

平成 15 年 6 月 17 日

厚生労働省 雇用均等・児童家庭局  
母子保健課  
谷口 隆 課長殿

意見書

この度、これまで国の政策の一環として行われてきた乳児の神経芽細胞腫スクリーニングの見直しが行われることになったことを新聞報道、およびインターネットで知りました。また去る 5 月 28 日、第一回の検討会が行われたことも承知しております。

今回の検討会は、これまで永年にわたり厚生労働省の指導の下に進めてきたこの事業に携わってきた、医師、検査技師などにとっても大きな関心事であり、今後どのような展開になるのか注意深く見守っていきたく存じます。

現在、厚生労働省の厚生科学研究で、林邦彦氏を班長とする神経芽細胞腫の前向きコホート研究が進行中であり、その最終報告はまだなされていません。これは、これまで行われてきた後ろ向きコホート研究と対をなすものであり、科学的に見ても極めて重要な研究と存じます。またこの研究成果は北米、ドイツなどから報告された神経芽細胞腫スクリーニングに関する結論と日本のそれとを比較検討するためにも必要不可欠な研究と評価いたしております。これまである種の腫瘍では人種により修飾がみられることが知られているので、この前向きコホート研究は欧米のデータとの比較検討という課題への回答にもなりうるものと期待しております。

スクリーニングの使命は、ある特定の疾患の罹患率、死亡率の低下を図ることと認識しています。これまで、わが国での後ろ向きコホート研究では、調査対象地区や調査対象数が異なり、必ずしも一致した見解に達しているとはいえませんが、対象者数を最も多くとった厚生労働省研究班の研究報告(久繁報告書)では、神経芽細胞腫スクリーニングを受けたグループでの乳児期の神経芽細胞腫死亡率は、それを受けなかったグループに比較して、有意に低下していたと報告されています。確かに本症の場合、自然に治癒する症例も決して少なくはありません。また、これまでの後ろ向きコホート研究のいずれについても、そのあり方に問題があることも承知しています。それらを含めて考えると、本スクリーニングについて再検討する時期に来ているとの判断に同意いたします。しかし、スクリーニングを受けたグループにおける神経芽細胞腫死亡率低下の報告が誤りであることを明示するデータがない限り、こと人命に関する問題であることを考慮すると、現時点で直ちにこのスクリーニング事業を中止することには慎重にならざるを得ません。

少なくとも、現在行われている林邦彦氏を班長とする神経芽細胞腫の前向きコホート研究により、科学的根拠が提出される以前に、早急に結論を急ぐことは、避けるべきであろうと思います。その後、インフォームド・コンセントのあり方、実施時期の変更、場合によっては検査費用の自己負担、もしくはスクリーニングの中止など複数の選択肢について考慮するのが最もふさわしい対応と存じます。その意味でも早急に林氏の研究報告の発表が待たれます。

日本マスキリーニング学会 理事会  
理事長 松田一郎

松田一郎

「神経芽細胞腫マススクリーニング検査のあり方に関する検討会」への意見書

日本小児がん学会理事長 河 敬世

日本小児がん学会神経芽腫委員会委員長 山本圭子

(2003年6月23日)

神経芽腫は代表的な小児がんであり、その進行例の予後はきわめて不良である。我々は治療成績を改善すべく、臨床的基礎的研究に取り組んでおり、早期発見を目的とした神経芽腫マススクリーニング（スクリーニングと略）の効果に関する疫学調査に関しても多くの議論を行ってきた。

1984年以來スクリーニングが実施されている我が国では、スクリーニングによる神経芽腫発生率の増加がみられている。一方、死亡率に関しては有意に低下したとする報告とそうでないとする報告がある。海外では、カナダ(1989-1994年に実施)で発生率が増加し死亡率は低下しなかったこと、ドイツ(1995-2001年に実施)で同様に発生率が増加し、中間報告ではあるが死亡率は低下していないことが報告されている。このような背景から、我が国のスクリーニングのあり方に関する検討会が開催されたことは意義あることと考える。

スクリーニングに関する我が国の評価が海外に比して不明確で、結論が遅れている最大の理由は、海外では癌登録があり、スクリーニングが非実施地域を対照とする研究として実施されたのに対し、我が国では人口対のデータを示しうる全国規模の小児癌登録がなく、当初から保健事業として実施され、かつ開始後長い間全国的検討体制が構築されなかったことにある。

現在我が国では、厚生科学研究による前方視的研究として1995年から2002年末までに出生した全国の小児を対象とし、「神経芽細胞腫マススクリーニングプログラムの疫学評価」研究が進行中であり、この研究から得られる最終結果を是非とも考慮に入れるべきである。

スクリーニング実施以來基礎的臨床的知見が蓄積され、現在では、神経芽腫には自然退縮や神経節腫への変化がみられるきわめて予後良好なタイプと、急速に進展しきわめて予後不良なタイプとその中間型の3型があると考えられている。臨床の立場からは、統計学的に有意でなくともスクリーニングにより確実に死をまぬがれる小児は存在する。しかしながら、最も予後不良で死亡率の高いタイプの腫瘍は早期発見例が少なく、自然退縮する可能性のある腫瘍を多く発見しているのも事実である。

我が国のスクリーニングの今後のあり方を決定するにあたっては、海外の報告を参考にするものの、我が国の状況を十分に検討し正しい結論に導いて頂くことを切望する。もしスクリーニングが中止される場合には、中止したことによる、神経芽腫の人口対の発生率と死亡率の変化が観察可能な登録システムを構築する必要がある。また、時期を変更したスクリーニングによる早期診断の可能性や、進行例の治療法の確立、自然退縮をふくむ自然史の解明などの研究に取り組む必要がある。

平成15年6月1日

厚生労働省  
雇用均等・児童家庭局 局長  
岩田喜美枝 様

北海道医療大学生命基礎科学講座 教授  
西 基  
061-0293 北海道当別町金沢 1757

神経芽腫マス・スクリーニング検討会（5月28日）に関する拙見のお伝え

拝啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。日頃より当講座には特段のご配慮を賜り篤くお礼申し上げます。

さて、去る5月28日に開催されました「神経芽腫マス・スクリーニングの今後のありかたに関する検討会」の資料等を、傍聴者の一人の方からいただきましたので、貴省の神経芽腫に関する研究班に所属して疫学的検討に携わってきた者の一人として、拙見をお伝えしたく、本書状と数本の論文をお送りする次第です。

(1) わが国における神経芽腫死亡率の推移について

「4歳以下での死亡率が低下していること」および

「5～9歳及び10～14歳での死亡率の低下がそれほど明らかではないこと」

について検討されたようですので、まずこれについて述べたく存じます。

わが国において、定性法からHPLCへの切り替えが行われたのは1988年から92年にかけてです。従いまして、たとえば、1995年に9歳の児は、1986年に生まれており、HPLCでスクリーニングされておりません。1995年に14歳の児に至っては、1981年生まれですから、スクリーニングそのものを受けておりません。このように、1980年代後半から1990年代前半における5歳以上の集団では、スクリーニングそのものを受けていないか、あるいはHPLCでスクリーニングされていない者の割合が大変高いのです。スクリーニングの効果が、この集団において、一見、ないように見えるのは、このことによります。（これは、実は、わが国から発表された論文の多くにおいてなされている誤解です。例えば大阪と英国を比較した本庄論文[Int J Cancer 2003]は、1994年までの14歳以下の死亡率をとりあげ、減少が見られないのでスクリーニングは無効と結論していましたが、1994年の14歳は1980年生まれなので、そもそもスクリーニングを受けておらず、死亡率が減少するわけがありません。）

集団内におけるHPLCスクリーニング受検者の割合が次第に増えるに連れ、死亡率の減少が明らかになってきます。5～9歳の集団について考えると、1990年代の半ばから、HPLCスクリーニング受検者の割合が多くなってきて、2001年の集団に至って初めて集団内の全員がHPLCスクリーニングを受検する機会があったこととなります

(2000年以前の9歳児は1991年以前の生まれなので、HPLC受検の機会がなかった児がいます)。従って、5～9歳の死亡率が減少を始めるのは、1990年代の半ばからになるはずで、実際、これは検討会資料のグラフと一致します。

ただし、同封の文献①(J Exp Clin Cancer Res)にも書きましたように、6ヵ月児に対するHPLCスクリーニングは、4歳までに発症する例はかなりの程度救済できますが、5歳以上で発症する例まで救う効果は、さすがに劣るようです。したがって、今後、5歳以上の死亡率は、4歳以下のように減少しない可能性があります。今後、受検月齢を、例えば1歳台へ移動するなど、スクリーニングの効果を、より年長児にまで拡大できるかもしれません。

また、もし、スクリーニングが有害無益、つまり将来発症する例を見逃し、腫瘍が自然退縮例ばかり拾っているなら(過剰診断)、過剰診断例の一部も手術や化学療法の副作用などで死亡しますから、0～1歳における死亡が増えるはずですので、4歳以下の死亡率も増加するはずで、でも実際は減少している。これに対する説明として、「著しい治療の進歩が、死亡率の増加を減少に転じさせた」というのであれば、それほど治療が進歩しているのに「5歳以上での死亡率が低下していない」というのは変です。

同封の文献①(J Exp Clin Cancer Res)と②(厚労省報告書)に書きましたように、神経芽腫の4歳以下での死亡率の減少傾向は白血病よりも大きいものです。白血病の治療の進歩は、特にこの10数年の間、目を見張るものがあります。神経芽腫治療において、白血病を上回るほどの進歩があったとは信じられません。もし、かほど著明な治療の進歩があったのであれば、全年齢層で神経芽腫の死亡率の減少が認められるはずで、4歳以下で死亡率減少をもたらした要因は、HPLCスクリーニング以外には考えられません。

まずこの点が、諸文献の結論よりも何よりも、最も重要かつ明白な Evidence と思います。これは公開されている「人口動態統計」の数字から計算すれば直ちにわかることで、ピアレビューの必要もありません。検討会は、この死亡率の推移という Evidence を軽視しないでいただきたいと考えます。「スクリーニングに死亡率減少の効果がない」と結論するのなら、なぜこのような死亡率の変化が起こっているのか、説明する責任があると思います。

もし事業を中止した場合、数年後に死亡率の上昇が始まることでしょう。そして、HPLCスクリーニングは、久繁・林論文や北海道での結果からして、約5割の死亡を救済していると考えられるので、最終的には現在の5割増しの死亡率となると思われます。

## (2) カナダの論文について

カナダで行われたスクリーニングで、一次検査に用いられた方法は、HPLCではなく、感度の劣るTLC(薄層クロマトグラフィー)でした。従って、わが国の現行のスクリーニングにとって、カナダの論文は、全く無意味です(New Engl J Med 2002の論文には、なぜかTLCという単語が出てきません。初めてこの論文を読む人に誤解を与えるものです)。実は、札幌市においても、1981～84年度の3年間、TLCでスクリーニングを実施しましたが、受検者集団を追跡していくと、死亡率や偽陰性例(いわゆる「見逃し例」)の発生率に変化がなく、効果は確認できませんでした。

検討会では、「研究デザインがよいから」という理由で、この論文を「スクリーニン

グ無効」の根拠としているように見えます。しかし、上記のような要因を考慮することなく、研究設計という表面的なものだけに依拠して、結論を受け入れることはあってはならないことと思います。

### (3) ドイツの論文について

同封の文献③(小児科)に書きましたように、ドイツのスクリーニングは、実際には、わが国のスクリーニングが太刀打ちできないほど優れたものです。ところが、この論文は、スクリーニング無効を結論する意図を持って、巧妙に話を進めているようです。

このような研究では、通常、スクリーニングの有効性を見るために、受検群の発生率や死亡率が、対照に比べ、どうなるかを調べます。ここで盲点となるのは、発生率や死亡率の低い集団を対照として採用すれば、スクリーニング無効の結論を導くことができる、という点です。この論文は、まさにこの点を利用して、対照として発生率・死亡率の低い集団を使っています。旧東独地域が対照群に含まれ、おそらく登録による症例把握が不完全のため、見かけ上、発生率・死亡率が低く出たと考えられます。

また、真陽性例と偽陰性例を合算するなど、随所にスクリーニング無効の結論を導くための巧妙な仕掛けが隠されています(何らかの政治的意図が背後にあることが疑われますし、こうなりますとバイアスの有無・程度の問題ではありません)。繰り返しになりますが、「研究デザインがよいから」という理由だけで、この論文を事業中止という政策決定の根拠とするのは、あってはならないことと思います。細部まで検証することは検討会の義務でもあると考えます。

ドイツの結果で注目すべきなのは偽陰性例(いわゆる「見逃し例」)の発生率で、受検10万に対し、わずか3.7という数字は、驚くべきものです。わが国のスクリーニングでは、受検10万対5台に押さえるのがやっとというところで、到底ドイツのレベルまでには下げられません。これは、ドイツのスクリーニングが12ヵ月児を対象としているためと考えられます。この論文は、中止どころか、今後わが国でも受検月齢の変更を考慮すべき根拠となるでしょう。

ちなみに、カナダの偽陰性例発生率は10程度です。カナダ・ドイツ・日本の偽陰性例発生率にこれほどの差がありながら、なぜすべての「スクリーニングは死亡率を減少させ得ない」という結論に達したのか、説明が必要です。

### ④久繁論文について

検討会資料をみますと、「久繁論文にはバイアスがあるから、信用できない」という主張のように見受けられますが、ではこれらのバイアスが、どれほどの影響を持つのか、文献③(小児科)で我々が具体的にドイツの論文を検証したように、定量的に説明してほしいものです。単にバイアスがあるから、とって結果を否定すると、バイアスのない疫学研究は存在しませんから、疫学論文はすべて意味がなくなってしまいます。

検討会の資料に久繁論文に考えられる各種のバイアスが列挙されていました。これらにつきましては、以前、久繁・林両先生を中心として、研究班内で検討されましたが、最悪の場合を想定しても、結論が180度ひっくりかえる程度のもではありません。

「資料表2の中の、久繁論文以外の報告がすべて否定的な結果を出しているので、久

繁論文がおかしい」という論法も変です。このうち水田論文は主に九州地区のデータを使用していますが、これは同封論文④（小児がん）で我々が指摘したように、症例の数が、同じ九州地区なのに、同時期・同地区の全国小児悪性腫瘍登録と大きく食い違っているなど、元々のデータの信頼性に問題があるため、出てきた結果の信頼性にも疑義があるものです。山本論文も、同封論文③（小児科）で指摘したように、数十年前の症例を今になって調査して、それをコントロールに使ったもので、新潟等を例外として症例把握が不完全のため、コントロールの発生率が低く出ますから、スクリーニング有効の結論が出ないのは当然です（上記の、発生率が低く出た理由については、2002年4月28日の林班の班会議の席上、山本先生も認めています）。水田・山本論文などが抱える問題の方が、久繁論文よりはるかに大きいと考えられますが、これらの点を委員はきちんと検討したのでしょうか。

今回の資料を見る限り、検討会の一部の委員の態度は、「有効」とする報告における些細な瑕疵をことさら誇張し、「無効」とする報告における根幹に関わるような大きな欠陥には目をつぶる、という態度のように見え、バランスを欠くように思われます。このような態度は、はじめから「スクリーニング無効」「事業中止」の結論を導きたいためではないか、という誤解を招くと思います。

また、残念なことに、今回同封した論文は、②の報告書以外、すべてピアレビュー制度のある雑誌に掲載されたものであるにも拘わらず、検討会の委員が検討した形跡はないようです。特にドイツの論文の検証は、学会・講演・論文等で繰り返し発表してきたのに、まったく考慮されていません。自説に都合の悪い証拠を無視したわけではないと信じたいですが、こうしたことは今後も避けていただきたいものです。

ドイツの論文や、人口動態統計の結果からして、今は、中止どころか、実施月齢や回数などを検討すべき時期と考えています。検討会においても、「やめるかどうか」ではなく、より建設的な議論がなされるよう期待しております。

以上、まことに僭越ながら、拙見をお伝えいたしました。本書状の内容は、当然ですが、公開なさってかまいませんし、もし検討会の俎上に載せていただければ、大変幸いなことと存じます。今後ともよろしくお願い申し上げます。

敬具

西

甚



同封論文

- ① Contribution of HPLC mass screening for neuroblastoma to a decrease in mortality. J Exp Clin Cancer Res 2002;21:73-78.
- ②平成 13 年度厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書 2002:189-195.
- ③神経芽腫マス・スクリーニングに関する最近の話題と今後の方向--ドイツの報告に対する批判的吟味--。小児科 2003;44:977-983.
- ④平成 10 年神経芽腫委員会に対する質問。小児がん 2000;37:255-258
- ⑤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 2000;10:5-16

平成 15 年 6 月 5 日

神経芽細胞腫マス・スクリーニング検査のあり方に関する検討会座長  
久道 茂 殿

(財) 東京顕微鏡院マス・スクリーニング精度管理センター  
施設長 成瀬 浩

第一回検討会を傍聴しての私見。

前略

5 月 28 日の検討会を傍聴させていただき誠に有難う御座いました。難しい課題の座長としてご苦労が多い事と拝察しております。小生は、厚生省精神衛生研究所精神薄弱部・優性部などで働きながら、マス・スクリーニングを日本に導入する努力をし、志を同じくする方々と、日本マス・スクリーニング研究会の前身の代謝異常スクリーニング研究会を組織し、関連の研究を行ってきた者です。今は、神経芽細胞腫スクリーニングを含めたマス・スクリーニングの精度管理の業務を行って居ります。僭越ですが、マス・スクリーニング研究者の立場からの私見を述べる事をお許し下さい。

I。資料 7 で、問題ありと感じた部分について。

- ① Woods、W.G らの N.E.J.M.346 (14) 1041-1046 の論文では、第一次スクリーニングが薄層クロマトで行われた、定性的なスクリーニングデータということは明記していません。逆に、読み様によっては、GCMS による新しい論文と誤解するような文章が加わっています。にもかかわらず、この論文を、定性的スクリーニングによる資料として扱っておられる事は正しいと思います。
- ② この Woods らのデータの課題点を簡単に説明します。彼等が引用しているデータは、Lancet 1996 年 Dec.21-28、348 (9043) 1682-7 で発表されており、また 1996 年 10 月にボストンで行われた国際新生児スクリーニング学会第 3 回会議で報告され、その学会の Proceedings にも出ております。両方とも同じ研究を扱っています。カナダ、ケベックで、薄層クロマトでスクリーニングを行い、異常と思われるものを、ミネソタ大で GCMS でテストして確認したとしています。その薄層は高感度であるとしていますが、次のデータを見れば、澤田らが初期に始めたスポットテストと同程度の定性的なものと思われます。

即ち、6 ヶ月児では、349,706 名検査し、27 名の患者を会見しています。即ち 12,952 名に 1 人の頻度で、日本の HPLC の頻度と比べて、無視できない感度の低さです。また、このグループは同一患児を「生後 3 週目」にも検査しています。3 週目の場合は、425,816 名が検査を受け 18 名が発見されました。この場合は、23,656 名に 1 人の頻度です。(この場合は、多数の良性神経芽細胞腫の人が含まれている筈ですが、それでもこの頻度です。) この感度の差は、今回の議論にとり、きわめて重要です。

ただ、彼らは、この論文では、2 回に分けてスクリーニングをした 18 名と 27 名を加え、45 名発見したとして、頻度が 9,462 名に 1 人となっていますが、マス・スクリーニングの常識では、これは通じません。実際には、上記のように頻度は極めて低いわけです。(同じ 89.5.1-94.4.30 のデータでも、Lancet の場合は発見患者が 43 名となっています。)

特に重要な点は、この研究期間中にスクリーニングを受けて、正常とされて、後に発症した患者が 58 名います。つまり偽陰性者(発見漏れの患者)が、発見された患

者より多く、偽陰性率が 7,341 名に 1 人です。これは、この論文を今回のような議題の、重要資料として採用できるか否かを考えるときの重要なポイントになると考えます。率直に言って、この様な定性的なデータで、しかも、偽陰性が、この様に多数出ている論文を、神経芽細胞腫スクリーニングの有効性を判断する為の資料にされる事は、もう一度、検討会でご議論頂きたい点です。

(私は、1987-1993 年、ISNS の President で、1993-1996 年は、元 President として、いろいろな方と討議するチャンスにめぐまれましたが、薄層クロマト、HPLC クロマトなどの具体的な方法を理解する方は、神経芽細胞腫の討議をする時には、カナダのデータは、HPLC によるデータとは同列に論議はしませんでした。)

- ③ Schilling のデータに関しては、西教授の指摘が、もつとものように思えます。小生は、1996 年 Boston の ISNS の学会で、彼が発表したワークショップの座長を務めましたが、小生の記憶する範囲では、長年月をかけて、きちんと疫学的データも積み重ねると言う事を言うておられましたし、論文にもそう書いているのに、この様に、早い時期に、このデータで結論を示すのは、時期尚早のように思います。

敢えて厳密な意見を言えば、彼らの HPLC 法による発見頻度は、日本のデータに比べ低い様なので、マス・スクリーニング学会なら、方法的な議論の対象になる問題であります。

## II. 神経芽細胞腫スクリーニングを中止するという意見についての私見。

- 1) このスクリーニングを実施して明白になったこと、即ち、生後 6 ヶ月前後でも、自然退縮を示す「いわゆる良性」の腫瘍が多いことは、重要な科学的所見だと思います。ただ、悪性との区別が難しいために、「いわゆる良性」の人々の一部が不必要な医学的治療を受けているという非難は正しいと思います。
- 2) 他方、このスクリーニングで、臨床症状発見前に発見され、早期治療により、救われた乳児も、一定の数になると考えられます。この方々にとり、このスクリーニングは、早期死亡を予防するために有効だったと考えます。しかし、一部の方からは、「殆ど全てが良性の腫瘍で、従って、このスクリーニングは、無意味だ」とのニュアンスの発言もあったと聞いております。この様な、「スクリーニングの意味を否定する」科学的な資料の提示が必要のように考えます。
- 3) 日本で現在の HPLC によるスクリーニングが全国に普及したのは、1991~92 年以後だと思います。我々には、この年代以後に生まれた乳児の方では、神経芽細胞腫による死亡が減少し始めたように思われますが、それでも、スクリーニングの有用性にはならないと断言する根拠がよくわかりません。

委員会では、日本の、一見死亡率の減少を示すような資料は皆、疫学的に水準の低い研究であるという理由で、十分な説明がなされませんでした。詳しい説明が必要だと思います。死亡率の減少を、詳しい内容の説明も無く、「医学の進歩でこうなった」という抽象論で片付けられた事は、説明不十分という印象を持ちました。

- 4) 上記の 2) と 3) の事項を考えたときに、今までの、日本の疫学的なデータは、水準が低いからと切り捨て、上記のように、大きな問題のある外国のデータは正しいとして論議をすすめ、その議論に基づいて、神経芽細胞腫スクリーニングを中止するという結論は、時期尚早ではないでしょうか？ 日本の疫学的な研究でも、質の高い研究を行うことは可能だと思います。既に一部の専門家の方がこのような研究に着手されていると伺いました。この研究の結論を待つことが重要と考えます。