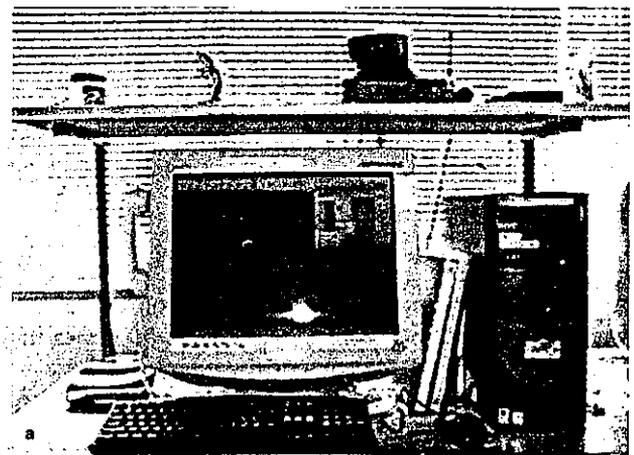


Fig 1 The teleradiology network.

Both CT and MRI scans were sent to a DICOM server via 100 Base-Tx Ethernet networks. The DICOM server was equipped with a DVD-RAM changer that could hold 100 disks (4.7 GByte per disk) (enough storage for a typical two-year case-load). Two PCs with 2 GHz Pentium processors, 512 MByte RAM, 40 GByte hard disks and cathode ray tube (CRT) monitor displays with a resolution of 1200 × 1600 pixels (maximum resolution 2048 × 1536 pixels) were used as client computers in the system. The system had videoconferencing equipment consisting of a speaker, microphone and a video-camera which was mounted beside the client computer and was used to obtain a room view (Fig 2).



**System software**

The software was M-View, version 7.5 (M-Vision, Sendai, Japan), which was a modified version of View Send Medical (KLT Telecom Inc., VA, USA). It allowed DICOM images on the display monitor to be viewed by all participants in a videoconference. Image manipulation, such as changing the window level (brightness) and window width (contrast), was synchronized and shown on each display monitor in realtime. The cursor pointer on the display monitor of each participant was also shown on the display monitors of other participants in order, for example, for participants to highlight the location and distribution of pathological lesions.

The images from the video-cameras were displayed in a small window on the display (see Fig 2b) and each participant could change the orientation and magnification of these by operating a control panel on the display monitor. Video-images were transmitted at



Fig 2 The client computer terminal (a) and its user interface (b).

a resolution of 360 × 240 pixels and a frame rate of 15 frames/s. The transmission speed for voice (audio) communication was 24 kbit/s. However, the audio transmission was one way only.

## Evaluation of the system

Five diagnostic radiologists in the three hospitals completed a questionnaire on 32 features of the teleradiology system (see Table 1)<sup>7</sup>. The desirability of each feature was rated using the following scoring system: 0=not necessary; 1=desirable; 2=required; and 3=essential. The degree of completion of each feature (within the system setup tested) was rated using the following scoring system: 0=not completed yet; 1=needs improvement; and 2=completed. The overall performance (*P*) of the teleradiology system was then calculated as follows:

$$P = \left( \sum [r_i \times c_i] \right) / i$$

where *r* is desirability, *c* is the degree of completion and the summation is over all *i* features (here *i*=32).

Each radiologist filled out the questionnaire in April 2002, when the system was first introduced (baseline). In September 2003 each radiologist again filled out the questionnaire. This time the desirability ratings were assumed to be the same as before but the degree of completion was re-evaluated.

## Results

About 50–60 videoconferences and teleconsultations were held per month between the SGH and either the NCCH or the NUH. Weekly videoconferences were held on Fridays between the SGH and the NCCH. Three representative cases are described below.

### Case 1

A 69-year-old man complained of shortness of breath and was admitted to the SGH from the emergency department. A chest radiograph disclosed massive pleural effusion in his left thoracic cavity. A chest CT scan with contrast enhancement revealed a mass on the thoracic wall. After the videoconferences, he was diagnosed as suffering from malignant pleural mesothelioma. Since the SGH has no respiratory surgeons, the patient was immediately referred to the NCCH for treatment.

### Case 2

Hypertension was detected in this 52-year-old man. A detailed examination revealed a high plasma level of renin, which suggested renovascular hypertension. Magnetic resonance angiography showed stenosis of the left renal artery and atrophy of the left kidney. The attending doctors at the SGH discussed the strategy for

treatment in a videoconference with interventional radiologists at the NUH. The patient was referred to the NUH and was treated with catheter-based vascular dilatation therapy.

### Case 3

This 28-year-old woman presented with a low platelet count and had a huge haemangioma on her right thigh. MRI revealed a metastatic bone tumour of the right pelvis. Subsequent CT examination showed a uterine tumour with an additional metastasis in the right pelvic lymph nodes. The indications for radiation therapy for the patient were discussed in a videoconference with radiation oncologists at the NUH. The patient was transferred to the NUH for radiotherapy because radiotherapy was not available at the SGH.

## Evaluation of the system by radiologists

When the teleradiology system was established in April 2002, there were many problems. The radiologists gave the system a critical evaluation and the performance ratings given by the radiologists were very low (mean score 1.38) (Table 1). In response to the serious criticisms, a request was made to the software manufacturer to improve the system. After improvements had been made, the performance improved to 2.86 in September 2003 (Fig 3). However, the system is still being developed and some desirable features are still not available.

## Discussion

The introduction of a teleradiology system between the SGH on Sado Island and hospitals in Niigata City was beneficial for both the diagnostic radiologist at the SGH and patients on the island, as has been found in other studies of telemedicine systems for islands<sup>8–10</sup>. The teleradiology system enables a prompt consultation with specialists in Niigata City. Without this system, the radiologist at the SGH would have had to leave the island for consultation or would have had to send films to specialists by mail. The island is about 40 km from Niigata City, and it takes about 9 h to get there and back for a consultation. The introduction of the teleradiology system also improved the quality of patient care. It enabled emergency diagnosis of life-threatening diseases and direct consultation about a patient's treatment with specialists in Niigata immediately after imaging studies had been done (as in case 1). Appropriate therapies could be selected on the basis of discussions via the teleradiology system. If the

Table 1 Mean performance ratings<sup>a</sup> of the five radiologists

Feature	April 2002	September 2003
Ability to change window width and window level by dragging the mouse	0.0	5.2
Ability to preset window width and window level by pressing a function key	0.0	4.8
Automatic calculation of CT number in a region of interest set by using the mouse	0.0	4.4
Ability to change images by scrolling with the mouse	4.8	4.8
Ability to change two sets of images simultaneously by scrolling with the mouse	0.0	3.6
High quality of CT images	3.6	3.6
Ease of measuring distance between two points	2.0	2.0
Automatic arrangement of image windows by time series	0.0	0.0
Fast retrieval of images from the DICOM server (within 5 min)	2.0	2.0
Ability to open previous image files easily	2.0	2.0
Ability to change window widths and levels of several images simultaneously	0.0	3.6
Ability to display patient information	0.0	3.6
No interruption in voice transmission	2.8	2.8
No perceptible voice delay	2.4	2.4
Satisfactory performance of the microphone	2.0	2.0
Automatic deletion of unnecessary images from disks	0.0	4.4
Ability to display video-camera images continuously	1.2	1.2
Ability to display the same images on the monitors of all participants	0.0	5.2
Ability to display large images	0.0	0.0
Ability to obtain images directly from a CT or MRI system	4.0	4.0
No interruption during videoconferencing	0.0	2.8
High-speed transmission of images over the network	0.0	4.8
Interactive movement of the cursor pointer	4.4	4.4
Interactive synchronization of image windows	4.8	4.8
Ability to keep up with third-party monitors and cameras	2.8	2.8
Ability to connect three participants	0.0	0.0
Ability to view image windows of another participant	0.0	0.0
Stability of the software	0.0	3.0
Ability to construct database of images and reports	0.0	0.0
Ability to videoconference using software for presentation	3.6	3.6
Ability to sort image database by name, date, source, etc.	0.0	3.6
Priority of data transmission over other works	1.6	0.0
Mean	1.38	2.86

<sup>a</sup>Performance ratings on a scale from 0=unsatisfactory to 6=excellent, calculated as the product of ratings of desirability (scored 0–3) and degree of completion (scored 0–2) within the system setup tested on each occasion.

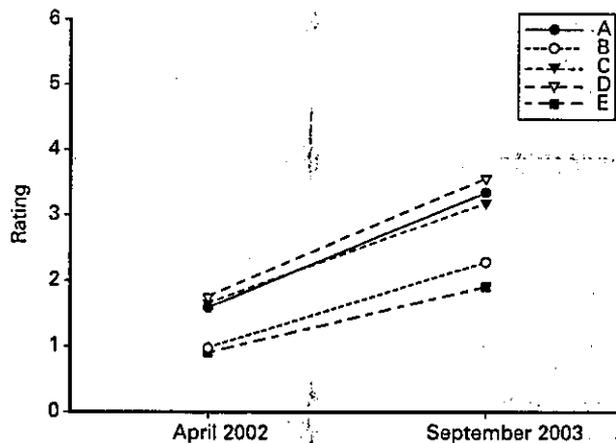


Fig 3 Mean performance ratings (see Table 1) made by five radiologists (A–E) in April 2002 and in September 2003.

selected treatments could not be performed at the SGH, the patient could be immediately transferred to the NCCH or the NUH (as in all the cases described).

The use of fibre optic cables provides superior security to that of the Internet<sup>11,12</sup>. The transmission of

radiological data over open networks such as the Internet always involves risk<sup>13</sup>. Although the security of open networks can be increased<sup>14–16</sup>, a closed network or a separate physical network is inherently more secure.

Although the capital cost of the system was relatively low (excluding the costs of client computers), its running costs were relatively high. The rental fee for the fibre optic cables is about US\$5500 per month (US\$1 is €0.8), whereas the payment for diagnosis using the teleradiology system is only about US\$46 per case. Therefore, the teleradiology system is uneconomic at present and the system has had to be financially supported (mostly by organizations within the Niigata Prefecture).

In spite of the modifications to the M-View system, the software still had many problems (see Table 1). The major problem was interruption and delay in voice transmission, which sometimes prevented the continuation of a videoconference. There was also substantial disturbance when medical image files were transferred during videoconferences. Another problem was that only one person could speak at a time. To

make videoconferencing more practical, bidirectional audio transmission would be necessary.

The software was originally developed for American clients by a software developer in the US, and was then customized by a Japanese agency. There are significant differences between Japan and the US in the operation and maintenance of software, but we were not aware of these differences when we selected the software. Our experience shows that a thorough evaluation is necessary before the introduction of a system that is developed in a foreign country. Moreover, we could not change to more appropriate software without permission from the organizations that supported the project financially.

Another problem was that it was difficult to transmit large image files using the system because the maximum speed for data transmission was 1.7 Mbit/s (0.2 Mbytes per second). Since high-resolution imaging modalities are mandatory in diagnostic radiology, the image files are very large. Thus, any teleradiology system needs to be able to transmit large volumes of data.

Due to the rapid development of computer technology, it can be expected that the teleradiology system will become more convenient to use. However, many problems with the current system remain to be resolved.

## References

- 1 Takada A, Kasahara T, Kinoshita Y, Hosoba M, Nishimura T. Economic impact of real-time teleradiology in thoracic CT examinations. *European Radiology* 2003;13:1566-70
- 2 Chen HS, Guo FR, Chen CY, Chen JH, Kuo TS. Review of telemedicine projects in Taiwan. *International Journal of Medical Informatics* 2001;61:117-29

- 3 Lun KC. Telemedicine in the Asia Pacific. *International Journal of Medical Informatics* 2001;61:85-6
- 4 Ostojic V, Stipic-Markovic A, Tudman Z, *et al.* A feasibility study of realtime telemedicine in Croatia using Internet videoconferencing. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2000;6:172-6
- 5 Takahashi T. The present and future of telemedicine in Japan. *International Journal of Medical Informatics* 2001;61:131-7
- 6 Fortin JP, Gagnon MP, Cloutier A, Labbe F. Evaluation of a telemedicine demonstration project in the Magdalen Islands. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2003;9:89-94
- 7 Walz M, Brill C, Bolte R, *et al.* Teleradiology requirements and aims in Germany and Europe: status at the beginning of 2000. *European Radiology* 2000;10:1472-82
- 8 Lin CC, Chen HS, Chen CY, Hou SM. Implementation and evaluation of a multifunctional telemedicine system in NTUH. *International Journal of Medical Informatics* 2001;61:175-87
- 9 Scuffham PA, Steed M. An economic evaluation of the Highlands and Islands telemedicine project. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2002;8:165-77
- 10 Bracale M, Cesarelli M, Bifulco P. Telemedicine services for two islands in the Bay of Naples. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2002;8:5-10
- 11 Mizushima H, Uchiyama E, Nagata H, *et al.* Japanese experience of telemedicine in oncology. *International Journal of Medical Informatics* 2001;61:207-15
- 12 Williams G, Doughty K, Bradley DA. Safety and risk issues in using telecare. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2000;6:249-62
- 13 Stalidis G, Prentza A, Vlachos IN, Maglavera S, Koutsouris D. Medical support system for continuation of care based on XML web technology. *International Journal of Medical Informatics* 2001;64:385-400
- 14 Engelmann U, Schroter A, Schwab M, Meinzer HP. Reality and perspectives in teleradiology: a personal view based on personal experiences. *International Journal of Medical Informatics* 2001;64:449-59
- 15 Alaoui A, Collmann J, Nguyen D, *et al.* Implementing a secure teleradiology system using the internet. *Proceedings of the 21st International EuroPACS Meeting. International Congress Series*, vol. 1256. Berlin: Computer Assisted Radiology and Surgery, 2003: 803-8
- 16 Cao P, Hashiba M, Akazawa K, Yamakawa T, Matsuto T. An integrated medical image database and retrieval system using a web application server. *International Journal of Medical Informatics* 2003;71:51-5

# **G**eneral Medicine

Vol.5 No.1

---

August 2004

---

The Japanese Society of General Medicine

## Analysis of Drug Compliance in Adult Patients with Bronchial Asthma

Based on Questionnaire Surveys in Niigata Prefecture, Japan

Takashi Hasegawa<sup>1</sup>, Eiich Suzuki<sup>2</sup>, Toshiyuki Koya<sup>1</sup>, Kouhei Akazawa<sup>3</sup>,  
Takurou Sakagami<sup>1</sup>, Shinich Toyabe<sup>3</sup>, Kumiko Koyanagi<sup>1</sup>, Kenji Kawano<sup>4</sup>,  
Michihiko Haraguchi<sup>5</sup>, Joji Toyama<sup>6</sup>, Masaaki Arakawa<sup>1</sup>, Hirohisa Yoshizawa<sup>1</sup>,  
Hiroshi Satoh<sup>7</sup>, Fumitake Gejyo<sup>1</sup>

### Niigata Inhalation Therapy Study Group

<sup>1</sup> Division of Respiratory Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata

<sup>2</sup> Department of General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata

<sup>3</sup> Division of Medical Information Science, Niigata University Medical and Dental Medical Hospital, Niigata

<sup>4</sup> Department of Pharmacy, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata

<sup>5</sup> Division of Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital, Niigata

<sup>6</sup> Division of Respiratory Medicine, Keinan General Hospital, Arai

<sup>7</sup> Department of Pharmacy, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata

**BACKGROUND:** In Japan, there have been few reports about drug compliance, which is an important determinant of effectiveness, in the management of bronchial asthma patients. To clarify drug compliance and its relationship with various aspects of asthma management, a questionnaire survey was performed on asthmatic patients and their pharmacists.

**METHODS:** This survey was carried out, from October to November in 2001. The subjects were limited to the regular inhaled corticosteroid (ICS) users, and were restricted to patients whose medication had not been changed for at least 6 months before the survey. The questionnaires inquired about asthma status, various factors that have been reported to be associated with drug compliance and asthma management. Patients' pharmacists were asked about prescribed medications and drug compliance based on the pharmaceutical records.

**RESULTS:** Completed questionnaires were received from 610 patients. ICS compliance was not lower than that of anti-allergic drug but lower than that of oral sustained-released theophylline (OSRT). Multiple regression analysis revealed a significant correlation between ICS and OSRT compliance.

**CONCLUSION:** These results might suggest that OSRT could improve patient's compliance to drug therapy through its bronchodilatory effect, thus resulting in better compliance to ICS. If this were the case, OSRT would play an important role in asthma management.

**KEY WORDS:** bronchial asthma, drug compliance, questionnaire, inhaled corticosteroid, oral sustained-released theophylline, antiallergic drug

Gen Med: 2004; 5: 7-11

Drug compliance plays an important role in drug effectiveness<sup>1</sup> and can be affected by a wide range of factors, including the patient-physician relationship, the simplicity of the treatment regimen and patients' perception of disease severity<sup>2</sup>.

The management of bronchial asthma has changed much because the disease has recently been considered a type of chronic airway inflammation caused by inflammatory cells, mainly eosinophils and lymphocytes<sup>3,4</sup>. Guidelines for bronchial asthma in many countries<sup>5-7</sup> recommend anti-inflammatory treatment with inhaled corticosteroids (ICSs) as primary therapy. Three major factors influence the effectiveness of ICS<sup>8</sup>: inhalation technique, the time that ICSs remain in the bronchi after inhalation and drug compliance. The latter factor, drug compliance in asthmatic patients treated with inhaled medicines, including ICS, was examined in early 1990s when beclomethasone dipropionate (BDP) alone was available in ICS regimen<sup>9</sup>. Although, as mentioned above, a new strategy for asthma management was established and modified in 2000s, drug compliance with ICS and other medicines has not been adequately studied recently in patients with asthma who receive ICSs.

We performed a questionnaire survey of patients with adult bronchial asthma who regularly used ICSs and of their pharmacists to clarify drug compliance and its relationship with various aspects of asthma management.

## PATIENTS AND METHOD

This survey was performed from October through November in 2001. Sixty dispensing pharmacies in Niigata Prefecture, Japan, took part in this survey. All the patients over 15 years of age who reported their pharmacists at the participating pharmacies that they had asthma, and were on regular treatment with ICSs dispensed there, were surveyed. None of the subjects had had any changes in their prescription for at least 6 months before responding to the questionnaire. Completed questionnaires were received from 610 patients.

To the written questionnaire, patients answered their age, gender, duration of asthma and the presence of asthmatic attacks during the previous 2 weeks, and also answered their self assessment on their asthma status during the previous 2 weeks using a visual analog scale (VAS)<sup>10</sup>. The patients also answered satisfaction with daily life and about their oral and inhaled drug use. To clarify the effects of various factors on drug compliance<sup>2,8</sup>, the following variables were assessed using a

VAS: self-rated understanding of drug usage, self-rated understanding of the difference between controllers and relievers for asthma, desire to cure their disease, simplicity of the treatment regimen, and patient-physician relationship.

The patients' pharmacists responded to the questionnaire concerning drug compliance, which was calculated on the basis of the estimated total quantity of medicines prescribed during the past 6 months (QE) and the quantity of medicines actually taken back home by the patient during the same period (QA). Drug compliance was then expressed as a ratio, calculated by the following formula:  $QA/QE \times 10$  (score from 0 to 10). Drug compliance was separately calculated for ICSs, oral sustained-released theophylline (OSRT), and oral anti-allergic agents. Any compliance scores of greater than 10 were expressed as 10.

The results were expressed as arithmetic means ( $\pm$  SD) for continuous variables. A Wilcoxon signed rank test was used to compare the scores for drug compliance. The differences between dichotomous variables were analyzed by chi-square test. A Mann-Whitney U test was used to test the equality of distributions of continuous variables. Furthermore, a multiple regression analysis was used to identify the variables influencing the scores for drug compliance. For all statistical analysis, a P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

### Patient background

The demographic characteristics of 610 patients who responded to the questionnaire are summarized in **Table 1**. Age, sex ratio, and disease duration were  $57.5 \pm 17.1$  years, 305 males/300 females (sex unknown for 5 patients), and  $13.4 \pm 12.9$  years, respectively. Forty percent of the patients were non-smokers, 33.4% ex-smokers, and 15.4% current smokers.

### VAS scale in questionnaires

The results of the patients' self-assessment according to VAS scale are shown in **Table 2**. The simplicity of the regimen and the self-assessment of drug use did not differ significantly between oral and inhaled preparations. Exclusion of inhaled preparations yielded similar results (data not shown).

### Drug compliance

ICS, OSRT and anti-allergic drug compliance are

shown in Table 3. Although the compliance scores were about 8, OSRT compliance was higher than ICS and anti-allergics compliance ( $P < 0.05$ ). However, the difference between ICS and anti-allergic drugs was not significant. To clarify which factors influence drug compliance in patients who were treated for asthma, multiple regression analysis was performed. ICS, OSRT or anti-allergics compliance was used as a dependent variable, and other factors were used as independent variables. The results are shown in Table 4. ICS compliance was significantly related to OSRT compliance (Table 4-a) only. OSRT compliance was also significantly related to ICS compliance (Table 4-b). No factors were significantly related to anti-allergic drug compliance (Table 4-c). These results indicated a positive correlation between ICS and OSRT compliance.

## DISCUSSION

Because drug compliance has a major role in drug effectiveness<sup>1</sup>, it is important to improve compliance in clinical practice. Physicians must always consider drug compliance, regardless of the type of disease being treated. This of course also applies to the management of asthma. Drug compliance can be affected by various factors, including patients' characteristics, environment and drug characteristics<sup>2</sup>. In this study, we examined how various factors were related to drug compliance in patients with bronchial asthma.

ICS compliance was mainly assessed in this study because ICS play a central role in asthma management. We also studied OSRT compliance and anti-allergic drug compliance, including leukotriene receptor antagonists and histamine receptor 1 antagonists.

A pharmaceutical record-based evaluation of drug compliance as we used in this study has not been applied frequently. In several previous studies, ICS compliance was directly evaluated by counting the number of inhalations by means of a mechanical counter attached to inhalation devices<sup>11-15</sup> or compliance was calculated on the basis of unused medicines returned by patients<sup>16</sup>. However, such methods can introduce bias because many patients are aware that their drug use is being monitored during the study, which can influence their compliance. With the use of our method, such bias can be avoided, although our study design was retrospective and has not been validated. Moreover, the study period for assessing compliance was long term (6 months), and the questionnaire survey was performed independently by the patients' pharmacists, thereby re-

**Table 1** Patient background

numbers of patients	610
age (means + SD, years)	57.5 + / -17.1
sex (male/female)	305/300
asthma duration (means + SD, years)	13.4 + / -12.9
PA (%)	19.7
smoking (non / ex / current, %)	40.0 / 33.4 / 15.4

PA : presence of asthma attacks during the two weeks prior to answering the questionnaire

**Table 2** Results of questionnaires in VAS scale

simplicity of the regimen (inhaled)	8.18 + / -2.26
simplicity of the regimen (oral)	7.99 + / -2.27
SA of patient asthma condition	7.39 + / -2.57
satisfaction in daily life	6.89 + / -2.60
USD between CT and RL for asthma	9.39 + / -1.97
desire to cure disease	9.55 + / -1.13
relationship between patients and their physicians	8.17 + / -2.33
SU of inhaled medicine use	8.85 + / -2.12
SU of oral medicine use	8.70 + / -2.77

VAS : visual analog scale, SA : self-assessment, CT : controller, RL : reliever, SU : self-rated understanding, SUD : self-rated understanding of the difference

**Table 3** Each drug compliance

ICS compliance	8.11 + / -2.36 (N = 486)
OSRT compliance	8.50 + / -2.15*, # (N = 293)
anti-allergic drug compliance	7.99 + / -2.23 (N = 188)

ICS : inhaled corticosteroid, OSRT : oral sustained-released theophylline,

\* :  $P < 0.05$  vs. ICS compliance,

# :  $P < 0.05$  vs. anti-allergic drug compliance

ducing bias caused by physicians requesting their patients to respond to the questionnaire. Furthermore, our method is similar to the method in a previous report<sup>9</sup> although medical system is different each other. These facts support the validity of our methods. However, our method of evaluation for compliance of inhaled drugs might be problematic. Because it is usual that some inhaled drugs contain more than expressed doses, the actual compliance will be underestimated.

ICS compliance in this study was somewhat higher than that of previous reports<sup>9, 11-16</sup>. However, our results seem to be valid, because our indicator for compliance was an index derived by dividing the actual quantity of medicines brought back home by the patient by the estimated total quantity of medicines prescribed. It was reasonable that OSRT compliance was higher than ICS compliance, because the previous report, in which drug

**Table 4-a** ICS compliance vs. 9 autonomous variables

	RC	SE	SRC	t value	p value
intercept	-2.973	4.003	-2.973	-0.743	.4603
simplicity of the regimen (inhaled)	.148	.119	.130	1.245	.2176
SU of inhaled medicine usage	.040	.128	.033	.313	.7556
OSRT compliance	.711	.142	.531	4.997	<.0001
anti-allergic drug compliance	.009	.104	.009	.086	.9318
SUD between CT and RL for asthma	-.129	.126	-.101	-1.021	.3107
SA of patient asthma condition	-.056	.112	-.055	-.498	.6202
satisfaction in daily life	.028	.105	.030	.265	.7915
desire to cure disease	.323	.334	.096	.967	.3370
Pt/physician relationship	.128	.107	.123	1.190	.2383

ICS : inhaled corticosteroid, SU : self-rated understanding, OSRT : oral sustained-released theophylline, SUD : self-rated understanding of the difference, CT : controller, RL : reliever, SA : self-assessment, Pt : patient, RC : regression coefficient, SE : standard error, SRC : standardized regression coefficient

**Table 4-b** OSRT compliance vs. 9 autonomous variables

	RC	SE	SRC	t value	p value
intercept	4.142	2.838	4.142	1.460	.1491
simplicity of the regimen (oral)	.289	.150	.191	1.923	.0587
SRof oral medicine usage	.020	.081	.025	.247	.8058
ICS compliance	.402	.069	.568	5.796	<.0001
anti-allergic drug compliance	.089	.074	.117	1.205	.2324
SUD between CT and RL for asthma	.148	.087	.163	1.702	.0934
SA of patient asthma condition	.114	.075	.158	1.515	.1344
satisfaction in daily life	-.032	.072	-.049	-.437	.6633
desire to cure disease	-.331	.231	-.138	-1.435	.1561
Pt/physician relationship	-.101	.077	-.137	-1.309	.1950

OSRT : oral sustained-released theophylline, ICS : inhaled corticosteroid, SU : self-rated understanding, SUD : self-rated understanding of the difference, CT : controller, RL : reliever, SA : self-assessment, Pt : patient, RC : regression coefficient, SE : standard error, SRC : standardized regression coefficient

**Table 4-c** Anti-allergic drug compliance vs. 9 autonomous variables

	RC	SE	SRC	t value	p value
intercept	6.965	4.635	6.965	1.503	.1376
simplicity of the regimen (inhaled)	-.247	.250	-.124	-.986	.3279
SU of oral medicine usage	.047	.132	.044	.353	.7251
ICS compliance	-.036	.139	-.039	-.261	.7947
OSRT compliance	.238	.198	.181	1.205	.2324
SUD between CT and RL for asthma	.003	.145	.003	.023	.9815
SA of patient asthma condition	-.181	.123	-.190	-1.471	.1460
satisfaction in daily life	.028	.119	.033	.236	.8138
desire to cure disease	.128	.382	.040	.335	.7390
Pt/physician relationship	.179	.126	.183	1.414	.1620

ICS : inhaled corticosteroid, SU : self-rated understanding, OSRT : oral sustained-released theophylline, SUD : self-rated understanding of the difference, CT : controller, RL : reliever, SA : self-assessment, Pt : patient, RC : regression coefficient, SE : standard error, SRC : standardized regression coefficient

compliance was evaluated according to pharmaceutical record<sup>9</sup>, revealed same result as this study. In contrast, anti-allergic drug compliance was lower than OSRT compliance and did not differ from ICS compliance. In this study, although leukotriene receptor antagonists

were included in anti-allergic drug and could not be differentiated, other anti-allergic drugs reveal no bronchodilatory effects. Considering those results, our results suggest that drug compliance in asthma patients partly depends on the main pharmacological effect of

the drug used, i.e., bronchodilatation. A recent report, in which inhaled long-acting beta 2-agonists were found to promote ICS compliance<sup>17</sup>, confirmed our assumption. It is thought that the bronchodilatory effect of various types of drugs used for asthma should be brought to the attention in an analysis of drug compliance in asthma management.

The variables assessed on the VAS scale have been reported to be related to drug compliance and asthma control<sup>2</sup>. However, multivariate analysis showed that none of the study variables except ICS and OSRT compliance were significantly related to drug compliance. This may be because the subjects of this study regularly attended the outpatient clinic and received unchanged medication, including ICS, for at least for 6 months. It can be assumed that had moderate to severe, but well managed asthma. Moreover, compliance in regularly returning to the outpatient clinic was very good. There was no difference in the self-rated understanding of oral drugs usage and that of inhaled drugs usage, consistent with the findings of Bosley et al<sup>18</sup>. However, further investigations are required before these results can be extrapolated to all types of asthma patients, because our subjects were limited to users of ICSs.

In summary, our results might suggest that OSRT could improve patient's compliance to drug therapy through its bronchodilatory effect, thus resulting in better compliance to ICS. If this were the case, OSRT would play an important role in asthma management.

## References

1. Cramwens JA, Spilker B. Patients compliance in medical practice and clinical trials. Raven Press, New York, 1991.
2. Griffith S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 114-116.
3. Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, Allegra L, Fasoli A. Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 794-802.
4. Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, et al. Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 500-506.
5. Guidelines for the management of asthma: a summary. British Thoracic Society and others. *BMJ* 1993; 306: 776-782.
6. National Asthma Education and Prevention Program. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Update on Selected Topics 2002". National Institute of Health. 2002.
7. Makino S, Furusho K, Miyamoto T, Ohta K. Asthma Prevention and Management Guidelines. 1998, Japan (JGL): English version. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 1-78.
8. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542-550.
9. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1349-1352.
10. Price DD, McGrath PA, Raffi A, Bruckingham B. The validation of the visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45-56.
11. Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 150-154.
12. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1810-1817.
13. Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med* 1994; 88: 31-35.
14. Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallack RL. An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. dosing of inhaled beclomethasone. *Chest* 1992; 102: 1342-1346.
15. van der Palen J, Klein JJ, Rovers MM. Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following a self-management programme in adult asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 652-657.
16. van Grunsven PM, van Schayck CP, van Herwaarden CL, Akkermans RP, van Weel C. Compliance during long-term treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the Detection, Intervention, and Monitoring Program of COPD and Asthma (DIMCA). *J Asthma* 2000; 37: 225-234.
17. van der Woude HJ, Aalbers R. Compliance with inhaled glucocorticoids and concomitant use of long-acting beta 2 agonists. *Respir Med* 2001; 95: 404-407.
18. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899-904.

## Abbreviations

ICS: inhaled corticosteroid, OSRT: oral sustained-released theophylline, VAS: visual analog scale, BDP: beclomethasone dipropionate

## 神経芽腫マス・スクリーニング—過去と現在

—日本のマス・スクリーニングが示したもの—

澤田 淳\*

Tadashi Sawada

細井 創

Hajime Hosoi

家原知子\*\*

Tomoko Iehara

杉本 徹

Tohru Sugimoto

松本良文

Yoshifumi Matsumoto

### はじめに

1971年、日本で小児悪性固形腫瘍への関心が乏しかったころ、米国ではEvansらCCSGA (Children's Cancer Study Group A) により小児がんの中で最も多く、予後不良な神経芽腫 (neuroblastoma: NB) 246例の2年生存率は年齢と病期に強く依存していると報告された<sup>1)</sup>。全例の2年生存率は32% (79/246例) で、1歳未満の生存例は74% (51/69)、1~2歳26% (12/47)、2歳以後12% (16/130)であった。1歳未満の発見例が全体の25%にすぎず、2歳以後に発見される例が53% (130例)もあった。病期ではI, II, IVsは良好、III, VIは不良であった。年齢が増し、病期が進行すると予後不良となった。早期発見の必要性が示された。一方、1966年には『Pediatr Clin North Am』の総説で、NBはカテコラミン産生腫瘍で尿中のカテコラミン (CA) の代謝産物であるVMA (vanillylmandelic acid) やHVA (homovanillic acid) の測定が診断に有用であると述べられていた。当時の日本とは雲泥の差があった。CCSGAでは多数例で統一プロトコールによる治療など、羨ましいことであった。しかし、「早期発見で治る」を目標に診断からスクリーニングへと進

行した。

### I. マス・スクリーニングへの道<sup>2)</sup>

骨痛、貧血、持続発熱、脾腫の幼児の骨髄から異常細胞がみつかり、臨床的にNBを疑った例の剖検で脾腫は腫瘍で、組織診断で確定した例に出会った (1965年)。この例を契機に尿中CAや代謝産物の測定に取りかかった。Gitlowらがpheochromocytomaの診断に用いたVMA比色判定量法の検討から、尿中VMAだけでもNBを疑うことができることがわかった<sup>3)</sup>。さらに、CAや代謝産物を測定し、尿でNBの診断ができたが、測定は煩雑で時間がかかり、早期発見にはつながらなかった。比色半定量法を改良し、数分でVMAの増加を濾紙上で肉眼で判定できるVMA spot testを開発した。この方法では診察しなくても尿だけで疑うことができ、早期発見に利用できた。

### II. VMA spot testによるスクリーニング開始

1972年、京都市内保健所での3歳児検診受診時に試行し、1例を発見したが遅かった。1974年、6か月乳児を対象に尿添加濾紙郵送法でスクリーニングを開始した。1/1.5~2万人の頻度で5例の早期例を発見し良好な予後が期待された。「このスクリーニングシステムでNBを発見できる」ことがわかった<sup>4)</sup>。その後、いくつかの地域でスクリーニ

\* 京都第二赤十字病院

〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上春帯町  
355-5)

TEL 075-231-5171 FAX 075-256-3451

E-mail: prsawada@koto.kpu-m.ac.jp

\*\* 京都府立医科大学小児科

ングが開始された。

### III. 6か月の選択理由

1) 臨床 NB 例の年齢分布には 1 歳未満の大きなピークと 3 歳ごろの小さいピークがあった (米国, オランダ, デンマークでも同じ)。

2) *in situ* neuroblastoma (1963) が乳児期早期には高い頻度であり, 大部分 (?) が消失するので, その発見を避けるため。

3) 1 歳までに治療を開始したい。

4) 6 か月にスクリーニングを受け NB を疑い, 確定診断に至ると 1 歳近くになると予想した。

以上のことから 6 か月を選択した。代謝異常スクリーニングで有名な故ガスリー教授が「興味をもっている」のあと, 「なぜ, 6 か月か?」が最初の質問であった。

### IV. 国レベルの実施へ

1983 年, NB マス・スクリーニングの評価のために厚生省助成研究班ができ, その結果から 1985

年に VMA spot test による 6 か月乳児のスクリーニングが全国実施となった。乳児の家庭, 保健所, 検査機関と病院の連携でマス・スクリーニングが行われた (詳細は省略)。

### V. HPLC による VMA/HVA 定量スクリーニング法への変更<sup>5)</sup>

VMA spot test の発見感度 (sensitivity) は 77.2% であるために約 23% の NB が見落とされることから, 精度向上のために 1988 年から高速液体クロマトグラフィー (HPLC: high performance liquid chromatography) による VMA, HVA 定量法へと徐々に変わった。その感度は VMA 84.2%, HVA 88.2% で, VMA+HVA 併用で 96.1% と良好であった。HPLC スクリーニング実施から 16 年を経過し, 6 か月スクリーニング発見例は増加し (1/5000~6000 人), 予後良好であることをはじめ, 分子生物学的特徴や組織像と予後の関連など, 多くのことが明瞭となった。

この間の海外の関心も高く, カナダ・ケベック・米国・ミネソタ, 英国・ニューカッスル, ドイツ・

表 1 神経芽腫スクリーニング受診者・年度別発生数および頻度

対象者数 (出生数)	受診者数	受診年	NB 例	頻度	
1976-1983	—	—	27	—	
1984	1,469,923	124,870	8.5%	24	1/5,203
1985	1,425,043	834,536	58.6%	56	1/14,902
1986	1,374,666	997,643	72.6%	66	1/15,116
1987	1,332,491	1,024,841	76.9%	79	1/12,973
1988	1,314,006	1,036,740	78.9%	112	1/9,257
1989	1,246,802	1,033,535	82.9%	105	1/9,843
1990	1,214,600	1,023,005	84.2%	158 (653)	1/6,475
1991	1,223,245	1,026,741	83.9%	132 (189)	1/7,778
1992	1,208,989	1,049,905	86.8%	136 (194)	1/7,720
1993	1,206,219	1,042,578	86.4%	173 (202)	1/6,026
1994	1,238,328	1,046,953	84.5%	173 (208)	1/6,052
1995	1,187,067	1,043,490	87.9%	172 (194)	1/6,067
1996	1,206,253	1,030,179	85.4%	191 (232)	1/5,394
1997	1,191,359	1,037,043	87.0%	173 (252)	1/5,994
1998	1,202,858	1,042,238	86.6%	170 (206)	1/6,130
1999	1,177,421	1,038,040	88.2%	143 (202)	1/5,139
2000	1,190,337	1,020,815	85.8%	166 (201)	1/5,079
合計	20,219,270	16,453,152	81.37%	2,257	

1985: VMA spot test で全国的にはじまる。

( ) は厚生省発表

1988: HPLC に変更開始。1991: 全国的に HPLC となる。

表2 年齢別神経芽腫

	小児数 (15歳以下)	<1	1 ≤ <2	2 ≤ <4	4 ≤ <7	7 ≤	?
1980	27,507,078	35	31	29	19	12	8
1981	27,603,000	25	26	29	17	12	13
1982	27,254,000	37	22	33	28	13	3
1983	26,907,000	48	29	38	25	11	1
1984	26,504,000	55	27	27	18	11	
1985	26,033,218	58	23	31	21	12	
1986	25,434,000	74	19	36	23	13	
1987	24,753,000	85	12	24	16	16	
1988	23,985,000	108	29	30	26	5	1
1989	23,201,000	108	19	25	21	5	
1990	22,486,000	114	10	18	17	12	
1991	21,904,000	163	36	28	31	11	
1992	21,364,000	145	29	25	22	9	

シュツットガルト、フランスの一部でも開始され、1989年以後NBマス・スクリーニング国際シンポジウムがすでに7回開催された。

## VI. 日本のマス・スクリーニングの結果 (表1)

スクリーニング開始から2000年までに2257例を発見した<sup>6)</sup>。HPLCの導入で年間160~170例が発見されている。日本の小児慢性特定疾患申請書からみた新発症例が年間320例くらいであることから、約半数のNBがマス・スクリーニングで発見されている。病期は大部分I, II, IVsで、IIIが18%, IVが5%で進行例は少ない。しかし、約半数に転移があり、多くは局所リンパ節であったが、骨転移例もみられた。報告時と5年後の調査で生存率98%, 97%であった。今日、予後因子として重要なN-myc増幅は検査された1737例中33例(1.9%)で、10コピー以上は0.6%であった。「スクリーニング発見例の多くは早期で98%が治る。III, IV期でも治る」、「予後不良例は少なく、強力な治療は不要である」と結論できた。

## VII. 乳児期スクリーニングが示したこと

1) 乳児マス・スクリーニング発見例の予後は良好で、これらの例に対して全国統一乳児NB治療プロトコールを作成し治療の軽減化ができた(治

療プロトコール#9405, #9805, 現在改変中)。進行例でも高率に治癒する。

2) 生物学的な予後因子(N-myc, Trkなど)の不良例はまれである(本号次項参照)。

3) 119例の組織の検討でfavorable histologyが95%で、unfavorable histologyが5%にすぎなかった。Schwann細胞様細胞や線維組織の増生、腫瘍細胞の部分的消失像や腫瘍細胞の分化、線維化傾向がみられた。退縮傾向が多くにみられた<sup>7)</sup>。

4) HPLCマス・スクリーニング実施後、日本小児外科学会悪性腫瘍登録委員会の報告では、スクリーニング発見例を含む1歳未満例は激増したが、1歳以後の例の有意な減少はなかった(表2)。また、病期も同様に早期の例の増加に対応する進行例の有意な減少はなかった。スクリーニングによる発見頻度がVMA spot testで1/1.5~2万人からHPLCでの1/0.5~0.6万人で約3倍増で自然治癒例を含んでいる可能性があった。自然治癒についてはすでに成書にも記載されているが、その機序は不明であるが、幼若乳児にみられる。

5) 自然治癒する例に手術や化学療法などの治療に伴う副作用の出現は、無用なだけでなく、害を及ぼしている。

6) 乳児期マス・スクリーニングの有効性は1998年リヨンでのNBマス・スクリーニング国際シンポジウムで陪審員制度で検討され、6か月マス・スクリーニングに有効性がみられず、死亡例の減少を評価の対象とすべきだと結論された。疫学的に

デザインされたスタディが必要との指摘があった。わが国のスクリーニングは診断から始まり、一斉に全国へ広がった経過から疫学的に有効性を比較・評価することができなかつた。平成10年(1998)度に厚生科学研究「神経芽細胞スクリーニングの評価」、続いて「神経芽腫のマス・スクリーニングプログラムの疫学的評価」の研究が行われた。全国乳児コホートを対象に HPLC によるスクリーニングの受検群と未受検群での神経芽腫死亡を比較した研究では、生後6か月以降の神経芽腫死亡率は受検群で0.234/10万人年、未受検群で0.831/10万人年であり、群間の累積死亡の差は100万人年当たり20~30人で3年間で100人近くが救命されたことになる<sup>8)</sup>。この数字が有効か、否かが話題となった。

### VIII. 海外からの報告—スクリーニングに対する批判

2002年の「N Engl J Med」のカナダ・ケベック-米国・ミネソタ、ドイツ・シュツットガルトの2つの論文<sup>9,10)</sup>で乳児期マス・スクリーニングでは死亡例の減少が認められないと結論した<sup>11,12)</sup>。population-based registryをもとに、前者は薄層クロマトグラフィー法で感度は77%?, 発見頻度1/10200, 後者はHPLC法でそれぞれ68.8%, 1/9095人で、日本の96.0%, 1/5000~6000に比べると感度が悪く、発見頻度の悪いシステムとの比較には問題があると感じているが、原因はわからない。日本のデザイン(研究のつもりで実施したのでなかったが)の無さのために反論ができていない。

### IX. 厚生労働省の対応と現在

上記2論文とわが国の報告をもとに、平成15年5月、厚生労働省が疫学・統計学、外科、病理、行政、マスコミ、医師会などのメンバーによる4回の「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」で文献的検討が行われ、同年7月に「現行の生後6か月時に実施する神経芽細胞腫検査事業は事業による死亡率減少効果の有無

が明確でない一方、自然退縮する例に対して手術などの治療を行うなどの負担をかけており、このまま継続することは難しいと判断される」と結論されたが、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②NBマス・スクリーニングの実施時期の変更など、新たな検査法の検討、評価、③NBによる死亡の減少を目指した、臨床診断と治療に向上のための研究と実施体制の確立、を条件として、いったん休止することが適切で、行政が適切に対応することを望むという報告書を出した<sup>11)</sup>。そして、平成16年度「NBマススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」研究班を立ち上げ、その中の一つに「前向き介入研究—NBの実施時期変更の検討と評価」分担研究班ができ、検討が開始された。

### おわりに

1985年からの6か月乳児を対象として全国的に実施されていたNBマス・スクリーニングが、いったん休止となった。乳児期NBの特徴が明瞭になるなど学問的にはある程度の役割りを果たしたと思っている。しかし、期待した治癒率の増加は自然治癒例の増加によって評価ができず、対象年齢を変えて、より効率的なマス・スクリーニングができるか、考える必要がある。①NBマス・スクリーニングを行うべきか、否か、②実施するとすれば、いつか? その根拠は? を明瞭にする必要がある。一方、研究的には③自然消褪の機序や自然層は、④乳児期NBから幼児期NBへ移行するのか? 別のNBか? などが今後の課題であり、行政的には、⑤NBに関する疫学的調査ができるシステムの確立が必須である。

近い将来に、これらが明らかになることを期待している。

本論文の作成には、厚生労働省科学研究費(子ども家庭総合研究事業)H16-子ども-012の援助を受けたことを記し謝意を表します。

### 文献

- 1) Evans AE, D'Angio JP, Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 27: 374-378, 1971
- 2) 澤田 淳, 今宿晋作, 高田 洋, 他: 神経芽細胞腫の

- 早期発見のための Mass Screening—その system づくりについて. 日本医事新報 2638 : 29-31, 1974
- 3) Gitlow SE, Orstein L, Mendeowitz M, et al : A simplecolorimetric urinary analysis for the diagnosis of pheochromocytoma. Amer J Med 28 : 921, 1960
- 4) Sawada Y, Todo, Fujita K, et al : Mass screening for neuroblastoma in infancy. Am J Dis Child 136 : 710-712, 1982
- 5) Sawada T, Kodama K, Mizuta M, et al : Laboratory techniques and neuroblastoma screening. Lancet 2(8620) : 1134-1135, 1988
- 6) 日本小児がん学会神経芽腫委員会 : 神経芽腫マスキリーニングの全国集計結果—1999 年度とこれまでの集計. 小児がん 40 : 286-298, 2003
- 7) 浜崎 豊, 恒川直樹, 八反田洋一, 他 : 病理組織像からみた乳児神経芽腫の他萎縮病変. 小児がん 35 : 195-200, 1998
- 8) 林 邦彦 : 平成 15 年度厚生労働省科学研究. 分担研究報告書. 神経芽腫マス・スクリーニングの疫学的評価. 2004
- 9) Woods WG, Gao RN, Shuster IJ, et al : Screaming for infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 346 : 1041-1046, 2002
- 10) Schilling FH, et al : The effect of neuroblastoma screening at one-year of age. N Engl J Med 346 : 1047-1053, 2002
- 11) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課 : 「神経芽細胞腫マスキリーニング検査のあり方に関する検討会」報告書, 2004

### 「小児内科」バックナンバー

第34巻	第1号	(2002年1月)	特集	期待される移植・再生医学—現状と展望	(2,600円)
	第2号	(2002年2月)	特集	小児の慢性腎不全—QOLの改革をめざして	(2,600円)
	第3号	(2002年3月)	特集	小児の薬物療法—現況と展望	(2,600円)
	第4号	(2002年4月)	特集	境界領域 Q & A	(3,150円)
	第5号	(2002年5月)	特集	てんかん1—診断治療の進歩	(3,000円)
	第6号	(2002年6月)	特集	てんかん2—症例で学ぶてんかん診療の実際	(3,000円)
	第7号	(2002年7月)	特集	小児の腹痛—基礎臨床能力の再評価	(2,600円)
	第8号	(2002年8月)	特集	小児科医が担うヘルスプロモーション	(2,600円)
	第9号	(2002年9月)	特集	こども虐待—診断と初期対応	(2,600円)
	第10号	(2002年10月)	特集	小児の感染症の現況	(2,600円)
	第11号	(2002年11月)	特集	小児糖尿病 UPDATE	(2,600円)
	増刊号	(2002年11月)	特集	小児疾患診療のための病態生理 1	(13,650円)
	第12号	(2002年12月)	特集	小児疾患とアポトーシス	(2,600円)
第35巻	第1号	(2003年1月)	特集	発熱—診かた・考え方	(2,600円)
	第2号	(2003年2月)	特集	けいれん, 意識障害ハンドブック	(3,360円)
	第3号	(2003年3月)	特集	成長障害の診かたと対応	(2,600円)
	第4号	(2003年4月)	特集	アトピー性疾患	(4,600円)
	第5号	(2003年5月)	特集	血尿・蛋白尿	(2,600円)
	第6号	(2003年6月)	特集	症例に学ぶ小児の貧血	(2,600円)
	増刊号	(2003年6月)	特集	小児疾患診療のための病態生理 2	(13,650円)
	第7号	(2003年7月)	特集	嘔吐, 下痢, 脱水, 症例から学ぶ	(2,600円)
	第8号	(2003年8月)	特集	小児の疼痛コントロール	(2,600円)
	第9号	(2003年9月)	特集	川崎病 Q & A	(4,600円)
	第10号	(2003年10月)	特集	インフルエンザ	(2,600円)
	第11号	(2003年11月)	特集	水・電解質異常症	(2,600円)

上記のご注文, 在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は税込価格です。

文栄社 〒113-0033 東京都文京区本郷3-40-3 トーセイビル TEL 03-3814-8541 FAX 03-3816-0415  
URL : <http://www.bunneisya.co.jp>

## 【ダイジェスト】

# 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成果と問題点

## — マス休止にあたり、文献的考察 —

Evaluation of Mass Screening for Neuroblastoma- A review of literatures at the moment of the suspension

細井 創<sup>1)</sup> 家原知子<sup>1)</sup> 松本良文<sup>1)</sup> 杉本 徹<sup>1)</sup> 澤田 淳<sup>2)</sup>

Hajime Hosoi, Tomoko Iehara, Yoshifumi Matsumoto, Tohru Sugimoto, Tadashi Sawada

京都府立医科大学小児科学教室<sup>1)</sup> 京都第二赤十字病院院長<sup>2)</sup>

Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hosopital

### 要 旨

1985年から日本では国の事業として、神経芽細胞腫の早期発見・予後改善を目標として、6か月乳児を対象に尿中VMA, HVAをマーカーにマス・スクリーニングが実施されてきたが、この度2004年度から休止されることが決定された。18年間の集計から得られた結果から明確になったことと今後の問題点について文献的に検討した。

- 1) マス・スクリーニングの実施により早期発見例が増加し、長期生存率は極めて良好である。
- 2) わが国ではマス・スクリーニング発見例の増加により、神経芽細胞腫の頻度が増加した。乳児神経芽細胞腫例の発見により、幼児期以降の神経芽細胞腫例数および進行期例の著明な減少は現在のところ見られていない。
- 3) 死亡率の低下があるかの評価にはHPLC法でのスクリーニングを受けた児が幼児となってからの評価を行う必要がある。
- 4) カナダ、ドイツでは、それぞれ6か月と1歳でマス・スクリーニングを行い、有効性に否定的な報告がされた (New Engl J Med 2002) が、方法、精度がわが国と異なる。
- 5) マス・スクリーニング発見例で無治療観察の82例の中で、17例に腫瘍消失がみられた。しかし、近年、観察中・後に転移再発例の報告がある。
- 6) マス・スクリーニング発見例で神経芽細胞腫の生物学的予後不良因子であるN-myc増幅例は、1.9%であり、死亡率は42%と乳児例としては極めて予後不良である。
- 7) 8歳までの追試観察で、マス・スクリーニング受検群の死亡率は、年間10万人当たり0.256、非受検群の死亡率は、0.530と約半分まで有意に低下した。

わが国で始まった神経芽細胞腫マス・スクリーニングについて、今後、わが国でもその有効性について、科学的、論理的な方法で、世界的に評価されるような検討が行われることが望まれる。

Key Words : 神経芽細胞腫スクリーニング、予後、死亡率、有効性評価

### 1. はじめに

本稿内容を平成15年7月4日、第10回日本がん検診・診断学会総会のダイジェストで発表後、同月30日、厚生労働省「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」は平成16年度からの神経芽細胞腫マス・スクリーニングの休止を

決定した。その条件として、①神経芽細胞腫の罹患と死亡の正確な把握、②検査の実施時期変更の検討、③治療成績を改善するための研究の推進と治療体制の確立、を今後行っていくこととした。本稿では、世界に先駆け、国の事業として18年間行われてきたわが国の神経芽細胞腫マス・スクリーニングの成

果と問題点について文献的に考察する。

## 2. 神経芽腫マス・スクリーニングの歴史

神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、6か月乳児を対象として1974年に京都で始まり<sup>1)</sup>、1985年から全国的に実施され、対象者の約90%が受検するまでになった<sup>2)</sup>。マス・スクリーニング発見例の5年生存率は98%と極めて良好である<sup>3)</sup>。マス・スクリーニング発見例には非マス・スクリーニング発見例と比較して以下のような特徴がある。1)早期例の比率が高い。2)予後良好である。3)腫瘍の生物学的特性に予後不良因子が少ない<sup>3)</sup>。

そこで、乳児神経芽細胞腫例の治療軽減を目的に、全国统一治療プロトコルによるランダマイズスタディが1994年より実施され、従来、術後化学療法が施行されていたStage 1~3 (1993年に決められた国際病期分類-INSS)に化学療法が不要であることを明らかにした<sup>4)</sup>。また、スクリーニングの時期を遅らせることで、治療介入が不要かもしれない例の検出数を減らせないかとの観点から、札幌市、京都府、横浜市、埼玉県、東京都、宮城県、新潟県、香川県において1歳以上を対象とした2次スクリーニングが行われてきた。

## 3. 神経芽細胞腫マス・スクリーニング発見例の病期と予後

表1に2002年11月現在の神経芽細胞腫マス・スクリーニング発見例数の内訳を示す。HPLC導入後の1989年以降、受検者は増し、発見頻度も増加して、毎年150例前後が登録されてきた<sup>5)</sup>。図1に示すとおり、わが国の神経芽細胞腫患者数の増加とマス・スクリーニング発見例数の増加はほぼ並行している<sup>6)</sup>。図2の年齢別、人口対100万人比でみると、神経芽細胞腫患者の増加の内訳は1歳未満例の増加

表1. 年度別のMS発見例数

(平成14年11月)

発見年度	発見数	発見年度	発見数
1976	1	1989	105
1977	1	1990	158
1978	1	1991	132
1979	1	1992	136
1980	2	1993	173
1981	2	1994	173
1982	8	1995	172
1983	11	1996	191
1984	24	1997	173
1985	56	1998	170
1986	66	1999	144
1987	79	2000	166
1988	112		
合計	2257		

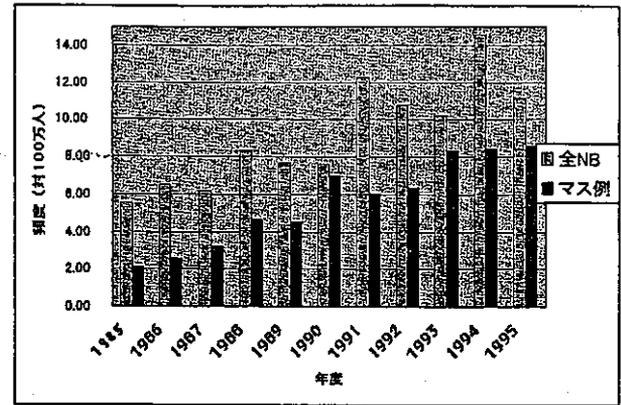


図1. MS開始後の神経芽腫患者頻度(年次別)

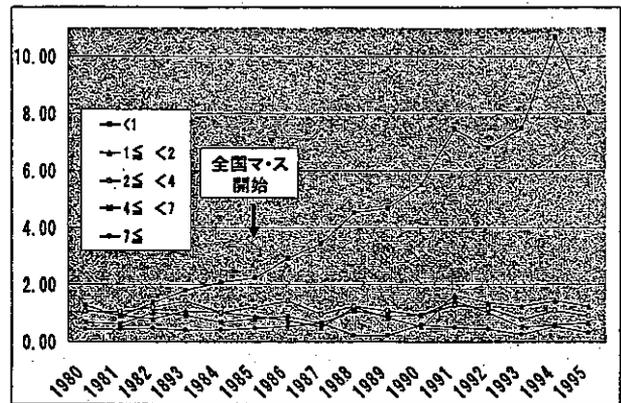


図2. MS開始後の神経芽腫患者数の推移(年齢別・対100万人)

であることは明らかである<sup>7)</sup>。

表2に示すとおり、発見例の病期は予後不良のStage IV (INSSの決定以前に用いられた病期分類)は5%に過ぎず、予後良好のStage I, II, IVsが76%の大多数を占める<sup>8)</sup>。

発見例の予後は、表3に示すとおり、生存率が98%と極めて良好で、死亡例は2%過ぎないが、その原因として治療関連死およびMDS・二次癌が半数以上を占めた<sup>9)</sup>ことが、神経芽細胞腫マス・スクリーニングに対する批判の「根拠」の一つとなった。

表2. MS発見例の病期

(平成14年11月)

I	901 (40%)
II	669 (30%)
IVS	145 (6%)
III	400 (18%)
IVA	53 (2%)
IVB	61 (3%)
不明	5 (0.2%)
記載なし	23 (1%)
合計	2257

$$I + II + IVS = 1715 (76\%)$$

表3. MS発見例の予後

		(平成14年11月)	
生存		1948	(98%)
死亡		33	(2%)
	腫瘍死	9	
	治療関連死	16	
	MDS発症	2	
	2次癌	1	
	他の死因	3	
	不明	2	
不明		23	
記載なし		253	

#### 4. 神経芽細胞腫マス・スクリーニングへの批判とその検証の試み

以上に述べたように、1) マス・スクリーニング発見例の増加により、神経芽腫の頻度が増加したが、2) 乳児例の増加に対応した幼児期以降例の減少がない。また、3) 早期例(病期I, II, IVs)の増加に対応した進行例の減少がない、らの結果から神経芽腫マス・スクリーニングの有効性に対して疑問を投げかける声があがった。複数の施設で神経芽腫マス・スクリーニング発見例を無治療自然経過観察する試みがなされた。日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告によると、16施設が計82例(累積マス発見例2989例の4%)を無治療経過観察したが、死亡例は1例も認めなかったという<sup>9)</sup>。内訳は、腫瘍が消失した例が17例(20.7%)、腫瘍があるままで経過観察中が43例(52.5%)と大多数を占めるが、経過観察中に腫瘍を摘出した例が20例(24.4%)あった。その理由としては、腫瘍が増大したため、マーカーが上昇したため、家族の希望などがあげられている<sup>9)</sup>。マス・スクリーニングで発見後、無治療観察を行う患者の条件は施設でまちまちであったが、発見例で病期I, IIが77例(91%)、腫瘍径5cm未満が82例全例(100%)、尿マーカー50  $\mu$ g/mgCre以下が73例(89%)であった<sup>9)</sup>。

海外では、検診を実施する地区としない地区を比較する研究がカナダとドイツで行われ、ともに検診を実施した地区での死亡率の減少を認めない(神経芽腫マス・スクリーニングの有効性認めない)との報告がなされた<sup>10)</sup>。

ただし、わが国におけるデータと比較すると3者には以下のような相違がある。

1) カナダの検診は、スクリーニング法が低感度の薄層クロマトグラフィー(TLC)法によるもので、実際その発見頻度は生後6か月時で1/12,952とわが国の1/5,000-1/7,000に比し、ほぼ1/2の低感度であり、偽陰性(見逃し)率も1/7,341と高い<sup>10)</sup>。高感度の

HPLC法に変更後マス・スクリーニングの有効性が確認された札幌市においてもTLC法で実施していた1981年~84年では効果は確認できなかった<sup>11)</sup>という。

2) ドイツではわが国と同様HPLC法を用いてスタディが行われた。日本とはスクリーニング時期が異なるが、1歳児の発見率は1/9,095とやはり比較的 low 感度である。ところが偽陰性率は3.7/10万と驚異的な高特異性を示している<sup>12)</sup>。同じ検査法を用いているにもかかわらずこのような大きな違いがある理由について、神経芽腫マス・スクリーニング創始者の澤田はドイツのスタディ責任者であるShillingに問い合わせたが、不明との返事であったという<sup>12)</sup>。また、西らは、本スタディでは、旧東独地域を含む、登録による症例把握が不完全なために見かけ上、発生率・死亡率の低い集団を対照集団としたことが、スクリーニング無効の結果が導き出された原因と考察している<sup>10)</sup>。

偽陰性率だけを取り上げても、カナダ・ドイツ・日本の間では相違があるが、このようにスクリーニングの検査法自体も異なる海外の「神経芽細胞腫マス・スクリーニング無効」の報告は、米国の著名雑誌(New England Journal of Medicine)に掲載された前向き介入研究であったという点で、わが国のマス・スクリーニング休止に大きく影響を及ぼすこととなった。

#### 5. 無治療経過観察中・終了後再発例とN-myc増幅例

最近、無治療経過観察中あるいは終了後に遠隔転移再発した例が班研究報告会や学会で報告された。1例は聖マリアンナ医科大学から、2例は日本大学小児科からで、後者の2例は、腫瘍が一旦消失後4歳で骨・骨髄転移再発した例と経過観察中止後2歳で左副腎・骨・骨髄再発した例として平成15年の日本小児科学会で発表された<sup>13)</sup>。これらの症例は無治療観察例のため、初発時腫瘍のN-myc増幅の有無は不明である。

日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告(家原集計)によれば、平成13年度までのマス・スクリーニング発見例についての平成14年11月現在1871例の集計結果では、N-myc増幅なし例は1704例、増幅あり例は33例(1.9%)であった<sup>9)</sup>。乳児神経芽腫プロトコルスタディにおいても、N-myc増幅は乳児神経芽腫の強力な予後不良因子(死亡率42%;これは1歳以上のN-myc増幅例と比較すると予後良好である)であるという<sup>14)</sup>。マス・スクリーニングで発見され

るN-myc増幅早期病期例や自然退縮後再発可能性例は少数という理由からマス・スクリーニングとしては無視できるのか、また、それら症例が、マス・スクリーニング休止後の神経芽腫全体の死亡率に影響を及ぼしうるか今後検討が必要である。

6. 年齢別神経芽腫死亡率の経年変化

図3は厚生労働科学研究による年齢階級別神経芽腫死亡率の経年変化を示すグラフである<sup>14)</sup>。4歳以下、とくに1~4歳での死亡率の低下(太線グラフ)が明らかである。それに対して、難治・進行例の多い5~9歳及び10~14歳での死亡率の低下は明らかではない。これは「神経芽腫マス・スクリーニング無効」論の大きな根拠となった。

ただし、先の西は、集団内のHPLCスクリーニング受検者の割合が増加するにつれて死亡率の減少が

明らかになる、として、わが国で定性法(VMA spot test)からHPLC法への切り替えが進んだ1988年から1992年以降の受検例で死亡率が低下するはずと主張している<sup>10)</sup>。すなわち、5歳以上の集団の死亡率は、HPLC法受検者の割合がほぼ100%となる1992年時に生後6か月の受検者が、5歳となる1997年以降に低下し始めるというのである。実際、先のグラフでは1997年以降5~9歳の死亡率の低下傾向が見られる。

一方、4歳以下で死亡率が減少したのは、近年の治療法の進歩が貢献しているとの推論がある。この推論を裏付けるためには、なぜ5歳以上の患児はその恩恵に預からなかったのかを説明する必要がある。また、今後、神経芽腫マス・スクリーニングの休止に伴い、死亡率の上昇が始まるのか、慎重な観察あるいは前向き研究が必要である。

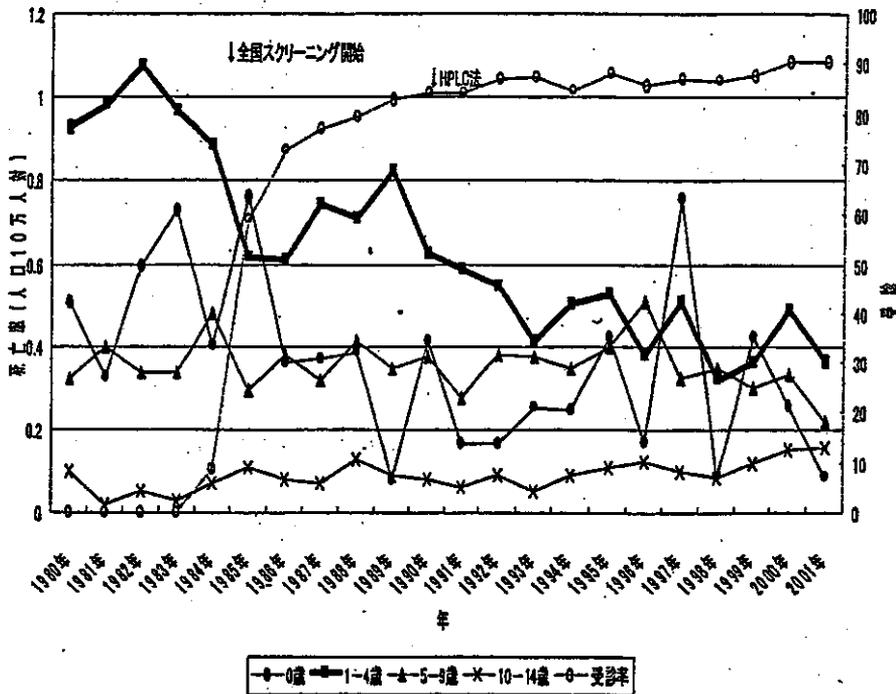


図3. 年齢階級別神経芽細胞腫死亡率の経年変化(厚生労働科学研究)  
(ただし、受診率は年度) 月本ら:1994, 久繁ら:1995-1993, 林ら:2000-2001

7. 死亡率減少効果に関するわが国の研究

検診の実施地区における受検者と未受検者との比較が5件行われ、すべて受検者における死亡率の低下傾向を示したが、統計的に有意な低下を示したのでは、厚生労働省研究班(久繁班)の25都道府県における後向きと前向きの2件であった<sup>14)</sup>。

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件のうち5件で、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(VMA spot test)の時

期よりも定量法(HPLC)の時期でその傾向が大きかったという。このうち統計的に有意な死亡率の低下を示したのは札幌市(Nishi)と7府県市の地域がん登録による報告(味木)の2件であった<sup>14)</sup>。

検診の実施地区と対照地区との比較を行った研究は、先述のごとく、カナダとドイツで行われたが、すでに全国的にスクリーニングが始まっていたわが国では行われなかった。マス・スクリーニングが休止された今こそ、わが国でもこのような研究(検証)がなされるときと言えるかもしれない。

## 8. 仮説、神経芽細胞腫の生物学的分類

図4に神経芽腫の臨床像の多様性から推察した生物学的特性とマス・スクリーニングとの関係(仮説)を示す。6ヶ月マスにおいて発見しなければ進行神経芽腫となっていた例(3型)がどれほどあったのか(マス休止以前と以後を比較する後向き研究)、また実施時期を(例えば1歳6ヶ月に)遅らせることでどれほど自然退縮例(1型)の検出を減らし、6ヶ月マスでは検出できなかった潜在的進行例(2型)を検出できるのか(実施地区と対照地区を比較する前

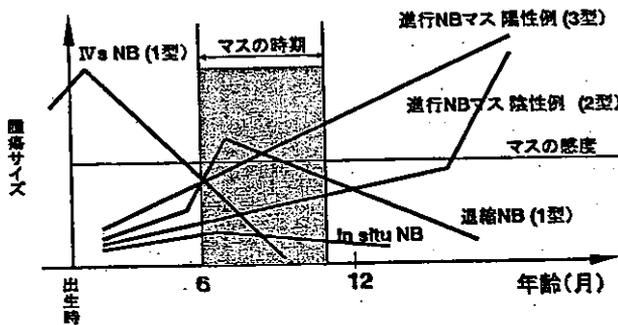


図4. 神経芽腫(NB)の臨床像の多様性

向き研究)をわが国で検討していく必要がある。

## 9. まとめ

1. マス・スクリーニングの実施により早期発見例が増加し、長期生存率は98%と良好であった。
2. わが国ではマス・スクリーニング発見例の増加により、神経芽細胞腫の頻度が増加した。乳児神経芽細胞腫例の発見により、幼児期以降の神経芽細胞腫例数および進行期例の著明な減少は現在のところ見られていない。
3. 死亡率の低下があるかの評価にはHPLC法でのスクリーニングを受けた児が幼児となつてからの評価を行う必要がある。
4. カナダ、ドイツでは、それぞれ6か月と1歳でマス・スクリーニングを行い、有効性に否定的な報告がされた(New Engl J Med 2002)が、方法、精度がわが国と異なる。
5. 日本小児がん学会神経芽腫委員会の報告によると、マス・スクリーニング発見例で無治療観察(病期IまたはII、腫瘍径5cm未満、および尿中VMAとHVA $50 \mu\text{g}/\text{mg Cre}$ 以下)の82例の中で、17例(20.7%)に腫瘍消失がみられた。しかし、観察中に転移再発が複数例にみられた。
6. マス・スクリーニング発見例で神経芽細胞腫の生物学的予後不良因子であるN-myc増幅例は、1.9%であり、死亡率は42%と乳児例としては極

めて予後不良であるが、1歳以上のN-myc増幅例と比較するとやや良好であるかもしれない。

7. 8歳までの追試観察で、マス・スクリーニング受検群の死亡率は、年間10万人当たり0.256、非受検群の死亡率は、0.530と約半分で有意に低下した(最終解析中)<sup>14,15)</sup>。

8. 以上の結果から、乳児マス・スクリーニングで発見される神経芽細胞腫には、自然退縮例が含まれることが予想される。マス・スクリーニング実施時期を生後18か月に遅らせることも一考である。

## 10. おわりに

1974年に京都で始まり、1985年から全国的に実施され、ほぼ18年間行われてきた神経芽細胞腫マス・スクリーニングは、2003年度をもって休止されることが決定した。この間、マスコミを巻き込んで種々の議論があったが、それらは概ねスクリーニングに懐疑的、批判的なものが主流であった。自然退縮例は話題になつても、無治療観察後再発例は取り上げられることはないという一面もあった。小児がん学会、小児科学会、小児外科学会など学会レベルでも活発な論議がなされてきたが、休止が決定された現在は、マス・スクリーニングに否定的で、続行に異議を唱えてきた立場の者も含め、突然の休止にむしろ異議を唱え、何らかの形で続行を主張する医師、研究者が体勢を占めるのは興味深い。わが国で始まった神経芽細胞腫マス・スクリーニングについて、今後、わが国でもその有効性について、科学的、論理的な方法で、世界的に評価されるような検討が行われることが望まれる。

## 【文 献】

- 1) Sawada T, Todo S, Fujita K et al: Mass screening for neuroblastoma in infancy. Am J Dis Child 1982, 136: 710-712.
- 2) Sawada T, Kodama K, Mizuta M et al: Laboratory Techniques and Neuroblastoma Screening. Lancet 8260ii; 1134, 1988
- 3) 日本小児がん学会神経芽腫委員会: 神経芽腫マススクリーニングの全国集計結果. 小児がん 2003, 40: 286-298)
- 4) 家原知子, 杉本 徹, 水田祥代, 他: 乳児神経芽腫における治療の軽減. 小児外科 2001, 33: 1221-1227.
- 5) 日本小児がん学会平成10-13年度神経芽腫委