

第1部 論文集
資料

神経芽細胞腫の罹患率・死亡率に対する マススクリーニングの影響

品川 貴郁、祖父江 友孝

大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座 環境医学教室

要旨

小児がんの一種である神経芽細胞腫を早期発見・早期治療する目的で、生後6～7ヶ月の乳児を対象とするマススクリーニング事業が1985年より日本全国で開始された。しかしその後の研究によって、マススクリーニングの死亡率減少効果が明確でないことや、早期診断例の大半が予後良好な自然経過を辿ることが示され、2003年にマススクリーニング事業の休止が決定された。地域がん登録データおよび公的統計データを用いて小児の神経芽細胞腫罹患率・死亡率を計算したところ、罹患率はマススクリーニング開始後に増加、休止後に減少していた一方で、死亡率に明らかな変化は見られなかった。記述疫学的見地からはマススクリーニングに十分な効果があったとは言い難く、罹患率・死亡率の推移パターンからは過剰診断が疑われた。今後、新たなスクリーニングを公的施策として導入する際には、事前にスクリーニングの十分な有効性評価を行う必要がある。

1. はじめに

神経芽細胞腫 (neuroblastoma) は、小児に発生する固形腫瘍の中では脳腫瘍に次いで頻度の高い悪性腫瘍である¹⁾。多くが副腎に発生し、罹患年齢は0歳が最も多い。1歳未満での発症では自然退縮する例があるなど予後は一般に良好であるが、1歳以上で発症した進行例の予後は不良であるとされる²⁾。

ほとんどの神経芽細胞腫はカテコラミンを産生する。従って、尿中のカテコラミン

代謝産物であるバニルマンデル酸 (vanillylmandelic acid: VMA) やホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA) を測定することにより、臨床症状を呈する前に早期発見することが可能である。そこで、1973年より京都市において生後6～7か月の乳児を対象とした神経芽細胞腫マススクリーニングが開始され、1985年からは同様のマススクリーニングが日本全国で開始された³⁾。当初は定性的な尿中VMA検査によるマススクリーニングが行われていたが、1990年からは定量的で精度の高い高速液体クロ

マトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）法に置き換えられた。

厚生労働省母子保健課の集計によれば、神経芽細胞腫マスキリングの受検者数は1987年に年間100万人を超え、出生数に対する受検者の割合は最終的に91%に達した（表）⁴⁾。

1990年代後半、神経芽細胞腫マスキリングの効果に関していくつかの疫学研究が行われたが、その結論はまちまちであり、死亡率を低下させる効果があるとした報告もあれば、ほとんどないとした報告もあった⁵⁻⁹⁾。また、マスキリングによって発見された症例の多くは予後良好な自然経過を辿ったため、過剰診断の存在が疑わ

れていた¹⁰⁻¹³⁾。マスキリングの評価が定まらなかった状況の中、2002年にカナダ・ケベック州およびドイツより、“神経芽細胞腫マスキリングに死亡率を低下させる効果は認められない”とした調査結果がThe New England Journal of Medicineに掲載された^{14,15)}。

上記の経緯を踏まえ、2003年、厚生労働省は神経芽細胞腫マスキリング事業の休止を決定した¹⁶⁾。その際に作成された「神経芽細胞腫マスキリング検査のあり方に関する検討会報告書」では、「神経芽細胞腫検査事業休止の影響の確認や、神経芽細胞腫の治療成績の改善を図るための取組を評価するには、神経芽細胞腫の罹患と死亡を正確に把握することが必要とな

表 神経芽細胞腫検査実施状況（文献4より改変）

年度	出生数	受検者数	受検率(%)	陽性者数	陽性率
1985	1,431,577	834,536	58.3	59	1/14100
1986	1,382,946	997,643	72.1	79	1/12600
1987	1,346,658	1,024,841	76.1	88	1/11600
1988	1,314,006	1,036,740	78.9	123	1/8400
1989	1,246,802	1,033,535	82.9	126	1/8200
1990	1,221,585	1,023,005	83.7	175	1/5800
1991	1,223,245	1,026,741	83.9	189	1/5400
1992	1,208,989	1,049,905	86.8	194	1/5400
1993	1,188,282	1,042,578	87.7	202	1/5200
1994	1,238,328	1,046,953	84.5	208	1/5000
1995	1,187,064	1,043,490	87.9	194	1/5400
1996	1,206,555	1,030,179	85.4	232	1/4400
1997	1,191,665	1,037,043	87.0	252	1/4100
1998	1,203,147	1,042,238	86.6	206	1/5100
1999	1,177,669	1,038,040	88.1	202	1/5100
2000	1,190,547	1,066,574	89.6	201	1/5300
2001	1,170,662	1,057,754	90.4	180	1/5900
2002	1,153,855	1,055,211	91.5	258	1/4100
合計	22,283,582	18,487,006	83.0	3,168	1/5800

る」と述べられている。

本稿では、神経芽細胞腫マスキリングの開始／休止による影響を検討するための資料として、公的統計資料と地域がん登録データを用いて計算した罹患率・死亡率の年次推移を示す。さらに、マスキリングの休止前出生世代と休止後出生世代を比較した結果についても述べる。なお、年齢調整には世界人口を用い、罹患率・死亡率の値は10万人あたりで示している。

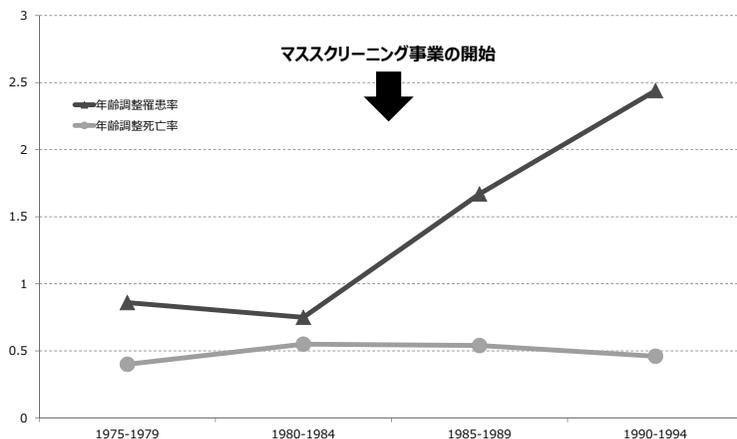
2. マスキリング開始前後の 罹患率・死亡率

大阪府の地域がん登録データと、住民基本台帳から得た生死情報を用いて計算された、0～14歳における神経芽細胞腫の年齢調整罹患率・年齢調整死亡率について、1975年から1994年までの推移を図1に示す¹⁷⁾。期間平均の年齢調整罹患率は、1975

年～1984年：0.8、1985年～1994年：2.1であり、マスキリング開始後に大きく増加していた。期間平均の年齢調整死亡率は、1975年～1984年：0.5、1985年～1994年：0.5であり、明らかな変化は見られなかった。大阪府のみのデータによる調査ではあるが、マスキリングの開始によって神経芽細胞腫の診断例が増加した一方で、死亡例の減少にはあまり寄与しなかった可能性がある。

年齢調整罹患率は、マスキリング開始後である1985年～1989年から1990年～1994年の期間においても上昇していた。表に示した数値を用いて計算すると、マスキリングの受検率は1985年～1989年の73.3%から1990年～1994年の85.3%へと上昇していることから、受検率の上昇が罹患率の上昇に繋がった可能性がある。また、受検者におけるマスキリング陽性率も、1985年～1989年の0.010%

図1 マスキリング開始前後の罹患率・死亡率（文献17より改変）



から1990年～1994年の0.019%へと約2倍に上昇していることから、1990年にマススクリーニング検査が精度の高い定量法に置き換えられたことも、罹患率の上昇に大きく影響したと考えられる。

3. マススクリーニング休止前後の 罹患率・死亡率

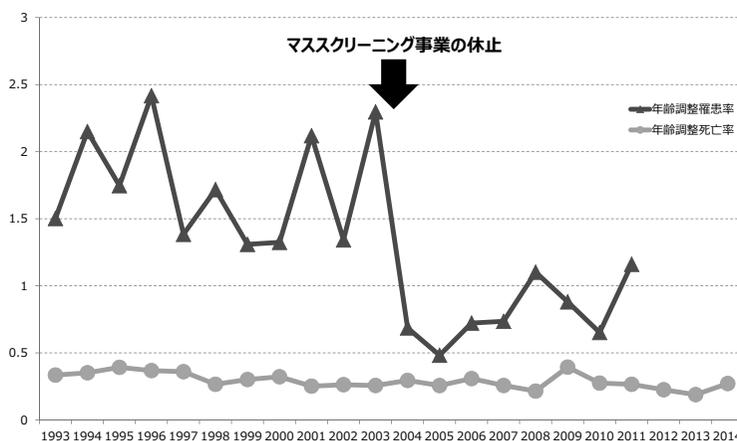
0～14歳における神経芽細胞腫の年齢調整罹患率・年齢調整死亡率について、1993年から2011年（死亡率は2014年）までの推移を図2に示す。年齢調整罹患率・年齢調整死亡率は、それぞれ、山形県・新潟県・福井県・滋賀県・長崎県の地域がん登録データおよび人口動態統計の全国死亡データを用いて計算した。期間平均の年齢調整罹患率は、1993年～2003年：1.8、2004年～2011年：0.8であり、マススクリーニング休止後に大きく減少していた。

期間平均の年齢調整死亡率は、1993年～2003年：0.3、2004年～2014年：0.3であり、明らかな変化は見られなかった。マススクリーニングの休止によって神経芽細胞腫の診断例が減少したものの、これまでのところ死亡例の増加にはつながっていないと言える。

4. マススクリーニング休止前後の 累積罹患率・累積死亡率

ここまでは単純な暦年別の罹患率・死亡率の推移を示してきたが、マススクリーニング休止の影響をより正確に推し量るためには、出生年別の累積罹患率・累積死亡率を計算する必要がある。例えば、2005年に4歳の小児が神経芽細胞腫で死亡したとすると、この小児はマススクリーニングが休止される前に出生した世代であり、休止の影響を受けていない死亡例として扱うべ

図2 マススクリーニング休止前後の罹患率・死亡率



きだからである。

出生年別の5歳までの累積罹患率・累積死亡率について、1993年から2007年（累積死亡率は2010年）までの推移を図3に示す。2003年以前に出生した世代の5歳までの累積罹患率は、10万人あたり15.6～33.8の範囲に収まっていたが、2004年以降に出生した世代では、それが6.6～9.6

の範囲まで減少していた。2003年以前に出生した世代の5歳までの累積死亡率は10万人あたり1.1～2.5の範囲であったが、これは2004年以降に出生した世代においても1.4～2.4の範囲に収まっており、明らかな変化は認められなかった。

次に、上記で用いたデータをマスキング休止前出生群と休止後出生群に

図3 マスキング休止前後の累積罹患率・累積死亡率

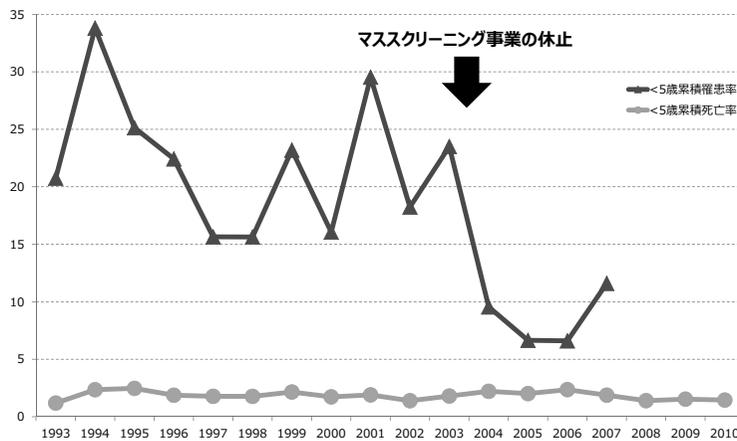
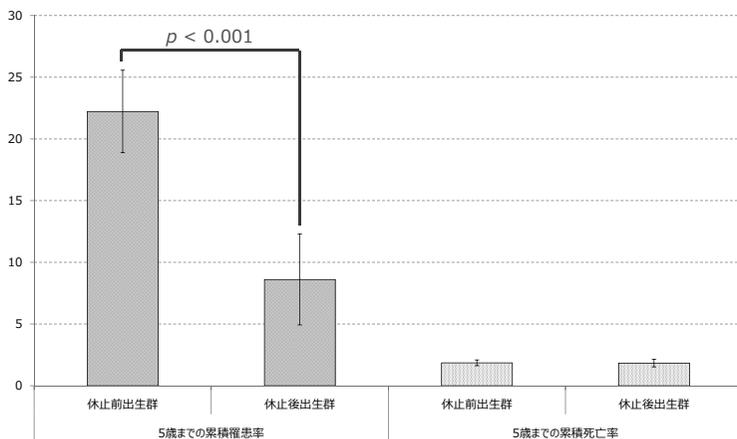


図4 マスキング休止前出生群と休止後出生群の比較



分別した際の、各群の5歳までの累積罹患率・累積死亡率を図4に示す。休止前出生群と休止後出生群の累積罹患率比は0.39 (95%信頼区間：0.25～0.61)、累積死亡率比は0.99 (95%信頼区間：0.80～1.22)であった。

以上のように、累積罹患率・累積死亡率を指標として検討した場合でも、マススクリーニング休止により罹患率は減少したが、死亡率には明らかな影響はなかったと考えられる。

5. おわりに

神経芽細胞腫の罹患率はマススクリーニング開始後に上昇、休止後に低下していた。一方、死亡率はマススクリーニングの開始／休止前後において明らかな変化は見られなかった。以上からは、マススクリーニングに十分な効果があったとは言い難い。また、このような罹患率・死亡率の推移パターンは過剰診断の存在を示唆しており、「がん検診の利益と不利益」を考えた場合、神経芽細胞腫マススクリーニングを再開する理由は見当たらないと言える。

近年、特に海外において、甲状腺癌¹⁸⁾、前立腺癌¹⁹⁾、乳癌²⁰⁾などの過剰診断が問題として取り上げられており、「がん検診の利益と不利益」についての研究が注目を集めている。今後、新たなスクリーニングを公的施策として導入する際には、事前にスクリーニングの十分な有効性評価を行う

必要がある。

「がん検診の利益と不利益」について評価を行うためには、検診群と非検診群それぞれにおける、対象がんの死亡率と罹患率を調査する必要がある。死亡は人口動態調査情報の利用によって捕捉可能であるが、罹患率の計算には個別症例の把握、すなわちがん登録情報が不可欠である。

がん登録情報を用いた記述疫学的なアプローチによって、スクリーニングの影響を評価することが可能であるのは本稿で示した通りである。そして、がんの疫学研究に必要な基礎データを提供する地域がん登録事業が、公共政策の策定者にとって重要であることは言うまでもない。

【謝辞】

本研究は、平成26年厚生労働科学研究費補助金がん政策研究事業「都道府県がん登録データの全国集計と既存がん統計の資料の活用によるがん及びがん診療動向把握の研究」班（研究代表者：松田智大）（H26-がん政策-一般-013）における研究の一環として行われた。

引用文献

1. Baba S, Ioka A, Tsukuma H, et al. Incidence and survival trends for childhood cancer in Osaka, Japan, 1973-2001. *Cancer Sci.* 2010;101:787-792.
2. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al.

- Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106-2120.
3. Sawada T, Nakata T, Takasugi N, et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group. *Lancet*. 1984;2:271-273.
 4. 母子衛生研究会. 第62表 神経芽細胞腫検査実施状況(昭和59年度~平成14年度). 母子衛生研究会編. 母子保健の主なる統計 平成27年度刊行. 東京:母子保健事業団, 2016:104.
 5. Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Mass screening for neuroblastoma and mortality in birth cohorts. *Int J Cancer*. 1997;71:552-555.
 6. 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;9:631-636.
 7. Suita S, Tajiri T, Akazawa K, et al. Mass screening for neuroblastoma at 6 months of age: difficult to justify. *J Pediatr Surg*. 1998;33:1674-1678.
 8. 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;20:1209-1214.
 9. 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;103:538-543.
 10. Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al. Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass screening. *Lancet*. 1991;338:447-448.
 11. Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*. 1998;16:1265-1269.
 12. Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*. 2000;18:3012-3017.
 13. Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:160-162.
 14. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002;346:1047-1053.
 15. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1041-1046.
 16. Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med*. 2004;350:2010-2011.
 17. Ioka A, Inoue M, Yoneda A, et al. Effects of the Cessation of Mass Screening for Neuroblastoma at 6 Months of Age: A Population-Based Study in Osaka, Japan. *J Epidemiol*. 2016;26:179-184.
 18. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" —Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1765-1767.
 19. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:981-990.
 20. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380:1778-1786.