

神経芽腫マスキリング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究

研究代表者	家原 知子	京都府立医科大学医学研究科	准教授
研究分担者	細井 創	京都府立医科大学医学研究科	教授
研究協力者	柳生 茂希	京都府立医科大学医学研究科	助教

研究要旨：乳児期神経芽腫スクリーニング休止前後での神経芽腫の罹患と死亡の実態を明らかにする目的で、スクリーニング休止後の神経芽腫の病態、罹患率や死亡率の変化についての正確な疫学研究を行うために、小児外科学会、小児血液がん学会登録、日本神経芽腫研究グループJNBSG登録を用いて疾患データベースの作成を行った。単年度の研究であったため、予後追跡ができず、統計解析には至らなかった。

A．研究目的

本研究の目的は乳児期神経芽腫スクリーニング休止前後での神経芽腫の罹患と死亡の実態を明らかにすることである。我が国の乳児を対象とした神経芽腫スクリーニングは1985年か2003年まで行われ、2003年の「神経芽細胞腫スクリーニング検査のあり方に関する検討会」において休止の条件として、「神経芽腫の罹患と死亡の正確な把握」を提示された。しかし、スクリーニング休止から12年が経過した現在においても、スクリーニング休止後の神経芽腫の病態、罹患率や死亡率の変化についての正確な疫学研究はなされていない。

休止前後のコホートにおける罹患率や死亡率の変化を解析する本疫学研究の成果報告は、乳幼児に対する健康施策にとって重要な情報となり、スクリーニングの効果のみならず乳幼児がん検診の総括となり、世界に先駆けてスクリーニングを実施した我が国の責務であると考えられる。

B．研究方法

スクリーニング休止前後のコホート解析研究を行う。スクリーニング実施中のコホートとして、1990年-1998年の9年間の出生数10,868,860人と休止後の2004-2008年出生の5年間の出生数5,446,899人を対照とする。

疾患データベースの作成：2016-2017年には神経芽腫データベースを構築する。実施中の神経芽腫登録データベースは小児外科学会、小児がん学会、院内がん登録等を用いて厚生労働省科学研究檜山班で作成したものを利用する（1,795人）。休止後のデータベースは小児外科学会登録

と小児血液がん学会登録、日本神経芽腫研究グループJNBSG登録、院内がん登録等を利用し、診療施設からの登録方式により、データセンター（成育医療センター内、小児がん登録室）にてデータベースを構築する。患者情報は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、個人情報削除された状態で収集した。

死亡調査：各疾患データベースにおいては、予後調査を行う。

統計解析：主解析はこの2つのコホートの、死亡率の比較、生存期間の比較。真の死亡率とする。副次解析として、各データベースを用いて神経芽腫病態の変化（発症年齢、病期、MYCN、病事情報など）や過剰診療数の減少を解析する。死亡個票とデータベースを比較して捕捉率を計算する。

（倫理面への配慮）

いずれの研究においても患者情報は疫学研究に関する倫理指針に基づき、個人情報は保護される。すべての疫学研究に関しては、学会内外および研究代表施設の倫理審査を経ることとする。

C．研究結果

1, 疾患データベースの作成：マス中のデータベース（1,795人）についてスクリーニングは終了している。マス後の患者情報は、個人情報が削除された状態で収集し、スクリーニング作業を行った結果、データベース全症例は3,627例で、2004年-2008年（マス後）の症例は453例であった。

2, 予後調査；マス中のデータベースの5年後予後調査に関しては終了している。マス

後の予後調査に関しては、概ね終了しているが、一部未実施である。

3. 対照コホートにおける解析を年度内にすすめる予定である。

4. 予備解析として行った結果を示す。マス後のデータベースについて、日本小児外科学会による「小児の外科的悪性腫瘍登録」で収集された登録データベースより抽出された402例を対象とした解析結果では、診断時6-11か月の患者数はマス休止後有意に減少したが、2-5歳の患者数はマス休止後有意に増加した。病期の症例はマス休止後有意に増加していた。

D. 考察

データベースの作成においては、記載内容に矛盾(データベース間、データベース内)がある例、転帰情報のない例など、種々の問題点も抽出され、実際のデータ解析に先立って、解析対象症例の確定のために多大な労力を要した。予後解析が出来ていない症例もあり、最終目的の統計解析には至らなかったが、今後進めていきたい。

予備解析では、診断時6-11か月の患者数はマス休止後有意に減少したが、2-5歳の患者数はマス休止後有意に増加した。進行症例はマス休止後有意に増加していた。以上のことから、乳児の過剰診療症例は減少したものの、進行症例はマスによって早期発見治療されていたものと考えられた。

E. 結論

マス後のデータベース作成を行った。今後予後調査を行った後に、統計解析を予定している。小児外科学会データベースを用いた予備解析では、乳児の過剰診療症例は減少したものの、進行症例はマスによって早期発見治療されていたと推定された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 家原知子. 血液・腫瘍性疾患 神経芽腫. 983-986. 小児疾患診療のための病態生理 3 改訂 第5版. 東京: 東京医学社, 2016.
- 2) 家原知子. 神経芽腫. 199-248. 小児がん診療ガイドライン 2016年版. 東京: 金原出版, 2016.
- 3) 家原知子. 小児がん. 209-216. がん治療認定医教育セミナーテキスト第10版. 東京: 一般社団法人日本がん治療認定医機構教育委員会, 2016.
- 4) Iehara T, Yagyu S, Tsuchiya K, Kuwahara Y, Miyachi M, Tajiri T, Sugimoto T, Sawada T, Hosoi H. Residual tumor in cases of intermediate-risk neuroblastoma did not influence the prognosis. *Jpn J Clin Oncol*. 46(7):661-6 2016.
- 5) Yagyu S, Iehara T, Tanaka S, Gotoh T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, London WB, Hogarty MD, Teramukai S, Nakagawara A, Hiyama E, Maris JM, Hosoi H. Serum-Based Quantification of MYCN Gene Amplification in Young Patients with Neuroblastoma: Potential Utility as a Surrogate Biomarker for Neuroblastoma. *PLoS One*. 11;11(8):e0161039 2016.
- 6) Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy. *J Pediatr Surg*. 51(12): 2074-2079 2016.

2. 学会発表

- 1) 家原知子. パネルディスカッション 小児固形がん晩期合併症と治療緩和、新戦略. 神経芽腫の残存病変に対して追加治療はどうすべきか? . 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016年12月15日~17日;東京.
- 2) 大平美紀, 上條岳彦, 瀧本哲也, 中澤温子, 松本公一, 七野浩之, 菱木知郎, 家原知子, 中村洋子, 永瀬浩喜, 米田光宏, 福島 敬, 田尻達郎, 中川原章. 国際リスク分類システムと連携した神経芽腫分子生物学的データベースの構築と高リスク神経芽腫のゲノム解析. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 2016年12月15日~17日;東京.
- 3) 田中智子, 東真弓, 若尾純子, 木村幸積, 文野誠久, 家原知子, 細井創, 酒井敏行, 田尻達郎. 神経芽腫治療における新規 MEK 阻害剤の効果

予測因子としてのリン酸化 ERK 免疫染色 . 第
58 回日本小児血液・がん学会学術集会 . 2016 年
12 月 15 日 ~ 17 日 ; 東京 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

