

厚生科学研究費補助金（子ども総合家庭研究事業）

総括研究報告書

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

- 1. 死亡率を指標とした検討 -

主任研究者 久繁哲徳 福島大学医学部衛生学教授

研究協力者 林 邦彦 群馬大学医学部保健学科助教授

三笹洋明 徳島大学医学部衛生学講師

評価班（研究協力者一覧を参照）を代表して

研究要旨：我が国においては、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングが、諸外国に先駆けて 1984 年に全国的な規模で導入された。しかしながら、その有効性については十分な評価は実施されていない。そのため、国際的に有用性に関する問題点が期適されており、グローバル・スタンダードとなる評価枠組みに基づき検討を行うことが緊急に求められている。そこで NB スクリーニング（HPLC 法）の効果を測定するために、全国 25 道府県を対象として後ろ向きコホート研究を実施した。また評価指標としては NB 死亡率の減少を用いた。その結果、スクリーニング受診者の死亡の相対危険は、未受診者に比べて 0.55 であり、その 95% 信頼区間も 1 を下回っていた。この結果は、現在、わが国で実施している NB スクリーニングの効果を認められることを示唆している。この結果の頑健性を把握するために、前向きコホート研究を始めとした検討を始めている。

研究協力者 林邦彦（群馬大学医学部保健学科）、三笹洋明（徳島大学医学部衛生学）、山本圭子（埼玉県立小児医療センター）、片野田（東京大学大学院医学研究科）、武田武夫（南郷医院）、西 基（札幌医科大学公衆衛生学）、林 富（東北大学医学部小児外科学）、浅見直（新潟大学小児科学）、堀部敬三（名古屋大学小児科学）、澤田淳（京都府立医科大学小児科学）、太田茂（滋賀医科大学小児科学）、水野祥代（九州大学医学部小児外科学）、西平浩一（神奈川県立こども医療センター）、川上哲夫（鳥取大学医学部小児科学）、百名伸介（琉球大学医学部小児科学）、馬溝理（兵庫県立こども病院）、檜山英三（広島大学医学部小児科学）、杉田憲一（獨協医科大学小児科学）

目的

わが国においては、神経芽細胞腫（以下、NB）スクリーニングが、諸外国に先駆けて 1984 年に全国的な規模で導入された。しかしながら、その有効性については、主に検査有効性についての検討が行われており、最終的な健康結果については、十分な評価が実施されていない^{1,2}。そのため、国際的なコンセンサス会議により有効性に関する問題点が指摘され³、その後、カナダでの効力の高い前向きコホート研究^{4,5}により、有効性について否定的な結果が報告された。こうした結果を受け、近年のコンセンサス会議⁶でも、NB スクリーニングを公衆衛生の政策としては支持しないと、結論付けられている。

しかしながら、カナダのスクリーニングでは、検査に TLC 法が用いられているが、その効果については、すでにわが国でも否定的な結果が出され

ている 1,2)。現在，わが国のスクリーニングでは，正確性の高い検査である HPLC 法が用いられており，その効果も示唆されているが，まだ未検討の課題となっている 1,2)。また，上記の会議についても，スクリーニングの効果に関する根拠については，疫学的な批判的吟味が十分に実施されていない。しかも，欧州における国別の NB 発生率のひかくでは，比較ではスクリーニングを導入していない英国においては，発生率全体は低いものの，進行期 NB の発生率は逆に高いことが報告されている 7)。

その意味では，NB スクリーニングの有効性について，グローバル・スタンダードとなる評価枠組みに基づき検討を行うことが緊急に求められている。

この問題に対して，一昨年度，重症心身障害研究「母子保健事業の評価」において，NB スクリーニングの有効性について系統的な吟味が行われた 2)。とくに，評価基準については，グローバル・スタンダードの一つである米国予防サービス特別委員会 8) の基準が用いられた。

上記報告では，批判的吟味の結果に基づき，わが国において，研究の質が高くしかも実現性の高いコホート研究により，NB スクリーニング評価を実施することが，政策上最も重要な課題であることが提言された 2)。とくに，国際的にも，人口基盤で広範囲なスクリーニングが実施されているのは，わが国のみである。

したがって，わが国の NB スクリーニング評価を実施することにより，わが国の国民の健康と福祉へのスクリーニングの影響を明らかにすることができただけでなく，さらに国際的にも，先駆的なスクリーニングの試みについてその成否を諸外国に伝達することが可能となると考えられる。そこで，今回，わが国における NB スクリーニングの有効性について，コホート研究を実施した。

B．研究方法

NB スクリーニングの効果 (effectiveness) の評価を行った。研究設計としては，無作為化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) が実施困難なため，それに次いで強力なコホート研究を用いた 8-10)。コホート研究については，短期間で実施可能な，後ろ向き (retrospective) の研究設計とした。評価指標としては最終的健康結果である NB の死亡率を用い，受診の有無別に比較検討を行った。

1) コホートの設定

スクリーニング評価の対象地域として，全国 25 道府県を用いた (北海道，宮城県，栃木県，群馬県，埼玉県，新潟県，石川県，愛知県，静岡県，三重県，滋賀県，京都府，鳥取県，広島県，山口県，香川県，徳島県，福岡県，佐賀県，長崎県，熊本県，大分県，宮崎県，鹿児島県，沖縄県)。

コホートは，上記地域で出生し生後 6 ヶ月時に当該地域に在住している全小児とした。また，コホート設定の期間は，NB スクリーニングに HPLC 法が導入された時点から 1997 年までとした。全てのコホート構成員は，生後 6 ヶ月を観察開始起点として累積され，動向コホート (dynamic cohort) 9,10) を形成するものとした。なお，追跡期間は最大 14 年間とした。

2) 観察項目

1. スクリーニング介入

上記のコホートについて，上記地域で実施した NB スクリーニングの受診リストに記録のあるものを受診群とする。一方，地域の出生者から受診群を差し引いたものを未受診群とする。これらの情報について，一定の構造的調査票 (出生者数，受診者数，スクリーニング陽性者数・陰性者数など) に基づき，各地域ごとに把握を行った。なお，死亡者の受診の確認については，受診リストが 63%，記憶が 37% であった。

2.健康結果

N Bスクリーニングの効果を評価するための指標としては、健康結果 (health outcome) を用いた。なお、健康結果には、最終的指標であるN B死亡率を用いることとした。この情報を把握するために、上記のような構造的な調査票を用い把握を行った。死亡については、医療機関による死亡診断の確認が73%、その他のがん登録(小児がん、小児外科悪性腫瘍、地域がんなど)などが27%を占めていた。

3.分析方法

上記のスクリーニング介入および健康結果の情報に基づき、スクリーニング受診群および未受診群について、それぞれ観察起点(生後6ヶ月)からの各単位時間におけるN B死亡(発生)率、およびそれから得られるN B累積死亡(発生)率を算出して比較検討を行った。なお、N B死亡(発生)率の分母としては、それぞれの動的コホートの人年(person years)9,10)を用いた。

統計学的な解析として、それぞれの指標の点推定値と95%信頼区間(9,10)を求めた。また、受診群と未受診群との比較においては、相対危険(relative risk)(ハザード比)を指標とし、その点推定値と95%信頼区間を求めた。

4.標本規模の推定とその根拠

今回の研究に当たっては、前もって標本規模を推定し(9,10)、それに対応できるような対象者を把握できるように計画した。標本的規模の推定する際の条件としては、 α = 片側0.05、 β = 0.3(検出力0.7)、スクリーニング受診者割合80%を設定した。この条件下で、未受診群に対する受信群のN B死亡の相対危険が0.40および0.60の場合、標本見本はそれぞれ430万人年、1200万人年となる。本研究の予定総観察人年は、1500万人年と相対していたため、スクリーニングの効果(N B死亡率の低下)は検出できるものと考えた。

C. 研究結果

N B死亡率のスクリーニング受診の有無別比較を表1-1に示した。観察人年は、受診群が1952万、未受診群が334万人であった。N B死亡率(10万人年対)は、受診群で0.246、未受診群で0.450であった。受診群の死亡率の相対危険は0.547であり、その信頼区間は1を下回っていた。

N B死亡率の相対危険の年齢別比較を表1-2に示した。観察総人年(受診および未受診群を総計)は、1歳未満が215万、1-4歳が1404万、5-7歳が531万であった。N B死亡率は(10万人年対)は、1歳未満では、受診群が0.108、未受診群が0.334、相対危険は0.324であった。また、1-4歳では、受診群が0.282、未受診群が0.498、相対危険は0.567であった。5-7歳では、受診群が0.222、未受診群が0.374、相対危険は0.593であった。相対危険はいずれも有意さは認められなかった。

N Bの累積死亡割合を経年的に図1-1に示した。累積死亡割合は、受診群と未受診群の間で、2歳までに差が拡大し、4歳まで一定の差が継続していた。また、5歳で差がさらに拡大し、その後再びその差が継続することが認められた。

N B死亡率の相対危険の地域別比較を表1-3に示した。観察総人年は、九州が643万と最も多く、東北が57万と最も少なかった。N B死亡率(10万人年対)は、受診群では、東北が最も高く0.798であり、九州が最も低く0.111であった。一方、未受診群では、中部が0.853と最も高く、東北を含め3地区が最も低く0.0であった。受診群の死亡率の相対危険は、計算不可能な3地区を除くと、中部が0.320と最も低く、北海道が0.794と最も高かった。

D. 考察

現在までのN Bスクリーニングの効果評価については、とくに研究設計および評価指標に問題があ

り、スクリーニングの効果を十分に立証する根拠に乏しいことが指摘されていた 1,2)。しかしながら、既存情報の批判的吟味は、必ずしも十分に行われておらず、実現可能性の高い評価方法は明確に提案されていない 4,6)。

また、近年、有効性に否定的な結果を示した、カナダにおける評価は、前向きコホート研究であるが、地域別比較であり、受診の有無による個人別比較ではない。また対象地区では癌登録のデータが中心となっている。しかも、検査法は旧来の方法であり、新しい検査方法を用いたスクリーニングの有効性を評価したものではない。

わが国では、国際的にも新しい検査方法を用いた広範囲なスクリーニングが導入されており、事後的とはいえ、有効性の評価が、唯一実施可能な国と言えよう。したがって、わが国において、研究の質の高い評価を実施することが、緊急に求められている。今回、比較的強力な研究設計である、後ろ向きコホート研究により、NBスクリーニング(HPLC法)によるNB死亡率の減少が示された。スクリーニング受診者の死亡の相対危険は、未受診者に比べて0.547であり、その95%信頼区間も1を下回っていた。研究設計において、相対危険が0.4-0.6の場合、必要標本数が430万-1200万人年と推定したが、今回の観察標本数(2300万人年)と観察相対危険から見て妥当であったと考えられる。

今回の結果は、わが国の過去の研究による推定とよく対応していた。例えば、北海道(札幌市)における後ろ向きコホート研究 11)では、相対危険が0.56と推定された。ただし、その値に有意差は認められず、スクリーニングもHPLC法とそれ以前の非HPLC方法の両方を含むものであった。また、近年の北海道における前後研究 12)では、スクリーニング導入前に対する導入後の死亡比は、0-4歳で0.31、1-4歳で0.17であることが示されている(後者のみ5%の優位さが認められてい

る)。

国際的に注目されたカナダの評価研究 4,5)は、研究設計として過去の研究の中で最も効力の高い、前向きコホート研究(地域別比較)を用いている。その結果、予後不良の年長児のNBの発生は抑制されず、スクリーニングの有用性については否定的であることが指摘された。ただし、カナダではスクリーニング検査法として、感度の劣る旧法(TLC)が用いられているが、この検査法を用いた場合、わが国の前後研究 1,2)でも効果が認められていない。

その意味では、今回の研究はHPLC法を用いたNBスクリーニングに関する初めてのコホート研究である。しかも、その結果、現在わが国で実施されている新しい検査法(HPLC)によるスクリーニングの効果が示唆されたことは注目に値する。

ただし、今回の研究結果については、後ろ向きコホート研究設計であり、偏りの関与など、いくつかの問題点が残されており、今後、さらに多角的な検討を行う必要があるものと考えられる。

第一は、研究設計に起因する問題点である。スクリーニング評価には、罹患し易さの偏り、先行期間の偏り、進行度の偏り、過剰診断の偏りが影響することが知られている 13)。今回は、コホート研究でしかも指標に集団全体のNB死亡率を用いている為、問題となるのは、選択の偏り(selection bias) 9,10,13)による最初の偏りの危険性である。スクリーニング受診行動が、NBの発生・死亡と何らかの関連を持つ可能性がある。この偏りを除外するには、RCTを実施する必要がある。

ただし、NBについては、その危険要因も十分に把握されておらず、偏りとなるような受診行動は、必ずしも推定できない。また、何らかの攪乱要因(confounding variable) 9,10,13)が、NBの発生・死亡に影響を与えている可能性がある。

RCTは実現が極めて困難であるため、こうした偏りあるいは攪乱の影響を検討するために、ス

クリーニングの受診行動に関連する要因について、追跡調査をいくつかの地域で実施することを計画している。

第二は、対象者の追跡の問題である。今回、コホートを追跡しているが、追跡の妥当性については検証が困難である。というのも、NB症例については、居住地域が他府県へ移動した場合には、継続した情報が得られないからである。ただし、追跡からの脱落・移動が、スクリーニング受診と関連して偏りとなるかどうかは不明である。なお、今回は、半数近くの道府県を対象としているため、その中での移動については調整が可能であった。

しかしながら、今後、NB症例の追跡状況と受診との関連などを検討することが必要と考えられる。また、地域別に住民移動率と死亡率の関連などを検討して、影響性を評価することも2次的な分析として役立つものと思われる。なお、現在実施している、わが国全体を対象とした前向きコホート研究では移動による脱落の問題については、ほとんどの部分を解消できるものと考えられる。

第三は、地域間の不均一性の問題である。今回、死亡率の相対危険を地域別に比較したが、3地区では未受診群の死亡率が0であり、相対危険の算出ができなかった。また、計算可能であった地域では、0.32から0.79までのバラツキが認められた。東北および北陸については、コホートの総人年が小さく、未受診群は1/8程度であるため、偶然の影響が大きいと考えられる。一方、中四国は、比較的総人年は大きいため、偶然とともに、それ以外の要因も影響していることが推測される。とくに情報の信頼性が問題と考えられ、不均一性(heterogeneity)への影響についての検討が必要と思われる。

第四は、効果の中間的指数の検討である。本報告では、最終的指標であるNB死亡率のみ検討を行った。ただし、最終的指標の死亡だけでなく、中間的指標であるNBの病期的発生率を評価する

ことは、スクリーニングのNB死亡への影響の過程を理解する上で重要な情報を提供する。この結果については、同様な研究および分析方法により検討を行っており、別途報告を行った。その結果、早期NB発生の相対危険は、1歳未満で9.56と極めて高くなるが、その後急速に低下し1を下回った。また、進行期NB発生でも、同様に、1歳未満で1.756と高くなるが、その後急速に低下し1と下回っていた。この結果は、スクリーニングによりNBの早期発見が行われており、良性腫瘍の過剰診断が認められるものの、進行期NBの早期治療により死亡率が低下することを示唆するものと考えられる。

E．結論

NBスクリーニング(HPLC法)の効果を評価するために、全国25道府県を対象として後ろ向きコホート研究を実施した。評価指数としてはNB死亡率を用いた。その結果、スクリーニングの受診者のNB死亡の相対危険は、未受診者に比べて0.548と有意な低下が認められた。相対危険の低下はいずれの年齢層でも共通して認められた。地域別のNB死亡の相対危険ではバラツキが認められ、偶然性および信頼性など、多角的な検討が必要と考えられた。これらの結果は、現在、わが国で実施しているNBスクリーニングの効果が認められることを示唆している。ただし、偏りや地域差も含め、さらにこの結果の頑健性について、多角的な検討が必要と考えられる。

F．文献

- 1) 久繁哲徳：神経芽細胞腫スクリーニングのリスク・ベネフィット評価とインフォームド・コンセント，小児がん，36：18-23,1999
- 2) 久繁哲徳：神経芽細胞腫スクリーニングの評価，11-17，厚生省心身障害研究，平成9年度研究報告書，1998
- 3) Murphy SB, et al: Do children benefit from

- mass screening for neuroblastoma ? Lancet, 337:344-346, 1991
- 4) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma, Lancet, 348:1682-1687. 1996
 - 5) Woods WG, et al: The effect of neuroblastoma screening on population based mortality, Med Pediatr Oncol, 31: 249-250, 1998
 - 6) Philip T, et al: Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening, Med Pediatr Oncol, 33: 357-359, 1999
 - 7) Powell JE, et al: Neuroblastoma in Europe, differences in the pattern of disease in the UK, Lancet, 352: 682-687, 1998
 - 8) US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd ed, William & Wilkins, New York, 1996
 - 9) Rothman KJ: Modern epidemiology, Little Brown, Boston, 1986
 - 10) Ahlbom A, et al: Introduction to modern epidemiology. 2nd ed, Epidem Resource Inc, Boston, 1990
 - 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 for neuroblastoma and mortality in birth cohorts, Int J Cancer, 71: 552-555, 1997
 - 13) 久繁哲徳：臨床情報のチェックポイント，医歯薬出版，東京，1994

表 1 - 1 神経芽細胞腫死亡率のスクリーニング受診別比較

スクリーニング	人年 (万)	死亡率 (95%信頼区間) (10万人年対)	
受診群	1952	0.246	(0.176 - 0.315)
非受診群	334	0.450	(0.222 - 0.677)
相対危険		0.547	(0.306 - 0.976)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表 1 - 2 神経芽細胞腫死亡率の相対危険 (年齢別比較)

年齢階層	総人年 (万)	受診 死亡率(10万人年対)	未受診 死亡率(10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)	
1歳未満	215	0.108	0.334	0.324	(0.029 - 3.576)
1 - 4歳	1404	0.282	0.498	0.567	(0.280 - 1.148)
5 - 7歳	531	0.222	0.374	0.593	(0.163 - 2.155)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

表 1 - 3 神経芽細胞腫死亡率の相対危険 (地域別比較)

地区	総人年 (万)	受診 死亡率(10万人年対)	未受診 死亡率(10万人年対)	相対危険 (95%信頼区間)	
北海道	324	0.297	0.373	0.794	(0.169 - 3.741)
東北	57	0.798	0	NA	
関東	350	0.291	0.742	0.392	(0.106 - 1.447)
北陸	108	0.119	0	NA	
中部	436	0.273	0.853	0.320	(0.116 - 0.881)
近畿	123	0.279	0.646	0.432	(0.045 - 4.152)
中四国	245	0.291	0	NA	
九州	643	0.111	0.297	0.373	(0.093 - 1.492)

相対危険 = スクリーニング受診群 / スクリーニング未受診群

图 1 - 1 累積死亡割合推移

