

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

分担研究者：久繁哲徳

研究協力者：金子安比古，沢田淳，水田祥代
武田武夫，八反田洋一，林 邦彦
林 富，別所文雄，三笠洋明，
山本圭子

班友：家原知子，西 基

研究目的

わが国においては、多様な新生児スクリーニングが全国的な規模で実施されている。しかしながら、これらのスクリーニングの有効性については、導入前のみならず導入後も、ほとんど評価が実施されていない。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、こうした保健医療政策を実施する際には、その有効性ととも利益と危険を総合的に検討することが前提として求められている。その意味では、保健医療政策の実施に際しては、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。

神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングは、諸外国に先駆けて1984年に導入されたが、その後、Murphyらのコンセンサス会議（1991）により、有効性に関する主要な問題点が指摘され、根拠が確立していないことが明かとなった。また、近年、カナダにおいて効力の高い研究設計に基づく疫学的評価により、有効性を否定する結果が報告された。したがって、わが国のNBスクリーニングに対して、明確な基準に基づき評価を行うことは、緊急の課題と考えられる。とくに、わが国の国民の健康と福祉への影響を明らかにすることともに、先駆的な試みの結果を諸外国に伝達することは、NBスクリーニングに携わってきたものの社会的責任と言えよう。

そこで、わが国のNBスクリーニングの有効性について、明確な評価枠組みに基づき、疫学のおよび生物学的、臨床医学的観点から、総合的な評価を実施したいと考えた。こうした課題は、詳細な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。

研究方法

1) 評価枠組みの設定

スクリーニング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、スクリーニングの効果、スクリーニング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、既存情報の系統的吟味（systematic review）とともに、スクリーニングの有効性に関連した問題についての実際の

調査研究の2つの課題を設定した。

2) 批判的吟味

NBスクリーニングの有効性について、わが国および諸外国の既存の情報を収集し系統的な吟味を実施した。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。評価項目としては、1) 疾患の負担、2) スクリーニング検査の有効性、3) スクリーニングの効果 (フィールド調査)、4) スクリーニングの効果 (癌登録)、5) 生物学的病理学的評価、6) 治療効果、7) 疫学的評価の7項目を設定した。

また評価は、小児科学 (沢田, 武田, 山本, 別所), 小児外科学 (水田, 林), 病理学・組織学 (八反田, 金子), 疫学・統計学 (久繁, 林, 三笠) の観点から多角的に実施し、それぞれ全体的な討議を繰り返した。

3) 個別研究

上記の批判的吟味と並行して、スクリーニング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。研究課題は、疾患の負担、スクリーニングの効果、生物学的病理学的評価、治療効果、疫学的評価の幅広い領域に設定した。

研究結果と考察

1. 批判的吟味

1) 疾病の負担とスクリーニングの現状

(まとめ: 澤田, 武田: 全班員討議)

NBは予後不良な小児癌と位置付けられ、生後6か月乳児を対象にスクリーニングが実施されてきた。その発生率は0歳が最も高くその後10歳までに急速に減少して行く。4歳までの年間発生率は、スクリーニング実施後、定性的検査では人口百万対40-50前後、定量的検査では40-60前後であった。1984年の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 (病期 I, II, IVs) が75%を占めていた。予後不良な腫瘍 (病期 III, IV) は稀にしか見られなかった。スクリーニングの実施、とくにHPLC法の導入後、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かいことが指摘された。今後の課題として、スクリーニング効果の適切な疫学的研究が必要であることが指摘された。

2) スクリーニング検査の有効性

(まとめ: 武田, 澤田, 林 (富): 全班員討議)

NBスクリーニングの検査法としては、1980年代前半までは定性的検査法 (VMA spot test, TLC), 1980年代後半からは定量的検査法 (HPLC) が用いられている。それぞれの検査法の有効性を見ると、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。また、陽性適中率は、HPLC法で30%, 非HPLC法で30%から70%程度であった。これらの結果から、近年のHPLCは、感度・特異度ともに比較的優れていることが認められた。ただし、これらの指標には、過剰診断 (over diagnosis) の影響が存在することが推定された。

3) スクリーニングの効果：1) フィールド調査

(まとめ：武田，山本，澤田：全班員討議)

現在まで各地域（札幌，新潟，兵庫，北米）から報告された，神経芽腫マススクリーニングの縦断的疫学研究に基づき，スクリーニングの効果について検討を行った。評価指標としては，1-4歳のNB発生率を用いた。その結果，非HPLC法を用いた場合の1~4歳（12~59ヵ月）での神経芽腫発生率は，実施前／対照と比較して大きな変化は認められなかった。一方，HPLC法を用いた場合，発生率は実施前／対照および非HPLC法と比べて低い半分近い値を示していた。これらの結果は，HPLC法によるスクリーニングの効果を示唆したが，さらに今後の検討が必要と考えられた。

4) スクリーニングの効果：2) 癌登録

(まとめ：別所，水田：全班員討議)

癌登録に基づくスクリーニングの効果に関する4論文について検討を行った。これらはいずれも時系列的研究であり，対照は全てスクリーニング開始前のデータであった。その内3論文は，スクリーニングの効果が認められないというものであったが，統計学的有意性の検討に基づくものは2編であった。残りの1論文の結論は，現行のスクリーニングは特殊な腫瘍を見つけており，その中のあるものは自然消退するものであろうというものであった。ここで検討した論文に共通する問題として，登録率，受診歴，登録の偏りなどが指摘された。

5) 生物学的病理学的評価

(まとめ：金子，八反田：全班員討議)

NBスクリーニングは，乳児期の早期腫瘍が進行し，幼児期の腫瘍になるという前提に基づいて実施されている。NBの予後は，ploidy，1番染色体短腕（1p）欠失の有無など染色体・遺伝子構成により規定されており，この3者は密接に関係している。スクリーニングで発見される腫瘍の90%は予後良好な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%は予後不良な2倍体・4倍体腫瘍である。乳児の腫瘍と幼児の腫瘍は，おおむね異なる生物学的性格を示すため，スクリーニングによるNBの予後改善効果は小さいと考えられる。

6) 治療効果

(まとめ：水田，山本，林（富）：全班員討議)

スクリーニングで発見されたNB症例は治療法にかかわらずそ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行うか，早期症例には無施行の選択が増えてきている。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。また，最近，無治療経過観察の報告もあり，その大部分は良好な経過をたどっている。今後，こうしたデータの集積に基づき，スクリーニングで発見されたNBの真の病態を把握する必要がある。

7) 疫学的評価

(まとめ：久繁，林（邦），三笠：全班員討議)

神経芽細胞腫のスクリーニングの効果に関する現在までの研究では，研究設計，評価指標，研究結果など，いずれの点においても，スクリーニングの効果を十分に立証する根拠に乏しいと考えられた。国際的に注目された，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，スクリーニング検査の方法にHPLC法が用いられていないなど，スクリーニングの内容そのもの

の問題もある。したがって、わが国においては、適切に設計された前向きコホート研究を実施し、この問題に対応することが望まれる。しかしながら、実施に際して多くの障害が予測されることから、改善の対応として、後ろ向きコホート研究を複数の地域で実施し、その結果を総合的に吟味することが、実現可能性が高いと考えられる。

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った。1995年現在の総登録症例は1400例であった。病気は非進行例が75%を占め、早期症例が多かった。治療に関しては、化学療法、放射線療法ともに、年々施行率は低下する傾向にあり、明らかな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（出生10万対）は、検診実施前の8.4から、HPLC法実施後は5.5と35%減少が認められた。また、死亡率（出生10万対）でも、同様に、7.0から4.4へと37%減少が認められた。後者の変化については、治療法の進歩の寄与は大きいものではないと考えられた。

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年前後で比較すると、0歳での発生率は8.4から16.2と増加したが、1-4歳での発生率は6.0に対し6.8と有意な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の有効性の評価（林（富）ら）

宮城県では、NB6ヵ月スクリーニングの問題点を解消するために、18ヵ月の二次スクリーニングが1992年から導入されている。その効果について、実施前、定性法、定量法、1・2次の出生コホート群別に年齢別NB発生率を比較検討した。その結果、実施前に比べ、全年齢（0-5歳）の発生率は各群ともに有意に増加していた。0歳の発生率は定量法、1・2次群で、また1歳の発生率では、1・2次群で有意な増加が認められた。しかしながら、2-5歳の発生率には、各群間で有意差は認められなかった。

5) 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）

宮城県では、NB6ヵ月スクリーニングの問題点を解消するために、18ヵ月の二次スクリーニングが1992年から導入されている。その効果について検討した結果、二次マスを受検した約5万人から5例のNBが発見された。5例の内、Brodeur's type1が3例、type2が2例であった。また、4例は生存中であり、1例は根治術待機中であった。同時期に二次マス陰性後発症の2例を経験したが、いずれもtype3であり、予後不良であった。したがって、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。

6) 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、1番染色体の構成とN-mycコピー数を分析、比較検討した。その結果、スクリーニング陽性腫瘍は予後良好型腫瘍（Tris1Norm/Del1p）、

陰性腫瘍は予後不良型腫瘍 (DisDel1p) の生物学的特徴を示すことが認められた。したがって、両者は生物学的におおむね異なる腫瘍と考えられた。その意味では、スクリーニングによるNBの予後改善効果は小さいと考えられた。

7) 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 (N-myc, TRK-A) と予後との関連性について検討し、さらに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。その結果、現時点において、病理組織分類 (Shimada分類) は、単独の予後因子として信頼性が高く、また通常の病理組織標本から判定可能であるため、有用であると考えられた。

8) 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症例の治療効果は、スクリーニングの効果を評価する上で重要な役割を果たす。しかし、治療効果が治療方法の進歩の影響を受けることが推定されるため、スクリーニング実施前後で、スクリーニング陽性・陰性例、未受診例の予後について比較検討した。また、併せて早期と進行症例との間での比較も実施した。その結果、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。また、スクリーニング実施後、早期症例では、受診の有無、スクリーニング陽性の有無に係わらず予後は良いことが認められた。なお、進行症例では、スクリーニング陽性のみで予後が良く、それ以外は予後が悪かった。

9) 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、評価上の問題点を考慮して、実現可能性の高い研究設計を検討した。その結果、比較的短期間に、費用が少なく、偏りが小さく、検証力が強い研究設計として、後ろ向きコホート研究が望ましいと考えられた。さらに、後ろ向きコホートにより、指標として死亡率の減少を用い、スクリーニングの効果を評価する際の、サンプル・サイズを検討した。死亡率の減少が40%、未受診者の割合が20%、追跡期間4年、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ もしくは0.3の条件下で、必要対象者数は854万人・年、および445万人・年であった。したがって、スクリーニング導入後10年間についてコホートが設定でき、年間出生数が2万人規模の地域であれば、11ヵ所ないし5ヵ所設定できれば、評価が可能であることが推定された。

今後の課題

わが国のNBスクリーニングの有効性については、現在もまだ科学的な根拠が確立していないことが明かとなった。一方、カナダにおいて効力の高い前向きコホート研究が実施され、有効性に否定的な結果が報告されている。わが国のスクリーニングでは、検査法として、カナダのTLCに比べて有効性の高いHPLC法が用いられているため、その効果についてはまだ未検討の残された課題と考えられる。その意味では、緊急に効果の評価を実施し、早急な対応が求められる。また、スクリーニング実施後、予後良好な症例が多数発見されており、彼らに対する適切な治療判断の検討が求められる。こうした課題に対応するために、今後の具体的な作業課題を以下のように設定した。

1) コホート研究によるスクリーニング効果の評価：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効果評価を実施し、政策的判断の検討が望まれる。とくに、スクリーニング受診の有無によ

り、最終的な指標である死亡率の改善が認められるかどうかを検討する必要がある。研究シナリオとしては、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、前者に比べて、効力はやや劣るものの、いずれの点においても相対的に容易である。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。なお、次善の策である、後者の研究については、すでに必要標本数が算出され、その実施可能が示唆されている。

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、現在、治療はより軽減化の方向へ進んでいる。また、ある場合には、無治療経過観察の治療方針が取られる例も認められている。こうした状況に対しては、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、スクリーニング発見症例の登録データ・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。