

神経芽細胞腫スクリーニングの評価

- 2 . 発生率を指標とした検討 -

主任研究者 久繁哲徳 徳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）を代表として

研究要旨 神経芽細胞腫（以下，NB）スクリーニングの効果を疫学的に評価するため，全国 25 道府県を対象に後向きコホート研究を実施した。評価指標として，最終的指標である NB 死亡率と，中間的指標である発生率の 2 種類を用いた。NB 発生率を指標とした分析により，スクリーニング受診者の NB 発生の相対危険（95%信頼区間）は，早期 NB（ ， ， s）では，1 歳未満で 9.564 と優位な増加が認められた。一方，進行期 NB（ ， ）では，1 歳未満では高くなるが，1 - 4 歳で 0.399 と有意な低下が認められた。これらの結果は，NB スクリーニングによる早期発見・早期治療の効果を示唆するものであり，死亡率を指標とした分析結果の妥当性を支持するものと考えられた。

A . 目的

わが国で全国的に実施されている NB スクリーニングは，根拠となる疫学的評価が十分に確立していない。今までに，発生率や死亡率を指標として数多くの評価が数多く実施されてきたが，それら研究設計には大きな問題点があることが指摘されている 1,2）。例えば，効力の高い研究設計が用いられていないこと，観察対象となる集団の定義があいまいであること，また発生頻度の低い観察事象を検出できる標本規模が確保されていないことなどがあげられる。

こうした問題点に対応するために，カナダで地域単位のコホート研究が実施されたが 3），スクリーニングに検査有効性の低い TLC 法（thin-layer chromatography）が用いられているため，4），わが国の HPLC 法（high-performance liquid chromatography）を用いたスクリーニングについては，課題は未解決である。その意味では，緊急な検討が求められている。

そこで，今回，上記の問題に対応したスクリーニングの効果を評価するために，後向きコホート

を設定し NB の発生および死亡について検討を行った。本研究では，その内，発生率を指標にした疫学的検討の結果を報告する。

B . 研究方法

全国 25 道府県において，HPLC 法導入以降の新生児のコホートを後向きに定義し，NB スクリーニングの受診の有無と，NB 発生との関連について検討を行った 5,6）。調査対象地域において，出生およびスクリーニング受診状況については，「NB 瘍スクリーニング評価のための後向きコホート研究・コホート調査票」を，NB 患者の発生，転帰確認などは，「NB スクリーニング評価のための後向きコホート研究・症例データ調査票」を用いて，地域（8 地域に分割）担当者が調査を行った。

1) 対象コホート

対象は，HPLC 法導入以降 1997 年 12 月までに，生後 6 ヶ月に対象道府県（表 2 - 1）に在住している全小児と定義した。操作的には，HPLC 法導入年（年の途中から導入した場合は，その翌年）から 1997 年に，対象道府県で出生した小児を対象コ

ホートとした。これらのうち、生後 6 ヶ月前に N B と診断されたものを除き、生後 6 ヶ月を観察開始起点とし累積した動的コホートを設定した。そして、その後の N B の新規発生頻度を、マス・スクリーニング受診群と未受診群とで比較することとした。対象コホートにおける発生の観察は 1997 年末までとし、発生例についてその時点での転帰を確認した。

2) 対象の規模

対象の 25 道府県は、全国 47 道府県の出生数 (1997 年) のほぼ半数を占めている。今回の研究の事前に行った必要標本数の計算^{5,6)}は、発生頻度の少ない N B 死亡を指標として算出した。したがって、発生頻度の比較的大きな N B 発生を指標とした予測は行わなかった。ちなみに、死亡を評価項目とした計算結果では、ハザード比が 0.6 (マス・スクリーニングにより N B 死亡が 40% 減少)、未受診者割合が 20%、追跡期間が 4 歳まで、 λ = 片側 0.05 の仮定のもと、検出力 ($= 1 - \beta$) が 0.9 では 2300 万人・年、0.7 では 1200 万人・年が必要最小観察人年であった。また、同様の条件のもと累積死亡比を 0.6 と仮定した場合、検出力が 0.9 では 500 万人、0.7 では 300 万人が必要最小観察人数と算出された。

3) 調査項目

地域担当者が、対象道府県別に HPLC 法導入後の各年ごとに、出生数、スクリーニング受診者数 (受診者リストの人数)、未受診者数 (出生数から受診者数を減じた数) を、「コホート調査票」にて調査した。また、受診者のうち、スクリーニング陽性例数、N B 確認例数もあわせて調査した。

N B の発生については、患者の背景 (生年月日、性別、診断時住所、出生地、医療機関、発生の情報源など)、6 ヶ月スクリーニング (受診・未受診、スクリーニングについての情報源、受診日、尿中 VMA、尿中 HVA、受診地、二次スクリーニングの

有無など)、N B の発生・診断、転帰 (診断日、受診の契期、病期、転帰、死亡日もしくは生存最終確認日、死亡地、死因など) を、地域担当者が「症例データ調査票」に記入し、研究事務局 (徳島大学医学部衛生学) へ報告した。

N B 発生の診断は、地域担当者の医療機関および関連医療機関と臨床情報によるものが 43%、医療機関と小児特定慢性疾患、小児がん全国登録、小児外科悪性腫瘍登録、地域がん登録など他のデータ・ベースとを併合したものが 29% であった。また、小児特定慢性疾患、小児がん全国登録、小児で悪性腫瘍登録、地域がん登録などのデータベースのみによるものが 28% であった。また、発生症例のスクリーニング受診の有無の確認方法は、受診者リストが 74%、その他 (本人や家族の記憶など) が 24% であった。

4) 統計解析法

観察人・年の算出においては各年の出生はすべて年央で生じたと仮定し、発生率を算出した。また、北海道および東北地区では、2 回目のスクリーニング (札幌市は 14 ヶ月、仙台市以外の宮城県は 18 ヶ月) を実施していたため、2 次スクリーニング開始以降の出生コホートは解析から除外した。報告された各症例の診断時病期分類に基づき、進行期 (stage I, II) と早期 (stage I, II, s) の発生率を算出した。そして、スクリーニング受診群と未受診群との間で発生率を比較するために、未受診群に対する受診群の相対危険 (発生率比) を求めた。いずれの場合も、点推定値およびその 95% 信頼区間を算出した。

なお、発生症例の内、対象地域および対象出生コホート外の例 (ただし、他道府県のコホートの例であっても、本研究に参加した府県であればそのコホートに算入した)、出生地域が不明の例、2 回スクリーニング実施の出生コホートの例、出生後 6 ヶ月未満に発見された例、報告が重複した例、ス

クリーニング受診が不明の例，スクリーニング受診が生後 10 ヶ月以上の例などを除いた。

C．研究結果

解析対象となったNB発症例は768であった。総観察人・年は，2286万人・年（1歳未満：215万人・年，1歳-4歳：1405万人・年，5歳-7歳：531万人・年，8歳以上：136万人・年）であった。そのうち，スクリーニング受診群は1952万人・年，未受診群は334万人・年であり，総観察人・年に占める受診群の割合は85%であった。

1) NB発症率と相対危険の年齢別比較

総観察2286万人・年中に発生したNBは768例であり，発症率は3.36（10万人・年対）であった。年齢別の発症率は，1歳未満で29.0，1-4歳で0.95，5-7歳で0.19，8歳以上で0.074であった。

スクリーニング受診群のNB発生の相対危険を表2-2に示した。1歳未満では4.88と有意に高かったが，その後発症率は半分以下に低下していた。とくに1-4歳では，0.45と有意な低下が認められた。

2) NB発症率と相対危険の年齢別病期別比較

受診群のNB発生の相対危険は，表2-3に示すように，早期NB（，，s）では，1歳未満で9.56と有意に高かったが，1歳以降では1を下回っていた。一方，進行期NB（，）では，1歳未満は1.76と高い傾向を示していたが，1歳以降では1を下回り，とくに1-4歳では0.41と有意な低下が認められた。また，期NBでは全年齢で相対危険は1を下回り，1-4歳では有意な低下が認められた。

3) 進行NBの相対危険の地域別比較

進行NB（，）発生の受診群の相対危険について地域別に比較した結果を表2-4に示した。観察人・年が小さく，相対危険の算出が困難な地

域が認められたが，それ以外の地域では，関東を除きいずれも1歳未満では，1を上回っていたが，いずれも優位性は認められなかった。一方，1-4歳では，中四国を除き，他の5地域はいずれも1を下回っており，そのうち3地域で優位性が認められた。

D．考察

今回の研究では，従来のように，地域全体におけるNBの発生頻度や発生率を間接的・2次的に推定するのではなく，出生コホート（およびスクリーニング受診の有無）を定義するとともに，NB発生について，構造化した調査票を共通して用い情報の収集を行った。その結果，1歳未満の早期NBの相対危険の有意な増加と，逆に，1-4歳の進行期NBの相対危険の有意な低下が認められた。この結果は，別途報告したように，スクリーニングにより死亡率の低下が認められた結果を支持するものと考えられる。

わが国の特定の地域の年次別比較（HPLC法スクリーニング導入）により，発症率が1-4歳で減少することが示唆されていたが⁸⁾，今回の結果は，それとよく一致していた。一方，国際的に注目されたカナダの評価研究³⁾では，予後不良の年長児のNB発生は抑制されず，スクリーニングの有効性は認められなかった。この研究は，過去の研究の中で最も効率の高い，前向きコホート研究（地域別比較）を用いているが，スクリーニング検査法は，有効性の劣る旧法（TLC）であり，HPLC法によるスクリーニングの効果については適用できない。しかも，TLC法を用いた場合，わが国の前後研究⁸⁾でも効果が認められないことが示唆されており，カナダの研究結果と一致している。その意味では，今回の研究はHPLC法スクリーニングに関する初めてのコホート研究であり，年長児における進行NBの発生を抑制することが示唆された。

今回の研究においては、偏りや偶然を回避する上で、いくつかの利点がある。一つは、事前に予測した必要標本規模を確保しており、偶然を除外する上で、十分な検出力を持っていることである。また、共通の方法と調査票により、コホート設定、NB症例の把握、受診の有無の検討が行われている。その意味では、地域間もしくは症例間で、情報の質に一定のバラツキが存在するものの、情報の偏りを制限する上で、改善が認められるものと考えられる。

また、対象地域は全国出生数の半数をカバーしており、対象者の移動による選択の偏りを補正することが可能となっている。つまり、今回の調査対象地域であれば、生後6ヶ月以降の道府県間の移動も補正することができるため、スクリーニング受診地（未受診の場合は生後6ヶ月時の所在地）と医療機関所在地の違いより起こり得る偏り、とくに診断後や発症後の受診行動によって生じる偏りを防ぐことが相対的に可能となったものと考えられる。例えば、近年の大都市のがん登録による評価⁹⁾では、スクリーニングの効果が明確には示されなかったが、上記に示したような人口の移動が激しいため、大きな偏りが影響していることが指摘されている¹⁰⁾。ただし、こうした偏りを取り除くためには、わが国全体を対象としたコホート研究が必要と考えられる。

なお、今回の研究結果については、研究設計に起因する、他の偏りの関与など、いくつかの問題が残されており、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。例えば、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¹¹⁾。コホート研究でしかも指標にNBを発生を用いた検討では、これからの偏りを除外することは困難である。ただし、死亡を指標とした場合、後3者にについては軽減することができ、別途の報告⁸⁾で、死亡率の減少が示

されたことは、これらの偏りの影響は少ないことが予想される。ただし、最初の偏りの危険性については、RCTにより防ぐことが望ましいが、実現が極めて困難であるため、こうした偏りの影響を間接的に検討するために、スクリーニング受診行動に関連する要因について、別途、追跡調査を地域で実施することが望ましい。

さらに、地域間の結果の不均一性の問題である。今回、発生率の相対的危険に地域別にバラツキが認められた。その多くは、標本数の規模による偶然性の影響が大きいと考えられる。ただし、それ以外の要因も影響していることが推測されるため、地域における情報の質の検討などが、さらに必要と思われる。

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。評価指標としてはNB発生率を用いた。その結果、NB発生の相対危険は、早期NBでは、1歳未満では9.564と有意な増加が認められた。一方、進行期NBでは、相対危険は1-4歳で有意な低下が認められた。これらの結果は、スクリーニングにより早期発見が行われ、早期治療により健康改善が認められることが示唆しており、NB死亡を指標とした分析結果を支持するものであった。ただし、地域別の比較結果では、バラツキが認められ、偶然性を中心とした多角的な検討が必要と考えられた。

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，39：18-23,1999
- 2) Goodman SN: Neuroblastoma screening data -An epidemiologic analysis, AJDC, 145: 1415-1422, 1991
- 3) Woods WG, et al: A population-bases study of

the usefulness of screening for neuroblastoma.
Lancet 348: 1682-1687, 1996

4) Nishi M, et al: Mass screening for neuroblastoma by HPLC and by non-HPLC.
Oncol Rep, 5: 1399-1402, 1998.

5) 林邦彦, 久繁哲徳:「神経芽細胞腫スクリーニング評価のための17道府県後向きコホート研究」研究計画書, 1998.

6) 林邦彦, 久繁哲徳, 三笹洋明: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価の研究設計. 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, 88-92. 1998

7) 久繁哲徳, 他: 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, 平成11年度厚生省科学研究: 子供家庭総合研究, 総括研究報告書, 2000

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

9) Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A. et al: Effects of mass screening for neuroblastoma an incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan, *Can Causes Control* 9(1): 631-636, 1998

10) 西基: 神経芽腫マス・スクリーニング, 疫学調査のシグナルとノイズ, 日本マス・スクリーニング学会誌, 10, 2000 (印刷中)

表2 - 1 対象地域とその出生数 (1997年)

地域	道府県
北海道 :	北海道
東北 :	宮城県, 栃木県, 群馬県
関東 :	埼玉県
北陸 :	新潟県, 石川県
中部 :	愛知県, 静岡県
近畿 :	三重県, 滋賀県, 京都府
中四国 :	鳥取県, 広島県, 山口県, 徳島県, 香川県
九州 :	福岡県, 佐賀県, 長崎県, 熊本県, 大分県, 宮城県, 鹿児島県, 沖縄県
総出産数 :	58,1394(49%)
全国出産数 :	119,1665

厚生省「人口動態統計平成9年度」

表2 - 2 神経芽細胞腫発生率の相対危険 (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	32.592	6.680	4.879	(3.125-7.618)
1 - 4歳	1404	0.814	1.793	0.454	(0.310-0.665)
5 - 7歳	531	0.155	0.374	0.476	(0.107-1.605)

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2 - 3 神経芽細胞腫死亡率の相対危険 (年齢別病期別比較)

地区	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)	
早期 (, , s)				
1歳未満	25.554	2.672	9.564	(4.755-19.237)
1 - 4歳	0.258	0.398	0.646	(0.297- 1.406)
5 - 7歳	0	0	NA	
進行期 (,)				
1歳未満	7.038	4.008	1.756	(0.972-3.172)
1 - 4歳	0.557	1.394	0.399	(0.257-0.620)
5 - 7歳	0.155	0.374	0.415	(0.107-1.605)
期				
1歳未満	1.949	2.338	0.834	(0.371-1.873)
1 - 4歳	0.357	1.046	0.342	(0.202-0.576)
5 - 7歳	0.155	0.249	0.623	(0.129-2.997)

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2 - 4 進行期神経芽細胞腫発生率の相対危険（地域別比較）

地区	総人年 (万)		相対危険 (95%信頼区間)
北海道	324	1歳未満	3.65 (0.49-27.2)
		1 - 4歳	0.45 (0.12-1.73)
		5 - 7歳	0.59 (0.06-5.70)
東北	57	1歳未満	NA
		1 - 4歳	NA
		5 - 7歳	NA
関東	350	1歳未満	0.57 (0.22-1.49)
		1 - 4歳	0.42 (0.12-1.54)
		5 - 7歳	NA
北陸	108	1歳未満	NA
		1 - 4歳	NA
		5 - 7歳	0.08 (0.01-1.31)
中部	436	1歳未満	1.18 (0.46-3.03)
		1 - 4歳	0.39 (0.18-0.82)
		5 - 7歳	NA
近畿	123	1歳未満	NA
		1 - 4歳	0.03 (0.01-0.31)
		5 - 7歳	0.0
中四国	245	1歳未満	NA
		1 - 4歳	1.85 (0.24 ~ 14.4)
		5 - 7歳	NA
九州	643	1歳未満	1.48 (0.53-4.19)
		1 - 4歳	0.27 (0.08-0.97)
		5 - 7歳	NA

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