

表2

症例	本邦組織	嶋田分類	MYCN増幅	DNA ploidy	治療経過	追跡期間	転帰
1	3b	U	あり(49)	T	b-C	6M	D
2	3a	U	なし	D	b-C-Au-O	12Y	NED
3	3a	F	なし	A	b-C-Au-OR	3Y10M	NED
4	3b	U	あり(9)	D	b-C-Au1-O-Au2-R-rec-C-R	4Y	DOD
5	ND	ND	ND	ND	C-Au-O-AI-rec-C-OR-AI	3Y6M	D
6	2a	F	なし	ND	O-C	13Y	NED
7	3a	U	なし	D	b-C-Au-C-AI-O	2Y11M	NED
8	3b	U	あり(5)	D	b-C-Au-O-AI	3Y6M	NED
9	3b	U	あり(7)	T	b-C-Au-O	4M	DOD
10	3a	U	あり(20)	D	b-C-Au-O	11Y	NED
11	ND	ND	ND	ND	C-Au1-O-R-Au2-C	10Y	NED
12	3a	ND	ND	ND	C-O-C-rec-C-Au	9M	D

A: Aneuploid, D: Diploid, T: Tetraploid, 2a: 分化型神経節芽腫, 3a: 神経芽腫花冠細線維型, 3b: 神経芽腫円形細胞型、
MYCN増幅()内: コピー数(サザン法)、F: Favorable, U: Unfavorable, b: 生検, C: 化学療法, O: 手術, Au: 自家幹細胞移植、
AI: 同種幹細胞移植, R: 放射線療法, OR: 術中照射, rec: 再発, D: 死亡, DOD: 腫瘍死, NED: 無病生存

には2回の大量化学療法を行う double megatherapy を施行した^{5,6}。症例12は1回目の大量化学療法後、metabolic acidosisにより死亡した。なお、症例5、7、8に対しては、予後因子と治療経過から難治例と判断し、2回目の大量療法の際に同種幹細胞移植を施行 (tandem transplant) した。

予後は腫瘍死が2例、治療関連死が3例で、12例中7例が無病生存中である。生存例7例のうち4例はすでに10年以上CRが続いているが、他の3例は観察期間が4年未満である。なお18カ月未満例の予後は7例中3例死亡で、18カ月以上症例の死亡例は5例中2例と明らかな差を認めなかった。

D. 考察

MS施行世代において1歳代に臨床発見された神経芽腫症例には、進行例かつ予後不良因子を有する症例が多く認められた。

遠隔転移を有するいわゆる INSS4 期症例が9例あり、このうち骨または遠隔リンパ節転移を有する本邦分類 IVA 期症例が8例を占めていた。日本小児外科学会悪性腫瘍登録のデータでは全神経芽腫に占める4期症例は23% (3397例中787例; 赤澤ら 平成17年度班会議資料より)であり、今回の75% (12例中9例)はこれに比して高い値で、1歳代に進行例が多く認められることがわかる。また、諸外国の1歳代神経芽腫のデータ²と比較すると、4期症例の割合は、ドイツのグループスタディでは40% (747例中296例)、COGにおいては32% (410例中133例)となっており、欧米諸国に比し遠隔転移例が多く含まれていることがわかる。

また腫瘍マーカーの値はNSEが2例を除いて全例100 ng/mlを越えており、400 ng/ml以上の症例が5例を占めていた。LDHも8例において1000U/L以上の著明な高値を示した。これらは腫瘍量が多く、また増殖速度も早い aggressive な症例が多かったことを示している。尿中VMA・HVAは症例11が両者とも正常値であったが、他は少なくともHVAが高値を示していた。このうちHVAのみが高値を示したのは11例中3例であった。8例においてHVAがVMAより高値で、カテコラミン代謝がより未熟である未分化な症例が多いことを示している。

生物学的予後因子としては、MYCN増幅は検索し得た9例中5例に増幅が認められ、DNA ploidy は検索し得た8例中diploidまたはtetraploidが7例であった。諸外国からの報告²と比較すると、1歳代神経芽腫に占めるMYCN増幅症例の割合は、前述のドイツのスタディでは20% (410例中83例)、COGでは30% (747例中224例)であり、今回の56% (9例中5例)は高い比率であることがわかる。また、最近のPOGからの報告⁷によると、仮に1歳代で遠隔転移を有していても、MYCN非増幅かつhyperdiploidyの症例は乳児例に匹敵する生存率が得られているが、今回の検討では、両方の因子を検索し得たINSS4期症例6例中MYCN非増幅かつhyperdiploidyの症例は認められなかった。

転帰では、12例中7例が無病生存中である。死亡例5例には治療関連死が3例含まれているが、どれも予後不良例で腫瘍の進行速度が速く、全身状態が不良な症例に強い治療を選択せざるを得なかった症例で、腫瘍死に近い状態で

あった。生存例7例のうち4例はすでに10年以上CRが続いており、治癒と判断できる。他の3例は観察期間が4年未満で、強力な集学的治療を行った症例には遠隔期での再発が見られることから、今後も注意深い観察が必要である。

以上のように今回の対象となった症例は総じて予後不良であると言える。この理由として、MSが本邦の1歳代神経芽腫の臨床像に影響を与えている可能性が強いと考えられる。MSにより本来1歳代に臨床的に発見されるはずであった、「ゆっくりと発育する比較的予後良好な神経芽腫症例」を早期発見、治療していたため、MSで発見不可能な「急速に発育する予後不良な神経芽腫症例」だけが“生き残っていた”という仮説である。

この仮説を検討するために、今回の対象症例の中に含まれていた7例のMS未受診例について検討を加えた。症例10を除いて全例VMAまたはHVAが高値を示していたことから、6例はMSを受診していれば乳児期に発見された可能性がある。本邦病期では、III期が2例、IVA期が3例、IVB期が1例であった。症例6はIII期で予後不良因子を持たず、摘出後幹細胞移植を行わずに通常の化学療法のみで無病生存している。本例はVMA・HVAが著明に高値であることからMSによって早期に発見された可能性が高く、このような症例がMS発見例の中に多く含まれていることは過去のデータが示すところである¹。従って、このような症例がMS休止後に増加するのであれば、1歳代神経芽腫に予後良好例の割合が増え、欧米の臨床像に近づくこととなる。

一方これらMS未受診7例の予後因子は、嶋田分類unfavorableが6例、MYCN増幅4例、DNA ploidyも全例di-またはtetraploidと決して良好とは言えなかった。転帰も7例中3例が死亡していた。これら症例がスクリーニングでより早期に発見され、適切な治療を受けていれば予後が改善された可能性も考えられる。MS休止後にこのような症例が増加するとすれば、1歳代神経芽腫の臨床像は現在よりもむしろ進行例が増加することになる。

今後、スクリーニング休止後の1歳代神経芽腫の臨床像の変化に注目し、詳細に検討することで、上記のいずれが正しいかが実証され、6カ月MSの効果や意義がより明確になる可能性がある。

次に18カ月未満例と18カ月以上の症例を比較してみた。3例あった本邦分類III期症例がすべて18カ月未満発見例であったのに対し、18カ月以上発見例はすべてIVA期症例であった。

生物学的予後因子は18カ月以上症例において検索し得た3例全例が嶋田分類unfavorable、MYCN増幅、DNA ploidyとすべての項目において予後不良因子を有していた。

したがって18カ月以上の症例は予後不良因子を有する傾向があると思われる。18カ月未満の症例では検索し得た6例中、嶋田分類favorableが2例、MYCN非増幅が4例、Aneuploidが1例含まれていた。18カ月未満発見症例に予後良好な症例がより多く含まれていたが、症例1や4のようにすべての予後不良因子を有し、救命できなかった症例も存在している。これらの症例や18カ月以上に多く見られる予後不良例は、Brodererが提唱する神経芽腫の3つのカテゴリ⁸のうち、MYCN増幅、di-またはtetraploidで1p欠失や17q gainを有する最も予後不良なtype 2Bの症例と思われる。今回の検討から、これらtype 2Bの症例は1歳代のどの時期にも発症しうることを示唆している。つまり、生物学的に予後良好な症例は18カ月未満発見例に多く認められるものの、予後不良例は1歳代のどの時期にも認められるという傾向が見られた。

また、18カ月未満例7例中3例死亡、18カ月以上症例5例中2例死亡と、治療成績で見ると両者に差を認めなかった。両施設とも強力な集学的治療により、進行例、予後不良例に対する治療成績が向上してきている。この結果、生存率が比較的良好であることが、差がつきにくい状況を作り出しているとも考えられる。欧米の最近の報告²によると、18カ月以上症例の5 year-overall survivalは、stage 4では22~40%である。今回の検討では18カ月以上症例のうち追跡期間が5年未満の症例8を除くと、stage 4で5 year-overall survivalは50% (4例中2例生存)となる。症例数が少ないため今後症例を重ねて検討していく必要があるが、1歳代神経芽腫においては、予後良好例と不良例を適切に選別し、予後不良例に対して強力な集学的治療を行っていくことが、治療成績向上に不可欠であると思われる。

E. 結論

今回の検討では、1歳代に臨床的に発見された神経芽腫症例は遠隔転移を生じ、予後不良因子をもつ症例が多いことが示された。欧米の1歳代神経芽腫と比較しても予後不良例が多く、本邦ではMSがこれら症例の臨床像に影響を与えていることが示唆された。今後、MS休止後の1歳代神経芽腫臨床像の変化を詳細に検討することで、MSの効果と意義を解明できる可能性がある。

また、18カ月未満症例と18カ月以上症例の比較では、生存率において明らかな差は認めなかったが、病期や生物学的予後因子において18カ月未満症例に予後良好例が多く含まれていた。しかし予後不良例は1歳代の何れの時期にも発生している傾向が認められた。

謝辞

本研究に御協力いただいた以下の先生方に感謝致します。
 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座（小児成育外科学）
 草深竹志、奈良啓悟、Surasak Sanghathat、田中夏美

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座（小児科学）
 太田秀明

大阪府立母子保健総合医療センター tumor board
 窪田昭男、井上雅美、河 敬世、中山雅弘

F. 参考文献

1. 福澤正洋, 米田光宏: 神経芽細胞腫マスキリーニング研究班 - 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立 - に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立 - 平成 16 年度研究報告書:43-46, 2005.
2. London WB, Boni L, Simon T, et al: The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett* 228:257-266, 2005.
3. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:6459-6465, 2005.
4. 橋井佳子, 窪田恵子, 金智裕, 他: 当院における腹部原発 INSS4 期神経芽腫に対する大量化学療法を用いた治療戦略, *小児がん*, 41: 65-70, 2004.
5. 井上雅美, 大植孝治, 澤田明久, 他: 難治性神経芽腫に対する造血幹細胞移植の工夫 移植 1 回法から 2 回法 (自家 - 自家, 自家 - 同種) へ, *小児がん*, 41: 231-237, 2004.
6. 大植孝治, 井上雅美, 窪田昭男, 他: 大量化学療法を 2 回施行した小児悪性固形腫瘍症例における外科治療および放射線治療の組み立てと意義, *小児がん*, 41: 238-243, 2004.
7. George RE, London WB, Cohn SL, et al: Hyperdiploidy plus nonamplified *MYCN* confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:6466-6473, 2005.
8. Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3:203-216, 2003.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Soh H, Wasa M, Fukuzawa M, et al: Glutamine regulates amino acid transport and glutathione levels in a human neuroblastoma cell line. *Pediatr Surg Int* 21:29-33, 2005.
- 2) Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al: Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *J Pediatr Surg* 40:359-363, 2005.
- 3) 米田光宏, 大植孝治, 福澤正洋, 他: 新生児期に発見された悪性固形腫瘍症例の検討. *周産期新生児誌* 41:714-720, 2005.

2. 学会発表

- 1) Yoneda A, Kusafuka T, Fukuzawa M, et al. Estimated clinical feature of neuroblastoma after the cessation of mass screening in japan - analysis of 100 cases detected through mass screening. 37th Congress of International Society of Pediatric Oncology, Sep 21-24, Vancouver.
- 2) 米田光宏, 草深竹志, 福澤正洋, 他: FISH 法により神経芽腫 *MYCN* 増幅をどう評価するか? - 増幅パターンと臨床像の比較より. 第 42 回日本小児外科学会総会, 千葉, 2005.6.1-3.
- 3) 米田光宏, 草深竹志, 福澤正洋, 他: 臨床発見された 1 歳代神経芽腫症例の検討: 18 カ月未満発見症例は予後良好か? 第 21 回日本小児がん学会, 宇都宮, 2005.11.25-26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ワイブル・ガンマハザードモデルの適用による小児神経芽腫患者の初診時所見データに基づく予後予測

研究分担者 大瀧 慈 広島大学原爆放射線医科学研究所

研究要旨

小児神経芽腫患者の初診時所見に基づく予後予測を目的として、潜在的な危険要因による個体差をランダム効果の中に取り入れ、ワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析を行った。その結果、MYCN増幅の有無、血清Ferritin高値の有無、初診時年齢などの因子が予後因子として大きな寄与を持つことが分かった。

Summary

In order to make prognosis based on clinical observation at first diagnosis of infant neuroblastoma, we conducted survival analyses using Weibull-gamma hazard model with random effect that incorporates individual difference for which no variable is available. As a result, it was shown that MYCN amplification, high level of serum ferritin and age at diagnosis possess a large contribution to making prognosis.

A. 研究目的

日本の小児神経芽腫患者を対象として、初診時所見に基づく予後予測を行うことを目的とする。

資料

1986年～1998年に日本小児外科学会悪性腫瘍登録、1994年～1998年に乳児神経芽腫プロトコール、1994年～1998年に小児がん学会マス・スクリーニング登録に登録された症例

今回の解析対象となった症例の度数について、発見経路別・診断時年齢別・性別の集計結果をTable 1.1に、発見経路別・診断時年齢別・病期別症例度数をTable 1.2に、発見経路別・診断時年齢別・転帰別症例度数をTable 1.3に、また、初期症状有無別・病期別・転帰別症例度数をTable 1.4に示す。

B. 生存時間解析の方法

各症例のデータから初診時を観察開始日とし、死亡日または観察打ち切り日を最終日とする生存時間データを構築し、ワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析を行った。

1. 潜在的個体差の存在を考慮した生存時間モデル

一般論として、実際の解析では共変量として観測されるべき要因の全てをデータとして扱える状況にはないことが多い。そのような要因によるハザードの変動に対し

て、ランダム効果として扱うことが考えられる(Hougaard, 1984)。本研究では、ベースライン・ハザードをワイブルハザードとし、個体変動の確率モデルにガンマ分布を仮定したワイブル・ガンマモデルを用いる。すなわち、個体が共変量値 $x = (x_1, \dots, x_k)^T$ を持つとき比例ハザード性の下で各個体に関するハザードが、 $\lambda_{WG}(t|x, z) = z\lambda_W(t|x)$ と表されるものとする。ここで、 Z は期待値1、分散 σ のガンマ分布に従う確率変数であり、 λ_W はワイブルハザードである。このとき、 Z に関して平均化した密度関数は

$$f_{WG}(t|x) = \int_0^{+\infty} z\lambda_W(t|x)e^{-\int_0^t z\lambda_W(u|x)du} \varphi(z) dz,$$

となる。ただし、 $\varphi(z)$ は Z の密度関数で、

$$\varphi(z) = \frac{\sigma^{-\sigma^{-1}}}{\Gamma(\sigma^{-1})} z^{\sigma^{-1}-1} e^{-\sigma^{-1}z},$$

と表現される。よって、ハザード関数は

$$\lambda_{WG}(t|x) = \frac{\alpha}{\mu} \left(\frac{t}{\mu} \right)^{\alpha-1} e^{\beta t x} \left[1 + \sigma \left(\frac{t}{\mu} \right)^{\alpha} e^{\beta t x} \right]^{-1}, t \geq 0,$$

となる。このワイブル・ガンマハザードは、共変量で説明できない潜在的な個体差が存在しない場合(すなわち、 $\sigma = 0$ の場合)には、ワイブル(比例)ハザード(Cox, 1972)に帰結するものである。

2. 目的変数

転帰が、「腫瘍死」、「治療関連死」、「晩期腫瘍関連死」の

いずれかの場合に、「死亡」とし、「他因死」の場合は、「観察打ち切り」扱いとした。また、観察終了日に「無病生存」の場合は、神経芽腫は完治したものと見なした上で、その時点での「観察打ち切り」ではなく追跡期間の長さを120ヶ月とした。

3. 説明変数

性別は、男児の場合1、女児の場合0となるようにダミー変数変換 $I_i(x)$ を行った。同様にして、初診時での病期（国際分類 INSS）、*MYCN*の増幅の有無、血清 Ferritin 高値の有無、初診時での症状の有無（についてもダミー変数による数量化を行った。また、診断時年齢 *AGE* は、*t*ヶ月以上の場合1、その他の場合0となるようなダミー変数による変換 $J_i(age)$ を用いて、23個のダミー変数

$AGE1s = J_1(age), \dots, AGE20s = J_{20}(age), AGE24s = J_{24}(age),$
 $AGE36s = J_{36}(age)$ および $AGE48s = J_{48}(age)$ を生成した。

C. 結果と考察

1. 診断時年齢依存性

予後因子としての診断時年齢（原ファイルには「治療開始時年齢」と表記されているもので、単位は「月」）の寄与を評価するために、「性別」（SEX_Md）や「初診時の症状の有無」（iniSYMPd）と組み合わせて、生存時間解析を行った。全ての年齢関連ダミー変数を使用した場合の解析結果を Table 2.1a に、1 標本当たりの平均 AIC 値や統計的有意性を基に最適化された解析結果を Table 2.1b に示す。その結果、致死危険度の変化に対して寄与の大きい診断時年齢として、「3ヶ月」、「9ヶ月」、「15ヶ月」および「48ヶ月」が選ばれた。それらの値より、致死危険度は「3ヶ月」で低下、「9ヶ月」と「15ヶ月」で上昇、そして「48ヶ月」で再び低下していることが示唆された。また、「初診時の症状有り」は「同無し」に較べて、 $\exp(2.924)=18.6$ 倍の高い致死危険度を持っていることが分かった。なお、「性別」には統計的に有意な寄与が検出されなかった。

2. 病期と各種検査値を用いた予後予測

予後因子として、「診断時年齢」と「初期症状の有無」に加えて、病期および「*MYCN*の増幅の有無」などの臨床的検査値を取り入れて生存時間解析を行った。「病期」（INSS）は、4期で最も致死危険度が高く、以下3期、4S期、2B期、2A期、1期の順に危険度が低下することが分かった。また、「*MYCN*の増幅有り」（N_MYC d）や「血清 Ferritin 高値有り」（FERRITIN d）は「同無し」に較べて、それぞれ、

$\exp(2.0) = 7.4$ 前後および $\exp(0.9)=2.46$ 前後の高い致死危険度を持っていること、診断時年齢の18ヶ月辺りでの致死危険度の上昇は、これらの臨床的因子では説明できないことが分かった。また、これらの因子を使用した場合でも、潜在的な致死危険度の個体差の標準偏差は2.8になっていることが推定され、致死危険度における大きな個体差が説明できていないことが示唆されている。

D. 参考文献

Cox, D.R. (1972). Regression model and lifetable (with discussions). *JRSS, B* 74, 187-220.
Hougaard, P. (1984). Survival models for heterogeneous populations: Distributions describing the heterogeneity, *Biometrika* 71, 75-83.

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujikoshi Y, Kanda T, Ohtaki M: LR tests for some linear hypotheses in an extended growth curve model, *American Journal of Mathematical and Management Sciences*, in press.
- 2) Arcana M, Ohtaki M: Multi-target Models and their Application to Data Analysis of Cellular Mortality due to Radiation Exposure, *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 54(1): 9-20, 2005.
- 3) Satoh K, Ohtani K, Ushijima M, Isomura M, Matsuura M, Miki T, Ohtaki M: Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms Based on a Mathematical Model for Two-Dimensional Data. *Japanese Journal of Biometrics*, 25(2): 61-67, 2005.
- 4) Ohtaki M, Otani K, Satoh K, Kawamura T, Hiyama K, Nishiyama M: Model-based analysis of microarray data: Explanation of differentially expressed genes between two cell types based on a two-dimensional mixed normal model, *Japanese Journal of Biometrics*, 26(1): 31-48, 2005.

2. 学会発表

- 1) 大谷 敬子, 大瀧 慈, 佐藤 健一, 檜山 桂子, 西山 正彦: マイクロアレイ遺伝子発現強度データの2値化, 日本計量生物学会シンポジウム, 横浜, 2005年5月.
- 2) 大谷 敬子, 大瀧 慈, 佐藤 健一, 富田 哲治, 島本 武嗣, 河村 敏彦, 檜山 桂子, 西山 正彦: マイクロアレイ遺伝子発現強度データの数理構造—繰り返しのある測定

データを用いて、2005年度統計関連学会連合大会、広島、2005年9月。

- 3) Hiyama E, Ohtaki M Use of Mathematical model based on "target" theory to evaluate natural history of human neuroblastoma. 37th Congress Interanational Society of Pediatric Oncology. Sept. 21-24, 2005 Vancouver, Canada
- 4) 大瀧 慈, 檜山 英三: 多標的モデルによる神経芽腫罹患過程に関する数理モデルの構築, 日本計量生物学会シンポジウム, 横浜, 2005年5月。
- 5) Ohtaki M: Extended Poisson Regression Model for Analyzing Ordered Categorical Response Data, The Joint Meeting of CSPA and IMS 2005, 7月。
- 6) Ohtaki M, Otani K, Satoh K, Shimamoto T, Hiyama K, Nishiyama M: Statistical analysis of relationship between toxicity of anticancer agent and microarray gene expression, International Symposium on Biostatistics; Forefront and Related Topics. Hisayama (Fukuoka), 2006. 2月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table1.1 発見経路別診断時年齢別性別症例度数

集団検診による				集団検診非経路による			
年齢(月)	女	男	計	年齢(月)	女	男	計
0-5	4	3	7	0-5	118	148	266
6-11	852	1043	1895	6-11	50	63	113
12-17	58	55	113	12-17	59	75	134
18-23	13	8	21	18-23	62	65	127
24-29	1	2	3	24-29	36	38	74
30-35	1	0	1	30-35	32	47	79
36-41	0	0	0	36-41	43	50	93
42-47	0	0	0	42-47	41	53	94
48+	1	0	1	48-53	22	41	63
計	930	1111	2041	54-59	21	32	53

計			
年齢(月)	女	男	計
0-5	130	161	291
6-11	906	1113	2019
12-17	120	131	251
18-23	77	78	155
24-29	39	42	81
30-35	35	49	84
36-41	43	52	95
42-47	44	59	103
48-53	24	44	68
54-59	23	33	56
60-65	31	21	52
66-71	19	27	46
72+	93	86	179
計	1584	1896	3480

集団検診非経路による			
年齢(月)	女	男	計
0-5	118	148	266
6-11	50	63	113
12-17	59	75	134
18-23	62	65	127
24-29	36	38	74
30-35	32	47	79
36-41	43	50	93
42-47	41	53	94
48-53	22	41	63
54-59	21	32	53
60-65	31	21	52
66-71	18	26	44
72-77	17	13	30
78-83	17	21	38
84-89	22	15	37
90-95	9	13	22
96-101	5	6	11
102+	64	49	113
計	667	776	1443

Table1.2 発見経路別診断時年齢別病期(INSS)別症例度数

集団検診経路による								集団検診非経路による							
年齢(月)	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	計	年齢(月)	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	計
0-5	4	0	0	0	0	0	2	6	44	4	5	13	53	75	194
6-11	718	58	186	43	115	130	1250	16	2	6	3	48	9	84	
12-17	53	6	18	5	1	7	90	19	2	5	5	71	3	105	
18-23	6	2	1	4	3	0	16	12	2	1	7	80	0	102	
24-48	3	1	0	0	0	0	4	5	1	4	5	47	0	62	
計	784	67	205	52	119	139	1366	30-35	6	1	1	2	54	0	64

計							
年齢(月)	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	計
0-5	50	5	5	13	56	79	208
6-11	736	60	192	46	164	141	1339
12-17	72	8	23	10	74	10	197
18-23	19	4	3	11	84	1	122
24-48	7	1	4	5	49	0	66
30-35	7	1	1	2	56	0	67
36-41	9	1	1	4	65	0	80
42-47	15	0	0	0	66	0	81
48-53	15	1	0	0	39	0	55
54-59	8	0	0	0	36	0	44
60-65	8	0	0	1	33	0	42
66-71	11	0	0	3	23	0	37
72-77	8	0	1	0	16	0	25
78-83	15	0	0	0	13	0	28
84-89	27	0	0	0	9	0	36
90-119	16	0	2	2	35	0	55
120+	22	2	1	2	32	0	59
計	1045	83	233	99	850	231	2541

集団検診非経路による							
年齢(月)	I	IIA	IIB	III	IV	IVS	計
0-5	44	4	5	13	53	75	194
6-11	16	2	6	3	48	9	84
12-17	19	2	5	5	71	3	105
18-23	12	2	1	7	80	0	102
24-48	5	1	4	5	47	0	62
30-35	6	1	1	2	54	0	64
36-41	9	1	1	4	63	0	78
42-47	15	0	0	0	58	0	73
48-53	15	0	0	0	38	0	53
54-59	8	0	0	0	33	0	41
60-65	8	0	0	1	33	0	42
66-71	11	0	0	3	23	0	37
72-77	8	0	1	0	15	0	24
78-83	14	0	0	0	13	0	27
84-89	25	0	0	0	9	0	34
90-119	16	0	2	2	33	0	53
120+	22	2	1	2	32	0	59
計	253	15	27	47	703	87	1132

Table 1.3 発見経路別診断時年齢別転帰別度数

集団検診経由による					集団検診非経由による				
年齢(月)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計	年齢(月)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計
0-5	5	0	2	7	0-5	145	39	82	266
6-11	1517	25	353	1895	6-11	54	29	30	113
12-17	88	0	25	113	12-17	48	61	25	134
18-23	15	1	5	21	18-23	36	65	26	127
24-29	3	0	0	3	24-29	19	41	14	74
30-35	0	0	1	1	30-35	9	55	15	79
36-41	0	0	0	0	36-41	19	62	12	93
42-47	0	0	0	0	42-47	21	54	19	94
48-53	0	0	1	1	48-53	16	33	14	63
計	1628	26	387	2041	54-59	13	34	6	53
					60-65	8	29	15	52
					66-71	12	20	12	44
					72-77	6	17	7	30
					78-83	19	11	8	38
					84-89	12	8	17	37
					90-119	21	26	18	65
					120+	19	37	25	81
					計	477	621	345	1443

計				
年齢(月)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計
0-5	157	41	93	291
6-11	1574	56	389	2019
12-17	136	65	50	251
18-23	53	71	31	155
24-29	23	43	15	81
30-35	10	58	16	84
36-41	19	64	12	95
42-47	21	59	23	103
48-53	17	36	15	68
54-59	14	36	6	56
60-65	8	29	15	52
66-71	12	21	13	46
72-77	8	18	7	33
78-83	19	11	9	39
84-89	13	8	18	39
90-119	22	27	18	67
120+	19	37	25	81
計	2125	680	755	3560

*1) 長期生存とは、生存期間が100ヶ月を超える場合
 *2) 早期死亡とは、腫瘍関連死因により100ヶ月未満で死亡した場合

Table 1.4 初期症状有無別病期(INSS)別転帰別症例度数

初期症状無し				
病期(INSS)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計
I	644	4	137	785
IIA	46	0	14	60
IIB	128	1	40	169
III	36	1	10	47
IV	75	7	15	97
IVS	80	0	27	107
計	1009	13	243	1265

初期症状有り				
病期(INSS)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計
I	148	10	94	252
IIA	15	1	7	23
IIB	49	6	11	66
III	28	15	10	53
IV	141	482	103	726
IVS	77	14	24	115
計	458	528	249	1235

計				
病期(INSS)	長期生存 ^{*1)}	早期死亡 ^{*2)}	その他	計
I	811	14	240	1065
IIA	61	1	22	84
IIB	181	7	51	239
III	65	16	20	101
IV	223	510	121	854
IVS	168	14	51	233
計	1509	562	505	2576

*1) 長期生存とは、生存期間が100ヶ月を超える場合
 *2) 早期死亡とは、腫瘍関連死因により100ヶ月未満で死亡した場合

Table 2.1a 診断時年齢、性別、初診時での症状の有無を説明変数とした場合のワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析の結果

```

Result of WReg (Ver 1.24):
Analysis based on Weibull-Gamma Hazard model

      FILE_NAME = SEX_AGE2.std
Effective Sample Size = 3260
Number of Failure Cases = 627
Iterations for Convergence = 101
Error Code [0: No Errors] = 0
-----
Weibull_Power = 1.827 ( .058)
Weibull_Location = 134.175 ( 2.768)
Sqrt of Gamma_var = 2.711 ( .090)
-----
Estimate of Coefficient for Covariables
var_Name      standardized plain      s.e.      t      p
-----
( 0) CONSTANT      .000  -.3625      .1773      1.14  .25585
( 1) SEX_Md         .100  .2015      .1773      1.14  .25585
( 2) AGE1s          .076  .4517      1.283      .35  .72486
( 3) AGE2s         -.181 -.9210      1.531     -.60  .54737
( 4) AGE3s         -.283 -1.268     1.804     -.70  .48193
( 5) AGE4s         -.202 -.8338     1.800     -.46  .64315
( 6) AGE5s          .043  .1615     1.144      .14  .88769
( 7) AGE6s          .014  .3947E-01 .4981      .08  .93684
( 8) AGE7s         -.025 -.5235E-01 .3742     -.14  .88874
( 9) AGE8s          .156  .3129     .4740      .66  .50916
(10) AGE9s          .334  .6764     .5912     1.14  .25264
(11) AGE10s         .246  .5092     .7709      .66  .50890
(12) AGE11s         .229  .4810     .9658      .50  .61844
(13) AGE12s         .254  .5393     1.026      .53  .59931
(14) AGE13s         .180  .3856     1.088      .35  .72304
(15) AGE14s         .132  .2851     1.213      .24  .81420
(16) AGE15s         .156  .3408     1.107      .31  .75823
(17) AGE16s         .062  .1370     1.190      .12  .90838
(18) AGE17s         .114  .2539     1.231      .21  .83662
(19) AGE18s         .050  .1118     1.364      .08  .93467
(20) AGE19s         .103  .2334     1.379      .17  .86560
(21) AGE20s         .021  .4835E-01 .8515      .06  .95471
(22) AGE24s        -.037 -.8794E-01 .5197     -.17  .86564
(23) AGE36s        -.032 -.8215E-01 .4081     -.20  .84047
(24) AGE48s        -.186 -.5585     .3409     -1.64 .10137
(25) iniSYMPd      1.251  2.511     .3267      7.69 .00000
-----
Log-Likelihood = -3689.9
AIC = 7435.8
AICIND = 2.2809
    
```

Table 2.1b 診断時年齢、初診時での症状の有無を説明変数とした場合のワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析の結果(最適化済み)

```

Result of WReg (Ver 1.24):
Analysis based on Weibull-Gamma Hazard model

      FILE_NAME = SEX_AGE3.std
Effective Sample Size = 3260
Number of Failure Cases = 627
Iterations for Convergence = 24
Error Code [0: No Errors] = 0
-----
Weibull_Power = 1.741 ( .055)
Weibull_Location = 134.175 ( 2.769)
Sqrt of Gamma_var = 2.679 ( .089)
-----
Estimate of Coefficient for Covariables
var_Name      standardized plain      s.e.      t      p
-----
( 0) CONSTANT      .000 -.9389      .5550     -2.75 .00592
( 1) AGE3s         -.341 -1.527     .5550     -2.75 .00592
( 2) AGE9s          .733  1.485     .3085      4.82 .00000
( 3) AGE15s         .736  1.609     .3137      5.13 .00000
( 4) AGE48s        -.114 -.3432     .2376     -1.44 .14868
( 5) iniSYMPd      1.457  2.924     .3128      9.35 .00000
-----
Log-Likelihood = -3696.1
AIC = 7408.2
AICIND = 2.2724
    
```

Table 2.2a 病期、診断時年齢、初診時での症状の有無、N_MYC、VMA、HVA、NSE、LDH、Feritinの増幅の有無を説明変数とした場合のワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析の結果

```

=====
Result of WReg (Ver 1.24):
Analysis based on Weibull-Gamma Hazard model

          FILE_NAME = NBc_T3.std
    Effective Sample Size = 961
    Number of Failure Cases = 124
    Iterations for Convergence = 23
    Error Code [0: No Errors] = 0

-----
    Weibull_Power = 2.636 ( .168)
    Weibull_Location = 149.334 ( 2.807)
    Sqrt of Gamma_var = 2.944 ( .211)

Estimate of Coefficient for Covariables
var_Name  standardized plain  s. e.  t  p
-----
( 0) CONSTANT  .000  -.8887  1.403  -.40  .68646
( 1) AGE3s     -.113  -.5664  .6072  1.13  .26004
( 2) AGE9s     .329  .6838  .127  .73  .46826
( 3) AGE15s    .335  .8171  .127  .79  .42994
( 4) AGE18s    .349  .8950  .134  .79  .42994
( 5) AGE48s    .024  .8987E-01 .6375  .14  .88789
( 6) iniSYMPd  .410  .8429  .6353  1.33  .18457
( 7) N_MYCd    .580  1.923  .6099  3.15  .00162
( 8) INSS1d    -.331  -.6695  .9575  -.70  .48442
( 9) INSS2Ad   -.117  -.4995  1.214  -.41  .68070
(10) INSS2Bd   -.170  -.4661  .9984  -.47  .64063
(11) INSS4d    .546  1.317  .8494  1.55  .12095
(12) INSS4Sd  -.067  -.2428  1.151  -.21  .83292
(13) VMAd     -.192  -.5408  .6530  -.83  .40762
(14) HVAd     -.010  -.2731E-01 .5922  -.05  .96321
(15) NSEd     .221  .5034  .5402  .93  .35137
(16) LDHd     .247  .5348  .5047  1.06  .28933
(17) FERITNd  .322  .7746  .4740  1.63  .10223

-----
    Log-Likelihood = -764.01
    AIC = 1568.0
    AICIND = 1.6317
=====

```

Table 2.2b 病期、診断時年齢、初診時での症状の有無、N_MYC、LDH、Feritinの増幅の有無を説明変数とした場合のワイブル・ガンマハザードモデルによる生存時間解析の結果

```

=====
Result of WReg (Ver 1.24):
Analysis based on Weibull-Gamma Hazard model

          FILE_NAME = NBc_T3.std
    Effective Sample Size = 986
    Number of Failure Cases = 127
    Iterations for Convergence = 23
    Error Code [0: No Errors] = 0

-----
    Weibull_Power = 2.567 ( .161)
    Weibull_Location = 149.172 ( 2.805)
    Sqrt of Gamma_var = 2.912 ( .205)

Estimate of Coefficient for Covariables
var_Name  standardized plain  s. e.  t  p
-----
( 0) CONSTANT  .000  -1.582  .5413  1.52  .12795
( 1) AGE9s     .398  .8240  .5801  1.97  .04863
( 2) AGE18s    .449  1.144  .5997  1.56  .11833
( 3) iniSYMPd  .457  .9367  .5390  3.82  .00013
( 4) N_MYCd    .630  2.060  .8982  -.81  .41555
( 5) INSS1d    -.361  -.7313  1.138  -.44  .65771
( 6) INSS2Ad   -.119  -.5041  .9490  -.53  .59868
( 7) INSS2Bd   -.182  -.4995  .7809  1.84  .06551
( 8) INSS4d    .594  1.438  1.088  -.26  .79152
( 9) INSS4Sd  -.079  -.2876  .4691  1.28  .19904
(10) LDHd     .279  .6025  .4503  1.91  .05648
(11) FERITNd  .357  .8588  .4503  1.91  .05648

-----
    Log-Likelihood = -784.87
    AIC = 1597.7
    AICIND = 1.6204
=====

```

京都における18ヶ月神経芽細胞腫スクリーニングの問題点

分担研究者 澤田 淳 京都第二赤十字病院

家原 知子¹ 沼田 公介² 松村 淳子³

¹ 京都府立医大小児科

² 大阪血清

³ 京都府子ども未来室

研究要旨

18ヶ月幼児を対象にした神経芽細胞腫スクリーニングの実施に伴う問題点について検討した。

1. 4,640 検体 18 ヶ月尿では、不備検体 35 (0.75%)、VMA 高値 27 (0.58%)、HVA 高値 37 (0.80%)、VMA/HVA とも高値 5 (0.11%) で再検後の精密検査は 16 (0.34%) であった。HVA 高値の高頻度はバナナの摂取によると思われる。乳児期検査を同様、採尿前 24 時間のバナナの摂取は避けた方がよいと思われた。2. 検査セットを配布している市町村保健所で採取した問題点は精検病院担当者、開業医への「事業内容についての情報不足」、「受検児への説明不足」、「精検時の親とセンターの連携不足」、などが上げられた。3. 検体数の増加のためにもなげ 18 ヶ月のスクリーニングが必要であるのかの情報提供不足、などが挙げられた。

Summary

In Kyoto Prefecture, a 18-month-old neuroblastoma screening was started since December, 2004. By end of December, 2005, 4,640 urine samples were collected and 4,605 samples were available to measure VMA, HVA and creatinine. High VMA level samples were 27 (0.58%), high HVA level, 37 (0.80%) and both, high VMA and high HVA level samples were 5 (0.11%). After retest to children with urinary high VMA and/or HVA levels, 16 children (0.34%, 1/290) were examined at the hospital for a thorough examination. They are all false positive. At present, a neuroblastoma case was not detected through this program. Children with high HVA level were more than with high VMA level in this age group. This is due to increased intake of banana, because banana contains high norepinephrine and dopamine levels. In this screening, it is better to restrict banana intake.

Comments about this screening program were requested to a public health nurse et.al. Many comments such as accurate information about the screening program should be provided with informed consent to maintain public acceptance for the program.

A. 研究目的

生後 6 ヶ月乳児を対象に日本で約 20 年間行った神経芽細胞腫のマス・スクリーニング (ス) の結果、ほとんど全例が治癒している。従来から、がん、特に、メラノーマや神経芽細胞腫では自然治癒—消褪・成熟分化—が、生後 3 ヶ月以内の乳児では In situ Neuroblastoma の存在、乳児期早期の 4s 期例で知られていた。6 ヶ月スでの発見例のうち、早期例で了解のえられた例で経過観察された例には自然治癒していく例がかなりの頻度で見られたので、6 ヶ月乳児期のスは大部分予後良好例で、かなりの割合 (?) で自然治癒例が含まれていることが推測され、過剰治療が行われたということで、休止された。しかし、休止の条件の一つに検査の実施時期変更で、予後不良な例を早期に発見できる時期

について検討され、これまでに臨床的、生物学的、組織学的検討の結果、早過ぎない、遅過ぎない時期として 18 ヶ月の幼児を対象としたスを行うというコンセンサスが得られた。これまでの検討で、18 ヶ月幼児を対象として、従来の HPLC 法で乾燥尿を検体として神経芽細胞腫のスクリーニングを行うことがより妥当性があると思われ、実施に伴い発生する問題点について検討した。

B. 研究方法

対象は京都市を除く京都府の 18 ヶ月幼児で、府内市町村で実施されている乳児の後期健診時に、神経芽細胞腫スクリーニングセットを配布し、セット内のろ紙上に尿を添加し、乾燥後、検査センターへ郵送する。郵送は出来るだ

け18ヶ月までをお願いした。6ヶ月乳児期のスと同じシステムである。腫瘍マーカーとしては尿中のVMA, HVAで、カットオフ値の決定などは前年度研究報告書の通りである。対象は2004.12.4から2005.12の4,640例のろ紙尿からVMA, HVAを測定し、 $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン(Cr)で表示した。カットオフ値は6ヶ月乳児と同様に決定した(VMA: $15\mu\text{g}/\text{mgCr}$, HVA: $25\mu\text{g}/\text{mgCr}$)。さらに、京都市を除く市町村からの問題点を聴取した。

C. 結果と考察

1. 4,640 検体の測定結果

表1に示した。京都府の出生数22,371名(うち市の出生数は12,072名)で検査対象は10,299名で44.5%が受検

表1 18ヶ月幼児のスクリーニングの結果
 2004.12-2005.12 京都18ヶ月児スクリーニング

		件数	不備検体	VMA 高値	HVA 高値	両方高値	精密検査
2004年	12月	56			1		
2005年	1月	185	2	1		1	
	2月	198			1		
	3月	306	6	6	4		6
	4月	322	1	5	1	1	3
	5月	433	3	3	1		1
	6月	492	7	3	4	1	2
	7月	365	2	2	4	1	1
	8月	495	4	2	5		
	9月	487	1		2		
	10月	481	5	2	4	1	2
	11月	432	4	3	7		1
	12月	388			3		
	合計	4640	35	27	37	5	16
			0.75%	0.58%	0.80%	0.11%	0.34%

表2

精密検査リスト	一回目		二回目	
	VMA	HVA	VMA	HVA
1	7.7	31.7	10.9	25.8
2	15.6	17.9	15.7	14.8
3	8.2	50.4		
4	14.7	13.9	14.5	16.8
5	14.9	19.6	16.0	20.4
6	13.7	25.7	16.8	15.0
7	16.9	19.1	16.5	20.3
8	19.3	22.0	16.3	20.1
9	17.0	26.7	15.1	24.7
10	17.6	17.6	14.4	18.1
11	24.8	26.9	18.1	21.4
12	10.5	44.5	10.2	31.0
13	13.2	76.9		
14	14.8	22.8	14.9	20.7
15	14.8	29.0	12.8	29.7
16	11.6	24.7	9.6	32.1

HVA: $25\mu\text{g}/\text{mgCr}$
 VMA: $15\mu\text{g}/\text{mgCr}$

した。

表1に示したように、検体数は徐々に増加したが、さらに増加させることが必要である。

不備検体は、35検体(0.75%)、VMA高値は27検体(0.58%)、HVA高値37(0.80%)、VMA/HVA両方高値が5(0.11%)であった。マーカーの高値のために精密検査を受けたのは16件(0.34%)、1/290名であった。神経芽細胞腫の発見例は0であった。

2. 精密検査16例のVMA, HVA値

表2に示した。2回目でもカットオフを少し超える例がほとんどであって、診察、検査で発見できていない。2回目にカットオフ値を超えた例は、その値はカットオフ値に近く、精密検査病院でフォローアップされている。

精密検査例でHVAが明らかな高値は44.5-76.9 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ はバナナの摂取によるものと推測できる。測定機種の変

更(日立から東ソーへ)したため5-HIAAの検出が出来なくなったため不明であるが、以前に疑陽性例と果物摂取との関係を検討した結果、バナナにはnoradrenalin 80.56 $\mu\text{g}/50\text{g}$ 、dopamine 147.19 $\mu\text{g}/50\text{g}$ 、serotonin 2643.00/50g)を含有していることがわかった。そのためにバナナ摂取後にnoradrenalin、dopamineの終末代謝産物のHVAやserotoninの代謝産物の5-HIAA(5-hydroxyindole acetic acid)が尿中に排泄されることになる。従って、スクリーニングで

HVAの排泄から陽性と判定されるが、5-HIAAの排泄増加を伴うことからバナナ摂取による疑陽性と推定される。バナナのほか、パインには少量のdopamine(1.13 $\mu\text{g}/50\text{g}$)と大量のserotonin(2899.50 $\mu\text{g}/50\text{g}$)が含まれているが、神経芽細胞腫スクリーニングには問題はない。その他、トマト、アボガド、キウイ、メロン、オレンジ、リンゴ、ピーナッツ、イチゴ、そらまめにも少量含まれている(日本マ・ス学会誌 33:73-78,1993)。スクリーニング検査前、24時間はバナナの摂取は避けたほうが良い。

3. 市町村からの声(要望)

- i. 精検病院小児科医への情報不足(事業内容について)
- ii. 開業医から情報不足(保護者からの質問に答えられない) - 医師会を通じてお知らせ文を配布。
- iii. 精検児の親と医大の連絡不備で保健所からの連絡が先

行したため、精検病院が困った。

- iv. 市町村から年度途中の変更は困る。
- v. 保健所から成果の結果を教えてほしい。受検児の方へ情報を説明したいから。
- vi. 再検査の連絡について - 混乱する。
- vii. 検査ろ紙の入手が困難。

であり、初回検査の時には、概ね問題がないが、これは6ヶ月乳児のスクリーニング時の情報が残っているためと思われるので新たにインフォームド・コンセントを含めた情報の提供が必要と考えられる。精検時に保護者、精検病院、センター役の大学病院間の情報伝達の不備やセコンド・オピニオン役を果たす診療所医師などへの情報提供の不足が目立っている。

以上のような問題を抱えている18ヶ月幼児のスクリーニングには、6ヶ月から18ヶ月に変わった理由、検査に参加した時のメリットなど神経芽細胞腫についての情報の提供や広報活動が検体数を増やすためにも必要である。

D. カットオフ値について

カットオフ値 (Cutoff point) は6ヶ月乳児と同様、 $M + 2SD$ 以上を陽性とし、再検、精査を要請する。検査開始時には、カットオフ値を決められないので、乳児スの時と同様、測定日の検体の高値側からの1%を再検査検体として見逃しを避ける。1000検体を測定後にM (Mean), SD (Standard Deviation) を算出し $M + 2SD$ 以上を決めカットオフ値とする。数千検体測定ごとに度々、カットオフを設定し、精度のチェックをする。内部精度管理は自施設で行い、外部精度管理は今後、当研究班の担当検査センターによって行われることになる。HPLC機種や試薬の溶解液が異なると測定値が異なる恐れがあるので全ての標準化が望ましい。

但し、尿検体が一時尿であり、VMA, HVAはmgクレアチニン (Cr) 当たりで表示しているのが、濃縮尿 (Crが高値の尿 $>120\text{mg/dl}$) では低値に、希釈尿 (Crが低値の尿 $<10\text{mg/dl}$) では高値になるので不適當な尿として、採尿のやり直しをする。

E. インフォームドコンセント等倫理的問題

18ヶ月幼児に対するこのスクリーニングの実施は、一部行政からの援助をえるところもあるが、現段階では臨床的な研究と言わねばならないために、適切なインフォームドコンセント (IC) が必要である。

1. 神経芽細胞腫は小児がんの一つで、年齢・病期と予後の関係が明瞭である (1960年代から)。1歳までに限局した腫瘍は治癒しやすいことから6ヶ月乳児へのスクリー

ングを1985年から全国的に実施した。

2. 1985年から2003年までの18年間、このがんの早期発見を目的に尿を検体として6ヶ月乳児のスクリーニングが日本中で実施された。約2,000例が発見され、ほとんどが治癒 (98%) した。当初は強力な治療をしたが、発見例の増加に伴い、6ヶ月乳児では治療を軽減しても治癒することがわかった。中には、自然治癒する例も発見された。6ヶ月乳児スで発見された例の生物学的、組織学的な研究で予後不良な因子 (例えば、神経芽細胞腫のがん遺伝子 N-Myc が増幅している例は稀であり、組織では悪性から良性化していく像が見られることが判った。このことはこの時期に発見できたがんは良性化しやすい、自然に治癒していくことがわかった。日本の乳児例の発見増加で乳児神経芽細胞腫の病態が明らかとなった。
3. 治癒する例に手術や抗がん剤の投与は過剰治療に当たるとして6ヶ月スクリーニングが休止となった。しかし、スクリーニングを受けた乳児と受けなかった乳児の神経芽細胞腫による死亡数の比較では、受けた $0.234/10$ 万人年、受けなかった $0.831/10$ 万人年で、累積死亡数の差は100万人年当たり27.7人で有意であったが、国は評価しなかった。
4. 乳児が幼児へと成長すると治療困難な悪性な神経芽細胞腫 (がん遺伝子、組織像とも) が出現してくるが、何時かわからない。これまでの世界中の研究を検討し、治癒傾向の消褪と悪性例の出現は、1歳6ヶ月 (18ヶ月) に境があると考えられたことから幼児期早期の18ヶ月でのスクリーニングが適切で、より死亡例を減らすことが出来ると結論した。
5. 従って、このスクリーニングの実施は試行で、研究という位置付けであるが、一人でも多く協力、参加していただくと、早く結果が得られる。そして、効果的な結果が得られると行政レベルの実施をお願いすることが出来る。
6. この検査の実施には、協力して検査を受けることを了解していただけたら、その意思表示のためにサインをお願いいたします。
7. 神経芽細胞腫の子どもを一人でも多く治癒させたいことが願いであります。
8. この研究で得られた結果は今後の治療法の発展や研究に利用すること、個人が特定できないように個人情報保護には各部署とも約束します。データの集積には個人情報保護条例を遵守します。
9. どうぞ、ご協力をお願いいたします。

F. 参考文献

1. 論文発表

- 1) Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Sawada T. Diversity in neuroblastomas and discrimination of the risk to prognosis. *Cancer Letters*, 228: 267-270, 2005.
- 2) 澤田 淳、家原智子、松本良文. 神経芽細胞腫: 適切なスクリーニングの時期はいつ? 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立平成 16 年度報告書: 61-63, 2005.
- 3) 澤田 淳、家原智子、松本良文. 神経芽細胞腫: 京都府における 18 か月児スクリーニング, 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立平成 16 年度報告書: 64-66, 2005.
- 4) 細井 創、家原知子、杉本 徹、澤田 淳、他. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成果と問題点, マス休止にあたり、文献的考察. *日本がん検診・診断学会誌*. 11: 68-73, 2004.
- 5) 杉本 徹、家原知子、細井 創、澤田 淳. 神経芽腫の早期発見・治療と子どもの QOL: 休止となった神経芽腫マス・スクリーニングの成果と問題点. *京母衛誌*: 12: 9-12, 2004.
- 6) 田中丈夫、家原知子、杉本 徹、澤田 淳. 生物学的指標によるマス・スクリーニング発見神経芽腫の腫瘍進展リスクの評価, *小児がん*, 41: 76-80, 2004.
- 7) 田中丈夫、家原知子、杉本 徹、澤田 淳. 神経芽腫進展度リスク評価の特異性と感度, *小児がん*, 41: 71-75.

2. 学会発表

- 1) 澤田 淳、家原智子、沼田公介、松本良文. 京都における 18 ヶ月スクリーニングの問題点, 登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリーニングの効果判定と医療体制の確立平成 17 年度報告, 2005.
- 2) Sugimoto T, Iehara T, Hosoi H, Hamazaki M, Tanaka T, Tajiri T, Kaneko M, Sawada T. Treatment and prognostic factors of neuroblastoma in under 1-year-old infants in Japan, *Advances in Neuroblastoma Research*, 2004.
- 3) Iehara T, Hamazaki M, Tanaka T, Hosoi H, Kaneko M, Sugimoto T, Sawada T. Infantile Dumbbell-type neuroblastoma, *Advances in Neuroblastoma Research*, 2004.
- 4) Kikuchi K, Iehara T, Tanda K, Tuji K, Tuchiya K, Hosoi H, Tokiwa K, Iwai N, Sugimoto T. Localized neuroblastoma with *MYCN* amplification in infants.

A report of 3 cases, *Advances in Neuroblastoma Research*, 2004.

- 5) Tanaka T, Iehara T, Sugimoto T, Hamazaki M, Teramukai S, Tsuchida Y, Kaneko M, Sawada T. Multivariate evaluation for heterogeneous neuroblastomas: the discrimination of progressing risk tumors detected clinically and through infantile mass-screening program, *Advances in Neuroblastoma Research* 2004.
- 6) 家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原 章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳、杉本 徹. 乳児神経芽腫プロトコール登録例における再発症例の検討, *小児がん学会*, 2005.
- 7) 杉本 徹、家原知子、細井 創、浜崎 豊、田中丈夫、畑江芳郎、金子道夫、黒岩 実、麦島秀雄、中川原 章、草深竹志、田尻達郎、河野嘉文、澤田 淳. 乳児神経芽腫全国統一治療プロトコールの実施, *小児がん学会*, 2005.
- 8) Iehara T, Sugimoto T, Sawada T, et al. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma, *SIOP*, 2005.

大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング

分担研究者 中山 雅弘¹

竹島 清美¹ 入江 明美¹ 稲岡 一考¹ 島本 太香子² 米田 光宏³

井上 雅美¹ 河 敬世¹

¹大阪府立母子保健総合医療センター

²大阪府保健福祉部

³大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

厚労省の検討会で平成15年8月に6ヶ月マススクリーニング（以下マス）の休止決定後、大阪府では大阪府先天性代謝異常等検査運営協議会、大阪府神経芽腫専門部会で6ヶ月マスの実績の評価検討を行った。その結果を踏まえ、大阪府立母子医療センターの倫理委員会の承認を受けた上で、1歳半に時期を変更して研究的に公費負担で検査を実施してきた。平成16年5月から平成17年12月まで、神経芽腫スクリーニング新規受付数は、平成16年度15,344人で、平成17年度17,524人であった。精密検査受診者は8人、神経芽腫5人、陰性3人であった。6,574名中、1例の発見率であった。

1歳半児神経芽腫スクリーニングカットオフ値設定に関する検討においては、VMA、HVAとも1歳6ヶ月のほうが平均値、標準偏差とも低く陰性検体と疑陽性検体とがはっきりと分かれる傾向が見られた。

Summary

Neuroblastoma mass screening system and the result of such screening in Osaka prefecture were described.

Osaka prefecture made a decision to perform screening tests for eighteen month infants based on the documentation of the usefulness of this program. This system was commenced on May 2004. Since May 2004 to December 2005, 32,868 infants received screening tests. Five neuroblastomas are detected among 8 infants with precise investigation needed. All cases with neuroblastoma had surgical operation and resected tumors were examined pathologically and biologically. Among 5 neuroblastomas, 4 have unfavorable histology. Two had diploid/tetraploid pattern. One had N-myc gain and one had 1p36 loss by FISH. Each patient had some risk factors. The examination rate was about 50%, which was elevated compared with last year (about 20%). However it is much lower than previous rate of 6-month-old mass screening (about 80%).

The cut off point of VMA and HVA is almost same as previous screening, because of sharp declining of peak, though the mean score is lower than previous data.

A. 研究目的

厚労省の検討会で平成15年8月に6ヶ月マスの休止決定後¹、大阪府では大阪府先天性代謝異常等検査運営協議会、大阪府神経芽腫専門部会で6ヶ月マスの実績の評価検討を行った。その結果、時期を変えて実施する場合に、1歳6ヶ月スクリーニングが最適であろうという推測がなされた。その結果を踏まえ、大阪府立母子医療センターの倫理委員会の承認を受けた上で²、1歳半に時期を変更して研究的に公費負担で検査を実施している³。これらの結果を解析すること、又、症例数の増加とともに6ヶ月マスの結果と比較検討することは、休止の条件として必須の研究テーマである。

B. 研究方法

対象は保護者に研究の主旨説明に対する同意書（表1）により承諾の得られた大阪府全域（大阪市を除く）の1歳半児。方法は、①1歳半健診で検査セット配布（市町村の保健センター）②保護者が採尿して母子センターに郵送（切手代は保護者負担）③母子センター検査科でVMA/CRE、HVA/CRE測定（東ソー社HPLC VMA726Ⅲ）④精密検査は母子センター血液腫瘍科と大阪大学医学部附属病院小児外科（精密検査のカットオフ値はVMA20/mg CRE、HVA35/mg CRE）⑤精密検査結果は母子センター検査科に速やかにフィードバックされる⑥大阪府神経芽腫検査評価委員会にてこの研究の評価も行った。

表1-神経芽腫検査(研究)への協力の説明・同意書

○この検査は、生後1歳6か月のお子さんの尿を採取し、主におなかの中のできる小児がんの一種である神経芽腫が発生するカテコラミンという物質の代謝物質であるVMA及びHVAを測定し、異常を発見して早期治療につなげて、重症化を予防し神経芽腫の死亡数を減らすことを目的としています。

○生後1歳6か月の検査による研究の目的は、以前まで実施されていた生後6か月の検査で問題視されていた自然に軽快・治癒する良性経過に対する過剰医療(不利益)を回避し、治療が有効な症例を発見することができるかを確認するものです。

※不利益については、別添「神経芽腫検査を希望される方へ」をご覧ください。

○今回の生後1歳6か月の検査について、死亡率を減少させるか、早期発見により治療を軽減できるかについての有効性は現時点では確立されていません。

○検査自体は安全であり、お子さんの尿を採取するだけです。

○大阪府では神経芽腫の早期発見・早期治療を目的とし1歳6か月における検査の有効性についてこの研究を推進するためにお子さんの尿を使用し、この尿検査に係る費用を公費で負担します。

○研究協力の意思を途中で撤回しても、検査上の不利益を受けることはありません。

○この研究によって得られた情報は、大阪府個人情報保護条例に基づきこの研究以外の目的には一切使用しません。

以上の説明をよく読んでいただいたうえで、検査を希望される方は次の項目を記入し保護者氏名欄に記入・押印のうえ、尿と一緒に送付してください。

私は、神経芽腫検査に関する検査セットを受領し、以上の内容について十分に理解した上で、検査を受けることに同意いたします。

平成 年 月 日

大阪府知事 様
大阪府立母子保健総合医療センター総長 様

(保護者)氏名 _____ 印

住所			電話(- -)	性別	年齢	性別	年齢
乳幼児氏名				男/女			
生年月日	平成	年	月	日	※生後6か月の時に検査を受けられましたか □はい □いいい		
採尿日	平成	年	月	日	※はいの場合は受検した都道府県を記入してください。	都道府県	市

大阪府健康福祉部地域保健福祉室疾病対策課母子グループ 06-6941-0351 (内線 2591)

検査であった。神経芽腫5人は腫瘍を摘出しすべて病理学的・生物学的評価を行なった^{4,6}。それぞれにリスクファクターが認められた。

症例1は、1歳10カ月男児。6カ月マスキリング受診せず。症状なし。VMA: 25.9 ug/mg・Cr, HVA: 29.1 ug/mg・Cr 左副腎領域に3.3×1.8cmの腫瘍を認める。リンパ節腫大、肝転移巣を認めず。組織所見: Poorly differentiated NB 嶋田分類: unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): gain [3 copy → 93%、4 copy → 7%]、DNA ploidy: Diploid、染色体: 46XY、1p欠失なし。症例2は、1歳9カ月男児。6カ月マスキリング受診せず。症状なし。VMA: 147.6 ug/mg・Cr, HVA: 258.4 ug/mg・Cr 左副腎領域に8cmの腫瘍を認める。組織所見: Differentiating NB 嶋田分類: favorable、DNA ploidy: Diploid、染色体: 46XY、1p欠失なし。症例3は、1歳11カ月男児。6カ月マスキリング実施せず。症状なし。VMA: 30.9 ug/mg・Cr, HVA: 32.4 ug/mg・Cr 腹部超音波: 左副腎領域に4×3.5cmの腫瘍を認める。組織所見: Poorly differentiated NB 嶋田分類: unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): 増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid、染色体: 46XY、1p欠失あり(10%)。症例4は、1歳7カ月男児。6カ月マスキリング実施せず。症状なし。VMA: 58.8 ug/mg・Cr, HVA: 38.7 ug/mg・Cr 腹部超音波: 当科精査にて左腎下半部腹側から、内側に存在する6x4cmの腫瘍あり。交感神経節由来で、副腎は腫瘍なし。Stage 3で、腫瘍生検術施行。組織所見: Poorly differentiated NB 嶋田分類: unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH): 増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid、症例5は、1歳9カ月女児。6カ月マスキリング実施せず。症状なし。VMA: 15.4 ug/mg・Cr, HVA: 54.9 ug/mg・Cr 腹部超音波: 副腎に、3.3×3.4×2.4cmの腫瘍あり。Stage 2で、腫瘍

C. 研究結果

平成16年5月から平成17年12月まで、神経芽腫スクリーニング総検査数は平成16年度15,762人で、平成17年度18,331人であった(表2)。新規受付数は、平成16年度15,344人で、平成17年度17,524人であった(合計32,868人)。精密検査受診者は8人、神経芽腫5人、陰性3人であった(表3)。6574名中、1例の発見率であった。16年度は、前年度に6ヶ月マス・スクリーニングの対象者でもあったが、発見された2名は何れも6ヶ月マスの未受

表-2 1歳6ヶ月神経芽腫スクリーニング 検査件数 (H17年度)										
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	総計
新規受付数	1,647	1,846	1,916	1,841	1,995	2,148	2,243	2,073	1,815	17,524
再採尿数	52	69	73	102	127	133	133	72	46	807
再採尿率(%)	3.2%	3.7%	3.8%	5.5%	6.4%	6.2%	5.9%	3.5%	2.5%	4.6%
*疑陽性	30	39	29	43	42	37	29	35	31	315
疑陽性率	1.8%	2.1%	1.5%	2.3%	2.1%	1.7%	1.3%	1.7%	1.7%	1.8%
*検体不備数等	22	30	44	59	85	96	104	37	15	492
尿不備	14	26	40	50	78	89	97	36	13	443
延着	8	4	4	9	7	7	7	1	2	49
総検査件数	1699	1915	1989	1,943	2,122	2,281	2,376	2,145	1,861	18,331

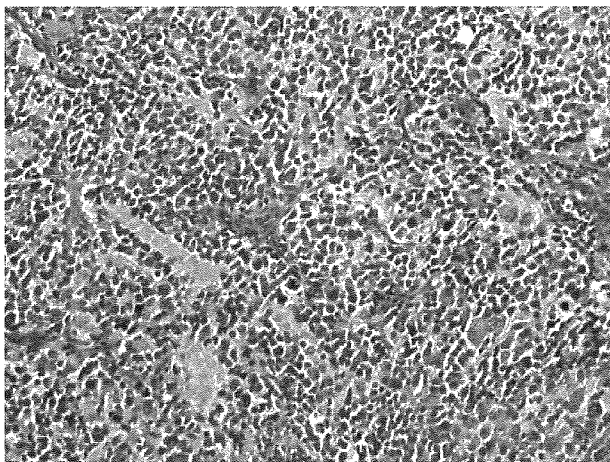
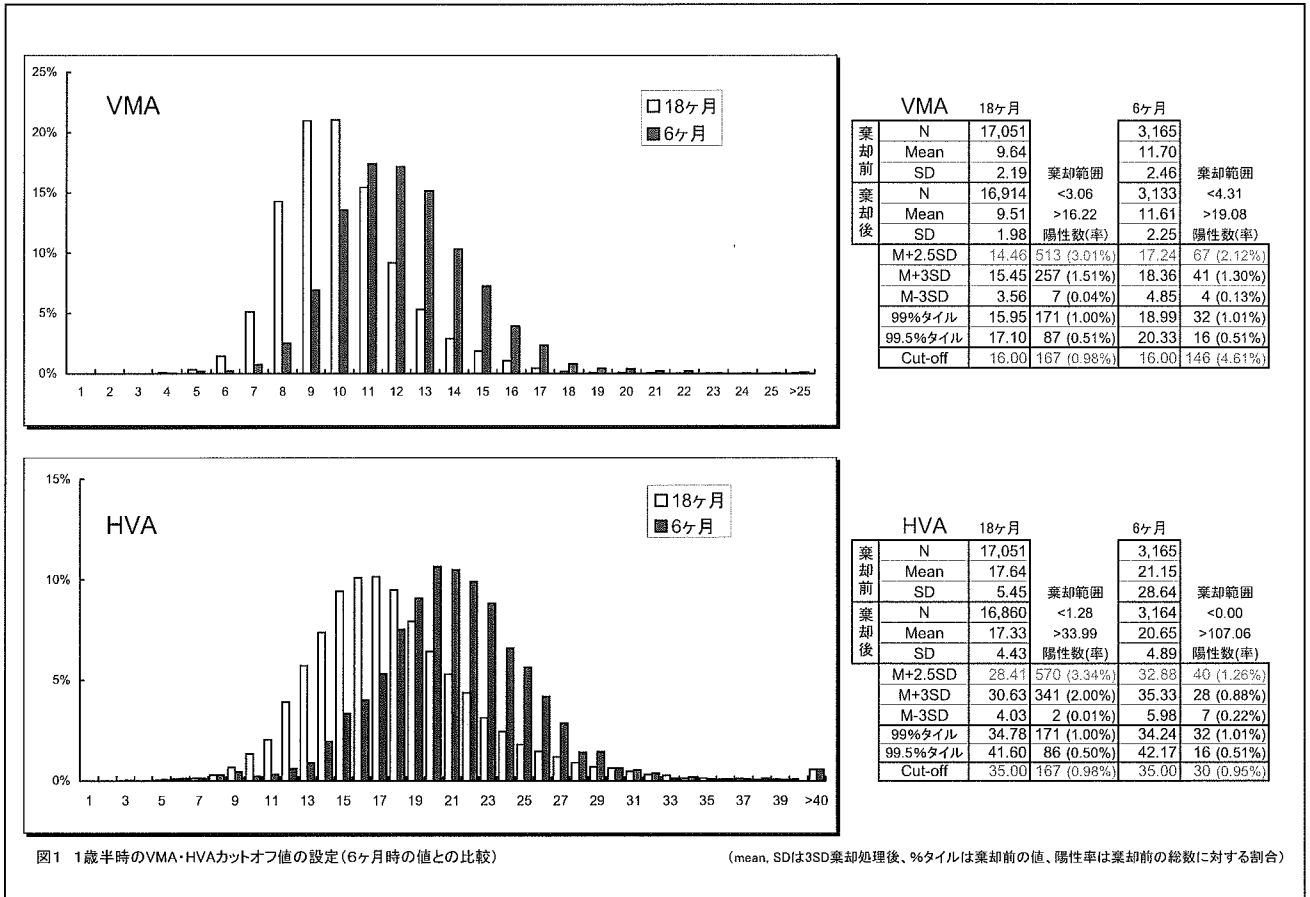


図2 症例4の切除腫瘍の組織所見：Poorly differentiated neuroblastoma の像

摘出術施行。組織所見：Poorly differentiated NB 嶋田分類：unfavorable (>1.5Y)、MYCN (FISH)：増幅なし、DNA ploidy: Aneuploid

1歳半児スクリーニングのデータ処理は日本マススクリーニング学会技術者部会 神経芽腫スクリーニングカットオフ値設定に関するガイドラインに従い平成17年4月～12月分のデータの検討を行った(図1)。棄却後 N=16914

VMA/CRE、HVA/CREの平均値はそれぞれ9.51、17.33 標準偏差は1.98、4.43となった。参考に1歳半スクリーニング受検児が6ヶ月スクリーニング受検したときのデータを使用し同様の検討を行った。棄却後 N=3133 VMA/CRE、HVA/CRE 平均値11.61、20.65 標準偏差2.25、4.89となった。

カットオフ値の検証のため集計表のCut-off、M+3SD、99%タイルを比較したところVMA/CRE、HVA/CREとも99%タイル値15.95、34.78 陽性率1.02% 1.01%となり、現在使用中のカットオフ値VMA/CRE 16.0 HVA/CRE 35.0も妥当であった。VMA、HVAとも1歳6ヶ月のほうが平均値、標準偏差とも低く陰性検体と疑陽性検体とがはっきりと分かれる傾向が見られた。(単位 μg/mg CRE)

D. 考察

1歳半児マスでこれまでに発見した5例は、それぞれリスクファクターを有していた。病理組織分類は、5例中4例がpoorly differentiated neuroblastomaであった(図2)。切除時期が1歳半を越えていることより、嶋田分類では、予後不良型となる。6ヶ月マスにおいて、切除病理組織や無治療経過観察例経過観察後の結果的に切除された症例の病

表3 1歳6ヶ月 神経芽腫スクリーニング陽性者 一覧表

No	性別	採（1回目） 尿（2回目） 日（3回目）	VMA	HVA	実施機関名	診断名	部位・大きさ 病期	リスクファクター
1	男	H16.6.9 H16.7.27	25.91 20.58	29.08 29.76	大阪大学医学 部附属病院	神経芽腫	左副腎 φ3cm前後 I期	病 理 Unfavorable N-myc gain diploid
2	女	H16.11.23 H16.12.9	21.13 18.06	2.03 11.38	大阪大学医学 部附属病院	異常なし		
3	男	H16.12.20	147.59	258.38	大阪府立母子 保健総合医療 センター	神経芽腫	副腎 8.5×8.5×6 II B	tetraploiid
4	男	H17.1.19 H17.3.25	19.0 20.3	30.99 30.1	大阪府立母子 保健総合医療 センター	異常なし		
5	男	H16.11.9 H17.3.17 H17.4.2	32.80 30.86 27.56	7.71 32.43 26.19	大阪府立母子 保健総合医療 センター	神経芽腫	副腎 4×3.5×2 I期	病 理 Unfavorable FISH 1p36 欠失
6	女	H17.4.27 H17.5.18	25.63 22.76	27.09 27.59	大阪府立母子 保健総合医療 センター	異常なし		
7	男	H17.6.28	58.75	38.68	大阪府立母子 保健総合医療 センター	神経芽腫	左後腹膜 4×6cm III期	病 理 Unfavorable
8	女	H17.8.17 H17.8.29 H17.10.3	15.43 11.79 14.55	54.91 46.78 47.31	大阪府立母子 保健総合医療 センター	神経芽腫	副腎 3.3×3.4×2.4 II期	病 理 Unfavorable

理組織所見との比較を次年度以降に施行する^{7,8}。

N-myc は明かな増幅は認められなかったが、N-myc gain を1例に認めた。FISH法にて1p36欠失を1例に認めた。Ploidyに関しては、2例に、diploid・tetraploidを認めた。これらの症例は、4例は腫瘍の全摘出、1例は部分切除後、骨髄移植を施行した。現在、再発や死亡例は認めていない。スクリーニングが有効であったと考えられる。

疫学的見地ではがん検診は死亡率の減少で評価されるが、死亡数の少ない小児がんについては患者のQOLも評価すべきではないかと考える。

受検率に関しては、未だ、50%程度である。ポスター、パンフレット、ホームページの充実など広報に力をいれて受検率の向上を図りたい。

大阪府では、地域がん登録の整備がなされてきており、又、スクリーニング陽性後の精密検査担当医療機関も一元化が

なされている。当該期間の神経芽腫の発生頻度と死亡率の解析を次年度に行う予定である。

E. 結論

2年間弱の短い期間の検討であるので、早急な結論は差し控えたいが、

1. 過剰診断は6ヶ月に比べて少ない印象がある。
2. リスクファクターを持つ児を早期にスクリーニングしている。
3. VMA、HVAとも1歳6ヶ月のほうが陰性検体と疑陽性検体とがはっきりと分かれる。

以上の傾向がうかがわれた。

F. 参考文献

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報告書 平成15年7月
2. 中山雅弘、竹島清美、入江明美、稲岡一考、河敬世、井上雅美、米田光宏、島本太香子 大阪府立母子保健総合医療センター倫理委員会承認資料 2004年3月
3. 大阪府神経芽腫検査(研究)事業実施要綱 2004年3月
4. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*. 86: 349-63, 1999.
5. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 92: 2451-61, 2001.
6. 小児腫瘍分類委員会編: 神経芽腫群腫瘍-国際分類INPCによる-小児腫瘍組織カラーアトラス 第2巻 第1版 2004.
7. 井上雅美、八木啓子、河敬世、虫明聡太郎、中山雅弘、西川正則、森本静夫 当センターにおける神経芽腫マススクリーニング症例の治療方針(自然退縮を期待した無治療経過観察の試み) *小児がん* 33: 197-201, 1996.
8. Yoneda A, Oue T, Imura K, Inoue M, Yagi K, Kawa K, Nishikawa M, Morimoto S, Nakayama M. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A "wait and see" pilot study. *Medical and Pediatric Oncology* 36: 160-162, 2001.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oue T, Inoue M, Yoneda A, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Nishikawa M, Nakayama M, Kawa K. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. *Journal of Pediatric Surgery* 40: 359-363, 2005.
- 2) Nakayama M, Sawada A, Kawa K, Nishio K, Sano M, Tsujimoto M. A case of teratocarcinoma of the

upper jaw in a 6-year-old female. *Arch Histopathol D* 12: 5-8, 2005.

2. 学会発表

- 1) 竹島清美、入江明美、稲岡一考、中山雅弘、島本太香子、米田光宏、井上雅美、河敬世. 大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング. 第33回日本マス・スクリーニング学会 2005.10 久留米市
- 2) 浜崎豊、小林康次、井上健、中山雅弘、桑江優子、田中祐吉、加藤啓輔、田中水緒、岸本広志、村上仁彦、堀江弘、横山繁昭、木村幸子. 神経芽腫の臨床病理学的検討-多施設、多数例の調査・研究-. 第21回日本小児がん学会 2005.11 宇都宮市
- 3) 中山雅弘、竹島清美、入江明美、稲岡一考、島本太香子、米田光宏、桑江優子、窪田昭男、井上雅美、河敬世. 大阪府における1歳半神経芽腫スクリーニング-1年間の経験から-. 第21回日本小児がん学会 2005.11 宇都宮市
- 4) 桑江優子、中山雅弘. 当センターで経験された胎児期、新生児期の腫瘍性疾患. 第21回日本小児がん学会 2005.11 宇都宮市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

マスキングの有効性検証のための 前向き介入研究計画の具体的検討

分担研究者 赤澤 宏平¹

鳥谷部 真一¹ 小林 久里子²

¹新潟大学医歯学総合病院医療情報部

²新潟大学大学院

研究要旨

本プロジェクトでは、小児神経芽細胞腫の18か月マスキングの実施計画書を検討した。計画書では、マスキングの実施地域と未実施地域での罹患率や死亡率の差異を比較することとした。また、コストベネフィットから見た有用性の評価も別途検討した。計画書はマスキングの有効性を確証的に結論付けるための条件が盛り込まれている。しかしながら、計画書どおりのプロスペクティブ研究を実施しようとすると、臨床データと予後調査を行う症例登録センターの設立、症例登録センターと検査センターとの連携、インフォームドコンセントの取得方法など、学会、行政、民間が共同で取り組まなければならない問題がいくつかあることがわかった。また、確証的な評価に必要な症例数の確保も問題となる。

Summary

We proposed the new protocol for prospective intervention study whether neuroblastoma screening at 18 months of age decrease the incidence of advanced disease and the rate of death due to neuroblastoma.

1. マスキングの有効性を検証するためのプロスペクティブ研究の詳細計画

プロスペクティブ研究の実施計画案が統計学的に検討され、本年度開催された2回の班会議に提示された。マスキングの有効性について確証的な結論を得るためには、ケベックやドイツでのコホート研究（いずれもマスキングの有効性は認められないという結論を得ている）と同等以上の研究の質を確保しなければならない¹⁻⁴⁾。

本班研究会で検討された内容等も加味しながら、最新版の実施計画を以下に示す。

1. プロスペクティブ研究の背景、目的ならびに特徴

神経芽細胞腫（以下、NBとよぶ）の早期発見を目的とした生後6ヶ月児神経芽細胞検査事業（神経芽細胞腫マスキング、以下マスと略す）は、平成15年に休止することが決定された。その理由は、マス陽性例ではあるが本来は治療不要な予後良好例に対して過剰な診断・治療が行われたこと、マスによる早期発見の予後不良例の死亡率が改善したという科学的根拠が得られなかったこと、による。その休止の条件として、1) 本症の罹患と死亡の正確な把握、

2) マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、
3) 本症による死亡の減少をめざした臨床診断と治療の向上のための研究推進と実施体制の確立、の3点について速やかに対応することが示された。

本プロジェクトでは、上述2の問題を解決するために、一部自治体が継続しているマスの受診者を対象に、罹患率や死亡率、患児や家族のQOL、コストベネフィットから見たマスの有用性を推定・評価するためのコホート研究の実施計画を作成し、それを実現するための基盤整備を進めることを目的とする。

厚生労働科学研究の檜山研究班では、平成16年度の研究結果としてマスの時期を1歳6か月時に移行すべきであるといういくつかの科学的根拠を得た。科学的根拠の詳細は付録を参照されたい。この結果に基づき、マスを1歳6か月月に実施した際のマスの有効性を、5歳までの罹患率と死亡率をプライマリーエンドポイントとして評価する。

本研究の特徴は以下のとおりである。

- (1) 1歳6か月マスの死亡率減少効果を評価するコホート研究は、本研究が世界で初めてである。
- (2) これまでに日本から出されているマスの有効性を評