

## 神経芽細胞腫のマススクリーニングの効果 —文献例よりの考察—

武田武夫<sup>1)</sup>, 西 基<sup>2)</sup>.

要約：現在までの神経芽細胞腫マススクリーニングに関する国内外の文献を検索したが、我々の論文を除けば、本マススクリーニングを評価する確実な疫学的成績の文献はなかった。札幌市での1992年3月までの神経芽細胞腫マススクリーニングの成績に国内での真陽性例・偽陰性例・検査例数に関する文献的報告をあわせ、マススクリーニングの効果を評価した。偽陰性例の発生率は、HPLC法では検査例数10万対5.5、HPLC以外の方法では7程度であった。真陽性例の頻度は前者で10万対23.5、後者で11程度であった。自然発生例の発生率を出生10万対15と仮定すると、捕捉される自然退縮例の頻度は前者で検査例数10万対14、後者で3と計算された。しかし、退縮しない例は前者で検査例数10万対9.5、後者で8程度捕捉していると計算され、全体の例に対する捕捉率は $9.5/15=63.3\%$ 、 $8/15=53.3\%$ と推定された。

見出し語：神経芽細胞腫、マススクリーニング、真陽性例、偽陰性例、自然退縮例、発生率

緒言：神経芽細胞腫のマススクリーニングは多数の真陽性例を発見し、死亡率の低下に寄与してきた<sup>1)</sup>。だが、このマススクリーニングでは、本来発生すべき例のどのくらいを捕捉しているのか、また、自然退縮例を真陽性例として捕捉している可能性があるが、その割合はどれくらいなのか、についてはまだ確実な報告はない。本報告では、現在まで公表された論文についての批判的吟味を行うと

共に、札幌市での成績と文献的な報告をあわせ、マススクリーニングの効果を評価する。

方法：

1. 文献の検索：原則として和文誌は医学中央雑誌により1987年から91年まで、英文誌はMedlineにより1988年から91年まで検索した。
2. スクリーニング法：札幌市では、1981年4月から1984年3月まで1次スクリーニ

<sup>1)</sup> 国立札幌病院臨床研究部 <sup>2)</sup> 札幌医科大学公衆衛生

ングではHVAは薄層クロマトグラフィ法(TLC)で定量的に、VMAは半定量で測定していた。異常なVMAまたはHVA値を有する児は、再度検体の提出を指示され、2次スクリーニングでは高速液体クロマトグラフィ法(HPLC)でVMA・HVAを測定した。本報告では、1次スクリーニングがHPLCであるかそれ以外の方法であるか(非HPLC法)で報告された症例を2つの群に分けた結果：

1. 批判的吟味：我々は北海道において、発生の全数を把握している小児腫瘍登録に基づいて、スクリーニングに関するpopulation-basedの成績を報告してきたが、自らの発表に公平な立場から批判的吟味を加えるのは難しいと思われるので、今回は行わなかった。和文誌は152件、英文誌は70件検索し得たが、スクリーニングの方法・発見症例の報告はみられたものの、我々のグループの発表を除き、スクリーニングの疫学的効果を確実に評価している論文は国内外を通じて事実上なかった。

Besshoら<sup>2)</sup>は関東甲信越の腫瘍登録から、1歳未満の占める比率が、スクリーニング開始前の25%から開始後には50%に上昇したこと、全小児腫瘍に占める神経芽細胞腫の割合が約10%から19.3%に上がったが、スクリーニング発見例を除くと開始前と変わらなかったと報告している。ところが、この報告も含めて、わが国の北海道以外での小児腫瘍の登録の捕捉率は約50%と推定されており、このような地域ではスクリーニング開始前後の数字を比較することは困難である。さらに、

スクリーニングしなければ数年後に(たとえば2-4歳くらいで)発症する例を、真陽性例として「前倒し」に0歳で発見しているため、開始後数年の間、発生率が上昇するのは当然である。また、真陽性例の捕捉・登録はこの他の症例に比べて容易であるため、このような地域では、スクリーニング開始後の本疾患の発生増加が見かけの上で際立つことになる。登録の捕捉率の低い地域での数字には疫学的意味は少ないと考えられる。

死亡率の改善は、札幌市では開始後10年を経てやっと認められた。開始以前に出生した、「スクリーニング対象外」の症例の発生と死亡が開始直後からしばらく続くからである。開始後数年しか経ていない地域で死亡率の変化が認められないのは当然である。

Naitoらの論文<sup>3)</sup>は、国立札幌病院外科と北海道大学第1外科において手術を受けた症例についての報告であるから、疫学的検討の対象外である。これら2つの病院には札幌市を含む北海道の症例が集まるが、札幌市でのスクリーニング開始は1981年、札幌市を除く北海道での開始は85年であるのに、この論文では80年以前と81年以後で症例を分けている。従って81-84年における北海道での症例は「スクリーニング後」に繰入れられている。故に、この論文は、臨床の立場からしても、スクリーニング前後を比較しているとはいえない。

2. 文献からの分析：スクリーニングの結果の報告はいくつかの地域から行われているので、今回はこれらを総合して分析

した。表1、2に各地域からの文献的報告に基づくHPLC法と非HPLC法による真陽性例、偽陰性例（スクリーニング時に陰性で、後に発症した例）、スクリーニング例数をそれぞれ示す。これらを合計して計算すると、HPLC法では、スクリーニング10万人あたり真陽性例の発生率は約23.5、偽陰性例発生率は約5.5、敏感度は約80%であった。

考察：真陽性例と偽陰性例の発生に関し1つのモデルを作成した(表3)。札幌市での1981年4月から92年3月までのスクリーニング未受検者数は39613人であったが、この中から7例が発見された。自然発生率は出生10万対17.67である。今回の計算では自然の発生率を出生10万対15とした。HPLC法では真陽性例と偽陰性例の発生率の和は29とした。ゆえに $29-15=14$ が自然退縮例と計算される。真陽性例の発生率は23.5であるから、真陽性例中の自然退縮例の割合は59.6%(14/23.5)である。一方、 $9.5(=23.5-14)$ が自然退縮しない例であるから、HPLC法のスクリーニングでは本来発生すべき症例の63.3%(9.5/15)を捕捉していることになる。

非HPLC法では真陽性例と偽陰性例の発生率の和は18とした。同様の計算で、真陽性例中の自然退縮例の割合は27.3%(3/11)、捕捉率は53.3%(8/15)である。なお今回の非HPLC法による全症例の発生率17.85は札幌市での自然発生率17.67とほとんど差がない。敏感度などの値からして地域によっては偽陰性例の発生をすべては同定できずに全発生率が低く見積られた可能性は否定できない。

今回使用した自然発生率15は、自然発生率の範囲の最低値に近い値と思われる自然発生率を20とした場合（これが最高値に近い）、HPLC法による真陽性例中の自然退縮例の割合は38.3% $[=(29-20)/(29-5.5)]$ 、捕捉率は72.5% $[=(20-5.5)/20]$ となる。故に、現在使用されているHPLC法による6ヵ月でのスクリーニングでは、その真陽性例の2~3例に1例は自然退縮例であるにせよ、本来発生すべき症例の3分の2から4分の3を発見していると考えられる。HPLC法は非HPLC法に比し自然退縮例の捕捉割合は大きい、非退縮例の発見も大きい。HPLC法による真陽性例は非HPLC法による真陽性例に比し、腫瘍重量が小さいものが多く発見されている。このような小重量の例の中には、自然退縮例が多く含まれている可能性が高いが同時に非退縮例も含まれていることになる。発見時の腫瘍重量が小さいからといって必ずしも自然退縮するわけではないと考えられる。

#### 文献

- 1) Nishi M. et al. Mass screening of neuroblastoma in Sapporo City, Japan. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 14(4) 327-331, 1992.
- 2) 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 (2):237-241, 1991.
- 3) Naito H. et al. Improvement in

- prognosis of neuroblastoma through mass population screening. J Pediatr Surg 25(2)245-248, 1990
- 4) 北川博昭, 他: 小児がん28(1)277-280, 1991
- 5) 寺田克, 他: 小児がん28(1)241-243, 1991
- 6) 寺田克, 他: 小児外科24(1)13-17, 1992
- 7) 一宮久恵, 他: 北海道公衆衛生学雑誌 (1) 特別付録66, 1992
- 8) 田中稔泰, 他: 日本マス・スクリーニング学会誌2(2)53-54, 1992
- 9) 佐々木信義, 他: 小児がん23(1)109-111, 1987
- 10) 児玉京子, 他: 名古屋市衛生研究所報 37, 101-104, 1991
- 11) 松山四郎, 他: 小児がん25(1)265-267, 1989
- 12) 松山四郎, 他: 小児がん28(1)271-273, 1991
- 13) 松山四郎, 他: 小児外科24(1)27-31, 1992
- 14) 萱場広之, 他: 小児がん28(1)268-271, 1991
- 15) 萱場広之, 他: 小児外科24(1)19-26, 1992
- 16) 秋田県衛生科学研究所報35, 30, 1991

表1 HPLC法によるスクリーニング結果

地域	期間	受検者	発生数		感受度(%)	文献番号
			真陽性例	偽陰性例		
川崎市	88. 11-90. 5	20037	4	1	80.0	4
長野県	90. 4-91. 3	19121	6	1	85.7	5, 6
北海道	88. 4-92. 3	126183	30	7	81.1	7, 8
札幌市	84. 4-92. 3	125522	28	7	80.0	
計		290863	68	16	81.0	
発生率(スクリーニング10万対)			真陽性例		23.38	
			偽陰性例		5.50	
			計		28.88	

表2 非HPLC法によるスクリーニング結果

地域	期間	受検者	発生数		感受度(%)	文献番号
			真陽性例	偽陰性例		
名古屋市	77. 1-86. 3	61179	6	5	54.5	9, 10
群馬県	84. 7-89. 3	89959	6	7	46.2	11-13
川崎市	82. 12-88. 10	57677	1	3	25.0	4
長野県	84. 10-89. 3	82112	17	6	73.9	5-6
秋田県	85. 1-90. 3	42496	7	3	70.0	14-16
北海道	85. 4-88. 3	95791	8	4	66.7	7, 8
札幌市	81. 4-84. 3	41437	7	4	63.6	
計		470651	52	32	61.9	
発生率(スクリーニング10万対)			真陽性例		11.05	
			偽陰性例		6.80	
			計		17.85	

表3 HPLC法による真陽性例, 偽陰性例の発生率(スクリーニング10万対)のモデル(自然発生率が出生10万対15の場合)

	真陽性例 (自然退縮+非自然退縮)	偽陰性例	発生計
HPLC法	23.5 (14+9.5)	5.5	29
非HPLC法	11 (3+8)	7	18



## 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:現在までの神経芽細胞腫マススクリーニングに関する国内外の文献を検索したが、我々の論文を除けば、本マススクリーニングを評価する確実な疫学的成績の文献はなかった。札幌市での1992年3月までの神経芽細胞腫マススクリーニングの成績に国内での真陽性例・偽陰性例・検査例数に関する文献的報告をあわせ、マススクリーニングの効果を評価した。偽陰性例の発生率は、HPLC法では検査例数10万対5.5、HPLC以外の方法では7程度であった。真陽性例の頻度は前者で10万対23.5、後者で11程度であった。自然発生例の発生率を出生10万対15と仮定すると、捕捉される自然退縮例の頻度は前者で検査例数10万対14、後者で3と計算された。しかし、退縮しない例は前者で検査例数10万対9.5、後者で8程度捕捉していると計算され、全体の例に対する捕捉率は $9.5/15=63.3\%$ 、 $8/15=53.3\%$ と推定された。