

4) 登録・集計・解析方法

神経芽腫例の登録方法を明記してください。

特に、転入、転出に伴ってマス受検例（受検対象例）が他の都道府県で発見された時、1歳半以降に転入してきた症例が、マス施行地域で発見されたときの扱いを明記して下さい。

結局は、全国の全数登録とマス受検地域での対象となった児の識別が必要です。となると、検査センターだけのデータベース化で対応可能でしょうか？MS受検対象リストの電子媒体での収集が必要と考えられます。

（マス施行地域と休止地域を比較するのであれば、施行地域で対象となった児すべてをフォローする必要があります。）

登録項目（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、trk遺伝子発現、血清フェリチン、カテコラミン代謝、組織型、リスク分類など）を明記してください。

追跡調査の方法を明記して下さい。

さらに、統計的に解析する際の方法、指標（罹患率、死亡率または腫瘍なし生存率など）を明記してください。

5) 発見例の治療指針

神経芽腫として診断されたときの治療介入のICをいつ、どこで行うかを明記して下さい。

京都案：治療法の選択は、予後因子によって決定するが、リスク分類が出来なければ乳児神経芽細胞腫プロトコールを使用する。

本当に、1歳6ヶ月時に発見された症例の治療プロトコールは乳児神経芽細胞腫プロトコールの使用でよいのでしょうか？対照地域は、1歳6ヶ月時に発見された症例を乳児期症例として取り扱わないので、治療によるバイアスがかかってくると思いますが、これらに対してどのように対処するのかが検討下さい。

(資料5)

「生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリーニングの前向き研究案」

澤田 淳¹⁾、中山雅弘²⁾、赤澤宏平³⁾、藤田晃三⁴⁾

1)京都市子ども保健医療相談・事故防止センター、2)大阪府母子保健総合医療センター、3)新潟大学医歯学医療情報部、4)札幌市衛生研究所

A.目的

1985年以来、予後不良な神経芽細胞腫例の予後を改善するために早期発見を目的に生後6ヶ月乳児を対象にスクリーニングを開始し、2001年までに約2,100,000人以上が検査を受け、2,913例の乳児神経芽細胞腫が発見され、驚くほどの大多数が治癒した。早期発見が奏功したと考えられた。しかし、これらの例は、がん細胞自体の形態・組織像、分子生物学的などの検討の結果、乳児期に早期に発見される例は予後良好群に属する神経芽細胞腫であり、強力な治療をしなくても治癒しやすい、ことがわかった。しかし、臨床的に乳児期以後、2歳以後に発見された例(全神経芽細胞腫体の53%)の予後は、強力な治療を行ってもなお、不良であることから、生後6ヶ月の乳児を対象に実施していたスクリーニングの時期を生後18ヶ月に繰り下げて、予後不良群を早期発見し神経芽細胞腫の予後を改善することを目的とする。この研究は世界で初めてである。

18ヶ月の選択は1984年アメリカのCCSGのH.Shimada組織像と予後と年齢の検討から組織像が18ヶ月を境に予後不良例になる(Natl Cancer Inst1984, 73: 405-416)という報告が明らかにされ、国際的な検討でも同意を得ている。最近ではW.B Londonらの進行例(病期4)を対象にした研究でドイツ(624例)、イタリア(720例)、北米(COG1522例)の別々の研究も加えて悪性度(リスク)は従来の年齢1歳未満(乳児期)を15-18ヶ月、12-17ヶ月にすることを支持し、年齢のカットオフ値を上げるべきと結論した(Cancer Letter 2005, 228: 257-266)。わが国での分子生物学的研究もこれらの考えを支持するものである。

B.方法:

i) 対象: 生後18ヶ月幼児で3年間で

受検者群 60万人(スクリーニングを行っている群)

非受検者群 60万人以上(スクリーニングを行わない群)の2群で

カイ2乗検定で2群を比較し有意水準5%、検出力80%の片側検定により有効性を評価—死亡率の現象—するに必要な数である。この期間で死亡率の検討をエンドポイントとする。その他、2次的な検討項目は経済効率、年齢分布の変化、QOL、晩期障害など検討項目を考慮する。なお、以下の項目の多くは非受検者群には該当しない。

- ii) 検査材料：ろ紙に尿を充分吸い込ませ、乾燥させた尿（以下、ろ紙尿という）を原則とする（一部、生尿）。ろ紙はアドテック東洋社製 No.327 を使用。
- iii) スクリーニングセットねは本研究事業の目的、方法、結果の扱いとインフォームドコンセントのための説明書、ろ紙、乾燥ろ紙尿を入れるための封筒、検査申込書（受検者および保護者氏名、受検者生年月日、採尿年月日、住所および電話番号を記載）が含まれている。
- iv) 腫瘍マーカーは尿中の VMA, HVA とし HPLC 法で測定し、結果はクレアチニン当たりで表示する。カットオフ値（cutoff point）は 6 ヶ月スクリーニングと同様、平均値 + 2.5 標準偏差値以上を陽性とし、再検、精査を要請する。なお、開始時のカットオフ値は 6 ヶ月スクリーニングと同様、検体の高値側の 1% を再検とし再検査をする。なお、内部精度管理は従来どおり各検査機関で行い、外部精度管理は当研究班の担当検査センターによって行われることが望まれる。
- v) 各市町村で実施される 1 歳 6 ヶ月健診（あるいは乳児後期健診）時に神経芽細胞腫スクリーニングセットを配布する。保護者はスクリーニングセット内のろ紙上にたっぷりと数滴の尿を滴下し、乾燥後、速やかに所定の検査機関へ郵送する。採尿は生後 18 ヶ月中が望ましい。
- vi) 検査結果など検査にかかわるデータは検査機関でデータベース化し、保存する。
- vii) 検査機関は各自治体で相談して対応を決める。

C. 検査実施の流れ（フローチャート）

- i) 各市町村は 1 歳 6 ヶ月健診（後期乳児健診）時に神経芽細胞腫スクリーニングセットを配布。
- ii) 保護者はろ紙尿を所定の封筒に必要事項記載の上、封入し、指定の検査機関に郵送する。なお、検査機関は年間検査件数、陽性数、患者数などを所管する自治体に報告する。
- iii) 検査機関は検査結果が陽性、不良検体（不足、汚染など）の時には、再検の依頼を地区保健所経由で行う。
- iv) 検査機関は陽性が 2 回続いた時や平均値 + 3.0 標準偏差値以上の明瞭な高値の時には、行政機関（本庁、または保健所）に報告し、精密検査医療機関が説明を行い精密検査を進める。
- v) 精密検査・治療医療機関は診断決定後、当該医療機関で治療を行うが、治療には本研究班「治療研究班」の作成したプロトコルに従う。現在の乳児神経芽細胞腫の治療プロトコルや進行神経芽細胞腫治療プロトコルの検討から 18 ヶ月

幼児の治療プロトコルの作成を依頼する。

vi) 当該医療機関は年間研究結果報告を自治体に提出する。

vii) 本スクリーニングに関連する各機関は個人情報の保護に努める部所は秘守義務に注意し努める。

viii) 幼児家庭、保健所(行政)、検査機関、医療機関の連携を密にすることが必須。

D.説明書

i) このスクリーニングは「厚生労働省科学研究補助金による登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリングの効果判定と医療体制の確立」研究班の臨床研究事業として、親の理解と同意の下に行われることを明記すること。

ii) 郵送料、検査料金について。各自治体で異なるが、検査料は無料、郵送料は各自負担（京都府、大阪府、札幌市）。新潟、静岡、熊本は有料。

iii) 検査は18ヶ月前後に、自宅で尿を取ることで済みますので、痛みや障害は起こりません。小児がんの神経芽細胞腫を早期発見するための検査であることをわかりやすく説明する（説明書として大阪、札幌市、京都を附として提示するが、統一することが望ましい）。

iv) このがん発見・診断・治療されたときには、個人を特定できない範囲（研究の段階では特定の研究者には個人情報が見えるが、公表の段階で特定できないように配慮をする）で、そのデータは今後の診断や治療法の改善・発展のために利用するなど、a 研究事業であること、b.有料か、無料か、c. 得られたデータの扱いなどについて、説明してあること。

E. 診断例のデータ記載は日本小児がん学会、小児外科学会、乳児神経芽細胞腫登録、進行神経芽細胞腫登録などの統一化が検討されている日本神経芽細胞腫登録委員会（？）による用紙（*現在、作成中？）を用い、データの集計を行う。全国的な疫学的、臨床的分析に寄与し、改善点の必要性の定期的チェックを行う。この管理には当研究班の担当医師が当たる（責任担当医師を決定する：現在は、京都府立医大小児科家原知子医師が担当）。

F. 治療、経過観察は本研究班「治療改善研究班」（*1）のプロトコルに従う。

当研究班で作成されたものを使用する。なお、治療法は腫瘍マーカー、組織増など予後不良因子の有無によって異なる。

以上の方針を原則とする。基本的には従来、行われていた6ヶ月乳児のスクリーニングの対象を18ヶ月幼児に遅らせる点が変わるだけである。6ヶ月スクリーニ

ング時の無治療自然経過観察はせずに全例治療介入する。

G.非受検者対応

スクリーニング未実施の自治体の中から、当研究班が選定、お願いする。

H.研究期間

先に述べたように、3年間に60万人の対象者に検査を行う（予定数に達しない時には延長する）。

さらに、集積終了から5年間の経過観察を行い、最終的評価をする。

なお、評価のために必要な項目は、1.年齢、性別、生年月日、現住所などの基本情報 2.病期分類（国際病区分類 INSS に従う） 3.原発部位 4.病理分類（国際分類に従う） 5.LDH, NSE, Ferritin, VMA/HVA 値 6.N-myc 増幅、DNA ploidy、trk 発現 7.治療プロトコール 8.予後 9.観察期間など、とする。

評価は死亡率、罹患率、QOL 評価、経済効率、2次がんなど、多面的に行う。

I.これまでの18ヶ月パイロット研究の結果

大阪府(平成16年5月～17年12月、発見率：5/32,868=1/6,574、全例に予後不良因子あった。(予後の評価は期間が短くて未。頻度は6ヶ月スクリーニングの時に類似)

札幌（対象14ヶ月：平成3～15年 26/133,994= 1/5154, 過剰診断ある。

平成18年4月から18ヶ月スクリーニング開始）。

京都府（平成16年12月～17年12月、0/4,640, 発見例0)

(2次ス平成16年5月～17年12月 5/32,868=1/6574)

宮城県（2次スで、7/83,825=1/11,975)

かなり発見出来そう。

広報のための文書（対象は保健所長会/衛生部会）

補足

生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリーニングの実施について

- ① 成人のがんと同様、小児がんも小児期の疾病による死亡の最大の原因である。近年の治療法の進歩により治療成績は徐々に改善しているが、十分ではなく、白血病、神経芽細胞腫など、予後不良例が多い。
- ② 神経芽細胞腫は小児がんの約12%を占め、早期発見と予後の関係が明瞭であるが、過去の例では、発症年齢分布には1歳未満と2-4歳にピークがあり、2峰性のカーブを描き、1歳未満例が25%にあったが、90%以上が予後良好であった。2歳以後の例の多くは、転移のある進行例が50%を占め、2年生存率3%で極めて予後不良で、全例の2年生存率は32%に過ぎなかった。これらの結果は、早期診断の遅れが原因で早期発見の必要性を要望された。
- ③ 神経芽細胞腫はカテコラミン産生腫瘍であることから、尿中VMA,HVAをマーカーとして生化学的に診断できる（既に6ヶ月スクリーニングで実証済み）。
- ④ そのために生後6ヶ月乳児を対象として、1985年から国の事業としてスクリーニングが開始され、1988年以降、VMA定性法からHPLC法(高速液体クロマトグラフィー法)によるVMA,HVA定量検査にしたことにより検査精度が向上した。その結果、1988年以降には、出生数の約85%(100万人/年以上)がスクリーニングを受検し2913例(2001年まで)、(1/6000乳児)、年間約150例が発見され、大部分が治療を受け98%の治癒率であった。
- ⑤ 6ヶ月乳児のスクリーニング結果から、この時期のスクリーニング発見例は、多く、頻度は1/5-6000人で、病期は1,2,4sが多く、組織学的には予後良好型で、分子生物学的にも予後不良因子(例えばN-myc増幅)のない例で、自然治癒傾向のある例が含まれていた。しかし、多数の乳児例を発見したにもかかわらず、1歳以後の例には、乳児例の増加に見合う減少はなかった。

このことから、厚労省雇用均等・児童家庭局保健課により「神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会」が開催され、スクリーニング発見例に対して行われた手術、治療が過剰治療を受けたこと、子どもへの身体的・心理的負担、家族への負担を与えたこと、さらに死亡率の減少効果の評価が明確でないこと(その後、死亡数の減少は認められたが、その数が経済効率の評価に耐えるか、否か、疑問との評価)などから、「神経芽細胞腫マスキリーニングの実施時期変更等、新たな検査法の検討・評価の必要性」が述べられ、6か月のスクリーニングが休止となった。今後、行政がこの報告に基づき適切に対応すること

を望む、と結論された。

⑥ 一方、行政の対応とは別に、日本の乳児期スクリーニングで発見された例を主とした多数の乳児例の検討から、第1のピークに属する神経芽細胞腫は組織像や分子生物学的所見から、自然治癒傾向があり予後良好であることがわかり、乳児期神経芽細胞腫の病態を明らかにし世界的貢献をした。そして、2歳以後に発見された例の組織像、分子生物学的所見には予後不良因子が含まれていることが明らかになった。したがって、2歳以降に発症する予後不良例の早期発見と腫瘍の摘出などによる適切な治療が可能な時期にスクリーニングを実施することが重要である。

⑦ この時期は、米国や当研究班の研究により生後18か月であることが示された。組織像・予後不良因子のある例を早期、がんの小さい時期にスクリーニングするために18ヶ月幼児のスクリーニングを実施する。

⑧ この計画は3年間に60万人の登録を目標としているが、むずかしい？少し期間の延長が必要か？

(資料6)

「生後18ヶ月幼児に対する神経芽細胞腫 マスキリングの実施要綱」

澤田 淳¹⁾、中山雅弘²⁾、赤澤宏平³⁾、藤田晃三⁴⁾

- 1) 京都市子ども保健医療相談・事故防止センター、2) 大阪府母子保健総合医療センター、
3) 新潟大学医歯学総合病院医療情報部、4) 札幌市衛生研究所

厚生労働科学研究 子ども家庭総合研究

「登録症例に基づく神経芽細胞腫マスキリングの効果判定と
医療体制の確立」(H16-子ども一般-012)

(主任研究者：檜山英三)

分担研究：神経芽細胞腫マスキリング前向き研究

平成18年(2006)8月

目次

1.	目的	1
2.	背景と臨床研究の根拠	
2.1.	対象疾患	1
2.2.	マス・スクリーニングについて	2
2.3.	施行時期を生後18ヶ月とした根拠	5
3.	スクリーニングの方法	
3.1.	対象：生後18ヶ月幼児	6
3.2.	対象地域	6
3.3.	研究期間	7
3.4.	検査材料	7
3.5.	測定法	8
3.6.	結果	8
3.7.	結果の通知と対応	8
4.	スクリーニング検査実施の流れ	9
5.	神経芽細胞腫の死亡の同定	
5.1.	神経芽細胞腫の罹患、予後に関する登録センターに依頼	10
5.2.	神経芽細胞腫の死亡情報の追跡	10
6.	疫学検査の倫理指針、個人情報保護法への対応	10
7.	説明書	
7.1.	スクリーニングにおける説明と同意	10
7.2.	郵送料、検査料金について	11
7.3.	データの使用について	11
附I.	参考資料 これまでの18ヶ月パイロット研究の結果	12
II.	インフォームドコンセントの書式	13
	広報のための文書	22
	参考文献	24

1. 目的

生後18ヶ月児に対して、その尿中のカテコラミン代謝産物であるバニルマンデル酸 (vanillylmandelic acid, VMA)、ホモバニリック酸 (homovanillic acid, HVA) を用いて神経芽細胞腫のスクリーニングを施行し、予後不良な神経芽細胞腫を早期発見し神経芽細胞腫の予後を改善することを目的とする。

1.1. Primary endpoint:

マスキング実施地域と非実施地域の神経芽細胞腫による6才までの小児の死亡率

1.2. Secondary endpoint:

経済効率、年齢分布の変化、QOL、晩期障害について検討する。

2. 背景と臨床研究の根拠

2.1. 対象疾患

神経芽細胞腫は、神経堤 (neural crest) を起源とする神経芽細胞 (neuroblast) から由来する腫瘍で、0-15才の小児固形悪性腫瘍の中で単一疾患としては最も多い(1)。通常、米国では7000出生に1人の割合で発生し、10.4人/100万人/年程度の発生率とされている(2)が、本邦では2.2.に述べる生後6ヶ月児を対象とした神経芽細胞腫検査事業が長く継続され、その発生数が倍増し、現時点で正確な値といえるものは得られていない。また、欧米でも7000出生に1人の割合で発生している神経芽細胞腫の中で予後不良となる神経芽細胞腫症例がどの程度であるかは明確でない。米国と同頻度で発生すると仮定すると年間160-200例程度の発生となるが、最近少しずつ増加しているとの報告もある(3)。

神経芽細胞腫の発生部位の65%は、副腎であり、その他は傍脊髄領域の交感神経節から発生し、頸部から縦隔、腹部、骨盤部に発生する。左右差は、やや左に多い。症状は、部位によって異なるが、発熱、貧血、食欲不振、腹部膨満、顔面蒼白などが進行例で出現し、転移を伴うと眼球突出、眼瞼出血、歩行困難、骨痛、下肢痛などが認められるが、早期例では単に腫瘍触知のみで発見されることが少なくない。

進行神経芽細胞腫の予後は近年の化学療法、骨髄破壊的大量化学療法+造血幹細胞支援療法及び支持療法の進歩により改善がみられるようになったが、いまだに世界的にも3年無増悪生存割合は20~40%台に過ぎず、現在でも治療法開発段階の

疾患である¹⁾。神経芽細胞腫の発生は1歳以下のピークと2歳以降のピークの二峰が存在し、1歳以上の多くは予後不良例と考えられている。この年齢分布は日本だけでなく欧米などの報告でも同様に認められている(4)。この事実から、年長児の予後不良例を早期に診断／治療する目的で、本邦では、生後6ヶ月児の尿中VMA、HVAを用いた神経芽細胞腫検査事業が1984年から行われるようになった。北米、ドイツをはじめ幾つかの国々でも、尿中VMA・HVAによる神経芽細胞腫のマスキリーニングの検討が行われた(5-8)。

神経芽細胞腫は腫瘍の発生部位・発症年齢・進展度などにより経過や治療反応性も多彩である。従来から各種予後因子等を基に日米欧それぞれにリスク分類が行われ、それぞれのリスクに基づいた治療戦略が開発されてきた。1990年代に入り国際標準化の必要性から病期分類、病理分類に関してそれぞれ International Neuroblastoma Staging System (INSS、1987、1991の国際会議で決定)(9、10)、International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)(11、12)の国際的合意が成立した。本邦でも1998年以降の厚生労働省がん研究助成金 金子班研究ではこれを採用している。現時点で日米欧いずれにおいてもINSS病期分類及びINPCに基づく組織所見、*MYCN*遺伝子増幅の有無、核DNA量(DNA index)といくつかの因子を基にリスク分類がなされている。この他にも予後因子として染色体異常、*trk-A* (*NTRK1*)の発現、組織型など重要なものがあり、トランスレショナルリサーチを利用した新たな分類の開発が望まれている(4)。

2.2. マス・スクリーニングについて

神経芽細胞腫の早期発見による治療成績の向上を目的として1980年頃から開始された生後6ヶ月児を対象とする神経芽細胞腫マスキリーニングは、1984年に全国的に神経芽細胞腫検査事業として展開され、ほぼ20年が経過した。2001年までに約2,100,000人以上が検査を受け、2,913例の乳児神経芽細胞腫が発見され、驚くほどの大多数が治癒した(13)。当初は、早期発見が奏効したと考えられた。しかし、これらの例は、その後のがん細胞自体の形態・組織像、分子生物学的研究さらに疫学研究などの検討の結果、乳児期に早期に発見される例の多くは予後良好群に属する神経芽細胞腫であり、強力な治療をしなくても治癒しやすい、ことがわかった。その後、6ヶ月児を対象とする神経芽細胞腫検査事業としてのスクリーニングは、その時点で有意な死亡率の低下に一定の見解が得られていなかったことと、神経芽細胞腫検査事業によって治療が不要で自然に退縮していた腫瘍に過剰な診断と治療をおこなったことから、平成15年7月に中止ではなく、一旦休止することが決定された。

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) 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
- 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

について速やかに対応することが示された（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30日）。

実際の、マスキリングによる死亡率の低下についての検討は、ドイツとカナダで行われ、2002年に相次いで有意な死亡率の低下がないとの報告がなされた(14, 15)。しかし、本邦の厚生労働科学研究久繁班の後向きコホート研究、黒田班の分担研究として行われた林邦彦教授（群馬大学）を中心とした神経芽細胞腫検査事業の前向きコホート研究では、マスキリングを受診した群に有意の死亡率が低下したことが報告された(16)（図1）。これは、欧米での短期間

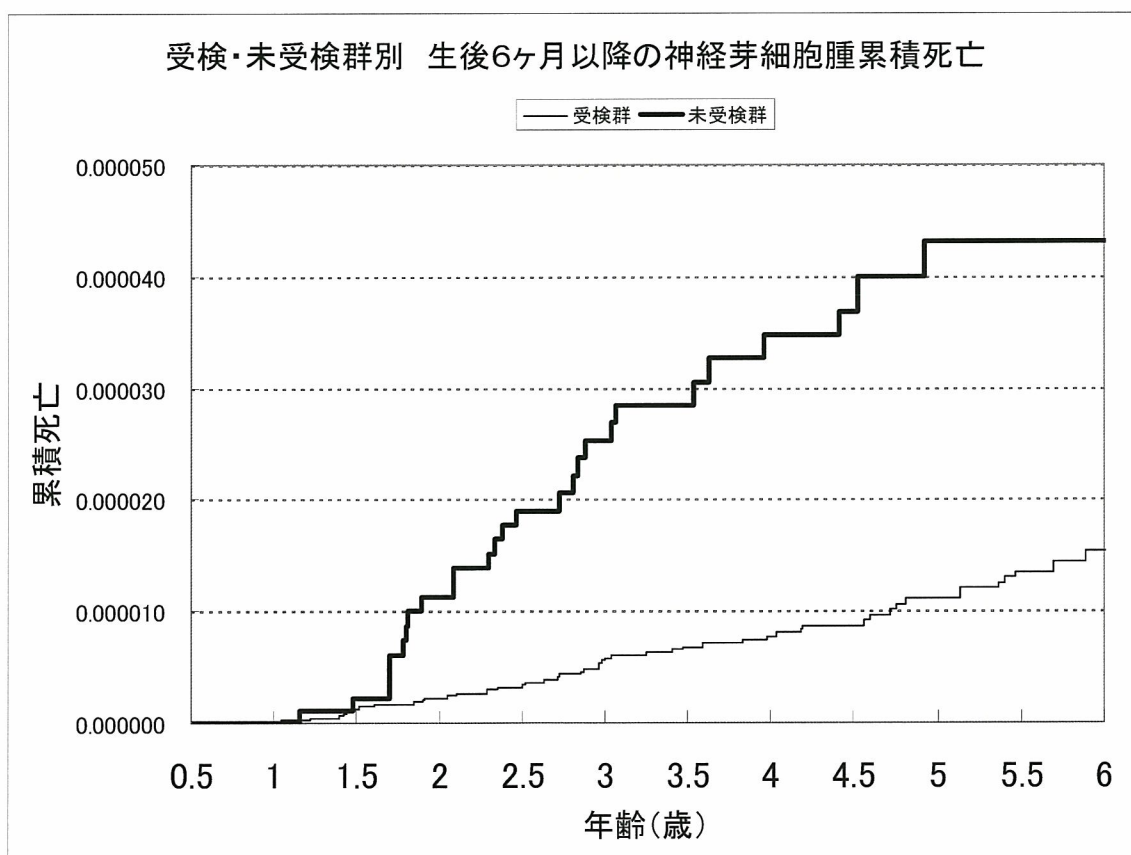


図1：6ヶ月マスキリング受検・未受検別の神経芽細胞腫による累積死亡率

(Hayashi K, et al.: Advances in Neuroblastoma Research, Genova, Italy)

受検群が非受検群に比べ、有意に神経芽腫による累積死亡率が低くなっている。

10万人に対し約2.5人の死亡を防いでいる。

の神経芽細胞腫のマスキリーニングの効果が無効であったとの結果とは相対するものであるが、これらの欧米の検討は短期間であっただけでなくその検討方法にも幾つかの重大な欠陥があることが指摘されるに至り、16年度のマスキリーニング休止の決定がやや時期早尚であったことも否めないが、発症率が約2-3倍に増加し、過剰診療を行ってきたことからの一旦休止であった。

しかし、臨床的に乳児期以後、特に2歳以後に発見されてくる例（全神経芽細胞腫全体の53%）の予後は、強力な治療を行ってもなお、不良であることも否めない事実である。そこで、自然に治癒する症例への過剰診断という不利益を被ることなく、予後不良な神経芽細胞腫症例を早期発見する方策として、生後6か月の乳児を対象に実施していたスクリーニングの時期を生後18か月に繰り下げて、予後不良群を早期発見し、神経芽細胞腫の予後を改善することを目的とする。この時期のスクリーニングの臨床研究は世界で初めてである。

本厚生労働科学研究班では、学会（日本小児外科学会、日本小児がん学会、乳児神経芽腫プロトコール研究）等の登録例を集約、照合し、1980-2000迄に発症した神経芽腫症例の検討を行ってきた。この結果から、神経芽腫は3つのサブグループの分かれることが明らかになった。さらに、確かに罹患率は2.5倍から3倍程度に上昇し、過剰診断例が存在しているが、一方で1才以上、特に2才以上の症例の発症数が半減していた（図2）。この現象は、1992年頃から生じており、スクリー

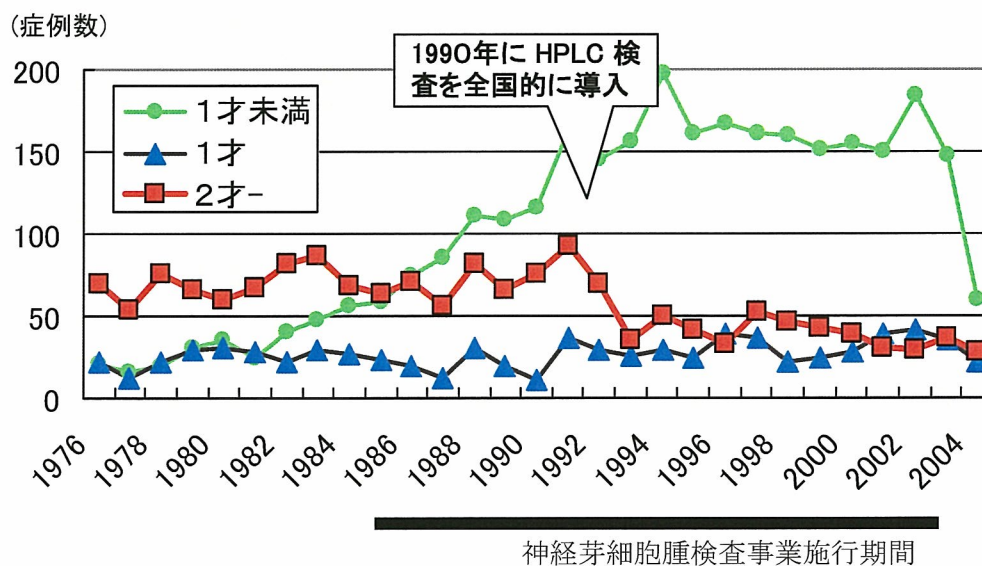


図2：各年度登録例の診断時年齢別症例数の変移

1985年に開始された検査事業は、その検査法が1990年に全国的に精度の良いHPLC法に変更になり、その2年後から2歳以上の予後不良症例数が半減した。

ニングに HPLC を導入した 1990 年以降にスクリーニングを受診した群で顕著であった(17)。一方で、*MYCN*増幅がある極めて進行の早い腫瘍が1度のスクリーニングで発見することは困難であるが、2才以降に発見された神経芽腫の治療成績が、決して向上していない現在、スクリーニングは本症の死亡率の現象の有効な手段と考えられる。そこで、研究班では、神経芽腫の有効かつ適切なスクリーニングの時期と方法を考慮すべく検討を行い、本臨床研究を計画するに至った。

2.3. 施行時期を生後18ヶ月とした根拠

適切なスクリーニング施行時期を決定するために、以下の二つの視点からの検討を行った。1) 早期発見が可能であること。2) 過剰診断という不利益を受けないこと。この両者を満足しうる時期を選定することが必要であると考えて検討した。

そこで、

1) 早期発見が可能と考えられる時期について

悪性度の高い腫瘍を早期発見するためには、早ければ良いというものではない。この種の腫瘍が成長していく段階で臨床症状が出る以前で、かつ検査上異常を検出しうる程度まで成長している段階にある必要がある。そこで、過去の検討から、1984年アメリカの H. Shimada 教授の組織像と予後と年齢の検討では、組織像が18ヶ月を境に予後不良例になるという報告がなされていること(18)、また、国際病理分類(International Neuroblastoma Pathological Staging)においては、同様の組織像を呈しても18ヶ月未満と18ヶ月以上では、前者が予後良好(favorable)、後者が予後不良型(unfavorable)に分けられること(11)、さらに最近では、W. B London らの進行例(病期4)を対象にした研究でドイツ(624例)、イタリア(720例)、北米(COG1522例)の別々の研究も加えて悪性度(リスク)は従来の年齢1歳未満(乳児期)を15-18ヶ月、12-17か月にすることを支持し、年齢のカットオフ値を上げるべきと結論した(19, 20)。わが国での分子生物学的研究もこれらの考えを支持するものである。これらの報告は、18ヶ月がこの腫瘍の一つのターニングポイントであることを示しており、スクリーニングは18ヶ月以前に行うことを示す根拠である。

2) 過剰診断という不利益を受けないこと

本邦の生後6ヶ月児を対象とした神経芽細胞腫検査事業にて多くの過剰診断を行ってきたことに加え(21)、カナダのスタディが生後3週と6ヶ月、ドイツが生後1年であり、これらで過剰診断が報告されていること(14, 15, 22)から、生後1才以降が過剰診断という不利益を少なくしうる時期といえる。

生後 6 ヶ月児を対象とする神経芽細胞腫検査事業を受けて腫瘍が見出され患児に、無治療経過観察を行った例のうち、分化、退縮したと考えられる患者の尿中 VMA、HVA の推移をみた研究では、1 才頃から多くの症例が正常域となり、生後 18 ヶ月ころにほとんどの症例の値は正常に復していた (23-25)。この結果から、過剰診断を最小限にするためには、生後 18 ヶ月以降が望ましいことになる。早期診断のために、施行時期を生後 14 ヶ月として行った札幌市のパイロットスタディでは、発症率からも生後 6 ヶ月時と同様に予後良好と考えられる腫瘍が多く含まれる結果となり (26)、一方、生後 18 ヶ月を対象とした京都、大阪のスタディでは明らかな過剰診断例はなく、これらから生後 18 ヶ月が妥当な時期であると結論した。

3. スクリーニングの方法

3.1. 対象：生後 18 ヶ月幼児

受検者群 60 万人 (スクリーニングを行っている地域)

非受検者群 60 万人以上 (スクリーニングを行わない地域) の 2 群で

カイ 2 乗検定で 2 群を比較し有意水準 5%、検出力 80% の片側検定及び両側検定手により有効性を評価—死亡率の減少—するに必要な数である。この期間で 6 才までの神経芽細胞腫による死亡率の検討をエンドポイントとする。上のサンプルサイズは以下の条件の下で算出した。

- (1) 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。
- (2) 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。

3.2. 対象地域

3.2.1. マスキリーニング実施群 (MS 実施群) :

実施自治体：京都府 (京都市を除く)、大阪府 (大阪市を除く)、札幌市、静岡、新潟、熊本、川崎 等 有料で実施している地域及び、本研究に参加可能な自治体

3.2.2. マスキリーニング非実施群 (案) : 非実施地域から選定する (約 120 万)

参考資料：平成15年度の出生数（都道府県別人口動態より）

実施群		対照群（現在選定中）	
京都府	10229	〇県	17000
大阪府	57773	H県	37000
札幌市	14999	K県	110000
静岡県	34061	〇市	20000
新潟県	19719	K市	12000
熊本県	16339	A県	89000
川崎市	13175	F県	66000
他	40000	H県	45000
計	206295		405000

3.3. 研究期間

3.3.1. 症例集積期間：平成19年4月から平成23年3月までの4年間（18ヶ月ですでに開始している京都府、大阪府、札幌市はそれ以前の群も対象とする。）

3.3.2. フォローアップ期間：平成28年3月まで

3.4. 検査材料：

ろ紙に尿を充分吸い込ませ、乾燥させた尿（以下、ろ紙尿という）を原則とする（一部、生尿）。ろ紙はアドバンテック東洋社製 No. 327 を使用する。

3.4.1. 神経芽細胞腫スクリーニングセット

セットには、本研究事業の目的、方法、結果の扱いとインフォームドコンセントのための説明書、ろ紙、乾燥ろ紙尿を入れるための封筒、検査申込書（受検者および保護者氏名、受検者生年月日、採尿年月日、住所および電話番号を記載）が含まれている。

3.4.2. スクリーニングセットの配布と回収法

各市町村で実施される1歳6ヶ月健診（あるいは乳児後期健診）時に神経芽細胞腫スクリーニングセットを配布する。保護者はスクリーニングセット内のろ紙上にたっぷりと数滴の尿を滴下し、乾燥後、速やかに所定の検査機関へ郵送する。採尿は生後18ヶ月が望ましい。

3.5. 測定法：

腫瘍マーカーは尿中のVMA・HVAとし高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で測定し、結果はクレアチニンあたりで表示する。カットオフ値（cutoff point）は、平均値+3.0標準偏差値以上を陽性とし、再検、精査を要請する。なお、開始時のカットオフ値は、検体の高値側の1%を再検とし再検査をする。なお、内部精度管理は、6MS時と同様に、日本マス・スクリーニング学会が作成した内部精度管理ガイドラインにしたがって、市販のコントロール尿で管理検体を調製し、毎日の測定時に二重測定を行い、X-R管理図を作成してその評価を行う。また、外部精度管理は（財）日本公衆衛生協会スクリーニング精度管理センターにて行う。

3.5.1. 外部精度管理

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点について行われ、不十分な結果がでている検査施設に対しては、即座に、問題点の改良を要請する。標準測定液を各検査機関に配布し、そのデータを評価して判定する。VMA/HVAなどの基準物質を厳密に測定するために、最近、LC/MSにて値付けされたVMA、HVAの標準液の使用が有効であるので、現在のHPLCの精度管理の方法に加え、このような正確な基準物質測定法の導入も検討する。

3.6. 結果

検査結果など検査にかかわるデータは検査機関でデータベース化し、保存する。

3.7. 結果の通知と対応

原則として検査機関は各自治体で相談して対応を決する。

4. スクリーニング検査実施の流れ

- 4.1. 各市町村は1歳6ヶ月健診（後期乳児健診）時に神経芽細胞腫スクリーニングセットを配布。
- 4.2. 保護者はろ紙尿を所定の封筒に必要事項記載の上、封入し、指定の検査機関に郵送する。なお、検査機関は年間検査件数、陽性数、患者数などを所管する自治体に報告する。
- 4.3. 検査機関は検査結果が陽性、不良検体（不足、汚染など）の時には、再検の依頼を地区保健所経由で行う。
- 4.4. 検査機関は高値が2回続いた時や平均値+3.0標準偏差値以上の明瞭な高値の時には、行政機関（本庁、または保健所）に報告し、精密検査医療機関が説明を行い精密検査を進める。
- 4.5. 精密検査・治療医療機関は診断決定後、当該医療機関で治療を行い、術全例治療介入を行う。治療は、本邦の18ヶ月以降の本疾患に治療における標準治療的治療に従う。
- 4.6. 当該医療機関は年間診断治療結果報告を自治体、および研究班に提出する。
- 4.7. 個人情報の保護：個人情報の漏洩による社会的不利益が予測されるが、次項「個人情報の保護の方法」に記載した手順に従い、本スクリーニングに関連する各機関は、情報秘守・管理体制の徹底により予防する。
- 4.8. 幼児家庭、保健所（行政）、検査機関、医療機関の連携：本研究事業を円滑に行うためには、行政機関とくに地域の保健所、検査機関、拠点となる医療機関が密な連携のもとに、幼児を持つ家庭に説明あるいは指導を行うことが必須であり、連絡協議会等を利用して円滑に運営する。

5. 神経芽細胞腫の死亡の同定

5.1. 神経芽細胞腫の罹患、予後に関する登録センターに依頼

- 5.1.1. 日本小児がん学会小児がん全数登録システム
- 5.1.2. 日本小児外科学会悪性腫瘍登録（神経芽腫群腫瘍登録）
- 5.1.3. 小児慢性特定疾患研究事業

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。

5.1.4. 地域がん登録

国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部

第 3 次がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握の研究」研究班の協力を得て、地域から神経芽細胞腫の罹患情報を得る。

5.2. 神経芽細胞腫の死亡情報の追跡

5.2.1. 日本小児外科学会悪性腫瘍登録

学会の協力を得て承諾の上、5 年後の追跡調査を依頼する。

5.2.2. 小児慢性特定疾患研究事業

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、小児慢性特定疾患の神経芽細胞腫に登録された症例のうち、対象地域の症例は、その経過調査による死亡情報を入手する。

5.2.3. 死亡票の閲覧

厚生労働省の統計局に使用認可を申請し、コードおよび、手術・解剖所見から死亡情報を得る。

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（添付資料）。個人情報に関しては、マスキリーニング受診の有無を判定するために必要であることを、可能であればマスキリーニング受診時に診断例は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ことが望ましいが、個々の自治体によりその場に適した対応とする。

7. 説明書

7.1. スクリーニングにおける説明と同意

このスクリーニングは厚生労働省科学研究班の臨床研究事業として、親の理解と同意の下に行われることを明記すること。検査は 18 ヶ月前後に、自宅で

尿を取ることで済むこと、痛みや障害は起こらないこと。臨床研究であること、小児がんの神経芽細胞腫を早期発見するための検査であること、発見されたものは治療すること、全ての神経芽細胞腫が発見できる検査ではないことをわかりやすく説明する（説明書として大阪、札幌市、京都を附として提示するが、統一することが望ましい）。

7.2. 郵送料、検査料金について

各自治体で異なるが、検査料は無料、郵送料は各自負担（京都府、大阪府、札幌市）。新潟、静岡、熊本は有料。料金についても説明を加える。

7.3. データの使用について

神経芽細胞腫が発見・診断・治療されたときには、その予後や合併症等の調査のために、連結可能匿名化した追跡調査を同意のもとに行う。公表の段階で個人を特定できない形で公表する。そのデータは今後の診断や治療法の改善・発展のために利用するなど、a. 研究事業であること、b. 有料か、無料か、c. 得られたデータの扱い、などについて、説明する。