

## 神経芽細胞腫マススクリーニング検査について

### 要旨

神経芽細胞腫マススクリーニングの有効性に関する文献調査を行い、以下の結論を得た。

1 検診による死亡率減少効果は、明らかではない。これまでわが国で行われた研究の一部は、死亡率減少効果を示唆する結果だった。しかしこれらの研究は、観察研究や記述研究であり、多くはピア・レビューを経ずに報告書に掲載されたものである。そのため、種々のバイアスの影響を受けている可能性がある。一方、最近報告された、ドイツとカナダにおける前向き地域介入研究は、死亡率減少効果について、否定的な結果を示している。死亡率減少効果がありとした研究で、ドイツとカナダの論文をしのぐ研究デザインで行われたものは、これまで存在しない。

2 検診による相当程度の過剰診断が存在する。乳幼児期における神経芽細胞腫の累積罹患率が、検診の導入により 2 倍程度に上昇することが、これまでの研究で共通して示されている。この知見は、検診実施地区と対照地区の比較、検診の受診者と未受診者の比較、検診実施前と実施後の時期の比較など、研究方法の相違を問わずに共通して認められている。また、検診による死亡率減少効果を認める研究でも、認めない研究でも、共通して示されている。

3 がん検診を、行政による公的施策として行う際には、死亡率減少効果があり、大きな害のないことが、いずれも十分に確認されていることが原則である。しかしながら神経芽細胞腫スクリーニングは、死亡率減少効果は明らかでないにもかかわらず、相当程度の過剰診断が存在する。したがって、現行の検診事業をそのまま継続することは適切でない。

4 今後の課題として、現行の検診を中止した場合、その後の神経芽細胞腫の罹患率と死亡率の動向を、継続的に監視する必要がある。このために、地域がん登録を始めとする既存の登録事業を、さらに精度を向上させる方策を講じながら、活用すべきである。また、臨床の場における神経芽細胞腫の早期診断法と治療法の確立、自然退縮を含めた自然史の解明等について、適切な研究デザインを用いて研究を続ける必要がある。

## 目的

神経芽細胞腫マススクリーニングの有効性に関して、次の4つの論点を明らかにする目的で、文献調査を行った。

- 1 検診による死亡率減少効果はあるか
- 2 検診による罹患率の上昇（過剰診断）はどの程度あるか
- 3 現行の検診事業をどうすべきか
- 4 今後何が必要か

## 対象と方法

神経芽細胞腫マススクリーニングの有効性に関する文献を、米国立医学図書館文献データベース PubMed および日本医学中央雑誌のデータベースを用いて検索した。PubMed を用いた検索では、(neuroblastoma) AND (screening) AND (incidence OR mortality) and (human) のキーワードの組み合わせを使い、2002年12月31日までに出版された候補文献を935編同定した。さらに邦語文献の検索を、日本医学中央雑誌のCD-ROMを用いて、1993年-2002年の10年分について行った。「神経芽細胞腫」と「スクリーニング」のキーワードの掛合わせで、92編の候補文献を同定した。

候補文献の中から、神経芽細胞腫の死亡率または罹患率を指標として評価を行った文献を選び出した。これらの文献の引用文献や、専門家への照会を通して、さらに文献を同定した。ピア・レビューのある専門誌に報告された論文に加えて、適切な場合には、厚生労働省厚生科学研究班等の報告書に掲載された報告も参照した。

## 結果

### 1 死亡率減少効果に関する研究

#### a) 死亡率を指標とする研究

神経芽細胞腫マススクリーニングと、神経芽細胞腫による死亡率との関連は、12編の論文で検討されていた（表1）。このうち、検診の実施地区と対照地区との比較を行った介入研究が2編、検診の実施地区における受診者と未受診者との比較を行った観察研究が5編、検診の実施前の時期と実施後の時期との比較を行った記述研究が7編だった。2編の論文は、受診者と未受診者の比較と、検診実施前後の時期の比較を、共に報告していた（Yamamoto、

Suita)。

全体で14件の分析のうち、統計的に有意な死亡率の減少を示したのは4件だった(Nishi、味木、久繁後向き、久繁前向き)。この4件の研究のうち、ピア・レビューのある専門誌に報告されたものは1件のみで(Nishi)、他の3件は、厚生労働省研究班の報告書に掲載されたものだった(味木、久繁後向き、久繁前向き)。

研究デザインごとに分けて見ると、検診の実施地区と対照地区との比較を行った2件の研究は、ドイツとカナダで行われた。いずれも、検診を実施した地区での死亡率減少を認めなかった。

検診の実施地区における受診者と未受診者との比較を行った5件は、すべてわが国で行われた。おおむね、受診者における死亡率の低下傾向を示した。統計的に有意な死亡率の低下を認めたのは、25道府県における報告(久繁後向き)と、全都道府県における報告(久繁前向き)の2件だった。

検診の実施前の時期と実施後の時期との比較を行った7件は、すべてわが国で行われた。このうち、大阪府で行われた2件では、検診実施後の時期での死亡率低下を認めなかった。さらにこのうちの1件は、英国と大阪府における神経芽細胞腫の死亡率の比較を行っているが、英国と比べた場合の大阪府の相対的な死亡率が、検診実施後の時期に低下することを認めなかった。大阪府以外で行われた5件では、おおむね検診実施後の時期に死亡率が低下する傾向を認め、定性法の時期よりも定量法の時期でその傾向が大きかった。ただし、統計的に有意な死亡率の低下を認めたのは、札幌市の報告(定量法の時期のみ)(Nishi)と、7府県市の地域がん登録を用いた報告(定量法の時期のみ)(味木)の2件のみだった。

#### b) 進行がんの罹患率を指標とする研究

検診の実施により神経芽細胞腫の死亡率が低下するとすれば、その前段階として、ステージIVなどの進行がんの罹患率が低下することが期待される。死亡率の代理指標として、進行がんの罹患率を用いて、神経芽細胞腫マスキリングとの関連を検討した論文が8編あった(表2)。このうち、検診の実施地区と対照地区との比較を行った介入研究が2編、検診の実施地区における受診者と未受診者との比較を行った観察研究が4編、検診の実施前の時期と実施後の時期との比較を行った記述研究が3編だった。1編の論文は、検診実施前後の時期の比較と、受診者と未受診者の比較を、共に報告していた(Suita)。

全体で9件の分析のうち、統計的に有意な罹患率の低下を示したのは、25道府県の検診受診者と未受診者とを比較した1件のみだった(久繁後向き)。残りの8件では、罹患率の低下を認めなかった。

## 2 罹患率の上昇に関する研究

#### a) 乳幼児期全体における罹患率の比較

神経芽細胞腫マスキリングと、検診実施時から実施後にかけての乳幼児期全体における神経芽細胞腫罹患率との関連は、12編の論文で検討されていた(表3)。このうち、検診の実施地区と対照地区との比較を行っているものが2編、検診の実施地区における受診者と未受診者との比較を行っているものが2編、検診の実施前の時期と実施後の時期との比較を行っているものが9編だった。1編の論文は、検診実施前後の時期の比較と、受診者と未受診者の比較を、共に報告していた(Suita)。なお、年齢階級別の罹患率のみが報告されている論文では、可能な場合に、報告数値より累積罹患率を推計した。

全体で13件の分析のすべてで、検診群における罹患率の上昇を認めた。上昇の範囲は、比較群の1.35-3.62倍だった。検診方法ごとに見ると、定性法では1.35-2.17倍、定量法では1.43-3.62倍の範囲だった。定性法は、定量法よりも感度が低いにもかかわらず、検診群における相当程度の罹患率の上昇があった。

#### b) 検診実施の年齢における罹患率の比較

上の12編の論文のうち、1編(百名)を除く11編では、検診を行った直後の年齢(6ヶ月-1歳など)における罹患率も、あわせて報告している(表4)。全ての研究で、検診群における罹患率の上昇を認めた。上昇の範囲は、比較群の1.39-23.33倍だった。検診方法ごとに見ると、定性法では1.39-6.62倍、定量法では3.41-23.33倍の範囲だった。

## 考察

### 1 検診による死亡率減少効果はあるか

#### a) がん検診における死亡率減少効果の考え方

がん検診事業の有用性を評価する方法として、検診発見がんと臨床診断がんの生存率の比較、死亡率減少効果、経済効率に関する評価などがある。このうち最も重要なのは、検診による当該がんの死亡率減少効果を明らかにすることである。

がん検診の死亡率減少効果を評価する際には、さまざまな研究デザインがあり、結果の妥当性も異なっている。一般に、科学的妥当性が最も高いのは、対象となる個人または地域をランダムに検診群と対照群に割り付ける、無作為割付臨床試験である。次に妥当性が高いのは、無作為割付を行わずに対照群を設定する、前向き介入研究である。その次に、自発的な検診受診者と未受診者を比較するコホート研究や、がん死亡例と対照群の過去の検診受診歴を比較する症例対照研究などの、観察研究が位置づけられる。検診を実施する前後の時期での死亡率の変化を比較する時系列研究などの記述疫学研究は、最も妥当性が低い。

#### b) 神経芽細胞腫スクリーニングの死亡率減少効果に関する研究

神経芽細胞腫マススクリーニングの死亡率減少効果に関する文献調査を行ったところ、無作為割付臨床試験の報告はなかった。

無作為割付を行わずに検診地区と対照地区を設定する前向き介入研究としては、ドイツの報告が 1 編あるのみだった。また、1 地区に検診を行い、対照地区における同時期の死亡率と比較した前向き介入研究が、カナダ・ケベック州から報告されていた。

無作為割付を行わない前向き介入研究では、検診地区と対照地区のあいだで、もともとの罹患率に差があったり、医療水準が異なって神経芽細胞腫の致命率に差があったりすれば、適切な比較が行われない危険性がある。

具体的な事例として、ドイツで行われた前向き介入研究 (Schilling) について考察する。この研究では、ドイツ全土 16 州を、無作為割付を行わずに検診地区 (6 州) と対照地区 (10 州) に分けた。検診地区では、生後 1 年の乳児に対して HPLC 法による検診を行った。その結果、検診地区の受診者と対照地区で人口 10 万対の累積率 (12-60 ヶ月) を比べると、全病期の罹患率は 1.94 倍に上昇した (14.2 と 7.3) にもかかわらず、ステージ IV の罹患率は低下せず (3.7 と 3.8)、死亡率も低下しなかった (1.3 と 1.2)。

この研究の問題点として、次の 2 点が考えられる。

1) 検診地区と対照地区を無作為に割り付けておらず、研究開始前の時期の出生コホートにおける累積罹患率 (人口 10 万対、12-60 ヶ月) は、検診地区のほうが対照地区よりも若干高い (7.0 と 6.5)。そのため、かりに検診に死亡率減少効果があった場合、その大きさを過小評価する危険がある。

2) 本来の研究計画では、死亡率に関する追跡調査を 2008 年まで行う予定である。今回報告された数値は、2001 年までの追跡調査にもとづく暫定値であり、最終的な結果ではない。2008 年までの追跡調査にもとづく最終結果で、検診による小さな死亡率の減少を認める可能性は否定できない。ただしこの場合でも、検診地区における 2 倍程度の罹患率の上昇 (過剰診断) は、引き続き観察されるものと思われる。

一方、日本でこれまでに行われた研究は、すべて、自発的な検診の受診者と未受診者で死亡率を比較する観察研究 (コホート研究) か、検診の実施前と実施後の時期の死亡率を比較する記述疫学研究 (時系列研究) だった。

コホート研究では、自発的に検診を受ける受診者と未受診者のあいだで、もともとの罹患率に差があったり、神経芽細胞腫の徴候が出現した後の医療機関への受診行動に差があったりすれば、適切な比較が行われない危険性がある (選択バイアス)。また、わが国のコホート研究の大半は、検診が行われて一定期間が経過してから事後的に研究を始めた、後向き研究である。この場合、受診者と未受診者の同定、神経芽細胞腫の罹患例と死亡例の把握、神経芽細胞腫症例の検診受診に関する情報などに問題が生ずる可能性がある。そのため、結果の解釈にあたっては、相当の留保が必要になる。

時系列研究も、検診が行われて一定期間が経過してから事後的に研究を始めたものなの

で、後向きコホート研究と同様の問題がある。さらに加えて、検診の効果とは関係のない、罹患率の自然な経時的変化や、治療の進歩による生存率の改善によっても影響を受ける。そのため、結果の解釈にあたっては、相当の留保が必要になる。

具体的な事例として、25 道府県における後ろ向きコホート研究（久繁）について考察する。この研究では、25 道府県で生後 6 ヶ月児に行った HPLC 法マススクリーニング検査を、自発的に受診した者と受診しなかった者に分けて、後ろ向きの追跡調査を行った。その結果、1-4 歳の未受診者を基準とする受診者の相対危険度（95%信頼区間）は、全病期の罹患で 0.454（0.310-0.665）、ステージ IV の罹患で 0.342（0.202-0.576）だった。また、全年齢（6 ヶ月-7 歳）の未受診者を基準とする受診者の、死亡に関する相対危険度（95%信頼区間）は 0.547（0.306-0.976）だった。すなわち、検診の受診者は、未受診者と比べて、検診実施時期（6 ヶ月）以降の全病期の罹患率、ステージ IV の罹患率、死亡率が、いずれも低いことを示唆する結果だった。

この研究の問題点として、次の 5 点が考えられる。

1) 研究班の報告書に掲載された研究であり、ピア・レビューを経て専門誌に掲載されたものではない。

2) 自発的に受診した者と受診しなかった者を比較しているため、選択バイアスの可能性がある。受診者と未受診者で、もともとの罹患リスクに大きな差があるとは考えにくい。しかし、対象集団の 80%を超える者が参加する検診を受診しない者では、神経芽細胞腫の徴候が出現した後の医療機関への受診が遅れ、その結果生存率が低下することは考えられる。受診者と未受診者にこうした差があれば、検診の効果を過大評価する可能性がある。

3) 対象集団の人数から受診者の人数を引いて、未受診者の人数を算出している。そのため、受診群と未受診群の人数が把握されているだけである。通常のコホート研究で行われているような、個人レベルでの受診歴の確認がなされていない。

4) そのため、神経芽細胞腫症例の検診受診の有無を、事後的な調査で確認しており、その精度に疑問がある。とりわけ、検診でいちど正常と判定され、その後症状が発現して検診外で診断された症例（偽陰性例）を、誤って検診未受診例に分類する危険がある。この場合には、検診偽陰性例を未受診例に誤分類するので、検診の効果を過大評価する危険がある。

5) 検診実施後の年代（1-5 歳など）における進行がん（ステージ IV など）の罹患率を、検診群と対照群で比較した研究は、本研究を合わせて 8 編あり、全体で 9 件の分析が行われている（表 2）。このうち本研究だけが、検診による進行がん罹患率の有意な低下を示しており、他の研究はいずれも、有意な低下を認めていない。本研究だけがこの点を正しく検出したという解釈もちろん不可能ではないが、本研究の特異性について、慎重な配慮が必要と思われる。

#### c) 死亡率減少効果に関する結論

検診による死亡率減少効果は、明らかではない。これまでわが国で行われた研究の一部は、死亡率減少効果を示唆する結果だった。しかしこれらの研究は、観察研究や記述研究であり、多くはピア・レビューを経ずに報告書に掲載されたものである。そのため、種々のバイアスの影響を受けている可能性がある。一方、最近報告された、ドイツとカナダにおける前向き地域介入研究は、死亡率減少効果について、否定的な結果を示している。死亡率減少効果がありとした研究で、ドイツとカナダの論文をしのご研究デザインで行われたものは、これまで存在しない。

## 2 検診による罹患率の上昇（過剰診断）はどの程度あるか

### a) 過剰診断の考え方

検診による過剰診断（overdiagnosis）とは、放置しても個体の死に結びつかなかったはずのがんを、検診によって不必要に診断してしまうことをいう。過剰診断によって、検診を行って診断しなければほんらい不要だったはずの、治療を行うことになる。過剰診断は、「ほんらい不要だったはずの治療」を行う点で有害であり、また、その治療により合併症が生じる可能性がある点でも有害である。検診による過剰診断が生ずる原因として、①進行速度の遅いがんの存在（前立腺がんなど）、②競合的死因が存在するために、直接の死因とならないがんの存在（肺がんはあったが、診断される前に脳卒中で死亡した場合など）、③自然退縮例の存在、などがある。神経芽細胞腫の場合、特に③の自然退縮例の影響が、最も大きいと考えられる。

がん検診を行えば、一時的な罹患率の上昇がかならず生じる。もしも過剰診断が全くなければ、一時的な罹患率の上昇の後に、罹患率の低下が生じる。一定期間を経過した後の累積罹患率は、検診を行わない場合と同じになる。

どのがんの場合でも、検診を行えば、大なり小なりかならず過剰診断は生じる。逆にいえば、過剰診断がまったく生じないがん検診はあり得ない。ただし、その程度は、がん検診によって異なる。

神経芽細胞腫スクリーニングの場合も、他のがん検診の場合と同じように、過剰診断は存在する。したがって問題は、「過剰診断があるかないか」という点にあるのではない。むしろ、「過剰診断の割合はどの程度か」という点を問題にすべきである。

検診で発見された神経芽細胞腫について、「放置すれば個体を死に至らしめる症例で、検診による早期発見と早期治療が有用な可能性がある症例」なのか、「放置しても個体を死に至らしめることがなく、ほんらい早期発見や早期治療を行う必要のなかった過剰診断例」なのかを、個別の症例ごとに、事前に、確実に、鑑別する方法は存在しない。そのため、どの症例が「過剰診断例」で、どの症例がそうでないかを個々に区別することは不可能である。

したがって、神経芽細胞腫スクリーニングによる過剰診断の影響を評価するには、間接

的な手段を用いて推定することが必要になる。具体的には、1) 検診地区と対照地区、2) 検診の実施地区における受診者と未受診者、3) 検診の実施前と実施後の時期との間で、神経芽細胞腫の罹患率（特に累積罹患率）を比較することである。

#### b) 過剰診断に関する結論

検診による相当程度の過剰診断が存在する。乳幼児期における神経芽細胞腫の累積罹患率が、検診の導入により 2 倍程度に上昇することが、これまでの研究で共通して示されている（表 3）。この知見は、検診実施地区と対照地区の比較、検診の受診者と未受診者の比較、検診実施前と実施後の時期の比較など、研究方法の相違を問わずに共通して認められている。また、検診による死亡率減少効果を認める研究でも、認めない研究でも、共通して示されている。

### 3 現行の検診事業をどうすべきか

がん検診を、行政による公的施策として行う際には、死亡率減少効果があり、大きな害のないことが、いずれも十分に確認されていることが原則である。しかしながら神経芽細胞腫スクリーニングは、死亡率減少効果は明らかでないにもかかわらず、相当程度の過剰診断が存在する。したがって、現行の検診事業をこのまま継続することは適切でない。

### 4 今後何が必要か

今後の課題として、現行の検診を中止した場合、その後の神経芽細胞腫の罹患率と死亡率の動向を、継続的に監視する必要がある。このために、地域がん登録を始めとする既存の登録事業を、さらに精度を向上させる方策を講じながら、活用すべきである。また、臨床場における神経芽細胞腫の早期診断法と治療法の確立、自然退縮を含めた自然史の解明等について、適切な研究デザインを用いて研究を続ける必要がある。



## 結論

1 検診による死亡率減少効果は、明らかではない。これまでわが国で行われた研究の一部は、死亡率減少効果を示唆する結果だった。しかしこれらの研究は、観察研究や記述研究であり、多くはピア・レビューを経ずに報告書に掲載されたものである。そのため、種々のバイアスの影響を受けている可能性がある。一方、最近報告された、ドイツとカナダにおける前向きの地域介入研究は、死亡率減少効果について、否定的な結果を示している。死亡率減少効果がありとした研究で、ドイツとカナダの論文をしのぐ研究デザインで行われたものは、これまで存在しない。

2 検診による相当程度の過剰診断が存在する。乳幼児期における神経芽細胞腫の累積罹患率が、検診の導入により 2 倍程度に上昇することが、これまでの研究で共通して示されている。この知見は、検診実施地区と対照地区の比較、検診の受診者と未受診者の比較、検診実施前と実施後の時期の比較など、研究方法の相違を問わずに共通して認められている。また、検診による死亡率減少効果を認める研究でも、認めない研究でも、共通して示されている。

3 がん検診を、行政による公的施策として行う際には、死亡率減少効果があり、大きな害のないことが、いずれも十分に確認されていることが原則である。しかしながら神経芽細胞腫スクリーニングは、死亡率減少効果は明らかでないにもかかわらず、相当程度の過剰診断が存在する。したがって、現行の検診事業をそのまま継続することは適切でない。

4 今後の課題として、現行の検診を中止した場合、その後の神経芽細胞腫の罹患率と死亡率の動向を、継続的に監視する必要がある。このために、地域がん登録を始めとする既存の登録事業を、さらに精度を向上させる方策を講じながら、活用すべきである。また、臨床の場における神経芽細胞腫の早期診断法と治療法の確立、自然退縮を含めた自然史の解明等について、適切な研究デザインを用いて研究を続ける必要がある。

## 引用文献

- Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, et al. Effects of mass screening for neuroblastoma on incidence, mortality, and survival rates in Osaka, Japan. *Cancer Causes Control* 1998;9:631-6.
- Asami T, Otabe N, Wakabayashi M, et al. Screening for neuroblastoma: a 9-year birth cohort-based study in Niigata, Japan. *Acta Paediatr* 1995;84:1173-6.
- Hayashi K, Kitanoda K, Nishi M, et al. Effectiveness of HPLC neuroblastoma screening program in Japan: neuroblastoma mortality in a retrospective cohort study of 25 prefectures. (unpublished manuscript)
- Honjo S, Doran HE, Stiller CA, et al. Neuroblastoma trends in Osaka, Japan, and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. *Int J Cancer* 2003;103:538-43.
- Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer* 1997;71:552-5.
- Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002;346:1047-53.
- Suita S, Tajiri T, Akazawa K, et al. Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. *J Pediatr Surg* 1998;33:1674-8.
- Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening for infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002;346:1041-6.
- Woods WG, Tuchman M, Robinson LL, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996;348:1682-7.
- Yamamoto K, Ohta S, Ito E, 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* 2002;20:1209-14.
- 味木和喜子、津熊秀明、大島明、他。「神経芽細胞腫」協同調査結果報告。厚生省がん研究助成金地域がん登録の精度向上と活用に関する研究平成9年度報告書、99-108。
- 太田茂、鈴木敦史、東野克巳、他。神経芽腫スクリーニング実施前後各7年間における神経芽腫症例発生および出生状況の比較検討。日児誌 1996;100:914-9。
- 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明。25道府県後ろ向きコホート研究-1。死亡率を指標とした検討-。厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)神経芽細胞腫スクリーニングの評価平成10年度~12年度総合研究報告書、311-18。
- 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明。25道府県後ろ向きコホート研究-2。発生率を指標とした検討-。厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)神経芽細胞腫スクリーニングの評価平成10年度~12年度総合研究報告書、319-25。
- 久繁哲徳、林邦彦、三笠洋明、他。全国前向きコホート研究による検討(中間解析結果)。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）神経芽細胞腫スクリーニングの評価平成10年度～12年度総合研究報告書、326-33.

百名伸之、仲本千佳子、太田孝男、他。沖縄県における神経芽腫マススクリーニングの効果－アンケート調査によるスクリーニング前後の比較検討－。小児がん 1999;36:49-52.

水田祥代、澤田淳、金子道夫、他。平成10年（1998年）日本小児がん学会神経芽腫委員会報告－6ヵ月マススクリーニングの現状と問題点－。小児がん 1999;36:107-17.