

神経芽腫マススクリーニング

1. マススクリーニングの実施

国内

1984年度から生後6か月の乳児を対象に開始された。検査方法は尿中VMAの定性反応であったが、1989年から1991年にかけて、高速液体クロマトグラフィーによる尿中のバニールマンデル酸(VMA)とホモバニリン酸(HVA)の定量が用いられる様になり現在に及んでいる。

海外

(1)カナダ

1989年5月より1994年4月まで、ケベック州で実施された。生後3週及び6か月の2回実施。検査方法は薄層クロマトグラフィーによる尿中VMAとHVA測定であった。

(2)その他

1990年ころから、ヨーロッパ各国(イギリス、ドイツ、オーストリア、フランス)で1990年頃からパイロットスタディの形でマススクリーニングが実施された。対象は1歳以下の乳児であった¹⁾。

(3)ドイツ

1995年5月から2001年4月30日まで実施された²⁾。対象は1歳児(実際は9-18か月児)。検査方法は日本と同様尿中VMAとHVAの定量が用いられた。

2. 神経芽腫の特徴

マススクリーニング開始当時には、神経芽腫は1歳未満では予後良好で、1歳以上では予後不良、早期例(病期I、II)は予後良好、進展例は予後不良であり、1歳未満は早期例が多く1歳以上は進展例が多いから、1歳未満で症状が発現する前に早期例を発見すれば神経芽腫進展例が減り全体として神経芽腫の予後が改善されると考えられていた(表1)³⁾。神経芽腫には病期IVSという特殊型があり、乳児早期に多く、著しい肝腫大など遠隔転移があるが、自然退縮し、あるいは最小の治療で治癒するという特徴があることは知られていたが、例外的な現象とされていた。

1980年後半から1990年前半、神経芽腫の腫瘍の染色体やDNA量、癌遺伝子などの研究成果が数多く報告され、神経芽腫は多様性のある腫瘍であって、乳児期の予後良好な腫瘍と、年長児で進展例として診断される腫瘍は別のサブグループであると考えられるようになった(図1)^{4,5)}。

1990年、マス発見神経芽腫の1例が無治療で観察され、腫瘍の退縮と成熟が報告された。1994年頃から、同様の報告が行われるようになった(6,7,8)。

1990年、ドイツのマススクリーニングでは根拠として、日本と同様に、1歳以上では1歳以下に比較し病期が進み、予後不良であることをあげた(表2)が、過剰診断を避

けるため実施年齢を1歳とした¹⁾。

現在では、神経芽腫には大別して、自然退縮または成熟する型と急速に進展し予後が極めて不良な型とその中間型の3型があると考えられるようになった(図2)。(この中間型がマススクリーニングによる死亡率低下をもたらしている可能性がある。)

3. 疫学評価

1990年代後半から現在までに、我が国でマススクリーニングによる過剰診断があることが一致して報告され、一方死亡率については、低下したという報告と低下しないという結果が報告された。カナダとドイツから過剰診断があり、死亡率の低下がないと報告された(但しドイツは中間報告)。

4. 海外のコンセンサス会議

(1)1990年9月27日(シカゴ)¹⁰⁾

「人口対の死亡率の低下を明らかにすべきである」

(2)1998年12月8日(リオン)¹¹⁾

「1歳以下のマススクリーニングは過剰診断があり、死亡率の低下はないか、あっても少ないから保健事業としては推奨できない」

5. マススクリーニング発見例の臨床

日本小児がん学会神経芽腫委員会では1998年度までにマススクリーニング発見1947例が集計されている。診断時の月齢は6-8か月が83.3%をしめる。原発部位は副腎51%、交感神経節の後腹膜・骨盤内が33%、胸部15%、頸部1%その他となっている。病期はI:39%、II:31%、III:18%、IV:5%IVS:7%となっている。もっとも予後不良なタイプにみられる癌遺伝子N myc 増幅(3倍以上)は2%にみられ、10倍以上の増幅は0.6%にみられる。

手術で腫瘍が摘出(全摘出、部分摘出)されたのは90%、化学療法施行66%で発見5年後の生存98%、死亡2%である。

6. マススクリーニングの今後

過剰診断の不利益と死亡率低下の利益の比較が重要と思われる。

文献

- 1) Tafese BT, Kerble R, Craft A, et al: European experience with screening for neuroblastoma before the age of 12 months. *Med Pediatr Oncol* 31:442-449:1998.
- 2) Shilling FH, Spix C, Berthold F, et al: German neuroblastoma mass screening study at 12 months of age: Statistical aspect and preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 31:435-441:1998
- 3) 沢田 淳: 神経芽細胞腫のマススクリーニング. *小児内科* 14: 1177-1182:1982
- 4) Hayashi Y, Inaba T, Hanada R, et al: Chromosome findings and prognosis in 15 patients with neuroblastoma found by VMA mass screening. *J Pediatrics* 17: 112-567:1988
- 5) Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al: Current Urinary mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high-risk neuroblastomas: A chromosome and N-myc amplification study. *J Clin Oncol* 8:2005-2013:1990
- 6) Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 338:447-448:1990(letter)
- 7) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol* 16: 1265-1269:1998
- 8) 日本小児がん学会神経芽腫委員会: マススクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫82例—日本小児がん学会平成10-13年神経芽腫委員会報告. *小児がん* 39:131-136:2002
12. 神経芽腫委員会: 神経芽腫マス・スクリーニングの全国集計—1998年度とこれまでの集計— *小児がん* 38:235-241:2001
- 9) Maris JM, Mathay KK: Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol*: 17:2264-2279:1999 Murphy SB, Cohn SL, Craft AW, et al *The Lancet* 337:344-346:1991
- 10) Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society Workshop on neuroblastoma screening.
- 11) Report of the 1998 Consensus Conference on Neuroblastoma Screening. *Med Pediatr Oncol* 33:357-359:1999

(文献3より)

表 1 神経芽細胞腫の予後 (2年生存率)

厚生省研究班 ⁹⁾ 327例				
	0~1歳	1~2歳	2歳以上	計
I 期	100% (7/7)	(4/4)	80% (16/20)	87% (27/31)
II 期	100% (12/12)	(3/6)	58% (11/19)	70% (26/37)
III 期	67% (10/15)	39% (7/18)	7% (2/28)	31% (19/61)
IV 期	22% (7/32)	6% (3/48)	1% (1/95)	6% (11/175)
IV s 期	63% (10/16)		14% (1/7)	48% (11/23)
計	56% (46/82)	22% (17/76)	18% (31/169)	29% (94/327)

CCSGA ⁹⁾ 246例				
	0~1歳	1~2歳	2歳以上	計
I 期	92% (11/12)	(3/4)	(4/5)	86% (18/21)
II 期	94% (15/16)	43% (3/7)	33% (4/12)	63% (22/35)
III 期	(2/4)	63% (5/8)	20% (3/15)	37% (10/27)
IV 期	28% (5/18)	0% (0/25)	3% (3/93)	6% (8/136)
IV s 期	95% (18/19)	(1/3)	(2/5)	48% (21/27)
計	74% (51/69)	26% (12/47)	12% (16/130)	32% (79/246)

(文献1より)

表2

Stage Distribution for All Cases in Germany 1987-91

(N = 452)

	Age < 1 year	1 year and above	Total
Stage I-III/1-3	63.3%	36.5%	48.3%
Stage IV/4	15.3%	63.5%	42.3%
Stage IVs/4s	21.4%		9.4%

TABLE II. Observed Mortality for Group in Table I (Product Limit Estimator of 5-Year Mortality)

	Age < 1 year	1 year and above	Total
Stage I-III/1-3	5.0%	26.0%	15.4%
Stage IV/4	31.0%	77.9%	72.2%
Stage IVs/4s	19.1%	—	19.1%
Total	17.7%	61.8%	44.4%

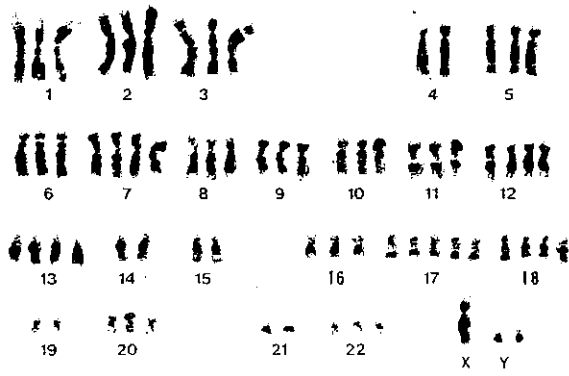


図1. マスクリーニングで発見された神経芽腫の染色体

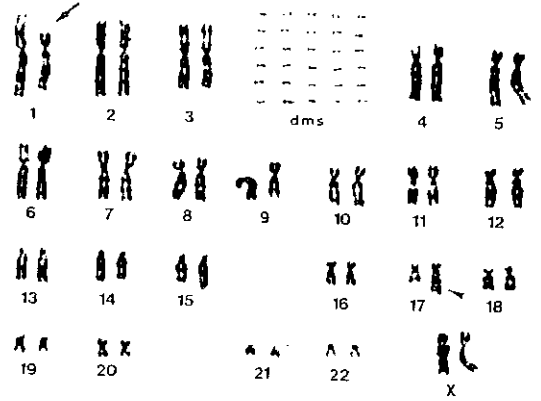


図2. 症状が出現して診断された病期IV 神経芽腫の染色体

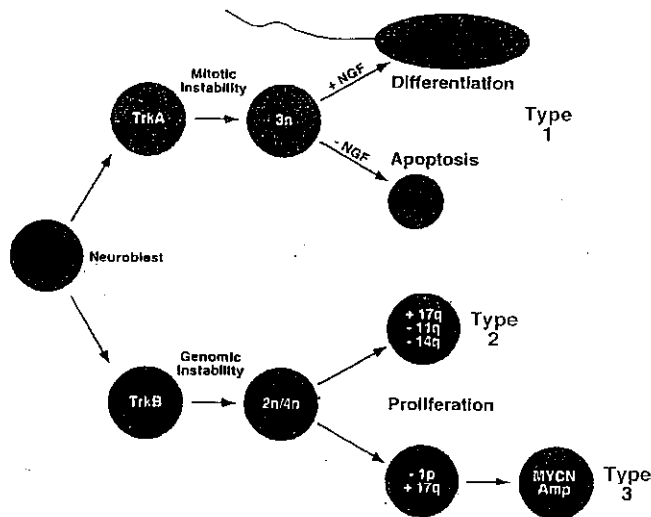


Fig. 3. Hypothetical model of genetic origin of neuroblastoma. Undifferentiated neuroblasts throughout the developing sympathetic nervous system are targets for mutational events leading to tumorigenesis. The degree of neuroblast differentiation at the time of malignant transformation determines neurotrophin expression pattern. TrkA-expressing tumors are more likely to have errors in asexual recombination, resulting in whole chromosome gains. These tumors (type 1 tumors) are often near tetraploid (3n) and can differentiate in response to NGF or undergo programmed cell death in the absence of NGF. TrkB-expressing tumors more often have generalized genomic instability although they may have mitotic instability along with structural chromosomal alterations. Tumors with genomic instability often have unbalanced gain of distal 17q material. Loss of 11q and/or 14q material greatly occurs with 17q gain and often without 1p deletion and MYCN amplification (type 2 tumors). However, 17q gain may be the result of an unbalanced translocation with 1p, with concomitant loss of 1p material. Tumors with 1p loss by unbalanced translocation or other mechanisms often contain MYCN amplification (type 3 tumors). Thus, inactivation of a 1p gene may be a prerequisite for MYCN amplification.

図3. Hypothetical model of neuroblastoma (文献9より)

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

分担研究：神経芽細胞腫マスキリーニング・プログラムの疫学評価

神経芽細胞腫スクリーニング評価のための全国乳児疫学研究

研究要旨

わが国では、神経芽細胞腫マスキリーニングは 1984 年に全国規模の導入が行われ、1990 年頃には感度に優れる HPLC 法による測定となり、現在ではその受検率は 85%を超えている。しかしながら、マスキリーニングの有効性（effectiveness）を検討した大規模疫学研究は世界的にも数少なく、その有効性について否定的な報告もあれば肯定的に解釈される報告もある。

本研究は、HPLC 法マスキリーニングの有効性を評価することを目的とし、わが国の平成 7 年以降に生まれた全児を対象とした大規模疫学研究である。曝露事象として受検者リストによる受検の有無を、結果事象として人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡を観察することとした。今年度新たに目的外使用許可が得られた平成 12 年、平成 13 年の人口動態調査での死亡を加え、平成 7 年以降生まれの児における神経芽細胞腫死亡数は計 89 件となった（ただし、6 ヶ月未満死亡を除く）。また、総観察人年は約 2, 300 万人年となり、事前に算出したサンプルサイズをほぼ満たすものとなった。今後、厚生労働省母子保健課と各都道府県の協力を得て、受検者リストによる受検・未受検の確認をおこない、受検群と未受検群の比較を行う。

分担研究者

林 邦彦（群馬大学医学部保健学科）

研究協力者

藤田 利治（国立保健医療科学院）

佐藤 俊哉（京都大学大学院医学系研究科）

祖父江友孝（国立がんセンター研究所）

片野田耕太（国立健康・栄養研究所）

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）

武田 康久（山梨大学医学部）

協力機関：厚生労働省児童家庭局母子保健課、
厚生労働省大臣官房統計情報部

研究目的

神経芽細胞腫は、小児の固形腫瘍としては、脳腫瘍に次いで頻度が高い。わが国では生後 6 か月の乳児を対象に、神経芽細胞腫マスキリー

ニングが、1984 年から全国規模で導入された。1990 年頃には、マスキリーニングに利用される尿中腫瘍マーカーの測定は、より感度の良い HPLC 法で行われるようになっていく。

しかしながら、神経芽細胞腫マスキリーニングの集団としての効果（effectiveness）は、現在まで疫学的に実証されているとは必ずしも言えない。TLC 法と GC 法を用いて北米で実施された Qucbcc Neuroblastoma Screening Project 研究（ケベック研究）¹⁾、²⁾では、有効性に否定的な報告がなされている。また、HPLC 法では 2002 年にドイツにおけるスクリーニング実施地域と未実施地域との比較を行う地域クラスター間比較研究（ドイツ研究）の中間報告がなされ³⁾、スクリーニング導入地域において効果はみられなかったと報告した。ただし、クラスター割付ではランダム化がなされなかったなど比較対照

についての議論もあり、また、死亡頻度を比較するには未だ観察時間が不足しているなど、更なる分析報告が待たれている。

一方、わが国では当スクリーニング法は既に全国規模で導入されているため、ランダム化比較試験やドイツ研究のような地域間比較研究などの介入研究を実施することは困難であるが、同一集団内で受検した小児と未受検の小児を比較する集団内同時比較は可能である。このような集団内同時比較研究は、わが国では今まで 25 道府県研究⁴⁾、7 県研究⁵⁾などの報告はあるが、全国規模での評価研究は実施されていない。神経芽細胞腫の発生・死亡の頻度は小さく、スクリーニングの効果を疫学的に検証するには、きわめて大きな集団を対象にする必要がある。そこで、わが国での HPLC 法マスキングの有効性を評価することを目的とし、平成 7 年以降に生まれたわが国の全乳児を対象とした大規模疫学研究を計画した。曝露事象として受検者リストによる受検の有無を、結果事象として人口動態調査死亡票で特定された神経芽細胞腫死亡を観察することとした。このような大規模研究は、全国規模でマスキングを導入しているわが国でしか実施できないともいえる。

研究方法

1) 観察対象集団および観察期間

対象コホートの定義は、理論的には、平成 7 年以降において、スクリーニング対象年齢である生後 6 か月時点で神経芽細胞腫が未発生のわが国在住の全小児となる。しかし、操作的には、平成 7 年 1 月 1 日以降にわが国で生まれた新生児を観察対象集団とした。生後 6 か月を観察起点とし追跡観察期間を累積する動的コホートを形成した(図 1)。観察期間の算出においては、同一年の出生コホート・メンバーはすべて年央に出生し、追跡観察期間はその 6 か月後から開始したものとした。出生コホート・メンバー数

は、厚生省人口動態統計(出生)から把握した。

2) 対象集団における受検・未受検の特定

各年の出生コホートにおける受検群の数は、年度ごとにスクリーニング受検者リストに基づいて、神経芽細胞腫検査実施主体(都道府県・政令市・特別区)から厚生省児童家庭局母子保健課へ報告される受検者数によることとした。また、見つけ出された神経芽細胞腫の死亡例における受検・未受検の特定は、厚生省児童家庭局母子保健課および神経芽細胞腫検査実施主体の協力のもと、検査実施主体における受検者リストで行うこととした。また、小児慢性特定疾患(悪性新生物)医療意見書、および神経芽細胞腫マスキング検査陽性者予後調査からも、受検有無の再確認や疾患発生時期の確認を行うこととした。

3) 神経芽細胞腫の死亡の同定

人口動態統計調査・死亡票により、平成 7 年から平成 14 年にわが国で発生した神経芽細胞腫の死亡を補足することとした(現時点では、平成 7 年 1 月 1 日～平成 13 年 12 月 31 日の 7 年間の死亡票を閲覧した)。死亡時年齢が 20 歳未満で、原死因符号が①心臓、後隔及び胸膜の境界部病巣(C38.1, C38.2, C38.8)、②末梢神経及び自律神経系(C47.0～C47.9)、③後腹膜及び腹膜(C48.0, C48.1, C48.2, C48.8)、④副腎(C74.1, C74.9)、⑤その他及び部位不明(C76.0～C76.8)の悪性新生物であるものを選び出した。選び出された死亡票において、「死亡の原因」、手術「部位及び主要所見」、解剖「主要所見」の記述から、「神経芽細胞腫」による死亡を同定した。

なお、人口動態統計の使用転写は、総務庁の指定統計調査・調査票使用許可のもと、厚生省大臣官房統計情報部において行われた。また、研究計画は、群馬大学医学部疫学研究倫理審査

委員会にて承認された。

研究結果

1) 追跡観察人年

スクリーニング年齢である0.5歳から観察開始し、神経芽細胞腫の死亡を指標に追跡観察した人年は、平成7年生コホート712万人年、平成8年生コホートで604万人年、平成9年生コホートで477万人年、平成10年生コホートで361万人年、平成11年生コホートで236万人年であり、総観察人年は2,509万人年となった(図1および表1)。また、スクリーニングの神経目細胞腫死亡への影響は5歳未満でのみ現れる(観察終了時点を4歳11か月)と仮定した場合には、追跡観察人年は、平成7年生コホート534万人年、平成8年生コホートで543万人年、平成9年生コホートで477万人年、平成10年生コホートで361万人年、平成11年生コホートで236万人年であり、総観察人年は2,270万人年となった。

事前に算出した必要最小サンプル・サイズは、相対死亡危険 $=0.6$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ の仮定のもと、2,328万人年($\beta=0.3$ とすれば1,214万人年)であった。4歳11か月までの追跡観察によって観察人年を満たすには平成14年末までの追跡観察が必要となるが、平成13年末までの総観察人年でも、ほぼ必要観察人年を満たしているといえる。

2) 神経芽細胞腫による死亡の特定

①平成7年～13年の神経目細胞腫による死亡

今年度新たに目的外使用許可が得られた平成12年、平成13年の人口動態調査を加え、平成7年からの神経芽細胞腫の死亡の特定を行った。原死因符号ICD-10で拾い出された件数は、平成7年86件、平成8年89件、平成9年80件、平成10年63件、平成11年60件、平成12年73件、平成13年54件の計505件であった。この

うち、死亡票における、「死亡の原因」、手術「部位及び主要所見」、解剖「主要所見」の記述から、2名の研究者によって神経芽細胞腫による死亡を特定した。その結果、神経芽細胞腫による死亡は、平成7年67件、平成8年62件、平成9年63件、平成10年47件、平成11年49件、平成12年62件、平成13年41件の計391件であった。

受検群・未受検群の比較の対象集団となる平成7年～平成13年生コホートのメンバーにおける、平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡者数を表2に示す。平成7年生コホートで33件(6か月未満の死亡を除いた件数は30件;以下同じ)、平成8年生コホートで22件(22件)、平成9年生コホートで18件(11件)、平成10年生コホートで18件(16件)、平成11年生コホートで11件(8件)、平成12年生コホートで4件(2件)、平成13年生コホートで1件(0件)の、計107件(89件)であった(表2)。

考察

治療法や予防法を疫学的に評価する場合、特に仮説検証の観点から望ましい研究デザインはランダム化比較試験であるといえる。しかしながら、わが国に限らず、既に導入され広く利用されてしまった後に、個人や集団に介入をかけて再評価する大規模比較試験を実施することは倫理的に困難なことが多い。このような状況のなかでは、観察的疫学研究によって、各種バイアスに配慮しながら評価することが唯一残された方法といえる。

わが国では今まで25道府県研究⁴⁾、7県研究⁵⁾などの観察的疫学研究による報告はあるが、本研究は、全国規模での人口動態調査死亡票に基づく神経芽細胞腫死亡を指標とした初めての研究である。今年度実施した平成12年、13年の人口動態調査の閲覧によって、平成7年生まれ以降の対象出生コホートにおける総観察人年は

2, 509 万人年（各児における観察終了を4歳11か月とした場合でも, 2, 270 万人年）となり, 事前に算出した必要観察人年をほぼ満たす観察となった。また, 対象コホートで発生した平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡は, 計107件にのぼり, スクリーニングの効果について比較評価することになる生後0.5歳以上の死亡も89件と評価可能な数を収集することができたと考えられる。

今後, 厚生省児童家庭局母子保健課および, 神経芽細胞腫検査実施主体である都道府県・政令市・特別区の協力のもと, 各児における受検・未受診を受検者リストで確認する。また, 厚生省児童家庭局母子保健課における小児慢性特定疾患（悪性新生物）医療意見書, および神経芽細胞腫マススクリーニング検査陽性者予後調査から, 受検有無の再確認と疾患発生時期の確認を行う。これらのデータから, 同一集団内の受検者群・未受検者群を比較することによって, 神経芽細胞腫死亡を指標とした場合の, わが国でのHPLC法神経芽細胞腫マススクリーニング・プログラムに関する疫学的エビデンスを提供できるものと考えられる。

結論

1) 平成7年生まれ以降の対象児コホートにおける総観察人年は2, 509万人年となり, 事前に算出した必要観察人年をほぼ満たす観察となった。

2) 対象コホートで発生した平成13年12月31日までの神経芽細胞腫死亡は, 計107件にのぼり, スクリーニング効果について比較評価する

ことになる生後0.5歳以上の死亡も89件と, 評価可能な数を収集することができた。

3) 今後, 厚生省児童家庭局母子保健課および都道府県・政令市・特別区の協力のもと, 各児における受検・未受診を受検者リストで確認し, 同一集団内での受検者群・未受検者群の神経芽細胞腫死亡頻度の比較を行う。

文献

- 1) Woods WG, et al: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet*, 348: 1682-1687, 1996.
- 2) Woods WG, et al: The effect of neuroblastoma screening on population based mortality. *Med Pediatr Oncol* 31: 249-250, 1998.
- 3) Schilling FH, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346: 1047-1053, 2002..
- 4) 久繁哲徳ら: 神経芽細胞腫スクリーニングの評価ー1. 死亡率を指標とした検討ー. 厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）平成11年度総括報告書, 2000.
- 5) Yamamoto K, et al.: Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 20: -1214, 2002.

図1. 動的コホートの設定 (●→ 生後6か月からの実観察期間)

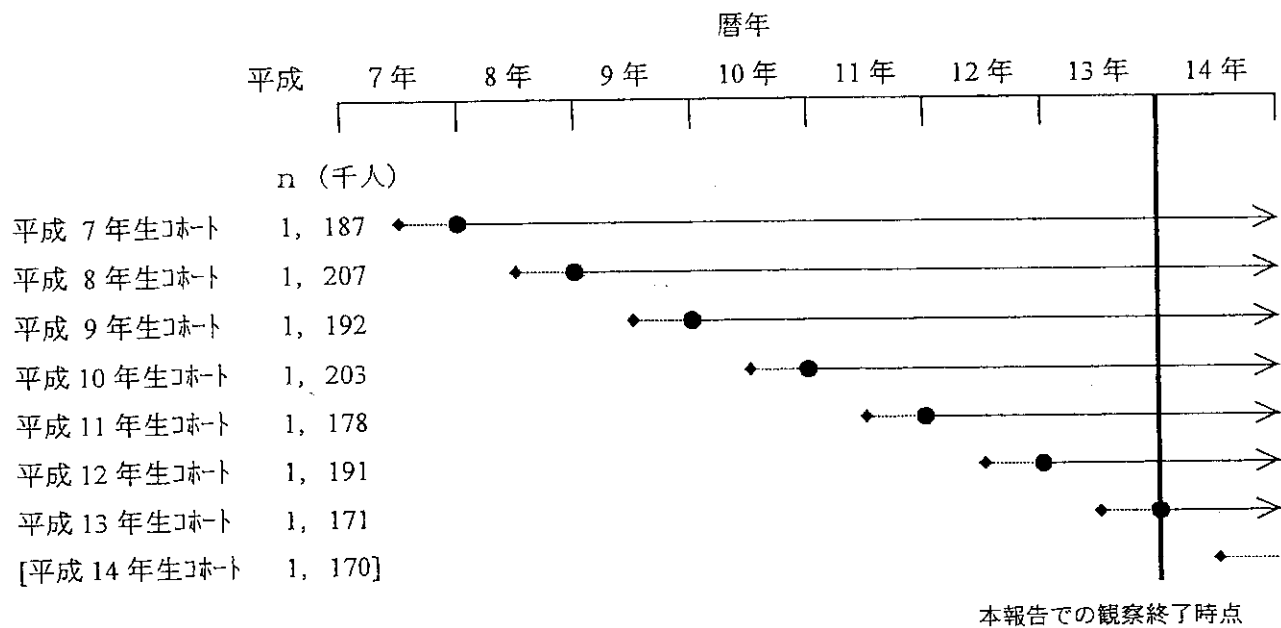


表1. 出生コホート別出生数と追跡観察人年

観察開始は0.5歳からとする。() : 観察期間を4歳11か月までとする場合

	出生数 [千人]	追跡観察人年		予定追跡観察人年	
		[万人年]		[万人年]	
		平成13年12月31日 までの死亡	()	平成14年12月31日 までの死亡	()
平成7年生	1, 187	712	(534)	831	(534)
平成8年生	1, 207	604	(543)	724	(543)
平成9年生	1, 192	477	(477)	596	(536)
平成10年生	1, 203	361	(361)	481	(481)
平成11年生	1, 178	236	(236)	353	(353)
平成12年生	1, 191	119	(119)	238	(238)
平成13年生	1, 171	-		117	(117)
平成14年生	1, 170	-		-	
計		2, 509 万人年	(2, 270 万人年)	3, 340 万人年	(2, 802 万人年)

表2. 出生コホートごとの神経芽細胞腫による死亡件数

	6か月 未満	6か月～ 1歳未満	1歳	2歳	3歳	4歳 以上	計 (6か月未満 を除く)
平成7年生	3	2	8	7	4	9	33 (30)
平成8年生	0	3	4	5	2	8	22 (22)
平成9年生	7	0	2	5	3	1	18 (11)
平成10年生	2	1	6	6	3	—	18 (16)
平成11年生	3	1	3	4	—	—	11 (8)
平成12年生	2	0	2	—	—	—	4 (2)
平成13年生	1	0	—	—	—	—	1 (0)
計	18	7	25	27	12	18	107 (89)