

母子保健事業の評価に関する研究

—平成9年度・総括研究報告書—

主任研究者 久繁哲徳

I. はじめに

わが国においては、健康診査から保健指導、医療援護におよぶ、多様な母子保健サービスが提供されている。とくに、スクリーニングの領域では、国際的にも類を見ない、多様な内容が全国的な規模で実施されている。しかしながら、わが国における母子保健サービスについては、その効果と効率について、導入前のみならず導入後も、総合的な評価がほとんど実施されていない。

しかしながら、国際的には、根拠に基づく保健医療 (evidence-base healthcare) が注目されており、こうした保健医療を実施する際には、その有効性ととも利益と危険を総合的に検討すること前提として求められている。その意味では、保健医療の実施に際しては、既存の情報を収集把握するとともに、明確な基準に基づき批判的吟味を行い、その有効性を評価することが必要となる。また、既存の情報を利用できない場合には、有効性を評価するために、効力の高い研究を設計し、系統的な評価を実施することが求められている。

こうした評価を、母子保健サービスに関連する研究者、提供者が積極的に進めることは、国民に対して十分な情報を提供するとともに、さらにサービスの成果についての説明責任 (accountability) を果たす上で、不可欠の課題と考えられる。

そこで、今回は、母子保健サービスの中から、1) 神経芽細胞腫スクリーニング、および2) 三歳児健康診査時における視覚検査、3) 三歳児健康診査時における聴覚検査、4) B型肝炎母子感染防止対策の4つのプログラムを取り上げ、明確な評価枠組みに基づき、その効果と効率に関する評価を実施したいと考えた。

これらのプログラムについては、すでに国際的には包括的かつ系統的な評価が進められており、関連する専門家および行政者は、その成果を十分に把握・評価するとともに、自分たちの研究・活動に反映させることは最低の条件である。その意味では、今回の研究は、こうした国際的評価との対応を検討する上でも、意味があるものと考えられる。こうした内容が明確な研究課題として設定されるのは、わが国でもまれであり、本来は詳細な中・長期的計画に基づき実施すべきであるが、今回は単年度の研究であるため、その出発点となる評価を実施した。

II. 分担研究課題名と分担研究者の構成

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1. 神経芽細胞腫スクリーニングの評価 | 久繁哲徳 (徳島大学医学部) |
| 2. 三歳児健診時における視覚検査の評価 | 神田孝子 (愛知県総合保健センター) |
| 3. 三歳児健診時における聴覚検査の評価 | 田中美郷 (帝京大学文学部) |

上記各分担研究の平成9年度の研究の概要、主な研究成果、今後の研究課題について、それぞれの要点を以下にまとめて記載した。4つの分担研究班の基本となる評価枠組みについては、分担研究者会議を開催し、討議を行った。また、研究結果については全体班会議を開催し、相互に検討を行った。

III. 研究方法

スクリーニング・予防の有効性の評価については、米国予防サービス特別委員会が、明確な基準と包括的な評価枠組みを設定している。具体的な評価過程は、疾患の負担、スクリーニング検査の有効性、スクリーニング・予防の効果、スクリーニング・予防の経済的効率で構成されている。そこで、今回のNBスクリーニングの評価に際しても、この枠組みに基づいて研究を実施した。

具体的な研究内容としては、まず、わが国および諸外国の既存の情報を収集し、系統的吟味（systematic review）を実施した。評価基準については、米国の予防サービス特別委員会の基準を用いた。また、具体的な評価に際しては、臨床疫学の批判的吟味（critical appraisal）の方法を適用した。

つぎに、上記の批判的吟味と並行して、スクリーニング・予防の効果に関する根拠を確立するために、各専門分野において個別の調査研究を実施した。

IV. 各分担研究班の概要と主な研究成果

1. 神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングの評価

1) 批判的吟味

(1) 疾病の負担（全班員）： 1984年のNBスクリーニング導入から1995年度までの11年間に、スクリーニングによりNBが1400例発見された。その大部分は無症状で、予後良好な腫瘍が75%を占めていた。スクリーニング導入後、NBの発生数は急速な増加が認められた。しかしながら、1歳未満例の著明な増加に対応した1歳以上例の減少は認められず、進行例の減少も明瞭でないことが指摘された。

(2) スクリーニング検査の有効性（全班員）： NBスクリーニングの検査法として、1980年代前半までは定性的検査法、1980年代後半からは定量的検査法（HPLC）が用いられていた。感度は、非HPLC法では30-70%と低く、HPLC法では約80%と高かった。一方、特異度は、いずれの検査法も99.9%を越えていた。これらの結果から、近年のHPLCは、感度・特異度ともに優れていることが認められた。

(3) スクリーニングの効果（全班員）： NBスクリーニングの効果については、わが国の時系列的研究が肯定的な結果を示しているが、研究設計、評価指標、研究結果などいずれの点においても十分な根拠が確立していない。カナダの前向きコホート研究では、スクリーニング効果を否定する結果が得られた。ただし、検査方法に新しいHPLC法が用いられていないなどの問題もあるため、わが国においては、適切に設計されたコホート研究を実施することが必要と指摘された。

(4) 生物学的病理学的評価（全班員）： スクリーニングで発見される腫瘍の90%は予後良好な染色体・遺伝子構成（3倍体・5倍体）腫瘍であり、反対にスクリーニング陰性で幼児に発見される腫瘍の75%は予後不良（2倍体・4倍体）腫瘍であった。乳児の腫瘍と幼児の腫瘍は、異なる生物学的性格を示していた。

(5) 治療効果（全班員）： スクリーニングで発見されたNB症例の大部分は予後良好であり、手術は

縮小傾向へ、また化学療法は軽度に施行するか、早期症例には無施行の選択が増えてきていることが認められた。数少ない死亡症例の半数以上は治療関連死であり、進行症例に対する予後因子に基づいた適格な治療法の選択が望まれている。

2) 個別研究

(1) 神経芽細胞腫の登録データ・ベースとその分析(澤田ら)：NBのスクリーニング発見症例の登録データ・ベースについて検討を行い、登録症例は非進行例が75%を占めており、治療に関しては治療軽減が認められた。予後を見ると、98%が生存しており、極めて良好であることが認められた。

(2) 北海道におけるHPLC神経芽腫マススクリーニング(西, 武田ら)：北海道において、NBスクリーニングの効果を、出生コホートに基づき検討した。その結果、1-4歳の発生率および死亡率は、HPLC法実施後35%程度減少が認められた。

(3) 4歳までの神経芽腫発生率に対するマススクリーニングの効果(山本ら)：埼玉県において、NBスクリーニングの効果を、NB発生率を指標として、出生コホートに基づき検討した。その結果、1985年前後と比較すると、0歳での発生率は増加したが、1-4歳での発生率には変化は認められなかった。

(4) 神経芽腫18ヵ月二次スクリーニング(二次マス)発見5例と二次マス陰性後発症例2例の検討(林(富)ら)：18ヵ月の二次スクリーニングの効果について検討した結果、二次マスにより5例のNBが発見された。発見症例の特徴から、二次マスでもなお予後不良のtype3の発見が困難であることが示唆された。

(5) 神経芽腫の生物学的特徴と予後(金子)：NBスクリーニング発見186症例と、陰性後臨床発見60例について、染色体と遺伝子構成を比較した結果、スクリーニング陽性腫瘍は予後良好型、陰性腫瘍は予後不良型の生物学的特徴を示すことが認められた。

(6) 神経芽腫における病理組織学および生物学的検討(八反田)：NBの組織分類(Shimada分類)ならびに生物学的因子と予後との関連性について、スクリーニング陽性例を含むいくつかの特殊な腫瘍群について解析を行った結果、病理組織分類(Shimada分類)は、信頼性が高く有用であると考えられた。

(7) 神経芽腫マススクリーニングの治療効果判定に影響を与える因子(水田, 山本, 林(富)ら)：スクリーニングで発見されたNB症例の治療効果について検討した結果、早期症例はスクリーニング前後ともに予後が良く、逆に進行症例では予後が悪いことが認められた。ただし、いずれも導入後の時期の方が予後が優れていた。

(8) 神経芽細胞腫スクリーニング評価の研究設計(林(邦), 久繁, 三笠)：NBスクリーニングの効果を評価するために、実現可能性の高い研究設計として、後ろ向きコホート研究を設定した。また、死亡率、観察期間から、サンプル・サイズを検討した結果、実行可能であることが示唆された。

2. 三歳児健診時における視覚検査の評価

1) 3歳児視覚健診に用いられる検査の有効性

(1) アンケート：斜視に関しては外見から判るため、ある程度検出可能であるが、視力異常の検出に関してはあまり有効ではないと考えられた。

(2) 視力検査： 視能訓練士が行なう視力検査(ランドルト環)は検査ができた時には感度は平均73.7%、特異度は平均84.2%で有効に視力不良を検出できる。ただし可能率が平均73.9%であるため、再検を行なうか、検査時期を3歳6ヵ月以降にするのが望ましいと考えられた。家庭での視力検査は、検査法を充分理解させないと感度が60%以下と不良であった。判定規準を0.5とすると遠視を見逃すことがあるが、これを防ぐには屈折検査の導入が必要と考えられた。

(3) 眼位眼球運動検査： 斜視の検出に対して、可能率、感度、特異度のいずれもが100%近く、検査時間も2~3分でできるので、視能訓練士が一次検診として全員に行うべき検査と考えられた。

(4) 立体視検査： TNOテスト、チトマス ステレオテスト、ラング ステレオテストは、いずれも斜視あるいは視力不良の検出には感度が悪く検診には適さないと考えられた。しかし特異度が良いので、アンケートによる偽向斜視の拾い過ぎを防ぐために補助的な役割を果たすものと思われる。

2) 視覚健診の有効性

(1) 視力不良の検出(八子ら)： 外来を受診した3歳児を健診の導入前後で見ると、健診導入後には弱視や屈折異常と診断されたものが増加した。特に視力検査以外では発見の難しい不同視弱視が増えた。また白内障や眼底疾患も健診をきっかけとして発見されている。

(2) 斜視の検出(瀧畑ら)： 斜視は健診の導入により受診者数が増加した。しかし、3歳児健診時には既に発見されていたものも多く見られた。斜視についてはさらに早い時期での検診が望まれる。

(3) 弱視、斜視の治療予後(神田ら、瀧畑ら)： 3歳児視覚健診で指摘され治療を開始した弱視、屈折異常では、小学校入学までに良好な視力の獲得が可能であった。治療開始が遅れたものでは入学後も片眼遮蔽などの治療が続くことになる、あるいは予後の悪いものがあるなどの問題がある。斜視も手術などが終わり、良好な状態になっているものが多い。入学後に入院や通院をするという負担を減らすことができる。

(4) 入学時検診での視力不良者の頻度(内海ら)： 3歳児視覚健診を経てきた児と健診導入前の児について、入学時検診での視力検査での視力不良者の頻度を調査した。統計的には有意でなかったが、視力不良者の頻度は視覚健診導入後の子供の方が低かった。

3. 三歳児健診時における聴覚検査の評価

1) 三歳児健診における聴覚検査の全国実態

聴覚検査法は、保護者に対するアンケートと保護者に家庭で実施してもらうささやき声による聴取検査よりなる。日本耳鼻咽喉科学会による全国調査の結果、検査法の普及率が80%以上に達していることが認められた。しかし本検査法による難聴検出率には著しい地域差があり、たとえば岩手県、仙台市、埼玉県、東京都、香川県の成績をみると、感音難聴は岩手県は皆無、仙台市における検出率は両側性0.114%、片側性0.013%、埼玉県では両側性0.004%、片側性0.002%、東京都では両側性片側性合わせて0.011%、香川県では両側性片側性ともに0.012%、一方伝音難聴についてみると岩手県では両側性0.023%、片側性0.008%、仙台市では両側性0.191%、片側性0.254%、埼玉県では両側性片側性ともに0.002%、東京都では両側性と片側性合めて0.053%、香川県では両側性0.186%、片側性0.062%であった。

2) 難聴検出力の地域差の要因検討

(1) 検査法： 厚生省方式の原案となった東京都案は2回のパイロットスタディを経てその有効性が認められ、その後愛知県におけるパイロットスタディ(荒尾ら)でも有効性が支持された。今回森田が埼玉県で検討したところでも、アンケートとささやき声による検査を併用すれば、感度、特異度ともに高まり、この方法が有効であることが示された。

(2) 検者： 検者が保護者である限り、保護者の個人差が成績に反映することは避け難い。それにもかかわらず精密検査機関を訪れた3歳以上の難聴児をみると、親自身が検査することによって子供の異常に気付いた例が少なくない(村井, 川城)。

(3) 判定者： 実際にはこの問題が最も大きいようである。荒尾によると一次検診での難聴取りこぼしは非常に少なかったが、見逃された難聴児の半数以上(58.8%)は保健所の責任による。福永は聴覚検診従事者に実地研修を行った前後を比較すると、研修後の方が誤判定、誤措置が大きく減少した。

(4) 精密検査機関： 森田や荒尾によると、この段階にも問題がある。荒尾は三歳児聴覚検診で見逃された難聴児中23.5%は精検機関に責任があったという。

(5) 診断名： 村井の統計(岩手県)によると難聴と滲出性中耳炎が混在している。障害と疾病が区別されていない、全国統計をとるに当たっては診断名を統一する必要がある。

4. B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究

1) 「B型肝炎母子感染防止事業」の批判的吟味ならびに効果の検証

(1) 批判的吟味： 成人病とされるHBVによる肝硬変、肝癌のほとんどは乳幼児期の感染に基づくものであり、わが国ではその大部分が母子感染によること、妊婦のHBs抗原スクリーニング率がおおよそ95%であり、その感度、特異度が99%以上であること、ハイリスク妊婦からの出生児に対する感染防止処置により95%の児はHBVキャリア化を免れることなどが文献的に確認された。この結果、本事業は妥当かつ有益であると判断された。

(2) 効果の検証： 岩手県学童(大石)、静岡県学童・生徒(能登)、金沢市中学生(小西)において前年度に引き続き、学童・生徒のHBs抗原検査を行った。これらの地域では事業開始前のHBs抗原陽性率はほぼ0.3%前後で、前述の推算値に一致した。母子感染予防処置が開始された1986年に出生した児の学童期の検査では、岩手県で0.04%、静岡県で0.03%と推算値にほぼ一致した。ただし陽性率が極めて似値であり、年次変動要因を除外するためなお数年間引き続き調査が必要と考えられた。

(3) 費用-便益分析： 本事業はHBVキャリアの新規発生を根絶することにより成人の慢性肝疾患をなくすことを目的として行われてきた。そこでHBVキャリアから、慢性肝炎、肝硬変、肝癌への年間移行率を文献的に求め、これからシミレーションしてこれら疾患の発生数を算出し、費用-便益分析を行った。その結果、直接医療費のみでも年間5~9億円の便益が生じるものと推計された。

2) HBe抗原陰性HBVキャリア妊婦から出生した児に対する感染防止処置の効果

1986年以前では生後2~3か月にB型劇症肝炎のピークが見られ、うち非輸血児のほとんど全てがHBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児であった。最近3年間の乳児B型劇症肝炎は3例のみであった。HBIGとHBワクチンとを接種された児で劇症肝炎を発症した例はなかった。

3) B型肝炎母子感染防止のモニタリング・システムの構築

妊婦のHBs抗原検査，対象乳児の感染防止処置の全てが1995年度から健康保険適応に移管され，全国的に実施数を把握することは不可能となった。そこで実施状況を把握するシステムの構築を数か所で試みた(白木，長田，小西)。鳥取県においては出生児モニタリングを開始しており，現在までのところ全県下の実施状況がおおむね把握できている。この方式は産科医，小児科医の協力が得られ易い地方では実行可能であるが，大都市部では別の方法を考える必要がある。

4) B型肝炎母子感染防止プロトコールの再検討

現行プロトコールは抗HBヒト免疫グロブリン(HBIG)を出生時と生後2か月の2回，HBワクチンを生後2か月から開始するものである。しかし，国際的にはHBIGを1回のみとしHBワクチンを生後数日以内に開始するのが一般的である。わが国でも将来1回投与に移行せざるを得ないと予想される。そのためにはHBワクチン接種開始を出生1週間以内にする必要がある。現在の遺伝子組換えHBワクチンでは，生後5～6日の接種でも良好なHBs抗体上昇が得られることが明らかとなった(多田，田尻)。しかし一部にHBs抗体上昇不良例があるので更に検討を要する。

V. 今後の課題

今年度の研究報告とともに，研究期間中に寄せられた，分担研究者・研究協力者・班友および様々な専門家などからの意見を含めて，今後の課題について以下に記載した。また，その際併せて，今回のプログラムに関する以下の国際的な系統的評価を参考とした。

1) U.S.Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996 (以下, USTF と略)

2) Snowdon SK, Stewart-Brown SL: Preschool vision screening, Health Technology Assessment, 1(8):1-83, 1997 (以下, UKV と略)

1. 神経芽細胞腫スクリーニング

NBスクリーニングについては，全国的規模で実施されているのがわが国のみであり，国際的にはその導入に関しては，現在，研究段階にある。その意味では，国際的な系統的評価でも評価対象となっていない。ただし，すでに，Murphy ら(Lancet, 337:344, 1991)により合意形成会議が開催されており，主要な問題点が検討されている。鍵となるのは，効力の高い研究設計によるスクリーニングの効果評価である。また，スクリーニングが実施されているわが国で問題となっているのは，発見症例の治療・管理の問題である。そこで，今後，以下の課題について検討することが必要と考えられる。

1) コホート研究によるスクリーニング効果の評価： NBスクリーニングの効果について，科学的な根拠を確立するために，研究設計の質が比較的高く，実現可能性も高い方法による評価が必要である。その結果に基づき，政策的判断の再検討が望まれる。研究方法としては，前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究の2つの選択肢がある。前者は，より望ましい研究設計であるが，時間，費用，労力など多大な負担を伴う。一方，後者は，効力はやや劣るものの，相対的に負担が少ない。その意味では，効力と実現可能性との得失の判断が求められる。

2) スクリーニング発見症例の治療指針： スクリーニング発見症例の多くは予後が良く，治療は軽減化の方向へ進み，ある場合には，無治療経過観察が行われている。こうした状況に対して，専門学会な

いし研究班により、既存情報の批判的吟味を実施し、臨床指針を勧告することが求められる。そのために、発見症例登録データ・ベースを始めとする情報の検討と、それに基づく判断分析 (decision analysis) を実施し、利益と危険を総合的に評価することが重要な課題となる。また、臨床指針には、患者とその親の価値観を受分に組入れるような、インフォームド・コンセントの実施方法についても、明記すべきと考えられる。

2. 三歳児健診時における視覚検査

視覚障害のスクリーニングについては、USTF が入学前 (3-4歳) に弱視、斜視を対象として、実施が望ましいと (B) 勧告している (根拠の質は対照試験 (II-1) および分析疫学的研究 (II-2))。しかしながら、最近、UKV は、さらに厳密な系統的評価を行っており、現在実施されているスクリーニングの中止を勧告している。その理由として、最近の無作為化対照試験 (RCT) (I) により効果が認められなかったこと、対象疾患の自然史および障害状況の未解明、発見症例の治療効果の根拠が未確立を挙げている。その意味では、わが国においても、こうした問題について十分な検討が必要と考えられる。

1) 視覚検査の全国状況： 有効性の確認された検査法が適切に実施される必要があるが、現在、全国でどのような検査内容が、誰によって、どのように実施されているか不明である。したがって、全国の検査実施状況について、調査を実施することが必要である。また、検査実施後の障害の発見率、その後の管理状況についても評価が求められる。

2) 視覚検査の有効性： 視覚検査の検査有効性については、今回の報告でも検討されているが、報告数が極めて限られていること、また、評価内容が臨床疫学的な基準を十分に満たしていないことなど、問題が残されている。検査有効性については、短期間の内に実施できるため、できるだけ多くの地域、検査者を対象とした評価が求められる。

3) 対象疾患の自然史および障害： 弱視、斜視など視覚障害の自然史、さらにその疾患に伴う障害の程度と頻度について、明確な疫学的データが存在しないことが国際的に指摘されている。自然史の解明は、スクリーニングおよびその後の早期治療の基礎となるものであり、こうした調査を積極的に実施する必要がある。

4) 発見症例の治療効果： 発見症例の治療については、USTF の報告でもRCTによる評価はほとんどなく、UKV の検討でも問題にされている。今回の報告にもこの問題について検討しているが、対照群の設定など、研究設計に問題が残されている。

5) 視覚健診の効果： 国際的にも唯一のRCTにより効果が示されなかったため、今後、上記の課題を含め、問題の総合的な検討が必要と考えられる。

3. 三歳児健診時における聴覚検査

聴覚障害のスクリーニングについては、USTF は無症状の3歳以上の子供についてはすべきではない (D) と勧告されている。また、新生児に対しては、誘発耳音響放射検査 (E O E) ないし聴性脳幹反応 (A B R) を用い、高危険群のみに実施すること (C) を勧告している (根拠の質は分析疫学的研究 (II-2) および臨床経験 (III))。一方、他の専門学会あるいはNIHでは、3ヵ月までに全幼児のスクリーニングを勧告している。とくに後者では、E O Eを検査として用いるとしている。また、カナ

ダの特別委員会では2歳までに全幼児の健康訪問の際に質問票と手拍子検査のスクリーニングを勧告し、英国では批判的吟味では新生児スクリーニングが有効であると指摘している。

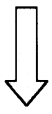
わが国では3歳児における聴覚検査をスクリーニングとして実施しているが、国際的な評価とは時期的なズレが大きい。その意味では、現行のスクリーニングについては、明確な根拠に基づき評価とともに、今後のあり方を検討することが必要と考えられる。

- 1) 聴覚検査の全国状況： 検出率のバラツキを検討する上で、それに影響すると予想される、検査者、検査実施状況、精密検査など、スクリーニング検査以外の要因について多様な検討が求められる。ただし、こうした検討は、以下の問題を十分に評価することなしには、あまり大きな意味があるとは考えられない。
- 2) 聴覚検査の有効性： 検査有効性については、今回の報告でも検討されているが、少数例に基づくものであり、偶然や偏りなど問題が残されている。検査有効性については、短期間の内に実施できるため、できるだけ多くの地域、検査者を対象とした評価が求められる。
- 3) 発見症例の治療効果： 発見症例の治療の効果については、国際的にも長期の追跡、および生活の質への影響など不明である。とくに、わが国では検査時期が遅いため、十分な評価が必要と考えられる。とくに、対照群の設定など、研究設計にも注意が必要と考えられる。
- 4) 聴覚検査の効果： 検査の実施時期を含め、RCTによる評価を積極的に実施することが必要と考えられる。とくに、新生児あるいは3ヵ月までのスクリーニングを実施することは、利益をもたらすと予測されるため、インフォームド・コンセントを取って試験を進めることが望まれる。

4. B型肝炎母子感染防止対策

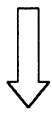
B型肝炎のスクリーニングについては、USTF が全妊婦に、HBs抗原を用い是非実施すべきこと（A）を勧告している（根拠の質はRCT（I））。わが国においても、こうした勧告と対応したスクリーニングが実施されており、その効果についても評価が進められている。ただ、治療指針が国際的なプロトコールと異なっており、内容的な検討が求められる。こうした点から、以下の課題の検討が必要と考えられる。

- 1) B型肝炎感染状況調査： 現在の学童を対象とした調査を今後数年間継続し、出生年別検討により防止事業の効果を評価する。また、HBe抗原陰性キャリア妊婦からの出生児に対する感染防止処置の効果について、小児劇症肝炎全国調査に基づき評価する。
- 2) 感染防止プロトコールの検討： 治療指針を国際方式に改めるため、新生児期からのHBワクチン開始によるHBs抗体上昇状況と長期予後とを調査し、新しい感染防止プロトコールを設定する。
- 3) B型肝炎母子感染防止実施状況モニタリングシステムの構築： 全国の実施状況を推定出来るように、効率的包括的なシステムのあり方を検討する。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



平成9年度厚生省心身障害研究

「母子保健事業の評価に関する研究」

母子保健事業の評価に関する研究

- 平成9年度・総括研究報告書 -

主任研究者 久繁哲徳

はじめに

わが国においては、健康診査から保健指導、医療援護におよび、多様な母子保健サービスが提供されている。とくに、スクリーニングの領域では、国際的にも類を見ない、多様な内容が全国的な規模で実施されている。しかしながら、わが国における母子保健サービスについては、その効果と効率について、導入前のみならず導入後も、総合的な評価がほとんど実施されていない。

しかしながら、国際的には、根拠に基づく保健医療(evidence-base healthcare)が注目されており、こうした保健医療を実施する際には、その有効性ととも利益と危険を総合的に検討すること前提として求められている。その意味では、保健医療の実施に際しては、既存の情報を収集把握するとともに、明確な基準に基づき批判的吟味を行い、その有効性を評価することが必要となる。また、既存の情報が利用できない場合には、有効性を評価するために、効力の高い研究を設計し、系統的な評価を実施することが求められている。

こうした評価を、母子保健サービスに関連する研究者、提供者が積極的に進めることは、国民に対して十分な情報を提供するとともに、さらにサービスの成果についての説明責任(accountability)を果たす上で、不可欠の課題と考えられる。

そこで、今回は、母子保健サービスの中から、1)神経芽細胞腫スクリーニング、および2)三歳児健康診査時における視覚検査、3)三歳児健康診査時における聴覚検査、4)B型肝炎母子感染防止対策の4つのプログラムを取り上げ、明確な評価枠組みに基づき、その効果と効率に関する評価を実施したいと考えた。

これらのプログラムについては、すでに国際的には包括的かつ系統的な評価が進められており、関連する専門家および行政者は、その成果を十分に把握・評価するとともに、自分たちの研究・活動に反映させることは最低の条件である。その意味では、今回の研究は、こうした国際的評価との対応を検討する上でも、意味があるものと考えられる。こうした内容が明確な研究課題として設定されるのは、わが国でもまれであり、本来は詳細な中・長期的計画に基づき実施すべきであるが、今回は単年度の研究であるため、その出発点となる評価を実施した。

分担研究課題名と分担研究者の構成

1. 神経芽細胞腫スクリーニングの評価

久繁哲徳(徳島大学医学部)

- | | |
|----------------------|-------------------|
| 2.三歳児健診時における視覚検査の評価 | 神田孝子(愛知県総合保健センター) |
| 3.三歳児健診時における聴覚検査の評価 | 田中美郷(帝京大学文学部) |
| 4.B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価 | 白木和夫(鳥取大医学部) |

上記各分担研究の平成 9 年度の研究の概要,主な研究成果,今後の研究課題について,それぞれの要点を以下にまとめて記載した。4 つの分担研究班の基本となる評価枠組みについては,分担研究者会議を開催し,討議を行った。また,研究結果については全体班会議を開催し,相互に検討を行った。

.研究方法

スクリーニング・予防の有効性の評価については,米国予防サービス特別委員会が,明確な基準と包括的な評価枠組みを設定している。具体的な評価過程は,疾患の負担,スクリーニング検査の有効性,スクワアニング・予防の効果,スクリーニング・予防の経済的効率で構成されている。そこで,今回の NB スクリーニングの評価に際しても,この枠組みに基づいて研究を実施した。

具体的な研究内容としては,まず,わが国および諸外国の既存の情報を収集し,系統的吟味(systematic review)を実施した。評価基準については,米国の予防サービス特別委員会の基準を用いた。また,具体的な評価に際しては,臨床疫学の批判的吟味(critical appraisal)の方法を適用した。

つぎに,上記の批判的吟味と並行して,スクリーニング・予防の効果に関する根拠を確立するために,各専門分野において個別の調査研究を実施した。

.各分担研究班の概要と主な研究成果

1.神経芽細胞腫(以下, NB)スクリーニングの評価

1)批判的吟味

(1)疾病の負担(全班員) : 1984 年の NB スクリーニング導入から 1995 年度までの 11 年間に,スクリーニングにより NB が 1400 例発見された。その大部分は無症状で,予後良好な腫瘍が 75%を占めていた。スクリーニング導入後,NB の発生数は急速な増加が認められた。しかしながら,1 歳未満例の著明な増加に対応した 1 歳以上例の減少は認められず,進行例の減少も明瞭でないことが指摘された。

(2)スクリーニング検査の有効性(全班員) : NB スクリーニングの検査法として,1980 年代前半までは定性的検査法,1980 年代後半からは定量的検査法(HPLC)が用いられていた。感度は,非 HPLC 法では 30-70%と低く,HPLC 法では約 80%と高かった。一方,特異度は,いずれの検査法も 99.9%を越えていた。これらの結果から,近年の HPLC は,感度・特異度ともに優れていることが認められた。

(3)スクリーニングの効果(全班員) : NB スクリーニングの効果については,わが国の時系列的研究が肯定的な結果を示しているが,研究設計,評価指標,研究結果などいずれの点においても十分な根拠が確立していない。カナダの前向きコホート研究では,スクリーニング効果を否定する結果が得られた。ただし,検査方法に新しい HPLC 法が用いられてい

ないなどの問題もあるため、わが国においては、適切に設計されたコホート研究を実施することが必要と指摘された。

(4)生物学的病理学的評価(全班員) : スクリーニングで発見される腫瘍の 90%は予後良好な染色体・遺伝子構成(3 倍体・5 倍体)腫瘍であり、反対にスクリーニング陰性で幼児に発見される腫瘍の 75%は予後不良(2 倍体・4 倍体)腫瘍であった。乳児の腫瘍と幼児の腫瘍は、異なる生物学的性格を示していた。

(5)治療効果(全班員) : スクリーニングで発見された NB 症例の大部分は予後良好であり、手術は縮小傾向へ、また化学療法は軽度に施行するか、早期症例には無施行の選択が増えていることが認められた。数少ない死亡症例の半数以上は治療関連死であり、進行症例に対する予後因子に基づいた適格な治療法の選択が望まれている。

2)個別研究

(1)神経芽細胞腫の登録データ・ベースとその分析(澤田ら) : NB のスクリーニング発見症例の登録データ・ベースについて検討を行い、登録症例は非進行例が 75%を占めており、治療に関しては治療軽減が認められた。予後を見ると、98%が生存しており、極めて良好であることが認められた。

(2)北海道における HPLC 神経芽腫マススクリーニング(西,武田ら) : 北海道において、NB スクリーニングの効果を、出生コホートに基づき検討した。その結果、1-4 歳の発生率および死亡率は、HPLC 法実施後 35%程度減少が認められた。

(3)4 歳までの神経芽腫発生率に対するマススクリーニングの効果(山本ら) : 埼玉県において、NB スクリーニングの効果を、NB 発生率を指標として、出生コホートに基づき検討した。その結果、1985 年前後と比較すると、0 歳での発生率は増加したが、1-4 歳での発生率には変化は認められなかった。

(4)神経芽腫 18 ヶ月二次スクリーニング(二次マス)発見 5 例と二次マス陰性後発症例 2 例の検討(林(富)ら) : 18 ヶ月の二次スクリーニングの効果について検討した結果、二次マスにより 5 例の NB が発見された。発見症例の特徴から、二次マスでもなお予後不良の type3 の発見が困難であることが示唆された。

(5)神経芽腫の生物学的特徴と予後(金子) : NB スクリーニング発見 186 症例と、陰性後臨床発見 60 例について、染色体と遺伝子構成を比較した結果、スクリーニング陽性腫瘍は予後良好型、陰性腫瘍は予後不良型の生物学的特徴を示すことが認められた。

(6)神経芽腫における病理組織学および生物学的検討(八反田) : NB の組織分類(Shimada 分類)ならびに生物学的因子と予後との関連性について、スクリーニング陽性例を含むいくつかの特殊な腫瘍群について解析を行った結果、病理組織分類(Shimada 分類)は、信頼性が高く有用であると考えられた。

(7)神経芽腫マススクリーニングの治療効果判定に影響を与える因子(水田,山本,林(富)ら) : スクリーニングで発見された NB 症例の治療効果について検討した結果、早期症例はスクリーニング前後ともに予後が良く、逆に進行症例では予後が悪いことが認められた。

ただし、いずれも導入後の時期の方が予後が優れていた。

(8)神経芽細胞腫スクリーニング評価の研究設計(林(邦),久繁,三笠): NB スクリーニングの効果の評価するために、実現可能性の高い研究設計として、後ろ向きコホート研究を設定した。また、死亡率、観察期間から、サンプル・サイズを検討した結果、実行可能であることが示唆された。

2. 三歳児健診時における視覚検査の評価

1)3 歳児視覚健診に用いられる検査の有効性

(1)アンケート: 斜視に関しては外見から判るため、ある程度検出可能であるが、視力異常の検出に関してはあまり有効ではないと考えられた。

(2)視力検査: 視能訓練士が行なう視力検査(ランドルト環)は検査ができた時には感度は平均 73.7%, 特異度は平均 84.2%で有効に視力不良を検出できる。ただし可能率が平均 73.9%であるため、再検を行なうか、検査時期を 3 歳 6 ヶ月以降にするのが望ましいと考えられた。家庭での視力検査は、検査法を充分理解させないと感度が 60%以下と不良であった。判定規準を 0.5 とすると遠視を見逃すことがあるが、これを防ぐには屈折検査の導入が必要と考えられた。

(3)眼位眼球運動検査: 斜視の検出に対して、可能率、感度、特異度のいずれもが 100%近く、検査時間も 2~3 分でできるので、視能訓練士が一次検診として全員に行うべき検査と考えられた。

(4)立体視検査: TNO テスト,チトマス ステレオテスト, ラング ステレオテストは、いずれも斜視あるいは視力不良の検出には感度が悪く検診には適さないと考えられた。しかし特異度が良いので、アンケートによる偽向斜視の拾い過ぎを防ぐために補助的な役割を果たすものと思われる。

2)視覚健診の有効性

(1)視力不良の検出(八子ら): 外来を受診した 3 歳児を健診の導入前後で見ると、健診導入後には弱視や屈折異常と診断されたものが増加した。特に視力検査以外では発見の難しい不同視弱視が増えた。また白内障や眼底疾患も健診をきっかけとして発見されている。

(2)斜視の検出(瀧畑ら): 斜視は健診の導入により受診者数が増加した。しかし、三歳児健診時には既に発見されていたものも多く見られた。斜視についてはさらに早い時期での検診が望まれる。

(3)弱視,斜視の治療予後(神田ら,瀧畑ら): 3 歳児視覚健診で指摘され治療を開始した弱視,屈折異常では、小学校入学までに良好な視力の獲得が可能であった。治療開始が遅れたものでは入学後も片眼遮蔽などの治療が続くことになる、あるいは予後の悪いものがあるなどの問題がある。斜視も手術などが終わり、良好な状態になっているものが多い。入学後に入院や通院をするという負担を減らすことができる。

(4)入学時検診での視力不良者の頻度(内悔ら): 3 歳児視覚健診を経てきた児と健診導入前の児について、入学時検診での視力検査での視力不良者の頻度を調査した。統計的には

有意でなかったが、視力不良者の頻度は視覚健診導入後の子供の方が低かった。

3. 三歳児健診時における聴覚検査の評価

1) 三歳児健診における聴覚検査の全国実態

聴覚検査法は、保護者に対するアンケートと保護者に家庭で実施してもらうささやき声による聴取検査よりなる。日本耳鼻咽喉科学会による全国調査の結果、検査法の普及率が80%以上に達していることが認められた。しかし本検査法による難聴検出率には著しい地域差があり、たとえば岩手県、仙台市、埼玉県、東京都、香川県の成績をみると、感音難聴は岩手県は皆無、仙台市における検出率は両側性0.114%、片側性0.013%、埼玉県では両側性0.004%、片側性0.002%、東京都では両側性片側性合わせて0.011%、香川県では両側性片側性ともに0.012%、一方伝音難聴についてみると岩手県では両側性0.023%、片側性0.008%、仙台市では両側性0.191%、片側性0.254%、埼玉県では両側性片側性ともに0.002%、東京都では両側性と片側性合めて0.053%、香川県では両側性0.186%、片側性0.062%であった。

2) 難聴検出力の地域差の要因検討

(1)検査法：厚生省方式の原案となった東京都案は2回のパイロットスタディを経てその有効性が認められ、その後愛知県におけるパイロットスタディ(荒尾ら)でも有効性が支持された。今回森田が埼玉県で検討したところでも、アンケートとささやき声による検査を併用すれば、感度、特異度ともに高まり、この方法が有効であることが示された。

(2)検者：検者が保護者である限り、保護者の個人差が成績に反映することは避け難い。それにもかかわらず精密検査機関を訪れた3歳以上の難聴児をみると、親自身が検査することによって子供の異常に気付いた例が少なくない(村井,川城)。

(3)判定者：実際にはこの問題が最も大きいようである。荒尾によると一次検診での難聴取りこぼしは非常に少なかったが、見逃された難聴児の半数以上(58.8%)は保健所の責任による。福永は聴覚検診従事者に実地研修を行った前後を比較すると、研修後の方が誤判定、誤措置が大きく減少した。

(4)精密検査機関：森田や荒尾によると、この段階にも問題がある。荒尾は三歳児聴覚検診で見逃された難聴児中23.5%は精検機関に責任があったという。

(5)診断名：村井の統計(岩手県)によると難聴と滲出性中耳炎が混在している。障害と疾病が区別されていない、全国統計をとるに当たっては診断名を統一する必要がある。

4. B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究

1) 「B型肝炎母子感染防止事業」の批判的吟味ならびに効果の検証

(1)批判的吟味：成人病とされるHBVによる肝硬変、肝癌のほとんどは乳幼児期の感染に基づくものであり、わが国ではその大部分が母子感染によること、妊婦のHBs抗原スクリーニング率がおおよそ95%であり、その感度、特異度が99%以上であること、ハイリスク妊婦からの出生児に対する感染防止処置により95%の児はHBVキャリア化を免れることなどが文献的に確認された。この結果、本事業は妥当かつ有益であると判断された。

(2)効果の検証：岩手県学童(大石)、静岡県学童・生徒(能登)、金沢市中学生(小西)におい

て前年度に引き続き、学童・生徒の HBs 抗原検査を行った。これらの地域では事業開始前の HBs 抗原陽性率はほぼ 0.3%前後で、前述の推算値に一致した。母子感染予防処置が開始された 1986 年に出生した児の学童期の検査では、岩手県で 0.04%、静岡県で 0.03%と推算値にほぼ一致した。ただし陽性率が極めて似値であり、年次変動要因を除外するためなお数年間引き続き調査が必要と考えられた。

(3)費用 - 便益分析: 本事業は HBV キャリアの新規発生を根絶することにより成人の慢性肝疾患をなくすことを目的として行われてきた。そこで HBV キャリアから、慢性肝炎、肝硬変、肝癌への年間移行率を文献的に求め、これからシミュレーションしてこれら疾患の発生数を算出し、費用 - 便益分析を行った。その結果、直接医療費のみでも年間 5~9 億円の便益が生じるものと推計された。

2) HBe 抗原陰性 HBV キャリア妊婦から出生した児に対する感染防止処置の効果

1986 年以前では生後 2~3 か月に B 型劇症肝炎のピークが見られ、うち非輸血児のほとんど全てが HBe 抗原陰性 HBV キャリア妊婦からの出生児であった。最近 3 年間の乳児 B 型劇症肝炎は 3 例のみであった。HBIG と HB ワクチンとを接種された児で劇症肝炎を発症した例はなかった。

3) B 型肝炎母子感染防止のモニタリング・システムの構築

妊婦の HBe 抗原検査、対象乳児の感染防止処置の全てが 1995 年度から健康保険適応に移管され、全国的に実施数を把握することは不可能となった。そこで実施状況を把握するシステムの構築を数か所で試みた(白木,長田,小西)。鳥取県においては出生児モニタリングを開始しており、現在までのところ全県下の実施状況がおおむね把握できている。この方式は産科医、小児科医の協力が得られ易い地方では実行可能であるが、大都市部では別の方法を考える必要がある。

4) B 型肝炎母子感染防止プロトコールの再検討

現行プロトコールは抗 HB ヒト免疫グロブリン(HBIG)を出生時と生後 2 か月の 2 回、HB ワクチンを生後 2 か月から開始するものである。しかし、国際的には HBIG を 1 回のみとし HB ワクチンを生後数日以内に開始するのが一般的である。わが国でも将来 1 回投与に移行せざるを得ないと予想される。そのためには HB ワクチン接種開始を出生 1 週間以内にする必要がある。現在の遺伝子組換え HB ワクチンでは、生後 5~6 日の接種でも良好な HBs 抗体上昇が得られることが明らかとなった(多田,田尻)。しかし一部に HBs 抗体上昇不良例があるので更に検討を要する。

. 今後の課題

今年度の研究報告とともに、研究期間中に寄せられた、分担研究者・研究協力者・班友および様々な専門家などからの意見を含めて、今後の課題について以下に記載した。また、その際併せて、今回のプログラムに関する以下の国際的な系統的評価を参考とした。

1) U. S. Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, Williams & Wilkins. Baltimore,1996 (以下, USTF と略)

2) Snowdon SK, Stewart-Brown SL: Preschool vision screening, Health Technology Assessment,

1(8):1-83.1997 (以下, UKV と略)

1. 神経芽細胞腫スクリーニング

NB スクリーニングについては,全国的規模で実施されているのが国のみであり,国際的にはその導入に関しては,現在,研究段階にある。その意味では,国際的な系統的評価でも評価対象となっていない。ただし,すでに, Murphy ら(Lancet,337:344,1991)により合意形成会議が開催されており,主要な問題点が検討されている。鍵となるのは,効力の高い研究設計によるスクリーニングの効果評価である。また,スクリーニングが実施されているわが国で問題となっているのは,発見症例の治療・管理の問題である。そこで,今後,以下の課題について検討することが必要と考えられる。

1)コホート研究によるスクリーニング効果の評価: NB スクリーニングの効果について,科学的な根拠を確立するために,研究設計の質が比較的高く,実現可能性も高い方法による評価が必要である。その結果に基づき,政策的判断の再検討が望まれる。研究方法としては,前向きコホート研究と後ろ向きコホート研究の2つの選択肢がある。前者は,より望ましい研究設計であるが,時間,費用,労力など多大な負担を伴う。一方,後者は,効力はやや劣るものの,相対的に負担が少ない。その意味では,効力と実現可能性との得失の判断が求められる。

2)スクリーニング発見症例の治療指針: スクリーニング発見症例の多くは子後が良く,治療は軽減化の方向へ進み,ある場合には,無治療経過観察が行われている。こうした状況に対して,専門学会ないし研究班により,既存情報の批判的吟味を実施し,臨床指針を勧告することが求められる。そのために,発見症例登録データ・ベースを始めとする情報の検討と,それに基づく判断分析(decision analysis)を実施し,利益と危険を総合的に評価することが重要な課題となる。また,臨床指針には,患者とその親の価値観を受分に組入れるような,インフォームド・コンセントの実施方法についても,明記すべきと考えられる。

2. 三歳児健診時における視覚検査

視覚障害のスクリーニングについては,USTFが入学前(3-4歳)に弱視,斜視を対象として,実施が望ましいと(B)勧告している(根拠の質は対照試験(II-1)および分析疫学的研究(II-2))。しかしながら,最近,UKVは,さらに厳密な系統的評価を行っており,現在実施されているスクリーニングの中止を勧告している。その理由として,最近の無作為化対照試験(RCT)(I)により効果が認められなかったこと,対象疾患の自然史および障害状況の未解明,発見症例の治療効果の根拠が未確立を挙げている。その意味では,わが国においても,こうした問題について十分な検討が必要と考えられる。

1)視覚検査の全国状況: 有効性の確認された検査法が適切に実施される必要があるが,現在,全国でどのような検査内容が,誰によって,どのように実施されているか不明である。したがって,全国の検査実施状況について,調査を実施することが必要である。また,検査

実施後の障害の発見率,その後の管理状況についても評価が求められる。

2)視覚検査の有効性: 視覚検査の検査有効性については,今回の報告でも検討されているが,報告数が極めて限られていること,また,評価内容が臨床疫学的な基準を十分に満たしていないことなど,問題が残されている。検査有効性については,短期間の内に実施できるため,できるだけ多くの地域,検査者を対象とした評価が求められる。

3)対象疾患の自然史および障害: 弱視,斜視など視覚障害の自然史,さらにその疾患に伴う障害の程度と頻度について,明確な疫学的データが存在しないことが国際的に指摘されている。自然史の解明は,スクリーニングおよびその後の早期治療の基礎となるものであり,こうした調査を積極的に実施する必要がある。

4)発見症例の治療効果: 発見症例の治療については,USTFの報告でもRCTによる評価はほとんどなく,UKVの検討でも問題にされている。今回の報告にもこの問題について検討しているが,対照群の設定など,研究設計に問題が残されている。

5)視覚健診の効果: 国際的にも唯一のRCTにより効果が示されなかったため,今後,上記の課題を含め,問題の総合的な検討が必要と考えられる。

3.三歳児健診時における聴覚検査

聴覚障害のスクリーニングについては,USTFは無症状の3歳以上の子供についてはすべきではない(D)と勧告されている。また,新生児に対しては,誘発耳音響放射検査(E0E)ないし聴性脳幹反応(ABR)を用い,高危険群のみに実施すること(C)を勧告している(根拠の質は分析疫学的研究(II-2)および臨床経験(III))。一方,他の専門学会あるいはNIHでは,3ヵ月までに全幼児のスクリーニングを勧告している。とくに後者では,E0Eを検査として用いている。また,カナダの特別委員会では2歳までに全幼児の健康訪問の際に質問票と手拍子検査のスクリーニングを勧告し,英国では批判的吟味では新生児スクリーニングが有効であると指摘している。

わが国では3歳児における聴覚検査をスクリーニングとして実施しているが,国際的な評価とは時期的なズレが大きい。その意味では,現行のスクリーニングについては,明確な根拠に基づき評価とともに,今後のあり方を検討することが必要と考えられる。

1)聴覚検査の全国状況: 検出率のバラツキを検討する上で,それに影響すると予想される,検査者,検査実施状況,精密検査など,スクリーニング検査以外の要因について多様な検討が求められる。ただし,こうした検討は,以下の問題を十分に評価することなしには,あまり大きな意味があるとは考えられない。

2)聴覚検査の有効性: 検査有効性については,今回の報告でも検討されているが,少数例に基づくものであり,偶然や偏りなど問題が残されている。検査有効性については,短期間の内に実施できるため,できるだけ多くの地域,検査者を対象とした評価が求められる。

3)発見症例の治療効果: 発見症例の治療の効果については,国際的にも長期の追跡,および生活の質への影響など不明である。とくに,わが国では検査時期が遅いため,十分な評価が必要と考えられる。とくに,対照群の設定など,研究設計にも注意が必要と考えられる。

4)聴覚検査の効果： 検査の実施時期を含め，RCT による評価を積極的に実施することが必要と考えられる。とくに，新生児あるいは3 ヶ月までのスクリーニングを実施することは，利益をもたらすと予測されるため，インフォームド・コンセントを取って試験を進めることが望まれる。

4. B 型肝炎母子感染防止対策

B 型肝炎のスクリーニングについては，USTE が全妊婦に，HBs 抗原を用い是非実施すべきこと(A)を勧告している(根拠の質は RCT (I))。わが国においても，こうした勧告と対応したスクリーニングが実施されており，その効果についても評価が進められている。ただ，治療指針が国際的なプロトコールと異なっており，内容的な検討が求められる。こうした点から，以下の課題の検討が必要と考えられる。

1)B 型肝炎感染状況調査： 現在の学童を対象とした調査を今後数年間継続し，出生年別検討により防止事業の効果を評価する。また，HBe 抗原陰性キャリア妊婦からの出生児に対する感染防止処置の効果について，小児劇症肝炎全国調査に基づき評価する。

2)感染防止プロトコールの検討： 治療指針を国際方式に改めるため，新生児期からの HB ワクチン開始による HBs 抗体上昇状況と長期予後とを調査し，新しい感染防止プロトコールを設定する。

3)B 型肝炎母子感染防止実施状況モニタリングシステムの構築： 全国の実施状況を推定出来るように，効率的包括的なシステムのあり方を検討する。