

## 小児悪性新生物の疫学に関する研究

### -小児慢性特定疾患新登録システムの疫学解析における有用性と問題点-

(分担研究：小児慢性特定疾患等の疫学に関する研究-悪性新生物の疫学)

研究協力者：中澤眞平 山梨医科大学小児科教授

共同研究者：犬飼岳史、雨宮 伸 同 助手、助教授

研究要旨：平成10年度に、1都2府27県22市で新システムによって小児慢性特定疾患にコンピューター登録された小児悪性新生物症例を対象に、各データの疫学的検討における妥当性を検討した。高い登録率に基づき全国レベルでの精度の高い疫学調査が可能となったが、不適切な診断名や項目の未記載/誤記も多く、さらなるシステムの改訂と充実が望まれる。

#### A. 研究目的

平成10年度から小児慢性特定疾患新登録システムの運用が開始され、これまでに多数の症例が登録された。そこで、小児悪性新生物の疫学調査における新登録システムに基づくデータの有用性と問題点を検討する。

#### B. 研究方法

平成10年度に、事業を行う80自治体のうち1都2府27県22市の計52自治体で新システムによって登録された小児悪性新生物9523件の中で特に新規診断1467件を対象に、新システムによるデータを疫学的検討に利用する妥当性を検討した。

#### C. 研究結果

(1) 登録症例の概要。新規診断1467例、継続7048例、転入78例、無記入930例の合計9523例であった。新規診断のうち疾患名が登録された1459例の内訳は、白血病及び類縁疾患が513例33.2%、脳腫瘍が313例21.5%、神経芽細胞腫が167例11.4%、悪性リンパ腫が101例6.9%などであり、その比率は国内外の報告とほぼ同様の傾向であった。

(2) 発症時期と経過。疾患名が登録された新規診断1459例で発症時期が登録された1350例のうち、平成9・10・11年の発症例が各120例・831例・125例の計1076例に対して、平成8年以前の発症例が274例20.3%あった。平成8年以前の発症例で

経過の登録があった 271 例のうち、治癒が 14 例、寛解が 160 例、改善が 25 例、不変が 17 例、再燃が 14 例、悪化が 5 例、判定不能・その他が 36 例であった。

(3) 主な疾患別の検討。

(i) 白血病。急性リンパ性白血病と登録された 319 例のうち 214 例で FAB 分類の登録があり、未登録は 105 例 32.9%であった。急性リンパ性白血病 5 例以上の登録があった 24 自治体のうち、FAB 分類登録率が 80%以上の自治体が半数であったのに対して、20%未満が 4 自治体あり、うち 2 自治体では全く登録されていなかった。また L1 の 1 例は Pox・Est 染色陽性と登録されており M1 の誤登録と考えられた。一方、急性骨髄性白血病の登録 81 例中 55 例で FAB 分類の登録があり、未登録は 26 例 32.1%であった。うち、Pox・Est 染色陰性で L1 と記載された 1 例は誤登録と考えられた。急性非リンパ性白血病と登録された 4 例のうち、FAB 分類 L1・L2 が各 1 例ずつあり急性リンパ性白血病の誤登録と考えられた。急性白血病と登録された 24 例のうち、記載された FAB 分類から 10 例が急性リンパ性白血病、2 例が急性骨髄性白血病と考えられた。また白血病と登録された 20 例のうち、記載された FAB 分類から 2 例が急性リンパ性白血病、2 例が急性骨髄性白血病と考えられた。この他、急性前骨髄性白血病と登録されたものが 3 例、急性骨髄単球性白血病が 1 例、急性単球性白血病が 6 例あった。さらに、急性芽球性白血病と登録された 6 例は全例が FAB 分類 M7 と登録されており急性巨核芽球性白血病の誤りと考えられ

た。以上から、最終的に 332 例が急性リンパ性白血病、111 例が急性骨髄性白血病と考えられ、最終的な病型が不詳の登録例は 29 例 5.7%であった。

(ii) 脳腫瘍。313 例のうち 158 例 50.5%が単に脳腫瘍あるいは頭蓋内腫瘍と登録され、部位/組織型が不明であった。

(iii) 神経芽細胞腫。167 例の登録のうち、マス・スクリーニングに関して無記入と登録されたものが 43 例、未登録が 4 例あり合計 47 例 28.1%でマス・スクリーニングについて評価不能であった。評価可能 120 例のうち、マス・スクリーニングで発見が 75 例 62.5%、マス・スクリーニング以外で発見された 45 例中、マス・スクリーニング無受験が 21 例 17.5%であった。マス・スクリーニング以外で発見されたマス・スクリーニング受験例は 19 例 15.8%あったが、このうち発症時年齢が登録された 17 例中 8 例が 5-11 ヶ月の乳児期発症であり、6 例が HVA・VMA とともに高値と登録されていることから、マス・スクリーニング発見例が一部誤って登録されている可能性が示唆された。

(iv) 悪性リンパ腫。101 例中 86 例 85.1%が単に悪性リンパ腫と登録され、ホジキン・非ホジキン・バーキット等の病型が不明であった。

#### D. 考察

小児悪性新生物の疫学調査は、予防医学の面からも不可欠である。現行の全国登録では、登録率が 60%程度と推定され人口動態に基づいた検討が不可能であったが、今回

用いた小児慢性特定疾患意見書は、登録率はほぼ 100%と推測され、疫学調査に最適であると期待される。実際、今回の新規診断例の疾患別頻度において、脳腫瘍が 21.5%を占め、1992 年度の小児がん全国登録での 8.9%よりも有意に高値であり、米国 NIH 集計での 17.6%に近い数字であった。小児がん全国登録は、小児科・小児外科を中心に行われ脳外科を受診することが多い脳腫瘍の発症が過小評価されていると推定され、今回の結果は小児慢性特定疾患意見書に基づく疫学的調査の有用性を示唆するものである。

しかし、罹患率の算出にあたっては各年度毎の新規診断症例が対象となるが、今回の登録例では幾つか問題点があった。まず、9523 件の登録のうち、新規診断・継続・転入の無記入が 930 件 9.8%を占めた点である。この中には単純計算で 160 例近い新規診断例が含まれている可能性があり、今回の新規診断 1459 件に対して無視できない件数である。次に、発症時期が登録された新規診断 1350 例のうち、平成 8 年以前の発症例が 274 例約 20%含まれていた点である。発症から診断あるいは加療までに時間を要する症例も確かに存在すると思われるが、その経過が治癒・寛解と登録された症例が 164 例あり、そのなかには一旦継続登録が打ち切られた後に再度登録された症例が多数含まれると考えられる。また、再燃・悪化が 19 例あり、これらも一旦継続登録が打ち切られた後に新規登録された可能性が考えられる。正確な罹患率の算出にあたり、これら再登録例の影響は無視で

きない点であり、新規診断と誤って入力されても過去に登録があれば「中断後再登録」として新規診断例から切り離すようなシステムが望まれる。

疫学的検討の基本データとしては正確さが要求されるが、この点に関して登録症例の多い白血病で詳細に検討した。急性リンパ性白血病診断症例について FAB 分類が登録されていたのは 70%弱であった。未登録の理由として医療機関が意見書に記入しない場合も想定されるが、今回の検討では FAB 分類登録率が 20%未満の自治体が幾つかあり、なかには登録 24 例すべてに FAB 分類がない自治体も存在することから、記入されているにもかかわらずコンピューター入力時に登録されない場合も相当数存在すると考えられた。一方、Pox・Est 染色結果の登録とあわせると FAB 分類が誤登録と考えられる症例も存在したが、ごく少数であった。急性骨髄性白血病として直接登録されたのは 81 例であったが、他に急性前骨髄性白血病・急性骨髄単球性白血病・急性単球性白血病に登録された症例が 12 例あった。また、急性巨核芽球性白血病あるいは急性骨髄性白血病の FAB 分類 M7 と登録されるべきところ、類似する ICD 疾患名である急性芽球性白血病と登録されたものが 6 例あり、この点に関し登録コンピューターソフトの改訂が望まれる。さらに、1991 年に新たに FAB 分類 M0 が加わったが、現在のコンピューター・ソフトには入っていないため早急に追加する必要がある。一方、急性白血病あるいは白血病という曖昧な疾患名で登録された症例が 44

例 8.6%あったが、FAB 分類が 16 例で登録され適切な病型への再分類が可能であった。従って、たとえ登録疾患名が不適切であっても、登録された FAB 分類及び Pox・Est 染色結果との整合性を加味することで、誤登録の発見や再分類が可能であり、FAB 分類及び Pox・Est 染色結果の登録は今後も必須であると考えられる。

さらに、疾患名について分類上曖昧な疾患名が、特に悪性リンパ腫や脳腫瘍が目立った。意見書の提出時までに生検や手術が行なえず病理診断が確定していない例があることは事実であるが、脳腫瘍では少なくとも発症部位の記載を義務付けるほかに、手術により病理診断が確定したら追加登録するようなシステムの確立が望まれる。

一方、神経芽細胞腫においては、マス・スクリーニングの意義について疫学的に検討する必要性が強調されており、意見書に基づく分析の成果が特に期待される。しかし、今回の検討では、マス・スクリーニングに関するデータが登録されていない症例が約 30%存在した。また登録された発症時年令と HVA・VMA 結果から、マス・スクリーニングで発見されたにもかかわらず、マス・スクリーニング以外で発見されたマス・スクリーニング受験例に誤登録された可能性のある症例も認められた。従って、記入法の注意点を徹底し記入を義務付けるとともに、記入時に誤解を招かないように現在の登録票を改訂する必要もあると思われた。

運用面ではコンピューター登録業務の簡素化を計るためにも、今後の登録項目の整

理は必須である。Pox・Est 染色結果や腫瘍マーカーの結果自体は、疫学的検討において重要な意味は持たないものの、登録された疾患名やマス・スクリーニングに関するデータとの整合性を確認するうえでは重要な意味を持ち、引き続き登録することが望ましいと考えられる。一方、染色体分析や DNA 診断の有無については、意見書の提出時までに結果が得られないことも多く、疫学的見地からは登録する意義は低いと考えられる。また、画像診断の有無の項目も、意見書の認定審議上は欠かせないが、疫学的検討上の意義は低くコンピューター登録を続ける必要性は少ないと考えられる。

#### E. 結論

以上の今回の検討結果から、小児慢性特定疾患意見書が疫学調査に最適であり、今後各疾患の罹患率の地域格差の比較検討などを行うことで予防医学への応用も充分可能な資料であることが明らかになったが、運用上の問題点も明確にされた。これらをふまえて、意見書と登録コンピューター・ソフトの改訂、医療機関と登録業務を行う各自治体への意見書の記入法や登録方法の啓蒙、登録内容の確認や疾患名の追加登録のシステムの確立を計ることなどにより、さらに精度の高い疫学的検討が行なえるものと期待される。