成熟することが明らかとなった。神経芽腫には、大別して、1歳未満に多い自然退縮する、

あるいは成熟して神経節腫となる予後良好なタイプ1と、1歳以上に多い癌遺伝子N Mycの増幅があるきわめて予後不良なタイプ3と、その中間的な予後を持つタイプ2の3型があると考えられるようになった^{3,4)}。これらのことから、医療機関を訪れることなく治癒する腫瘍がスクリーニング発見腫瘍の少なからぬ部分をしめるため、わが国の神経芽腫の発生率が上昇したと解釈されることになった。スクリーニングの死亡率低下効果については、否定的な報告もあるが全くないとは言えないであろう^{1,2)}。Over diagnosisの不利益と、死亡率低下の利益を理解するためにはスクリーニングのターゲット腫瘍がどのようなものであるかが明らかでなければならない。

今回我々は6ヶ月児へのスクリーニングのターゲットを明らかにするため、3施設を受診した神経芽腫を生物学的特徴により3タイプに分類し頻度、病期、年齢、マス受診の有無等を検討した。

方法

1968年1月から2002年4月までに新潟大学小児外科、静岡こども病院および埼玉県立小児医療センターを受診し、腫瘍のDNA Ploidyと癌遺伝子N Mycの増幅を検討し得た神経芽腫264例から、診断時月齢5ヶ月以下の14例とスクリーニングで発見され腫瘍摘出時1歳以上の15例を除く235例をBrodeour、中川原らに従い下記の基準で3タイプに分類した。ただし年齢と病期は用いなかった。0歳は6-11か月を示す。

Type 1: DNA Ploidyが3Nか5NまたはMultiploidyでN Myc増幅がないもの。

Type 2: DNA Ploidyは2Nか4NでN Myc

の増幅がないもの。

Type 3: DNA Ploidyは2Nまたは4NでN Mycの増幅があるもの。

DNA PloidyはDNA Index(DI)を用いて、DIが1.1以下を2N、1.2-1.7を3N、1.8-2.1を4N、2.2以上を5Nと判定した。DIは小数点以下2位を四捨五入した。N MycはSouthern blot法により5コピー以上を増幅とした。ただし、3N(DNA Index 1.2)でN Myc50-70コピーをしめした1例はタイプ3とした。

結果

表1にタイプ別神経芽腫の診断経路および転帰を示した。

全235例中タイプ1は141例、タイプ2は72例、タイプ3は22例であった。タイプ1の141例中129例(91.5%)がスクリーニングによって発見され、12例(8.5%)が臨床的に診断された。タイプ2の72例中41例がスクリーニング発見例で、31例が臨床診断例であった。タイプ3の22例はすべて臨床診断例であった。スクリーニング発見例の合計170例中タイプ1は75.9%、タイプ2は24.1%であった。転帰については、タイプ1では、スクリーニング発見の1例(0.7%)と臨床例2例(16.7%)が死亡し、タイプ2では、スクリーニング発見例はすべて生存、臨床診断例では31例中12例(38.7%)が死亡した。タイプ3の22例中15例(68.2%)が死亡した。

過去にスクリーニングを受診していない患者の率はタイプ1腫瘍の場合きわめて少なかった(2.8%)が、タイプ2腫瘍では16.9%、タイプ3腫瘍では27.3%であった。

病期はスクリーニング発見例中、I、IIが72.1%、IIIが22.5%、IVとIVSが各3.1%、2.3%

で、臨床診断例では I、II が 20%、III が 18.5%、IV が 63.1%、IVS が 1.5% であり、スクリーニング発見例では早期例が多く臨床診断例では進展例が多かった。タイプ別ではタイプ1に早期例が多く(IとIIで 68.8%)、進展例が少なく(IIIとIVで 29.1%)、タイプ3では早期例はなかった。タイプ2の病期は、タイプ1とタイプ3の中間的な状態をしめした。タイプ2のスクリーニング発見例と臨床診断例を比較すると、臨床診断例の病期の方が進展していた。

図1に受診者と非受診者別のタイプ2腫瘍患者の年齢をしめした。受診者にはスクリーニング発見例とスクリーニングを受診したが発見されずにその後臨床的に診断された、いわゆる見逃し例が含まれている。スクリーニング受診者のなかには0歳(6-11 か月)にスクリーニングで発見された多数の患者があり、1歳以上では極めて少なくなり約5歳まで発生する。スクリーニング非受診者では0歳から年長児まで平坦に分布する。

図2に臨床診断例のタイプ別の年齢を示した。タイプ1がもっとも低年齢に分布し、タイプ3がそれに次ぎ、タイプ2が最も年長までみられた。

考察

DNA Ploidy が 3N か 5N を示し癌遺伝子 N Myc の増幅がないタイプ1腫瘍は自然退縮や神経節腫への成熟を示す腫瘍 (regressing tumor) とされ、マススクリーニングで観察される over diagnosis の原因となっていると考えられている。われわれのデータでも受診者と非受診者の比率からみて、タイプ1腫瘍は非受診者からの発生は極めて少ない。マススクリーニングを受診しなければ臨

床的に診断されないタイプ1腫瘍があることを示している。タイプ1腫瘍はマス発見例の 3/4 をしめ、病期は I、II が多く(72%)、III が 21%をしめる。病期IVはごく少数である。

DNA Ploidy が 2N か 4N を示し癌遺伝子 N Myc の増幅をしめすタイプ3腫瘍は急激に進展する腫瘍 (rapidly progressing tumor) である。われわれのデータの死亡率 68.2% がしめすように極めて予後不良であり、早期発見が最も望まれる腫瘍であるがスクリーニングで発見されていなかった。これはスクリーニング発見例全国集計で 1998 年の N Myc の結果が記載された 137 例中増幅例がないこと、スクリーニング開始時から 1998 年までに集計され、N Myc の結果が記載された 1488 例中増幅例は 27 例(1.8%)に過ぎないことと同様の所見である⁶⁾。タイプ3腫瘍は 6-11 か月の症例もあり、1-3 歳に多いが(図2)、1歳以上で実施されたスクリーニングでも発見されていない⁵⁾。タイプ3腫瘍がマススクリーニングで発見できない理由は腫瘍が急速に進展するため、一時点における検査で捉えることが困難なことであり、実施時期を変更しても同様であろうと思われる。

DNA Ploidy が 2N か 4N を示し N Myc 非増幅のタイプ2腫瘍は進展する腫瘍 (progressing tumor) であるが、進展速度はタイプ3ほどに急激でないと考えられている。今回の結果ではタイプ2腫瘍はスクリーニング発見例の 24.1% であり、これは Kaneko らがすでに 1990 年に報告した染色体分析を用いた結果と同様である⁶⁾。臨床診断例ではタイプ2は 47.7% を占めている。スクリーニング発見例では病期IVは少なく(7%)全例生存であるが、臨床診断例では病期IVが多く(61%)、38.7%が死亡している。単純に考えると、タイ

ブ2腫瘍のスクリーニングによる早期発見が死亡率低下を齎していると思われる。

スクリーニング発見例全国集計⁷⁾の1994-1998年の平均から我が国のマスの年間発見例を179例とするとこの死亡の減少は年間10-20例と計算される。ただし、この推定が正しいためには、スクリーニングで発見されるタイプ2腫瘍が1歳以上に臨床診断されるタイプ2腫瘍と同一種類の腫瘍であること、換言すれば、スクリーニング発見タイプ2腫瘍がスクリーニングで発見されなければ後に進展例となることが明らかにされる必要がある。

結論

現行の神経芽腫マススクリーニングでは、タイプ1腫瘍は高頻度に発見されるが死亡率低下には繋がらず、最も予後不良なタイプ3腫瘍の早期発見は殆ど不可能である。スクリーニングによる死亡率低下があるとするればその利益を齎しているのはタイプ2腫瘍の早期発見であると考えられる。今後タイプ2腫瘍の特徴をさらに明らかにし、タイプ2腫瘍を発見でき、タイプ1腫瘍の発見を出来るだけ少なくする実施年齢を検討すべきである。

文献

1. 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 1209-1214; 20:2002.

2. Honjo S, Doren HE, Stiller HE, et al, Neuroblastoma trend in Osaka and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. Int J Cancer 538-643; 103; 2003

3. Brodeur, GM, Nakagawara A, Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. Am J Pediatr Hematol Oncol, 111-116:14:1992

4. Lastowska, M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. J Clin Oncol, 3080-3090:19:2001

5. 氏家恭子、菊地菜穂子、白石広行他、宮城県における1歳6か月児神経芽細胞腫マス・スクリーニング。日本マス・スクリーニング学会誌 47-51;12;2002

6. Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al, Current urinary mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only small portion of high-risk neuroblastomas: A Chromosome and N-myc amplification study. J Clin Oncol 2005-2013:8:1990

7. 神経芽腫委員会:神経芽腫マススクリーニングの全国集計結果-1998年度とこれまでの集計。小児がん 38:235-241,2001