

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の
効果的実施に関する研究
分担研究報告書

神経芽腫マススクリーニング - 特に休止後の神経芽腫発生の変化について -

研究分担者 池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科 教授

研究分担者 中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授

研究要旨 神経芽細胞腫検査事業（以下、マススクリーニング）休止後の神経芽腫の発生状況を日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」の公開データを利用し検討した。また自治体によるマススクリーニングの現状についても併せ調査を行った。

非マススクリーニング発見神経芽腫の対人口比登録数は、1980年以降は全国的なマススクリーニング実施後の1990年代に至ってもほぼ一定であったが、マススクリーニングの休止した2004年以降、わずかながら高値をとる傾向が認められた。また神経芽腫の特徴については、2004年以降、相対的に病期I、II、IVS症例が多く、MYCN増幅例は少ない傾向が窺われた。自治体におけるマススクリーニングは2014年1月現在、札幌市において生後18ヵ月児を対象に実施されている。

マススクリーニング休止後の神経芽腫の真の発生状況をとらえるためには、他登録のデータ解析なども加えて慎重に検討を行う必要があり、今後のマススクリーニングの方向性は神経芽腫による死亡実態調査の結果等も併せ考慮し検討されるべきものと考えられる。しかし、今回の検討はマススクリーニングの再開を積極的に考慮すべき必要性については否定的結果を示唆するものと思われた。

A. 研究目的

1985年から全国規模で実施された生後6ヵ月の乳児を対象とする神経芽細胞腫検査事業（以下、マススクリーニング）は、その実施とともに過剰診断（偽陽性例）・過剰治療の存在、またマススクリーニング後に発症する偽陰性例の存在が明らかとなり、一方でマススクリーニング実施による神経芽腫死亡率の改善効果は証明されるに至らず、2003年7月の「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」を受

け、2004年4月、マススクリーニングが休止となった。同検討会では休止の条件として、1) 罹患と死亡の継続的把握の体制確立、2) 実施時期の変更等、新たな検査方法の検討・評価、3) 診断・治療向上のための研究推進と実施の体制確立の3項目が掲げられ、これを受ける形で子ども家庭総合研究事業「登録症例に基づく神経芽細胞腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」研究班（2004年度～2006年度）（主任研究者、檜山英三）が立ち上げられた。その結果、

「生後18ヵ月幼児に対する神経芽細胞腫マスキリングの前向き研究(案)」が提示され全国規模での研究実施が提案されたが、同研究に対しては小児がん関連学会において研究の妥当性・倫理性に関する批判があり、前向き研究は未実施のままとなった。一方で数カ所の自治体においては、治療が不要な偽陽性例を減少させるために実施時期を1歳以降に変更してマスキリングが継続された。

以上のような背景から本研究では、マスキリングの休止からすでに9年を経過している現在、マスキリングのあるべき姿に関し合意形成を行い、また適切な指針を得ることを目的に、休止後における神経芽腫の発生数とその特徴、ならびに自治体によるマスキリングの現状を調査した。

B. 研究方法

1) 神経芽腫の発生と特徴に関する検討

2013年4月現在、本調査研究に活用できる小児がん関連の全国的登録事業は日本小児がん全国登録委員会「日本小児がん全国登録」(1969～)、日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」(1971～)、ならびに日本小児血液・がん学会「疾患登録事業」(2008～)の3者である。このうちマスキリングの実施前後にわたって長期に継続実施されている登録事業は前2者で、疾患情報など本研究に有用な情報を得ることができる日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」を本検討に用いた。同全国集計の登録データは毎年、日本小児外科学会の機関誌に公開されており、2014年1月現在、1971年から2011年までの登録データが利用可能である。

神経芽腫の発生状況に関しては、神経芽腫登録数、マスキリング発見例および非マスキリング発見例(有症状で診断された症例と、他疾患の検査等により偶然発見された症例を含む)の登録数の年次変化、および特に非マスキリング発見例の対小児(0-14歳)人口(総務省統計局)比の年次変化を検討した。

神経芽腫の特徴に関しては、予後と関連する因子のうちデータが利用可能な病期、MYCN増幅、DNA ploidyについて年次変化を検討した。尚、日本小児外科学会の全国集計では、1972年から2008年(1977年はデータなし)の間は日本小児外科学会分類にしたがって分類された病期のデータが利用可能である。またMYCN増幅は1992年から、DNA ploidyは1998年より登録データがある。

2) 自治体におけるマスキリング実施の現状

2013年4月現在、自治体によるマスキリングは札幌市においてのみ実施されていることが判明した。札幌市では生後18ヵ月児を対象としたマスキリングを継続しており、その結果は年報および論文として報告されている。本検討では同事業の報告内容に関し言及した。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに登録集計事業ならびにマスキリング事業実施自治体から公開されているデータの二次解析であるため、患者の特定や人権侵害、個人情報の保護等の問題に抵触する可能性がない。

C. 研究結果

1) マスキリング休止後の神経芽

腫の発生

表1に年別の神経芽腫登録数、マスキリング発見例、非マスキリング発見例の登録数、および小児（0-14歳）の推計人口（総務省統計局）を示す。図1は前3者の年次変化をグラフに示したものである。マスキリングが休止された2004年以降の年間登録数は100例前後で推移しており、2010年までは一部の自治体により自主的に継続されているマスキリングによる発見例がわずかながら散見される。

非マスキリング発見例について、0-14歳の小児人口10万人当たりの登録数の年次変化を図2に示した。非マスキリング発見例の対人口比の登録数は、1970年代において登録率の向上を反映し徐々に増加し、1980年以降は全国的なマスキリング実施後の1990年代に至ってもほぼ一定である。しかし、マスキリング休止後の2004年以降、特に休止後3年を経過した2007年以降は1990年代に比べわずかながら高値をとる傾向が認められた。これを1971年-1979年の9年間、および1980年以降は8年ごとに区切ってそれぞれの平均値を比較すると、表2に示すごとく、1971年-1979年と1980年-1987年の平均、および1996年-2003年と2004年-2011年の平均の間には有意な差を認めた（それぞれ $p=0.005$ 、 $P=0.027$ 、Mann-Whitney検定）。

2) 神経芽腫の特徴

病期については、登録データに“不明”と分類されるものが含まれるため、実数またはその人口比ではなく、分布（割合）の年次変化を検討した（図3）。神経芽腫の病期は1985年のマスキリング開始後にI、II症例の割合が増加したが、2004年以降は再び減少に転じた。し

かし、2004年以降の病期分布はマスキリングの施行されていない1970年代から1980年代前半の分布に比べて予後良好な病期I、II、IVS症例の割合が多い傾向を認めた。

予後不良因子であるMYCN増幅、DNA diploidy/tetraploidyについて非マスキリング発見例における割合を年次変化で検討した（図4）。いずれも際立った変化には乏しいが、特にMYCN増幅例の割合は2004年のマスキリング休止以降にやや減少する傾向があるように窺われた。

3) 自治体におけるマスキリング

2014年1月現在、札幌市においては公費によるマスキリングが実施されている。同事業の報告によれば、2006年4月からマスキリングの実施時期を生後18ヵ月に変更し、2011年3月までに13例の神経芽腫が発見されている（長 祐子、他：日本小児血液・がん学会雑誌、49(3):298-303, 2012）。13例の病期（INSS）は1、2の他に3期が4例含まれ、MYCN増幅例はないが、1例が進行例に進展したと報告されている。一方、マスキリング受検前に発症する例があること、またマスキリングが陰性と判断された後にMYCN増幅例として発症した症例（偽陰性例）が2例経験されたことも同報告に述べられている。

D. 考察

今回の検討に用いた日本小児外科学会の「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」は小児外科学会における参加施設からの症例登録であるため、登録率が毎年、変化するような場合には当然のことながら年次変化の検討は意味を持たない。

しかしながら同全国集計における他腫瘍の登録数およびその対人口比をみると、いずれの腫瘍においても 1970 年代には登録率の増加を反映して対人口比登録数が増加する傾向を認めた。しかし、1980 年以降は特に腎芽腫の対人口比の登録数がほぼ一定であることから、全国集計の登録率は 1980 年以降、ほぼ一定に推移しているものと判断された（未発表データ）。したがって日本小児外科学会の全国集計は人口ベースの集計ではないものの、登録数ならびにその人口比の年次変化の推移に関する解析は意味あるものと考えた。

今回の検討で明らかになったマスキング休止後の神経芽腫の発生ならびにその特徴に関する事柄は以下のごとくである。すなわち、非マスキング発見例の対人口比はマスキングの休止以降、若干、高値であることが示された。一方、神経芽腫の特徴については、マスキングの休止後は当然のことながら病期の進行例の割合が増加したが、それでもマスキング施行前に比して予後の良い病期 I、II、IVS 症例の割合がなお多い傾向にあること、また MYCN については休止後に増幅例の割合が減少傾向にあることも窺われた。

以上の現象または傾向の理由、またはその意味するところを性急に判断することは誤った結論を導きかねないが、非マスキング症例の対人口比登録数がマスキング開始前の 1980 年から、全国的実施後の 1990 年代を通じてほぼ一定であったことから、2004 年以降の高値がマスキング休止の直接の結果とは考えにくい。したがって、一時的な変動か、あるいは登録率の変化に起因するものとも考えら

れるが、病期 I、II、IVS や MYCN 非増幅例の相対的頻度が増加傾向にあることを併せ考えるなら、予後良好神経芽腫の診断例が増加したことを反映する現象とも解釈される。近年、胎児期や新生児期における腹部超音波検査によるスクリーニングや他疾患の検査で偶然発見される症例が増加していることも臨床の現場では実感されるところである。したがって概して予後良好な無症状例や incidental な発見例の増加が今回の解析結果の背景にある可能性も考慮すべきであろう。

今回の検討の目的は、マスキングの休止から 9 年を経過した現在における神経芽腫の発生状況を把握し、今後の望むべき神経芽腫の診断、検査に関する検討の基礎資料とするものである。休止後の神経芽腫の真の発生状況をとらえるためには、他登録のデータ解析なども加えて慎重に検討を行う必要があり、また神経芽腫による死亡の実態に関しても検討を加える必要がある。後者に関しては本研究班の中村が研究を分担しており（分担研究報告書を参照）、死亡実態調査の結果と今回の検討結果の両者を併せ考慮し、今後のマスキングの方向性が検討されるべきものと考えらる。

E. 結論

神経芽腫マスキング休止後の神経芽腫の発生状況について検討した。神経芽腫の発生状況に関しては引き続き慎重に検討を行う必要があるが、少なくとも現時点では、マスキング事業の再開を積極的に考慮すべき必要性については否定的と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 池田 均：外科臨床研究の現況：小児外科 - グループ研究による神経芽腫の標準治療の確立と新規治療の開発 - . 日外会誌 114 臨時増刊号 (3) :45-46, 2013

2. 学会発表

1) 池田 均：「外科臨床研究の現況：小児外科：神経芽腫のグループ研究と臨床研究」、第10回臨床研究セミナー、第113回日本外科学会定期学術集会、2013. 4. 11-13(13)、福岡

2) 池田 均：「小児がんのグループ研究による標準治療の確立」、第3回壬生Oncologyセミナー、2013. 5. 15、獨協医科大学、栃木

3) Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H, Okamatsu C, Takimoto T, Kamijyo T, Fukushima T, Tajiri T, Ikeda H, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group. Composite neuroblastoma with histologically and biologically distinct components: a report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). The 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, September 25-28, 2013, Hong Kong

4) Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamijo T, Matsumoto A, Hara J, Ikeda H, Nakagawara A, Japan Neuroblastoma Study Group. Review of surgical treatment in patients enrolled in the JNBSG high-risk neuroblastoma clinical trial (a phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma) – A report from Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). The 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology,

September 25-28, 2013, Hong Kong

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 神経芽腫登録数と小児（0-14歳）人口

年	神経芽腫	マススクリーニング発見例	非マススクリーニング発見例	人口(0-14歳)(万人)
1971	89	0	89	2516.9
1972	91	0	91	2597.0
1973	79	0	79	2644.7
1974	105	0	105	2685.0
1975	89	0	89	2723.2
1976	107	0	107	2749.2
1977	86	0	86	2764.9
1978	112	0	112	2770.8
1979	135	0	135	2766.4
1980	121	2	121	2752.4
1981	108	1	108	2760.3
1982	133	4	133	2725.4
1983	143	8	143	2690.7
1984	126	12	126	2650.4
1985	114	32	114	2604.2
1986	126	39	126	2543.4
1987	103	49	103	2475.3
1988	125	88	125	2398.5
1989	93	94	93	2320.1
1990	88	109	88	2254.4
1991	106	141	106	2190.4
1992	120	126	120	2136.4
1993	79	142	79	2084.1
1994	81	218	81	2041.5
1995	92	153	92	2003.3
1996	91	169	91	1968.6
1997	104	164	104	1936.6
1998	74	147	74	1905.9
1999	77	141	77	1874.2
2000	78	143	78	1850.5
2001	74	144	74	1828.3
2002	76	179	76	1810.2
2003	73	152	73	1790.5
2004	83	29	83	1773.4
2005	71	7	71	1758.5
2006	84	9	84	1743.5
2007	94	3	94	1729.3
2008	108	4	108	1717.6
2009	96	3	96	1701.1
2010	89	1	89	1683.9
2011	79	0	79	1670.4

*神経芽腫、マススクリーニング発見例、非マススクリーニング発見例の登録数は日本小児外科学会「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」の公開データより収集した。

*小児（0-14歳）人口は推計人口（総務省統計局）による。

表2 非マススクリーニング発見例登録数の対小児（0-14歳）人口比

年	非マススクリーニング発見例/人口10万人(0-14歳)	平均
1971	0.3536	0.3681
1972	0.3504	
1973	0.2987	
1974	0.3911	
1975	0.3268	
1976	0.3892	
1977	0.3110	
1978	0.4042	
1979	0.4880	
1980	0.4396	0.4594
1981	0.3913	
1982	0.4880	
1983	0.5315	
1984	0.4754	
1985	0.4378	
1986	0.4954	
1987	0.4161	
1988	0.5212	0.4491
1989	0.4008	
1990	0.3903	
1991	0.4839	
1992	0.5617	
1993	0.3791	
1994	0.3968	
1995	0.4592	
1996	0.4623	0.4315
1997	0.5370	
1998	0.3883	
1999	0.4108	
2000	0.4215	
2001	0.4047	
2002	0.4198	
2003	0.4077	
2004	0.4680	0.5115
2005	0.4038	
2006	0.4818	
2007	0.5436	
2008	0.6288	
2009	0.5643	
2010	0.5285	
2011	0.4729	

*1971年-1979年と1980年-1987年の平均、および1996年-2003年と2004年-2011年の平均の間には有意な差を認める（それぞれ $p=0.005$ 、 $P=0.027$ 、Mann-Whitney 検定）。

人口動態統計から見た小児の副腎腫瘍死亡の推移（1999-2012年データ）

研究分担者：中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究代表者：岡 明 東京大学医学部小児科
研究分担者：池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

研究要旨：乳児に対する神経芽細胞腫検査事業（以下、マススクリーニング）は尿中のバニルマンデル酸値を測定することで実施されていたが、2004年度から休止されている。マススクリーニング休止により小児の神経芽腫による死亡の増加がないかどうかを確認する目的で、公表されている人口動態統計を用いて、神経芽腫が含まれる副腎の悪性新生物の死亡動向を観察した。2009年に小児の副腎の悪性新生物の死亡数の上昇が観察されたが、この年以外は死亡数や死亡率の上昇は観察されなかった。2009年の死亡数の上昇は他の要因によるものであることが推察され、結果としてマススクリーニング休止による死亡数／率の上昇はないと考えるのが合理的であるとの判断に至ったが、2009年の死亡数／率の上昇があるため、さらに詳細な観察の必要もあると判断した。

A. 研究目的

2004年度よりそれまで全国的に実施されていた尿中バニルマンデル酸値を計測する乳児の神経芽細胞腫検査事業（以下、マススクリーニング）が休止されている。この影響が乳幼児の神経芽腫の死亡状況に影響を与えていないかどうかを検証する目的で、公表されている人口動態統計の解析を行った。

B. 研究方法

わが国の人口動態統計（死亡）のデータを解析した。観察期間は1999年（現行の第10回国際疾病分類 [ICD-10th] 使用開始年）から2012年（使用可能な最新年）である。

人口動態統計のデータは「政府統計の総合窓口 (e-Stat) [<http://www.e-stat.go.jp/>] より入手した。ICD-10thでは神経芽腫単独ではコードを持たず、C74.9（副腎の悪性新生物、その他）に含まれる。人口動態統計下巻「死亡」表2にはC74.9の死亡数が性別に提示されているが、全年齢合計のみであり、年齢別の死亡数は公表されていない。下巻「死亡」表1ではC74（副腎髄質、副腎皮質を含む副腎の悪性新生物全体）のデータが性別（男、女、男女計）、年齢別（0歳、1歳、2歳、3歳、4歳、5～9歳、10～14歳）とデータが製表されているため、これを解析した。

死亡率の計算に用いる分母の人口は人口動態統計で用いられている各年の性・年齢別人口を用いた。なお、人口動態統計では

0～4歳は死亡数、人口ともに各年齢別に系指されているが、5歳以上は5歳階級ごとなので、5～9歳、10～14歳は死亡数、人口ともに5分の1の数値を各年齢の死亡数／人口とした。

(倫理面への配慮)

本研究は公表されている人口動態統計のみを用いた研究であり、研究の遂行における倫理的な問題は一切ない。

C. 研究結果

表1に観察した14年間の0歳から14歳の性・年齢別副腎の悪性新生物死亡数を示す。観察した14年間で合計560人(年平均43人)の死亡が計上されていた。男310人、女250人で性比(男／女)は1.24であった。年次別に見ると2009年が56人で最も多く、次いで2000年の50人であった。最も少なかったのは2008年の18人であった。

図1に性・年齢別の死亡数を示す。男女とも5～9歳が最も多いが、この年齢階級は5年分が合計されており、男女計の218人を5で除すると44人であり、2歳から4歳までの死亡数よりも少ない。図2には性・年齢別死亡率を示す。0歳と1歳ではそれほど高くなく、2歳で上昇し、3歳ないし4歳でピークがあり、それ以降は低下している。

図3に性別の死亡数の年次推移を示す。2009年に一時的な死亡数の上昇が観察されたが、全体としては低下傾向にあるのかもしれない。これを年齢別に観察した結果が図4～10である。全年齢の観察で見られた2009年の死亡数の上昇は0歳女(図4)、1歳男(図5)、3歳女(図7)、5～9歳(特に女、図9)で観察されているが、一定の傾向はない。1歳では2006年の上昇(両性)、2歳では2000年、2001年、006

年の上昇、3歳では2004年の上昇(女)、4歳では2011年の上昇、等が特徴的で、一定の傾向は見られていない。

図11～18に性別の死亡率の年次推移を示す。観察した14年間に少子化の影響による人口の減少傾向はあるものの、大きな変化はないため、死亡率の年次推移は死亡数の年次推移と大きく異なるものではなかった。

図19～21に4歳までの副腎の悪性新生物による累積死亡数を、1999～2003年(神経芽腫マススクリーニング実施中)出生コホートと、2004～2008年(マススクリーニング休止後)出生コホート別に示す。2つのコホート間での差はなかった。図22～24に示す各年ごとの出生コホート別累積死亡数でも特に際立った出生コホートは存在しない。

図25に1999～2003年出生コホートと2004～2008年出生コホートの年齢別死亡率を性別に示す。3歳の結果は、マススクリーニングを受けたコホートよりも受けないコホートの方が死亡率が高かったが、他の年齢では大きな違いは見られなかった。

図26～28に性別に出生年別コホートの死亡率を示す。これをまとめて図29～31に1999～2003年生まれコホートと2004～2012年生まれコホート別に死亡率を示す。マススクリーニング休止後に生まれたコホートで5～9歳で休止前出生コホートと比較して死亡率の上昇が観察された。

D. 考察

1999年から2012年までの人口動態統計を用いて小児の副腎の悪性新生物死亡を観察したが、神経芽腫マススクリーニングが休止となった2004年を挟んで大きな変化は認められない。したがって、大勢としてマススクリーニング休止の影響が死亡統計

上観察されるほど大きなものとはなっていないと考えることができる。

一方で、2009年の死亡数の上昇や、2004年以降に出生したコホート集団で4歳の死亡率が以前と比較して上昇していることなどもあり、マスキング休止の影響に関する判断は、更なる解析を行った上で、慎重に判断した方が良いのかもしれない。本報告書の解析の問題点として、(1) 神経芽腫による死亡の観察ではなく、これを含む副腎の悪性新生物全体の観察であること、(2) 5歳以上について年齢ごとの観察ではなく5歳階級の観察となっていること、の2点が挙げられるが、いずれも公表されている人口動態統計を利用しているために発生してくる問題である。これらの問題を解決するため、来年度は統計法33条に基づく人口動態統計小票の利用申請を行い、神経芽腫単独にはコーディングがなされていないものの、神経芽腫が含まれる副腎の悪性新生物で髄質/皮質と部位が特定されるものを除外したものに限り、0歳から14歳までの各年齢ごとに解析を行い、更なる詳細な検討を行う予定である。

E. 結論

神経芽腫に対するマスキング休止(2004年)による死亡数/率の上昇はないと考えるのが合理的であるとの判断に至ったが、2009年の死亡数/率の上昇などがあるため、さらに詳細な観察の必要もあると判断した。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表1. 2008～2010年の副腎の悪性新生物(C74)死亡数(性・年齢別、人口動態統計)

		年齢(歳)							
		0	1	2	3	4	5～9	10～14	合計(0～14)
1999年	男	3	5	3	1	4	11	5	32
	女	2	0	1	1	2	7	2	15
	男女計	5	5	4	2	6	18	7	47
2000年	男	0	2	4	3	4	11	4	28
	女	2	2	3	1	3	6	5	22
	男女計	2	4	7	4	7	17	9	50
2001年	男	1	1	4	2	2	5	8	23
	女	0	3	3	1	1	6	2	16
	男女計	1	4	7	3	3	11	10	39
2002年	男	3	1	1	4	2	9	2	22
	女	0	2	4	1	3	7	1	18
	男女計	3	3	5	5	5	16	3	40
2003年	男	0	1	2	3	1	8	4	19
	女	2	1	1	2	3	7	4	20
	男女計	2	2	3	5	4	15	8	39
2004年	男	1	2	5	4	2	5	3	22
	女	1	0	0	8	2	9	2	22
	男女計	2	2	5	12	4	14	5	44
2005年	男	0	2	3	1	3	10	3	22
	女	3	1	2	3	0	6	1	16
	男女計	3	3	5	4	3	16	4	38
2006年	男	1	4	5	3	2	8	2	25
	女	2	3	2	2	0	8	3	20
	男女計	3	7	7	5	2	16	5	45
2007年	男	1	0	3	3	3	6	4	20
	女	2	3	1	2	3	5	1	17
	男女計	3	3	4	5	6	11	5	37
2008年	男	1	0	0	2	3	7	3	9
	女	1	0	2	1	4	6	1	9
	男女計	2	0	2	3	7	13	4	18
2009年	男	2	4	0	2	1	10	4	23
	女	3	1	5	7	3	12	2	33
	男女計	5	5	5	9	4	22	6	56
2010年	男	1	0	1	2	4	11	3	22
	女	0	0	0	1	4	9	3	17
	男女計	1	0	1	3	8	20	6	39
2011年	男	1	0	0	4	5	11	1	22
	女	0	1	1	0	4	7	2	15
	男女計	1	1	1	4	9	18	3	37
2012年	男	3	0	3	4	1	9	1	21
	女	0	0	1	3	2	2	2	10
	男女計	3	0	4	7	3	11	3	31
13年間 合計	男	18	22	34	38	37	121	47	310
	女	18	17	26	33	34	97	31	250
	男女計	36	39	60	71	71	218	78	560
年平均	男	1.38	1.69	2.62	2.92	2.85	9.31	3.62	23.85
	女	1.38	1.31	2.00	2.54	2.62	7.46	2.38	19.23
	男女計	2.77	3.00	4.62	5.46	5.46	16.77	6.00	43.08

図1. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 性・年齢別)

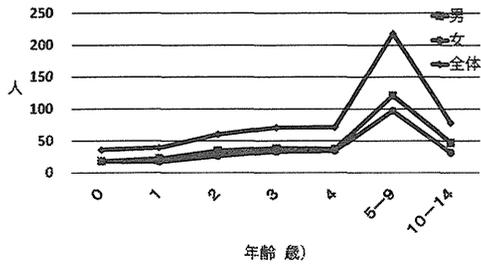


図2. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 性・年齢別)

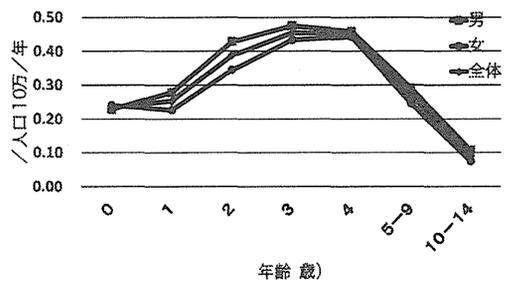


図3. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 0-14歳, 性・暦年別)

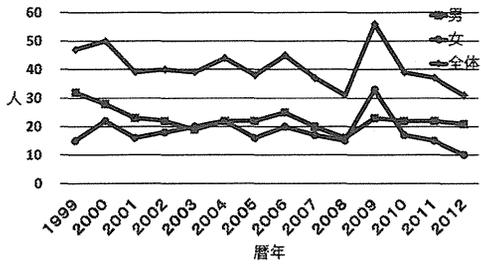


図4. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 0歳, 性・暦年別)

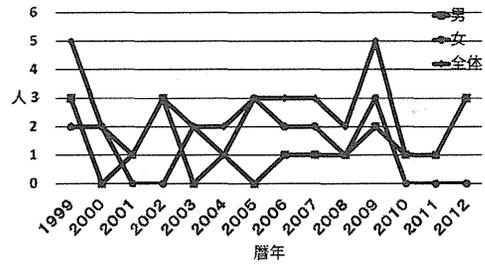


図5. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 1歳, 性・暦年別)

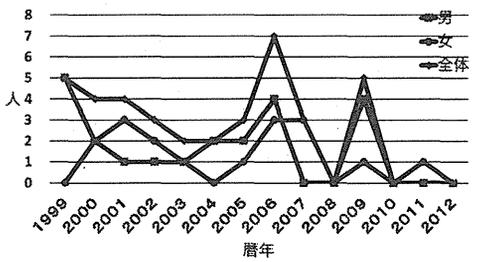


図6. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 2歳, 性・暦年別)

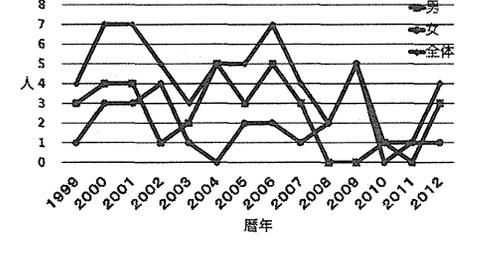


図7. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 3歳, 性・暦年別)

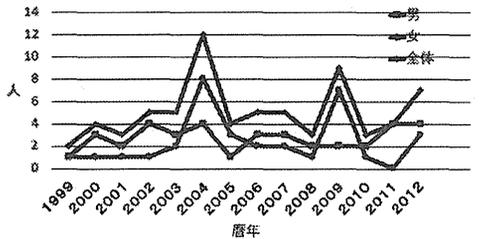


図8. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 4歳, 性・暦年別)

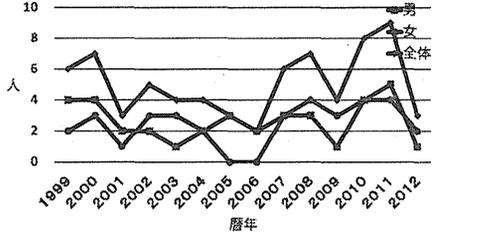


図9. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 5-9歳, 性・暦年別)

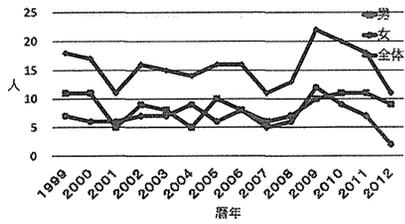


図10. 副腎の悪性新生物死亡数
(1999-2012年, 10-14歳, 性・暦年別)

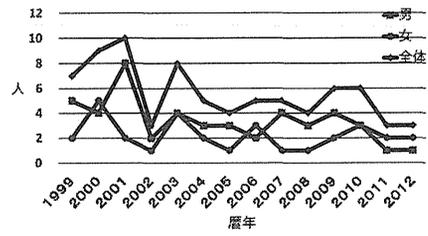


図11. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 0-14歳, 性・暦年別)

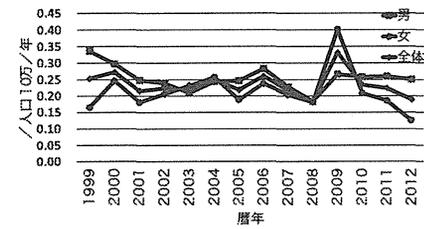


図12. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 0歳, 性・暦年別)

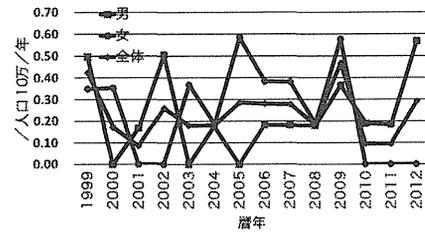


図13. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 1歳, 性・暦年別)

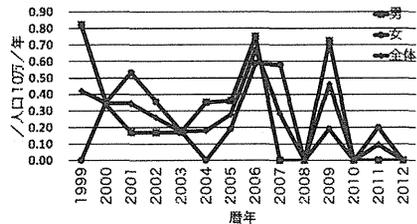


図14. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 2歳, 性・暦年別)

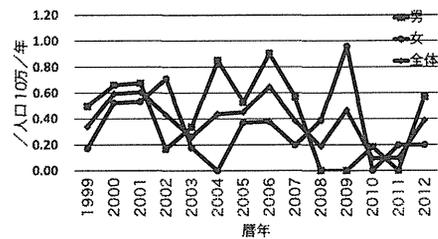


図15. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 3歳, 性・暦年別)

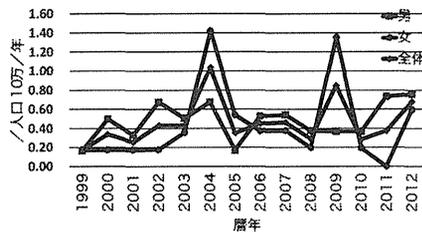


図16. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 4歳, 性・暦年別)

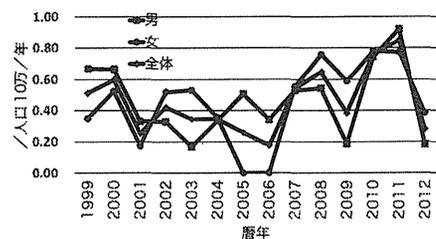


図17. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 5-9歳, 性・暦年別)

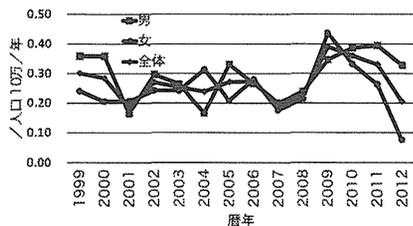


図18. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2012年, 10-14歳, 性・暦年別)

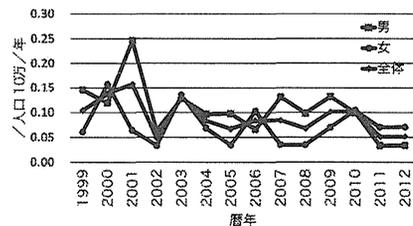


図19. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、男女計)

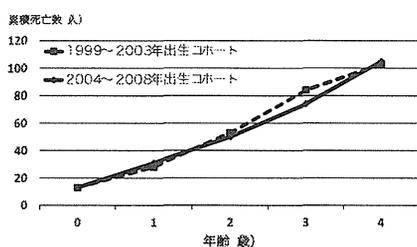


図20. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、男)

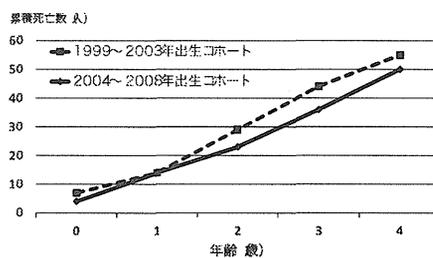


図21. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、女)

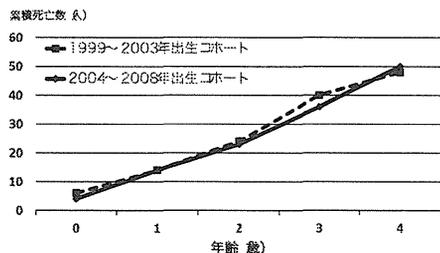


図22. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、男女計)

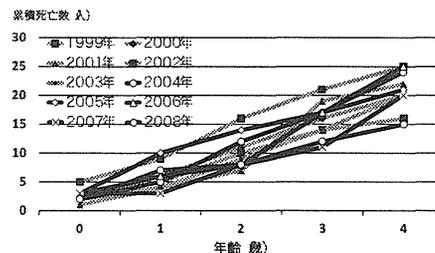


図23. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、男)

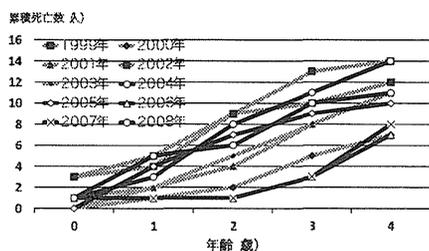


図24. 累積死亡数、副腎の悪性新生物
(0-4歳, 出生コホート別、女)

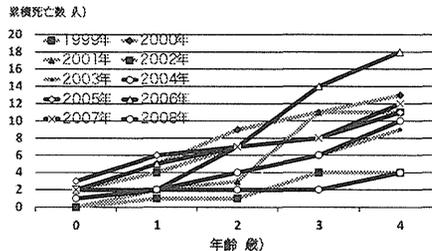


図25. 副腎の悪性新生物死亡率
(1999-2003年, 2004-2008年: 性・年齢別)

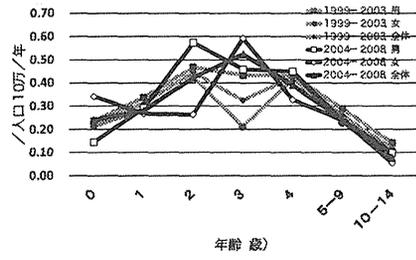


図26. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、男女計

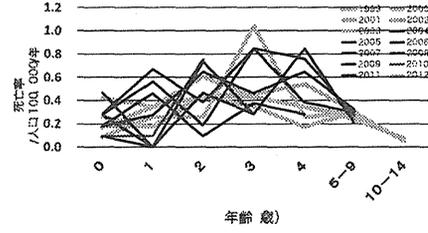


図27. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、男

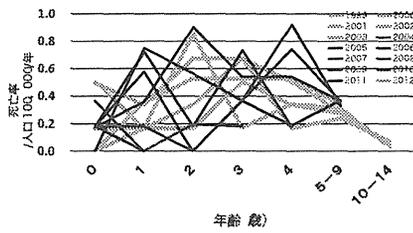


図28. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、女

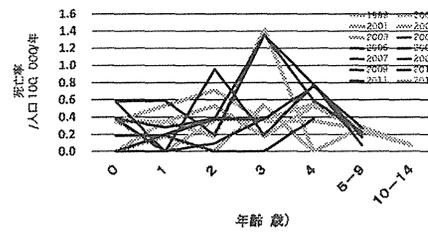


図29. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、男女計

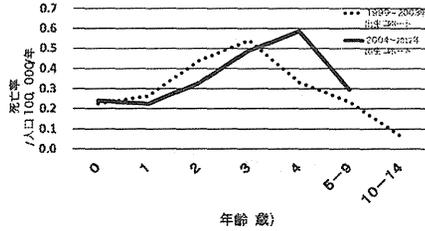


図30. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、男

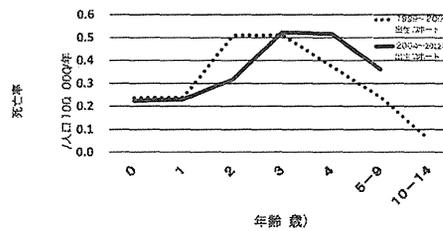
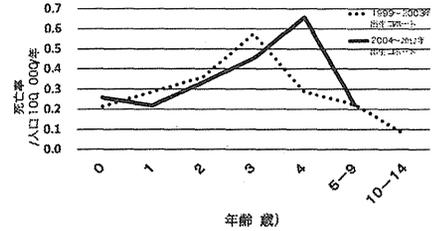


図31. 副腎の悪性新生物死亡率
出生コホート別、女



厚生省労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

研究分担者	本田 雅敬	東京都立小児総合医療センター	副院長
研究協力者	上村 治	あいち小児保健医療総合センター	腎臓科 副センター長
	高橋 昌里	日本大学医学部	小児科 教授
	松山 健	公立福生病院	副院長
	田中 亮二郎	兵庫県立こども病院	腎臓内科 部長
	和田 尚弘	静岡県立こども病院	腎臓内科 医長
	土田 聡子	秋田大学医学部附属病院	小児科 助教
	松村 千恵子	独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院	小児科 部長
	坂井 清英	地方独立行政法人 宮城県立こども病院	泌尿器科 部長
	柳原 剛	日本医科大学武蔵小杉病院	小児科講師
	阿部 勝巳	公益財団法人東京都予防医学協会	部長
	岡本 正二郎	東海大学医学部付属八王子病院	小児科 助教
	濱田 陸	東京都立小児総合医療センター	腎臓内科 医員
	中野 優	名古屋市立大学大学院医学研究科	新生児・小児医学分野院生

研究要旨

日本小児腎臓病学会の平成20-21年の調査（日児誌 116:97-102,2011）で、各自治体の3歳児健康診査（以下、健診）の検尿方法や事後の流れも一定していないことが明らかになったとともに、疫学的には、学校検尿は腎炎の発見を主目的とするが、3歳児健診では、小児期腎不全の原因の約60%を占める先天性腎尿路奇形（congenital anomaly of the kidney and urinary tract, 以下、CAKUT）の早期発見を目的の一つとするべきだが、現行の3歳児検尿はCAKUT発見に十分に寄与できていないことが明らかになった。

それを受けて、昨年度、特別研究（H24-特別-指定-016：研究代表者本田雅敬）を行い、3歳児健診の検尿の実態、CAKUT発見のための感度も検討した。それらの結果、尿蛋白でのスクリーニング及び蛋白・クレアチニン比（P/C）、尿β2ミクログロブリン/クレアチニン比（BM/C）、超音波による精査によるモデルを考案した。

このシステムの全国標準化を目指して、静岡県、神戸市、秋田市をモデルとして選定し、共通のマニュアル作成を利用し、各地域で運用を行う事とし、運用方法を検討した。

CAKUT発見のためのその他の手段として1）試験紙の尿中P/C、尿中アルブミン/クレアチニン比の有用性、2）全国で行える可能性のあるろ紙法による尿中BM/C比の測定についての検討も行った。3）4ヶ月健診の全例超音波を行うモデルを千葉県で行い、その有用性を検討した。4）早期に慢性腎臓病（以下、CKD）ステージ3の小児を早期発見するための手段として、新生児タンデムマス法によって新生児の血清クレアチニン値を測定する予備研究として濾紙血によるクレアチニン測定の信頼性について検討した。

またCAKUTに対し、早期介入することによって末期腎不全（以下、ESRD）への進行を阻止で

きる、ないしは遅らせることができるか文献的な考察を行った。下部尿路閉塞性疾患や一部の水腎症に対しては早期の治療介入が重要であった。CAKUTの末期腎不全への進行抑制に、レニン・アンギオテンシン系阻害薬は有効であった。

A. 研究目的

小児の慢性腎臓病（以下、CKD）は、成人CKDに比較して若年期に末期腎不全に至り、一生にわたる透析療法あるいは複数回の腎移植が必要となる場合があり、小児独自の対策が必要である。2006年に日本CKD対策協議会が立ちあげられたのを機に、日本小児腎臓病学会でも小児CKD対策委員会が発足され、腎機能の正常値を作成するなど様々な活動を行ってきた。

先天性腎尿路疾患(congenital abnormality of kidney and urinary tract : 以下、CAKUT)はCKDステージ3の全国疫学調査では全体の60%以上を占め、最も多い。CAKUTは乳幼児期から徐々に腎機能が悪化し、成長発達に大きな影響を及ぼすなど成人CKDとは大きく異なる。そのため、早期発見と進行抑制は重要である。CAKUTの中には根本的な治療介入が難しい疾患も多いが、早期介入することで予防可能な合併症(CKD-MBD, 栄養障害、成長・発達障害、心血管系合併症など)や、腎機能保護が可能な場合もある。また、CAKUTの中には下部尿路疾患で早期に泌尿器科的対応をすることにより、末期腎不全への進行を防ぐことができる疾患もあり、その早期発見は有用である。

CAKUTでは、希釈尿であることもあり尿試験紙法で尿蛋白や尿潜血を呈することは少なく、現行の検尿システムでの発見は困難である。一方、母子保健法第12条に基づく3歳児健康診査（以下、健診）の検尿はCKD3以上の場合、3歳以降発見例73人中9人しか発見できていなかった。

そこで以下の検討を行った。

一つは全国一律の標準化のためのモデル的事業であり、今一つはCAKUT発見

のための新たな方法論の確立である。

1. 3歳児健診の検尿の標準化モデル

平成24年度特別研究(H24-特別-指定-016)でCAKUT発見のための対策について各地域で様々な方法で行われている3歳児健診の検尿システムについて標準化を目指し、モデル的に運用可能かを検討した。

まず研究結果から統一のフローチャートを作成した(図1、2)。

次いで静岡県、神戸市、秋田市をモデルとして実施することにし、実施上の問題点を検討した。静岡県と神戸市では3歳児健診の検尿モデル地区の実施上の問題点と実施に向けた準備を行い、平成26年度に実施し、全国一律に行えるかを検討する。

2. CAKUTの試験紙法の感度の検討

昨年度の特別研究(H24-特別-指定-016)での分担研究でCAKUTによる小児CKD患者の検尿異常として、尿蛋白定性法に比し尿中P/C比が、尿中P/C比に比し尿中BM/C比の陽性率が高いことが明らかとなった。

本研究では、試験紙法の存在しない尿中 β_2 マイクログロブリン（以下、BM）の代替として、試験紙法の存在する尿中P/C比、成人CKDならびに糖尿病性腎症の早期スクリーニングとして尿中蛋白/クレアチニン比よりも有用であり試験紙が存在する尿中アルブミン/クレアチニン比がCAKUTスクリーニングに利用できるかを検討する試験を計画した。

3. 尿中BM濾紙法の検討

3歳児健診における検尿で、最も重要な発見対象となるCAKUTのスクリーニングを地域差なく最も効率的に行う方法として、ろ紙法による尿中BM/Cの測定が考えられる。これを裏付けるための実証実験

を行った。

4. 4ヶ月健診腎超音波の検討

昨年度の厚生労働科学特別研究事業 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究(H24・特別・指定・016)において、国内外の腎超音波・スクリーニングの文献を検索し、腎盂拡張・腎サイズ・その他のスクリーニング基準、スクリーニングの時期（年齢）、事後処置等について比較検討し、推奨される基準について検討した。その結果、健診時期としては、CAKUT 早期発見の見地からは、生後 6ヶ月までの乳児期早期が望ましく、里帰りから戻り、フォロー継続可能で、集団検診として施行されることも多い 4ヶ月健診が最も推奨され、そのスクリーニング基準が示された。

今回、推奨された基準を用い、千葉県のモデル地区において、4ヶ月健診腎超音波を開始し、スクリーニングの指標の妥当性と CAKUT 発見における有用性、事後処置、マンパワーおよび事後処置に不安がある地域への介入をスムーズに行う方策を検討した。

5. 新生児濾紙血によるクレアチニン測定

CAKUT を効率良く発見するには画像診断法(特に超音波検査)の導入が最も望ましいが、これは施行者の技術の問題や対象が全出生児に及ぶこと、マンパワー的にも現実的ではない。また尿中BMの検査は他の尿検査に比較すると、感度・特異度ともに満足できるものとなりうるが、現在の3歳児健診の検尿のシステムを変更しなければ難しく、またコスト的にも問題がある。

そこで新生児の血清クレアチニンを測定し、その基準値をもとにCAKUTの発見ができないか検討した。新生児期にはガスリー検査がすでに施行されているので、この濾紙法を利用した検査を行うこととした。現在新生児のマススクリーニングは従来ガスリー法が行われていたが、タンデム

マス法の方がより多くの疾患をスクリーニングできるため変更されている。このタンデムマス法を用いればクレアチニンの測定も可能である。今後、この方法での新生児のクレアチニンの基準値を作成し、これから有意に逸脱するものに対象を絞って、精査を行うことでCKDの早期発見につなげたいと考える。

今回は、従来の血清クレアチニン測定法と濾紙によるクレアチニン測定法のデータを比較し、十分な精度で相関があることを確認するのが目的として研究をスタートした。

6. CAKUT 早期介入のエビデンス

CAKUT に対し、早期に介入することによって末期腎不全への進行を阻止できる、ないしは遅らせることができるとするエビデンスを検索する。

B. 研究方法

1. 3歳児健診の検尿の標準化モデル

1) 静岡県モデル地区の実施方法

システムの流れは、学校腎臓検診B方式に準じた一次・二次検尿（尿蛋白基準（±）に統一）、かかりつけ医による三次検診（検査項目を指定）、紹介基準を満たした児に対して超音波検査を含めた専門病院受診・診断である。

施行モデルとして、専門病院がある県庁所在市、人口約15万人で総合病院のあるB市、人口が少なく医師数、病院も少ないC地区の3地区での実施を選定した。

2) 神戸市のモデル地区の実施方法

神戸市の3歳児健診における尿検査のデータを入手し、腎尿路奇形を含めた腎疾患の診断体制の有用性を検証した。

具体的な方法は本報告書（研究協力者田中亮二郎）及び研究実施計画書を参考。

神戸市、かかりつけ医、専門医への紹介をフローチャートでわかりやすくし、運用した。またその最終結果を得られるようにするため、実施計画書を作成した。

2. CAKUT の試験紙法の感度の検討

東京都立小児総合医療センター、あいち小児保健医療総合センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センターに定期受診中のCKDステージ2以上のCAKUT患児の尿を集め、検討する事にした（詳細は本報告書研究協力者濱田陸及び実施計画書）。

保存用検体を東京都立小児総合医療センターで自然解凍し以下を測定した。

① 試験紙法尿中蛋白/クレアチニン比 (マルチスティックPRO 10LS® SI MENS)

② 試験紙法尿中アルブミン/クレアチニン比(クリニテックミクロアルブ・クレアチニンテスト® SIEMNS)

③ 尿中アルブミン (免疫比濁法 SRL), 尿中クレアチニン (酵素法 SRL), α 1-マイクログロブリン (ラテックス凝集免疫法 SRL)

各検査のカットオフ：

尿蛋白定性：±以上，尿中蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr以上，尿中 β 2マイクログロブリン/クレアチニン比 0.34 μ g/mg Cr以上，尿中アルブミン/クレアチニン比 30 mg/gCr とし，各々の検査異常陽性率を算出する。

3. 尿中 BM 濾紙法の検討

測定法はシーメンス製ELISA法B 2 MG 測定キットによる、ろ紙中BMの定量（同時にクレアチンの定量も行う）

実施方法：

a) 事業計画書を策定し日本大学板橋病院の院内倫理委員会および東京都予防医学協会の倫理委員会を通した。

b)対象を板橋区の3歳児2,000～3,000名とする。ろ紙と東京都予防医学協会への返信用封筒ならびに検査主旨の説明文書を準備し、板橋区の保健所に配布し、保健所から3歳児の家庭に検尿用の容器を送る際に同封してもらった。そしてご家庭で採尿をする際に尿の一部をろ紙に浸してもら

い乾燥したものを東京都予防医学協会に返送した。

異常値に対する対応：異常値が出る頻度は3,000名に1名程度と予想されるが、検査値が異常を示した者には異常値のデータと解説の文書、そして受診医療機関名（日本大学板橋病院、帝京大学病院）を記載し主治医宛ての紹介文書（東京都予防医学協会へ最終診断名を返信するよう記載）も同封して返信した。

4. 4ヶ月健診腎超音波の検討

昨年度の厚生労働科学特別研究事業(H24-特別-指定-016)において、4ヶ月健診腎超音波のスクリーニング指標が示された。腹臥位にて、腎長径 \cdot 2.5SD 値42.0mm未満、左右差99パーセンタイル8mm以上、水腎症SFU3度以上（明らかなあるいは変動する拡張腎杯を有するSFU2度を含む）、腎超音波輝度の異常、腎盂粘膜肥厚、上部尿管拡張、嚢胞・腫瘍、一側腎欠損、背臥位にて、膀胱形態・壁の異常、膀胱後面の尿管拡張の有無が指標とされた。

千葉県山武市では、すべての3～4ヶ月児の乳児健診が、毎月1回さんむ医療センターを健診会場として施行されている。同地区をモデル地区として、介入試験による研究計画「山武市乳児健診（3～4ヶ月児）腎超音波の先天性腎尿路異常早期発見における有用性の検討」を作成し（詳細は本報告書松村研究協力者及び実施計画書）、上記のスクリーニング基準にしたがって、2013年10月8日より腎超音波健診を開始した。

スクリーニング陽性者をさんむ医療センター小児外科に紹介した。スクリーニング陽性者における推奨する精査項目として、全例に尿一般沈渣・P/C, BM/Cを施行、腎長径 \cdot 2.5SD未満、左右差99パーセンタイル以上、水腎症SFU3度以上、一側腎欠損症例に血液検査施行し、血清Cr 0.27mg/dl (97.5パーセンタイル)・

cys-C1.26mg/L (97.5 パーセントイル) 以上を異常とした。腎長径・2.5SD 未満、左右差 99 パーセントイル以上、水腎症 SFU3 度以上、一側腎欠損症例等に膀胱造影の適応、腎シンチの適宜施行を推奨した。

5. 新生児濾紙血によるクレアチニン測定

あいち小児保健医療総合センター腎臓科に入院した児 100 例を対象とし、対象者の採血時に 0.1mL 追加採取し、タンデムマスと同様の手法でクレアチニンを抽出し、LC MS/MS で定量する。年齢、性別、身長、体重、血清クレアチニン値、ヘマトクリットを登録票に記載する。男女、年齢、疾患問わず計 100 検体を採取し、血清クレアチニン値と濾紙クレアチニン値の相関を評価する。

6. CAKUT 早期介入のエビデンス：

文献検索システム (PubMed および医中誌 Web) を用いて検索を行った。

C. 研究結果

1. 3歳児健診の検尿の標準化モデル

1) 静岡では3地区とも、3歳児集団健診の受診率は高く、また現在までの検尿陽性者数や有所見の内訳データが揃っていた。しかし、その後の有所見者の対応とフォローは様々であった。

今回、それぞれの地区への医師会、保健センター、行政に対し、3歳児健診の検尿の見直しに至った経緯、3歳児健診の検尿の意義、今回の検診の流れ(フォローチャート)を説明し、質疑応答と実施の課題を検討した(図3,4)。

①一次検尿

陽性基準で尿蛋白(±)に対して同意を得られた。しかし、同時に尿潜血・尿糖も慣例的に施行され、尿蛋白のみの検尿には反対意見も多く、陽性基準として尿蛋白に加え、尿潜血・尿糖も施行することとした。

②二次検尿

現況でも2回目を実施している保健センターにおいては、ご家族からのご不満も

ないことから、二次検尿実施は家族の負担上の問題はないと考えられた。しかし、尿蛋白(+)以上を陽性としていた地区では二次検尿数が増加することも予想され、検査する現場負担増の有無につき、現行と今回のシステムでの二次検尿数を比較検討する予定である。

③かかりつけ医への受診とフォロー状況の把握

今回、三次検診用紙を統一化し、二次検尿陽性者に対して保健センターより保護者にお渡しして医療機関受診時に記載していただくこと、そしてその結果を行政・保健センター側が回収し、フォロー状況を把握するシステムとした。現況でも、受療券の返送や紹介状返信という方法で受診状況取られており、情報の把握には個人情報には十分留意されていたが、情報の扱いにはさらなる徹底を周知するとして同意された。

検査として、尿蛋白陽性者に尿蛋白、尿クレアチニン、尿 β_2 ミクログロブリンを必須検査として行うこととなり、費用増に対する質疑がなされ、今後の検討課題とした。また文書料に対する問題点も検討課題となった。

④かかりつけ医での三次検診

検査を最低限とし、紹介基準・今後のフォローも1ページ内に見やすくするため、A4サイズ1枚の報告書とした。かかりつけ医が必ずしも小児科医とは限らず、また長い解説は読まれないか紛失してしまう可能性があることから、A4の報告書の裏に簡潔に必要な事項を記載した。

検査は、尿検査を必須としたが、血液検査、血圧測定は小児科医でないと困難であることを考慮して任意とした。尿検査も、腎領域では一般的な尿蛋白定量、尿クレアチニン、尿BM測定は、まだかかりつけ医には一般的な検査項目ではなく、さらにそれぞれの単位も異なることから、どの程度指定の検査・紹介基準に準じたフォローが