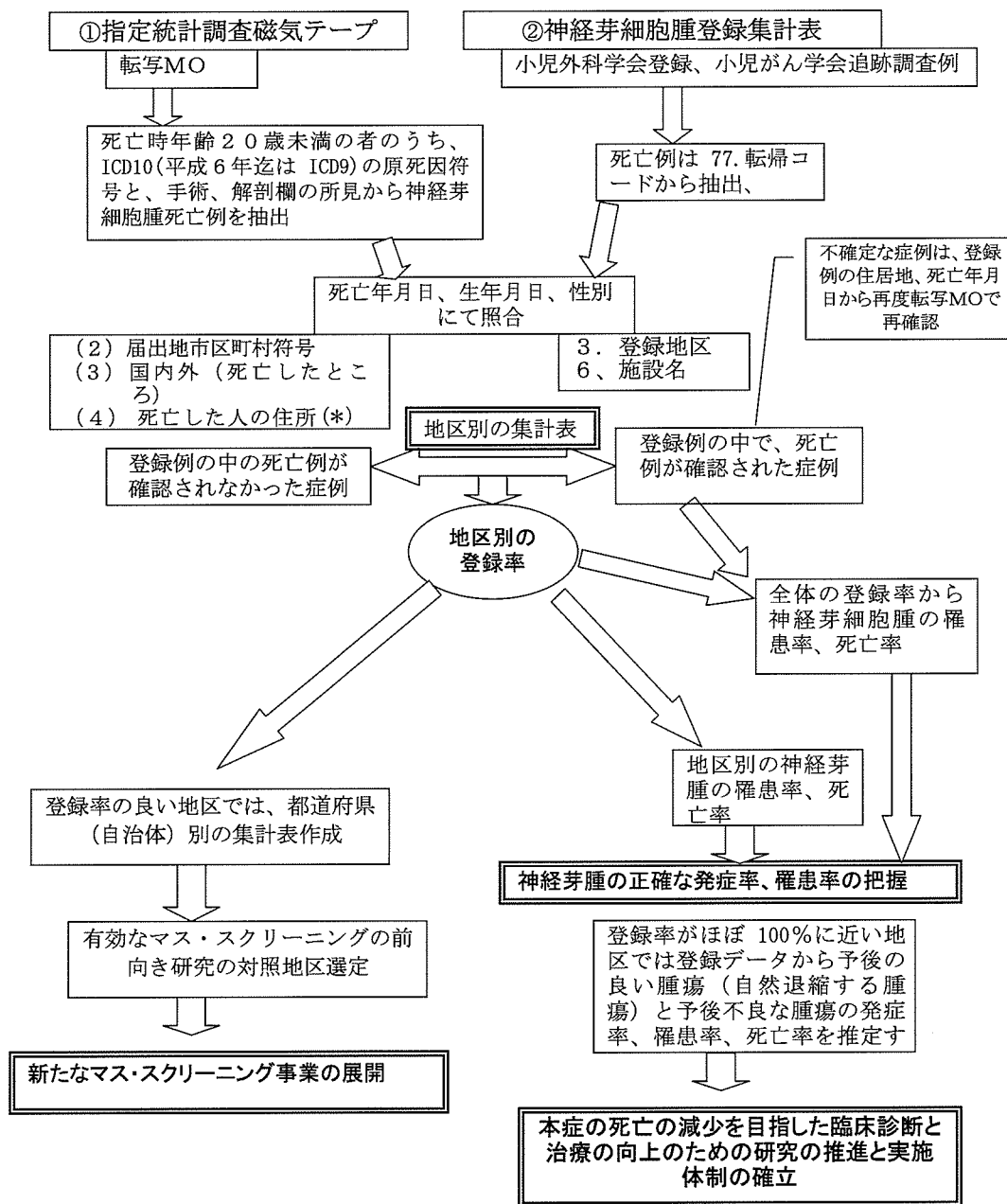


照合対応表

転写MOの情報を、当方の添付資料2で示した集計表の対応する項目と照合して個人を同定、確認する。

転写MO	集計表（添付資料2）
(2) 届出地市区町村符号	3. 登録地区、及び6、施設名
(3) 国内外（死亡したところ）	3. 登録地区、及び6、施設名
(4) 死亡した人の住所（*市区町村符号）	3. 登録地区、及び6、施設名
(5) 男女別	7. 性別
(6) 生年月日	8. 生年月日
(7) 死亡したとき	75. 転帰確認/死亡日及び77. 転帰コード
(8) 死亡の原因（*原死因符号）	77. 転帰コード
(9) 死亡の原因（手術の有無）	52. 手術施行有無及び53. 手術日
(10) 死亡の原因（解剖の有無）	77. 転帰コード

### 研究の流れ(データの使用方法)



別添「調査票の使用目的について（詳細）」

① 研究概要

わが国では、神経芽細胞腫の早期発見を目的に、神経芽細胞腫マス・スクリーニング（以下神経芽マス）が諸外国に先駆けて昭和59年度より全国規模で導入され、平成15年までに、全出生児の約86%が受検してきた。しかし、治療が不要な予後良好な腫瘍の過剰診断が明らかとなる一方、予後不良例の早期発見による死亡率の減少に一定の見解が得られず、平成16年度から休止が決定した。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. 神経芽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の三点について速やかに対応することが示された。この報告書を受け、本研究は、これらの3点を解決すべく取り組んできた。1. 本症の罹患と死亡の正確な把握のため、日本小児外科学会と日本小児がん学会登録例を用いた後向きコホート研究を行うこととした。昭和54年から登録用紙（添付資料1）を用いて登録を開始した日本小児外科学会の小児悪性腫瘍登録神経芽腫群腫瘍登録と、日本小児がん学会登録例と併せて、1981-1998年出生の患者は3657例（うち神経芽マス陽性例2082例）が登録され、集計された。厚生労働省発表による1981-1998年の神経芽マスにて診断された症例数が2124例であることから、推計で全症例の80%以上が登録されかつすでに予後・合併症も調査された評価に値するデータベースとなっている（添付資料2）。これらから、既に33項目について検討を開始している。又、2. の神経芽マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価に関しては、生後18ヶ月児を対象した前向き研究案を作成し、既に、自治体レベルで生後18ヶ月児の神経芽マスが開始されている地域を中心に開始することとし、神経芽マスを行わない対照地域の選定に入っている。3. 本症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に関しては、腫瘍悪性度のリスク分類を提唱し、それによる治療のガイドラインを作成した。また、研究推進を行うべく腫瘍検体のバンキングを準備中である。

② 研究の中で、人口動態調査票を必要とする理由

人口動態調査磁気テープから神経芽細胞腫による死亡の情報を得ることによってこの疾患の正確な死亡数が把握できるため、現有のデータベースの登録例の中の死亡例と照合して検討することで、登録率さらに地区別の症例の登録率が算出される。当方のデータベースは、全国7地区に分けて登録しており、その登録数と人口分布を検討した結果、医療施設が多くかつ医師の移動の多い関東・甲信越地区が明らかに少なく、登録数に地区間格差が予想される。全体で80%を越える登録数が推定されていることから、この作業によってほぼ全数が登録されているような登録率の良い地区が明らかになり、その地域では神経芽細胞腫の正確な発生率（通常の罹患率さらに神経芽マスによる過剰診断を含めた罹患率）、死亡率、治療による合併症が把握でき、目的である1. の「神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握」がはじめて可能となる。検討事項としては、各地区における人口ベースの神経芽マス受診例と非受診例の罹患数、死亡数のみならず、全体の発症数、治療法、合併症、死因（腫瘍死かそれとも治療関連死あるいは他病死）、さらにコストベネフィットからの医療経済

学的な検討も可能である。これらの項目は、すでに登録票（添付資料1）と集計表（添付資料2）にて集積されており、さらに、病理組織所見、腫瘍の生物学的特性も検討済みで、自然退縮或いは分化する腫瘍（過剰診断とされたもの）と進行する腫瘍（早期発見の効果とされる腫瘍）が分別され、死亡数以外はあらたに調査票から得るデータは使用しない。当方のデータベースが全数に対しどの程度登録されているかを明示することが重要であり、DCN (Document change notice: 死亡情報) が登録された時点で届出のない患者の割合が低く信頼性が高いデータであることが示されれば、これが、長年本邦で行ってきた神経芽マスの成果が国際的に認容され、国民に開示しうるデータとなる。そこで、登録率を推定するには人口動態調査磁気テープの死亡例と登録例の死亡例を照合すること以外に方法がない。本申請は、人口動態調査磁気テープのデータから、神経芽マスの効果判定を行おうとするものではなく、人口ベースでのこの腫瘍の発症数と自然歴を把握することを目的としている。このデータは、3. の今後の本腫瘍の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にむけても有用な知見となり、2. のマス・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・評価にも必須にて、今後のこの腫瘍のマス・スクリーニングの在り方など政策上必要不可欠なデータとなる。

### ③ 結果の利用法と予想される成果

神経芽マスは、本邦で、世界に先がけて、神経芽細胞腫の早期発見と予後向上をめざして開始され、長年に渡って継続され、多くのエビデンスを明らかにし、とくに、この腫瘍に自然に退縮するものから悪性度の高い腫瘍まで幾つかのサブグループが存在することを示した意義は大きい。しかし、人口ベースで解析されていないことが国際的に認容されない大きな障害となっており、人口動態調査磁気テープの死亡例から登録率を推計することで、DCN (Document change notice: 死亡情報が登録された時点で届出のない患者) 割合が算出され、はじめて人口ベースの解析が可能となる。本研究班の分担研究として、神経芽マスの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価について検討しているが、過剰診断を最小にしかつ効果を期待する施行年齢として18ヶ月が適切であると結論し、平成19年度以降に研究の開始をめざしている。そこで、全数登録が可能で施行地域と同等以上の人口で腫瘍発生率がほぼ同じで、医療レベルの等しい地域を、「マス・スクリーニングを施行しない対照地域」として選定することが政策上必要不可欠となる。このために、調査票磁気テープとの照合に基づく各地域の本症の登録率、患者の捕捉状況から、神経芽マスを施行しない最適な対照地域を設定して、前向き研究を施行する。また、本検討から、全数登録がほぼ完全になされてきたと考えられる地区における今後の本症の発生および死亡数の動向は、6ヶ月乳児を対象とした神経芽マスの休止後の動態調査としても重要で、あり、今後の神経芽細胞腫の早期発見を行う神経芽マスのあり方を決定し、また、治療成績向上のためのあらたな政策決定にも必要なデータとなりうる。

### （資料3） 外部評価委員との合同会議資料

#### Grant-in-Aid for Scientific Research in Ministry of Health, Labour and Welfare (H16-KODOMO-012)

#### Proposal for prospective study group

- 1) **Timing of mass-screening test:** In previous meetings, it has reached consensus to perform mass-screening test before 18-month-old. However, there is no evidence to decide the most suitable timing of mass-screening between 12 and 18 months old in the world.

Now, the mass-screening programs in elder children have already been started at 14 (Sapporo) and 18 (Osaka & Kyoto) months old. It is difficult to make the timing of screening common in these districts. It will be better the mass-screening group receiving at 12-18 months old with non-receiving groups.

There are three choices at present

1. Study design to decide the timing of screening

This is scientifically reasonable but requires more than several hundred-thousand children for cohort study and several times of testing

2. Study to evaluate mass-screening for children within 14 and 18 months of age

This is easy to perform but scientifically qualified result is not guaranteed. This timing will practically distribute between 13 and 19 months, and this study is difficult to decide the preferable timing of mass-screening. If the significance is obtained in this study, next study to decide preferable timing is needed.

3. Study to evaluate mass-screening in the restricted districts where it is performed at 18 months of age

This is the most recommended study. This study with the population size as the much as that in Quebec study is preferable.

It is possible to launch two independent studies conducting mass-screening at 14-month-old and 18-month-old. But sample size in each study is the most critical problem.

- 2) **Selection of mass-screening population and control population**  
**Decision of study period**

Now, mass-screening is performed in Sapporo City, Kyoto prefecture (except Kyoto City) and Osaka prefecture (except Osaka city). It is also tried in Niigata prefecture and Kawasaki City with charge. Sizuoka prefecture is discussing to start MS program at 2006.

We are now calculating the sample size from data presented by Dr. Nishi at Oct. 3, 2004, with an assumption that the overall mortality rate for 10 years be 2 in 100,000 MS-receiving population and 5 in 100,000 non-receiving population, with 5% of the significance and 90% of detection power. When the detection power is supposed as 80%, sample size in each group needs more than 650,000. Thus, we must consider when the mass-screening receiving

population reach to 700,000, which decide the period to be investigated. As shown in Quebec study, the prefectures where mass-screening is not performed may become the control population.

**Is the size of MS-receiving population enough for prospective study?**

The periods to reach the size of Quebec study (500,000) are as follows:

Sapporo, Kyoto, & Osaka: 6 years

Added with Kawasaki, Niigata, Sizuoka: 3-4 years

Added with other possible prefectures: 2 years

Neuroblastoma cases detected in these populations should be followed up for more than 5 years

Birth babies

Prefecture	Birth a year	Neuroblastoma cases (1/7000 birth)
Sapporo City	15000	
Kyoto (excluding Kyoto City)	11000	
Osaka (excluding Osaka City)	63000	
(subtotal)	89000	12.7
Kawasaki City	13000	
Niigata	21000	
Sizuoka	35000	
(Subtotal)	158000	22.6
Kanagawa	69000	
Aich	74000	
Hiroshima	27000	
Total	328000	46.8

**Control and tested population should be designed as follows:**

1. **Control group: the population who does not received MS-program**
2. **We should also compare the rate of over-diagnosis between new MS project and the previous one which had been performed at 6 months old.**
3. **If possible, we should examine the difference in the day when each case receives MS-test.**

3) **Mass-screening system**

- ① Cut-off value
- ② Accuracy management

Sapporo, Kyoto: VMA, HVA and creatinine in spotted urine on the filter paper are measured using HPLC (High-performance liquid chromatography).

Kyoto's proposal: Accuracy management should be performed in each group. At first, as performed in 6-month-old infants' mass-screening, the top 1% cases in the levels of urinary in each group should be examined in detail. After the MS-received cases reach to more than 1000, positive cases are defined when their urinary VMA or HVA showed higher than mean + 2.5 SD. Then, accuracy management will be checked by Dr. Naruse and/or the measuring institution.

Osaka: VMA, HVA and creatinine in raw urine are measured using HPLC.

Is there any bias to measure the urinary levels of VMA, HVA and creatinine between spotted urine and raw urine?

**The bias between spotted urine and raw urine is considered to be almost nothing. While, there are a lot of bias between the laboratories due to the degree of proficiency, so that accuracy management by LC/MS may be necessary.**

③ Database in measurement center

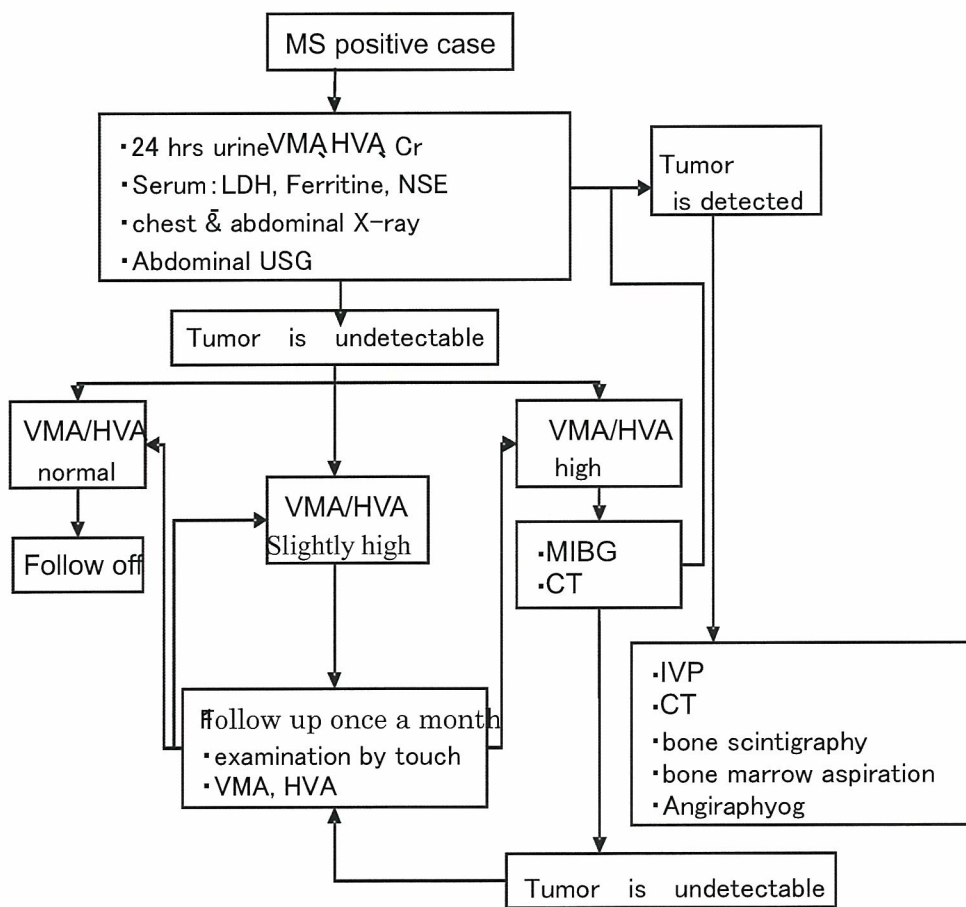
The information items for MS-receiving children

- ① Name
- ② Gender
- ③ Birth date
- ④ Address
- ⑤ Date of measurement
- ⑥ Date of sampling
- ⑦ Laboratory Data (VMA, HVA, Creatinine)

④ Strategy of diagnosis for MS-positive cases

To keep quality of diagnosis, diagnosis of neuroblastoma in MS-positive cases should be performed in restricted institution in each district.

Strategies for neuroblastoma diagnosis using mass-screening system





⑤ Informend consent & ethical problems

In Osaka prefecture, the IC form has been already prepared.

Kyoto: IC is important, because this study is research project with administrative support. It should be stated that the data will be used in future study when neuroblastoma is detected with sufficient consideration for their privacy.

Managements for ethical problems may be different in each district. Approval by Ethical committees in Scientific Society and University fulfills the social responsibility. It is necessary to respect the law for the protection of individual information.

4) **Registration and Analysis**

① Information items as follows should be obtained at registration of neuroblastoma cases:

1. Age, gender, birth day, and address
2. INSS staging classification
3. Primary site
4. Pathological classification (INPS)
5. Serum levels of LDH, NSE, Ferritine, urinary levels of VMA and HVA
6. N-myc, DNA ploidity, trk expression
7. biological data for the decision of treatment

② Follow-up Survey

Electrical data including the list of MS-target cases and mass screened cases should be obtained from each prefecture.

Neuroblastoma case is registered from all over Japan when tumor is detected by close examination. All neuroblastomas including non-screened cases should be registered. Other available registration system should be used.

To identify whether the registered case has been screened or not is as follows:

1. The cases whose age is before the MS-targeting age are considered to be as non-screened.
2. The cases whose age is after the MS-targeting age should be referred in the list of MS-received cases obtained from the prefectures.
3. When there are no matching cases, this case is considered to be a non-screened case.
4. When there are more than 2 matching cases, address or other precise information should be used to identify the individual.
5. “Screened” or “non-screened” information written in the registration form is accepted after its reliability is examined.

③ Statistical Analysis      the MS receiving rate

1. Follow-up period

2. Follow-up rate
3. Logistic figure of the rate of neuroblastoma detection
4. Person-year in each age
5. SIR and 95% confidence Interva

#### **5) Treatment protocol for MS-detected cases**

MS-detected cases should be diagnosed by restricted pediatric oncologists in restricted hospitals. IC for treatment should be performed also by these doctors. The treatment protocols should be standardized. Kyoto's proposal is the use of the Japanese Infant Neuroblastoma protocol. Is this enough to treat the tumors diagnosed at elder age (18 months old) than infants?

It is necessary to obtain all treatment information including surgery, chemotherapy, radiation therapy, and others in each patient.

### **Proposal for retrospective study group**

In 1979, childhood solid tumor registration system was started by the Japanese Society of Pediatric Surgeons. Until now, approximately 5100 neuroblastoma cases including 2494 mass-screening detected cases have been registered. Another registration system of mass-screening detected cases exists in the Japanese Society of Pediatric Oncology. We are now combining analyzing these two registration data. Among these cases, we refer the dead cases with the data of government death registry to evaluate the rate of registration in each district. In this retrospective study, statistical analyses on decrease of neuroblastoma mortality rate and the increase of neuroblastoma incidence, medical treatments, complications and cost for favorable tumors by mass-screening should be evaluated. Cost-benefit of mass-screening program should be evaluated as much as possible.

On the other hand, we should speculate the incidence of neuroblastoma after the cessation of mass-screening. And we should select the districts where the registration rates are high enough to carry out prospective study including the comparison between before and after the cessation of mass-screening program.

#### **1. Registration cases in the Japanese Society of Pediatric Surgeon**

**In 70% of registered cases, 5-year follow-up survey was obtained.**

- 1) 1981-1997: 3407 cases including 1537 MS detected cases  
5-year follow-up survey in 2600 cases (MS detected 1000 cases)**
- 2) 1991-1997: 1816 cases including 1270 MS detected cases  
5-year follow-up survey in 1100 cases (MS detected 700 cases)**

**In 2004, biological factors (*MYCN*, *NTRK* expression, Ploidy), INSS, INPC (Shimada classification) are under re-survey in the 2600 cases which have already been registered.**

#### **2. Matching with the registration cases in the Japanese Society of Pediatric Oncology Registration of mass-screening detected cases**

- 1) 1981-1997: 1771 MS detected cases  
Japanese government released as 2124 cases**
- 2) 1991-1997: 1320 MS detected cases  
Japanese government released as 1677 cases**

#### **3. Matching with governmental registry for dead cases**

**It may become available at next March or April.**

- 1) Estimation of registration rate**
- 2) Selection of the district where the rate of tumor registration is high enough**
  - ① Estimation of population- based incidence rate and mortality rate**

#### **4. Pathological Examination**

**Collection of pathological sections from the institutions where more than 10 mass-screening detected cases were treated.**

**Retrospective central review – Dr. M. Hamazaki & Prof. Hiro Shimada**

**2005 projects**

**【 Goal 】**

- (1) Evaluation of the Beneficial effect of mass screening program on neuroblastoma by retrospective study
- (2) Estimation of the incidence of neuroblastoma after cessation of mass-screening project
- (3) Natural history of favorable and unfavorable tumors
  - ① Guideline for the selection of favorable tumors
  - ② Proposal to risk assessment
- (4) Suggestion for prospective study
  - ① Selection of the districts where the registration rate is high
  - ② Evidence for the appropriate timing of mass-screening to detect unfavorable tumors

**【 Methods 】**

- (1) Age distribution of neuroblastoma incidence
  - Age distribution of low, intermediate, and high risk neuroblastoma incidence
    - ① Pathological examination  
Retrospective surveillance of pathological examination by Dr. Hamazaki, Dr. Hata and Dr. Shimada
    - ② Statistical examination  
Dr. Otaki & Dr. Akazawa
    - ③ Tumor biology  
Tumor- biology group
- (2) Age distribution of neuroblastoma death
- (3) Age distribution of clinically detected neuroblastoma incidence
  - ① Stages and risk assessment of the tumors detected between 1 and 2 years old
  - ② Comparison with the incidence of neuroblastoma in Foreign countries (USA, EU, and Asia)
- (4) Incidence of neuroblastoma after the cessation of mass-screening
  - ① Speculation of the incidence of neuroblastoma
  - ② Surveillance of neuroblastoma
  - ③ Evaluation of the favorable tumors which are clinically detected in the about 1 year old patients

## **Proposal for Tumor Biology Group**

The projects of the tumor biology group are divided into the following two categories.

### **1. Analysis of the existing biology data**

The existing data of several prognosis-associating factors including *MYCN* amplification, 1p loss, DNA ploidy, 17q gain, and 11q loss are collected from the institutions around Japan and analyzed to evaluate the incidence of alterations of these factors in mass-screening detected cases.

#### 1) *MYCN* amplification:

The correlation between copy number of *MYCN* gene and tumor biology

The frequency of the *MYCN* amplification in the tumors detected by mass-screening program

#### 2) 1p loss, 11q loss, 17q gain: methodology and biological significance

FISH

Micosatellite marker

CGH

Array-based CGH

SNPs array

#### 3) DNA ploidy: methodology and biological significance

Flow cytometry

FISH

The huge data of these factors will be collected from all over the country and analyzed to find the useful marker and method for risk assessment.

### **2. Detection of new markers**

#### 1) *Methylation of RASSF1A* gene resion (Dr. Kaneko)

#### 2) Analysis on DNA in serum (Dr. Sugimoto)

#### 3) Proteomics including catecholamine metabolites using serum and urine (Dr. Masujima)

In 2005, our tumor biology group will focus into the #1 category (**Analysis on the existing biology data**).

#### **A. Collection and analysis of the existing data**

##### 1) molecular markers and result in each marker

##### 2) methodology and their incidences

##### 3) correlation with clinical data

These data should including clinical data (age at diagnosis, mass-screening result, diagnosis, origin, stage, pathological findings, treatments, outcome of the patient), and should be kept incapable to connect with individual information

These data will be collected from all over Japan and then most useful factors to predict the prognosis of the patients will be proposed. And final target is to decide which factors and which methodology should be performed for risk assessment.

## B. Establishment of Virtual Tumor Banking System

### 1) Registration of existing samples

Sort and volume of the samples

- ① Frozen tumor samples
  1. Primary tumor samples
  2. Metastatic tumor samples
  3. Recurrent tumor samples
  4. Post chemotherapeutically resected tumor samples
- ② Frozen sections
- ③ Extracted nucleotides (DNA, RNA)
- ④ Extracted protein
- ⑤ Serum
- ⑥ Urine
- ⑦ Primary culture cells
  - Fixed cells
- ⑧ Cell lines
- ⑨ Others

### 2) Use of the samples

To use the samples registered in this bank, the application form should be evaluated by the scientific committee. After the approval in this committee, each sample required in the study will be sent from each institution where this sample is stored. The scientific committee should consist of several senior researches where more than 100 tissue samples are stored. This committee will be stated as the tentative style including the members in this project. In future, the members of this committee should be elected by the all participants in this bank. Moreover, this committee entrusts the outer commentators to Prof. H. Shimada and Prof. C.P. Reynolds.

The aims of this project in 2005

In several biological factors including ploidy and 1p loss, biological significance cannot be evaluated because the difference of methodology and judgment among the institutions. In 2005, the controversial results should be clarified scientifically, and most important factors for risk assessment should be proposed with the protocol of methods and judgments. If necessary, remeasurement of existing samples should be performed to validate the data.

In 2004, we already got the consent from the almost all institutions to provide the existing samples. In 2005, we started the registration of the existing samples with already analyzed biological data, clinical data, and pathological findings in the registration form of the virtual tumor bank.

## （資料 4）神経芽細胞腫マスキリング時期と方法についての検討資料

### 1. 施行時期について考えられるアプローチの方法

新潟大学医歯学総合病院医療情報部 鳥谷部真一、赤澤宏平

- 1) マスキリング陽性者のうち無治療経過観察例について、VMA/HVA が正常化した時期を根拠としてマスキリング時期を決定する： これらの症例における経時的な VMA/HVA 値の推移が不明なので、現有データだけでは解析不能。
- 2) マスキリング事業開始前の登録症例で、非進行例の発見が減少し、進行例の発見が増加する境目の時期をマスキリング時期とする： 現有データで解析可能。  
2)の方法で解析する。

マスキリング事業開始（1984 年）前の登録症例

	患者数
マスキリング非受検者	562 名
マスキリング受検者	76 名
VMA/HVA 陽性	35 名
VMA/HVA 陰性	31 名
マスキリング不明	172 名
合計	800 名

マスキリング非受検例 562 例について解析する。

マスキリング事業開始前マスキリング非受検 562 例の病期別内訳

病期	患者数
I	94 名
II	54 名
III	76 名
IVA	202 名
IVB	64 名
IVS	31 名
不明	41 名
合計	562 名

非進行例（I+II+IVS）160 名、進行例（III+IVA+IVB）304 名に大別する。

マス事業開始前マス非受検例の病期別 VMA/HVA 陽性数と陽性率

病期	陽性／陰性（患者数）		
	VMA	HVA	VMA/HVA
I	20/60	19/52	26/55
II	20/31	18/28	24/27
III	34/32	36/20	41/25
IVA	124/58	130/35	150/33
IVB	34/22	35/16	37/20
IVS	23/6	20/7	24/5
合計	255/464	258/416	302/467

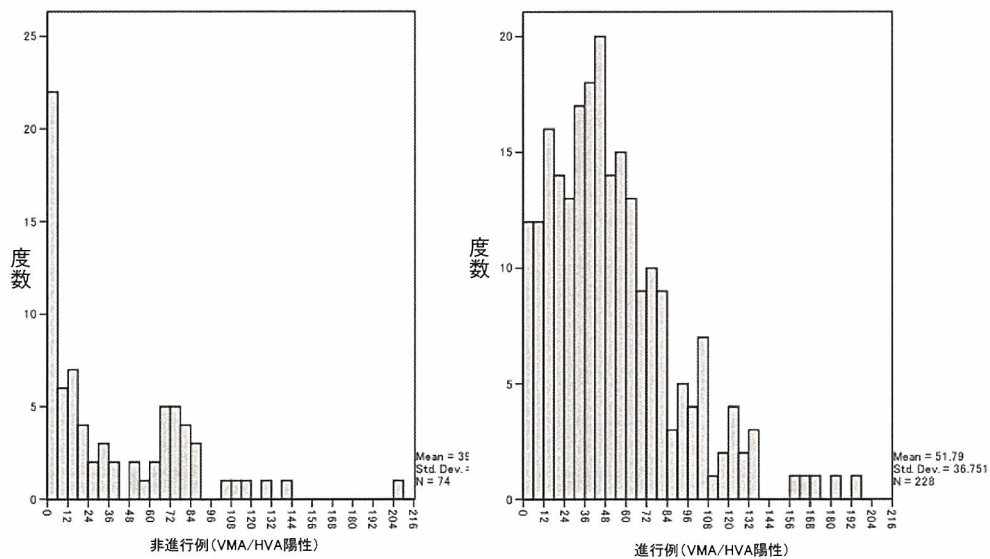
病期	陽性率(%)		
	VMA	HVA	VMA/HVA
非進行例	39.3	39.6	46.0
進行例	63.2	73.9	74.5
合計	55.0	62.0	64.7

マス事業開始前マス非受検例の発症月齢

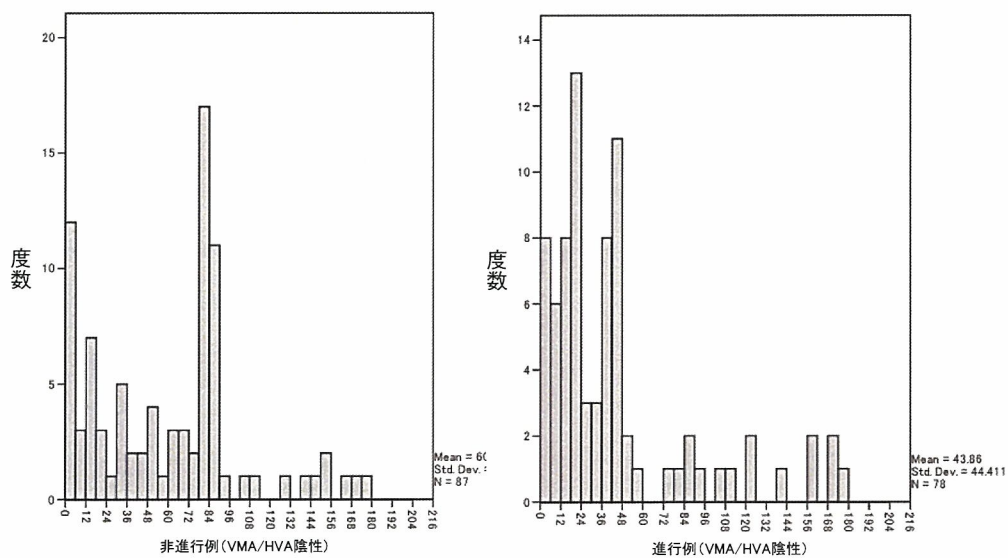
病期	中央値（25パーセンタイル、75パーセンタイル）
VMA/HVA 陽性例	
非進行例	18.5（4.0, 72.0）
進行例	45.0（25.0, 68.75）
VMA/HVA 陰性例	
非進行例	67.0（25.0, 84.0）
進行例	30.5（14.0, 47.0）



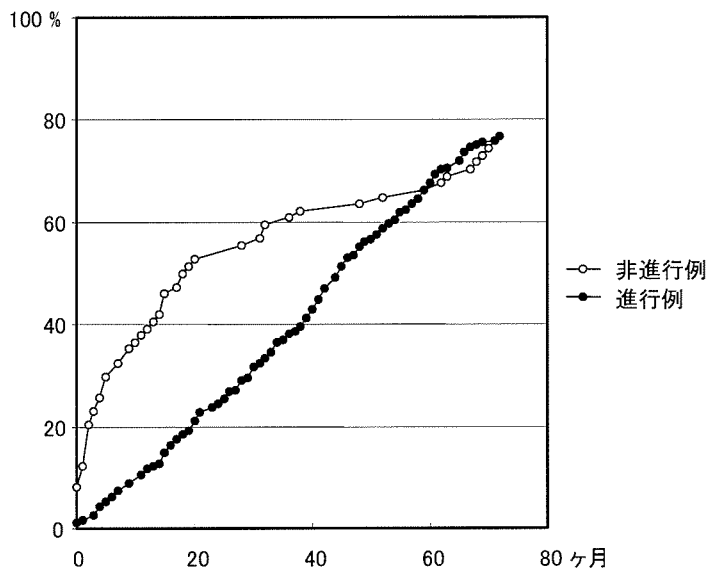
マス事業開始前マス非受検例の発症時月齢：VMA/HVA 陽性例



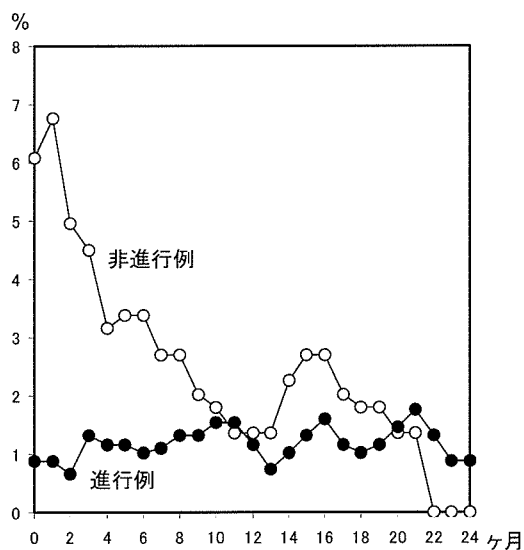
マス事業開始前マス非受検例の発症時月齢：VMA/HVA 陰性例



マス事業開始前マス非受検例の発症時月齢別累積比率



マス事業開始前マス非受検例の発症時月齢別比率 (移動平均)



結論

マスキリーニングの影響を排除できる神経芽腫症例のうち、マスキリーニングで発見される可能性のある症例 (VMA/HVA 高値) を対象に検討した。非進行例の発症のピークは1ヶ月であり、12ヶ月までなだらかに減少した。これに対して、進行例の発症のピークは44ヶ月だが、0~72ヶ月までほぼ定常的に発症していた。以上から、非進行例の発症が低くなる 12ヶ月以降がマスキリーニングの時期の候補になりうると考えた。

## 2. 施行時期、施行方法について考えられるアプローチの方法

1) 実施時期の検討： 1歳6ヶ月までに行うべきとのコンセンサスは得られているが、それ以前の1才から1才6ヶ月の間でどの時期が適切かのエビデンスは得られていない。

ただし、既に1才2ヶ月、1才6ヶ月にて施行を開始した地域が存在するために、今後これらを無理に一本化することは難しい。そこで、ある意味で1才から1才6ヶ月でスクリーニングを行った群とそれに対する対照群とコホートの方が実際には好都合かもしれない。

### 2) 実施地域・対象地域、実施期間の選定

現在、札幌市、京都府（京都市を除く）、大阪府（大阪市をのぞく）がスタートし、新潟県、川崎市が有料で施行している。静岡県は18年度から開始の方向で検討中。

対象人口は充分か？

前向き研究としては期間をいつまで行うかを定めるべき

ケベックの解析数（50万人）に至るまでは、出生数から換算すると、現在施行中の地域では6年、川崎、新潟、静岡を加えても3-4年、その他さらに可能性のある地域を加えれば2年以内に達成可能となる。これらの症例を5年間は追跡することになる。

出生数

都道府県	年間出生数（概数）	神経芽腫発症概数 (1/7000としたとき)
札幌市	15000	
京都府（京都市を除く）	11000	
大阪府（大阪市を除く）	63000	
（小計）	89000	12.7
川崎市	13000	
新潟県	21000	
静岡県	35000	
（計）	158000	22.6
神奈川県（横浜市を含む）	69000	
愛知県（名古屋市を含む）	74000	
広島県（広島市を含む）	27000	
（計）	328000	46.8

神経芽腫の発症数を1/7000とすると、50万出生あたり、71.4人となり、その二年腫瘍なし生存率が40%（1981-1985年の小児外科学会神経芽腫登録からの引用）としても、28.6人である。その治癒率を有意に上廻るためには、どの程度の治癒数が期待値として

必要かという概算が必要となる。

現在の治療成績はもう少し良好とも考えられるので、これに対して統計的に有意差が検討できる研究として計画していただきたい。

### 3) 実施方法

#### ① カットオフ値の設定・標準化

札幌・京都：ろ紙尿によるHPLCによるVMA, HVA, クレアチニン測定（\*1）

京都案：最終的に精度管理はグループ内で行うが、それまでは6か月時と同様、1%の高値例を再検とし精査にまわす。1000例まではこの方式に従い、その後 $>M+2.5SD$ （平均値M、標準偏差SD）を高値として陽性と判断する。その後、外部精度管理を成瀬先生や測定施設とで行ってもらおう。

大阪府：生尿によるHPLCによるVMA, HVA, クレアチニン測定

これらの検査での、カットオフ値の設定、測定誤差などのデータを提示してください。

採取法の違いによるバイアスはありませんか？

#### ② 検査センターでのデータベース化

電子化する際の実際の項目を明らかにしてください。（受検例と受検可能な年齢で在住している受検しなかった例を登録する具体的方法）

#### ③ 陽性例の診断法

大切なポイントですが、実際には陽性例にどのようにして診断を行うかをチャートか図表にしてください。

#### ④ インフォームドコンセント等倫理的問題

大阪府では、ICの用紙は既に作成されています。

京都：行政による援助を受けるが、研究的実施であることから十分にICを行うこと。NBが発見・診断されたときには、そのデータを今後の研究の発展に利用する事を明記すること。ただし、診断例でも個人が特定できないことへの十分な配慮をすること。

これらで倫理的に問題がないかどうか検討して下さい。