

批判的吟味4：スクリーニングの効果

2) 癌登録

(まとめ：別所，水田)

(分担研究名：神経芽細胞腫スクリーニングの評価)

要約：癌登録に基づくスクリーニングの効果に関する論文4編につき批判的吟味を行った。これらの論文の研究方法は全て後方視的研究であった。比較の対象が同時代の対照群であるのは無く、全てスクリーニング開始前のデータを比較の対象としていた。出生コホートによる縦断的研究は無く、全て横断的研究であった。人口当たりの発生率ないし死亡率による比較を行っているものは2編だったが、その内の1編は、推定に基づく登録率を用いているものであった。これら4編の内、3編の結論は、癌登録へのスクリーニングの効果は見られていないというものであったが、統計学的な有意性の検討に基づくものは2編であった。残りの1編の結論は、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。ここで検討した登録資料を用いた研究は全て、神経芽腫マススクリーニングの有効性に否定的なものであった。

見出し語：神経芽腫，スクリーニング，癌登録，スクリーニングの有効性，自然退縮，予後因子

はじめに

神経芽腫マススクリーニングが全国規模で開始されてから10年以上の年月が経過している。しかし、これが小児がんの中でも発生数も多く予後も悪い神経芽腫の死亡率を低下させる効果を示しているか否かについては未だ結論が得られていない。死亡率の変化は、治療法の進歩など他の要因によっても影響されるため、これを見るためには、同時代、同一地域での対照群をおいた前向き追跡研究が必要である。しかしこの種の研究には多くの困難が伴う。従って、改善の方法として、スクリーニングの開始によって神経芽腫の諸相にもたらされた変化を見る研

究が行われてきている。このような研究の内、地域ないし全国規模での小児がん登録を用いたものを収集し、そこから神経芽腫マススクリーニングの効果について検討を試みた。

材料と方法

以下の4論文について批判的吟味を行った。

1. Bessho F, et al: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. J Pediatr 119:237-41, 1991.
2. Yamamoto K, et al: Mass screening and

age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 13:2033-2038, 1995.

3. Suita S, et al: Mass screening for neuroblastoma: quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu Area in Japan. *J Pediatr Surg* 31:555-558, 1996.

4. Bessho F: Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 67:520-2, 1996.

## 結果

これらの論文の研究方法は全て後ろ向き研究であった。比較対象に同時代の対照群を設定したものは無く、全てスクリーニング開始前のデータを比較対照としていた。また、出生コホートによる縦断的研究は無く、全て時系列的研究であった。人口当たりの発生率ないし死亡率による比較を行っているものは2編<sup>2, 4)</sup>であったが、その内の1編<sup>4)</sup>は、推定に基づく登録率を用いているものであった。これら4編の内、3編<sup>1, 2, 4)</sup>の結論は、癌登録へのスクリーニングの効果は見られていないというものであったが、統計学的な有意性の検討に基づくものは2編<sup>2, 4)</sup>であった。残りの1編<sup>3)</sup>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るが、他のあるものは予後不良因子を有しており、このような患児はスクリーニングによって救われている可能性もあるというものであった。

## 考察

Bessho ら<sup>1)</sup>は、1986年から1989年に小児悪性新生物全国登録の内、関東甲信越地区に登録された神経芽腫の年齢分布を、1969年から1983年に小児悪性新生物全国登録に登録された神経芽腫の年齢分布を比較した。1986年以降、0

歳児の割合が著しく増加しているが、1歳以上の児の割合の減少がみられず、またスクリーニング発見例をのぞいたものの年齢分布は、0歳児も含めて、小児悪性新生物全国登録に登録された例のそれと同じであった。このことから、スクリーニングの効果はないものと結論している。しかし、1969年から1989年という長い時間経過の中には年齢構成に大きな違いが生じており、この点を考慮していない点、また統計学的検定がなされていないと言う問題点が認められる。さらに、この研究のもう1つの問題点は、この登録では登録率が不明であるという点である。年齢別登録率に差がないことを前提としているが、神経芽腫を扱う医師にとってマスキリングの効果は大きな関心事であるので、1歳以下の乳児の神経芽腫の発生、1歳以降の予後不良群の発生などに当然注意が向くことが考えられ、これが登録率に影響を与えている可能性も否定できない。

Yamamoto ら<sup>2)</sup>は、1981年から1989年の12年間を3年毎に区切ってそれぞれの区間での発生率を見ているが、0歳の発生率、特にHPLC期での発生率はスクリーニング開始前に比し著しく増加しているが、1-4歳の発生率にも最も古い区間の1.47/100,000から最新の区間の1.94/100,000へとむしろ増加傾向が認められている。

1-4歳で発生するはずの神経芽腫が0歳で発見されてしまっているとすれば1-4歳での発生率は年代区間が最近になり受診例が増加するに連れ次第に低下することはあっても増加することはないはずである。

したがって、受診者の割合が必ずしも高くないということは、年長者での発生率の低下を期待するスクリーニングの効果はないという結論を無効とするものではないと考えられる。

しかしながら、この種の時系列的研究で問題になることは、スクリーニング受診例と非受診例の混在、および感度の異なるスクリーニング

法の混在で、その比が時代と共に変化しているという問題など、種々の偏りの存在が推定される。こうした問題は、Bessho の研究にも存在するものと考えられる。

この研究の他の問題点の一つは、地域での研究であるため、地域への出入りがあり、出生地、スクリーニング受診地、神経芽腫診断地が必ずしも一致しない例が存在する可能性があることである。

また、もう一つの問題点は、登録資料を用いて人口当たりの発生率を計算するときに通して認められる登録率の問題である。しかし、この研究では、小児悪性新生物全国登録に登録されていながら不明の理由で地域登録に登録されていない例は3例に過ぎず、把握率は90%以上と推定されている。従って、この研究では登録率に由来する誤差は少ないものと思われる。

Suita ら<sup>3)</sup>は、九州地区小児固形腫瘍委員会に登録された神経芽腫患者の臨床的、生物学的特徴を調べ、スクリーニング発見例を臨床的発見例およびスクリーニング開始以前の症例と比較している。その結果によると、スクリーニング開始後に発生数全体の増加はあるが、1歳以上での発生数、臨床的発見例での進行病期の割合の減少はみられていない。著者らは、スクリーニングによって10例の予後不良因子を有する例が発見されていることから、一部の患児はスクリーニングによって救われているものと考えている。しかし、これら10例の内、病期Ⅲ以上のものは1例のみであった。しかも、予後不良因子として最も重要なものの一つであるMYCNについてみると、その5コピー以上の増幅をみたものはこの病期Ⅲの1例のみであり、この例は1年以内に死亡していた。このことは、スクリーニングの目的という点からはそれが達成されているとはいえないことを示しているものと思われる。スクリーニングによる発見例か臨床的発見例かによらず、予後不良例の予

後は悪く、予後良好例の予後は良好であることが他の研究者によって報告されている<sup>5)</sup>が、Suita らの報告も生物学的観点からはむしろ同一の結果を示しているものと思われる。

Bessho<sup>4)</sup>は、小児悪性新生物全国登録の登録率を推定し、これにより年齢別の人口当たりの発生率を計算し、スクリーニング開始前と後の発生率の比較を行った。その結果、1歳未満では、前後比が4.41(95%信頼限界: 3.63-5.37)となり、開始後に著しい発生率の増加が見られたが、1歳以上の年齢では有意な減少は見られなかったと報告している。

この研究については、登録率が推定であること、スクリーニング受診例と非受診例とが混在しており、年齢が進むに従いスクリーニング受診例が減少していることを考慮していないことの2点が問題点として挙げられる。登録率の推定は、小児悪性新生物全国登録の最初の5年間の登録率を基準として、その後の小児がんの発生数が不変であるという仮定の下におこなっている。また、年齢によって登録率に差はないということも仮定されている。最初の期間の登録率そのものが推定値であり、その後の小児がんの発生数が不変であるという客観的証拠はないので、これらの仮定の妥当性を検証する方法はない。しかし結果的に見ると、このような推定に基づいて計算されたスクリーニング開始以前の年齢調整発生率(ASR)は、日本の地域登録および他国のそれとほぼ一致している。従って、この研究における人口当たりの発生数の推定値は、かなり妥当なものと考えられる。ただし、年齢による登録率に差はないとする仮定については、論文1について述べた問題が依然として残る。また、論文2と同様な、スクリーニング受診群と非受診群との混在、異なるスクリーニング法の混在という点も依然問題として残る。

結論

以上の癌登録に関する全ての報告が抱えている問題は、登録資料を用いた時系列的研究では避けることが困難である。こうした限界の下での結論ではあるが、登録資料からは神経芽腫マスキリーニングの有効性は否定的である。今後の疫学研究の方向性としては、出生コホートによる縦断的研究が求められる。

しかしながら、コホート研究で、特にスクリーニング方法の違いを考慮しようとする、追跡期間の短さは大きな問題であると思われる。例えば、小児悪性新生物全国登録で見るとき、1994年までのデータが使用可能である。非HPLCとHPLC法を含めた検討ではなく、HPLCのみを評価対象として後ろ向きのコホート研究を実施する場合、このスクリーニングは1989年頃から始まるため、毎年約100万人の受診、約20万人の受診者が4年間累積されていることになる。

Esteveらの試算<sup>6)</sup>では、非HPLC法の情報に基づいたものであるが、スクリーニング受診者の規模が毎年50万人で5年間累積した場合、検出力が0.5前後、毎年100万人の場合0.7前後としている。その意味では、わが国の出生人口から見ると、前者の条件に近いと考えられる。したがって、検出力は0.5近くと予想され、かならずしも十分な対象規模とは言えない。

ただし、検出力は指標とする効果の強さに依存する。HPLC法は非HPLCと比べて、死亡率減少がより大と推定する報告に従えば、現状でも評価はある程度可能となる。また、非HPLCも含めた評価であれば、すでに導入後10年以上を経過しているため、現在でも十分な対象者規模が存在するものと考えられる。

いずれにしても、今後、スクリーニングの効果も含めさまざまな条件を設定し、標本サイズの推定を行い、可能な条件下での優れた研究計画に基づく評価が必要と考えられる。

#### 文献

1. Bessho F, et al: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. *J Pediatr* 119:237-41, 1991.
2. Yamamoto K, et al: Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 13:2033-2038, 1995.
3. Suita S, et al: Mass screening for neuroblastoma: quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu Area in Japan. *J Pediatr Surg* 31:555-558, 1996.
4. Bessho F: Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 67:520-2, 1996.
5. 金子安比古, 小林泰文, 柵木信男: 神経芽腫マスキリーニング (MS) で発見された high-risk 腫瘍と、陰性・未受験で臨床的に発見された low risk 腫瘍の予後. *小児がん* 33: 376, 1996.
6. Esteve J, et al: Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? *Br J Cancer* 71:1125-31, 1995.



## 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



要約：癌登録に基づくスクリーニングの効果に関する論文 4 編につき批判的吟味を行った。これらの論文の研究方法は全て後方視的研究であった。比較の対象が同時代の対照群であるのは無く、全てスクリーニング開始前のデータを比較の対象としていた。出生コホートによる縦断的研究は無く、全て横断的研究であった。人口当たりの発生率ないし死亡率による比較を行っているものは 2 編だったが、その内の 1 編は、推定に基づく登録率を用いているもであった。これら 4 編の内、3 編の結論は、癌登録へのスクリーニングの効果は見られていないというものであったが、統計学的な有意性の検討に基づくものは 2 編であった。残りの 1 編の結論は、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。ここで検討した登録資料を用いた研究は全て、神経芽腫マスキングの有効性に否定的なものであった。