

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

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 家原 知子

平成29(2017)年 3月

目 次

I . 総括研究報告		
神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究	-----	1
家原知子、細井 創、柳生 茂希		
II . 分担研究報告		
1 . 神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫臨床像の変化	-----	4
米田光宏		
2 . コホート解析のデータベース構築に向けた神経芽腫患者登録システムの利用	8	
田尻達郎		
3 . 乳児神経芽腫スクリーニング効果の検証研究デザインの検討	-----	11
手良向 聡、横田 勲		
4 . データベース作成	-----	15
檜山 英三		
5 . マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況把握のためのデータベース統合	18	
瀧本 哲也		
6 . 日本神経芽腫研究グループデータ収集/死亡調査計画立案	-----	20
康 勝好		
7 . マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関するデータ収集	-----	22
木下 義晶		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	26

## 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年から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



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）  
神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究  
分担研究報告書

「分担課題名:神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫臨床像の変化」

研究分担者 氏名：米田 光宏

所属：大阪市立総合医療センター小児外科 職：部長

**研究要旨**

神経芽腫マススクリーニング（MS）の意義を明らかにするために、MS 休止後の本邦神経芽腫臨床像の変化について検討を行った。MS 休止後の A 群は、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。MS 施行中の B 群は厚生労働科学研究「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」（檜山班）で作成されたデータベースから抽出された 1,797 例を対象とした。両群間で診断時年齢別症例数と病期別症例数を比較検討した。診断時月齢 6 から 11 までの患者数は MS 休止後有意に減少したが、2 から 5 歳の患者数は MS 休止後有意に増加した。病期 Ⅰの症例は MS 休止後有意に増加し、特に診断時年齢 2 から 5 歳の Ⅰ期患者数有意に増加していた。2 から 5 歳に診断された Ⅰ期神経芽腫は高リスク神経芽腫に分類され、これらの症例は MS が行われた場合、早期発見早期治療することができ、MS による恩恵を受けた可能性があると推察された。

**A．研究目的**

神経芽腫マススクリーニング（MS）は 2003 年度を最後に休止された。その際、本来自然退縮あるいは分化して悪性腫瘍としての性質を失う神経芽腫を発見していたという、いわゆる「過剰診断」の問題が指摘された。しかしながら、MS によって早期診断され早期治療を受けたことにより、弱い治療かつ短い治療期間で治癒に至ることができたいわゆる「恩恵を受けた」症例が存在することも考えられる。そこで、MS による過剰診断例、恩恵

を受けた症例の存在を明らかにするために、登録データをもとに MS 休止前後で本邦の神経芽腫臨床像がどのように変化したかを検討した。

**B．研究方法**

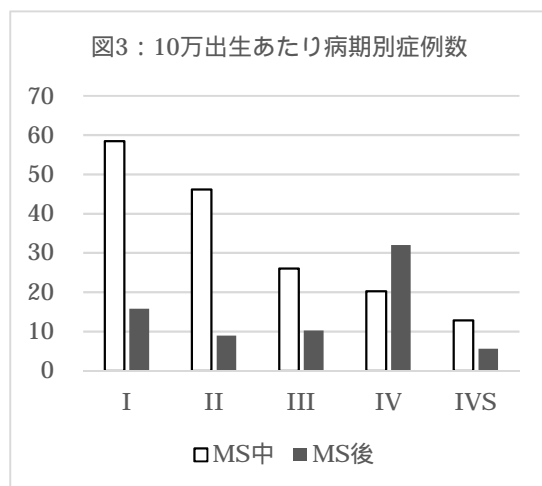
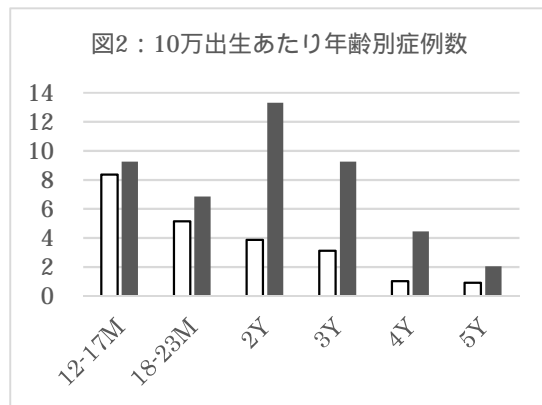
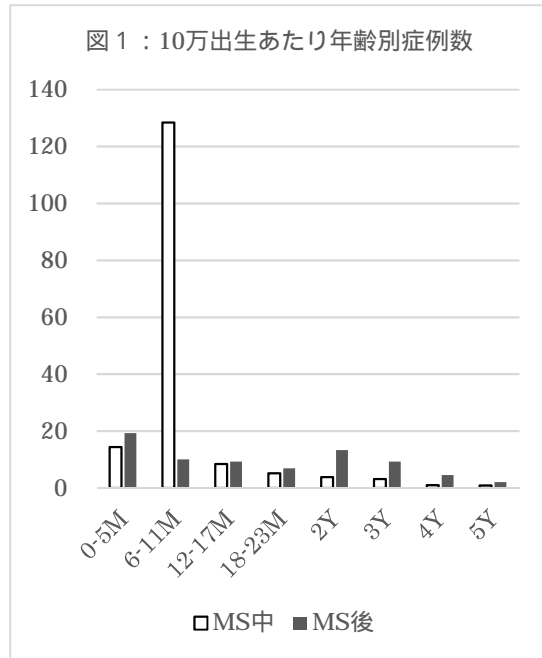
6 歳未満の神経芽腫症例が MS による影響を受けたと仮定し、6 歳未満発症の神経芽腫症例を 2 群に分けて検討した。A 群は MS 休止後に診断された 402 症例で、日本小児外科学会による「小児の外科的悪性腫瘍登録」で収集されたデータベー

スより 2005 年から 2009 年までに登録され、かつ 2005 年から 2009 年に出生した神経芽腫症例（神経節腫を除く）を抽出した。B 群は MS 施行中の 1990 年から 1998 年に診断され、かつ 1990 年から 1998 年に出生した神経節腫を除く神経芽腫 1,797 例で、厚生労働科学研究「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」(檜山班) データより抽出した。診断時年齢および病期ごとの症例数を 2 群間で比較した。病期は最新の INRG、その前の INSS 病期分類ではなく、1990 年頃に採用されていた日本小児外科学会病期分類を使用した。なお症例数は各年代の出生数で補正し、すべて 10 万出生あたりの症例数として記載した。

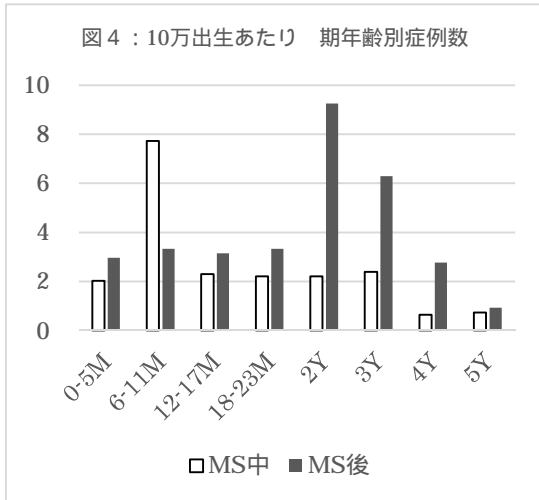
(倫理面への配慮) すべてのデータは連結不可能匿名化されており倫理面への配慮がなされている。

### C . 研究結果

診断時月齢 6 から 11 までの患者数は、A 群 9.99、B 群 128.53 と MS 休止後有意に減少した。診断時年齢 2 から 5 歳の患者数は、A 群 27.01、B 群 8.00 と MS 休止後有意に増加した。病期 の症例数は A 群 32.00、B 群 20.24 と MS 休止後有意に増加した。病期 の症例において、診断時月齢 6 から 11 までの患者数は、A 群 3.33、B 群 7.73 と MS 休止後有意に減少し、診断時年齢 2 から 5 歳の患者数は、A 群 18.31、B 群 5.24 と MS 休止後有意に増加した。







#### D. 考察

MS 休止後、月齢 6 から 11 までの乳児神経芽腫症例は著減した。減少した症例の多くは MS による過剰診断例と考えられる。一方、2 から 5 歳の患者数、特に

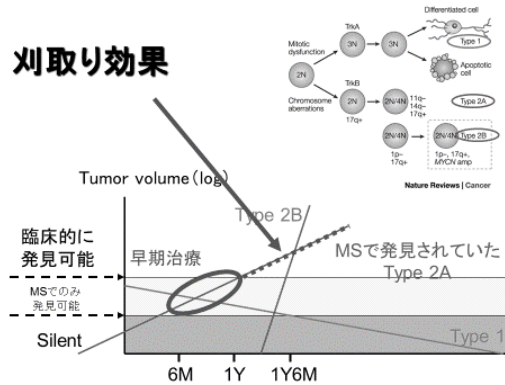
期の患者数が増加していることが観察された。これは MS により発見された神経芽腫のうち一部の症例は、増大転移する前に治療を行うことができ、より侵襲の低い治療により救命されていた可能性を示唆している。

2 歳以上で診断され遠隔転移を有する神経芽腫は、腫瘍のバイオロジーに関係なく「高リスク群」に分類される。高リスク神経芽腫の生存率は未だに 50% に達していないことを考慮すると、増加分の多くは MS が施行されていた場合恩恵を受けていた可能性がある。これは檜山班より MS 開始前と開始後の神経芽腫死亡率が 10 万出生あたり 5.38 から 2.83 に減少したと報告された現象と整合性のある観察結果である。

この観察結果を説明する仮説として、将来増大転移を生じる可能性がある神経芽腫が MS により早期に「刈り取られていた」と推測することができる。MS によって刈り取られる神経芽腫は、MYCN 増幅と

いった高悪性度の腫瘍ではなく、Brodeur が提唱する type 2A といった生物学的に中間のリスクの腫瘍が MS による「刈り取り効果」を示すのではないかと考えられた。

#### 刈り取り効果



#### E. 結論

MS 休止後 2 から 5 歳に診断された期神経芽腫が増加しており、これらの症例は MS が行われた場合、早期発見早期治療することができ、MS による恩恵を受けた可能性があるかと推察された。

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) [Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H \(2016\) Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis?, \*Pediatr Surg Int\*, 32: 209-214](#)

2) [Yoneda A, Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Usui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H \(2016\) Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized](#)

Neuroblastoma?, Eur J Pediatr Surg, 26:  
117-122

## 2 . 学会発表

Yoneda A, Tajiri T, Hiyama E, Iehara T,  
Hishiki T, Kinoshita Y, Yonekura T,  
Yokota I, Teramukai S. Incidence of stage  
IV neuroblastoma patients 2-5 years of  
age was increased after the cessation of  
mass screening in Japan, Advances in  
Neuroblastoma Research 2016, 19<sup>th</sup>-23<sup>rd</sup>  
June, 2016 (Cairns, Australia)

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

特記事項なし。

神経芽腫マスキング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究  
分担研究報告書

「分担課題名：コホート解析のデータベース構築に向けた  
神経芽腫患者登録システムの利用」

研究分担者 氏名：田尻 達郎 所属：京都府立医科大学 職：教授

**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ことを最終目的としたコホート解析のデータベース構築に向けた神経芽腫患者登録システムの利用のインフラ整備を行った。

**A．研究目的**

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を最終目的としたコホート解析のデータベース構築に向けた神経芽腫患者登録システムの利用のインフラ整備。

**B．研究方法**

乳児期神経芽腫スクリーニング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檜山班で作成したものを利用する。檜山班データベースにおける 1990 年-1998 年の神経芽腫症例は 1,795 人である。休止後のデータベースは小児外科学会登録、日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 登録を利用し、診療施設からの登録方式による休止後神経芽腫登録データベースを構築するため、各所の倫理面への配慮を行なった。

**C．研究結果**

**D．考察**

**E．結論**

研究代表者所属施設である京都府立医科大学における IRB による承認を得て、小児外科学会悪性腫瘍登録データベース利用に関して小児外科学会の悪性腫瘍委員会の審議ご に理事会の承諾を得た。また、

JNBSG 登録データ利用に関して、同様に JCCG 神経芽腫委員会 (JNBSG) 運営委員会の承諾を得て、コホート解析のデータベース構築を開始した。

**F．健康危険情報 該当無し**

**G．研究発表**

**1．論文発表**

1. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatric Surgery International*. 2016, 32,909-914.
2. 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*. 2016, 51, 2074-79.
3. Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN

- mouse model of neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2016, 51, 2068-73.
4. 田尻達郎. 神経芽腫 今日の治療指針 私はこう治療している 2016 Volume58 医学書院. 2016, 1424-25
  1. MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects & predicting their efficacy. 【oral】Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  2. Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience. 【poster】Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  3. A clinical trial of low-dose mTOR inhibitor therapy for the treatment of children with refractory lymphatic anomaly. 【oral】Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kimura O, Ozeki M, Tajiri T. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  4. Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. 【oral】Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.
  5. Primary tumor resection after high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation is a safe and feasible option. A report from the Japanese Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Hishiki T, Yoneda A, Kuroda T, Tokiwa K, Ise K, Ono S, Kinoshita Y, Uehara S, Matsumoto K, Kumagai M, Shichino H, Soejima T, Takimoto T, Hara J, Tajiri T. Nakagawara A. *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016/6/19-23, 国外.
  6. Genomic characterization of high-risk neuroblastoma in Japan: A retrospective study of 537 cases by using updated

5. Tajiri T. Part Tumors 60 Neuroblastoma 『Operative general surgery in neonates and infants』 Springer. 2016, 365-70

## 2. 学会発表

- follow-up data based on INRG variables [Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)]. Ohira M, Kamijo T, Takimoto T, Nakazawa A, Matsumoto K, Shichino H, Hishiki T, Iehara T, Nakamura Y, Nagase H, Yoneda A, Fukushima T, Tajiri T., Nakagawara A. *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016/6/19-23, 国外.
7. Opsoclonus-myooclonus syndrome in neuroblastoma: A report from the Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Iehara T, Yoneda A, Takama Y, Arakawa Y, Koh K, Yagyu S, Hosoi H, Tajiri T., Nakagawara A: *Advances in Neuroblastoma Research (ANR)*, 2016/6/19-23, 国外.
  8. Perioperative management and surgical intervention for retroperitoneal teratomas in children. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. 【oral】 48<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.
  9. Delayed local treatment for high risk neuroblastoma - from the Japan neuroblastoma study group trial. Yoneda A, Tajiri T. Hishiki T: [Multidisciplinary team “IPSO-PROS-SIOP” symposium]. 48<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 2016/10/19-22, 国外.
  10. A phase II study of bold delayed local control strategy in children with high risk neuroblastoma: Japan neuroblastoma study group (JN-H-11) trial. Shichino H, Mugishima H, Matsumoto K, Hishiki T, Iehara T, Yoneda A, Soejima T, Takimoto T, Takahashi H, Teramukai S, Kamijo T, Nakazawa A, Fukushima T, Hosoi H, Tajiri T., Nakagawara A. 48<sup>th</sup> Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 2016/10/19-22, 国外.
  11. Retroperitoneal teratomas in children: still challenging for surgeons. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. 【oral】 40<sup>th</sup> World Congress of the International College of Surgeons,

- 2016/10/24-26 国内.
12. JNK-STAT3 pathway in neuroblastoma. Higashi M, Sakai K, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Tajiri T, 【poster】40<sup>th</sup> World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
  13. Immunohistochemical staining of phosphorylated-ERK as a predictor of therapeutic effects of MEK inhibitors on neuroblastoma. 【poster】Tanaka T, Higashi M, Wakao J, Kimura K Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, Tajiri T, 40<sup>th</sup> World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
  14. Surgical strategy of pediatric epithelial ovarian tumors. 【oral】Maniwa J, Fumino S, Tanaka T, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Iehara T, Hosoi H, Tajiri T, 40<sup>th</sup> World Congress of the International College of Surgeons, 2016/10/24-26 国内.
  15. Progress of clinical study group for neuroblastoma in Japan -from JNBSG to JCCG neuroblastoma committee- 【Key note lecture】Tajiri T, 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, 2016 May 24-26; Fukuoka, 国内.
  16. 本邦神経芽腫治療の現状と今後【特別講演】. 田尻達郎: 第 11 回大分血液・腫瘍セミナー 2016/3/10, 国内.
  17. 神経芽腫マススクリーニング休止後の再評価【シンポジウム】小児の臨床現場からみた現在の保健・医療制度の問題点. 田尻達郎: 第 12 回日本小児医療政策研究会 2016/3/19, 国内.
  18. 神経芽腫の治療の現状と将来【特別講演】. 田尻達郎: 第 27 回群馬小児がん研究会 2016/8/26, 国内.
  19. 田尻達郎: 本邦における神経芽腫治療の現状～外科療法を中心に～【特別講演】. 鹿児島大学小児がん講演会 2016/11/25, 国内.
  20. 田尻達郎: 神経芽腫研究の進歩と今後【特別講演】. 神戸大学大学院特別講義 2016/12/9, 国内.
  21. 木村幸積, 岸田綱郎, 東 真弓, 若尾純子, 田中智子, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎: 脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた神経芽腫に対する新規細胞療法の開発【ワークショップ; 小児外科領域における幹細胞研究】. 第 116 回日本外科学会定期学術集会 2016/4/16, 国内.
  22. 田中智子, 東 真弓, 木村幸積, 若尾純子, 文野誠久, 家原知子, 細井 創, 酒井敏行, 田尻達郎: MEK 阻害剤の神経芽腫に対する in-vitro 治療効果検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24 国内.
  23. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫細胞株における JNK 阻害の抗腫瘍効果の解析. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/24, 国内.
  24. 木村幸積, 岸田綱郎, 若尾純子, 田中智子, 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 松田 修, 田尻達郎: ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞による神経芽腫モデルマウスを用いた homing 効果および抗腫瘍効果の検討. 第 53 回日本小児外科学会学術集会 2016/5/26, 国内.
  25. 東 真弓, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫治療ターゲットとしての JNK-STAT3 経路の解析. 第 75 回日本癌学会学術総会 2016/10/7, 国内.
  26. 東 真弓, 坂井宏平, 文野誠久, 青井重善, 古川泰三, 家原知子, 細井 創, 田尻達郎: ノンハイリスク群局所神経芽腫に対して臓器機能温存手術を施行した 3 例. 第 36 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会 2016/10/27, 国内.
  27. 馬庭淳之介, 木村幸積, 文野誠久, 東 真弓, 田尻達郎: 神経芽腫への hMSCs による homing 効果の検討. 第 23 回神経芽腫研究会 2016/10/29, 国内.
  28. 東 真弓, 田中智子, 木村幸積, 文野誠久, 田尻達郎: 神経芽腫における JNK-STAT3 経路阻害効果の解析. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15, 国内.
  29. 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 2016/12/15, 国内.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
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

## 神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究 分担研究報告書

### 「分担課題名 乳児神経芽腫スクリーニング効果の検証研究デザインの検討」

研究分担者 手良向 聡 京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学 教授  
研究協力者 横田 勲 京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学 助教

#### 研究要旨

本研究では、マススクリーニング休止前後の死亡率、罹患率を比較する研究デザインおよびデータ収集方法を検討し、決定することを目的とした。死亡率、罹患率を検討するための評価項目として、time-to-event アウトカムに関する起算日とイベント日の定義および、追跡期間の設定の各パターンに対し、生じうるバイアスや結果の解釈を検討した。さらに、主要評価項目に対する解析を行うにあたり、検出力計算を行った。Lead-time bias を防ぐため、出生から死亡までの期間を主要評価項目とすることが決定された。検出力計算に基づき、死亡追跡年齢は 8 歳とすれば、マススクリーニング非実施期コホートに対するマススクリーニング実施期コホートの真の死亡リスク比が 1.45 倍程度である場合に検出力が 80%以上となることが判明した。これら結果を受け、生物統計学的観点から、出生から 8 歳までの死亡を追跡することが最適であると結論付けた。

#### A . 研究目的

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。休止前後における罹患率や死亡率の比較は、乳幼児に対する健康施策にとって重要な情報となり、適切な研究デザインの下、データ収集、解析を行わねばならない。

そこで本研究では、マススクリーニング休止前後の死亡率もしくは罹患率を比較する研究デザインおよびデータ収集方法を検討し、決定することを目的とした。

#### B . 研究方法

死亡率、罹患率を検討するための評価項目として、time-to-event アウトカムに関する起算日とイベント日の定義は以下のようなものが考えられた。

- 1) 発病日から死亡までの期間
  - 2) 出生日から死亡までの期間
  - 3) 出生日から発病までの期間
- 1),2)が死亡率に関する評価項目、3)が

罹患率に関する評価項目である。

これらの定義に加え、休止前後コホートを比較する上で、追跡期間を限定することも考えられた。それぞれの場合における、生じうるバイアスや結果の解釈を検討し、デザインを決定した。

さらに、主要評価項目に対する解析について、検出力計算を行い、研究対象期間を設定した。検出力を計算するにあたり、2004年から2008年出生コホートのデータを活用するという前提の下、以下の4パターンを検討した。

[1] 5歳までの発病で、発病後5年以内の死亡を追跡

[2] 5歳までの発病で、発病後5年以内の死亡を追跡

[3] 3歳までの発病で、発病後5年以内の死亡を追跡

[4] 5歳までの発病で、発病後3年以内の死亡を追跡

(倫理面への配慮)

当該分担研究は、計画を決定する理論研究であり、研究対象者へ対する倫理面への配慮に特別に関わる事項はない。また、全体の研究において、各倫理指針に配慮し、デザインを決定した。

## C. 研究結果

死亡率と定義できるアウトカムとして、Bに挙げた1),2)が考えられる。1)は比較的よく使われるアウトカムであるが、マススクリーニングの実施は受診行動に影響を与え、早期発見されやすくなる。スクリーニングを行った場合の診断日と、仮にスクリーニングを行わなかった場合の診断日に違いがあることにより導かれるlead-time bias

が生じることが判明した。それゆえに、主要評価項目は、2)にあげた誕生日から死亡までの期間にすることとした。

罹患率を検討するための3)のような評価項目については、スクリーニングによって受診行動が影響を受け、診断されやすさが変化するため、休止前後のコホート間での比較は難しいと考え、検討しないこととした。

一方、スクリーニングによる効果を検討するため、副次評価項目に、診断から死亡までの生存期間を追加した。診断された下で、予後に違いがみられるならば、それはスクリーニングによる効果として考えられる。ただし、スクリーニングでは、一般にlength-time biasという疾病の経過速度の違いによるバイアスが生じることが判明した。これは、進行の早い、重篤な患者に比べ、進行の遅い、予後の良い患者ほどスクリーニングで発見されやすいという特性に基づく。特に、神経芽腫は自然退縮がみられることから、予後の良い患者がどれほどいるかは重要な検討内容であり、スクリーニング休止前後のコホートを比較することにより、検討可能であると考えられた。

休止前後のコホートを比較する上で、死亡追跡年齢を揃える必要があることが検討された。マススクリーニング実施期間中のデータに基づく報告より、死亡時年齢の分布は一様ではなく、2~5歳前後をピークに減少することが判明した。追跡年齢の違いが死亡率の違いに影響を及ぼすことから、比較コホート間で死亡追跡年齢を揃えることとした。

死亡追跡年齢を決定するためにも、検出力計算を行った。休止後である2004年

から現在のコホート情報を活用する上で、死亡追跡年齢を延長すれば、利用できる出生年は限られる。一方で、死亡追跡年齢を短くするほど、より最近の出生年分まで利用できる。全体の研究では出生数500万人を確保できる2004年から2008年までの出生コホートを解析する下で、8歳までの死亡とするか10歳までの死亡を追跡するかの両方を検討した。ここで主要評価項目に対する解析は、発病時年齢を考慮した副次解析に用いる死亡データ以上の死亡件数を利用するため、検出力が副次解析のそれよりも常に高い。そこで、副次解析における検出力を検討することとした。1990年から1998年出生のマススクリーニング実施期コホートにおける、死亡時年齢の分布を用いて、4パターンの死亡追跡年齢を設定し、真の死亡リスク比(マススクリーニング非実施期コホートに対するマススクリーニング実施期コホート)を変化させたときの検出力を計算した。検出力の計算結果を表1に示し、検出力曲線を図1に示す。

検出力の観点から、10歳までの死亡を追跡すれば、死亡リスク比1.4倍程度の場合に、検出力はおよそ80%以上となった。8歳までの死亡を追跡すれば、死亡リスク比1.45倍程度の場合に検出力は80%以上となった。真の死亡リスク比について1.4倍と1.45倍の違いは小さく、早急な研究実施および研究結果の早期公開に向けた倫理的観点から、死亡追跡年齢は8歳とすることに決定した。

## D . 考察

表 1 死亡追跡年齢に対する検出力

死亡リスク比	パターン 1	パターン 2	パターン 3	パターン 4
--------	--------	--------	--------	--------

本研究では、全体研究のデザイン、データ収集方法の検討を行った。これら検討を実施できた理由に、疫学的観点でのスクリーニングに関する検討が先行研究にてなされた貢献が大きいと考えられる。

ヒストリカルコントロールであるスクリーニング実施期の死亡時年齢の分布が得られたために、緻密な検出力計算を行うことができたと考えられる。

## E . 結論

神経芽腫マススクリーニングの影響を比較する研究デザイン、データ収集方法の検討を行った。生物統計学的観点から、出生から 8 歳までの死亡を追跡することが最適であると結論付けられた。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

該当なし

### 2 . 学会発表

該当なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

### 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



1.10	12.0%	10.2%	10.4%	11.1%
1.15	20.4%	16.3%	16.9%	18.4%
1.20	31.7%	24.5%	25.7%	28.3%
1.25	44.6%	34.4%	36.3%	39.9%
1.30	57.9%	45.2%	47.7%	52.2%
1.35	70.0%	56.0%	59.0%	64.0%
1.40	79.9%	66.1%	69.3%	74.3%
1.45	87.4%	74.9%	78.1%	82.6%
1.50	92.6%	82.1%	85.1%	88.9%
1.55	95.9%	87.7%	90.3%	93.2%
1.60	97.9%	91.9%	94.0%	96.1%
1.65	99.0%	94.8%	96.4%	97.8%
1.70	99.5%	96.8%	97.9%	98.9%

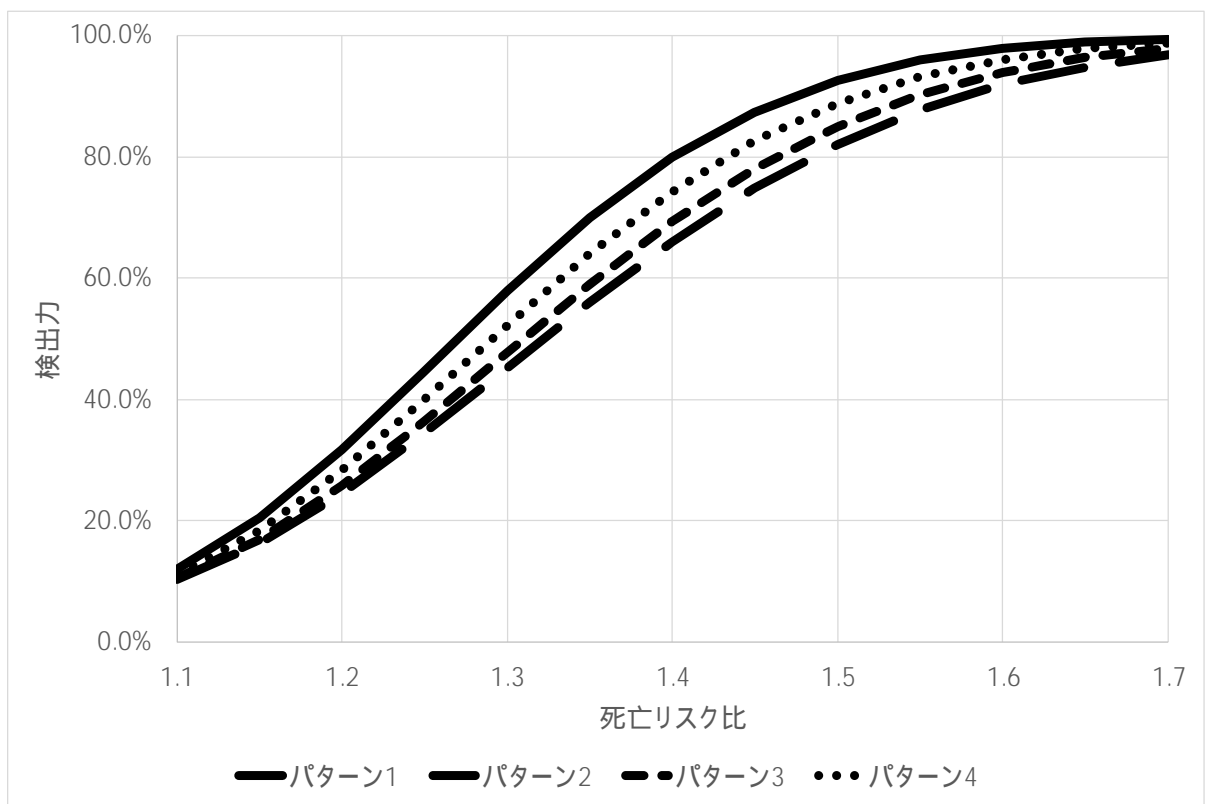


図1 検出力曲線

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）  
神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究  
分担研究報告書

「分担課題名 データベース作成」

研究分担者 檜山 英三 広島大学 自然科学研究支援開発センター 教授

**研究要旨**

厚生労働省科学研究「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」（2004-2006年、厚生労働科学研究子ども家庭総合研究事業におけるスクリーニング実施前と実施中のコホート研究の集計例のデータベースを精査し、休止後のコホートにおける神経芽腫の発症や死亡例との比較検討を行うデータベースを構築して提供した。

**A．研究目的**

乳児期の神経芽腫スクリーニング(以下、マス)は1985年に当時の厚生省において対策型の検診として6か月の乳児を対象に尿検査にて神経芽腫の検診を行う方法で開始された。しかし、海外における幾つかの比較対照試験の結果から2003年の厚生労働省における「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」において検診は休止に至った。この休止の条件の一つは「神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握」を明らかにすることであった。そこで、本研究はこの休止の条件を明らかにするために、厚生労働省の科学研究補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業によって、この神経芽腫マス実施中と休止後の「神経芽腫患者さんの数と神経芽腫によって亡くなった患者さんの数の正確な把握と変化」を明らかにするために本研究を行うために、1998年までに収集したデータベ

ースを再構築した。

**B．研究方法**

厚生労働省科学研究「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」（2004-2006年、厚生労働科学研究子ども家庭総合研究事業(以下、檜山班)におけるスクリーニング実施前と実施中のコホート研究の集計例のデータベース(Hiyama E, Iehara T, Lancet 2008)を精査し、休止後のコホートにおける神経芽腫の発症や死亡例との比較検討を行うデータベースを構築した。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては広島大学臨床研究審査委員会に提出するとともに、日本小児外科学会登録の使用についても学会に申請し、許可を得て転用した。

**C．研究結果**

以前の厚生労働科学研究で用いたデー

データベースについて再度クリーニングし、個人が特定できない形のデータベースとして構築した。このデータベースを、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会が集計しているマススクリーニング休止後のデータベースにおける神経芽腫の発症数、死亡数と比較検討することとした。

比較対象について議論したが、マス施行時は1990年から1998年産まれの子で、0歳から5歳までの期間が対象コホートとなる。このコホート内で0歳から5歳までに神経芽腫を発症した症例数(罹患数)を調査し、さらに、5年の観察期間内の死亡数を調査する(この調査では、1998年に出生した患者が5歳時に神経芽腫に罹患した場合は、最終の解析終了は2008年になる)、一方、休止後は2004年から2008年生まれで、0歳から5歳までの小児を対象コホートとして検討した。このコホート内での神経芽腫に罹患数を調査し、さらに、5年の観察期間内の死亡数を調査する(この調査を行うには、2008年に出生した患者が5歳時に神経芽腫に罹患した場合は、最終のデータ収集終了は2018年末になるため、その後の解析となる)。このため、現在では完全に把握できないため、0-3歳発症例で行うことも検討した。そこで、檜山班データベースを元に、1990-1998年のコホートで、8歳までに死亡した死亡数をコントロールとする。死亡個票から調査するにしても、5歳時に発症した症例の追跡調査が3年は必要と考え、2016年末時点でのデータが必要となる。

死亡個票であるが、かつてに檜山班コホートでは、ICD10で神経芽腫症例を絞って死亡個票の調査がされていた。

INRG データベース、日本小児外科学会データベース、小児固形腫瘍観察研究デー

タベース合計 3,627 例についてクリーニングしてデータを移行したが、転帰が記載されていないなどの問題点が多かった。

結果的に、2004-2008 年出生データベースで  $n = 1648$ 。予後が判明しているのは 487 例(29.6%)、死亡 114 例。1990-1998 年出生データベース(檜山班)データでは、 $n = 2837$ 、死亡 543 例。いずれにしても捕捉率が良くはなかった

#### D . 考察

上記結果から、対照に用いる先の檜山班のデータは、日本小児外科学会悪性腫瘍登録、日本小児がん学会神経芽腫登録、さらに乳児神経芽腫登録が使用され、これらを統一したデータベースとなっており、死亡個票のデータはこれらのデータの捕捉率にのみ使用されていた。一方、マス後のデータベースは日本小児外科学会悪性腫瘍登録、日本神経芽腫研究グループ登録例、さらに小児固形腫瘍観察研究からのデータをクリーニングして用いるが、捕捉率が悪く特に後者は時期的に見ても転帰が十分に把握できていない問題点が明らかになった。

マスの施行時と休止後の神経芽腫による死亡率のみを検討するのであれば、死亡個票の精査による比較で可能であるが、これも、ICD10 で神経芽腫というコードがないことから、副腎悪性腫瘍などのコードを複数検討することが必要で、死亡例を抽出することが必要と考えられた。厳密にするなら、檜山班のコホートも上記のように確認する必要がある。社会的な影響も大きいため、正確なデータを取ったほうが良く、檜山班コホートも再度全死亡個票を再調査したほうが良いとも考えられた。

## E . 結論

以上の結果から、現時点で、マス施行時と、マス休止後の 2 つのコホートでの神経芽腫による死亡率やその他の比較を行うために、マス施行時のデータベースを構築して提供した。この比較を行うには、まずコホートの選び方や死亡(転帰)の捕捉方法など十分に検討を行うことが必要と結論された。

## F . 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし

### 2 . 学会発表

1. Yoneda A, Tajiri T, Hiyama E, Iehara T, Hishiki T, Kinoshita Y, Yonekura T, Yokota I, Teramukai S. Incidence of stage IV neuroblastoma patients 2-5 years of age was

increased after the cessation of mass screening in Japan. Advances in Neuroblastoma Research Congress (ANR) 2016, June 19~23, 2016, Cairns Convention Centre (Queensland, Australia). (ポスター 6/21)

## 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

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）  
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  
分担研究報告書

「分担課題名 マスキリング休止後の神経芽腫発生状況把握のためのデータベース統合」

分担研究者 瀧本 哲也  
国立成育医療研究センター臨床研究開発センター  
データ管理部小児 がん登録室 室長

### 研究要旨

乳児神経芽腫を対象とするマスキリング（MS）休止後の神経芽腫症例の実態を把握し、神経芽腫MSの意義について検証する目的のもとに、日本小児外科学会の悪性腫瘍登録、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）によるINRGデータベース、および日本小児がん研究グループ（JCCG）の小児固形腫瘍観察研究の3つのデータベースの総登録症例3627例から、同一と思われる940例を除外し、残る2687例（重複が疑われる例を含む）からなる統合データベースを作成した。ただし、同一症例との判断が困難な例、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一貫した合理的な判断を行う必要があると考えられた。

### A. 研究目的

乳児神経芽腫を対象とするマスキリング（MS）は1985年に開始されたが、海外における比較対照試験の結果等をふまえ、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「神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握」等を条件として休止されている。MS休止後、一定の期間が経過したことをふまえ、日本小児外科学会や日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）等と協働し、この条件に応えるために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既存データに基づいて明らかにすることを目的としている。

### B. 研究方法

本分担研究では、MS休止後の神経芽腫症例について実態を把握するために、日本小児外科学会の悪性腫瘍登録、JNBSGによるINRGデータベース、および日本小児がん研究グループ（JCCG）の小児固形腫瘍観察研究の登録例を突合し、同一と思われる症例を除外（ただし登録情報はすべて個人情報削除された状態で収集されているため、重複例の完全なチェックは不可能）して統合データベースを構築する。

（倫理面への配慮）

統合データベース作成に用いる3つのデータベースの患者情報は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて収集され、発症月齢、病期、MYCN異常などの神経芽腫特有の病態、および転帰を含んでいるが、個人の同定につながるような情報は含まれていない。

なお本研究については、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において承認されている（平成28年6月16日、受付番号1203）。

### C. 研究結果

#### 1. 3つのデータベースの概要

統合に用いたデータベースは、日本小児外科学会悪性腫瘍登録（生年月日1988/12/25～2014/12/10、症例数：1058）、INRGデータベース（生年月日1979/3/4～2013/11/8、症例数：1918）、小児固形

腫瘍観察研究（神経芽腫）登録（生年月日1991/7/30～2016/3/23、症例数：651）で、総症例数は3627例であった。これらのデータベースから、収集項目として、施設名、性、イニシャル、生年月日、診断年月日、診断時日齢、発症年月日、発症時月齢、原発部位、転移部位、MS受検の有無、病期、病理診断（INPC）、Shimada分類、MKI、MYCN増幅、ploidy、治療内容、イベント（有無、種類、日時）、転帰（生死、最終確認日）、二次がん（有無、疾患名）を抽出して出生年月日順の一覧表を作成した。

#### 2. 重複が疑われる症例の同定と統合データベース作成

前項で作成した一覧表において、生年月日・イニシャル・性・施設名、およびJNBSG番号等が同一の例を重複例とみなして、情報を統合した。ただし、これらのどれかが異なっても（すなわち入力ミスが疑われる場合）、その他の情報（地域、Stage、発症日、死亡日など）から同一症例であることが疑われる例もあるため、総合判断で1症例1行の統合データベースを作成する方針とした。

生年月日が入力されている例は3413例でこのうち923例が重複症例と判断され、重複が疑われるが断定できない症例が88例あった。また214例で生年月日の情報がなかったが、このうち17例が重複症例と判断され、同一が疑われるが断定できない症例が47例あった。この結果、最終的な統合データベースの症例数は2687例（そのうち135例が同一の疑いあり）となった。

データベース統合作業実施の結果、明らかになった問題点として、項目やデータの取り方がデータベース間で一致しない（「発症日/診断日」「組織所見」「転移部位」「治療」等）、入力ミスが疑われる（姓・名のみが逆、性別のみ異なる等）、空欄や記載内容の矛盾（データベース間、データベース内（施設間、同一症例内））などがあった。記載内容については、できる限り医学的な口ジカルチェックを行った（転移部位と病期的一致等）。最終的なデータベースでは、同一と思われる症例の情報は統合して各収集項目について1つを選択したが、最後まで残った矛盾はそのまま残し、元

のデータも参照可能な形とした。これ以外にも、転帰情報のない症例が少なくなく、研究の目的から見て問題と考えられたが、統合データベースからの削除は行わなかった。

#### **D. 考察**

乳児期の神経芽腫MSは海外における比較対照試験の結果に基づいて2003年に休止されているが、そのことの妥当性も含めて神経芽腫MSの意義については完全に検証されているとはいえない。この点において、MS実施中と休止後の神経芽腫の罹患率と死亡率を比較する本研究の意義は大きいと考えられる。また、これは世界に先駆けて我が国で行われた神経芽腫MSの総括でもあり、その結果を広く世界に公表することは国際的な責務であるといえる。

国立成育医療研究センターは現在、JCCGの固形腫瘍データセンターとして、多施設共同臨床試験や観察研究の支援を行っており、本分担研究における作業もこのような業務の一環として実施したが、あらためて複数のデータベースの統合における困難さを実感する形となった。今後、研究班が計画している解析を実施するためには、解析対象症例

を確定する必要があるが、そのためには、どこまでの情報不備を許容するか、各項目でどの情報を採用するか、あるいは「データなし」を「(その事象が)ない・なかった」と見做すか等について、一貫した合理的な判断を行う必要がある。

またこのような意味においては、神経芽腫のMSに限らず、希少疾患である小児がんにおいて、疾患に関する情報を一元化する必要性をあらためて強調したい。

#### **E. 結論**

MS休止後の神経芽腫症例について実態を把握するために、日本小児外科学会の悪性腫瘍登録、INRGデータベース、およびJCCG小児固形腫瘍観察研究の登録例を突合し、同一と思われる症例を除外して2687例(重複が疑われる例を含む)からなる統合データベースを作成した。

#### **G. 研究発表**

該当なし

#### **H. 知的所有権の出願・登録状況**

該当なし

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）  
神経芽腫マスキリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究  
分担研究報告書

「分担課題名：日本神経芽腫研究グループデータ収集/死亡調査計画立案」

研究分担者 氏名 康勝好  
所属 埼玉県立小児医療センター  
職 血液腫瘍科科長兼部長

**研究要旨**

神経芽腫マスキリーニングの意義を科学的に明らかにするために、1.神経芽腫データベースを構築した。これは各種学会登録、日本神経芽腫研究グループ登録、院内がん登録のデータを結合することによって実施した。重複症例の同定等の細部の作業は残されているが、基本的にはデータベースとして完成するという大きな成果を得た。2.神経芽腫による死亡を正しく評価するためには死亡個票による死亡調査が最も正確である。本研究期間では死亡調査の対象、調査方法等の検討を行い、次年度以降の調査開始の準備を整えることができた。

**A．研究目的**

乳児期神経芽腫マスキリーニング休止前後での神経芽腫の死亡と罹患の実態を明らかにする。

**B．研究方法**

神経芽腫疾患データベースの作成によって症例を特定し、さらに死亡個票による調査によって神経芽腫による死亡数を正確に把握する。これらのデータの統計解析を行う。

（倫理面への配慮）

患者情報は疫学研究に関する倫理指針に基づき、個人情報保護される。すべての疫学研究に関しては学会内外、及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.神経芽腫疾患データベースを構築した。これは各種学会登録、日本神経芽腫研究グループ登録、院内がん登録のデータを結合することによ

って実施した。重複症例の同定等の細部の作業は残されているが、基本的にはデータベースとして完成するという大きな成果を得た。

2.本研究期間では死亡個票による死亡調査の対象、調査方法等の検討を行い、次年度以降の調査開始の準備を整えることができた。

**D．考察**

神経芽腫疾患データベースの完成は、マスキリーニング休止前後での神経芽腫の死亡と罹患の実態を明らかにするうえで極めて重要であり、大きな成果を得た。今後はこのデータベースをもとに様々な研究において症例の同定と解析が可能になる。

神経芽腫による死亡を正しく評価するためには死亡個票による死亡調査が最も正確である。次年度以降の実際の調査開始のための準備を整えることができたことは重要な全身であると考えられる。

**E．結論**

乳児期神経芽腫マスキリング休止前後での神経芽腫の死亡と罹患の実態を明らかにするために、神経芽腫疾患データベースの作成が完了し、また死亡個票による死亡調査の準備作業が整った。

#### **F . 健康危険情報**

なし

#### **G . 研究発表**

##### **1 . 論文発表**

1. Tanaka Y, Kawashima H, Mori M, Fujiogi M, Suzuki K, Amano H, Morita K, Arakawa Y, Koh K, Oguma E, Iwanaka T, Uchida H.: Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic

resection of abdominal neuroblastoma. *Pediatr Surg Int.* 32:845-850, 2016.

#### **2 . 学会発表**

なし

#### **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



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）  
神経芽腫マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関する研究  
分担研究報告書

「分担課題名：マススクリーニング休止後の神経芽腫発生状況に関するデータ収集」

研究分担者 木下 義晶 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 准教授

**研究要旨**

本研究は、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を目的とする。乳児期神経芽腫スクリーニング実施中の神経芽腫登録データベースは日本小児外科学会、日本小児血液がん学会、院内がん登録などを用いて檜山班で作成したものを利用する。休止後のデータベースは日本小児外科学会悪性腫瘍登録、日本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、院内がん登録などによるデータベースを構築した。それらのデータクリーニングを行い、スクリーニング休止前後の生年、発症月例、病期といった予後因子の解析、罹患率死亡率の変化などについて分析を進める予定である。

## A．研究目的

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。

## B．研究方法

乳児期神経芽腫スクリーニング実施中の神経芽腫登録データベースは日本小児外科学会、日本小児血液がん学会、院内がん登録などを用いて檜山班で作成したものを利用する。休止後のデータベースは日本小児外科学会悪性腫瘍登録、日本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、院内がん登録などによるデータベースを構築し、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解析を行う。

(倫理面への配慮)

## C．研究結果

乳児期神経芽腫スクリーニング休止後のデータベースとしてそれぞれの学会の理事会などで審議、承認を経て、日本小児外科学会悪性腫瘍登録、日本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、院内がん登録などを統合したデータベースを構築した。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收拾され、分担研究者のデータセンター内にてデータクリーニングを行っている。

## D．考察

複数の登録システムを統合したデータベースを構築した。データクリーニングが終了次第、生年、発症月例、病期といった予後因子の解析、罹患率死亡率の変化などについて分析を進める予定である。

## E．結論

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し、今後乳児期に発見、診断される神経芽腫症例に対する安全、かつ適切な治療指針を確立することをめざす。

## F．健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G．研究発表

### 1．論文発表

1. Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Maekawa A, Kinoshita Y, Nakatsura T, Iwamoto Y, Taguchi T, Oda Y, FOXM1 expression in rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutic target. *Tumour Biol.* 37(4):5213-23, 2016
2. 田口智章、宗崎良太、木下義晶、田尻達郎, 外科治療の役割と考え方 特集 小児固形がんの最新のトピックス, *小児外科*, 48(11) : 1160-1168, 2016

## 2 . 学会発表

1. 高橋良彰、宗崎良太、三好きな、松浦俊治、木下義晶、武本淳吉、考橋賢一、小田義直、田口智章, 腹腔鏡下に摘出した腸腰筋内に発生した神経筋腫の1例, 第45回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会, 平成28年2月27日, 福岡
2. 谷口直之、三好きな、宗崎良太、木下義晶、古賀友紀、高田英俊、武本淳吉、久田正昭、考橋賢一、小田義直、田口智章, 家族性大腸腺腫症(FAP)に発生したデスマイド腫瘍の1例, 第45回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会, 平成28年2月27日, 福岡
3. 増田吉朗、三好きな、木下義晶、宗崎良太、平田悠一郎、賀来典之、馬場晴久、中山秀樹、武本淳吉、考橋賢一、小田義直、田口智章, 呼吸障害を呈した乳児甲状腺奇形腫の1例, 第45回九州地区小児固形悪性腫瘍研究会, 平成28年2月27日, 福岡
4. 木下義晶, 横紋筋肉腫における外科療法の標準化, 第53回日本小児外科学会学術集会, 平成28年5月24日~26日, 福岡
5. 宗崎良太、木下義晶、林田 真、三島泰彦、飯田則利、中村晶俊、平江健二、森 博子、坂本理恵子、橋爪 誠、田口智章, 巨大肝血管腫の5例, 第53回日本小児外科学会学術集会, 平成28年5月24日~26日, 福岡
6. 武本淳吉、久田正昭、宗崎良太、木下義晶、孝橋賢一、小田義直、田口智章, Kaposiform hemangioendothelioma の症例研究, 第53回日本小児外科学会学術集会, 平成28年5月24日~26日, 福岡
7. 石井 生、川久保尚徳、宗崎良太、木下義晶、田口智章、原田 結、米満吉和, 進行神経芽腫に対するZNKTM/GD2 療法の開発, 第53回日本小児外科学会学術集会, 平成28年5月24日~26日, 福岡
8. 久田正昭、宗崎良太、木下義晶、寺西英人、古賀友紀、森鼻栄治、石井加奈子、中島健太郎、孝橋賢一、高田英俊、小田義直、田口智章, 歌舞伎症候群に合併したWilms腫瘍の女児例, 第53回日本小児外科学会学術集会, 平成28年5月24日~26日, 福岡
9. 宗崎良太、木下義晶、小幡 聡、古賀友紀、三好きな、小田義直、橋爪 誠、田口智章, 術前CT画像に基づく3Dプリンター作成立体モデルによる腹腔鏡下副腎摘出術シミュレーションを行った神経芽腫の1例, 第26回九州内視鏡下外科手術研究会,

平成 28 年 9 月 3 日, 福岡

10. Kinoshita Y, Standardization of surgical treatment for rhabdomyosarcoma, 40 th World Congress of the International College of Surgeons(第 40 回国際外科学会世界総会), 平成 28 年 10 月 23 日~26 日, 京都
11. 木下義晶, 小児軟部腫瘍の現況と今後, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
12. 木下義晶、三好きな、川久保尚徳、久田正昭、宗崎良太、中島健太郎、古賀友紀、高田英俊、大賀正一、田口智章, 当院における小児胚細胞腫瘍の治療成績, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
13. 宗崎良太、木下義晶、川久保尚徳、三好きな、石井 生、伊崎智子、久田正昭、小野直子、武本淳吉、孝橋賢一、小田義直、田口智章, 周産期に診断された嚢胞性神経芽腫と副腎出血の比較, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
14. 三好きな、武本淳吉、久田正昭、宗崎良太、松浦俊治、木下義晶、古賀友紀、中島健太郎、高田英俊、大賀正一、孝橋賢一、小田義直、田口智章, 孤発性の家族性大腸腺腫症に発生した難治性腹腔内デスマイド腫瘍の 1 例, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
15. 武本淳吉、孝橋賢一、久田正昭、宗崎良太、木下義晶、小田義直、田口智章, Kaposiform hemangioendothelioma の症例研究, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
16. 久田正昭、武本淳吉、三好きな、宗崎良太、孝橋賢一、木下義晶、小田義直、田口智章, 神経芽腫を含む神経内分泌腫瘍の病理診断における HuC/D 染色の有用性, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
17. 石井 生、川久保尚徳、宗崎良太、木下義晶、小幡 聡、武本淳吉、孝橋賢一、小田義直、田口智章, 内視鏡下に摘出した巨大良性縦隔腫瘍における、腋窩皺切開を使用した腫瘍摘出, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 平成 28 年 12 月 15 日~17 日, 東京
18. 木下義晶, 横紋筋肉腫における外科的治療戦略, 第 36 回日本小児病理研究会, 平成 28 年 8 月 27 日, 福岡

## 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
家原知子	血液・腫瘍性疾患 神経芽腫		小児疾患診療 のための病態 生理 3 改訂第	東京医学社	東京	2016	983-986
家原知子	神経芽腫		小児がん診療 ガイドライン 2016年版	金原出版	東京	2016	199-248
家原知子	小児がん		がん治療認定 医教育セミナー テキスト第 10版	一般社団 法人日本 がん治療 認定医機 構教育委 員会	東京	2016	209-216
Tajiri T	Part 60 Tumors Neuroblastoma	Tomoaki Taguchi, Tadaaki Iwanaka, Takao Okamoto	『Operative general surgery in neonates and infants』	Springer	東京	2016	365-370
田尻達郎	神経芽腫	山口徹 / 北原光夫	今日の治療指 針 私はこう 治療している 2016	医学書院	東京	2016	1424-25
Tomohiro Ishii, Takeo Yonekura	Splenectomy	Taguchi T, et al (eds)	Operative General Surgery in Neonate and Infants	Springer		2016	289-293

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iehara T, Yagyuu 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
Yagyuu S, Iehara T, Tanaka S, Gotoh T, Misawa-Furihata A, Sugimoto T, Loastoma WB, Hogarty MD, Teramukai S, Nakagawa A, Hiyama	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

Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, <u>Tajiri T.</u>	Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience.	Pediatric Surgery International	32	909-914	2016
Tanaka T, Higashi M, Kimura K, Wakao J, Fumino S, Iehara T, Hosoi H, Sakai T, <u>Tajiri T</u>	MEK inhibitors as a novel therapy for neuroblastoma: Their in vitro effects and predicting their efficacy.	J Pediatr Surg.	51	2074-79	2016
Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, <u>Tajiri T</u>	Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma.	J Pediatr Surg.	51	2068-73	2016
Tanaka Y, Kawashima H, Mori M, Fujiogi M, Suzuki K, Amano H, Morita K, Arakawa Y, <u>Koh K</u> , Oguma E, Iwanaka T, Uchida H	Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma.	Pediatr Surg Int.	32	845-850	2016
<u>Yoneda A</u> , Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Utsui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H	Can neoadjuvant chemotherapy reduce the surgical risks for localized neuroblastoma patients with image-defined risk factors at the time of diagnosis?	Pediatr Surg Int	32	209-214	2016
<u>Yoneda A</u> , Nishikawa M, Uehara S, Oue T, Utsui N, Inoue M, Fukuzawa M, Okuyama H	Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma?	Eur J Pediatr Surg	26	117-122	2016
Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Maekawa A, Kinoshita Y, Nakatsura T, Iwamoto Y, Taguchi T, Oda Y	FOX M1 expression in rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutic target.	Tumour Biol.	37(4)	5213-23	2016

田口智章、宗崎良太、木下義晶、田尻達郎	外科治療の役割と考え方	小児外科	48(11)	1160-1168	2016
Toshio Sawai, Takeo Yonekura, Katsuji Yamauchi, Takuya Kimura, Keisuke Nose	A novel approach to neonatal abdominal surgery via a circular incision around the umbilical cord	Pediatr Surg Int	32	1009-1011	2016
日本小児外科学会悪性腫瘍委員会 米倉竹夫、木下義晶、菱木知郎、柳澤智彦、北河徳彦、新開統子、上原修一郎、文野誠久、鈴木信、迫田晃子、ほか	小児の外科的悪性腫瘍、2014年登録症例の全国集計結果の報告	小児外科学会雑誌	52	135-170	2016