

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための
全国乳児コホートにおけるケース・コントロール研究

「神経芽細胞腫スクリーニング評価のための
全国乳児コホート研究」の付随研究

- 研究計画書 -

連絡先：

藤田利治

国立保健医療科学院疫学部

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

TEL：048-458-6111 内線（2512）

Fax：048-469-2677

fujita@niph.go.jp

Ver. 1.10 2002年12月3日

Ver. 1.11 2003年2月3日

目次

要約	p 3
. はじめに	p 4
. 目的	p 4
. 方法		
1) コホートの定義	p 4
2) ケース群、コントロール群の設定	p 5
3) 曝露と非曝露の同定	p 6
4) 小児慢性特定疾患意見等との再確認・照合	p 7
5) 分析指標および分析方法	p 7
. サンプル・サイズの算出およびその根拠	p 7
. 研究における倫理および個人情報における機密の保持	p 7
. 研究組織	p 7
. 研究期間	p 8
. 研究計画書および倫理審査委員会承認の履歴	p 8
. 研究への援助	p 8
. 文献	p 8
補-1 神経芽細胞腫死亡候補例の拾い出しに用いる死因コード		
補-2 神経芽細胞腫6ヶ月スクリーニング受診・未受診問い合わせ票(案)		
補-3 サンプル・サイズ		

要旨

目的： 全国の乳児を対象コホートとして、神経芽細胞腫スクリーニング受診者と未受診者の頻度を、観察された神経芽細胞腫死亡児（ケース）とそれ以外の死因での死亡児（コントロール）と間で比較することにより、生後6ヶ月の神経芽細胞腫スクリーニングが神経芽細胞腫死亡に与える影響を調べる。

方法：

対象と研究デザイン： 1995年1月～2000年12月に日本で生まれ6ヵ月生存した乳児を対象コホートとし、コホート内でケース・コントロール研究を実施する。

ケース群は、神経芽細胞腫により死亡したすべての児である。厚生労働省人口動態調査データ（死亡）から死因コード（ICD-10）により神経芽細胞腫死亡に関連する死亡の候補例を拾い出し、その死亡票を閲覧し、死因欄、手術欄、剖検欄などから神経芽細胞腫の死亡例を同定する。

コントロール群は、2000年～2001年（ないし2001年～2002年）に神経芽細胞腫以外の死因で死亡した児である。ケースごとに生まれた年月、性別および地域をマッチングして2人を無作為に選択する。

曝露、非曝露の同定： 生後6ヶ月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診者を曝露、未受診者を非曝露とする。設定したケース群およびコントロール群について、各都道府県、政令指定都市のスクリーニング受診者リスト、小児慢性特定疾患意見書、マススクリーニング陽性患者予後調査を用いて、スクリーニング曝露の有無を調査する。これら情報源の優先順位は の順とする。

研究組織：

（研究代表者）：林邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学

（共同研究者）：藤田利治 国立健康医療科学院疫学部、佐藤俊哉 京都大学大学院医学系研究科医療統計学、祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報部、片野田耕太 国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部、山本圭子 埼玉県立小児医療センター、西基 北海道医療大学生命基礎科学講座

（協力機関）：厚生労働省雇用均等児童家庭局母子保健課

予定研究期間

2003年1月～2004年3月

．はじめに

神経芽細胞腫スクリーニングは、1984年わが国において諸外国に先駆けて、全国的な規模で導入された。しかし、国際的には、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性に関する問題点も指摘され¹⁾、カナダでは前向きコホート研究（Quebec Study）により検討されたが、有効性について否定的な結果が報告されている²⁾³⁾。また、現在のわが国の神経芽細胞腫スクリーニングでは、カナダのTLC法に比べて感度・特異度が高いHPLC法が用いられているが、HPLC法スクリーニングにおける有効性の評価は、世界的にみても未だ検討しなければならない課題となっている。日本と同じくHPLC法を用いていて検討しているドイツの前向きコホート研究では、2002年4月に中間的報告として、進行症例の発生率で見るとスクリーニングの有効性には否定的な結果を報告した⁴⁾。しかしながら、ドイツのスクリーニング実施地域では受診率が61.2%と低く、また死亡率の検討をするに足りる予定観察期間をまだ終了していないことなど、その結果を吟味なしにわが国に今すぐ適用することはできないと考えられる。

一方、わが国の神経芽細胞腫マススクリーニング評価のための大規模疫学研究としては、HPLC法導入後の25道府県の出生児を対象にした後ろ向きコホート研究があり、未受診群に対して受診群においては、神経芽細胞腫死亡率が低いことが示されている。しかし、この研究は後ろ向き研究であり、受診・未受診の情報源が必ずしも均一でない点、全国の出生児を対象にしていない点など、いくつかの限界をもっている。その他、十分な対象数をもち系統的な観察によって実施された疫学研究の数が少なく、わが国での神経芽細胞腫スクリーニングの有効性評価は未だ確立していないといえる。そのため、神経芽細胞腫スクリーニングを既に全国規模で実施しているわが国としては、その実施根拠となり得る有効性の有無を、適切な研究デザインによる疫学研究で実証することが急務となっている。

本研究では、わが国が実施しているHPLC法による神経芽細胞腫スクリーニングの有効性を、全国規模のデータに基づいてケース・コントロール研究により評価をするものである。なお、本研究は、「神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児コホート研究」（以下、「主研究」という。）の付随研究として実施するものである。主研究は、既に神経芽細胞腫スクリーニングが広く実施されており、ランダム化などの手法を利用した介入的研究の実施は困難な状況であるため、乳児コホートで対象集団を定義し神経芽細胞腫死亡をエンドポイントとするコホート研究として実施されている。

．目的

全国の乳児を対象コホートとして、神経芽細胞腫スクリーニング受診者と未受診者の頻度を、観察された神経芽細胞腫死亡（ケース）とそれ以外の死因での死亡（コントロール）と間で比較することにより、生後6ヶ月の神経芽細胞腫スクリーニングが神経芽細胞腫死亡に与える影響を調べる。すなわち、コホート内ケース・コントロール研究により、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性にかかわる検討を行う。

．方法

1) コホートの定義

対象コホートは、1995年6月～2001年5月に、生後6ヶ月でわが国に在住している全乳児である。ただし、生後6ヶ月時に神経芽細胞腫が未発生の乳児とする。

ケース群とコントロール群の設定

1) 厚生労働省人口動態調査死亡票磁気化データ

ICDコード、部位による
候補例の拾い出し



厚生労働省統計情報部から
(目的外使用許可)

2) 死亡票の同定・閲覧

死因(ア)~(ウ),手術解剖などから神経芽細胞腫死亡を特定(ケース)
それ以外の死亡を特定し、ケースとのマッチングによりコントロールを設定

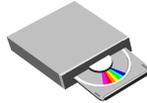


厚生労働省統計情報部にて

曝露の同定

1) ケースおよびコントロールにおける受診・未受診の同定

- ・ 6か月時住所地における受診者リストでの確認



厚生労働省母子保健課から、死亡地の都道府県・政令都市へ
受診者リストでの確認を依頼

転居の可能性例(6か月住所地、
出生地などの探索)

- ・ 小児慢性特定疾患意見書、神経芽細胞腫スクリーニング予後調査での再チェック

図1 神経芽細胞腫死亡例およびその他の死因による死亡例の設定と曝露の同定の流れ

2) ケース群、コントロール群の設定(図1)

● ケース群:

ケース群は、主研究において2001年までの観察期間について把握したものを使用する。すなわち、毎年厚生労働省人口動態調査データ(死亡)から、該当する乳児コホートについて、死因コード(ICD-10、詳細は補-1を参照)により神経芽細胞腫死亡に関連する死亡と考えられる例について、死亡票を同定するため、出生年月日、性別、死亡地(管轄保健所)などの項目を拾い出す。人口動態調査データから拾い出された候補例について、死亡票を閲覧し、死因(ア)~(ウ)の疾患名、手術の有無、剖検の有無から、神経芽細胞腫による死亡例を特定する。

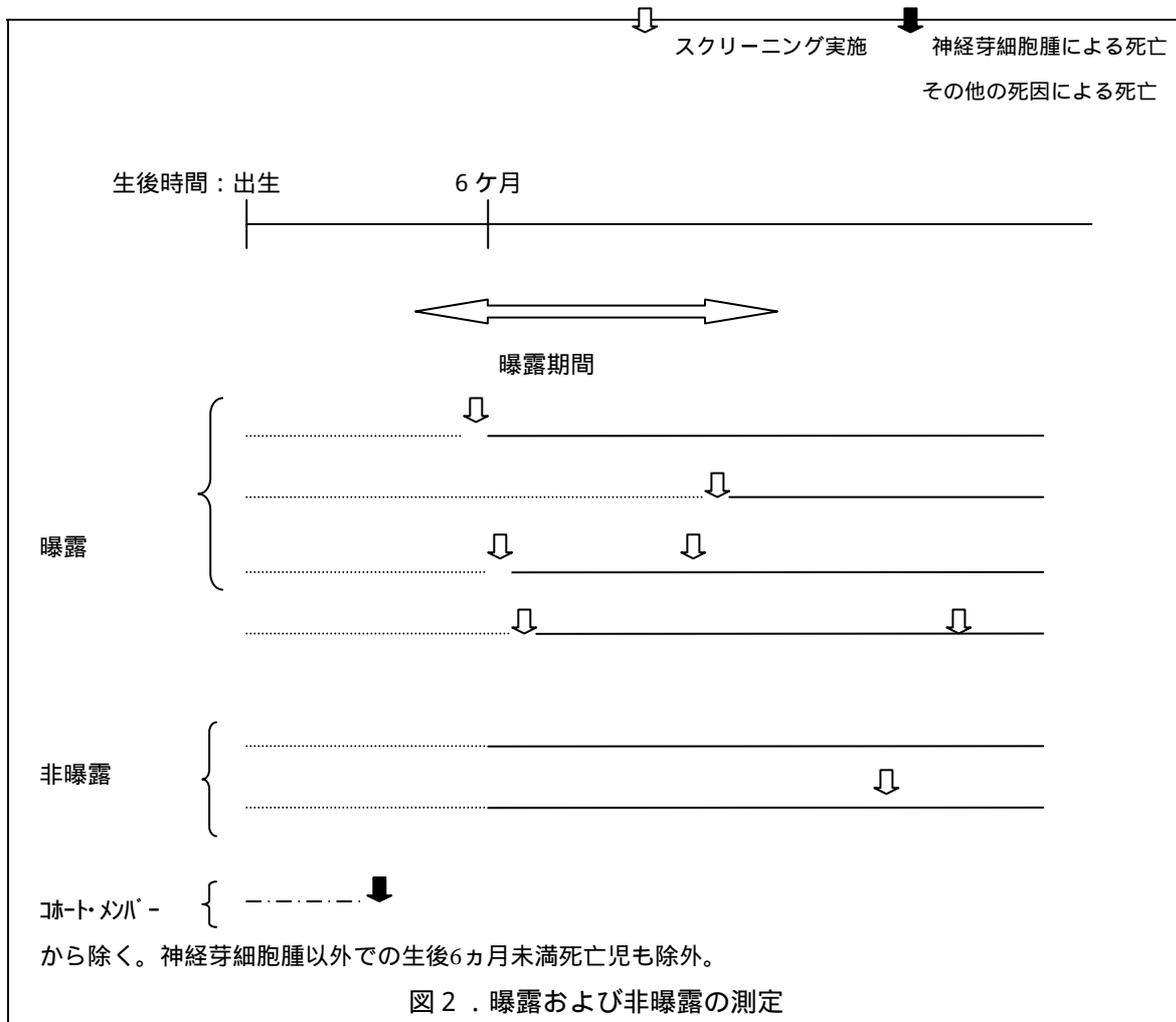
● コントロール群

2000年~2001年(ないし2001年~2002年)の厚生労働省人口動態調査データ(死亡)から、神経芽細胞腫以外の死因による死亡から無作為に選択する。すなわち、ケースごとに生まれた年月、性別および地域(可能な限り同一の市区町村とし、不可能な場合には二次医療圏)をマッチングして2人(ないし1人)を無作為に選択

する。

3) 曝露と非曝露の同定 (図1)

生後6ヶ月時の神経芽細胞腫スクリーニング受診者を曝露、未受診者を非曝露とする。原則として定められた曝露期間内の受診の有無により曝露と非曝露の同定を行う(図2)。



前項で設定したケース群およびコントロール群について、各都道府県、政令指定都市のスクリーニング受診者リスト、小児慢性特定疾患意見書、マススクリーニング陽性患者予後調査を用いて、スクリーニング曝露の有無を調査する。これら情報源の優先順位は

の順とする。については、まず死亡者の住所地の受診者リストに照会するものとし、受診の有無を調査する(補-2)。リストにない者については、転居など都道府県間の移動の可能性があるため、死亡地の市区町村への住民基本台帳の照会を行い、出生後6か月時住所地および出生地の都道府県・政令指定都市の受診者リストにも照会する。いずれの都道府県・政令指定都市の受診者リストにもない例をにおける未受診者として確定する。

スクリーニングの受診者リストとの照合は、スクリーニング実施者である各自治体の協力のもとに実施し、厚生労働省児童家庭局母子保健課の協力を得て各自治体へその協力依頼を行うこととする。

4) 小児慢性特定疾患意見書およびマススクリーニング陽性患者予後調査における確認

小児慢性特定疾患データ、マススクリーニング陽性患者予後調査から、毎年申請された神経芽細胞腫患者について、氏名、生年月日、性別、都道府県名、医療機関名についてのデータとケースおよびコントロールとを照合し、スクリーニング曝露の有無を再度確認する。小児慢性特定疾患、マススクリーニング陽性患者予後調査との照合は、厚生労働省家庭局母子保健課内で行うものとする。

5) 分析指標および分析方法

コントロール群に対するケース群の相対リスク（オッズ比）の推定値を、条件付き多重ロジスティックモデルを用いて推定する。仮説検定における有意水準は片側5%とする。また、マッチングに使用した要因以外について調整が必要な場合は、それらを条件付き多重ロジスティックモデルに共変量として加えて分析を行う。

・ 標本サイズの算出およびその根拠

検出力について、補 - 3 に示す。ケース群が80人であった場合を考える。有意水準を片側0.05、コントロール群での受診者割合が80%とした条件の下において、ケースの2倍の人数のコントロールを設定した場合の検出力は、オッズ比0.5であれば70%以上であり、オッズ比0.4であれば90%以上を確保できる。また、ケース数が60人とわずかであった場合でも、同一条件の下での検出力、オッズ比0.5では60%以上、オッズ比0.4では80%以上となる。

したがって、これらの仮定が真実であれば、スクリーニングの神経芽細胞腫死亡に対する影響を統計学的に検出できると判断された。

・ 研究における倫理および個人情報における機密の保持

厚生労働省人口動態調査の使用は、個人データの機密保持に十分に留意し、データの閲覧等は目的外使用の承認を受けた者のみとする。結果の公表は個人を同定できない統計解析結果の形で行う。また、本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日：文部科学省および厚生労働省）および国際薬剤疫学会が採択したGood Epidemiological Practice に準拠して行う。また、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の審査を受けるものとする。

人口動態調査の目的外使用、母子保健課における小児慢性データ、陽性例予後調査の使用については許可を受けて実施する。また、ケースおよびコントロールの児の記録利用の同意を、児の保護者等から得ることは行わない。

・ 研究組織

研究代表者：

林邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学

〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

& FAX: 027-220-8974, khayashi@health.gunma-u.ac.jp

共同研究者：

藤田利治	国立健康医療科学疫学部
佐藤俊哉	京都大学大学院医学系研究科医療統計学
祖父江友孝	国立がんセンター研究所がん情報部
片野田耕太	国立健康・栄養研究所健康栄養情報・教育研究部
山本圭子	埼玉県立小児医療センター
西基	北海道医療大学生命基礎科学講座

協力機関：厚生労働省雇用均等児童家庭局母子保健課

・研究期間

2003年1月～2004年3月とする。

・研究計画書および倫理審査委員会承認の履歴

研究計画書 (Ver 1.0) 作成： 2002年12月3日
国立保健医療科学院研究倫理審査：承認 (承認番号 NIPH-IBRA#03005)
2003年2月3日

・研究への援助

当研究の一部は、以下の研究助成を受けて行われる。

- ・平成13年度～15年度厚生労働科学研究：
スクリーニングの効率的な実施における研究 (主任研究者 黒田泰弘)
分担研究 神経芽細胞腫スクリーニングの疫学的評価

・文献

- 1) Murphy SB, Cohn SI, Craft AW, et al. : Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society Workshop on neuroblastoma screening. Lancet 337: 344-346, 1991.
- 2) Woods WG, Tuchman M, Robinson LL, et al. : A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. Lancet 348: 1682-1688, 1996.
- 3) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. New England Journal of Medicine 346: 1041-1046, 2002.
- 4) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. : Neuroblastoma screening at one year of age. New England Journal of Medicine 346: 1047-1053, 2002

補 1

神経芽細胞腫死亡候補例の拾い出しに用いる死因コード

ICD-10

心臓、縦隔および胸膜の悪性新生物

- C38.1 前縦隔
- C38.2 後縦隔
- C38.3 縦隔、部位不明
- C38.8 心臓、縦隔および胸膜の境界部病巣

末梢神経および自律神経系の悪性新生物

- C47.0 頭部、顔面および頸部の末梢神経
- C47.1 上肢の末梢神経、肩を含む
- C47.2 下肢の末梢神経、股関節を含む
- C47.3 胸部<郭>の末梢神経
- C47.4 腹部の末梢神経
- C47.5 骨盤の末梢神経
- C47.6 体幹の末梢神経、部位不明
- C47.8 末梢神経および自律神経系の境界部病巣
- C47.9 末梢神経および自律神経系、部位不明

後腹膜および腹膜の悪性新生物

- C48.0 後腹膜
- C48.1 腹膜の明示された部位
- C48.2 腹膜、部位不明
- C48.8 後腹膜および腹膜の境界部病巣

副腎の悪性腫瘍

- C74.1 副腎髄質
- C74.9 副腎、部位不明

その他および部位不明確の悪性新生物

- C76.0 頭部、顔面および頸部
- C76.1 胸部
- C76.2 腹部
- C76.3 骨盤
- C76.4 上肢
- C76.5 下肢
- C76.7 その他の不明確な部位
- C76.8 その他および部位不明確の境界部病巣

補-2

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児ケース・コントロール研究
-神経芽細胞腫6ヶ月スクリーニング受診・未受診 問い合わせ票-

現在、厚生科学研究「神経芽細胞腫スクリーニングの評価」班では、全国の主要な医療機関に、神経芽細胞腫による死亡にかかわる調査を行っています。お手数ですが、以下の例について、貴機関がお持ちのスクリーニング受診者リストと照合して記入してください。ご協力のほどお願い申し上げます。

記入日： 19____年 ____月 ____日

貴機関名： 県検査センター 記入者氏名： _____

機関内整理番号： _____ 連絡先： _____
(検査ID番号など) (電話、FAX番号など)

お問い合わせの例について

ふりがな 患者氏名： は 林 邦 生年月日： 19 × × 年 × × 月 × × 日

性別： 男 女 出生地： × × 県 × × 市

スクリーニング受診の可能性のある年： 1998年もしくは1999年

6ヶ月神経芽細胞腫スクリーニングについて

1. スクリーニングの有無：

受診

未受診 (未受診者リストにあり 問い合わせ該当年の受診者リストになし)

不明 (問い合わせ該当年の受診者リストが存在しない その他)

2. スクリーニング結果

尿中VMA	正常	尿中HVA	正常
	異常 (_____ $\mu\text{g} / \text{mgCr}$)		異常 (_____ $\mu\text{g} / \text{mgCr}$)
	不明		不明

3. 受診年月日： 19____年 ____月 ____日

補-3 標本サイズの算出とその根拠

有意水準：片側 5 %

コントロール群の 受診割合	k #	オッズ比			
		0.6	0.5	0.4	0.3
< ケース群が 80 人の場合 >					
80%	1	39%	60%	83%	97%
80%	2	49%	72%	91%	99%
80%	3	54%	77%	94%	100%

85%	1	35%	54%	76%	94%
85%	2	44%	66%	87%	98%
85%	3	48%	71%	90%	99%

75%	1	43%	65%	86%	98%
75%	2	53%	77%	94%	100%
75%	3	58%	81%	96%	100%
< ケース群が 60 人の場合 >					
80%	1	33%	50%	72%	92%
80%	2	41%	62%	83%	97%
80%	3	45%	67%	87%	98%

85%	1	29%	44%	66%	87%
85%	2	37%	56%	78%	94%
85%	3	40%	61%	82%	96%

75%	1	36%	54%	76%	94%
75%	2	44%	66%	87%	98%
75%	3	49%	71%	90%	99%

: コントロール群はケース分の k 倍の人数