

- dizygotic twin. *Pediatrics*. 2014;133:e1097-1100
3. Takita J, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. *Cancer Sci*. 2014 ; 105:258-64.
  4. Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*. 2014;74:2742-9.
  5. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishizuka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm modulates platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney Int*. 2014;86:548-57.
  6. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1553-60.
  7. Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. *Lupus*. 2014;23(14):1523-7.
  8. ○本田雅敬, 三上直朗, 石倉健司. 小児 CKD の診断と治療 *日本医師会雑誌*. 2015 143(11) : 2355-2359
  9. 新井田麻美, 幡谷浩史, 本田雅敬 自動血圧計を用いた小児高血圧治療の基準値に関する検討 *日本腎臓学会誌*. 2015 ; 57 (1) : 262-269
  10. ○本田雅敬 3歳児検尿の新しいシステムの構築 *小児保健研究*. 2015 ; 74 (1) : 6-11
  11. ○服部元史, 本田雅敬, 他 日本小児腎臓病学会統計調査委員会 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告 とくに透析療法に関して *透析会誌* 2014;47(2) : 167-174
  12. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 878-884
  13. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol* , 2014: 18: 939-943
  14. CS Joint working Group, Saji T, Echizen H, Fukushima N, Hamaoka K, Hayashi M, Honda M, Ishikawa S, Matsuura H, Murakami T, Nakagawa M, Nakanishi T, Niwa K, Ogawa S, Okada T, Sumitomo N, Suzuki Y, Taki M, Yoda H. Guideline for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases(JCS 2012)-Digest Version-Circulation Journal. 2014, 78(2): 507-533
  15. Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Noda E, Miura M, Ando T, Honda M. Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014, 29 : p 2165-2171

16. O Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2014, (in press)
17. Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2014, (in press)
18. Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. Clin Exp Nephrol. 2014, (in press)
19. O Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Iijima K, Honda M Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol. 2014, (in press)
20. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. Kidney Int. 2014, Jul 23 ahead of print
21. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2014; 384(9950):1273-81
22. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(2):271-8
23. O Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(5):718-25
24. O Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(4):626-33.
25. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2014, (in press)
26. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. Nephrology (Carlton). 2014, (in press)

27. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2014, (in press)
  28. Tanaka M, Yokoi T, Ito M, Kobayashi Y, Noda E, Matsuoka K, Nishina S, Azuma N. Three cases of rhegmatogenous retinal detachment associated with regressed retinoblastoma after conservative tumor therapy. *Retin Cases Brief Rep*, 2014; 8(3): 223-226.
  29. Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;158(5): 1049-1055.
  30. Narumi Y, Nishina S, Tokimitsu M, Aoki Y, Kosaki R, Wakui K, Azuma N, Murata T, Takada F, Fukushima Y, Kosho T. Identification of a novel missense mutation of MAF in Japanese family with congenital cataract by whole exome sequencing: A clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A*, 2014;164A(5): 1272-1276.
  31. 仁科幸子. 斜視・弱視診療と両眼視機能. *眼科* 2014 ; 56(2) : 292-297.
  32. 仁科幸子. 網膜剥離術後の斜視. *眼科手術* 2014 ; 27(1) : 83-87.
  33. 仁科幸子. 3D ビジュアルファンクショントレイナー. *神経眼科* 2014 ; 31(3) : 367-369.
  34. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼の発生予防と乳児股関節健診の再構築. *小児保健研究* 2014;73(2):161-164,
  35. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼の発生予防と乳児股関節健診の再構築. *助産師* 2014;68(2):28-31
  36. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼の診断のポイントと予防一歩行開始後に診断されたり、治療に難渋しないために―. *日本産婦人科医会報* 2014;66(5)No764:8-9,
  37. ○朝貝芳美ほか. 日本小児股関節研究会乳児股関節健診あり方検討委員会報告. *日小整学会誌* 2014;23(1):223-226
- [書籍]
1. 渡邊みお, 仁科幸子 小児の診察、視反応、未熟児網膜症の診察 江口秀一郎, 編. *眼科外来処置・小手術クローズアップ*. 東京: メディカルビュー, 2014: 4-7
  2. 仁科幸子 小児の屈折・視力検査 不二門尚, 編. *眼科診療クオリファイ 22 弱視・斜視診療のスタンダード*. 東京: 中山書店, 2014: 62-69
  3. 仁科幸子 眼筋手術の基本手技 6. 直筋の手術 佐藤美保, 編. *眼手術 3 眼筋・涙器*. 東京: 文光堂, 2014: 122-127
  2. 学会発表
  1. ○岡明. なぜ今乳幼児健診か 第97回東京小児科医会学術講演会 2014.10.19 東京
  2. ○岡明. 健診から始まる発達障害へのアプローチ 第311回所沢小児科医会 2014.10.21 埼玉
  3. 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
  4. Ikeda H, Nakamura Y. Trends in incidence of childhood malignant solid tumors in Japan. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, May 24-29, 2014, Banff, Canada
  5. 池田 均: 神経芽腫: 小児外科医の立場から、日本放射線腫瘍学会課題研究2013/2014 「小児がん診療拠点化に伴う小児がん放射線治療の実態調査に基づく効率的な小児放

- 射線治療研修プログラムの構築」研究班講演会、2014. 10. 18、東京慈恵会医科大学、東京
6. 本田雅敬. 学校検尿の現状と問題点 第30回学校保健検診懇談会, 愛知, 2015年1月12日
  7. ○本田雅敬. 検尿の新しい考え方～CKDの早期発見のために～ 第51回大阪小児腎研究会, 大阪, 2015年2月12日
  8. ○本田雅敬. 学校検尿及び3歳児検尿の新たな考え方. 第117回日本小児科学会学術集会, 愛知, 2014年4月13日
  9. ○本田雅敬. 学校検尿および3歳児検尿の新たな考え方. 第10回京滋小児腎疾患症例検討会, 京都, 2014年11月29日
  10. ○Honda M. To make new concepts of urinary screening in young and school-age children. The 64th the Korean Pediatric Society, Seoul, 2014年10月24日
  11. Nishina S. Intraocular Lens Implants in Young Infants with Congenital Cataract Should Be Avoided. Invited speaker of the Symposium “Controversies in Pediatric Ophthalmology” World Ophthalmology Congress 2014, Tokyo, Japan, 2014. 4
  12. Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPOS Symposium “Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective”, APGC-ISOHK 2014, Hong Kong, 2014. 9
  13. Yagihashi M, Nishina S, Manzoku K, Shikada C, Akaike S, Ogonuki S, Uemura T, Yokoi T, Azuma N. Binocular vision in patients with congenital ocular diseases. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
  14. Yokoi T, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. Mutations of the PAX6 gene in patients with aniridia. AAPOS-JAPO-JASA Joint Meeting in Kyoto, Japan, 2014. 11
  15. Uemura T, Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Yagihashi M, Manzoku K, Akaike S, Ogonuki S, Azuma N. Surgical Outcomes of Strabismus with Microphthalmia. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
  16. Nishina S, Miki A, Wakayama A, Yagasaki T, Fujikado T. Survey of Strabismus Surgeries in Japan. XIIth meeting of the ISA in Kyoto, Japan, 2014. 12
  17. 仁科幸子, 東 範行, 岡 明. 乳幼児健診における視覚スクリーニングの全国調査. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014. 11
  18. 仁科幸子. 先天眼疾患と両眼視. シンポジウム 11 眼疾患と両眼視. 第 68 回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014. 11
  19. 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第 68 回日本臨床眼科学会インストラクションコース “やさしい神経眼科”, 神戸, 2014. 11
  20. 仁科幸子, 横井 匡, 東 範行, 小崎里華, 小崎健次郎. 小児期に裂孔原性網膜剥離をきたした Loyes-Dietz 症候群の一例. 第 58 回日本人類遺伝学会, 東京, 2014. 11
  21. ○仁科幸子. 健診における医師・視能訓練士の関わり. シンポジウム 2 健診と学校保健を考える. 第 39 回日本小児眼科学会総会, 京都, 2014. 11
  22. 仁科幸子, 萬束恭子, 鹿田千尋, 赤池祥子, 越後貫滋子. ORTe による小児の検査. ランチョンセミナー3 “日本初の次世代両眼視機能検査・訓練装置 ORTe” 第 70 回日本弱視斜視学会総会, 京都, 2014. 11
  23. 仁科幸子. 小児の眼疾患. 川崎市医師会 学校医部会 学術講演会, 川崎, 2014. 5
  24. 仁科幸子. 小児の斜視 手術方針の立て方. AOS 愛宕眼科手術フォーラム 2014 SPRING, 東京, 2014. 5
  25. 仁科幸子. 先天眼疾患の診断と管理. 平成 26 年度中国四国講習会, 岡山, 2014. 7
  26. 仁科幸子. 小児眼科の知識整理. 眼科臨床実践講座 2014, 東京, 2014. 8
  27. 仁科幸子. 乳幼児・小児の眼鏡処方. 2014 眼光学チュートリアルセミナー, 東京, 2014. 8
  28. 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患～どうスクリーニングするか. 第 50 回調布小児科医会研修会, 調布, 2014. 9
  29. 仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第 15 回 HOT, 東京, 2014. 10
  30. 仁科幸子. 小児の斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会, 東京, 2014. 11
  31. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼検診の現状と対策について 第 112 回信州整形外科懇

談会

32. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼—検診の諸問題と治療法の選択 指定発言 乳児股関節健診の再構築—日本小児股関節研究会乳児股関節健診のあり方検討委員会報告—第24回日本小児整形外科学会
33. ○朝貝芳美、大谷卓也、北純、薩摩眞一、品田良之、服部義、二見徹乳児股関節健診の再構築第 87 回日本整形外科学会学術総会
34. ○朝貝芳美. 小児整形疾患 乳児股関節健診の再構築 第 26 回日本整形外科超音波学会

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表 2 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	123	2	121	2752.4
1981	109	1	108	2760.3
1982	137	4	133	2725.4
1983	151	8	143	2690.7
1984	138	12	126	2650.4
1985	146	32	114	2604.2
1986	165	39	126	2543.4
1987	152	49	103	2475.3
1988	213	88	125	2398.5
1989	187	94	93	2320.1
1990	197	109	88	2254.4
1991	247	141	106	2190.4
1992	246	126	120	2136.4
1993	221	142	79	2084.1
1994	299	218	81	2041.5
1995	245	153	92	2003.3
1996	260	169	91	1968.6
1997	268	164	104	1936.6
1998	221	147	74	1905.9
1999	218	141	77	1874.2
2000	221	143	78	1850.5
2001	218	144	74	1828.3
2002	255	179	76	1810.2
2003	225	152	73	1790.5
2004	112	29	83	1773.4
2005	78	7	71	1758.5
2006	93	9	84	1743.5
2007	97	3	94	1729.3
2008	112	4	108	1717.6
2009	99	3	96	1701.1
2010	90	1	89	1683.9
2011	79	0	79	1670.4
2012	89	1	88	1654.8

\*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 3 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	0.5137
2005	0.4038	
2006	0.4818	
2007	0.5436	
2008	0.6288	
2009	0.5643	
2010	0.5285	
2011	0.4729	
2012	0.5318	

\*1971 年-1979 年と 1980 年-1987 年の平均、および 1996 年-2003 年と 2004 年-2012 年の平均の間には有意な差を認める（それぞれ  $p=0.005$ 、 $p=0.021$ ）。

表 6 各項目（尿中蛋白クレアチニン比、アルブミンクレアチニン比、 $\beta 2$  ミクログロブリンクレアチニン比、 $\alpha 1$  ミクログロブリンクレアチニン比）の各学年での基準値（LMS 法）および実際の陽性率

検査項目	年齢、学年群	実測値から算出した 97.5%tile	LMS 法から算出した 97.5%tile	LMS 法に基づいた 実側例での陽性率
蛋白クレアチニン 比 (g/gCr)	3 歳	0.148	0.166	2.20%
	4 歳	0.128	0.143	2.40%
	5 歳	0.103	0.105	2.86%
	小学校 1 年生	0.146	0.143	3.81%
	小学校 2 年生	0.111	0.119	2.50%
	小学校 3 年生	0.093	0.099	0.92%
	小学校 4 年生	0.081	0.094	0.80%
	小学校 5 年生	0.131	0.135	2.73%
	小学校 6 年生	0.087	0.085	4.39%
	中学校 1 年生	0.089	0.100	0.94%
	中学校 2 年生	0.125	0.115	3.64%
	中学校 3 年生	0.121	0.093	3.36%
	高校 1 年生	0.095	0.108	1.92%
	高校 2 年生	0.061	0.061	2.73%
	高校 3 年生	0.256	0.139	3.42%
アルブミンクレアチ ニン比 (mg/gCr)	3 歳	37.5	38.8	2.22%
	4 歳	36.5	48.4	1.61%
	5 歳	25.7	30.6	1.92%
	小学校 1 年生	42.8	38.2	2.86%
	小学校 2 年生	36.3	35.2	4.17%
	小学校 3 年生	24.5	24.0	2.75%
	小学校 4 年生	34.1	34.0	3.20%
	小学校 5 年生	38.9	50.9	1.82%
	小学校 6 年生	26.3	23.3	4.39%
	中学校 1 年生	30.6	27.2	3.77%
	中学校 2 年生	51.5	46.4	4.55%
	中学校 3 年生	31.6	23.2	3.36%
	高校 1 年生	34.2	35.4	2.88%
	高校 2 年生	20.0	20.6	2.73%
	高校 3 年生	26.1	31.5	2.56%
$\beta 2$ ミクログロブリン クレアチニン比 ( $\mu$ g/mgCr)	3 歳	0.605	0.532	5.19%
	4 歳	0.361	0.375	2.42%
	5 歳	0.342	0.359	1.92%
	小学校 1 年生	0.28	0.307	2.86%
	小学校 2 年生	0.401	0.361	3.33%
	小学校 3 年生	0.288	0.306	1.83%
	小学校 4 年生	0.276	0.262	4.00%

	小学校 5 年生	0.366	0.278	5.45%
	小学校 6 年生	0.373	0.415	2.63%
	中学校 1 年生	0.385	0.353	4.72%
	中学校 2 年生	0.382	0.295	4.55%
	中学校 3 年生	0.279	0.253	3.36%
	高校 1 年生	0.217	0.204	3.85%
	高校 2 年生	0.181	0.172	3.64%
	高校 3 年生	0.184	0.157	4.27%
<b>α1 ミクログロブリン クレアチニン比</b> (μg/mgCr)	3 歳	6.08	6.22	2.96%
	4 歳	4.15	4.70	2.42%
	5 歳	4.54	5.26	1.92%
	小学校 1 年生	3.57	3.51	3.81%
	小学校 2 年生	4.07	4.37	2.50%
	小学校 3 年生	3.35	3.76	1.83%
	小学校 4 年生	2.97	3.15	0.80%
	小学校 5 年生	3.78	3.88	1.82%
	小学校 6 年生	4.38	4.50	2.63%
	中学校 1 年生	3.85	4.71	0.94%
	中学校 2 年生	3.85	4.05	2.73%
	中学校 3 年生	2.98	3.53	1.68%
	高校 1 年生	4.20	3.68	3.85%
	高校 2 年生	2.70	3.15	0.91%
	高校 3 年生	2.68	2.87	1.71%

表 7 新基準値での陽性率

	尿蛋白クレアチニン比 カットオフ値: 0.15	尿アルブミンクレアチニン比 カットオフ値: 30	尿 β 2ミクログロブリンクレアチニン比 カットオフ値: 0.5 (3歳)、0.35 (4歳～高3)	尿 α 1ミクログロブリンクレアチニン比 カットオフ値: 4.5 (3～5歳)、3.5 (6歳～高3)
3歳	2.96	7.41	5.93 (カットオフ0.45の場合は6.67%)	2.36
4歳	2.42	7.26	3.23	1.61
5歳	0.96	1.92	2.88	2.88
小1	2.10	4.76	1.90	6.67
小2	0.00	5.00	3.33	5.00
小3	0.00	0.92	1.83	2.75
小4	0.80	3.20	0.80	0.80
小5	1.82	7.27	3.64	3.60
小6	0.00	1.75	3.51	8.77
中1	0.94	3.77	4.72	7.55
中2	0.91	6.36	4.55	5.45
中3	1.68	3.36	1.68	1.68
高1	0.96	0.00	0.96	3.85
高2	0.00	0.91	0.91	0.91
高3	3.42	2.56	0.00	0.00

## Ⅱ. 分担研究報告

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）  
分担研究報告書

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  
効果的实施に関する研究

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

研究要旨：昨年度に引き続き、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。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、マススクリーニング休止後の2004年以降、2012年においても引き続き高値をとる傾向が確認された。また神経芽腫の特徴については、2012年の登録データにおいてもMYCN増幅例は少ない傾向が窺われ、昨年度の研究結果と併せ、予後良好神経芽腫の診断例の増加を反映している可能性が示唆された。

さらにわが国から2008年以降に欧文誌に発表された論文についても検索を行った。その結果、従来と同様、マススクリーニングが神経芽腫による死亡率を減少させるとするものと、死亡率に変化がないとする両者の報告を認めた。一方で、神経芽腫の頻度については1歳未満の非進行例が有意かつ大幅に増加し、しかもマススクリーニング発見例は無治療で経過観察し得るとの長期フォローアップの結果も示され、マススクリーニングにより神経芽腫が過剰に診断（偽陽性診断）されることがあらためて確認された。

以上より、本研究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判断され、従来のマススクリーニングを再導入することは極めて困難と結論せざるを得ないものとする。

## A. 研究目的

1985年から全国規模で実施された生後6カ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は休止となった。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スクリーニングの前向き研究（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スクリーニングが継続された。

以上のような背景から本研究では、マススクリーニング休止後の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スクリーニングの現状を調査し、今後のマススクリーニングのあるべき姿に関し適切な指針ならびに合意を得ることを目的とした。本年度は昨年度に引き続き神経芽腫の発生状況を追跡するとともに、最近、出版された論文について検討し考察を加えた。

## B. 研究方法

### 1) 神経芽腫の発生と特徴に関する検討

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のうちマススクリーニングの実施前後にわたって長期に継続実施され、かつ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。2014年に公開された同全国集計の登録データは2012年の登録データで、これを昨年度の集計結果に加えた。すわち神経芽腫登録数、マススクリーニング発見例および

非マススクリーニング発見例（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、および特に非マススクリーニ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MYCN増幅、DNA ploidyについて非マススクリーニング発見例における割合の年次変化を検討した。

### 2) わが国から欧文誌に発表されたデータの検討

研究者はすでに2008年にわが国から欧文誌に発表されたデータをマススクリーニングの効果に関して肯定的なデータと否定的なデータに分け報告した（池田 均：小児外科 40:1079-1082, 2008）（表1）。よって新たに2008年以降に欧文誌に発表されたマススクリーニングに関する論文をPubMedで検索し、その内容について本研究との関連において検討した。

（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スクリーニング事業実施自治体から公開されているデータ等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と判断した。しかしながら研究結果の誌上発表に際しては、倫理的問題のないことを確認する意味で研究者の所属施設における倫理審査の承認を得た（獨協医科大学越谷病院生命倫理委員会、承認番号 26022）。

## C. 研究結果

### 1) マススクリーニング休止後の神経芽腫の発生

表2に2012年の登録データを新たに加

えた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）を示した。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、2012年も同様の傾向である。

次に、年別の非マスキリング発見例の0-14歳の小児人口10万人当たりの登録数を表3に示した。2012年は0.5318で、2004年以降は2003年以前よりも高値を示しており、1996年-2003年と2004年-2012年の平均の間には有意な差を認めた（ $p=0.021$ , Mann-Whitney検定）。

また2012年の非マスキリング発見例におけるMYCN増幅例およびDNA diploidy/tetraploidy例の割合はそれぞれ検査を施行された症例の21.9%、77.2%であり、MYCN増幅については昨年度までと同様、2004年以降に減少する傾向が窺われた（図1）。

## 2) わが国から欧文誌に発表されたデータの検討

2008年以降、マスキリングに関連しわが国から欧文誌に発表された報告は以下のとおりである。Katanodaは1980年から2006年までの神経芽腫による死亡率を調査し、マスキリング休止以降に神経芽腫による死亡率の有意な上昇は認めないと報告している（Katanoda K, et al. J Epidemiol 19:266-270, 2009）。これに対しHisashigeはマスキリングの受検群と非受検群の後方視的比較から、受検群では神経芽腫による死亡率が有意に減少していると報告している（Hisashige A. Global J Health Sci 6:94-106, 2014）。Nishiも1歳以上の神経芽腫による死亡率がマスキリー

ング休止後に増加し、マスキリング導入前の水準に戻ったことを示唆している（Nishi M. J Tumor 1:62-65, 2013）。神経芽腫の頻度については、Hisashigeは受検群で1歳未満かつ病期の非進行例が有意に増加し、1歳から4歳の進行例が有意に減少することを報告している。すなわち、神経芽腫による死亡率がマスキリングにより減少しないとする報告と減少とする報告の両者があらためて発表されており、一方、神経芽腫の頻度については1歳未満の非進行例が有意かつ大幅（相対比4.88倍）に増加することがあらためて確認された。

また、Arakawaはマスキリング発見例を4ヵ月から184ヵ月（中央値、81ヵ月）にわたり経過観察し、退縮消失した腫瘍では再発がないこと、および腫瘍が残存した場合にも悪性化や転移の徴候はみられないことを報告している（Arakawa A, et al. J Pediatr 165:855-857, 2014）。

## D. 考察

日本小児外科学会の「小児の外科的悪性腫瘍全国集計」の検討では、昨年度の集計結果に2012年登録例のデータを加えても昨年度の結果に変化のないことを確認した。すなわち、非マスキリング発見例の対人口比はマスキリングの休止以降、高値であり、一方、神経芽腫の特徴についてはマスキリングの休止後にMYCN増幅例の割合が減少傾向にあることが窺われた。以上の現象または傾向の理由については昨年度の報告書にも記載したが、マスキリングの休止後に非マスキリング発見例の対人口比が増加していること、および病期I、II、IVSやMYCN

非増幅例の相対的頻度が増加していることを考え併せると、これは予後良好神経芽腫の診断例が増加したことを反映するものとも解釈される（平成 25 年度総括・分担研究報告書を参照）。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は臨床の現場で実感される事からである。

わが国から 2008 年以降に欧文誌に発表されたデータについては、それ以前と同様、マススクリーニングは神経芽腫による死亡率を低下させる効果があるとするものとなしとする両者が報告されており、いずれが真実かは不明と言わざるを得ない。しかし神経芽腫の頻度については、1 歳未満の非進行例が有意かつ大幅に増加し、しかもマススクリーニング発見例は無治療で経過観察し得るとの長期フォローアップの結果も示され、たとえ死亡率が減少してもマススクリーニングによる神経芽腫の過剰診断（偽陽性診断）の問題は無視し得ず、従来の形のマススクリーニングを再導入することは極めて困難と結論せざるを得ない。

今回の検討の目的は、マススクリーニングの休止から 10 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、かつ神経芽腫による死亡の実態を調査し（本研究班中村の分担研究報告書を参照）、今後のマススクリーニングの方向性が検討されるべきものとする。

## E. 結論

神経芽腫マススクリーニング休止後

の神経芽腫の発生状況について昨年度に引き続き検討を行った。神経芽腫の発生状況に関しては引き続き監視する必要があるものの、現時点ではマススクリーニ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判断した。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ikeda H, Nakamura Y. Trends in incidence of childhood malignant solid tumors in Japan: estimation based on hospital-based registration. J Pediatr Surg (in press)

### 2. 学会発表

1) Ikeda H, Nakamura Y. Trends in incidence of childhood malignant solid tumors in Japan. The 47th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, May 24-29, 2014, Banff, Canada

2) 池田 均：神経芽腫：小児外科医の立場から、日本放射線腫瘍学会課題研究 2013/2014「小児がん診療拠点化に伴う小児がん放射線治療の実態調査に基づく効率的な小児放射線治療研修プログラムの構築」研究班講演会、2014. 10. 18、東京慈恵会医科大学、東京

## H. 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

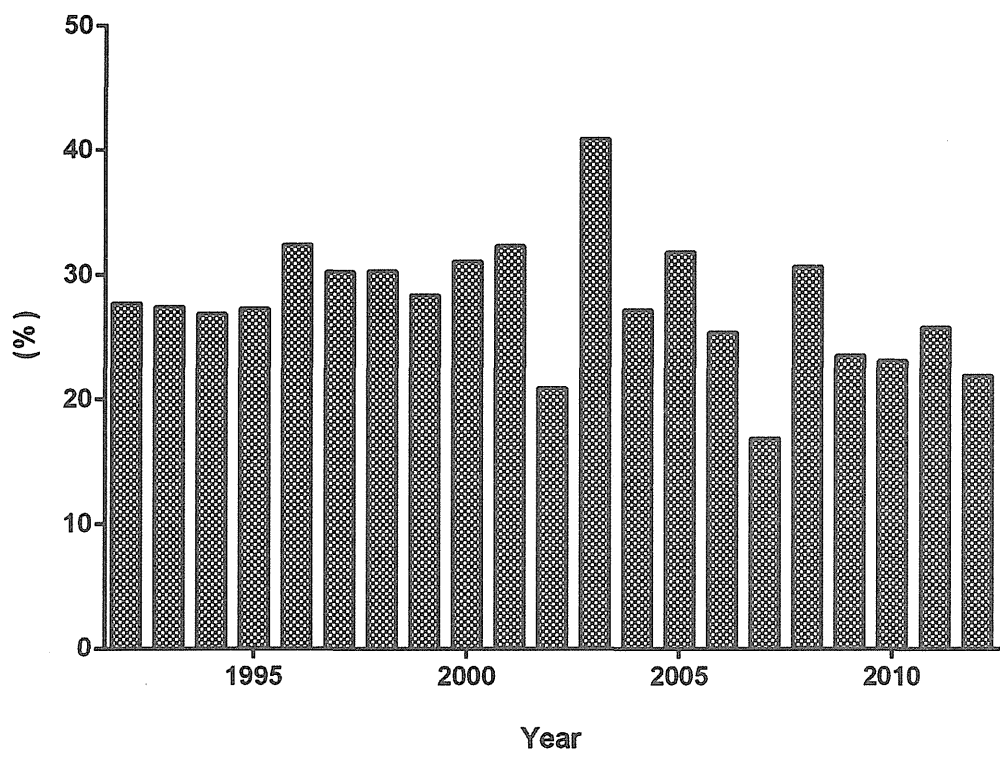


図1 非マススクリーニング発見例におけるMYCN増幅例の割合

表 1 マスクリーニングの結果

報告者	文献	解析対象		方法 <sup>2)</sup>	結果
		地域	年代 <sup>1)</sup>		
1) マスクリーニングについて肯定的なデータ					
Nishi M	Cancer 60:433-436, 1987	札幌	-1988	a	乳児例の増加、1 歳以上の減少、生存率の改善、死亡率の減少
	J Pediatr Surg 25:545-546, 1990				
	Int J Cancer, 71:552-555, 1997				
	J Exp Clin Cancer Res 21:73-78, 2002	全国	-1993	a	
Sawada T	Am J Pediatr Hematol Oncol 13:3-7, 1991	京都	-1988	a	乳児例の増加、2 歳以上の減少、生存率の改善、死亡率の減少
Hiyama	Lancet 371:1173-1180, 2008	全国	-1998	a	神経芽腫の増加、2 歳以上の減少、死亡率の減少
2) マスクリーニングについて否定的なデータ					
Bessho F	J Pediatr 119:237-241, 1991	関東甲信越	-1989	a	乳児例の増加
	Int J Cancer 67:520-522, 1996	全国	-1992	a	乳児例の増加、2, 3 歳は不変
	Acta Paediatr 88:404-406, 1999	全国	-1994	b	1 歳以上の頻度に差なし
Yamamoto K	J Clin Oncol 13:2033-2038, 1995	埼玉	-1992	a	乳児例の増加、1 歳以上は不変
	J Clin Oncol 20:1209-1214, 2002	青森他、7 県	-1991	a, b	乳児例の増加、1 歳以上は不変、死亡率も不変
Asami T	Acta Paediatr 84:1173-1176, 1995	新潟	-1994	a	頻度の増加、死亡率は不変
Suita S	J Pediatr Surg 33:1674-1678, 1998	九州	-1992	b	死亡率に差なし
	J Pediatr Surg 37:949-954, 2002	九州	-2000	a, b	頻度の増加、1 歳以上は不変、死亡率も不変
Ajiki W	Cancer Causes Control 9:631-636, 1998	大阪	-1989	a	乳児例の増加、1 歳以上は不変、死亡率も不変
Honjo S	Int J Cancer 103:538-543, 2003	大阪	-1994	a	乳児例の増加、1 歳以上は不変、死亡率も不変
Tsuchida Y	Med Pediatr Oncol 34:80-81, 2000	全国	-1996	a	1 歳以上・病期 4 の減少なし

1) 解析対象のマスクリーニング施行年の最終年のみを示す。

2) 解析方法

a: マスクリーニング開始前（対照）と開始後、または開始前と定性的および定量的方法による年代間の比較

b: マスクリーニング受検群と非受検群の比較

\* 本表はすでに小児外科 40:1079-1082, 2008 に発表している。

表 2 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	123	2	121	2752.4
1981	109	1	108	2760.3
1982	137	4	133	2725.4
1983	151	8	143	2690.7
1984	138	12	126	2650.4
1985	146	32	114	2604.2
1986	165	39	126	2543.4
1987	152	49	103	2475.3
1988	213	88	125	2398.5
1989	187	94	93	2320.1
1990	197	109	88	2254.4
1991	247	141	106	2190.4
1992	246	126	120	2136.4
1993	221	142	79	2084.1
1994	299	218	81	2041.5
1995	245	153	92	2003.3
1996	260	169	91	1968.6
1997	268	164	104	1936.6
1998	221	147	74	1905.9
1999	218	141	77	1874.2
2000	221	143	78	1850.5
2001	218	144	74	1828.3
2002	255	179	76	1810.2
2003	225	152	73	1790.5
2004	112	29	83	1773.4
2005	78	7	71	1758.5
2006	93	9	84	1743.5
2007	97	3	94	1729.3
2008	112	4	108	1717.6
2009	99	3	96	1701.1
2010	90	1	89	1683.9
2011	79	0	79	1670.4
2012	89	1	88	1654.8

\*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 3 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	0.5137
2005	0.4038	
2006	0.4818	
2007	0.5436	
2008	0.6288	
2009	0.5643	
2010	0.5285	
2011	0.4729	
2012	0.5318	

\*1971 年-1979 年と 1980 年-1987 年の平均、および 1996 年-2003 年と 2004 年-2012 年の平均の間には有意な差を認める（それぞれ  $p=0.005$ 、 $p=0.021$ ）。

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班  
分担研究報告書

人口動態統計から見た小児の神経芽腫死亡の推移（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
研究協力者：牧野伸子	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

**研究要旨：**乳児に対する神経芽腫の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、統計法33条に基づいた利用申請を行い、人口動態統計小票を用いて、神経芽腫が含まれる副腎、後腹膜、縦隔の悪性新生物の死亡動向を観察した。2009年に小児の副腎皮質悪性新生物の死亡数／死亡率の上昇が観察され得たが、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、今後の観察も必要であると判断した。

## 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腫の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、統計法 33 条に基づく利用申請に基づく人口動態統計小票を用いて検証することを目的とした。

## B. 研究方法

わが国の人口動態統計小票（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。人口動態統計小票のデータは、統計法 33 条に基づく申請により入手した。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、副腎、部位不明）、C38.1（心臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、前縦隔悪性腫瘍）、C38.2（心臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、後縦隔悪性腫瘍）、C38.3（心臓、縦隔及び胸膜の悪性新生物、縦隔）、C48.0（後腹膜及び腹膜の悪性新生物、後腹膜）、に含まれる。人口動態統計小票には上記疾患の死亡数が性別、年齢別に提示されているので、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、人口は5歳以上は5歳階級ごとなので、5～9歳、10～14歳は5分の1の数値を各年齢の人口とした。

#### (倫理面への配慮)

本研究は人口動態統計小票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631人(年平均45人)の死亡が計上されていた。男356人、女275人で性比(男/女)は1.29であった。年次別に見ると2009年が60人で最も多く、次いで2000年の57人であった。最も少なかったのは2008年の32人であり、次いで2012年の33人であった。

図1に性・年齢別の死亡数を示す。男女とも4歳にピークがあり、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年に女兒と全体で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4～18である。全年齢の観察で見られた2009年の女兒と全体の死亡数の上昇は年齢別でみると一定の傾向はない。図19～34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35～37に4歳までの神経芽腫(副腎、縦隔、後腹膜の悪性新生物)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大きな差はなかった。図38～40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。

### D. 考察

1999年から2012年までの人口動態統計小票を用いて小児の神経芽腫(副腎、縦隔、後腹膜の悪性新生物)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年の女兒と全体の死亡数の上昇については、マススクリーニ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。

### E. 結論

神経芽腫に対するマススクリーニング休止(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