

小児慢性特定疾患治療研究事業における神経芽細胞腫の予後調査

研究協力者：山縣然太朗 山梨大学大学院医学工学総合研究部保健学Ⅱ講座教授
主任研究者：加藤 忠明 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長
研究協力者：掛江 直子 国立成育医療センター研究所成育保健政策科学研究室長
：伊藤 龍子 国立成育医療センター研究所流動研究員

【概要】小慢事業で登録された神経芽細胞腫の患者に対する予後調査を実施し、マススクリーニング（MS）の効果について検討した。回収率は70.7%であった。MS発見例は377症例、臨床的発見例165例であった。そのうち、死亡例は47の不明と2名のその他の死亡を除き、MS発見例で1症例（0.3%）、臨床的発見例で39症例（25.3%）であった。

MS発見例は発症のピークが7ヶ月から9ヶ月にある、それ以外の発見例（臨床的発見例）は12ヶ月以降にピークがあった。臨床発見例におけるMS受検がある症例は12ヶ月以降の発症が86%と多くなっていた。一方、受検のない症例は発症時期に特にピークを認めなかった。

単純集計ではMS発見例のほうが臨床的発見例に比べて、病期が進んでおらず、死亡率も低かった。臨床的発見例では化学療法や放射線療法を実施した患者の割合が多かった。MS発見例に関する他の全国調査¹⁾とほぼ同様の結果であった。

多変量解析では死亡を従属変数として、MS発見例、病期が独立した関連因子であった。また、MS受検の有無については臨床症例においてMS受検の有無と死亡との関連は認められなかったが、全症例で解析するとMS発見例が多く入るために受検が独立した関連因子であった。

14ヶ月以降にMSを実施している宮城県と北海道両道県は他の都府県に比べて、死亡のハザード比が低かったが、統計学的に有意差は認められなかった。

今回の予後調査における本解析は残念ながら、MSの効果について最終的な結論を得ることができない。MSは全国で実施されているため、対照群との比較ができないことが大きな理由である。しかし、死亡に関連する因子として発見時の病期が重要な因子であり、病期は臨床的発見例ほど進んでいたが、それでも独立してMS発見例は死亡と有意な関連を認めていた。また、14ヶ月以降のMSを実施している宮城県と北海道では統計学的有意差は認めなかったが、死亡率が低かったことも今後さらに検討を要し、地域特性を勘案した方法として考慮する必要があると思われる。

【目的】神経芽細胞腫の予後調査を実施し、スクリーニングの有用性について検討することを目的とする。

【方法】平成10年に神経芽細胞腫と医療機関で診断され、小児慢性特定疾患治療研究事業

(小慢事業)で登録された症例のうち、調査のための基礎資料として医療意見書を使用されることに同意を得られた症例に関して予後調査を実施した。平成5年から10年の発症者を対象として、小慢事業に医療意見書を提出した全国の医療機関に対して平成15年8月に予後調査を実施した。

【結果】

1. 回収率

発送835人に対して返送590で、回収率は70.7%であった。重複症例および神経芽細胞腫以外の症例(胸部原発PNET、筋線維芽腫)を除いた549症例について検討した。

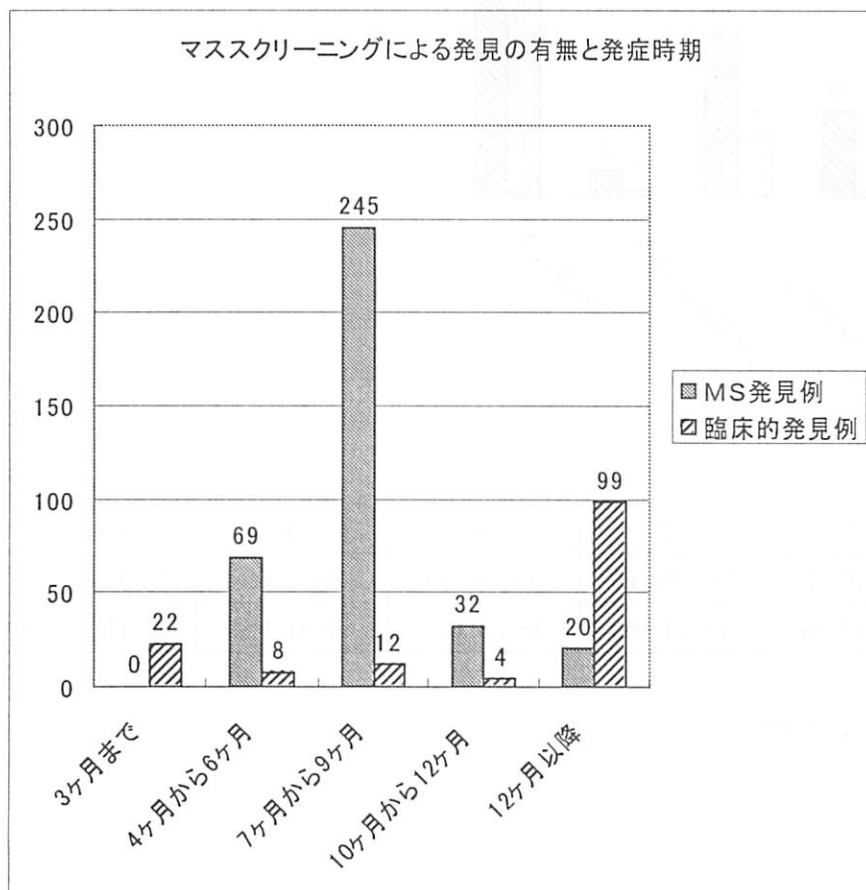
2. 単純集計

調査項目の単純集計を示す。マススクリーニング(MS)発見例とそれ以外の発見例(臨床的発見例)別に集計した。 χ^2 解析はMS発見例と臨床的発見例との分布の違いを示している。

1) マススクリーニングによる発見の有無

MS発見例	377	69.6%
臨床的発見例	165	30.4%

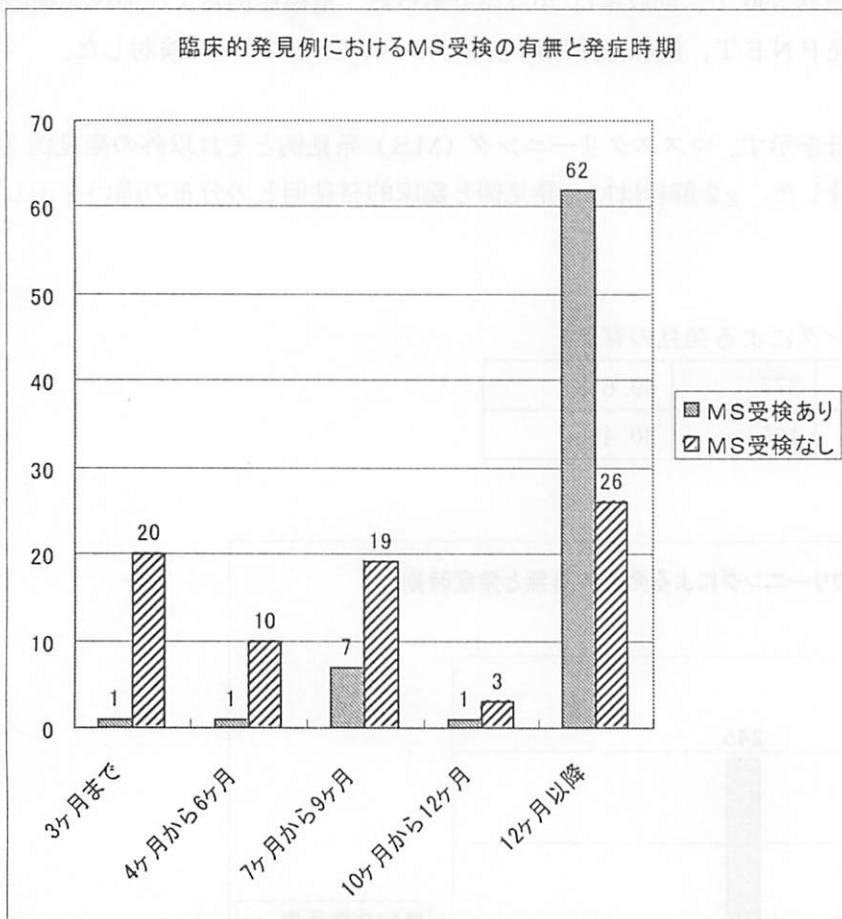
不明 7



2) 臨床的発見例のうち過去のマススクリーニング受検の有無

受検例	72	48.3%
非受検例	77	51.7%

不明 16



3) 病期

	1	2	3	4	4 s
MS 発見例	139 (37.7%)	117 (31.7%)	76 (20.6%)	12 (3.3%)	25 (6.8%)
臨床的発見例	21 (13.0%)	18 (11.2%)	38 (23.6%)	66 (41.0%)	18 (11.2%)

不明 16

$\chi^2=152.7$ (df=4)、 $p<0.001$

4) 病理診断 1

	Favorable histology	Unfavorable histology
MS 発見例	234	11
臨床的発見例	56	33

不明 214

$\chi^2=60.6$ (df=1)、 $p<0.001$

5) 病理診断 2

	1	2a	2b	2c	3a	3b
MS 発見例	5(1.7)	22(7.3)	16(5.3)	31(10.3)	213(71.0)	13(4.3)
臨床的発見例	6(5.2)	13(11.2)	7(6.0)	11(9.5)	62(53.5)	17(14.7)

不明 132

$\chi^2=21.8$ (df=5)、 $p<0.001$

6) VMA

	正常	境界	異常
MS 発見例	15(4.0)	6(1.6)	351(94.4)
臨床的発見例	44(27.7)	7(4.4)	108(67.9)

不明 17

$\chi^2=68.5$ (df=2)、 $p<0.001$

7) HVA

	正常	境界	異常
MS 発見例	23(6.2)	9(2.4)	340(91.4)
臨床的発見例	30(18.9)	7(4.4)	122(76.7)

不明 17

$\chi^2=22.2$ (df=2)、 $p<0.001$

8) NSE

	正常	境界	異常
MS 発見例	17(19.9)	71(19.7)	218(60.4)
臨床的発見例	22(14.6)	11(7.3)	118(78.2)

不明 35

$\chi^2=17.0$ (df=2)、 $p<0.001$

9) N-myc の実施

	未実施	実施
MS 発見例	50 (14.4)	298 (85.6)
臨床的発見例	23 (16.7)	115 (83.3)

不明 63

$\chi^2=0.41$ (df=1)、 $p<0.52$

10) N-myc の増加 (実施 416 中)

	あり	なし
MS 発見例	6 (2.0)	298 (98.0)
臨床的発見例	27 (23.5)	88 (76.5)

不明 7

$\chi^2=51.2$ (df=1)、 $p<0.001$

11) 無治療経過観察期間

	あり	なし
MS 発見例	43 (11.7)	325 (88.3)
臨床的発見例	11 (2.1)	134 (92.4)

不明 36

$\chi^2=1.9$ (df=1)、 $p<0.17$

12) 手術

	なし	あり
MS 発見例	27 (7.2)	349 (92.8)
臨床的発見例	11 (6.8)	151 (93.2)

不明 11

$\chi^2=0.03$ (df=1)、 $p=0.87$

13) 化学療法

	なし	あり
MS 発見例	154 (41.3)	219 (58.7)
臨床的発見例	20 (12.2)	144 (87.8)

不明 10

$\chi^2=44.0$ (df=1)、 $p<0.001$

1 4) 放射療法

	なし	あり
MS 発見例	353 (97.5)	9 (2.5)
臨床的発見例	87 (60.8)	56 (39.2)

不明 44

$\chi^2=122.9$ (df=1)、 $p<0.001$

1 5) 治療による合併症

	あり	なし
MS 発見例	42 (11.9)	311 (88.1)
臨床的発見例	64 (41.8)	89 (58.2)

不明 43

$\chi^2=57.7$ (df=1)、 $p<0.001$

1 6) 再発

	あり	なし
MS 発見例	9 (2.4)	362 (97.6)
臨床的発見例	36 (23.4)	118 (76.6)

不明 24

$\chi^2=61.0$ (df=1)、 $p<0.001$

1 7) 二次性がんの有無

	あり	なし
MS 発見例	1 (0.3)	370 (99.7)
臨床的発見例	4 (2.6)	153 (97.4)

不明 21

$\chi^2=6.1$ (df=1)、 $p=0.01$

1 8) 現在の治療状況

	未治療	治療中	治療終了
MS 発見例	18 (5.2)	6 (1.7)	322 (93.1)
臨床的発見例	2 (1.6)	7 (5.5)	118 (92.9)

不明 76

$\chi^2=7.7$ (df=2)、 $p=0.02$

19) 死亡

	生存	死亡
MS 発見例	340 (99.7)	1 (0.3)
臨床的発見例	115 (74.7)	39 (25.3)

不明 47、その他で死亡 3 名

$\chi^2=91.7$ (df=1)、 $p<0.001$

3. ロジスティック解析を用いた検討

ロジスティック解析は研究のエンドポイントが生存と死亡のような 2 値の場合に、その発生確率を logit 変換することにより予後因子の相対危険度を計算する多変量解析である。

今回は死亡率に対するマスキングの効果を知るために、従属変数に死亡の有無をおき、説明変数にマスキングでの発見の有無、マスキング受検の有無といった効果を知りたい項目に加えて、性や年齢、発症時期、病期など交絡因子となるであろう因子を調整因子として説明変数に加え、多変量解析を行った。

1) 全症例でマスキングによる発見の有無との関連を検討

①モデル 1 (説明変数にマスキングでの発見の有無、性、発症時期、病期)

臨床発見例は MS 発見例に比べて 37.0 倍ほど死亡率が高い。病期が進むほど 1.7 倍ほど死亡率が高い。発症時期が遅いほど死亡率が高い。性には関連がなかった。

因子	オッズ比 (95%信頼区間)
臨床的発見	37.0 (4.7-290.4)
性 (女)	0.8 (0.4-1.9)
発症時期 (月単位)	1.02 (1.01-1.04)
病期	1.4 (1.0-2.0)

2) 全症例によるマスキングによる発見の有無との関連の検討

②モデル 1 (説明変数にマスキングでの発見の有無、性、発症時期、病期、がんの発生、手術、化学療法、放射線療法、合併症)

臨床的発見例、発症時期が遅いもの、放射線療法をしたものの死亡率が高かった。二次性がんのない症例の死亡率が低かった。このモデルでは性、病期、手術、化学療法、合併症との関連は認められなかった。

因子	オッズ比 (95%信頼区間)
臨床的発見	25.3 (2.4-271.1)
性 (女)	0.8 (0.3-2.2)
発症時期 (月単位)	1.02 (1.01-1.04)
病期	1.2 (0.7-1.9)
二次性がんなし	0.01 (0.00-0.60)
手術あり	0.4 (0.1-2.6)
化学療法あり	27.5 (0.7->999)
放射線療法あり	4.8 (1.5-15.3)
合併症	1.3 (0.5-3.8)

3) 臨床発見例でマススクリーニング受検の有無との関連を検討

臨床発見例のうち、過去にマススクリーニングの受検歴があるか否かには関連が認められなかった。

因子	オッズ比 (95%信頼区間)
MS受検あり	1.0 (0.4-2.6)
性 (女)	1.0 (0.4-2.3)
発症時期 (月単位)	1.03 (1.01-1.05)
病期	1.7 (1.1-2.5)

4) 全症例でのマススクリーニング受検の有無との関連の検討

マススクリーニング発見例はマススクリーニング受検あり、臨床的発見例のうち、受検歴ありはマススクリーニング受検あり、受検歴なしは受検なしとした。

マススクリーニング受検ありは 0.3 倍、死亡率が高かった。すなわち、マススクリーニング受検ありの方が死亡率が低かった。発症時期が遅いほど死亡率が高かった。病期が進むほど死亡率が高かった。

因子	オッズ比 (95%信頼区間)
MS受検あり	0.3 (0.1-0.7)
性 (女)	1.1 (0.5-2.8)
発症時期 (月単位)	1.05 (1.03-1.07)
病期	1.9 (1.3-2.7)

4. 比例ハザードモデルを用いた検討

比例ハザードモデルは予後因子の解析、治療効果の解析に適した多変量解析の手法である。ハザードとは単位時間当たりの死亡率と定義される。生存期間を従属変数とした重回帰分析は脱落例を考慮できないことや、予後因子の寄与の程度が生存期間の延長の程度として表され、実際のデータと合わないことが多い。比例ハザードモデルはこれらの転移対処できることが優位な点である。

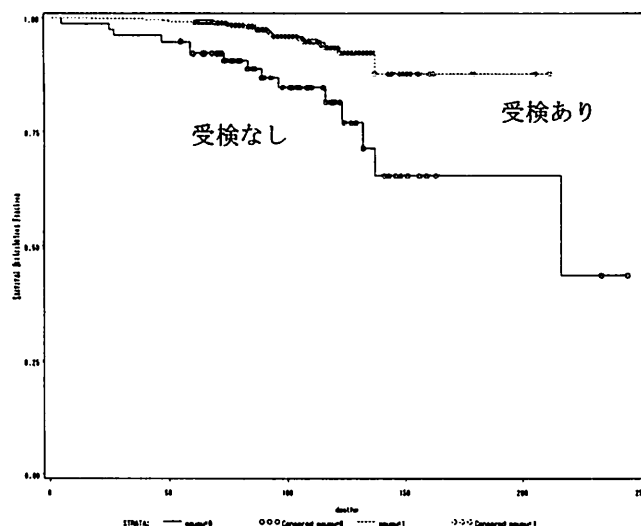
今回は神経芽細胞腫の患者の生存期間を考慮した解析を行った。その際、説明変数としてマスキングでの発見の有無、マスキング受検の有無、14ヶ月以降にもマスキングを実施している地域か否かなど、効果を知りたい項目に加えて、性、年齢、発症時期、病期などを説明変数に加えて解析した。

1) 全症例でのマスキング受検の有無との関連の検討

マスキング発見例はマスキング受検あり、臨床的発見例のうち、受検歴ありはマスキング受検あり、受検歴なしは受検なしとした。

マスキング受検ありのハザード比が低かった。すなわち、マスキング受検者の方が死亡率が低かった。病期が進むほどハザード比が高かった。性には関連が認められなかった。

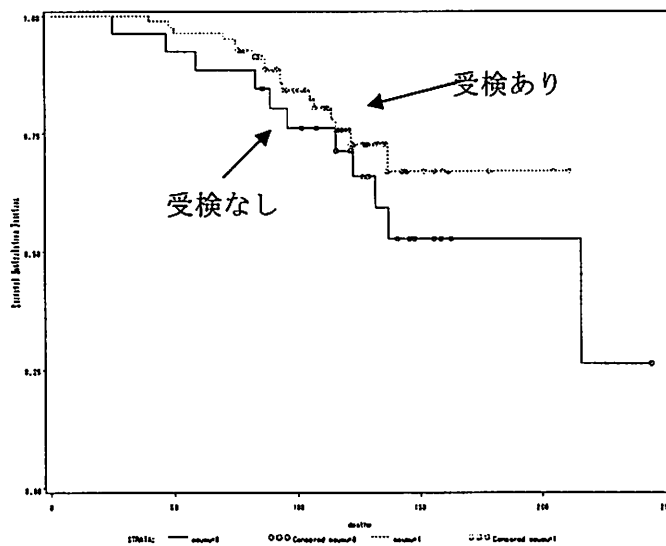
因子	ハザード比 (95%信頼区間)
MS受検の有無	0.4 (0.2-0.8)
性(女)	0.7 (0.3-1.4)
病期	1.9 (1.4-2.5)



2) 12ヶ月以降の発症について、上記と同様の検討。

病期が進むほどハザード比が高かった。マスククリーニングの受検の有無、性との関連は認められなかった。

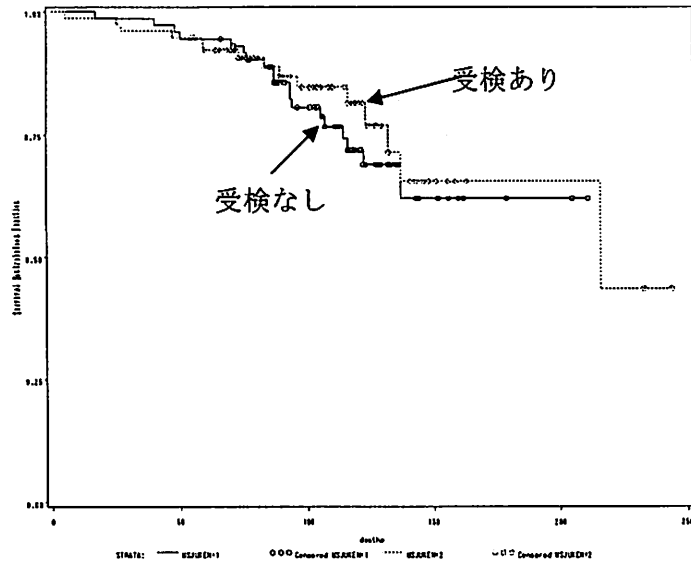
因子	ハザード比 (95%信頼区間)
MS受検の有無	0.6 (0.3-1.4)
性	0.9 (0.3-2.2)
病期	2.7 (1.5-4.6)



3) 臨床的発症例におけるマスククリーニング受検の有無の検討

病期が進むほどハザード比が高かった。マスククリーニングの受検の有無、性との関連は認められなかった。

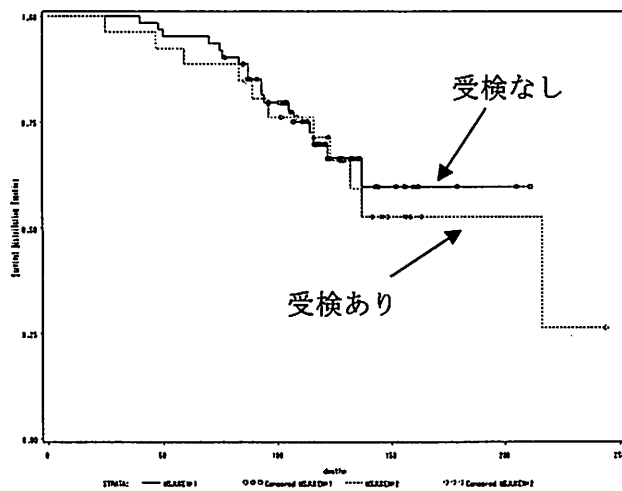
因子	ハザード比 (95%信頼区間)
MS受検の有無	0.6 (0.3-1.4)
性(女)	1.0 (0.4-2.4)
病期	2.6 (1.5-4.4)



3) 臨床的発見例のうち12ヶ月以降発症例におけるマススクリーニング受検の有無の検討

病期が進むほどハザード比が高かった。マススクリーニングの受検の有無、性との関連は認められなかった。

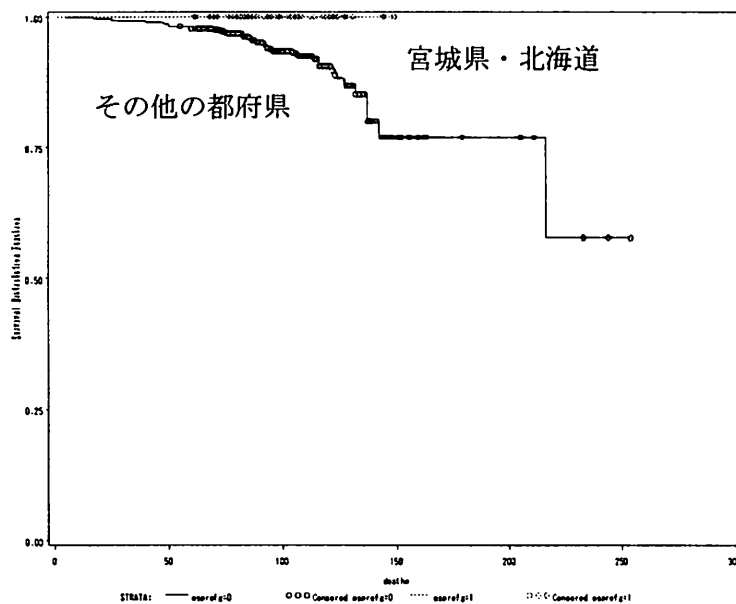
因子	ハザード比 (95%信頼区間)
MS受検の有無	1.5 (0.7-3.5)
性(女)	1.4(0.5-3.4)
病期	2.8 (1.4-5.6)



4) 全症例に対する14ヶ月以降にもスクリーニングを実施している宮城県と北海道両道県とその他の都府県との関連の検討。

宮城県と北海道の神経芽細胞腫の患者は低いハザード比を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。病期が進むほどハザード比は高かった。

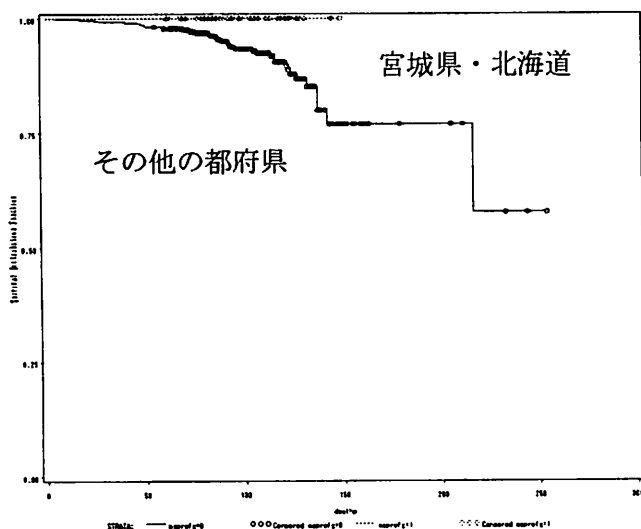
因子	ハザード比 (95%信頼区間)
宮城・北海道	0.0 (-)
性(女)	0.7 (0.3-1.3)
病期	2.0 (1.5-2.7)



5) 12ヶ月以降の発症例に対する14ヶ月以降にもスクリーニングを実施している宮城県と北海道両道県とその他の都府県との関連の検討。

宮城県と北海道の神経芽細胞腫の患者は12ヶ月以降の発症に対する死亡は0であった。よって、ハザード比は0となった。病期が進むほどハザード比は高かった。

因子	ハザード比 (95%信頼区間)
宮城・北海道	0.0 (-)
性(女)	0.7 (0.3-1.3)
病期	2.0 (1.5-2.7)



6) 病期と発症時期の関連

発症時期	病期の平均
3ヶ月まで	2.94
4ヶ月から6ヶ月	2.83
7ヶ月から9ヶ月	2.66
10ヶ月から12ヶ月	2.75
12ヶ月以降	2.65

性とMS発見の有無で調整した平均値で、早く発見されるほど病期が進んでいた($p < 0.05$)。

【結論】今回の予後調査における本解析は残念ながら、MSの効果について最終的な結論を得ることができなかった。しかし、今回の調査を機会に、国立成育医療センター研究所が中心となり、全国の医療機関とネットワークを構築することにより、乳児期の全国的マスキング中止後の状況を把握し、今後の施策へ資料を提供していくことが望まれる。

参考文献

- 1) 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結果. 小児がん 40(2) : 286-298、2003

National Research Institute for Child Health and Development

3-35-31, Taishido, Setagaya-ku
Tokyo, 154-8567 JAPAN
Phone: +81-3-3416-0181
Fax: +81-3-3414-3208

神経芽細胞腫の予後調査のお願い

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、厚生労働省においては、昨年「小児慢性特定疾患治療研究事業の今後のあり方と実施に関する検討会」が終了し、現在「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」が終盤を迎えております。このような状況を受けまして私ども厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」班（主任研究者 加藤 忠明）では、厚生労働省の小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）が把握しております医療意見書の情報提供をもとに、神経芽細胞腫の患児の予後調査を実施し、神経芽細胞腫マスキリングの受検と予後の関係を検討したいと考えております。

また、本調査の実務を担当いたしております国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部（昨年12月新設）では、この度の調査を機会に、全国の医療機関とのネットワークを構築し、成育医療政策の在り方を研究して参りたいと考えております。結果につきましては、行政への報告に加え、研究報告書および当方のホームページ等へ掲載し、先生方にご活用いただけるようにする所存です。今後も引き続き貴施設との情報交換を積極的に行って参りたいと考えておりますので、ご多忙中に恐縮ではございますが、何卒ご協力くださいますようお願い申し上げます。

神経芽細胞腫については既に多くの研究調査が行われており、ご協力いただく諸先生方にはご多忙な中、手間をおかけして誠に恐縮ではございますが、どうかご協力くださいますよう、心よりお願い申し上げます。

謹白

平成15年7月吉日

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究推進事業

「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」班

主任研究者 加藤忠明（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長）

分担研究者 柳澤正義（国立成育医療センター病院長）

研究協力者 澤田 淳（京都第二赤十字病院長）

本調査は 8月第2週までにご返送くださいますようお願い申し上げます。
なお、本調査の手順の詳細につきましては、裏面をご覧ください。

〔本調査の手順〕

◆調査対象

小慢事業の医療意見書の中から、平成5～10年の間に「神経芽細胞腫」の診断名で登録された患児835名（小慢事業への登録に際し疾患研究の基礎資料として利用することについて保護者から同意を得られている方）

◆調査目的

マスキング受検の有無とその結果、実施された治療法、患児の予後等を把握すること

① 調査票の発送

調査票は患児名と医療意見書を書かれた当時の担当医の先生のお名前を添えて、貴施設もしくは診療科宛てに送らせて頂いております。担当の先生に調査へのご協力をお願いいたしたく存じます。なお、当時ご担当されました先生が異動等でおられない場合もあるかと存じますが、その場合は診療科の適任の先生にご回答をお願い申し上げます。

② 調査票の記入と確認

先生方のご負担を軽減するために、医療意見書から把握できます情報に関しましては、既に調査票へ転記しております。記載された情報の確認（ならびに適切な加筆修正）と、印のある未記入箇所へのご記入をお願い申し上げます。

③ 返信

お忙しいところ恐縮ではございますが、厚労省審議会での検討も早いペースで進んでおりますことから、8月第1週までにご返送くださいますようお願い申し上げます。なお、プライバシー保護に対する配慮から〔個人識別票〕は、予後調査票から切り離しまして、予後調査票のみを同封の返信用封筒にてご返送いただきたくお願い申し上げます。

また、返信用封筒の裏面には、ご協力くださいました先生のご芳名を戴きたくお願い申し上げます。

④ 集計

個人が特定されないよう集計・解析いたします。やむを得ず情報の確認等が必要となりました場合に、個人識別票ならびに調査票右肩に付けております問合せ番号を用いてご連絡させていただくことがあるかもしれません。

⑤ 結果の開示と公表

集計結果は、ご協力くださいました先生方にフィードバックさせていただきますと同時に、厚労省に報告いたします。また、科研の研究報告書ならびに当方のHPでも公表する予定です。

問合せ番号

神経芽細胞腫の予後調査 〔個人識別票〕

患者名 _____ 様 (当時の担当医名 _____ 先生)

上記の患者様に関して、次の頁の「神経芽細胞腫の予後調査票」にご記入いただき、本紙と切り離して調査票のみをご返送ください。なお、小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）の医療意見書において把握した情報を一部記入しておりますので、併せてご確認いただければ幸いです。

個人情報保護について

本調査は厚生労働省の小慢事業における医療意見書から患者様の医療情報の提供を受けております。提供を受けました患者様の情報とは、お送りいたしました調査票に転記済みの医療情報と、上記の患者様氏名と当時の担当医の先生のお名前、貴施設の施設名です。

患者様の個人情報保護のために、患者様の個人識別情報であるお名前ならびに担当医の先生のお名前を記載いたしました本紙は、調査票から切り離して、調査票のみを当方にご返送くださいますようお願い申し上げます。当方へご返送いただく部分には、個人を特定できる氏名や誕生日、また小慢事業の受給者番号などの個人識別情報は含んでおりません。患者様のプライバシー保護に対する考えから、本調査における集計・解析は、ご返送いただいた予後調査票のみから行い、小慢の医療意見書との再照合、他の資料との照合は一切行ないません。

なお、当方では、問合せ番号と貴医療機関名のみを控えております。つまり何番の調査票をどちらの施設にお送りしたかを把握する記録のみ保管しております。したがって、情報の確認などやむを得ず問い合わせが必要になった場合には、問合せ番号を用いてご連絡申し上げます。本紙は患者様と問合せ番号の照合表でもございますので、調査票をご記入くださいました先生のお手元で厳重に管理していただきたくお願い申し上げます。

本調査の結果につきましては、個人が特定されないように集計し、厚生労働省に報告いたしますと共に、ご協力くださいました先生方にフィードバックさせて頂きたいと考えております。本紙はそれまでの期間、保管していただけますと幸いです。お忙しいところ大変恐縮ではございますが、どうかご協力くださいますようお願い申し上げます。

事務連絡先 加藤忠明 国立成育医療センター研究所 成育政策科学研究部長
〒154-8567 東京都世田谷区太子堂 3-35-31
TEL 03-3416-0181(内線 8751, 8731, 8796)、FAX 03-3414-3208
E-mail takato@nch.go.jp、ホームページ <http://www.ncchd.go.jp/>

神経芽細胞腫の予後調査票

1. 出生年月 年 月

2. 性別

3. 発病年月 年 月 [発病年月不明の場合は初診時の年月]

4. マスクリーニングで発見されましたか

1) マスクリーニングで発見された場合
 ・その年月 年 月 ・都道府県名

2) その他で発見された場合、過去のマスクリーニング受検の有無
 ・ の場合 受検した都道府県名

5. 発病時または治療開始時の状況

1) 病期

2) 原発臓器名

3) 病理診断名

4) VMA 注1) Shimada 分類
 FH: Favorable histology UH: Unfavorable histology

5) HVA 注2) 日本病理学会分類
 1: 神経節腫, 2a: 神経節芽腫分化型, 2b: 同混成型,
 2c: 同低分化型, 3a: 神経芽腫花冠-細線維型,
 3b: 同円形細胞型

6) NSE

7) N-myc / 増幅 : 有 [x] ・ 無

6. 過去に行った治療法

1) 無治療経過観察期間

2) 手術

3) 化学療法

4) 放射線療法

5) 治療による合併症/後遺症
 具体的に []

7. 再発の有無

8. 二次性がんの有無

9. 現在の治療状況

10. 死亡した場合、死亡年月

・死因

その他、ご意見があれば下記にご記入ください。

お忙しい中、ご協力いただき誠にありがとうございました。