

神経芽細胞腫スクリーニングの評価の研究設計

(分担研究名：神経芽細胞腫のマスクリーニングに関する研究)

林邦彦¹⁾、久繁哲徳²⁾、三笠洋明²⁾

1) 群馬大学医学部保健学科医療基礎学、2) 徳島大学医学部衛生学講座、

要約：現在のわが国における神経芽細胞腫スクリーニングの実施状況をふまえ、神経芽細胞腫死亡減少の効果を、疫学的に評価するための研究設計を検討した。すでにスクリーニングが全国規模で実施されていることを考慮し、比較的短期間に、費用が少なく、各種偏りが小さく、検証力が強い研究設計として、後ろ向きコホート研究のデザインが考えられた。この後ろ向きコホート研究のもと、神経芽細胞腫死亡の減少を、統計学的に検証するために必要となるサンプル・サイズの検討を行った。その結果、死亡率の減少が40%、未受診者の割合が20%、追跡期間が4歳まで、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ もしくは0.3の条件下で、必要となる対象総数は2328万人・年もしくは1214万人・年であった。このことから、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、新生児出生が年間2万人規模の地域であれば26カ所程度($\beta=0.1$)、もしくは13カ所程度($\beta=0.3$)設定できれば、評価が可能であることが予測された。

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、多くの議論を呼んでいる。

主要な問題点は、従来の効果評価は、研究設計が強力でなく、多くの場合は時系列研究であり、有効性が示唆されても偏りによる危険性があることである。その背景として、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種類があることが大きく影響している

と考えられる。

とくに、最近カナダにおける前向きコホート研究の中間結果が報告され、スクリーニングの効果が示されたことから、研究設計を十分考慮した評価が求められている。そこで、わが国における神経芽細胞腫の疫学的評価について、実施可能な計画を立案し、実施に向けての検討が、重要な課題と考えられる。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施可能性について、検討したいと考えた。

1. 研究設計の検討

1) 目的

神経芽細胞腫スクリーニングの効果を疫学的に評価することを目的として、地域人口集団に基づいた後ろ向きコホート研究 (a population-based retrospective cohort study) を実施する。効果の指標としては、神経芽細胞腫の死亡率を用いる。また、スクリーニングによる介入については、HPLC 検査および定性検査の 2 種類を設定し、比較対照としては何もしない場合 (do nothing すなわち未受診) を用いる。

2) 根拠

米国予防サービス特別委員会 (USPSTF) の基準では、スクリーニングの効果評価を行う上で研究設計としては、無作為比較試験 (randomized controlled trial, RCT) が最も検証力が強いとされている。その意味では、RCT の実施が望まれる。しかしながら、現在すでにスクリーニングが全国規模で実施されており、受診・未受診を無作為に割り付ける RCT の実施は困難である。さらに、そのための費用と時間を確保することも困難である。以上のような RCT の利点と欠点を考えた場合、スクリーニング評価のための次善の戦略として、現在、比較的短期間に、費用が少なく、比較的検証力が強い研究設計が求められる。

こうした問題点を考慮して、国際的にもスクリーニングの効果評価に分析疫学的研究として、前向きコホート研究 (prospective cohort study) が実施されている。わが国においても、条件が満たされれば、こうした研究設計による評価が望ましいが、すでに広範囲にスクリーニングが導入されているため、早急に効果の検討を進める上では、後ろ向きコホート研究 (retrospective cohort study) が実施可能性が高く、望ましい研究設計と考えられる。

とくに、唯一の前向きコホート研究である、カナダでのスクリーニング介入は TLC 検査による

ものであり、わが国で利用されている新たな HPLC 検査によるスクリーニングについては、現在も評価が実施されていない。その意味でも、早急に問題点を明らかにすることが求められており、後ろ向きコホート研究による評価が重要と考えられる。

スクリーニング効果を評価する上では、4 種類の偏り (健康度、先行期間、進行度、過剰診断) を十分に検討する必要がある。その意味では、健康度の偏りを排除するため、効果の指標として集団の死亡率を用いることとした。

2. 研究計画

1) サンプル・サイズの算出

後ろ向きコホート研究デザインのもと、スクリーニングの神経芽細胞腫死亡への効果を、統計学的に検証するために必要となる対象例数を算出した。

・ハザード比による算出法

事象発生件数 (神経芽細胞腫死亡数) を d 、 i 番目の対象における観察時間を t_i とすると、ハザード λ の最尤推定量は、

$$\bar{\lambda} = \frac{d}{\sum t_i}$$

である。未受診群および受診群の観察人・年を m_0 、 m_1 、事象発生件数 (神経芽細胞腫死亡数) を d_0 、 d_1 、ハザードを λ_0 、 λ_1 とし、両群のハザードの比を $\Delta (= \lambda_1 / \lambda_0)$ 、観察人・年の比を $r (= m_1 / m_0)$ とし、 d_0 、 d_1 がそれぞれポアソン分布に従う時、帰無仮説 $\Delta = 1$ のもとハザード比を検出するために必要となる未受診群の最小例数は、

$$n_0 = \frac{d_0}{\lambda_0} = \frac{\{Z_\alpha (\Delta r + 1) + Z_\beta (1 + r) \sqrt{\Delta}\}^2}{(1 - \Delta)^2 (\Delta + r) \lambda_0}$$

となる。

・累積死亡差による算出法

生後 6 ヶ月の小児の固定コホートを設定し、ある十分な観察期間後における、未受診群および受

診群の累積死亡（割合）を π_0 、 π_1 とし、両群の累積死亡の差を $\Delta(=\pi_1-\pi_0)$ 、対象例数の比を $r(=m_1/m_0)$ とすると、帰無仮説 $\Delta=0$ のもと累積死差を検出するために必要となる未受診群の最小例数は

$$n_0 = \frac{\{Z_\alpha\sqrt{(r+1)\pi(1-\pi)} + Z_\beta\sqrt{r\pi_0(1-\pi_0) + \pi_1(1-\pi_1)}\}^2}{(\pi_0 - \pi_1)^2}$$

となる。

ここで、未受診群における神経芽細胞腫死亡率を1.1人/10万人年り、 α =片側0.05、 $\beta=0.10$ および0.30（つまり検出力0.9および0.7）、スクリーニングにより神経芽細胞腫死亡頻度が40%減少し（ハザード比もしくは累積死亡比=0.6）、受診率を0.7~0.85と仮定し、統計学的に神経芽細胞腫死亡頻度の減少を検証するために、必要となる受診者・未受診者の総数の算出結果を、付1に示す。例えば、未受診者の割合が20%の場合、ハザード比に基づき算出された対象総数は、2328万人・年（ $\beta=0.1$ ）、1214万人・年（ $\beta=0.3$ ）であった。また、累積死亡比に基づき算出された対象総数は、548万人（ $\beta=0.1$ ）、319万人（ $\beta=0.3$ ）であった。

2) コホートの設定

スクリーニング導入以降の地域新生児集団について、スクリーニング受診群および未受診群に分類する。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るとすると、毎年約26万人（ $\beta=0.3$ ）の新生児が対象として必要となる。したがって、コホート設定のためには、新生児出生が年間2万人規模の地域であれば13カ所程度設定することが求められる。

ただし、真の死亡減少がより大きなものであったり（例えば、付1下欄：ハザード比、累積死亡比=0.40の場合）、見逃し率 β を大きくした場合には、地域の設定がより小規模でも、評価が可能と予測される。ただし、真の死亡率減少が想定よ

り小さい場合や、検査法の違いを評価することになると、より大規模な対象者数が必要となる。また、偶然による影響をできるだけ少なくするためには、出生数ないしは地域数が大きい方が望ましい。

3) 神経芽細胞腫の死亡の把握

対象地域において、コホートから発生した、神経芽細胞腫を死因とする小児（4歳まで）を把握する必要がある。そのためには、神経芽細胞腫の登録や死亡の把握が十分に行われ、また人口移動が少ないなど、選択の偏りが少ない地域が望まれる。さらに、神経芽細胞腫の死亡者については、死亡時の年齢とともに、スクリーニング受診の有無の確認なども必要となる。

4) スクリーニング効果の評価

以上の情報から、固定コホートによる累積死亡率を算出する。4歳（スクリーニング受診・未受診後4.5年間の追跡）までの累積死亡率とともに、各年齢での死亡率を指標として用い、スクリーニング受診群と未受診群の死亡率の比較を行い、スクリーニングによる死亡率減少効果を評価する。

こうした効果評価は、複数の対象地域全体とともに地域別にも実施し、地域間の効果に不均一性（heterogeneity）の検討も行い、不均一性が認められた場合には、各種の偏りや攪乱について検討をさらに進める。

参考文献

- 1) 武田武夫、西基：北海道における神経芽細胞腫マススクリーニング導入と死亡率の検討。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」報告書、1998

付1) 必要最小対象数の算出結果

ハザード比に基づく計算

ハザード比	受診者の割合	必要観察人-年 単位：万	
		$\beta=0.1$	$\beta=0.3$
0.60	0.85	2918(204)	1503(334)
	0.80	2328(517)	1214(270)
	0.75	1990(422)	1050(233)
	0.70	1781(396)	951(211)
0.40	0.85	1057(235)	523(116)
	0.80	842(187)	428(95)
	0.75	720(160)	374(83)
	0.70	645(143)	343(76)

(): 観察期間が4.5年とした場合の必要対象例数

累積死亡比に基づく計算

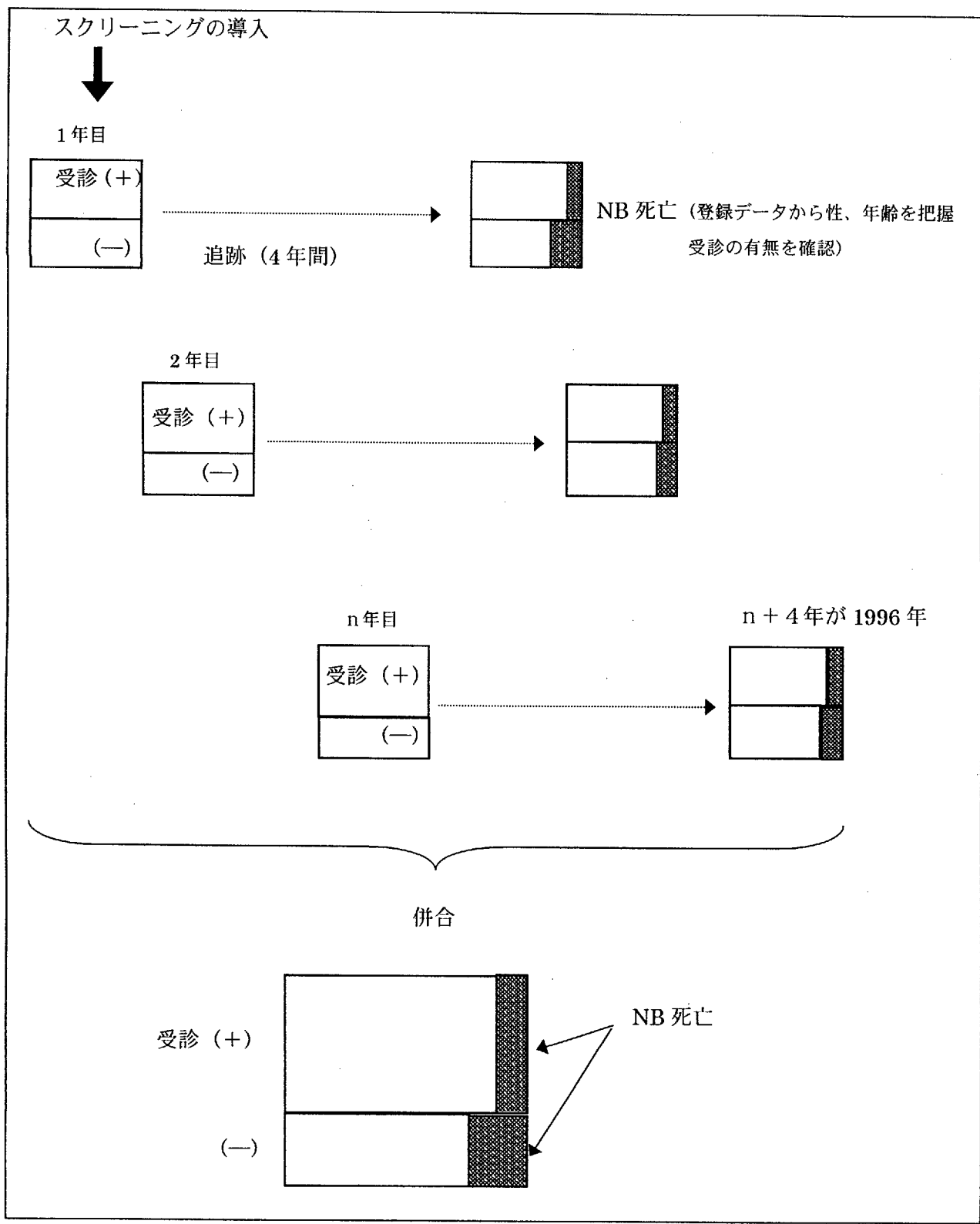
累積死亡比	受診者の割合	必要対象人数 単位：万	
		$\beta=0.1$	$\beta=0.3$
0.60	0.85	689	405
	0.80	548	319
	0.75	467	269
	0.70	416	238
0.40	0.85	268	165
	0.80	213	129
	0.75	182	109
	0.70	162	95

付2) コホート設定の手順例

例えば、1980年にスクリーニングを導入したとすると、1980年コホートについて、以下のよう
に情報を把握する。

- ① 1980年の地域の新生児について、スクリーニング対象者数（新生児数）、およびその中の受診者・未受診者数を把握する。
- ② 神経芽細胞腫に関する登録データから、1980年神経芽細胞腫死亡（0歳児）の把握、さらにその死亡者のスクリーニング受診を把握する（スクリーニング開始後の出生を確認すること）。
- ③ 神経芽細胞腫に関する登録データから、1981年神経芽細胞腫死亡（1歳児）の把握を行う。さらに、その死亡者のスクリーニング受診を把握する。この時、神経芽細胞腫死亡（0歳児）については、1981年コホートに関連して把握する。
- ④ 神経芽細胞腫に関する登録データから、1982年神経芽細胞腫死亡（2歳児）の把握を行う。さらに、この時、神経芽細胞腫死亡（0歳児）については、1980年コホートに、神経芽細胞腫死亡（1歳児）については、1980年コホートに関連して把握する。
- ⑤ 以上の情報把握を、追跡期間（4.5年間）継続して行う。

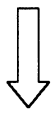
付3) スクリーニング実施年別コホートの併合





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:現在のわが国における神経芽細胞腫スクリーニングの実施状況をふまえ、神経芽細胞腫死亡減少の効果を、疫学的に評価するための研究設計を検討した。すでにスクリーニングが全国規模で実施されていることを考慮し、比較的短期間に、費用が少なく、各種偏りが小さく、検証力が強い研究設計として、後ろ向きコホート研究のデザインが考えられた。この後ろ向きコホート研究のもと、神経芽細胞腫死亡の減少を、統計学的に検証するために必要となるサンプル・サイズの検討を行った。その結果、死亡率の減少が40%、未受診者の割合が20%、追跡期間が4歳まで、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ もしくは0.3の条件下で、必要となる対象総数は2328万人-年もしくは1214万人-年であった。このことから、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、新生児出生が年間2万人規模の地域であれば26カ所程度($\beta=0.1$)、もしくは13カ所程度($\beta=0.3$)設定できれば、評価が可能であることが予測された。