

死亡率の減少傾向が明らかになってきたことと一致する。

5-9歳では、死亡率は1996年までほとんど変化がなかったが、1997年以降、減少傾向が見えだした。これも集団内のHPLC受検者数の割合の変化と一致する。1-4歳では「HPLC受検者数の割合(%)」と「NB死亡率」とは有意な負の相関を示した( $r=-0.84$ ,  $P<0.05$ )。

### III NB死亡の減少程度

NB死亡の減少程度を検証すべく、1979-81年の死亡率で1997-99年の児が死亡したものとして期待死亡数を算出し、実際の死亡数との差をみた(表3)。0-14歳において、1997-99年の3年間で100人近く、1年あたり30人以上の小児の生命が救われたことになる。前述のリンパ性白血病との比較からみて、治療の寄与はごく小さいので、そのほとんどはMSにより救命されたものであろう。また、1997-99年の0-14歳の集団におけるHPLC受検者の割合は56%で、かつこの割合は、中止されなければ、増加して最終的に(2006年ころ)86%以上に達するので、救命される児の数は今後さらに増加し、50人程度に達すると考えられる。表3の減少率は-40%だが、最終的には-60%を超えらると思われる。

### IV 中止後の死亡率の推定

2003年7月、厚生労働省の検討会(久道茂座長)は、現行のMSには有効性がないとして、休止すべきであるという結論をまとめた。この結果全国のほとんどのMSは事実上中止されることとなった。これに伴って、死亡率がどのように変化するか、諸疫学資料から推計した。

①各年においてHPLCを受検した者の数の推定は、先に報告した方法<sup>1)</sup>によった。2003年の受検率は85%とした。

②NBによる年齢別死亡数は、人口動態統計の副腎の悪性新生物である194.0(1979-1994年)とC74(1995-2000年)によった。

③例えば1991年の1歳、1992年の2歳、1993年の3歳、1994年の4歳の人口(1989年から1990年にかけて出生)は、1989年と1990年の出生数の平均とした。2003年以降の出生数は2002年将来推計人口(人口問題研究所)の出生予測の低位数を使用し、他の原因による死亡は考慮しなかった。

④各年齢のHPLC受検者数も同様で、1991年の1歳などにおける数は、1989年と1990年に受検した者の数の平均とした。この方法で2003年以降の各年齢の受検者数を算出し、③の結果と合わせて、その割合も算出した。

⑤1979-2000年の各年齢においてHPLC受検者の割合と死亡率との間の回帰直線を求め、これを将来の各年・各年齢における、④で推定した受検者割合に当てはめ、2004年に中止した場合の将来の死亡率を算出した。

1979-2000年の4歳以下の各年齢のNB死亡率とHPLC受検者割合の間には有意に高い負の相関関係(すべて $P<0.05$ )が存在した(表4)。2004年に中止した場合、同年内にまず0歳の年齢層においてスクリーニングされていない者の割合が上昇を始め、以後各年齢で順次未受検者の割合が増え、2008年までに1-4歳全員がMS未受検、という状態となった。この結果、2005年には1歳の死亡率が、2006年には2歳の死亡率が上昇を始め、2008年に1-4歳死亡率は1980年代のレベルに戻った(表5)。

### V コメント

以前我々は、HPLC受検者数の割合(%)と死亡率から、HPLCとそれ以外の因子(主として治療)の、死亡に対する寄与を計算したが、治療の寄与は小さなものであった<sup>2)</sup>。

もしNBMSが有害無益であれば、過剰診断される例の一部も死亡するから、これが本来死亡する例に上乘せられるため、死亡率は増加するはずである。しかし実際には4歳以下の死亡率は減少している。このことに対して「治療が進歩しているので死亡率が減少しているのだ」という意見があるが、増加するはずの死亡率を減少へ逆転させるほど治療が進歩しているのであれば、あるいは白血病の治療の進歩は特にこの十数年間、目を見張るものがあるが、NB治療において白血病を上回るほどの進捗があったのであれば、5-9歳でもNBの死亡率は、白血病と同様に減少するはずであるから、5-9歳の死亡率が変わっていないのは不可解である。

4歳以下で死亡率減少をもたらした要因は、HPLCを使用したMS以外には考えられない。まずこの点が、諸文献の結論よりも何よりも、最も重

要かつ明白な Evidence である。

HPLC 受検者の割合が 50%を超えたのは、5-9 歳集団においては 1997 年のことであって、予測に必要なデータ (50%以上の集団の情報) が不十分なため、今回は 5 歳以上の年齢層の予測を見合わせた。先に報告したが<sup>2)</sup>、現行の MS は、4 歳以下の死亡の減少にはかなり有効であるが、5 歳以上に対する効果はやや劣るようである。MS の実施月齢の、例えば 1 歳台への移動によって、5-9 歳死亡率のさらなる減少が期待できるかもしれない。

検討会においては、「NB 死亡率は MS とは無関係に一貫した低下傾向にある」という見解が出されたが、その原因が何なのか、またなぜ 5 歳以上の NB 死亡率がほとんど変化していないのか、に対する説明はなかった。もし、MS が有害無益であれば、MS の中止以後、過剰診断例で死亡する例がなくなるので、さらに減少傾向が続くことになるであろう。

検討会が NBMS 無効の根拠としたのは、カナダ<sup>3)</sup>とドイツ<sup>4)</sup>の研究結果であった。しかし、現行の我が国の NBMS で使用されているのは HPLC であるから、薄層クロマトグラフィを使用したカナダの研究が NBMS 無効の根拠になるはずがない。また、ドイツの論文には初歩的な計算ミスを含む種々の重大な欠陥があり、かつ「MS 無効」の結論を導くべく、意図的な数字の操作が行われており<sup>5,6)</sup>、これも根拠になるはずがない。東独地域がコントロールになっていたが、この地域で NB の診断が確実に行われているかも疑問である。我が国においても、たとえば、骨転移の結果整形外科などを受診し、骨腫瘍として長期にわたって治療を受け、治療に対する反応が思わしくないとして紹介された小児科で初めて NB の診断がつく例は未だになくなっていない。これは当該整形外科医の NB に対する認識が低いことに起因している。NBMS が実施されている地域と、されていない地域とでは、NB 症例に対する関心の高さは自ずと違ってくる。つまり、コントロール地域では、NB を発症していながら、NB に対する関心が薄いために、NB と診断されない例がかなり存在すると思われるのである。結果として、コントロールの発症率・死亡率は低くなり、NBMS の効果は見かけ上低くなってしまふ。実際東独地域で、症例の診断がどれだけ正確になされるのか、また登録がどれだけ正確になされるのか、疑問が残るのである。もっと

も、それらがいい加減であっても、MS 実施である西独地域との「正確さの程度」(あるいは「いい加減さの程度」)に違いがなければ問題はないのである。しかし、実際には両者の懸隔は、NBMS にかかわる問題に限らず、かなり大きいと思われるのである。西洋中世史学者の阿部謹也によれば「現在の統一ドイツの国境線内に住む人々が、皆対等だと思ふ人はいないであろう。(中略)旧東ドイツ国民は(中略)第二国民として位置づけられ、西ドイツ国民と対等とは見なされていないからである。実際生活の各分野における差はとてつもなく大きい。」と言っている<sup>7)</sup>。検討会は、久繁班<sup>8)</sup>・林班<sup>9)</sup>の研究を、受検群・未受検群の間に、病院受診の遅速などのバイアスがあるので、信用できないとした。しかし、ドイツと違って、受検群・未受検群は居住地域に相違はないのであるから、受けられる医療水準にも差はなく、NB と正しく診断される(あるいは誤診される)可能性も同等である。この点からみても、久繁班・林班の研究の方が、ドイツの研究より精度が高いのである。

NBMS 中止に対して、4 歳以下の各年齢層での MS 未受検者の割合はその年以降順次上昇する結果、NB 死亡率も敏感に反応して上昇すると思われた。確かに、スクリーニングによる発見例の半分は治療が不要な例であろう。不必要な手術によって、腹部に傷がついた児は残念ながら多数いることになる。しかし、ここで MS を中止すると、50 人の腹の傷は消えるであろうが、50 人の命も消えることになる。ここでさらに大事なものは、救われるのは余命 80 年の、かつ将来子孫を残す子供である、という点である。一人の子供の命が失われると、その子供から生まれてくる子孫の命まで失われてしまう。ここが子供を作り終わった成人一人を成人癌検診で救うのとは大きく異なる点である。少子化が急激に進行する中、50 人の子供の命を救うことには、将来の数百人・数千人の子孫の命を救うという大きな意味がある。

現行のスクリーニングには改善の余地があると考ええる。受検月齢の年長へのシフトもその一つであろう。また、手術などの治療を要するか否かの判別は、あと少しのデータの蓄積で、かなり正確にできるようになるであろう。これらにより、不利益は相当程度改善することができると考える。治療・手術の副作用・後遺症は、MS 開始直後はかなりあったが、最近は大きく減っている。こ

れも、こんなスクリーニング発見例にはこんな治療をすればよい、というデータの蓄積の成果であろう。

今後の NB 死亡率の推移を注意深く見守り、上昇の兆しが見えてきたら、ただちに MS を再開できるよう、準備を整えておくべきであろう。

## 文献

- 1) 西 基, 武田武夫, 畑江芳郎, 他. NB 死亡の減少に対する HPLC マス・スクリーニングの効果. 日マス・スク誌 2001;11:45-49.
- 2) Nishi M, Takeda T, Hatae Y et al.  
Contribution of HPLC mass screening for neuroblastoma to a decrease in mortality. J Exp Clin Cancer Res 2002;21:73-78.
- 3) Woods WG, Gao R, Shuster JJ et al.  
Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 2002; 346: 1041-1046.
- 4) Schilling FH, Spix C, Berthold F et al.  
Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 2002;346:1047-1053.
- 5) 西 基, 花井潤師, 藤田晃三, 他. ドイツの NB 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.
- 6) 西 基. NB マス・スクリーニングに関する最近の話題と今後の方向. 小児科 2003; 44: 977-983.
- 7) 阿部謹也. 物語ドイツの歴史 (第 8 版) 第 14 章「亡命と難民の時代」中央公論新社 2002, 東京.
- 8) 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 pp167-174, 1999.
- 9) 林邦彦, 武田泰久, 西基, 他. 神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価 人口動態統計・死亡票による評価. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書 pp 184-188, 2002.

表 1. 我が国のリンパ性白血病および神経芽腫死亡率（当該人口 10 万対）.

死亡年	リンパ性白血病		神経芽腫	
1-4 歳				
1979-81	0.85	100.0 %	1.04	100.0 %
1982-84	0.68	80.8 %	0.98	94.1 %
1985-87	0.58	68.2 %	0.66	63.2 %
1988-90	0.51	60.1 %	0.72	69.5 %
1991-93	0.46	54.7 %	0.52	49.7 %
1994-96	0.47	55.3 %	0.46	44.4 %
1997-99	0.29	34.2 %	0.38	36.7 %
5-9 歳				
1979-81	1.21	100.0 %	0.35	100.0 %
1982-84	1.07	88.7 %	0.38	108.0 %
1985-87	1.03	84.9 %	0.33	93.3 %
1988-90	0.89	74.0 %	0.38	107.2 %
1991-93	0.59	48.9 %	0.34	96.9 %
1994-96	0.78	64.9 %	0.42	119.0 %
1997-99	0.46	37.7 %	0.32	91.6 %

\* パーセンテージは 1979-81 を 100 とした場合の数字.

表 2. 各年齢集団内における HPLC 受検者数の割合 (%)

	1-4	5-9	10-14
1979	0	0	0
1980	0	0	0
1981	0	0	0
1982	0	0	0
1983	0	0	0
1984	0	0	0
1985	0.3	0	0
1986	2.2	0	0
1987	5.8	0	0
1988	10.7	0	0
1989	17.9	0.2	0
1990	28.2	1.8	0
1991	41.9	4.6	0
1992	57.1	8.5	0
1993	71.2	14.4	0
1994	80.8	23.9	0.2
1995	84.8	36.1	1.7
1996	86.2	49.2	4.6
1997	86.6	62.5	8.5
1998	86.3	74.4	14.4
1999	86.5	81.9	23.9

表 3. 1997-99 年, 0-14 歳の集団における神経芽腫死亡数減少の推定 (1979-81 年との比較) .

97-99 年・死亡率	0.26
79-81 年・死亡率	0.43
97-99 年・人口	56710000
97-99 年・期待死亡数	244
97-99 年・実測死亡数	146
97-99 年・減少数 (79-81 年を基準)	- 98
97-99 年・減少率 (79-81 年を基準)	- 40%
参考 : 1997-99 年の HPLC 受検者の割合	56%

表 4. HPLC 受検者割合 (X) vs 死亡率 (Y) の回帰直線と相関係数

年齢	回帰直線	相関係数
1	$Y = -0.0047X + 0.76$	-0.67
2	$Y = -0.0052X + 0.98$	-0.70
3	$Y = -0.0068X + 0.93$	-0.76
4	$Y = -0.0050X + 0.77$	-0.69
1-4	$Y = -0.0054X + 0.86$	-0.85

表 5. 2004 年以降の 1・2・3・4 歳における神経芽腫の死亡率 (当該人口 10 万対) の推定

年	1	2	3	4
2004	0.36	0.54	0.35	0.33
2005	0.55	0.54	0.35	0.34
2006	0.76	0.76	0.35	0.34
2007	0.76	0.98	0.64	0.34
2008	0.76	0.98	0.93	0.55
2009	0.76	0.98	0.93	0.77
2010	0.76	0.98	0.93	0.77

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

全国乳児コホートを対象とした神経芽細胞腫死亡における受検・未受検の比較研究

### 研究要旨

神経芽細胞腫 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～12 年生まれの全乳児コホートを対象に、受検群と未受検群の神経芽細胞腫死亡を比較した。曝露事象として各都道府県・政令指定都市など検査事業主体がもつ受検者リストによる受検の有無を、結果事象として平成 13 年末までの人口動態調査死亡票による神経芽細胞腫死亡を観察した。その結果、受検群で 626 万人（出生後 6 ヶ月からの総観察期間：2183 万人年）、未受検群で 90 万人（325 万人年）が対象となり、対象コホート全体での受検割合は 87.4%であった。

当該コホートにおいて、人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡は 106 例であり、うち 17 例が生後 6 ヶ月未満での死亡であった。また、生後 6 ヶ月以前に神経芽細胞腫が発生していた例が 11 例あった（いずれも未受検）。これらの例を除いた 78 例において、受検確定例は 46 例、未受検確定例は 27 例、検査事業主体の調査回答拒否や受検リスト等既処分のため受検有無が確定できなかった不明例が 5 例あった。不明例をすべて受検群とした場合、生後 6 ヶ月以降の神経芽細胞腫死亡率は、受検群で 0.234/10 万人年（95%信頼区間：0.170～0.298）、未受検群で 0.831/10 万人年（95%信頼区間：0.518～1.145）であり、未受検群に対する受検群の死亡率比は、0.281（95%信頼区間：0.176～0.448）であった。生後 6 ヶ月未発生児における 6 歳 0 ヶ月までの神経芽細胞腫累積死亡は、受検群で 15.4/100 万人、未受検群で 43.1/100 万人であり、群間の累積死亡数の差は 100 万人あたり 27.7 人と推定された（logrank 検定： $\chi^2=31.85$ ,  $P<0.0001$ ；一般化 Wilcoxon 検定： $\chi^2=35.87$ ,  $P<0.0001$ ）。また、受検・未受検について、さまざまに条件を変えた分析でも、いずれも死亡率は受検群で統計学的に有意に低いものであった。

### 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）

片野田耕太（国立健康・栄養研究所）

祖父江友孝（国立がんセンター研究所）

佐藤 俊哉（京都大学大学院医学系研究科）

西 基（北海道医療大学）

山本 圭子（埼玉県立小児医療センター）

### 研究協力機関：

都道府県、政令指定都市の母子保健・スクリーニ

ング担当部署、厚生労働省雇用均等・児童家庭局  
母子保健課

### 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 6～7 か月の全ての乳児を対象に、尿による神経芽細胞腫マスキリーニングを行う事業が、1984 年から実施されてきた<sup>1)</sup>。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

なっている。

しかしながら、神経芽細胞腫マススク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>2) 3)</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>4)</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ていない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たため、ランダム化比較試験や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った。唯一、観察研究としてコホートを設定し、同一集団内で受検児群と未受検児群を比較する集団内同時比較は可能であった。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>5)</sup>、7 県研究<sup>6)</sup>などの報告はあるものの、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、全国規模の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実施した。

## 研究方法

### 1) 観察対象集団および観察期間

対象コホートは、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。操作的定義として、平成 7 年～12 年 (計画時では平成 7 年～13 年) 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、追跡観察は生後 6 か月から開始したものとした。出生コホート・メンバー数は、厚生労働省人口動態統計 (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) から厚生労働省雇用均等・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。

神経芽細胞腫の死亡例における受検・未受検の特定は、厚生労働省雇用均等・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、検査実施主体のもつ受検者リストで確認した。また、小児慢性特定疾患 (悪性新生物) 医療意見書でのマススクリーニング受検情報欄での再確認を行った。受検者リストにない例においては、住民票照会で転居の有無も確認し、転居があった場合には転入元の受検者リストおよび小児慢性特定疾患医療意見書での確認をして、未受検を確定した。

### 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 1 月 1 日～平成 13 年 12 月 31 日の 7 年間の死亡票からわが国で発生した神経芽細胞腫の死亡を捕捉した。(研究計画時の必要観察期間計算から、平成 14 年 12 月 31 日までの死亡票による捕捉を予定していたが、厚生労働省雇用均等・児童家庭

局母子保健課「神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会（久道茂座長）」の報告<sup>1)</sup>を理由に、厚生労働省統計情報部により平成14年人口動態統計調査死亡票の利用は不許可とされた。<sup>7)</sup>

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、厚生労働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(承認番号:H15-2)。

## 研究結果

### 1) 対象コホート人数および追跡観察人年

スクリーニング年齢である生後0.5歳から観察開始し平成13年12月31日までの追跡観察人年(括弧内は対象コホート人数)は、平成7年生コホートで712万人年(119万人)、平成8年生コホートで603万人年(121万人)、平成9年生コホートで477万人年(119万人)、平成10年生コホートで361万人年(120万人)、平成11年生コホートで236万人年(118万人)、平成12年生コホートで119万人年(119万人)であり、総観察人年は2,508万人年(716万人)となった(図1および表1)。また、スクリーニングの神経芽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、総追跡観察人年は、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 $\beta=0.6$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ の仮定のもと、2,328万人年( $\beta=0.3$ とすれば1,214万人年)であり、4歳11か月までの追跡観察によって必要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であったが、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た。

対象乳児コホートでの、神経芽細胞腫マスキリング受検群は626万人(総観察人年:2183万人年)、未受検群は90万人(325万人年)であり、対象コホート全体での受検割合は87.4%であった(表1)。

### 2) 神経芽細胞腫による死亡

#### ①対象コホートにおける神経芽細胞腫死亡

目的外使用許可が得られた平成7年~13年の人口動態調査にて、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・未受検間比較の対象集団となる平成7年~平成12年生コホートにおける、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、平成8年生コホートで22件、平成9年生コホートで18件、平成10年生コホートで18件、平成11年生コホートで11件、平成12年生コホートで4件の、計106件であった(表2)。また、対象コホートにおける出生後の全神経細胞腫瘍死亡の年齢

に対する累積死亡を図2に示す。

## ②受検・未受検別の神経芽細胞腫死亡

対象コホートにおいて、人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡106例のうち、17例が生後6ヶ月未満での死亡であった。また、死亡は生後6ヶ月以降であるが、死亡票の記載から、生後6ヶ月以前に神経芽細胞腫が発生していた例が11例あった(いずれの例も未受検を確認)。

これらの例を除いた78例において、受検確定例は46例、未受検確定例は27例、検査事業主体の調査回答拒否や受検リスト等既処分のために受検の有無が確定できなかった不明例が5例あった。受検・未受検が確定された死亡例をもとに算出した神経芽細胞腫死亡率は、受検群で0.211/10万人年(95%信頼区間:0.150~0.272)、未受検群で0.831/10万人年(95%信頼区間:0.518~1.145)であり、未受検群に対する受検群の死亡率比は、0.253(95%信頼区間:0.158~0.408)であった。

受検不明例5例をすべて受検群とした場合、生後6ヶ月以降の神経芽細胞腫死亡率は、受検群で0.234/10万人年(95%信頼区間:0.170~0.298)、未受検群で0.831/10万人年(95%信頼区間:0.518~1.145)であり、未受検群に対する受検群の死亡率比は、0.281(95%信頼区間:0.176~0.448)であった。また、Kaplan-Meier法により神経芽細胞腫累積死亡を推定した(図3)。2歳0ヶ月での神経芽細胞腫累積死亡は、受検群で2.24/100万人、未受検群で11.31/100万人、3歳0ヶ月では受検群で5.81/100万人、未受検群で28.44/100万人、4歳0ヶ月では受検群で7.73/100万人、未受検群で36.87/100万人、5歳0ヶ月では受検群で11.11/100万人、未受検群で43.11/100万人であり、6歳での神経芽細胞腫累積死亡は、受検群で15.44/100万人、未受検群で43.11/100万人であった。

群間の累積死亡数の差は100万人あたり、2歳

0ヶ月で9.1人、3歳0ヶ月で22.6人、4歳0ヶ月で29.1人と急激に差が広がり、その後5歳0ヶ月で32.0人、6歳0ヶ月で27.7人とその差を維持した(logrank検定: $\chi^2=31.85$ ,  $P<0.0001$ ; 一般化Wilcoxon検定: $\chi^2=35.87$ ,  $P<0.0001$ )。

## 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、わが国の神経芽細胞腫マスキングに限らず、既に導入され広く利用されている技術を再度評価するため、個人や地域を対象にランダム化比較研究を実施することは倫理的に困難なことが多い。実際、未導入であるドイツであっても実施された介入研究は、地域を単位としたランダム化は行われていない。全国事業化されてから20年近くたつわが国の状況では、観察的疫学研究によって、各種バイアスに配慮しながら、同一集団内で受検群と未受検群を同時比較することが唯一残された方法であった。

わが国では今まで25道府県研究<sup>5)</sup>、7県研究<sup>6)</sup>などの観察的疫学研究による報告はあるが、本研究は、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全国規模での研究である。しかしながら、本研究で得られた生後6ヶ月から6歳までの神経芽細胞腫累積死亡(受検不明例5例をすべて受検群とした場合、受検群で1.54/10万人、未受検群で4.31/10万人)を先行研究の5-6歳までの累積死亡/10万人と比べると、受検では、ケベック研究で4.8(ただしHPLC法ではない)、ドイツ研究1.3~1.5、7県研究で2.0~2.2、4地域研究(水田ら)で2.0、25道府県研究で1.9と、HPLC法での先行研究の結果とほぼ同じ値を示した。また、未受検でも、ケベック研究で3.3~5.3、ドイツ研究1.2、7県研究で3.2~4.2、4地域研究(水田ら)で2.9、

25 道府県研究で 3.4 と、ドイツ研究を除きほぼ同じ値を示した。神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会では、死亡の減少における統計的有意性の違いによって、先行研究の結果は必ずしも一致していないとしたが、死亡率の大きさの観点からは、海外の報告も含めて、ほぼ同様の大きさが報告されていると考えられる。

本研究は、ランダム化などの介入研究ではないため、各種のバイアスの混入は否定できない。死亡事象を評価項目としたため、スクリーニング評価でよく問題となるリードタイム・バイアスなどは回避されている。しかし、本研究で採用した受検者リストによる受検有無の曝露確定が受検群と未受検群で異なってしまう情報バイアス、また受検者（家族）のほうが未受検者（家族）よりも医療や保健への関心態度が良いといった選択バイアスなどの可能性が最も懸念される潜在的バイアスであろう。曝露確定については、別途、妥当性確認研究が実施され、今回の曝露確定法に大きな問題は無いことが確認できた<sup>8)</sup>。しかし、選択バイアスにほうは、受検・未受検でたとえ保健行動が異なっても、それが神経芽細胞腫死亡のリスクの差異となる可能性は低いと考えられるものの、これらの疑問に直接答えるべく企画されたもう一方の妥当性研究が、厚生労働省統計情報部の人口動態統計・死亡票閲覧の不許可によって実施できなかったことは、極めて残念である<sup>9)</sup>。

全国乳児コホートを対象にして、同一集団内の受検者群・未受検者群比較から、本研究が示した神経芽細胞腫死亡の差は、さまざまなバイアスを考慮しても HPLC 法神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムの効果の一端を明確に示したと考えられる。また、わが国で実施可能な観察研究において神経芽細胞腫死亡を指標とした最も信頼できる疫学的エビデンスを提供したの<sup>10)</sup>と考える。

## 結論

- 1) 平成7年～12年生まれ全乳児コホート716万人における総観察人年は2,508万人年となり、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) 当該コホートにおいて、人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡は106例であり、うち17例が生後6ヶ月未満での死亡であった。また、生後6ヶ月以前に神経芽細胞腫が発生していた例が11例あった。
- 3) 上記例を除いた78例において、受検確定例は46例、未受検確定例は27例、不明例が5例あった。不明例をすべて受検群とした場合、生後6ヶ月以降の神経芽細胞腫死亡率は、受検群で0.234/10万人年(95%信頼区間:0.170~0.298)、未受検群で0.831/10万人年(95%信頼区間:0.518~1.145)であり、未受検群に対する受検群の死亡率比は、0.281(95%信頼区間:0.176~0.448)であった。
- 4) 生後6ヶ月未発生児における6歳0ヶ月までの神経芽細胞腫累積死亡は、受検群で15.4/100万人、未受検群で43.1/100万人であり、群間の累積死亡数の差は100万人あたり27.7人と推定された。

## 文献

- 1) 神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会：「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会」報告書。平成15年7月、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課、2003。
- 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) Schilling FH, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346: 1047-1053, 2002..
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 藤田利治ら：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：研究経過. 厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 15 年度総括報告書, 2004.
  - 8) 片野田耕太ら：神経芽細胞腫スクリーニング受検確認の妥当性研究. 厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 15 年度総括報告書, 2004.

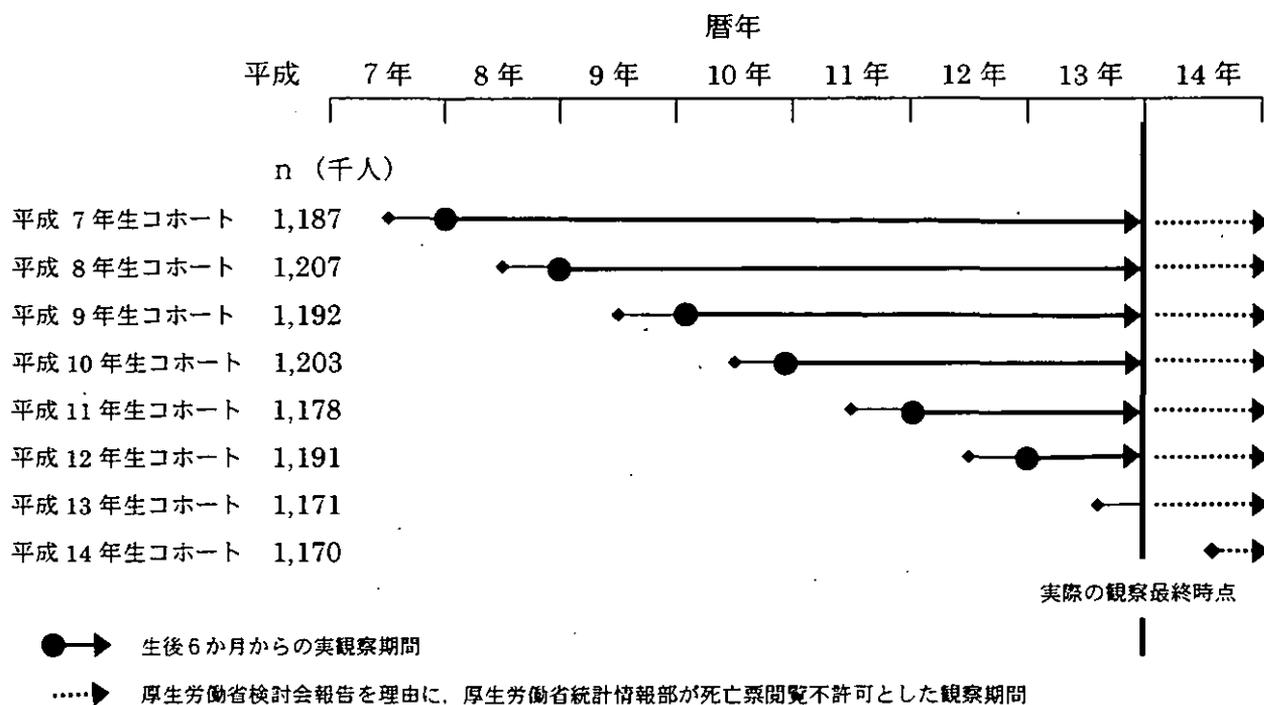


図1. 動的コホートの設定：研究計画時

表1. 出生コホート別出生数・受検者数と観察人年  
 観察開始は0.5歳からの観察期間

	出生数 [千人]	受検者数 [千人]	観察人年 [万人年] 平成13年末まで観察			計画時予定観察 人年 [万人年] 平成14年末まで 観察
			計	受検群	未受検群	
平成7年生	1,187	1,043	712	626	86	831
平成8年生	1,207	1,030	603	515	88	724
平成9年生	1,192	1,037	477	415	62	596
平成10年生	1,203	1,042	361	313	48	481
平成11年生	1,178	1,038	236	208	28	353
平成12年生	1,191	1,067	119	107	12	238
(平成13年生)	(1,171)	(1,058)	-	-	-	117
計	7,157	6,258	2,508	2,183	325	3,340

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か月未満死亡を除く)
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	17	7	25	27	12	18	106 (89)
含, 平成13年生	18						107 (89)

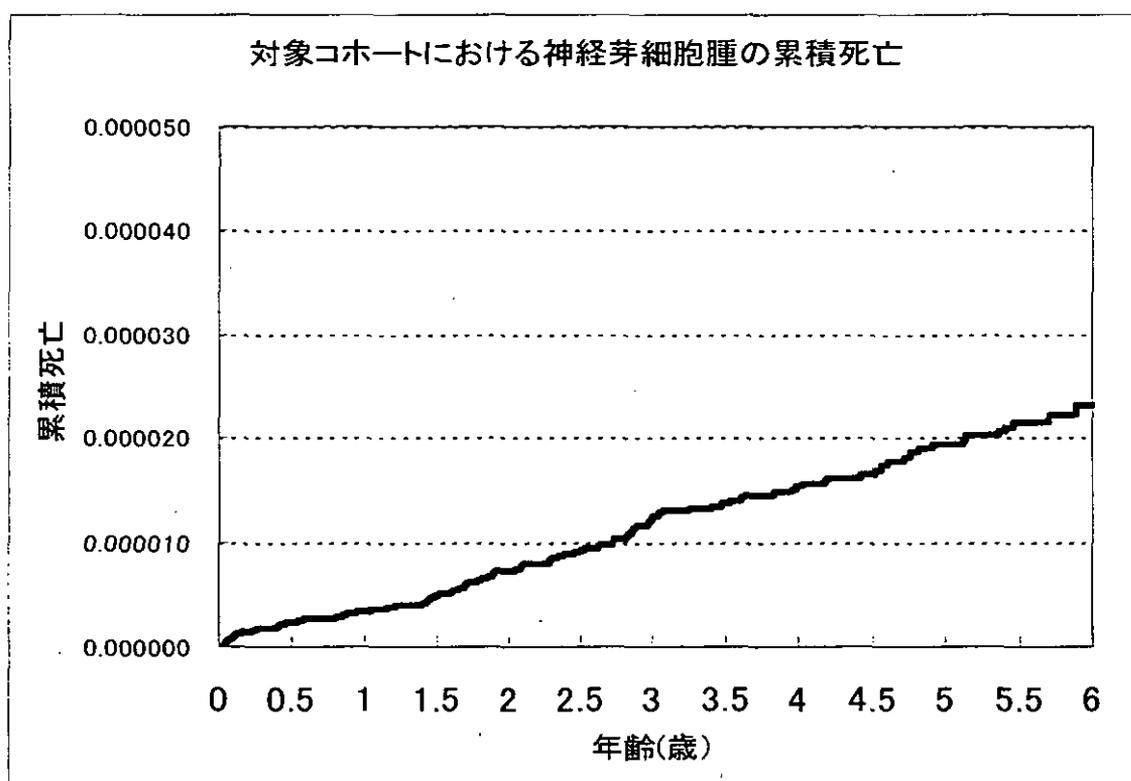


図2. 対象コホートにおける出生後の全神経芽細胞腫死亡

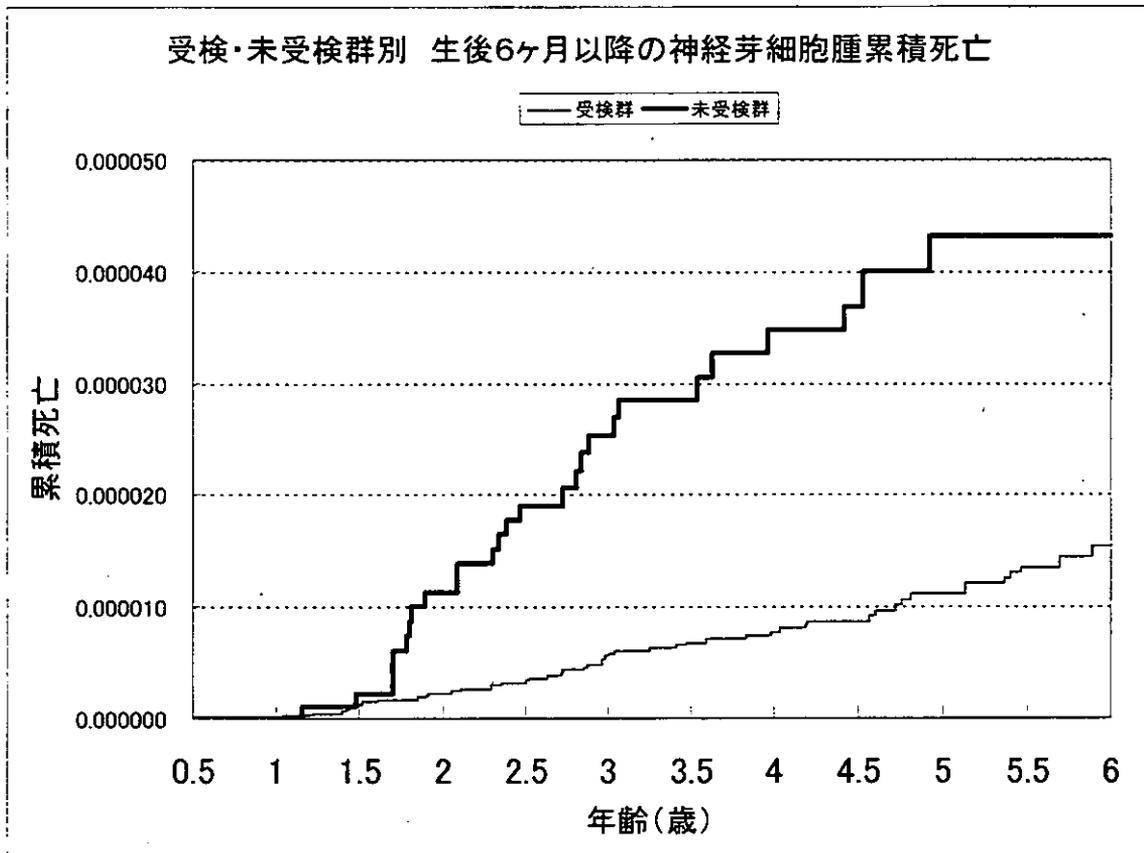


図3. 受検・未受検別神経芽細胞腫累積死亡の推移

## 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妥当性研究としてのケース・コントロール研究：研究経過

#### 研究要旨

わが国が実施しているHPLC法による神経芽細胞腫マスキ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実施を進めた。

しかしながら、平成15年7月30日に「神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会」が検査事業を「いったん休止することが適切」との報告書を取りまとめたことの影響を受け、ケース・コントロール研究を行うために不可欠な人口動態調査死亡票の目的外使用の申請が認められないことになった。国民共有の財産として社会全体で活用していくべき指定統計の目的外使用が認められなかった事態は、極めて遺憾なものと考えられる。この結果、神経芽細胞腫マスキリーニングが有効性であることを示した全国乳児コホート研究の妥当性を確認する研究を実施できなくなった。

#### 研究協力者

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

#### 研究目的

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。マスキリーニングを全国規模で実施してきたのは、世界中でわが国のみであった。一方、海外からは、マスキリーニングの有効性について否定的な成績が報告されている<sup>1-3)</sup>。長年にわたってほとんどの乳児に実施されてきたマスキリーニングの有効性の有無を解明することは、世界的にみてわが国の責務である。

わが国では既に全国規模で導入されているため、無作為化比較試験などの介入研究を実施することは困難である。可能なのは、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。

本分担研究班において、わが国が実施しているHPLC法による神経芽細胞腫マスキ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。）を実施した。この成績については、別途報告している<sup>6)</sup>。

しかしながら、全国乳児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。これらの懸念に対処するため、昨年度の報告書において、妥当性研究のひとつとしてケース・コントロール研究の実施を企画し、その研究計画書を報告した<sup>7)</sup>。そして、「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、神経芽細胞腫マスキ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ことを指摘した。

本報告では、このケース・コントロール研究を実施できなかった経緯について報告する。

#### 研究方法

「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」の研究計画書<sup>7)</sup>にしたがって、研究を進めた。

## 研究結果

神経芽細胞腫マスキニングの有効性評価にかかわる疫学の実施経過は、平成14年度以降においては以下の通りである。なお、いずれの分担研究会議についても、母子保健課の担当技官からの行政としての意向を聞きながら、検討を行った。

平成14年4月27日に、疫学の専門家の立場から藤田、祖父江、佐藤が新たに協力研究者として参加して、分担研究会議を開催した。ここでは、2002年4月4日のNew England Journal of Medicineに掲載されたカナダの研究<sup>2)</sup>とドイツの研究<sup>3)</sup>が有効性を否定する報告を行ったのを受け、わが国で「神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学評価」を続ける意義について検討を行った。その結果、全国乳児コホート研究を継続することを確認し、その研究計画の見直しを行うことを決定した。

平成14年5月30日の分担研究会議において、全国乳児コホート研究の研究計画書についての詳細な検討を行い、その妥当性を確認する2つのサブ研究の研究計画書を作成することになった。このサブ研究のひとつが、このケース・コントロール研究である。

平成14年11月7日の分担研究会議では、全国乳児コホート研究の受検・未受検の確認の具体的手順の検討、人口動態調査死亡票の閲覧するための目的外使用の許可の見通しが報告された。2つのサブ研究については、「全国乳児コホート研究でマスキニングが有効でないという結果になった場合、サブ研究は必要ではない」との担当技官からの意見に対して、「有効であるという結果になった後にサブ研究を計画するということでは、来年度中に成果を出すことはできない」との意見が述べられた。当時申請中であった人口動態調査死亡票の閲覧するための目的外使用の許可を取り敢えず待つことにし、分担研究会としては、サブ研究の研究計画書の作成および死亡票閲覧等のための目的外使用の申請を、来年度実施を前提として進めることになった。

平成14年12月2日には母子保健課の担当技官との打合せにおいて、ケース・コントロール研究の研究計画書案を示し、補足説明を行った。なお、このケース・コントロール研究のケースは、全国乳児コホート研究で

の神経芽細胞腫により死亡した児そのものである。目的外使用に対する厚生労働省統計情報部の取扱い状況からみて、この研究のための目的外使用申請は難航が予想されるため、母子保健課として必要な研究である旨の統計情報部への連絡が必要であることを強く申し入れた。

平成15年2月6日に、全国乳児コホート研究のための人口動態調査死亡票の目的外使用が最終的に承認された。以前に承認された申請と追加する年次を替えただけの内容であったにもかかわらず、目的外使用の申請の交渉を開始してから実に1年4ヶ月を超える長期間を要したことになる。

平成15年2月3日に、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会での審査により、ケース・コントロール研究の研究計画書の承認がなされた。

平成15年5月1日の分担研究会議において、全国乳児コホート研究での平成7年から13年までの神経芽細胞腫での死亡の集計結果を確認し、検査の受検・未受検の確認を都道府県の検査リストおよび小児慢性特定疾患意見書の照会により実施する手順の詰めを行った。また、サブ研究の必要性と概要が説明され、ケース・コントロール研究にかかわる人口動態調査死亡票の目的外使用の申請を開始することになった。

平成15年5月22日に、厚生労働省統計情報部あてに目的外使用の申請書(案)を提出した。その後、8月15日までの間に4回の照会とそれに対する回答がなされた。

こうした中、平成15年7月30日に「神経芽細胞腫マスキニング検査のあり方に関する検討会」が、検査事業を「いったん休止することが適切」との報告書(以下、「検討会報告書」という。)を取りまとめた。図1には、検討会報告書のうち、全国乳児コホート研究のみでは不十分であることなどを指摘している部分を抜粋した。検討会報告書では、「この研究だけをもって、現在行われている神経芽細胞腫検査事業によって死亡率減少効果があるとする確定的な証拠とすることはできない。」とされている。分担研究会においても、上述のように全国乳児コホート研究のみで十分とは考えてはいず、その妥当性を確認する研究の必要性を認識しており、そのためにケース・コントロール研究が企

画されたといえる。

平成15年8月18日から、図2に示した母子保健課長名での「厚生労働科学研究への協力依頼」の文書を添付して、都道府県および指定都市の保健福祉主管部局母子保健担当宛に、全国乳児コホート研究での死亡児についての神経芽細胞腫検査の受検有無の照会調査を開始した。検討会報告書の後であり、マスコミでも取り上げられていた時期であったにもかかわらず、この事務連絡は、母子保健課が「神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価」の一連の研究の重要性を認識していたことを示している。その結果、別に報告<sup>9)</sup>しているように、ほとんどの自治体からの協力を得て、全国乳児コホート研究の成績を取りまとめることができた。

目的外使用の申請にかかわる照会への最後の回答を行った平成15年8月15月から5ヵ月を経過した平成16年1月26日に、厚生労働省統計情報部から調査票の使用を認めない旨の文書をFAXにより受け取った。図3が、その文書の本文である。

今回の目的外使用の申請は、主としてケース・コントロール研究のためのものであり、副次的に全国乳児コホート研究の平成14年分の神経芽細胞腫による死亡情報の追加を併せたものであった。検討会報告書では「全国乳児コホート研究だけをもって、確定的な証拠にはならない」と述べられているが、その妥当性を確認するためのケース・コントロール研究については一切触れられていない。図3の文書中の「1.」での今回の目的外使用の申請にかかわる「本研究」は、全国乳児コホート研究ではなく、その妥当性を確認するためのケース・コントロール研究であるべきである。平成15年5月22日の最初の申請書（案）においては、「全国乳児コホート研究の妥当性を確認するためのものである」ことを明記して、何度もその必要性を説明し、また母子保健課からも統計情報部に対して今回の申請の必要性についての文書が提出された。しかしながら、図3の文書は、目的外使用の許可の検討において、全国乳児コホート研究の成績が妥当であったかを確認する研究の必要性はもとより、研究が異なることについてさえも適切な理解が得られなかったことを示している。

以上の経緯により、世界の中で神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムを全国規模で実施してきたただひとつの国として、その有効性についての科学的解明を行うべき責務があったにもかかわらず、その疫学的評価をさらに頑健にするためのケース・コントロール研究の実施する機会を逸する事態となった。

### 考察

全国乳児コホート研究は、これまでわが国で実施されてきた神経芽細胞腫マススクリーニングの有効性を評価する疫学研究と比べて、優れた点がいくつかある。例えば、これまで最も規模が大きかった25道府県研究<sup>9)</sup>と比較して全国での実施と規模が大きいのみでなく、児の住所地の移動についての調査を実施して生後6ヵ月時点で居住していた自治体での検査受検の有無についての照会調査を実施している点でより正確なものとなっている。すなわち、転出後に死亡した児では死亡住所地とマススクリーニングを受検した住所地が異なることからマススクリーニング検査受検が見逃される可能性があるが、これまでの研究では配慮されなかったこの問題への対処がなされている。また、神経芽細胞腫による死亡を人口動態調査死亡票を用いて確実に把握していることも優れた点である。つまり、医師のネットワークを利用した神経芽細胞腫での死亡の把握では偏った漏れが発生する可能性があるが、わが国で神経芽細胞腫の死亡を最も確実に把握しえる方法を用いたことになる。さらに、受検の有無の確認を、医療機関への照会調査ではなく、受検者リストおよび小児慢性特定疾患意見書についての自治体への照会により実施した。医療記録における受検の有無の情報には誤りが多い可能性があることから、確実な記録に基づいて受検の有無を把握したといえる。なお、受検の有無は、受検者リストの確認を用いて行うことを原則とし、受検者リストが既処分で確認できないという例外的な場合に限り、小児慢性特定疾患意見書の情報が用いた。

このようにこれまでの研究と比べて研究精度を可能な限り高めた全国乳児コホート研究より、別途報告しているように<sup>6)</sup>、神経芽細胞腫スクリーニング・プログラムの有効性が得られたといえる。この成績は、受検が不明であった児を受検とみなして解析するなど保

守的な取扱いをしても変わるものではなかった。分担研究班では、全国乳児コホート研究の結果をかなり頑健なものと考えている。

しかしながら、分担研究班が当初から懸念していた点は、完全に払拭されたわけではない。すなわち、①マスキング受検にかかわる選択バイアスと、②曝露（マスキング受検）の有無の確認におけるバイアスの混入の懸念である。第1のマスキング受検にかかわる選択バイアスは、未受検には理由があり、神経芽細胞腫マスキングを受検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。第2の曝露（マスキング受検）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検が確認されなかったものを非曝露（未受検）と判定しており、非曝露群からの死亡発生とみなされる。すなわち、マスキングの有効性を高める方向に結果を歪ませるおそれがあり、最も懸念されるバイアスである。

そこで、分担研究班では、こうした懸念についての確認を行うために、ケース・コントロール研究を企画した。ケース・コントロール研究では、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、比較するコントロール群は2000年～2001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、すなわちマスキング受検の有無を全く同じ方法で調査することにした。すなわち、この研究では、コントロール群は死亡した児からなり、もと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、ケースおよびコントロールについて同じ方法でマスキング受検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。

ケース・コントロール研究を企画した当時、分担研究班では、全国乳児コホート研究の精度を高める努力を可能な限り行う予定であったが、その結果の万一の歪みも考慮して、ケース・コントロール研究の結果も同時に報告すべきとされていた。しかしながら、「研究結

果」で述べた経緯により、全国乳児コホート研究の妥当性を確認できるケース・コントロール研究が実施できない事態となった。

また、図3の見解によれば、「検討会報告書においては、事業を休止した後の影響の確認、罹患と死亡の把握、有効性の検討・評価の必要性が述べられているが、実態把握、有効性の評価の方法については言及されていないことから、必要であれば、今後の方向性が明確になる中で改めて位置づけられるべきものと考えられる」とされている。この見解によるならば、新たな検討会報告書において「実態把握、有効性の評価の方法」が具体的に記載されない限り、人口動態調査等の指定統計の目的外使用は一切認められないことになる。

平成7年3月10日の統計審議会による「統計行政の新中・長期構想」（諮問第242号の答申）において、次の方針が示されている。すなわち、「指定統計調査票の統計目的以外への使用（以下『目的外使用』という。）の積極的な活用や標本データ等の提供の検討により、ユーザーの多様な統計ニーズにこたえていく必要がある。……統計調査の結果は、多額の費用と国民の協力を得て収集された貴重な情報資源である。したがって、これらはプライバシー保護等の点で問題がない限り、できるだけ外部に提供し、国民共有の財産として社会全体で活用していくべきである。」とされており、これが目的外使用についての現在の基本方針である。

今回のケース・コントロール研究にかかわる目的外使用を認めないとした決定は、統計審議会の「統計行政の新中・長期構想」での「国民共有の財産として社会全体で活用していくべき」とする基本方針とは異なる姿勢であり、硬直化した遺憾な状況になっていると、分担研究班では考えている。

## 結論

わが国が実施しているHPLC法による神経芽細胞腫マスキ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実施を進めた。

しかしながら、「神経芽細胞腫マスキング検査のあり方に関する検討会」の報告書の影響を受け、

ケース・コントロール研究を行うために不可欠な人口動態調査死亡票の目的外使用の申請が認められないことになった。国民共有の財産として社会全体で活用していくべき指定統計の目的外使用が認められなかった事態は、極めて遺憾なものと考えられる。

## 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 : Screening of infants and mortality due to Neuroblastoma. N Engl J Med 346: 1041-1046, 2002.
- 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.
- 6) 林邦彦ら：全国乳児コホートを対象とした神経芽細胞腫死亡における受検・未受検の比較研究. 厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 15 年度総括報告書, 2004.
- 7) 林邦彦ら：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. 厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）平成 14 年度総括報告書, 2003.

図 1 「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会報告書（平成 15 年 7 月 30 日）」（抜粋）

### 2 神経芽細胞腫検査事業の有効性の評価について

（現在進行中の全国を対象とする受診者と未受診者を比較する前向きコホート研究の意義）

・現在、全国を対象とする受信者と未受診者を比較する前向きコホート研究が進行中……しかし、これまでにわが国で行われた観察研究と同様、その結果の解釈には慎重な態度が必要であり、今後、最終結果として受診群の神経芽細胞腫による死亡が未受診群よりも低いという結果が得られた場合であっても、この研究だけをもって、現在行われている神経芽細胞腫検査事業によって死亡率減少効果があるとする確定的な証拠とすることはできない。

### 3 神経芽細胞腫検査事業の今後のあり方について

#### (1) 検討

（死亡率減少効果が確立する可能性）

・……しかし、すでに受診者が約 9 割にも及び、適切な対照を設定することができない状況となっており、現在の神経芽細胞腫検査事業をこのまま継続する限り、わが国では、海外から示された研究結果よりも精度の高い研究結果を示すことができる見通しはない。……

#### (2) 現在行われている生後 6 ヶ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業の休止

これらの状況を勘案すると、現在の生後 6 ヶ月時に実施する神経芽細胞腫検査事業をこのまま継続することは困難であり、……いったん休止することが適切である。また、引き続き、神経芽細胞腫に関する状況を評価し、これに基づいた適切な対応をとることが必要である。

##### ① 神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握

今後、神経芽細胞腫検査事業休止の影響の確認や、神経芽細胞腫の治療成績の改善を図るための取組を評価するには、神経芽細胞腫の罹患と死亡を正確に把握することが必要となる。そのため、神経芽細胞腫の罹患と死亡を断続的に把握する体制を早急に確立する。