

ら、マスキリーニング陽性例、陰性例、非受診例、対照地域（別表）からの発症例を検討しうるシステムとする。この両学会の倫理委員会（小児がん学会は臨床研究委員会）で、資料の利用許可は得ているが、本研究に施行にあたり、本研究案が決定した時点で、再度研究の承認を得ることとする。

- 4) さらに、平成 17 年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」研究班と「子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）の構築とその利用に関する研究」研究班を総括する国立成育医療センター成育政策科学研究部の協力を得て、登録システムを構築する。

(2) 仕事内容

- ①小児神経芽細胞腫症例の登録
- ②検査事業主体のMS受検対象者リスト、受検者リストと登録症例との照合
- ③住民票照会での転居の確認
- ④人口動態統計（MS実施自治体とMS未実施自治体の新生児数）の収集ならびに死亡票の調査
- ⑤ステージ分類・組織学的診断結果のレビュー
- ⑥その他、データ収集、集計に関わる業務

- (3) マス受検対象者リスト、受検リストの電子媒体での収集各実施地域あるいは検査センターで収集し、電子媒体として保存する

- (4) 登録症例がマス受検対象者受検リストマス受検地域者かどうかの確認作業

- ①MS実施月齢前の発症の場合、その症例はマス受検なしである。
- ②MS実施月齢後の発症の場合、施行自治体の検査センターでのマス受検対象者リスト、受検者リストとマッチングを図る。キー項目は氏名、性別、1歳6ヶ月時の住所、生年月日である。
- ③②でのマッチング件数が0の場合、マス未受験者とする。
- ④②でのマッチング件数が2件以上ある場合、登録情報を精査の上、住所等でマス受検者であることを特定する。
- ⑤登録情報で「マス受検あり」のある場合には、その記載の信頼性を精査した上で採用する。

- (5) 神経芽細胞腫の死亡の同定

神経芽細胞腫の全数登録する登録センターに依頼
日本小児外科学会
日本小児がん学会
小児慢性特定疾患の追跡
国立成育医療センター成育政策科学研究部

平成 17 年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」研究班と「子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベース等を含む）の構築とその利用に関する研究」研究班を総括する国立成育医療センター成育政策科学研究部の協力を得て、登録システムを構築する。

死亡票の閲覧：厚生労働省の統計局に使用認可を申請中

- (6) 疫学検査の倫理指針、個人情報保護法への対応

上記のデータは、原則として、登録時に代諾者のインフォームドコンセントを得て登録する。個人情報に関しては、マス受診の有無を判定するために必要であることを、可能であればマス受診時に全例治療介入することも含めてインフォームドコンセントを得ておくが、個々の自治体によりその場に適した対応とする。

9. MSの検査実施方法

インフォームドコンセントで同意が得られた親から検体を提出してもらう。同意の取得方法は各自治体に任せるが、必要事項については統一して採取する。

10. MS未実施群へのインフォームドコンセント

学会ホームページなどで小児神経芽細胞腫の説明ページを用意し、マス実施群と同程度の知識を持ってもらう。

11. 全国の病院での症例登録の義務化（全数登録システムの構築）

（この際、マスキリーニングを受診したか否かを記載）

専門医制度とリンクさせること、小児慢性特定疾患のデータと照合することなどにより、効率のよい全数登録システムをめざす。

関連学会などを通して、小児慢性特定疾患治療研究事業への申請を推奨する作業にて効率の良い登録システムを推進する。

プロトコルに記載すべきこととその他のインフラ
で要求すべきことを分ける。

12. 収集されるべきデータ項目

- ①月齢、性別、生年月日、現住所などの基本情報
- ② INSS(国際神経芽細胞腫病期分類)基準での病期分類、
INRG (国際神経芽細胞腫リスク分類) 基準でのリス
ク分類*
- ③ N-myc 増幅、DNA ploidy、1p の欠失、カテコラミ
ン代謝*
- ④生物学的データ (リスク分類) に基づく治療プロト
コル*

(②から④は JNBSG から入手する)

13. 統計学的な解析

- (1)10 万人対標準化死亡率比
- (2)10 万人対標準化罹患率比

添付資料 2：

神経芽細胞腫の腫瘍検体の管理と使用についての規定（要約）

1. 腫瘍バンクの意義とその解析法の基本方針

神経芽細胞腫の腫瘍特性を解析するためには、治療に直結しない項目については、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」（厚生科学審議会答申）（<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>）をクリアしていることが必要となり、さらにゲノム解析を行う場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示）をクリアしていることが必要となる。

神経芽細胞腫の腫瘍特性と関連する因子として、MYCN 増幅、DNA プロイディ、1p loss, 11q loss, 14q loss, 17q gain, neurotrophin 関連遺伝子発現、テロメラーゼ活性と関連遺伝子の発現、末梢血中の腫瘍細胞の存在などがあげられ、これらについて多くの症例でのデータ解析を行うことが望まれている。一方で、これらの因子を全て患児で行うためには、独立した予後予測因子であることが実証されることが必要であり、まずは、患児のリスク分類に必要な必須項目（診断時年齢、病期 INSS、組織型、MYCN 増幅、DNA プロイディ）について登録された全例で検討する。その他の項目や新たな因子については、必須項目との関連をパイロット研究として研究し、解析結果を検討したうえで、独立した因子であり、リスク分類に必須であることが確認された時点で母集団を大きくして取り組む研究として位置づける。

これらの多くの研究を有効かつ円滑に行うためには、凍結組織、パラフィンブロック、腫瘍の DNA、RNA、蛋白、患者の血清、尿、正常組織由来の DNA などを別個に維持し、詳細に管理するシステムの構築が重要となる。

2. 腫瘍バンクの維持と管理

1) 保存検体の登録

検体の種類とその残量を登録し、管理する。

- ① 凍結腫瘍検体
 1. 原発巣
 2. 転移巣
 3. 再発巣
 4. 治療後切除標本
- ② 凍結切片
- ③ 抽出核酸
- ④ 抽出蛋白
- ⑤ 血清
- ⑥ 尿

- ⑦ 初代培養細胞
- ⑧ カルノア固定細胞
- ⑨ 樹立細胞株
- ⑩ 他

2) 保存検体の使用について

登録された検体に関しては、それを使用する際には、研究計画をあらかじめ審査委員会に提出し、審査後に必要サンプルを各施設から供与することとする。審査委員会は、供与サンプルを提供した主要施設の代表者による委員会が暫定的に行い、今後、施設が増える場合は協議にて審査委員を追加決定する。さらに、外部審査委員をロサンゼルス小児病院の Prof. Hiroyuki Shimada 先生と Prof. C. Patrick Reynolds にお願いする。

3) 保存検体の登録と使用の基本方針

検体の種類と残量を登録する。腫瘍バンクのデータベースは、以下の様々な検体の質、採取部位、採取方法と貯蔵方法、品質の維持に関する情報を保持する。これらの材料全ては、採取した JNBSG メンバー全ての共有財産であり、研究への使用、特にマイクロアレイやティッシュアレイなどを含めた重点研究への使用はガイドラインに沿って行い、遺伝子診断小委員会によって検討の上認可されたものを、メンバー会議にて承認することとする。

4) 研究申請に必要な項目

- ① 研究題目
- ② 研究者
- ③ 仮説、目的、対象
- ④ 申請する研究の独創性
- ⑤ 論理性（文献および予備実験のデータなど）
- ⑥ 研究方法
- ⑦ 研究の実現性
- ⑧ 研究資金とその保証

5) 審査委員会は、保存検体の使用に対する申請を評価するガイドラインを作成する。委員会のメンバーは、保存検体使用申請を行った研究の審査を行う。研究の承認は、段階的審査により行い、これらは申請された研究の規模に依存するものとする。

- ① 少量サンプルによる迅速承認システム：20 検体を限度とし、10 g 以上バンクされている腫瘍検体を用いた研究は、委員会全体の承認なく、委員長と 2 名程度の委員の承認があれば、認可しうるものとし、仮説の迅速な研究を促進する。
 - ② 20 - 100 検体を使用する研究は、委員会全体の承認を要する。
 - ③ 100 検体以上、あるいは希少な検体を 5 検体以上必要とする研究は、委員会のみならず、外部評価委員の意見と、JNBSG の運営委員会の承認を必要とするものとする。
 - ④ マイクロアレイ、プロテオーム、組織アレイ解析などの網羅的解析に関しては、それぞれのデータを比較検討し、データを共有し、公開する規定を構築する。
- 6) 研究成果の報告と成果発表
- ① 研究成果は、審査委員会に報告し、成果の論文報告には研究申請時の共同研究者によって報告することを原則とするが、その報告には必ず、審査委員会の許可を要する。
 - ② 研究成果が研究期間内に得られなかった場合は、それまでの研究成果を審査委員会に報告し、研究の継続と中止を判定する。
 - ③ 研究成果から、新たに研究を行う場合や、対象症例を増やすためには、審査委員会に報告し、研究申請の変更の認可をえることを原則とする。

研究班平成 17 年度経過報告

研究班平成17年度経過報告

第17年度第一回班会議事録

「神経芽細胞腫マスキリーニングの前向き研究と今後について」

日時：平成17年5月20日（金）13：00～16：00

場所：丸ビル7・8階の会議室 ROOM 3

住所：〒100-6307 東京都千代田区丸の内2-4-1 丸ビル7・8階

出席者：檜山英三、澤田 淳、杉本 徹、中山雅弘、赤澤 宏平、米田光宏、成瀬浩、鈴木美恵子、Hiroyuki Shimada

オブザーバー（国立がんセンター小児科 牧本敦）、

1. 班会議開催の挨拶・主旨説明、2004年度の総括報告

檜山 英三

前向き研究案について集中的に審議することを目的として、その主たる分担研究者と関連各位にて行った。

2. 前向き研究案の提示とその方針についての討論

討論

前向き研究を行うことの意義を明らかにすること

(1) 以前の施行データの集積 (Japan, Canada, Germany, Others) (表1)

ケベック、ドイツのデータ共に効果は否定的である。しかし、これらの二つのデータは必ずしも満足できるとはいえない。ケベックは、2回行っているが検査法が定性法であるがゆえに感度の問題がある。一方、ドイツは定量法を使用しているが対照地域が旧東ドイツ地域であり、発症率さらに診断率の問題が大きく、実際の発症率も少ない。ゆえに、ドイツでは有意差が出なかった可能性がある。

日本 コホート研究

久繁班の前向きコホート研究、黒田班の分担研究である林邦彦先生の前向き研究共に有意に死亡率を低下させており、有効性あり

受検群 626万人（総観察期間 2183万人）

未受検群 90万人（総観察期間 325万人）

(2) 多くの多方面からの研究のまとめ：特に神経芽細胞腫の生物学的特性について

対象：1981-1998年診断症例で5年後の追跡調査が完了した3288例

（マスキリーニング発見例 1570例を含む）

▶ 小児外科学会神経芽腫群腫瘍登録例を中心とした登録データ

▶ 小児がん学会神経芽腫マスキリーニング登録例と照合してデータを集積

(2) - A. 神経芽細胞腫の罹患年齢とその統計解析：モンテカルロ数理モデルの応用

表1：神経芽細胞腫マスキリーニング（MS）の効果に関する主な報告

| 報告地域 (報告者、年度) | 施行時期 (ヶ月) | 観察対象年齢 (ヶ月) | 対照群 | 検査法 | 罹患率 (受診群/対照群)10万対 | 罹患率の比 (95%信頼区間等) | 死亡率 (受診群/対照群) | 死亡率の比 (95%信頼区間等) |
|------------------------|--------------|----------------|-------|-------|----------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| ドイツ(Shilling, 2002) | 12 | 12-60 | 未実施地域 | 定量 | 14.3/7.3 | 1.94 | 1.4/1.2 | 1.17 |
| ケベック(Woods, 2002) | 3週と6 | 0-71 | 未実施地域 | 定性 | 不明 | 2.85(1.79-2.57) | 4.78/3.33-5.29 | 0.90-1.40 |
| 25道府県(久繁, 2001) | 6 | 6-84 | 未受検者 | 定量 | 20.02/11.63 | 1.72 | 1.855/3.403 | 0.55 |
| 全国(林, 2005) | 6 | 6-72 | 未受検者 | 定量 | - | - | 1.54/4.31 | 0.281 |
| 九州(Suita, 2002) | 6 | 0-60 | 未受検者 | 定量 | 16.9/11.8 | 1.43 | 1.4/0 | - |
| 7 県(Yamamoto, 2002) | 6 | 0-59 | 実施前 | 定性 | 14.18/9.82 | 1.44(p=0.01) | 2.98/4.21 | 0.71(p=0.21) |
| | | | | 定量 | 25.98/9.82 | 2.65 (p<0.0001) | 2.18/4.21 | 0.52 (p=0.07) |
| 札幌市 (Nishi, 1997) | 6 | 0-48 | 実施前 | 定性 | 24.41/11.97 | 2.04 | 4.88/6.21 | 0.79(p>0.5) |
| | | | | 定量 | 19.98/11.97 | 1.66 | 1.05/6.21 | 0.17 (p<0.5) |
| 新潟県 (Asami, 1995) | 6 | 0-60 | 実施前 | 定性 | 18.6/10.5 | 1.77 | 4.5/5.9 | 0.76 |
| | | | | 定量 | 22.1/10.5 | 2.10 | 0/5.9 | 0 |
| 7 府県市 (Ajiki, 1998) | 6 | 1-48 | 実施前 | 定性 | 12.0/8.20 | 1.5(1.2-1.7) | 2.6/3.5 | 0.8(0.5-1.0) |
| | | | | 定量 | 20.8/8.20 | 2.5(2.3-2.8) | 1.4/3.5 | 0.4(0.3-0.6) |
| 九州(Suita, 2002) | 6 | 0-60 | 実施前 | 定量 | 16.9/6.1 | 2.77 | 1.4/2.1 | 0.67 (p=0.419) |
| 大阪府 (Honjyo, 2003) | 6 | 0-168 | 実施前 | 定性 | 15.2/7.4 | 2.05(p<0.05) | 5.4/4.3 | 1.26 |
| | | | | 定量 | 23.5-26.8/7.4 | 3.18-3.62 | 4.0-4.1/4.3 | 0.93-0.95(p>0.05) |
| 大阪(Ajiki, 2008) | 6 | 0-180 | 実施前 | 定性/定量 | 20.5/7.5 | 2.8 (1.3-5.7) | 4.3/4.3 | 1.0 (0.3-2.9) |

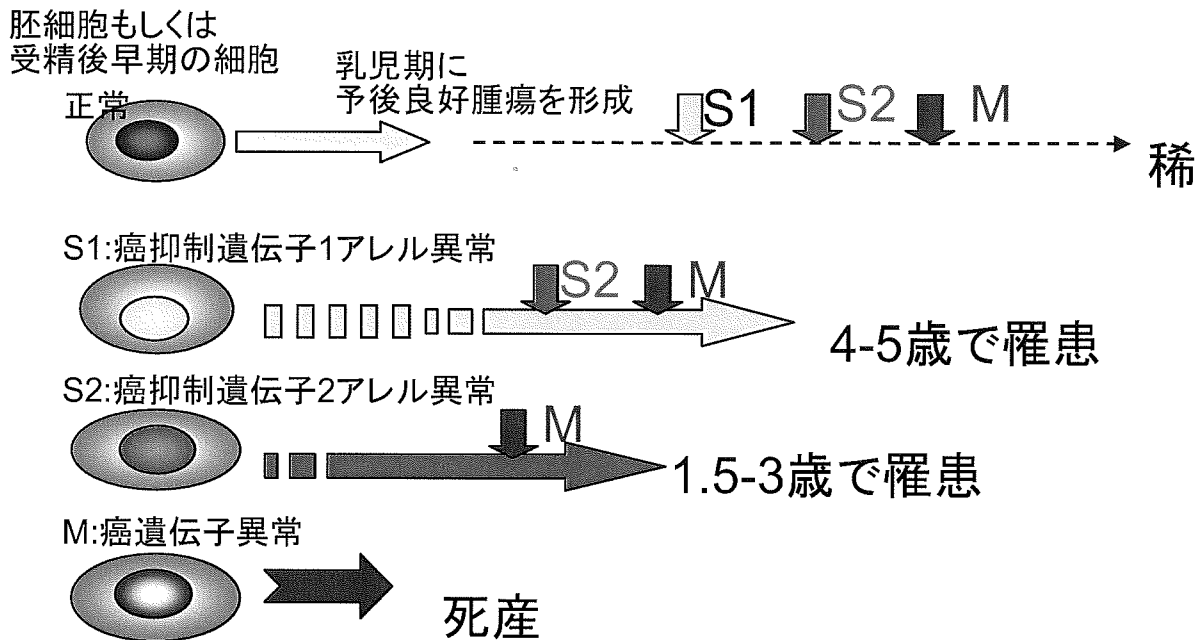


図1：モンテカルロ数理モデルからの罹患パターン。胚細胞もしくは受精後早期の神経芽細胞に何らかの異常がある個体が神経芽細胞腫を発症することとなる

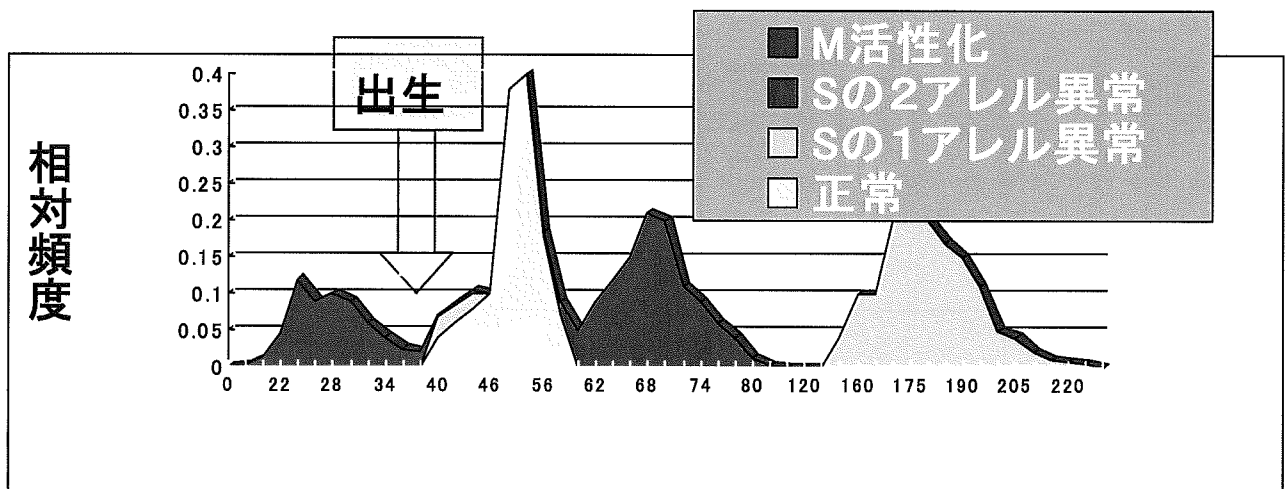
2004年度の研究として、以下の発症モデルを提唱した。正常では、神経芽細胞の一部は分化し、一部は退縮し、正常の神経節を形成する。この途中で分化退縮のスイッチがOFFになると、神経芽細胞は分裂を続け腫瘍を形成するが、そのうち細胞分裂が停止し分化・退縮する予後良好腫瘍である。これに対し、こうした過程で、癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活化が加わると悪性度の高い腫瘍を形成するというモデルである。

そこで、胚細胞もしくは受精後早期に癌遺伝子

異常(M)、癌抑制遺伝子の片側のアレル異常(S1)、両側のアレル異常(S2)が生じた場合の罹患モデルを策定した。

その結果、受精後早期の癌遺伝子異常は、その多くが胎内で発癌し、多くは死産となることが予測された。一方、分化のスイッチ異常によって生じる予後良好な腫瘍は、生後まもなくから発症し、6ヶ月頃にピークを有すること、一方、癌抑制遺伝子の両側アレルの不活化は、1才代に、片側アレルの不活化があるときは3才頃に腫瘍を形成してることが想定された。このモデルは、実際の神経芽腫の発生に極めて類似した罹患分布であることと考えられた。

胎生早期の



予後良好な腫瘍は、生後 20 週ヶ月くらいで消退
 予後不良な腫瘍生直後、1.5 - 2.5 才 3 - 5 才にあり。
 3 - 5 才の群についての有効性は少ないかもしれないが、1.5
 - 2.5 才の予後不良群の早期発見は可能かもしれない。

(3) 過剰診断の問題

従来施行されてきた生後 6 ヶ月児を対象とした神経芽細胞腫検査事業は、その実施に伴い、本腫瘍の発症率が倍増したことから、過剰診断があることが明らかである。そこで、新たなマススクリーニングの施行を考えると、その適切な時期としては、過剰診断を最小限にすることが必要となる。

(2) - B. 神経芽細胞腫の悪性度別の年齢分布

表 2 : 病理組織分類 (INPC 国際分類) : 136 例の検討

| 年 齢 | 6ヶ月 未 満 | 6 ~ 12 月 月 | 12 ~ 18 月 月 | 18 ~ 24 月 月 | 24 ~ 36 月 月 | 36 ~ 60 月 月 | 60 月 月 以 上 |
|--------------------------|------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| 非マス症例 (160 例) | 1 2 | 5 | 5 | 9 | 9 | 1 6 | 2 4 |
| マス症例 (112 例) | 0 | 4 5 | 8 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 予後不良型 (88 例) | 2 | 2 (生存 2) | 4 | 6 (生存 2) | 1 0 (生存 3) | 8 (生存 2) | 1 2 (生存 4) |
| 予後良好型 (144 例) | 1 0 | 4 8 | 9 (死亡 1) | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Ganglioneuroma (40 例) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 1 3 |

そこで、札幌市の生後 14 ヶ月のマススクリーニングのパイロットスタディを検証した。これらの対象は、6 ヶ月の検査事業を受診した症例が大半を占めているにもかかわらず、5800 人に 1 人という高率に腫瘍を発見しており、これらの腫瘍の中で明らかに予後不良な腫瘍が見出せないことから、生後 14 ヶ月マスは、

昨年の浜崎らの病理組織 136 例の検討では、表 1 のごとく、予後不良型と良好型に分けて検討すると、予後良好型は 6-12 ヶ月にピークがあるのに対し、予後不良は 24 ヶ月、60 ヶ月頃に二峰性のピークを認めている。これらは、発症時期に多少のずれはあるが、先のモデルとほぼ一致した結果であった。これらの検討症例は、実際は予後不良型 44 例中の 31 例は死亡 (死亡率 70.5%)、予後良好型 72 例中、71 例は 5 年生存し (生存率 98.6%)、予後良好型の

時期として過剰診断を免れないことが結論された。そこで、大阪府の 18 ヶ月の結果を検証した。大阪府では、平成 16 年 5 月 -17 年 4 月の間に、16991 人受検し、3 例が 1 歳半マスによって発見された (5664 人に 1 人)。病理分類で嶋田予後不良型 2 例 (症例 1、3)、核型では Diploid 3 例で、MYCN 増幅例なし、MYCN/Chr2 = 1.5 (症例 1) が 1 例 1p 欠失を認め、FISH で 10% の細胞に欠失ありが 1 例 (症例 3) という結果であった。3 例ともに生存しており、明

らかに過剰診断と考えられる症例はなく、18 ヶ月での施行がより好ましいことが示された。

今後、神経芽細胞腫マス・スクリーニングを再開するには、解決すべき問題が少なからず存在する。

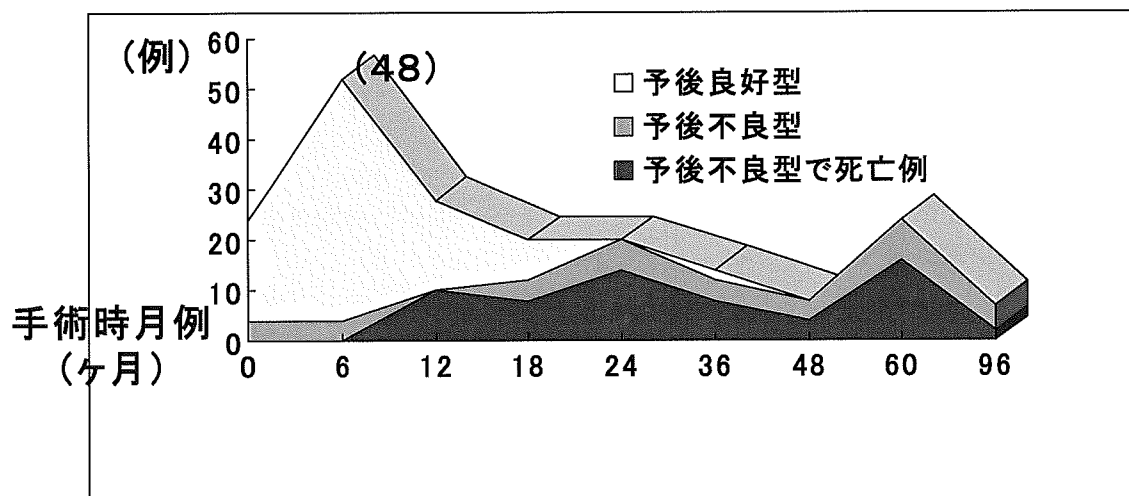


図 2 : 136 例の病理分類 (INPC 国際分類による)

1 例は 13 年後に二次的要因で死亡し、136 症例全体の生存率は 70.7% であった。

136 例の病理所見から、予後不良型は、1.5 - 3 才 5 才の二峰性であることが示された。

(4) コストベネフィットの問題

確かに、スクリーニングの死亡率への寄与は、6ヶ月マスキリーニングでも、対象人口が大きければ有意差ありとなっている。

| | | |
|------|------|--------------|
| 累積死亡 | 受検群 | 15.4 / 100万人 |
| | 未受検群 | 43.1 / 100万人 |

これを経済的にコストベネフィットから単純に試算すると、100万人あたり27.7人救命しえたことになるので、マスキリーニング検査1回3000円とすると1人助けるために10830万円となり、これは高価であるかどうかの問題となる。

(5) 精神的な問題

マスキリーニングにて予後良好で、自然退縮あるいは分化する腫瘍であったとしても、一旦癌と診断された場合の家族の精神的負担は計り知れない。無治療経過観察を行っていることについても、がんを体の中にもったまま経過を見る事の精神的負担は少なくない。また、手術して根治したとしても、がんがあったことを本人が知ることになった時の対応についても考慮することが必要となる。

また、尿中カテコラミン値が高く、精査にて腫瘍が見出せない時の経過観察においてもやはり経済的負担のみならず、精神的負担も見逃すわけに行かない。

こうした精神的な負担について、正しく解析された経緯はなく、こうした問題をしっかりと見据えて解決することが必要と考えている。

(6) 擬陽性者についての対応

尿中カテコラミン値が高く、こうした症例をどのように経過観察したかを前もって計画し、その方法を統一する必要があるが、まだ、未解決である。偽陰性、擬陽性を最小限とするためには、検査の外部精度管理が必要である。精度管理は、現在の施行地区の管理も含めて、精度管理センターにお願いすることとした。

(7) 無治療経過観察について

6ヶ月児を対象とした神経芽細胞腫マスキリーニングでは、無治療経過観察をひとつの治療のアームとしてきたが、1才を超えてスクリーニングを行うのであれば、原則として行わないことで一致した。

(8) 治療法について

日本神経芽細胞腫スタディグループ（JNBSG、平成18年度発足予定）で取り決められたプロトコルを遵守する。

スクリーニング発見例であるからという理由で治療法を変更すると、結果に対してバイアスとなるため、治療法を臨床発見例と統一する必要がある。

以上から、マスキリーニングを再開するのであれば、その有効性（Effectiveness）と、採算性（Cost performance）からそのエビデンスを示すこと、あるいはそれらが期待できることが必須である。このエビデンスは後向き研究の結果から得られると期待される。

- 1) 対象年齢を変えた時のエビデンス
- 2) VMAがあがってから腫瘍が発見できるまでの期間などがあげられる。

また、神経芽細胞腫の治癒率が全体的に向上したら、スクリーニングは意味がないわけで、現時点での全体の治癒率から、正しい効果判定を行い、十分な数を増やして有意差（p）を出すこととなる。サンプルサイズとしては、施行群60万対対照群60万が必要。ただし、有効性が出ても、再開するかどうかは意味が別であり、多方面からの検討が必要である。

更に以下のことについても詳細に検討を要することが確認された。

1. サンプルサイズ
60万と60万
2. 外部精度管理
3. 発生頻度
アメリカ 500-600/年 人口296百万
出生率 14.1 / 100万
日本 160-170/年 人口127百万
出生率 9.6 / 100万
米国よりかなり低いことが予想される。

まとめ：（研究班の前向き研究グループの確認事項）

本年度あるいは来年度から、検査時期を変更して神経芽細胞腫マスキリーニングが継続される自治体として札幌市、新潟県、静岡県、京都府、大阪府が予定されている。これらの年間の出生数はおおよそ20万人であり、これと同等で登録率の高い地域を対照として選定し、前向きの介入研究を行う。

マスキリーニングの効果判定には、以前のケベック（約50万人）のデータ以上のマスが必要と考えられ、最低3年間程度の出生を対象としなくてはならない。これらを5年経過観察したとすると8年の研究となる。まず、マスキ

リーニングの施行時期をできるだけ同じ時期とし、マスキングの検査判定基準の均一化とマスキングのデータを電子化し、さらに対照地域を含めて質の高い登録と追跡を行うシステム作りを行う。対象地域の選定には過去の悪性腫瘍登録から、登録率が高く、移動しても補足しやすい自治体を選ぶこととする。スタディのデザインを疫学・統計グループにより、こと細かく検討し、その計画に沿って可能なかぎり各地区のデータセンターをなる箇所を選定し、検査センターと連携し確実な登録と症例追跡を行う。

マス施行時期は、札幌 14 ヶ月、新潟 12 ヶ月、静岡・大阪 18 ヶ月、京都検討中で、これらに対し、マス施行時期の決定のエビデンスを得ることを第一として議論された。嶋田分類では 1 歳 6 ヶ月がターニングポイントであり、6 月の ANR でも 1 歳と 1 歳 6 ヶ月で論議され、マスキング施行時期は大きなポイントと考えられる。また、コントロールとなる地域の選定。マスの精度管理などの問題点が提起された。

さらに、インフォームドコンセントが必要であることは確認されたが、病院で行われるわけではないので、どこの倫理委員会に申請するのが適当かは未解決となった。前向き研究では、症例の登録制度の確立、腫瘍特性、病理のセントラルレビューを含めた綿密な企画が必要であることを確認した。

第17年度第二回班会議事録

日時：平成17年8月26日（金）10:00～16:30

場所：キャンパス・イノベーションセンター東京 多目的
室3(2階)

住所：東京都港区芝浦3-3-6 TEL03-5440-9020

最寄駅 JR山手線・京浜東北線 田町駅（芝浦口より徒歩1分）

都営地下鉄三田線・浅草線 三田駅

<http://www.zam.go.jp/e00/e0000900.htm>

出席者：檜山英三、杉本徹、家原知子、林富、福澤正洋、米田光宏、赤澤宏平、大瀧慈、島本太香子、田尻達郎、山岡裕明、澤田淳、中山雅弘、竹島清美、成瀬浩、鈴木恵美子、西基、花井潤師、浅見直、小田辺なお子、三間屋純一、石山洋、中川原章、金子安比古、浜崎豊、秦順一、原田正平、田中丈夫、中田幸之介、長谷川朝美、シマダヒロユキ（以上31名 敬称略）

班会議開催の挨拶・主旨説明

檜山 英三

今回は、15年度の研究成果と厚生労働省のヒアリングの評価さらにと16年度に行うべき項目を整理し、これらについて、討論する会議とした旨説明された。

以下の項目を研究代表者として提示した。

(1) 後ろ向き研究として行うべき項目：

- 6ヶ月マスキリーニングの効果：すでに黒田班の林先生がまとめられている。
- 国際リスク分類への提言
6ヶ月マスキリーニング中の1～1.5才の発症児の予後は？
 - 札幌の14ヶ月マスキリーニングの発症例は予後が概ね良好である。
 - 自然発症例については検討されていない。
- マスキリーニング休止後のシミュレーション
- 6ヶ月マスキリーニング発症例の中の再発例の検討
 - 再発例の特徴
 - 再発例は予後良好なのか
 - 晩期障害
- 自然退縮、分化する腫瘍の特徴
- 無治療経過観察の成果と欠点
 - 無治療経過観察で得られたエビデンス

② 経過観察による負担

7. コストベネフィットの問題

(2) 前向き研究 開始するにあたり解決すべき問題点

1. マスキリーニング施行時期：生後18ヶ月

① 過剰診断を最小限にする

② 予後不良な症例を早期に発見する

2. 研究期間：平成18年度開始し、3-4年間施行。5才までの発症と死亡率を調査

3. 対象人口：対象60万人

① 国際的に通用するデータ：50万人を対象とした北米のデータと同等

② 神経芽細胞腫検査事業を継続予定の地域

札幌市、新潟、京都、大阪、川崎、他

年間の出生数はおおよそ17万人：3-4年で50-60万人

③ マスを施行しない地域を対象とする

4. データの収集とインフォームドコンセントの方法を確立

5. 中央病理診断、リスク分類と治療法の統一

① 全国の神経芽細胞腫スタディグループ（JNBSSG）と連携

6. コストベネフィットからの解析も必要

7. 各自治体との連携が必須

① 運営資金の調達：公費または私費

(3) 腫瘍特性解析 — 神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立—

① 対象： マス施行により悪性度の低いものから高いものまで蓄積された多くの症例と前向き研究で得られた検体

② 方法：

A. 腫瘍特性の集積と解析：解析済みデータの評価

1. 中央病理診断：病理分類 INPC（国際分類）の再評価

2. 腫瘍のバンク化：既存の予後関連因子データの解析と再評価

➢ 既に1296例のデータ、1025凍結腫瘍が登録済み（全国主要12施設）

➢ 様々な予後関連因子の評価：MYCN増幅、1p loss, DNA ploidy, 17q gain等

3. 有用な予後関連因子の抽出と判定基準の確立

➢ 網羅的解析：マイクロアレイ、SNPsアレイ

の応用

- ▶ リスク分類のガイドライン作成
腫瘍特性を判定する最小限の因子の選定
同一判定基準での評価法の確立

B. 新たな予後不良例のマーカー探索：プロテオームの導入

- ▶ LC-MS を用いた尿中・血中カテコールアミン代謝物の一斉分析法の確立
内面逆相カラムによる低分子物質の分離法による血中カテコラミン測定法
OASIS MCX による尿中カテコールアミン代謝物類の一斉捕集
- ▶ MALDI-TOF 質量分析法による高分子タンパク質検出法の確立

討論 1: 後向き研究について神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握

● 集計方法と結果公表について

日本小児外科学会悪性腫瘍委員会と日本小児がん学会神経芽腫登録例はほぼ照合が終了し、大瀧・赤澤両先生に分析を依頼し、結果が出次第公表することとしている。

過去症例病理標本の回収が少し手間取っており、これらを浜崎先生にお願いしたが、事務局の手違いで臨床の背景データが送られていなかったために、予後分類ができないとの指摘があり、これらには迅速に対応することとした。

● 死亡個票の使用申請について

死亡個票の目的外使用に関しては、厚生労働省臣官房統計情報部企画課審査解析室統計審査第一係に申請中であるが、まだ許可が得られていない。

● 1才—1才6ヶ月時の発見例の動向について

1才以降の発見例、特に早期例の動向についてのデータがないが、日本小児外科学会の登録症例を解析することである程度の結果が得られることが期待される。

2. 神経芽腫群腫瘍の病理学的検討：組織型と年齢分布予後について

浜崎 豊

(静岡県立こども病院)

小児病院を中心に 1977 年から 2004 年までの 681 例(マスキング発見例 424 例)の病理所見のデータが報告された。

- 1) VMA/HVA マスキングにより神経芽腫は全体として従来の約 2 倍の頻度で発見されている。
- 2) マスキング症例では 12 ヶ月前後から退縮、成熟傾向が顕著となる。
- 3) 乳児神経芽腫の 70%前後の症例が腫瘍の退縮、消失をきたすと考えられる。
- 4) 無治療経過観察症例において摘出された腫瘍では 18 ヶ月頃までに大半が成熟傾向を示す。
- 5) 神経芽腫が成熟すると、良性の神経節腫として腫瘍が長期に残存する (20-30%前後)。

という報告がなされた。

マスキングの死亡例はほとんど 2 次がんで、MDS、頭部、腎がん等である。病理解析に、臨床データが必須であること、切除前の治療の有無が問題であることからこれらのデータを整理することが病理解析には重要な課題である。予後良好型でも将来、発見されるものがある可能性が討議され、嶋田教授からマスキングで陰性で後から出てきたものは、ケバックでは favorable と unfavorable が、4:6 ~ 5:5 であるとされた。治療法を加味すること、再発例の調査も重要であるという意見で一致した。

3. 臨床発見された 1 歳代神経芽腫：6 ヶ月マスキング休止後に臨床像は変化するのか？

米田 光宏

(大阪大学大学院医学系研究科)

- 1) 1 歳代に臨床発見された神経芽腫 12 例に注目し、その臨床像を検討した結果が報告された。9 例が遠隔転移を有していた。
- 2) 全例 NSE 高値で、10 例は 100ng/ml を超えていた。また LDH も 8 例で 2000U/L を超えていた。
- 3) 9 例中 5 例が MYCN 増幅、9 例中 7 例が嶋田 unfavorable、8 例中 7 例が diploid または tetraploid を示す予後不良例であった。
- 4) 幹細胞移植を併用した集学的治療により、12 例中 7 例が無病生存している。
- 5) 18 カ月以上の症例は 18 カ月未満例に比し、予後不良因子を多く有する傾向がある。
- 6) 予後を比較すると両群に差はなく、今回の検討では 18 カ月未満例が予後良好であるという結論は得られなかった。
- 7) マスキング休止後に 18 カ月未満症例が増加する可能性があり、今後注意深く観察する必要があると思われる。

これらの症例の検討から、マスキリーニング休止後に増加してくる1歳代の症例が、臨床的発見され救命し得るかどうか大きな問題であることが示された。

4. 神経芽細胞腫のリスク分類に関する米国の動向

Hiroyuki Shimada
(ロサンゼルス小児病院)

COGとCCGのデータを集計してそのリスクファクターを検討した成績が示された。MYCN、ヒストロジー、病理がリスク因子として残り、年齢は消えた。年齢は継続的にリスクを上昇させる、460～600日でどこでやっても有意差は出る。最も、P値が低いのは18.8ヶ月。1歳半以上、以下でもヒストロジーだけで違いが出る。年齢は関係ない。

1才半をリスク因子として良いかどうかはそのエビデンスが乏しいことが認識させられた。

5. 難治症例を中心とした高感度予後因子解析から得られた神経芽腫マスキリーニングの知見

田尻 達郎
(九州大学病院小児外科)

- 1) マス発見例、特に難治症例における臨床経過、及び高感度予後因子解析から得られたマスの知見について考察した。マス発見例76例中、不良な予後因子を有する13例の解析結果を報告。
- 2) 6カ月マス発見例は大部分が予後良好な腫瘍であるが、20%弱の症例は少なくとも1つの予後不良因子を有しており、これらの症例はマスによる発見により進行症例とならずに治癒できた可能性が高いと考えられた。
- 3) マス発見例で5%弱に存在する再発、難治症例は、予後不良因子を有する症例が多いが、既知の予後因子では、高感度解析系を用いても、その悪性度が判定できない再発例も存在した。

再発しても予後良好な組織型のものがあること。転移部位によってその病態が異なることなどが討議され、MYCN、DNA ploidy, Trk A 発現のみならず、他の予後層別因子1p(-),11q(-),17q(+)などの因子を導入して検討すべきとの意見が提出された。

討論2：新規マーカー探索について

- 神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立

5. 神経芽腫と癌抑制遺伝子 RASS1A のメチル化

金子 安比古

(埼玉県立がんセンター)

臨床的に発見された神経芽腫98例を対象として、RASS1A プロモーター領域のメチル化分析を実施した。メチル化は約53%に生じていた。メチル化腫瘍は1歳以上($P=0.005$)、第4病期($P=0.013$)、MYCN増幅($P=0.003$)、予後不良($P=0.015$)と関係していた。また、diploidyを示す腫瘍に高い傾向を示した($P=0.088$)。この結果から、RASS1Aメチル化は神経芽腫の新しい予後因子である可能性が示唆された。

他の腫瘍でのメチル化の頻度、部位などの議論を行った。発生との関連から、年齢因子を考える時に重要かもしれない。

6. LC/MSによる新規マーカー探索について

升島 努(長谷川 朝美)
(広島大学大学院医歯薬学総合研究科)

尿中カテコールアミン代謝物の一斉分析

これまで我々は、カテコールアミン代謝物が、陽イオン交換・逆相分配ミックスモード固相抽出カートリッジ(Waters OASIS MCX)により精製が可能であることを明らかにしたが、回収率の低さと抽出物の塩濃度が高いためLC/MSへの適用が困難であるという課題を残した。そこで、回収率の向上とLC/MSへの適用を目指し、抽出方法を検討した。

固相抽出における抽出溶媒には、揮発性の炭酸水素アンモニウム緩衝液(pH 9.2)を用いた。これにより、塩酸による中和なしにカテコールアミン代謝物の変性を防ぐことが可能になった。また、中和による不揮発性塩の発生を避けることができた。さらに、蒸発乾固時間が約1時間から約40分に短縮された。抽出溶媒は、メタノールに1M炭酸水素アンモニウム緩衝液を10%添加したものが、回収率の点において最適であった。

この抽出方法を用い、健常人尿に標品を添加した添加試料(spiked matrix)を調製し、固相抽出を行った。抽出物のLC/MS分析におけるMSは、PerSeptive Biosystems製Mariner™ Biospectrometry Workstationを用い、ESIポジティブモードTOFで分析を行った。LC/MS分析において、アミン型分子群がESIポジティブモードにより正イオン化されて検出されたが、カルボン酸型分子群のイオンは検出されておらず、これらの検出・同定は今後の課題である。

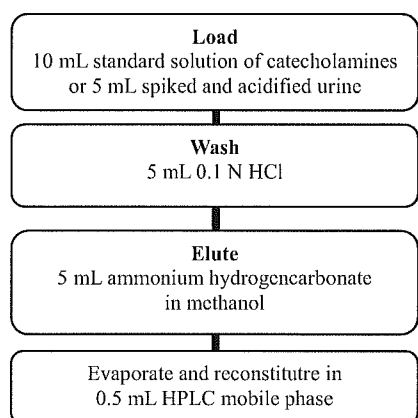


Fig. 1 Scheme of catecholamines extraction

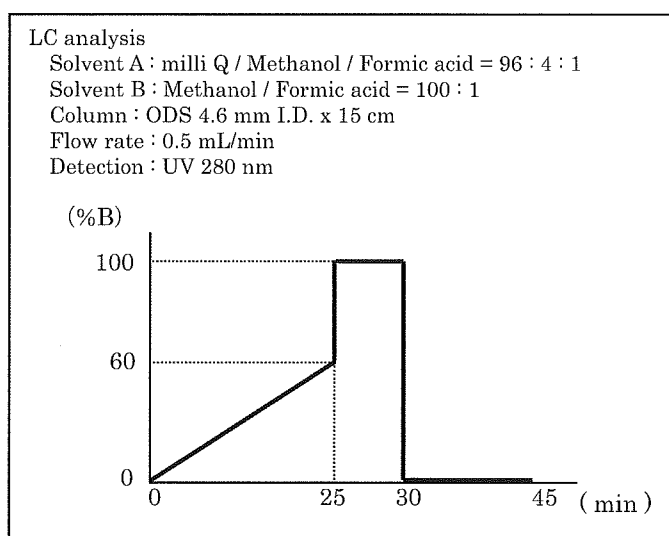


Fig.2 method of HPLC analysis

カテコールアミン代謝物には質量数が同じものがあるが、これらは HPLC による良好な分離と、ESI ポジティブモードでのイオン化のパターンから、成分を同定することができた。

尿からの抽出物において、LC/MS によるアミン型カテコールアミン代謝物の同定ができた。イオン化のパターンの違いから同一分子量のカテコールアミン代謝物の同定は可能だが、定量には MS/MS による厳密な同定が必要である。また、MS スペクトルにカテコールアミン代謝物以外のピークが見られることから、LC/MS/MS により成分分析を行うことで、新規マーカーの探索も可能であると考えられた。

これらから、カテコラミンのパターンやその分画と腫瘍特性の関連が示唆されることが期待され、今後、患者検体にて調査する必要性が議論された。

7. ゲノム異常と DNA ploidy から見たマススクリーニング
発見神経芽腫の解析

中川原 章

(千葉県がんセンター研究所)

神経芽腫のゲノム異常をアレイ CGH で測定した結果が示され、予後との関連が報告された。MYCN 増幅例は、1p 欠失が多く 11q 欠失が少ない (CG1:5 生率 27%)。これに対し、17qgain は 1p 欠失がなく 11q 欠失が多い (CG2:5 生率 74%)。染色体が全体で増減するもの (CG3:5 生率 95%)。CG3 は、2/3 はマススクリーニング発見例である。マススクリーニング発見例の中にも、CG2 陽性のものもいる。

MYCN 増幅と 17q gain の関連、MYCN gain の関連などが討議された。また、腫瘍内の heterogeneity の問題も提示された。SNPs チップでの検討結果との照合が必要と考えら

れた。

討論 3：前向き研究について

- 神経芽細胞腫マススクリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討と評価
- マススクリーニングの効果の前向き介入研究について
- マススクリーニングの対象地域の選定
- 精度管理

8. 前向き研究へのプロポーザルとプロトコルの検討

赤澤 宏平

(新潟大学医歯学総合病院)

前向き研究の研究案について説明された。

1. 研究デザイン：前向き介入試験

MS 実施群に対して、比較可能な未実施群を設定してフォローアップ調査する。

2. 対象：1. MS 実施群：京都市、大阪府（大阪市を除く）、
札幌市

希望者のみ実施：新潟県

検討中：静岡県、川崎市（12ヶ月）、熊本

2. MS 未実施群：上述以外で本プロジェクトに協力できる自治体から、本研究班がいくつかの基準に基づき選別する。

3. 研究期間：1. 症例集積期間：平成 18 年 4 月から平成 22 年 3 月までの 4 年間

2. フォローアップ期間：平成 27 年 3 月まで

4. 症例数：1. MS 実施群：4 年間で約 60 万人
2. MS 未実施群：60 万人以上
上のサンプルサイズは以下の条件の下で算出した。
- 5 年間の累積死亡率が受検地域群 出生 10 万人対 2、非受検地域群 出生 10 万人対 5 とする。
 - カイ 2 乗検定による 2 群の比率の差を、有意水準 5%、検出力 80% の片側検定により検定するものとする。
5. MS の検査精度管理と MS の実施時期：
- HPLC：同一検体の検査値を無作為に提供してもらい計測誤差を評価する。精度管理上 LCMS を導入する。
 - MS の実施時期：MS 実施群の自治体では、原則として、すべての幼児を対象として 1 歳 6 か月時点で検査を実施する。
6. データセンターの設置：
- 小児外科学会と小児がん学会の登録システムと連携し、情報の共有化が可能となる登録事業を展開する。
 - 症例データベースから、マスキリーニング陽性例、陰性例、非受診者数、ならびに、対象地域での発症例数等を検討できる登録システムを構築する。
 - JNBSG との連携も検討する。
7. データセンターの主な業務
- 小児神経芽腫症例の登録
 - 検査事業主体の MS 受検者リストと登録症例との照合
 - 住民票照会での転居の確認
 - 人口動態統計（MS 実施自治体と MS 未実施自治体の新生児数）の収集ならびに死亡票の調査
 - ステージ分類・組織学的診断結果のレビュー
 - その他、データ収集、集計に関わる業務
 - 登録症例が MS 受検地域者かどうかの確認作業
- MS 実施月齢前の発症の場合、MS 受検なしとする。
 - MS 実施月齢後の発症の場合、自治体すべての MS 受検者リストとマッチングする。キー項目は氏名、性別、1 歳 6 ヶ月時の住所、生年月日。
 - 2 でのマッチング件数が 0 の場合、MS 未受検者とする。
 - 2 でのマッチング件数が 2 件以上ある場合、登録情報を精査の上、住所等で MS 受検者であることを特定する。
 - 登録情報で「MS 受検あり」のある場合には、その記載の信頼性を精査した上で採用する
- ⑧ 神経芽細胞腫の死亡の同定
- 症例を全数登録する学会登録センターと連携し死亡例の同定を行う。
- 小児外科学会、小児がん学会、小児慢性特定疾患の追跡
2. 死亡個票の閲覧
8. MS の検査実施方法
- インフォームドコンセントで同意が得られた親から検体を提出してもらう。
 - 同意の取得方法は各自治体に任せる。
 - MS 未実施群へのインフォームドコンセント
学会ホームページ、母子手帳、乳幼児健診などで小児神経芽腫の説明文書を用意し、MS 実施群と同程度の知識を持ってもらう。
9. 全国の病院での症例登録の義務化（全数登録システムの構築）
- 神経芽細胞腫の症例が受診した場合、全数登録システムに登録することを専門医に強く要請する。
- 収集するデータ項目
- 月齢、性別、生年月日、現住所などの基本情報
 - INSS 基準でのステージ分類
 - N-myc、DNA ploidy、1 p の欠失、カテコラミン代謝
 - 治療プロトコールに基づく生物学的データ
10. 評価尺度
- 10 万人対標準化死亡率比
 - 10 万人対標準化罹患率比
- 討論では、年齢は 1 才 6 ヶ月で合意。無治療経過観察は行わない。データセンター JNBSG に依頼。治療は JNBSG のリスク分類に夜ガイドラインに従いそのバイアスをなくする。60 万出生を対象とするのはかなり厳しいために、対象地域の拡大を検討する。IC の取り方についても検討を加えることとした。
- 更に、赤澤班員から対費用効果についての検討項目が提案された。
- 患者 ID
 - 性別
 - 生年月日
 - 診断時住所
 - 診断時月齢
 - マスキリーニング（あり、なし）
 - 2 次マスキリーニング（あり、なし）
 - 画像検査（CT、MR、RI、X-p、US）
 - 骨髄穿刺 / 生検（あり、なし）
 - 病期分類 INSS 分類（stage1、2A、2B、3、4）
 - 組織分類 INPC 所見 Favorable Histology or Unfavorable

Histology

- Ha-ras 発現 (低い、高い、不明)
- trk A 発現 (低い、高い、不明)
- N-myc 増幅 なし あり (FISH 法か PCR 定量法 のコピー数) 不明
- カテコラミン代謝 スクリーニング時 (尿中 VMA/Cr、尿中 HVA/Cr 定量
経時的受診時 (尿中 VMA/Cr、尿中 HVA/Cr、尿中 VMA/HVA 定量)
- フェリチン値
- NSE 値
- 原発巣 (臓器名、不明)
- 治療 (あり、なし)
 - ◇ 治療開始年月日
 - ◇ 術前化学療法 なし、あり (レジメン、施行コース数)
 - ◇ 手術 (なし、生検のみ、原発腫瘍全摘術、原発腫瘍全摘術、全摘+センチネルリンパ節生検、全摘+系統的リンパ節生検、その他)
 - ◇ 2 回以上の手術 {あり (術式)、なし}
 - ◇ 手術後再発 {あり (年齢)、なし}
 - ◇ 化学療法 (あり (レジメン、施行コース数)、なし)
 - ◇ 放射線照射療法 なし
 - ◇ (照射部位、合計照射量)
 - ◇ 移植 なし
 - ◇ auto-PBSCT (施行回数)
 - ◇ allo-PBSCT (施行回数)
 - ◇ Related BMT (施行回数)
 - ◇ Unrelated BMT (施行回数)
 - ◇ その他 (名称、施行回数)
- 予後 生存、死亡 (死因、死亡年月日)

9. 京都における 18 ヶ月スクリーニングの問題点

澤田 淳

(京都第二赤十字病院)

京都における 1 才半のマスキングの現状が報告された。

京都においては、広報が十分でないことから受診率が低いこと、また、特別な IC は取られていないことから、今後の検討課題とされた。

10. 宮城県における 1 才半マスキングの結果について

林 富

(東北大学小児外科)

11 万人から 33 人 神経芽細胞腫

6 ヶ月 93566 人中 20 例

18 ヶ月 83065 人中 7 例 (18 ~ 29 M)

6 ヶ月陰性 18 ヶ月発見が 7 例あった

7 例とも生存

他に 6 例見つかり、3 例は 6 ヶ月 18 ヶ月とも陰性

2 例は 6 ヶ月は受けたが 18 ヶ月は受けず

1 例は 6 ヶ月も 18 ヶ月も受けず

Type 3 に関しては、どの時点でも発見が困難であることが討論された。また、頻度が 5200 人に一人くらいで大阪のデータと一致することも示された。

11. 2005 年度神経芽腫 1 歳半スクリーニング研究計画およびこれまでに発見された 4 例の概略

中山 雅弘

(大阪府立母子保健総合医療センター)

平成 15 年 5 月から平成 17 年 7 月までで約 22,000 人の検査を行い、精密検査受診者は 7 人、神経芽腫 4 人、陰性 3 人であった。神経芽腫 4 人は腫瘍を摘出しすべて病理的生物学的評価を行なった。それぞれにリスクファクターが認められた。

1. male 2002. 10. 4 生 左副腎原発 臨床病期 1

Neuroblastoma ; poorly differentiated 嶋田分類 : unfavorable (>1.5Y)

MYCN (FISH): [3 copy → 93%、4 copy → 7%] DNA ploidy: Diploid

2004. 6. 9 25.9 (VMA), 29.1 (HVA)

2004. 7. 27 20.6 (VMA), 29.8 (HVA)

Osaka university (case-1), 6M-mass (-)

2. male 2003. 3. 27 生 左副腎原発 (径 8cm) 臨床病期 2

Neuroblastoma ; differentiating

DNA ploidy : tetraploid (DI=2.0) 2005.1.24 FISH: 1p36 欠失率 0.0%

MYCN 増幅シグナル 4 個 51%、10 個以上 2%

2004. 12. 20 147.6 (VMA), 258.4 (HVA)

Osaka Medical Center (case-2), 6M-mass (-)

3. male 2003. 4. 11 生 右副腎原発 臨床病期 1

Neuroblastoma ; poorly differentiated

FISH1p36 欠失 10%

2005. 3. 17 30.9 (VMA), 32.4 (HVA)
Osaka Medical Center (case-3), 6M-mass (-)

4. male 2003.11.27 生 左交感神経節原発 臨床病期
3

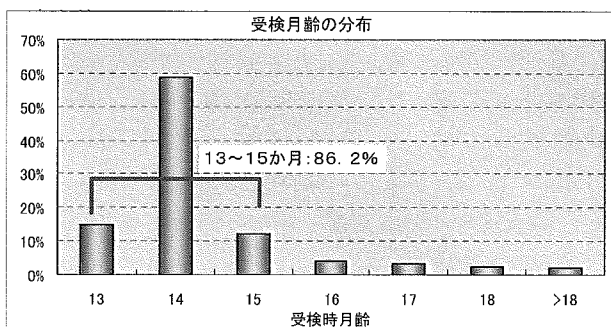
Neuroblastoma;poorly differentiated
2005. 6. 28 58.8 (VMA), 38.7 (HVA)
Osaka Medical Center(case-3), 6M-mass(-)

全例治療中ですが、無病生存であることが報告された。
受検率は 50% に上昇してきたことが報告された。病理が
unfavorable でも予後が良いものがあること、年齢によって
favorable から unfavorable になったものがあること等の問
題点が討論された。

11. 札幌市の神経芽細胞腫マスキリーニングの時期につ いて 花井 潤師 (札幌市衛生研究所)

14MS 結果

期間： 2004 年 4 月 1 日 ~2005 年 7 月 31 日
受検者数： 14,672 人
受検率： 74.4%
精密検査数： 8 人



札幌市の 14MS の特徴・問題点

- 14MS 発見例の腫瘍性状が 6MS 発見例ときわめて類似して、予後良好な腫瘍が多い。
- 14MS の発見頻度は、6MS 陰性群に対してでも 5787:1 であり、患者の発見頻度が高い。
(1990 年～2000 年の出生コホート:受検者:115,733 人、患者:20人)
- 14MS 発見例に対して無治療観察は行わないため、自然退縮する可能性のある腫瘍についても過剰な治療をしている可能性がある。
- 6MS 休止の際、それまで行っていた 2 回のスクリーニングを 14MS に一本化し、札幌市の事業として実施し

てきた。現時点では、厚労省研究班に参加することについて、市民への周知を行っていない。

18MS のメリット

- 過剰治療例を減少させる可能性が高い。
- 1 歳半健診業務の案内送付を利用して検査セットを送付できる（年間約 120 万円の節減）。
- 1 歳半健診時に、未受検者に対して受検勧奨できる。

18MS のデメリットおよび不明点

- 18MS 以前発病例が増加する可能性がある。
- 18MS 発見例において、進行例として発見された場合の治療効果はどうか。
- 宮城県や京都府で実施された 18MS での死亡率の減少などに関する疫学的データがない。

18MS 検査セットの配布方法

- 札幌市内 10 区の保健センターで実施している 1 歳半健診の案内送付業務を利用して、その中に 18MS 検査セットを同封する。

→これにより、生後約 17 カ月前後に、検査セットの送付が可能になる。

※札幌市の 1 歳半健診の案内状送付のスケジュール

- ① 毎月 21 日に、出力する月の 2 カ月後に健診対象となる幼児のリストと郵送用タックシールが、情報システム課の住民基本台帳の電算処理により出力される。(8 月の健診対象の方は、6/21 に出力)
- ② 21 日にリスト等が出力された後、部から各区の保健センターに庁内メールで送付。
- ③ 区によって、健診が月に 2～4 回あるので、区によって分けて送ったり、一度に送ったりと対応が異なっているようである。(中央区はリストが送付された後、1 週間ずつずらして、健診日ごとに送付。南区は健診日のちょうど 1 カ月前に届くように分けて送付)

札幌市の 18MS の方向づけ

- あくまで行政的な事業として実施するため、現在行っている 14MS の有効性をより高めることを目的にスクリーニング時期を変更する。
ポイント 1：過剰治療例を減少させることができる。
ポイント 2：18 か月ごろまでに発症した患者の治療予後がよい。
- スクリーニング検査の説明内容をより充実させ、またインフォームドコンセント取得の観点から、現行の説明書、申込書の改訂を行う。
- スクリーニング結果、治療・診断結果等の検査データを、

研究班に提供を行う可能性があること、この際、個人情報保護に努めることを説明書等に明記する必要がある。

札幌のICの質問に対し、「6ヶ月中止のこと、1歳半で検査すれば良い可能性があるのでは、参加ください」との実情が報告された。

12. 神経芽細胞腫マスキリングの外部精度管理について

鈴木恵美子、前田昌子、成瀬浩
(財団法人 日本公衆衛生協会スクリーニング精度管理センター)

今回の前向き介入試験は、マスキリング実施群に対し、全例治療介入とし、統一プロトコルで治療する計画となっており、スクリーニング実施する際にも、統一された方法により行われる必要がある。マスキリング検査施設(以下検査施設と略)は、全国的に統一されたカットオフ値と基準化された検査方法を用い、スクリーニングは同一の検査水準で行われることが不可欠であるとの考えから、以下の項目につき順次行う予定。

1.HPLC法の基準化

① HPLC法

- ・試薬の規格と調製法
- ・標準液の規格と調製法
- ・装置の性能

標準品：LC/MSを用いて値づけされたVMA、HVA
標準液の使用をめざす(安定同位体標識の[2,2-²H₂]HVA、ring-¹³C₆VMAを使用)

② 採尿方法

③ その他

2. カットオフ値の統一化について

全国的な6ヶ月児スクリーニングの精度管理で、問題のある施設の改善が行われた後も、カットオフ値の統一はできなかった。1才6ヶ月スクリーニングのカットオフ値の状況を早急に把握する必要がある。

カットオフ値の算出方法は、澤田により提案され、基本的には、測定値平均+2.5標準偏差である。これについても現状調査を行い、具体的に検討する。

3. 再採尿率について

全国的な6ヶ月児スクリーニングでは、

- ① 同じ数値のカットオフの使用でも検査施設毎で再採尿率が異なる
- ② 再採尿率の数値に幅がある

などの問題があったため、1才6ヶ月スクリーニングの

状況を把握する必要がある。

また、再採尿率の高いことは問題であり、LC/MSなどの高度分析法の導入により再検を減らす必要がある。

4. 外部精度管理検体を用いた精度管理

① 検査水準の評価

② 軽度異常でも正しく見出されているか否かの評価

この2点について検討を行い、不十分な結果が出ている検査施設に対して、問題点の改良を要請する。方法は、平成12年度から15年度まで行ったNB精度管理の方法に準じて行う。既に、6施設においてスクリーニングが開始されているため、早急に精度管理を開始する必要がある。現在、外部精度管理検体の試作を行っている。

5. 連絡会議

各施設で得られた、1才6ヶ月児のデータについては、1施設で処理する検体数が少ない場合は、カットオフ値や再採尿率について考察するのが難しいのではないかと。そのため、専門的知識のある方を含めた、検査担当者の会議が必要ではないかと。

精度管理について報告され、LC/MSに変更することの意義について検討され、HPLCが基本であるがその精度管理や値の正確性のためにLC/MSを導入したいとの報告であった。また、再検査、再採尿を減少させるには、濾紙の統一化、生尿であれば防腐剤添加を考慮すべきとの報告であった。

13. 県検査委員会資料(16～17年度希望者検査の状況等)

石山 洋

(静岡県予防医学協会)

静岡県の神経芽細胞腫検査は、平成16年度から県の保健センターにおける赤ちゃんの定期検診において「検査紹介」をうけた保護者の希望者のみの検査となった。

平成16年度は、上記の健診において検査を紹介され、保護者が「検査が有料」と知ったうえで当協会へ連絡、検査セットを入手してから送付した検体と、公費で実施していた15年度にすでに配布済みの検査キットを使って、「検査が有料」とは知らずに送付した検体が混在していた。

その内訳は、「検査が有料と知っていた」群は978件、「検査が有料とは知らなかった」群は1,534件、県外から11件の合計2,523件であった。

これを市部、郡部にわけ、それぞれの平成16年度出生数を用いて受検率を推定し、表1に示した。県外からの11件は集計から除いた。

「検査が有料と知っていた」群のうち、郡部で出生した児の受検率が6.08%と市部で出生した児の受検率2.21%より

3倍近く高いことがわかる。これは出生数が少ない郡部は、保健センターにおける赤ちゃんの定期検診で、「神経芽細胞腫検査の希望者検査」を始めとして、きめ細かな育児指導が行われている効果と思われる。郡部で出生の「有料と知らなかった」群の受検率が1.91%と少ないことも同様の理由によると考えられる。

ただし、この表以外にも、まだ1歳6ヶ月に達していない検査予約者181件あり、合計316件

保健センターは、広報への掲載、近隣の保健センターと連携して赤ちゃんの定期検診（1歳以降の健診）でのパンフレットの配布、印刷物の掲示、育児教室での紹介を積極的に展開してくれたところが多かった。

表1 平成16年度希望者神経芽細胞腫検査受検率の推定（検査月齢は6～9ヶ月）

| 受検者の意識と受付検体数 | 出生地域 | 受検数 | **出生数に対する受検率 | 有料と知り、受検を取りやめた。 |
|-----------------------------|-------|----------|--------------|-----------------|
| 「検査が有料と知っていた。」 978件 | 市部 | 609 | 2.21% | |
| | 郡部 | 369 | 6.08% | |
| * 「検査が有料と知らなかった。」 1,534件 | 市部 | 1,359 | 4.93% | 55 |
| | 郡部 | 116 | 1.91% | 4 |
| 全体で2,512件 | 市部・郡部 | 全体で2,453 | 全体で7.29% | 全体で59 |

* 検体を送付してから協会の電話によるお知らせで有料と知った。
**市部の出生数27,559人 郡部の出生数6,071人（静岡県健康福祉部企画経理室のデータ）
この期間の検査において、患児は発見されなかった。

このことから、検査の受検率をあげるには保健センターによる検査の紹介が有効な方法と考えられた。このことをふまえ、平成17年度からは、検査対象を1歳6ヶ月～1歳8ヶ月に変更して、各保健センターへ検査の紹介を継続していただく通知を行った。

平成17年度4～7月の市部、郡部の受検者数を表2に示した。

していき考えである。

結果的に、公費の時は80% 有料にすると7.29%に低下したことが報告された。

閉会

檜山英三(広島大学)

検査時期の変更、その理由を保健センターへ周知するまでの時間が短かったにもかかわらず予約も含めて300件以上の検査依頼があり、保護者のこの検査への意識の高さが伺われた。さらに受検率をあげるには行政による積極的な検査勧奨が必須と考えられた。

当協会としては、受検希望者があり、保健センターの協力があるうちは今後も検査継続

表2 平成17年度4～7月までの希望者神経芽細胞腫検査受検数
（検査月齢は1歳6ヶ月～1歳8ヶ月）

| 受検者の意識 | 出生地域 | 受検数 |
|----------------|------|-----|
| 「検査が有料と知っていた。」 | 市部 | 99 |
| | 郡部 | 36 |

第 17 年度第三回班会議事録

日時：平成 17 年 12 月 16 日（金）10：00～16：00

場所：学術総合センター 特別会議室 102,103

住所 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 TEL03-5440-9020

出席者：檜山英三、杉本徹、家原知子、林富、福澤正洋、米田光宏、赤澤宏平、大瀧慈、富田哲治、升島努、杉山正彦、田尻達郎、山岡裕明、澤田淳、中山雅弘、成瀬浩、鈴木恵美子、西基、花井潤師、小田辺なお子、三間屋純一、石山洋、中川原章、新妻秀則、金子安比古、浜崎豊、原田正平、田中丈夫、中田幸之介、シマダヒロユキ（以上 30 名 敬称略）

1. 班会議開催の挨拶 主任研究者： 檜山 英三
（広島大学自然科学研究支援開発センター）
本研究班の目的と現状についての概略と問題点が説明された。

背景：生後 6 ヶ月児の神経芽細胞腫検査事業の休止

神経芽細胞腫マスキリング検査は過剰診断と死亡率の有意な低下のエビデンスがないことから、以下の対応をできるだけ速やかに行うことを条件に、一旦休止することが適切である（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報告書、平成 15 年 7 月）

神経芽細胞腫検査事業の休止における対応

- (1) 神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握
 - ▶ 後向き研究：小児外科学会悪性腫瘍委員会登録等の登録例の検討
- (2) 神経芽細胞腫マスキリングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価
 - ▶ 前向き研究：神経芽細胞腫検査事業を継続、継続予定の地域を対象
- (3) 神経芽細胞腫による死亡の減少を目指した、臨床診断と治療の向上のための研究の推進と実施体制の確立
 - ▶ 腫瘍特性解析：リスク分類のガイドライン作成と血中・尿中の新規マーカー探索

1. 前向き研究として行うべき検討項目：前向き研究を開始にあたり解決すべき問題点

研究プロトコルの作成

① マスキリング施行時期：生後 18 ヶ月

- ▶ 過剰診断を最小限にする
- ▶ 予後不良な症例を早期に発見する

② 研究期間：平成 18 年度以降開始し、3-4 年間施行。5 才までの発症と死亡率を調査

③ 対象人口と対象地域：

国際的に通用するデータ：50 万人を対象とした北米のデータと同等

年間の出生数はおおよそ 100 万人：日本を 2 つに割って行うか？

④ データの収集とインフォームドコンセントの方法を確立

⑤ 中央病理診断、リスク分類と治療法の統一

- ▶ 全国の神経芽細胞腫スタディグループ（JNBSG）と連携

⑥ コストベネフィットからの解析も必要

⑦ 各自治体との連携が必須

- ▶ 運営資金の調達：公費または私費

（平成 17 年 8 月、10 月、11 月 母子保健課と折衝）

- ▶ 厚生労働省としてはこのスタディをどう考えているか？

- ▶ 受診率を下げないためにも、スタディとして認めて、推奨していただけるのか？

スタディとしての正当性、科学性、倫理性の評価が重要

全国衛生部長会

全国保健所長会 _____ での説明が先決。

- ▶ 保健所、保健婦への説明

◇ 一旦休止したものを、また行うことの現場での混乱

- ・ 対処法は何かありますか？

- 地域の連絡協議会

- 医師側の協力

- ▶ 新たなマーカー探索

- ▶ 厚生労働省として、登録と追跡は公衆衛生上必須であることを示してほしい。

- ・ 前向きに検討する

（平成 17 年 11 月、がんの子どもを守る会との折衝）

マス休止の時期に混乱があったが、今は落ち着いている。何とか、年長児の予後不良例を助ける方策を示して欲しい。