

題として①年齢に応じた効果的な視覚スクリーニング法の確立・標準化（問診、チェックリスト、検査法の改良、マニュアル作成と普及）、②3歳児健診における視覚スクリーニング法の見直し（視力検査の実施法、屈折検査、両眼視機能検査の導入）③新生児～生後3ヵ月の重症眼疾患のスクリーニング（red reflex法および簡便な眼底スクリーニング法の導入）④発達障害児への対応（個別健診の体制）⑤健診体制（眼科医や視能訓練士との連携、人材の確保と研修、保護者の啓蒙、事後フォロー、等が挙げられた。

4. 2 乳幼児健診に有効な視覚スクリーニング法として、生後2週もしくは1ヵ月の時期の乳幼児健診に視覚スクリーニングを導入し、発見が遅れ予後不良となる疾患を早期発見する必要がある。問診等の再検討に加えて、視診におけるチェックポイント、固視・追視、眼位検査、red reflex法の健診に導入が有用である。また、眼科医でなくとも乳児期の眼底検査が可能となるデジタルメディカルスコープによる眼底スクリーニング検査、3歳児健康診査における実施法の標準化とマニュアル作成・普及が必要と考えられる。

両眼視機能検査の導入も、立体視の有無を判定し、早期治療が必要な弱視や恒常性斜視の発見に有用であり、フォトレフラクション法も散瞳せずに簡便に屈折スクリーニングを行える方法として今後、費用対効果について検討する必要があると考えられた。新しい拡大読書器（ONYX Deskset HD, Freedom Scientific）は、低視力児の保有視機能を鋭敏に検査する際に有用であった。

5 乳幼児健診における「育てにくさ」に寄り添う母子保健に関する研究(岡)

5. 1 育てにくさに寄り添う母子保健：「健やか親子21」に基づく母子保健を含む施策の中で、課題4「子どもの心の安らかな発達の促進と育児不安の軽減」について問題提起と新たな指標等についての提言を行った。小枝・秋山等が近年提案している「育てにくさ」の概念を適応し、従来の育児不安や育児ストレスでは把握できない児の要因、保護者の要因、親子の相互関係を含む家庭環境などが、保護者からの訴えとして把握することが可能であり、今後乳幼児健診の中で活用されるべきであることを指

摘した。乳幼児健診にて「育てにくさと感じますか？」という設問を問診票に加え、保健師による内容の把握と、健診終了後のスタッフ検討会での評価から事後指導へとつなげる流れによって、早期から適切なアドバイスや指導を行う。

5. 2 妊娠—出産—産褥—育児期を通じての育児に焦点を当てた支援について：妊娠—出産—産褥—育児期を通じての育児に焦点を当てた心の問題の観点からのケアシステムの構築として、特に特定妊婦への関わりを有効な育児支援へとつなげることが大きな課題である。母子保健、特に地域として1人の児あるいは1家族について、情報を継続的に関係部署に伝えられる体制作りが重要である。社会からの働きかけが重要な家庭においては、特定妊婦の時点での産科情報が、その後の児の育児支援に引き継がれることは極めて重要である。また乳児全戸訪問事業では、生活状況を現場で把握が可能であり、その情報をどの様にその後の育児支援に引き継ぐかについても、現時点では残された課題であり、今後担当部署を越えた連携が必要である。

5. 3 保育機関（保育所、幼稚園、認定こども園）・教育機関との連携強化と育児支援の中での役割強化：妊娠—出産—産褥—育児期を通じた育児支援の中でも、保育園あるいは幼稚園などが情報共有の一端を担うことは必須である。さらに、「育てにくさ」の視点を入れることにより、保育園や幼稚園においても、さらに広く育児支援の家庭を見出し、地域保健関係者と連携することが重要であると考えられた。

6 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニング(岡)

海外でのパルスオキシメーターによる重症新生児心疾患のスクリーニングについては、すでにメタアナリシスを含めてすでに十分な研究が実施され、その精度についての検討や実現性などについても十分なエビデンスが蓄積されている。それを踏まえて本スクリーニングは米国ではRecommended Uniform Screening Panelとして、全国的に実施が拡大してきている。

すでに米国では産婦人科新生児のスタッフ用にマニュアルが作成されており、我が国への導入は可能であると判断された。

7 乳児股関節脱臼の普遍的スクリーニング体系の再構築に関する研究（朝貝）

7. 1 関連学会、団体への周知：乳児股関節脱臼は減少し、健診や整形外科の日常診療でも扱うことが激減したが、消滅した疾患ではない。一次健診での乳児股関節脱臼のスクリーニング方法は統一されておらず、日本整形外科学会が承認したスクリーニング方法もなかった。発育性ととも発症する股関節形成不全であり、生後すぐからのおむつの当て方、扱い方などの予防が重要である。

7. 2 健診推奨項目を用いたパイロット研究：信濃医療福祉センターでのパイロット研究の結果では、脱臼・亜脱臼に関する False-negative 率は 0%であったが、約 10%の例が二次検診に紹介されることになった。今後、パイロット研究を各地で実施し、従来のスクリーニング方法との比較検討が必要である。

7. 3 二次検診を担当する整形外科医のための手引き：二次検診紹介例を診療する整形外科医に対する啓発として「整形外科医のための乳児股関節二次検診の手引き」を作成し学会の承認を得て周知を行っている。

E. 結論

1. 神経芽腫マススクリーニング休止後の発生状況については、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を示す結果は得られなかったと考えられるが、引き続き慎重に検討を行う必要がある。また、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。

2. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見については、本研究班のプロトコールによるモデル地区での運用は比較的順調であり、また要精検者を減らすことから結果的に費用も抑えることは可能で、静岡の検討では約4分の1に削減されていた。なお効果に関してはなお長期の経過観察が必要である。CAKUTの早期発見に関しては3歳でのアルブミン/Cの試験紙法の有用性は今回得られたが、疑陽性の検討が必要である。4か月児の超音波スクリーニングはCAKUTの

発見にも優れ有用であり、費用として一人当たり数千円程度と計算された。新生児血中クレアチニンのタンデムマスによるマススクリーニングは費用もほとんどかからないため、実現性が高いと思われる。今後、実現可能性とCAKUT発見の有用性の検討が必要である。さらに、今回早期介入のエビデンスについても疾患に分けて文献的に検討した。最後にすでに全都道府県担当部署や医師会にフローチャートを配布したが、その効果は様々な問い合わせからも見られている。ただし、尿中BM/Cのデータの変更が必要であり、今後その対策が必要である。

3. 効果的な聴覚スクリーニングとして、現在の指こすり等の検査は明確な基準がなく難聴の早期発見には偽陽性、偽陰性が多い。難聴の早期発見のための時期は条件詮索が可能な10か月が適切であると考えられ、簡易条件詮索反応聴力検査は所要時間約2分、検査は誰でも可能、費用は一般の音響機器（音声再生器）と音源のみであることから10か月健診での検査方法としては有意義である可能性がある。

新生児聴覚スクリーニングは受診率が十分とは言えず、一般への周知が重要である。また、母子手帳への結果記載も今後議論されることが望ましい。

4. 全国の市区町村に対し乳幼児健診における視覚スクリーニングに関するアンケート調査を実施した。重症眼疾患の早期発見のため乳幼児期の視覚スクリーニングの標準化が急務であり、実施時期や実施方法の再検討、各年齢における簡便で有効な視覚スクリーニング法のマニュアル化と普及が必要と考えられた。

年齢に応じた効果的なスクリーニング法の導入や事後処理には眼科医・視能訓練士の関与が重要と考えられ、小児科・他科と連携した効率的な健診体制を構築する必要がある。

5. 従来の虐待、あるいは要保護の概念よりも広い「育てにくさ」の視点での保護者への質問を行い、より有効な育児支援と、虐待予防が可能であると考えられる。妊娠—出産—産褥—育児期を通じた育児支援として、特定妊婦からその後の保育、教育機関までを通じた連携を行うことにより、社会として子どもを育てる環境作りが重要である。こうした視点は「健やか親子21（第二次）」の重点課題の①②として取り

上げられており、今後、地域での母子保健活動に具体的に反映させる必要がある。

6. 新生児の動脈血酸素飽和度測定による先天性心疾患のスクリーニングは、低侵襲・簡便であり、標準的方法として普及しつつある。今後、米国のマニュアルを取り入れて、我が国でも新生児が出生後に退院するまでに、早期に発見をする必要がある重症の先天性心疾患をスクリーニングする体制を作る必要がある。

7. 乳児股関節脱臼スクリーニングの一次健診の方法を統一し、整形外科医が行う二次検診さらには専門の診断治療ができる施設まで、それぞれの地域にあった診断治療のネットワークを構築する必要がある。今後、乳児股関節脱臼予防パンフレットを用いて、オムツの当て方や扱い方を周知し予防活動を行うことが重要である。乳児股関節脱臼は予防可能であり、歩行開始後に診断された例では治療に難渋する。健診を受けていながら歩行開始後まで診断されない例が増えていることの危機感を共有する必要がある。

F. 研究発表 (2013/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

1. Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A. Hyaluronic acid concentration in Fontan circulation: Correlation with hepatic function and portal vein hemodynamics. *Pediatr Cardiol* 2014;35:608-15
2. Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monozygotic 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. Kataoka M, Aimi Y, Yanagisawa R, Ono M, Oka A, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T, Gamou S. Alu-mediated nonallelic homologous and nonhomologous recombination in the BMP2 gene in heritable pulmonary arterial hypertension. *Genet Med*. 2013;15:941-7.
9. Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital

- cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease. *Int J Infect Dis.* 2013;17:e1092-7.
10. 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 臨時増刊号 2013;114 (3) :45-46,
 11. 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)
 12. ○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
 13. 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
 14. ○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
 15. ○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
 16. 本田雅敬, 他 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬 循環器病の診療と治療に関するガイドライン 2012. 2013; 167-188
 17. 本田雅敬 小児CKD患者の移行医療 日小児腎不全会誌. 2013; 33:5-9
 18. ○本田雅敬 [学校検尿 2013] 学校検尿システム堅持に向けて 学校保健との関連から 小児科臨床. 2013; 66(4) : 797-804
 19. ○石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬 小児保存期CKD患者の末期腎不全への進行の解明 : 小児CKD患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果. 日小児腎不全会誌 2013; 33: 82
 20. 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態 (2011年度調査の結果) 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 92
 21. ○服部元史, 本田雅敬他 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告 日小児腎誌, 2013;26(2) : 154-164
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. ○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)
27. 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)
 28. 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)
 29. ○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)
 30. 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
 31. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida 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
 32. 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
 33. ○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
 34. ○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.
 35. 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)
 36. 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)
 37. 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)
38. Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2013 (in press)
 39. Oyata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 872-876
 40. Onagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 877-881
 41. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17:99-105
 42. 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* (in press)
 43. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 756-762
 44. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:765-771
 45. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 2345-2355
 46. Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. *Pediatr Int*. 2013; 55: 644-646
 47. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of *BMP4* and *OTX2* genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet*. 2013; 56(1): 50-53.
 48. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(8): 1095-1096.
 49. Nakayama Y, Yokoi T, Nishina S, Okuyama M, Azuma N. Electroretinography and spectral-domain optical coherence tomography detection of retinal damage in shaken baby syndrome. *J AAPOS*. 2013; 17(4): 411-413.
 50. Morimoto N, Ogiwara H, Miyazaki O, Kitamura M, Nishina S, Nakazawa A,

- Maekawa T, Morota N. Gorham-Stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9): 1596-1600.
51. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(10): 1309-1313
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 仁科幸子, 若山曉美, 三木淳司, 内海隆, 羅錦營, 林孝雄, 臼井千恵, 大月洋, 宮田学, 佐藤美保, 三村治, 木村亜紀子, 菅澤淳, 中村桂子, 不二門尚. 3D 立体映像の視聴に関する実態調査: 多施設共同研究. *日本眼科学会雑誌* 2013; 117(12): 971-982.
56. 仁科幸子. 小児眼科手術と麻酔. *眼科手術* 2013; 26(4): 521.
57. 仁科幸子. 小児眼科の最近の話題. *日本眼科学会雑誌* 2013; 117(5): 415-417.
58. 伊藤里美, 仁科幸子. 就学前のロービジョンケア. *あたらしい眼科* 2013; 30(4): 431-435.
59. 窪野玲央, 高瀬博, 横井匡, 仁科幸子, 東範行, 望月學. 免疫抑制状態の小児に生じた水痘帯状疱疹ウイルスによる壊死性網膜炎の一例. *眼科臨床紀要* 2013; 6(7): 585-588.
60. 杉山沙織, 小川佳子, 大出尚郎, 仁科幸子, 山田昌和. 周期性内斜視術後に間欠性外斜視を呈した成人の1例. *眼科臨床紀要* 2013; 6(12): 979-982.
61. 仁科幸子. 斜視・弱視診療と両眼視機能. *眼科* 2014; 56(2): 292-297.
62. 仁科幸子. 網膜剥離術後の斜視. *眼科手術* 2014; 27(1): 83-87.
63. 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.
64. ○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,
65. ○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
66. ○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一. *日本産婦人科医会報* 2014;66(5)No764:8-9,
67. ○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. ○岡明. 乳幼児健診の意義 第1回保健師のための乳幼児健康診査技能講習会 2013.9.26 東京
4. 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
5. 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
6. Okita H, Nakazawa A, Tanaka Y, Hojo H, Okamatsu C, Takimoto T, Kamiyo 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
7. Hishiki T, Kuroda T, Tajiri T, Yoneda A, Tokiwa K, Muraji T, Sugito K, Matsumoto K, Kumagai M, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Kamiyo 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. ○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
12. ○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
13. ○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
14. ○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
15. Nishina S. Retinoblastoma vs. Retinal Dysplasia. Invited speaker of the Symposium “Difficult Problems Non-Strabismus Symposium”, AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013.7
16. Nishina S, Yokoi T, Nakayama Y, Ui M,

- Tanaka M, Azuma N. Analysis of retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. AAPOS&SNEC joint meeting, Singapore, 2013. 7
17. Nakayama Y, Tanaka M, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Structure and function of the fovea region in eyes with peripapillary staphyloma. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013. 12
 18. Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Detailed structure of optic disc pits examined by swept-source OCT. The 8th APVRS Congress, Nagoya, Japan, 2013. 12
 19. 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
 20. Nishina S. Stereopsis in congenital ocular diseases. Invited speaker of APSPSOS Symposium “Management of paediatric eye diseases: an Asia-Pacific perspective”, APGC-ISOHK 2014, Hong Kong, 2014. 9
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 仁科幸子. 診断のポイント. 第36回日本眼科手術学会 教育セミナー “未熟児網膜症の診断と治療”, 福岡, 2013. 1
 26. 仁科幸子. 小児の斜視. 第95回富山大学眼科臨床カンファレンス, 富山, 2013. 1
 27. 仁科幸子. 小児眼科診療のポイント. 第3回高知県眼科女性医師の会, 高知, 2013. 2
 28. 仁科幸子. 小児の斜視・弱視. 第1回ORCA, 名古屋, 2013. 4
 29. 横井匡、鳥山直樹、山根敬浩、中山百合、仁科幸子、東範行. Swept-source OCTによる黄斑前硝子体ポケットの形成過程の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013. 4
 30. 中山百合、横井匡、仁科幸子、奥山真紀子、東範行. Shaken Baby Syndromeにおける眼底出血好発部位の検討. 第117回日本眼科学会総会, 東京, 2013. 4
 31. 仁科幸子. 小児の斜視. 福井県眼科医会学術講演会, 福井, 2013. 5
 32. 仁科幸子、横井匡、中山百合、東範行、松岡健太郎、中澤温子. 胎生血管系遺残に網膜芽細胞腫を発症した1例. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013. 7
 33. 横井匡、中山百合、仁科幸子、東範行. 小児眼底疾患における Swept-Source OCTの有用性. 第38回日本小児眼科学会総会, 広島, 2013. 7
 34. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 東京, 2013. 7
 35. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 神戸, 2013. 7
 36. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 名古屋, 2013. 8
 37. 仁科幸子. 幼小児の前眼部診療. 日本眼科医会第66回生涯教育講座:前眼部アップデート, 福岡, 2013. 8
 38. 仁科幸子. 小児眼疾患の診かた. 第2回西濃眼科ゼミナール, 大垣, 2013. 9
 39. 仁科幸子. 小児斜視患者に対する ORTe の使用経験. 第67回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー “進化を遂げた次世代の視機能検査・訓練装置～3D Visual Function Trainer-ORTe”, 横浜, 2013. 11
 40. 仁科幸子. 小児の神経眼科. 第67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”，横浜，2013.11
41. 仁科幸子. 白内障と緑内障. 日本眼科学会専門医制度第59回講習会 プライマリ・ケア・シリーズ 55 “乳幼児の診察”，横浜，2013.11
 42. 仁科幸子. 斜視と弱視. 東京都眼科医会卒後研修会，東京，2013.11
 43. 仁科幸子. 乳幼児の前眼部診療. 平成25年度第2回滋賀県眼科医会学術集談会，大津，2013.12
 44. 仁科幸子. 小児白内障手術. 第37回日本眼科手術学会，京都，2014.1
 45. 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
 46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. ○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
 50. 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
 51. 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
 52. 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
 53. 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
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 仁科幸子. 小児の弱視斜視と両眼視. 第15回HOT，東京，2014.10
 58. 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
 59. ○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
 60. ○朝貝芳美. 先天性股関節脱臼一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
 61. ○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
 62. ○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 97.5tile	LMS 法から算出した 97.5tile	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 (μ 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%
α1 ミクログロブリンクレアチニン比 (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β2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α1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）
分担総合研究報告書

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

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い、さらにわが国から2008年以降に欧文誌に発表されたマススクリーニング関連の論文についても検索を行った。

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、有意に高値を示した。しかし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、以上は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。

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おり、診断例の大半は予後良好神経芽腫で、偽陰性例の存在も報告されている。2008年以降の論文ではマススクリーニングが1歳未満の非進行例を有意に増加させること、一方、これまでと同様、神経芽腫による死亡率は減少するとの報告と死亡率には変化がないとする両者の報告が認められた。また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。

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は今後も引き続き監視する必要があるが、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で、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「神経芽細胞腫マスキ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、マスキ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キ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キ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、マスキリーニングの休止からすでに10年近くを経過している現在、マスキリーニ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ーニングの現状等を調査し、さらに最近、出版された論文についても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

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。このうちマスキリーニ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、2015年1月現在、1971年から2012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、マスキリーニング発見例および非マスキリーニング発見例(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、および特に非マスキ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ーニング実施の現状

2013年4月現在、自治体によるマスキリーニ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 ヶ月児を対象としたマスキリーニ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。

3) 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キ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キ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キ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) マスキリーニング休止後の神経芽腫の発生

表2に年別の神経芽腫登録数、マスキリーニング発見例、非マスキリーニ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。マスキリーニングが休止された2004

年以降の年間登録数は100例前後で推移しており、2012年まで一部の自治体により自主的に継続されているマスキリーニングによる発見例がわずかながら散見される。

非マスキリーニ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表3に示した。非マスキリーニ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ーニング実施後の1990年代に至ってもほぼ一定である。しかし、マスキリーニング休止後の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年または9年で区切ってそれぞれの平均値を比較すると、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た(それぞれ $p=0.005$ 、 $P=0.021$ 、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1)。神経芽腫の病期は1985年のマスキリーニング開始後に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ーニ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

スクリーニング発見例における割合を年次変化で検討した。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年のマススクリーニング休止以降に減少する傾向が窺われた(図2)。

3) 自治体におけるマススクリーニング

2014年1月現在、札幌市においては公費によるマススクリーニングが実施されている。同事業の報告によれば、2006年4月からマススクリーニ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 49:298-303, 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、マススクリーニング受検前に発症する例があること、またマススクリーニ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。

4) わが国から欧文誌に発表されたデータの検討

2008年以降、マススクリーニ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、マススクリーニ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はマススクリーニ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スクリーニング休止後に増加し、マススクリーニ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スクリーニングにより減少しないと報告と減少する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はマススクリーニング発見例を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

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(Ikeda H, et al. J Pediatr Surg, in press)。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から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、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場所である。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。

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、マスキ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いと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、しかもマスキ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、マスキングによる神経芽腫の過剰診断(偽陽性診断)の問題は重視すべき問題である。これに対し、偽陽性例を減らす目的で実施時期を生後18ヵ月に変更し札幌市で自主的に実施されているマスキングの結果をみても、やはり発見例の大半は予後良好な神経芽腫と考えられ、一方、マスキング受検前に発症する例やマスキングで陰性と判断された後に MYCN 増幅例として発症する例(偽陰性例)があることを考えると、従来の形のマスキングの再導入あるいは実施時期を変更したマスキングの導入を検討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、マスキングの休止から10年近く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