

批判的吟味7：疫学的評価

(まとめ：久繁，林（邦），三笠)

(分担研究名：神経芽細胞腫スクリーニングの評価)

要約：神経芽細胞腫のスクリーニングの効果について、現在までの報告を対象として、疫学的な観点から批判的吟味を行い、問題点を明らかにするとともに、今後の評価の実現可能性について検討を行った。その結果、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。とくに、国際的にも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、次善の対応として、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。

見出し語：批判的吟味，研究設計，コホート研究，前後研究，無作為臨床試験

はじめに

神経芽細胞腫スクリーニングは、神経芽細胞腫の早期発見と早期治療による死亡率の減少を目的として、1985年、世界に先駆けてわが国において広範囲に導入された。その後、10年以上が経過したが、スクリーニングの効果については、その根拠が確立しておらず、多くの論議を呼んでいる<sup>1-4)</sup>。

問題点として指摘されているのは、第一に、効果評価の研究設計が必ずしも強力ではなく、多くの場合は時系列研究であること。したがって、治療環境などの変化が偏りとなる危険性として指摘されている。第二に、神経芽細胞腫には、臨床的および生物学的観点から見て、予後良好と不良の2種類があること。早期発見され

た神経芽細胞腫の多くは、自然退縮するものであり、過剰診断の可能性が高いことが指摘されている。第三に、こうした点と関連して、スクリーニング実施時期について、現行の6ヵ月は適切性に問題があることが論議されている。

以上のような論議から、とくにスクリーニングの効果評価が、重要な検討課題と考えられる。そこで、疫学的な観点から、現在までの神経芽細胞腫スクリーニングの効果評価について批判的吟味を行い、効果の問題点と評価の実現可能性について、検討したいと考えた。

方法

Medline による文献検索を実施し、神経芽細

胞腫スクリーニングの効果に関する文献検索を実施した。その際、効果に関する評価が国際的にも限られていることが予測されるため、文献検索に際しては、キーワードとして、neuroblastoma および screening を用いた。検索機関は、1990年から1997年（9月）までとした。検索文献数は242件であった。その内、スクリーニングの効果を実施した文献は12件<sup>5-16)</sup>であった。

これらの文献について、米国予防サービス特別委員会の方法<sup>17)</sup> および臨床疫学の批判的吟味<sup>18)</sup>の方法に基づいて評価を行った。スクリーニングはいわゆる介入であり、治療と同様な評価項目によって、その妥当性が検討される。妥当性を評価する上では、無作為臨床試験が最も効力が強く、分析疫学的研究がそれに次いでいる。なお、米国予防サービス特別委員会では、スクリーニングの中間的有効性として、検査有効性（感度、特異度、適中率）が挙げられているが、今回の検討では、最終的有効性である効果、すなわち健康改善の評価についての取り上げた。

## 結果

研究設計を表1に示した。II-2の分析疫学的研究に該当するものが2例（17%）認められた。前向きおよび後ろ向きコホート研究がそれぞれ1例ずつであった。最も多いのはII-3の時系列研究の9例（75%）であり、そのほとんどがスクリーニング導入前後の比較であった。

研究結果については、表2に示すように、肯定的なものが3例（25%）、否定的なものが4例（33%）、不明が5例（42%）であった。不明の理由は、統計学的検討の未実施であった。

また、評価指標としては、表3に示すように、死亡率が最も多く6例（50%）であり、発生率が4例（33%）とそれに次いでいた。

## 考察

スクリーニングの効果の評価する上で、研究設計としては無作為臨床試験が望ましいが、現在まで実施された例は認められなかった。その意味では、実現可能性の高いのは、前向きのコホート研究であり、カナダの研究<sup>6)</sup>がこの研究設計を用いていた。また、それに次ぐ研究設計としては、後ろ向きのコホート研究<sup>11)</sup>が、わが国で実施されていた。この研究設計では、選択の偏りの影響が無視できないため十分な注意が必要となる。

それ以外の研究は、ほとんどが時系列研究であり、スクリーニング導入前後の比較を行ったものである。こうした研究では、スクリーニング以外の関連要因が攪乱として見せかけの効果をもたらすことが多いため、結果の解釈には十分な注意が必要である。

研究結果では、必ずしも効果を肯定するものは多くなく、全体の4分の1に留まっていた。とくに、II-2の研究設計では、前向きコホートでは否定的であり、後ろ向きコホートでは統計学的有意差が認められず、問題が残された。II-3の時系列研究では、地域における出生コホートを用いた導入前後の死亡率および発生率の比較が行われていた。その結果は、肯定的であったが、発生率の比較では否定的な例が認められた。こうした結果の乖離に対する合理的な説明と、治療環境などの関連要因に対する反証が必要と考えられる。

また、健康結果の指標としては、死亡率の減少が望ましいが、今回の研究では半数が死亡率を指標として用いていた。死亡率と併せて発生率を用いている場合は、ここでは死亡率を代表としたため、実際には、発生率を用いた研究が最も多い。発生率には、スクリーニング・診断などさまざまな要因が影響するため、その結果

の解釈には十分な注意が求められる。また、生存率も、重複して用いられていたが、スクリーニングの場合には、先行期間の偏り、進行度の偏り、過剰診断の偏りなどが影響するため、あまり有効な指標とは言えない。

以上のように、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る。最近、国際的にも注目されたカナダの研究では、予後不良の神経芽細胞腫の発生率の減少が認められず、スクリーニングの効果が否定された。死亡率の検討が今後報告されても、その結果を覆す可能性は少ないと考えられるが、スクリーニング検査の方法としては、HPLC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問題もある。

その意味では、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、こうした研究には膨大な対象と数年に渡る追跡期間、多大な費用などが必要条件となる。したがって、実施に際しては、これらの予測される障害を克服できるような十分な研究計画の立案が望まれる。

なお、次善の対応として、情報把握および研究協力体制が整っている地域を複数選択し、追跡期間を延長するために、後ろ向きコホート研究を実施することが考えられる。この研究は、比較的効力が高く、実現可能性も高いと考えられる。ただし、調査結果について、偏りを含めた総合的な批判的吟味が求められる。

## 文献

- 1) Murphy SB, et al: Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Lancet, 337:344-346,1991
- 2) Craft AW, Parker L: Screening for

neuroblastoma: 20 years still no answer, Eur J Cancer, 32A: 1540-1543,1996

- 3) Law C: Neuroblastoma screening test may do more harm than good, J Natl Can Inst, 89:276-277,1997

- 4) Bessho F: Where should neuroblastoma mass screening go? Lancet, 348:1672,1997

- 5) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71:552-555,1997

- 6) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma, Lancet, 348:1682-1687,1996

- 7) Suita S, et al: Mass screening for neuroblastoma: Quo Vadis? A 9-year experience from the pediatric oncology study group of the Kushu area in Japan, J Ped Surg, 31:555-558,1996

- 8) Bessho F: Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma, Int J Cancer, 67:520-522, 1996

- 9) Asami T, et al: Screening for neuroblastoma: 9-year birth cohort-based study in Niigata, Japan, Acta Pediatr, 84: 1173-1176,1995

- 10) Yamamoto K, et al: Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan, J Clin Oncol, 13:2033-2038, 1995

- 11) Nishi M, et al: Mass screening and occurrence of neuroblastoma in Sapporo City, Screening, 2:99-104,1993

- 12) Nishi M, et al: Mass screening of neuroblastoma in Sapporo City, Japan, Am J Ped Hematol Oncol, 14:327-331,1992

- 13) Sawada T, et al: Long-term effects of mass screening for neuroblastoma in infancy, Am J ped Hematol Oncol, 13:3-7,

1991

14) Bessho F, et al: Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in case in older children, J Pediatr, 119:237-241, 1991

15) Naito H, et al: Improvement in prognosis of neuroblastoma through mass population screening, J Pediatr Surg, 25: 245-248, 1990

16) Hanawa Y, et al: Decrease in childhood neuroblastoma death in Japan, Med Pediat Oncol, 18:472-475, 1990

17) US Preventive Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd ed, William & Wilkins, NY, 1996

18) Sackett DL, et al: Clinical epidemiology, 2nd ed, Little Brown, Boston, 1991

表1 研究設計

研究設計	数 (%)
II-2 (コホート研究)	2 (17)
II-3 (時系列研究)	9 (75)
III (症例研究)	1 (8)
総計	12 (100)

II-2:6, 11

II-3:5, 7-10, 12-14, 16

III :15

表2 研究設計と効果の根拠

研究設計	効果		
	肯定	否定	不明
II-2 (n=2)	0	1	1
II-3 (n=9)	2	3	4
III (n=1)	1	0	0
総計 (n=12)	3 (25)	4 (33)	5 (42)

(%)

表3 研究設計と評価指標

研究設計	死亡率	発生率	生存率	その他
II-2 (n=2)	1	1	0	0
II-3 (n=9)	5	3	0	1
III (n=1)	0	0	1	0
総計 (n=12)	6 (50)	4 (33)	1 (8)	1 (8)

(%)



## 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:神経芽細胞腫のスクリーニングの効果について,現在までの報告を対象として,疫学的な観点から批判的吟味を行い,問題点を明らかにするとともに,今後の評価の実現可能性について検討を行った。その結果,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。とくに,国際的にも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,次善の対応として,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。