

- [67] S. Poliak, L. Gollan, R. Martinez, A. Custer, S. Einheber, J.L. Salzer, J.S. Trimmer, P. Shrager, E. Peles, Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K⁺ channels, *Neuron* 24 (1999) 1037–1047.
- [68] O. Valdenaire, J.G. Richards, R.L. Faull, X.C.E. Schweizer, new member of the endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase family, is preferentially expressed in the CNS, *Brain Res. Mol. Brain Res.* 64 (1999) 211–221.
- [69] P.T. Lin, J.G. Gleeson, J.C. Corbo, L. Flanagan, C.A. Walsh, DCAMKL1 encodes a protein kinase with homology to doublecortin that regulates microtubule polymerization, *J. Neurosci.* 20 (2000) 9152–9161.
- [70] X. Wang, M. Kibschull, M.M. Laue, B. Lichte, E. Petrasch-Parwez, M.W. Kilimann, Aczonin, a 550-kD putative scaffolding protein of presynaptic active zones, shares homology regions with Rim and Bassoon and binds profilin, *J. Cell Biol.* 147 (1999) 151–162.



Web-based delivery of medical multimedia contents using an MPEG-4 system

Tomoko Yamakawa, Shin-ichi Toyabe*, Pengyu Cao, Kouhei Akazawa

Division of Information Science and Biostatistics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-754 Asahimachi, Niigata 951-8520, Japan

Received 13 March 2004; accepted 13 March 2004

KEYWORDS

MPEG-4;
Video encoding;
Internet

Summary Moving picture expert group compression standard version 4 (MPEG-4) is a standard for video coding aimed at multimedia applications. MPEG-4 was developed to enable high compression rate in a low bitrate transmission via the Internet or mobile telecommunications. Although these characteristics of MPEG-4 are suitable for telemedicine, little is known about the possibility of using this technology in the field of telemedicine. We evaluated the quality of MPEG-4-encoded medical video streams and compared them with original analogue videos and audio–video-interleave (AVI) files. Although MPEG-4 video streams have the advantage of small file size, they were found to be inferior to original videos and AVI files in terms of smoothness of motion pictures, sharpness of images and clearness of sound. Illegibility of characters was a major problem in MPEG-4 files. The score for total impression of MPEG-4 files was significantly lower than those for AVI files. The results of this study suggest that the quality of MPEG-4-encoded video streams is not adequate for telemedicine.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Telemedicine is defined as the delivery of health care and sharing of medical knowledge over a long distance using a telecommunication system [1,2]. Telemedicine has great potential as a resource for medical education [3,4], remote medicine [5] and emergency medical services [6,7]. Since medical information consists of enormous amounts of data such as audio and video data, effective image cod-

ing and compression (encoding) are needed for storage and transmission of the information.

Moving picture experts group compression standard version 4 (MPEG-4) is a technology for compressing audio, video and related control data and is one of the MPEG international standards [8–10]. Unlike the former international coding standards such as MPEG-1 and MPEG-2, MPEG-4 enables a high compression rate in low and middle ranges of bitrate. The MPEG-4 system includes various tools for error robustness that improve the performance in error-prone transmission channels. Application areas of MPEG-4 technology include digital television, mobile phones, personal digital assistance (PDA) and streaming video over the Internet, which are suitable media for telemedicine. However, high compression rates of audio and video

*Corresponding author. Present address: Department of Medical Informatics, Niigata University Hospital, 1-754 Asahimachi, Niigata 951-8520, Japan. Tel.: +81-25-227-2471; fax: +81-25-227-0850.

E-mail address: toyabe@med.niigata-u.ac.jp (S.-i. Toyabe).

files results in deterioration of the quality of such files.

Little is known about the possibility of using MPEG-4 technology in the field of telemedicine [5–7]. In this study, we therefore evaluated the quality of audio and video streaming files that were made using MPEG-4 technology.

2. Materials and methods

2.1. System configurations (Fig. 1)

Analogue videos on VHS tapes were converted to digital files and compressed to MPEG-4 formats on Windows NT Server 40 SP6 (Microsoft Co. Inc., Seattle, WA)-based Flora 370 (Hitachi Co. Inc., Tokyo, Japan) computer having a 500MHz Pentium III processor, 512 megabyte (MB) of RAM, HMVC-3000 video card (Hitachi Co. Inc.) and ample disk space. The computer was connected to 100 Base-TX Ethernet networks of our hospital in order to be used as a video streaming server. The commercial software Videonet IV Basic version 2 (Hitachi Co. Inc.) was used for digitizing, encoding and streaming of MPEG-4 video files according to the manufacturer's instructions. Briefly, video encoding was based on MPEG-4 video simple profile (ISO/IEC14496-2) [11], and the transport rate of the video stream was 192 kbps. The number of video frames per second was 15, and the size of output video was 320 (width) × 324 (height) pixels. Audio encoding was based on MPEG-1 Audio Layer II (ISO/IEC11172-3) [12], and the sampling mode of the audio files was 44.1 kHz mono. The audio and video stream data were transported on

the network protocol transmission control protocol and internet protocol (TCP/IP) to client computers that were connected to networks of our hospital. The steaming video data were browsed using Internet Explorer version 5.5 (Microsoft Co. Inc.) with a plug-in MPEG-4 viewer that were provided by the software program Videonet IV. The same analogue videos were converted to audio–video interleave (AVI) formats using software DVgate version 2.5 (Sony Co. Inc., Tokyo, Japan) according to the manufacturer's instructions. Video coding was based on the National Television System Committee (NTSC) digital video format. The Number of video frames per second was 29.97, and the size of output video was 720 (width) × 480 (height) pixels. The sampling mode of the audio was 48.0 kHz mono. The AVI files were browsed using Windows Media Player version 6.0 (Microsoft Co. Inc.). As client computers, we used Windows NT Workstation 4.0-based 98MATE MA50J computers (NEC Co. Inc., Tokyo, Japan) that each had a 500MHz Pentium III processor and a 15 in. 1024 (width) × 768 (height) pixel flat panel monitor.

2.2. Videos

Four original videos on VHS tapes were prepared for experiments (Fig. 2). They included videos of children's first-aid, emergency neurosurgery, risk management seminars and medical statistics lectures. The videos for emergency neurosurgery and medical statistic lectures contained many still pictures such as presentation slides. The duration of each video was less than 3 min.

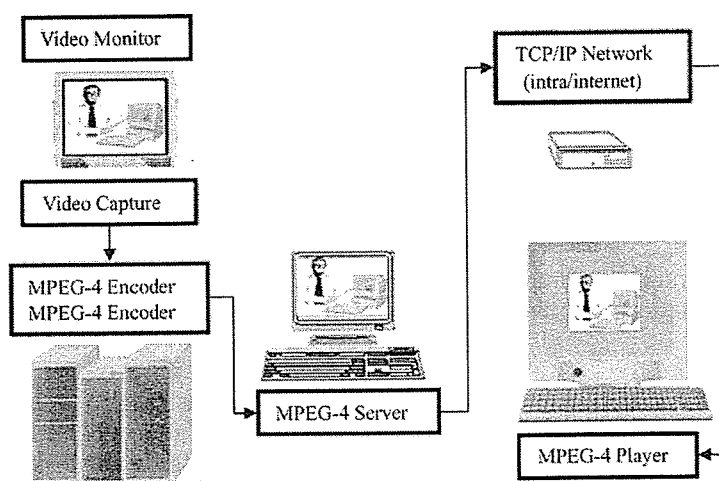


Fig. 1 Outline of the multimedia delivery system using an MPEG-4 system.

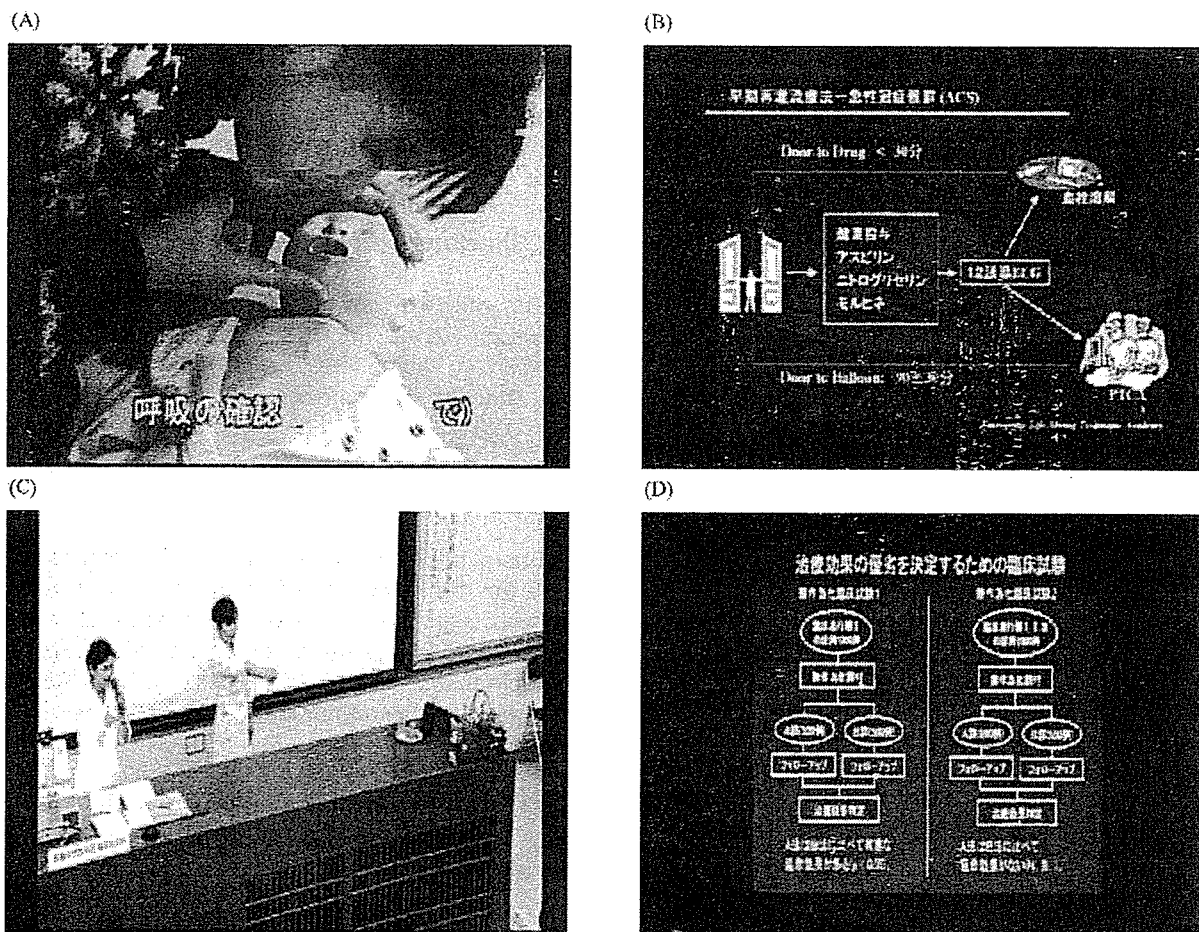


Fig. 2 Frames of MPEG-4-encoding streams: children's first-aid (A), emergency neurosurgery (B), risk management seminars (C), and medical statistics lectures (D).

2.3. Evaluation of the quality of videos

Three doctors and six nurses in our hospital subjectively judged the quality of MPEG-4-encoded video files in comparison to original analogue videos and AVI-encoded video files. The viewers firstly watched the analogue video on standard TV type monitors and then two types of steaming video files on 98MATE MA50J computers. The judgments were made in a standard testing laboratory in which the illumination of the room, brightness of monitors, sound volume and physical location of the viewers were kept fixed during the experiments. The evaluation scale was a 10cm line that corresponds to numerical ratings between 0 and 5. The viewers evaluated the subjective quality of videos using the scales with the assistance of associated word indicators. These indicators broke the continuous scale into five equal 20-mm sections that corresponded to "excellent" (4.1–5.0), "good" (3.1–4.0), "fair" (2.1–3.0), "poor" (1.1–2.0) and "bad" (0–1.0). The evaluation items were smoothness

of motion pictures, legibility of characters, sharpness of images, clearness of sound and total impression compared to those of original analogue videos.

2.4. Statistical analysis

Statistical significance of differences between two groups was tested by Wilcoxon's signed rank test. Two-way ANOVA was used for comparisons between groups and for evaluating each item described above using the computer program BMDP Statistical Software (University of California Press, Los Angeles, CA).

3. Results

3.1. File size and streaming delay

The average file size of AVI-encoded videos was 782.9MB, whereas the average size of MPEG-4-

Table 1 File size and streaming delay

Scene		File size Mbyte	Streaming delay sec
Children's first-aid	MPEG4	5.6	4.3
	AVI	685.2	—
Emergency neurosurgery	MPEG4	23.7	3.4
	AVI	769.0	—
Risk management seminars	MPEG4	18.1	3.6
	AVI	695.7	—
Medical statistics lectures	MPEG4	21.7	3.6
	AVI	981.7	—
Average	MPEG4	17.3	3.7
	AVI	782.9	—

encoded videos was 17.3 MB (Table 1). The average streaming delay of MPEG-4-encoded videos was as short as 3.7 s.

3.2. Smoothness of motion pictures

Results of two-way ANOVA showed that the evaluation score for the degree of smoothness of motion pictures in MPEG-4 video files was significantly lower than that in the corresponding AVI video files ($P < 0.001$, Table 2).

3.3. Legibility of characters

The degree of legibility of characters in still pictures such as presentation slides was low in both MPEG-4 and AVI files. Results of two-way ANOVA showed

that the illegibility of characters was significantly more prominent in MPEG-4 files ($P < 0.001$). All nine viewers judged MPEG-4 video files as "poor" or "bad" in terms of sharpness of images because of the illegibility of characters in presentation slides.

3.4. Sharpness of images

Results of two-way ANOVA showed that the evaluation score for the sharpness of images in MPEG-4 video files was significantly lower than that in the corresponding AVI video files ($P < 0.001$).

3.5. Clearness of sound

Results of two-way ANOVA showed that evaluation score for the clearness of sound in MPEG-4 video files was significantly lower than that in AVI video files ($P < 0.001$). However, the results of Wilcoxon's signed rank test showed that deterioration of sound clearness was not remarkable in two MPEG-4 video streams.

3.6. Total impression of MPEG-4 video files compared to that of original analogue video files

Results of two-way ANOVA showed that the evaluation score for the total impression of MPEG-4 video files was significantly lower than that of AVI video files ($P < 0.001$).

Table 2 Evaluation of streaming videos

Scene		Smoothness of motion pictures	Legibility of characters	Sharpness of images	Clearness of sound	Total impression compared to original videos
Children's first-aid	MPEG4	2.6 ± 0.8 [†]	—	1.7 ± 0.6 [†]	2.7 ± 1.1*	1.7 ± 0.4 [†]
	AVI	4.0 ± 0.6	—	3.7 ± 0.4	3.4 ± 0.8	3.1 ± 0.8
Emergency neurosurgery	MPEG4	—	0.9 ± 0.5*	1.7 ± 0.7	2.1 ± 1.0	1.3 ± 0.5 [†]
	AVI	—	1.8 ± 0.4	2.1 ± 0.5	3.1 ± 0.7	2.1 ± 0.5
Risk management seminars	MPEG4	2.0 ± 0.7*	—	1.7 ± 0.7 [†]	2.0 ± 0.9	1.6 ± 0.1 [†]
	AVI	3.3 ± 1.0	—	2.6 ± 0.8	3.2 ± 0.7	2.7 ± 0.4
Medical statistics lectures	MPEG4	—	0.8 ± 0.5 [†]	1.3 ± 0.7*	1.7 ± 0.7 [†]	1.2 ± 0.5 [†]
	AVI	—	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.6	3.7 ± 0.8	2.1 ± 0.8
Total	MPEG4	2.3 ± 0.8 [‡]	0.8 ± 0.5 [†]	1.6 ± 0.7 [†]	2.1 ± 1.0 [†]	1.4 ± 0.5 [†]
	AVI	3.6 ± 0.9	1.8 ± 0.4	2.6 ± 0.9	3.3 ± 0.8	2.5 ± 0.8

* $P < 0.05$ as compared with AVI files.

[†] $P < 0.01$ as compared with AVI files.

[‡] $P < 0.001$ as compared with AVI files.

4. Discussion

In the present study, we made web-based video streams for medical applications using the MPEG-4 system. There are several standards for Internet transmission of video streams that have been used for medical application [13], including RealMedia [4,14–16], Windows Media [3], QuickTime [17–19], MPEG-1 [20–23] and MPEG-2 [24]. According to previous reports, these formats enable a high degree of compression while retaining reasonable image quality. However, there are some limitations in the transmission of medical information using these formats through Internet and mobile communications. The algorithm used in these formats to compress audio and video data into a specific bandwidth limits the encoding bitrate that can be used. For example, the bandwidth of an MPEG-1 stream is about 1.5 Mbps and that of MPEG-2 is about 20 Mbps. In addition, the central processing units of portable devices used in mobile telecommunications limit the number of video frames per second. On the other hand, the MPEG-4 system enables transmission at a high compression rate in a bitrate as low as 5 kbps to a maximum of 5 Mbps. Thus, transmission via the Internet or intranet environments or via mobile telecommunications is possible by using the MPEG-4 system. The high compression rate in MPEG-4 encoding is suitable for streaming under these conditions. Our results showed that MPEG-4-encoded videos are satisfactory in terms of size.

The average streaming delay between requesting a media stream and playing it on the client computer was short in the case of MPEG-4 streaming videos. Video streaming via a network requires buffering of data in the client computer at the beginning of playback in order to cope with network congestion [8]. However, pre-buffering is responsible for the major part of the streaming delay. Our results showed that the streaming delay of MPEG-4 files was short enough not to get tired of waiting for playback.

High compression rates of audio and video files results in deterioration of the quality of MPEG-4-encoded streaming files. Our results showed that the quality of the MPEG-4 streaming videos encoded in the setting of our experiments was inferior to that of AVI-encoded video files and original analogue videos. The deterioration in the quality of MPEG-4-encoded videos is likely to be due to the low encoding bitrate, narrow bandwidth and low frame rate. Although the streaming configurations in our experiment are widely used in current telecommunications, the development of technology such as third-generation mobile communication and an asymmetric digital subscriber

line (ADSL) will enable improvement in the quality of streaming videos by increasing the bandwidth. The higher the encoding bitrate is, the clearer and smoother the streaming images are. Assessment of the quality of MPEG-4 streaming media using the new technology is needed.

Deterioration in the quality of MPEG-4-encoded videos that contained many still images was remarkable. MPEG-4 streaming videos were inferior to AVI videos in terms of legibility of characters in still images such as presentation slides. One method for improving the quality of still images in the MPEG-4 system is to use multilayer encoding that enables to be dealt with various kinds of media such as audio, video and text-based information [8–10]. However, video streaming using multilayer encoding is not widely used at present in the field of telemedicine. Since seamless integration of various information accomplished by an MPEG-4 system is suitable for transmission of medical information, future studies should be carried out to evaluate streaming media using multilayer encoding.

References

- [1] S.W. Strode, S. Gustke, A. Allen, Technical and clinical progress in telemedicine, *JAMA* 281 (1999) 1066–1068.
- [2] R. Wootton, Recent advances: telemedicine, *BMJ* 323 (2001) 557–560.
- [3] A. Gandsas, K. McIntire, G. Palli, A. Park, Live streaming video for medical education: a laboratory model, *J. Laparosc. Adv. Surg. Tech. A* 12 (2002) 377–382.
- [4] C.L. Seidel, D.A. Wheeler, B.F. Richards, Use of streaming video in preclinical lectures, *Acad. Med.* 75 (2000) 517–518.
- [5] G.A. Brox, J.L. Huston, The MPEG-4 standard and electronic reporting for mobile, multimedia patient records, *J. Telemed. Telecare* 8 (Suppl. 2) (2002) 115–117.
- [6] H. Nagatuma, Development of an emergency medical video multiplexing transport system: aiming at the nation wide prehospital care on ambulance, *J. Med. Syst.* 27 (2003) 133–140.
- [7] H. Nagatuma, Development of an emergency medical video multiplexing transport system (EMTS): aiming at the nation-wide prehospital care in ambulance, *J. Med. Syst.* 27 (2003) 225–232.
- [8] ISO/IEC JTC1/SC29/WG11 N2564, Overview of the MPEG-4 Standard, December 1998.
- [9] O. Avaro, A. Eleftheriadis, C. Herpel, G. Rajan, L. Ward, MPEG-4 systems: overview, *Signal Process Image* 15 (2000) 281–298.
- [10] T. Ebrahimi, C. Horne, MPEG-4 natural video coding—an overview, *Signal Process Image* 15 (2000) 365–385.
- [11] ISO/IEC 14496-2 Final Draft International Standard MPEG-4 Visual (Oct. 1998).
- [12] ISO/IEC 11172-3 International Standard MPEG-1 Audio, 1993.
- [13] W. Garrison, Video streaming into the mainstream, *J. Audiovis. Media Med.* 24 (2001) 174–178.
- [14] I. Suzuki, K. Yamada, T. Yamakawa, M. Hashiba, K. Akazawa, Delivery of medical multimedia contents through

- the TCP/IP network using RealSystem, *Comput. Methods Programs Biomed.* 70 (2003) 253–258.
- [15] T. Yamakawa, M. Hashiba, T. Koyama, K. Akazawa, A method to convert HDTV videos of broadcast satellite to RealSystem multimedia contents, *J. Med. Syst.* 26 (2002) 439–444.
- [16] M. Hashiba, K. Inagawa, T. Matsuto, A. Motonaga, T. Yamakawa, K. Akazawa, Application of the RealAudio package to computerized medical lectures, *Med. Inform. Internet Med.* 25 (2000) 239–245.
- [17] M.T. Chou, P. McGinnis, R. Tello, A web-based video tool for MR arthrography, *Comput. Biol. Med.* 33 (2003) 113–117.
- [18] R. Friedl, M.B. Preisack, W. Klas, T. Rose, S. Stracke, K.J. Quast, A. Hannekum, O. Godje, Virtual reality and 3D visualizations in heart surgery education, *Heart Surg. Forum* 5 (2002) E17–E21.
- [19] T. Boudier, D.M. Shotton, Video on the Internet: an introduction to the digital encoding, compression, and transmission of moving image data, *J. Struct. Biol.* 125 (1999) 133–155.
- [20] M.J. Garcia, J.D. Thomas, N. Greenberg, J. Sandelski, C. Herrera, C. Mudd, J. Wicks, K. Spencer, A. Neumann, B. Sankpal, J. Soble, Comparison of MPEG-1 digital videotape with digitized sVHS videotape for quantitative echocardiographic measurements, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 14 (2001) 114–121.
- [21] K. Spencer, L. Solomon, V. Mor-Avi, K. Dean, L. Weinert, M. Gulati, A. Herle, A. Spiegel, B. Balasia, T. Pionke, L. Sieb, R.M. Lang, Effects of MPEG compression on the quality and diagnostic accuracy of digital echocardiography studies, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 13 (2000) 51–57.
- [22] K. Spencer, L. Weinert, V. Mor-Avi, K. Dean, B. Balasia, L. Solomon, T. Pionke, L. Sieb, R.M. Lang, Electronic transmission of digital echocardiographic studies: effects of MPEG compression, *Int. J. Cardiol.* 15/75 (2000) 141–145.
- [23] J.S. Soble, G. Yurow, R. Brar, T. Stamos, A. Neumann, M. Garcia, M.F. Stoddard, P.K. Cherian, B. Bhamb, J.D. Thomas, Comparison of MPEG digital video with super VHS tape for diagnostic echocardiographic readings, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 11 (1998) 819–825.
- [24] Y. Okura, Y. Matsumura, K. Hidaka, H. Yokoyama, H. Inada, H. Harauchi, H. Kou, K. Inamura, Evaluation of the effect of varying MPEG-2 compression ratios on digital coronary angiographic assessment of stenosis severity, *J. Digit Imaging* 15 (2002) 210–215.

マス・スクリーニング中止後の神経芽腫死亡率の推定

西 基¹⁾, 花井潤師²⁾, 藤田晃三²⁾, 一宮久恵³⁾, 田中稔泰³⁾, 畑江芳郎⁴⁾, 武田武夫⁵⁾

- 1) 北海道医療大学生命基礎科学講座, 2) 札幌市衛生研究所,
3) 北海道薬剤師会公衆衛生検査センター, 4) 国立札幌病院, 5) 南郷医院

要 旨

神経芽腫マス・スクリーニングを中止した場合, 我が国の4歳以下の神経芽腫(副腎の悪性新生物)による死亡率がどのように変化するか, 諸疫学資料から推計した。1979-1999年の各年齢においてHPLC受検者の割合と死亡率との間の回帰直線を求め, これを将来の各年・各年齢の推定受検者割合に当てはめ, 2004年以降中止した場合の将来の死亡率を算出した。1979-1999年の4歳以下各年齢NB死亡率とHPLC受検者割合の間には有意に高い負の相関関係が存在した。2004年に中止した場合, 翌年には1歳の死亡率が, 翌々年には2歳の死亡率が上昇を始め, 2008年に1-4歳死亡率は1980年代のレベルに戻った。神経芽腫マス・スクリーニングの中止に対して, 4歳以下の死亡率は敏感に反応すると思われる, 重大な不利益がもたらされると考えられた。

キーワード

神経芽腫, マス・スクリーニング, 死亡率

緒 言

わが国における神経芽腫マス・スクリーニング(NBMS)で使用される測定法は, 1990年前後に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)へ変更された。既に報告したが¹⁾, 4歳以下の副腎の悪性新生物の死亡率は, HPLCへ変更後の1990年代前半から, 単調に減少しつつある。

2003年7月, 厚生労働省の検討会(久道茂座長)は, ドイツとカナダの研究に基づき, 現行のMSには有効性がないとして, これを休止すべきであるという結論をまとめた。この結果全国のほとんどのMSは事実上中止されることと

なった。これに伴って, 死亡率がどのように変化するか, 諸疫学資料から推計した。

方 法

①各年においてHPLCを受検した者の数の推定は, 先に報告した方法^{2), 3)}によった。2003年の受検率は85%とした。

②人口動態統計に使用される国際死因分類(ICD)には, NBという項目はない。そこで, NBによる年齢別死亡数は, 人口動態統計の副腎の悪性新生物である194.0(ICD 9, 1979-1994年)とC74(ICD 10, 1995-2000年)によった。本稿では便宜上, 「副腎の悪性新生物」をNBと表現する。

厚生省の研究班であった埗・月本班は, すべての部位の神経芽腫死亡を検討し, その素データを公表したが, その資料と人口動態統計「副腎の悪性新生物」による死亡を突き合わせると, 死亡の大部分(91.6%)は副腎原発によるものであった³⁾。つまり, 小児においては, 「副腎の

<連絡先>

西 基

〒061-0293 当別町金沢 1757

北海道医療大学

生命基礎科学講座

TEL: 0133-23-1211 FAX: 0133-23-1669

悪性新生物」による死亡はほとんど NB によるものであり、NB による死亡のほとんどは副腎原発のものである。

③例えば 1991 年の 1 歳, 1992 年の 2 歳, 1993 年の 3 歳, 1994 年の 4 歳の人口 (1989 年から 1990 年にかけて出生) は, 1989 年と 1990 年の出生数の平均とした。2003 年以降の出生数は 2002 年将来推計人口 (人口問題研究所) の出生予測の低位数を使用 (中・高位数は出生数が過大となる) し, 他の原因による死亡は考慮しなかった。

④各年齢の HPLC 受検者数も同様で, 1991 年の 1 歳などにおける数は, 1989 年と 1990 年に受検した者の数の平均とした。この方法で 2003 年以降の各年齢の受検者数 (③の結果と合わせて, その割合も) を算出した。

⑤1979-1999 年の各年齢において HPLC 受検者の割合と死亡率との間の回帰直線を求め, こ

れを将来の各年・各年齢における, ④で推定した受検者割合に当てはめ, 2004 年に中止した場合の将来の死亡率を算出した。

結 果

経年的に見た場合の, 各年齢層における HPLC 受検者の割合と 1-4 歳における死亡率の変化を表 1 に示す。1-4 歳において HPLC 受検者の割合が 50% を超えたのは, 1992 年のことであった。NB 死亡率が単調に減少していくのは, この年前後からである。

1979-1999 年の 4 歳以下の各年齢の NB 死亡率と HPLC 受検者割合の間には有意に高い負の相関関係 ($P < 0.05$) が存在した (表 2)。これらの回帰直線および相関係数は互いによく似ているため, HPLC 受検者割合と死亡率との関係および回帰直線につき, 1-4 歳通算のもののみを代表として図 1 に示す。

表 1. 各年齢集団内における HPLC 受検者数の割合 (%) と 1-4 歳での神経芽腫死亡率 (10 万対)

	HPLC 受検者数の割合				1-4 歳 死亡率
	1-4 歳	5-9 歳	10-14 歳	0-14 歳	
1979	0	0	0	0	1.20
1980	0	0	0	0	0.93
1981	0	0	0	0	0.98
1982	0	0	0	0	1.08
1983	0	0	0	0	0.97
1984	0	0	0	0	0.89
1985	0.3	0	0	0.5	0.62
1986	2.2	0	0	1.3	0.61
1987	5.8	0	0	2.5	0.75
1988	10.7	0	0	4.2	0.71
1989	17.9	0.2	0	7.0	0.83
1990	28.2	1.8	0	11.0	0.63
1991	41.9	4.6	0	15.8	0.59
1992	57.1	8.5	0	21.0	0.55
1993	71.2	14.4	0	26.5	0.41
1994	80.8	23.9	0.2	32.2	0.50
1995	84.8	36.1	1.8	38.0	0.50
1996	86.2	49.2	4.6	43.9	0.38
1997	86.6	62.5	8.5	49.9	0.49
1998	86.3	74.4	14.4	56.1	0.30
1999	86.5	81.9	23.9	62.4	0.36

表 2. HPLC 受検者割合 (X) vs 死亡率 (Y) の回帰直線と相関係数

年齢	回帰直線	相関係数
1	$Y=-0.0047X+0.76$	-0.67
2	$Y=-0.0052X+0.98$	-0.70
3	$Y=-0.0068X+0.93$	-0.76
4	$Y=-0.0050X+0.77$	-0.69
1~4	$Y=-0.0054X+0.86$	-0.85

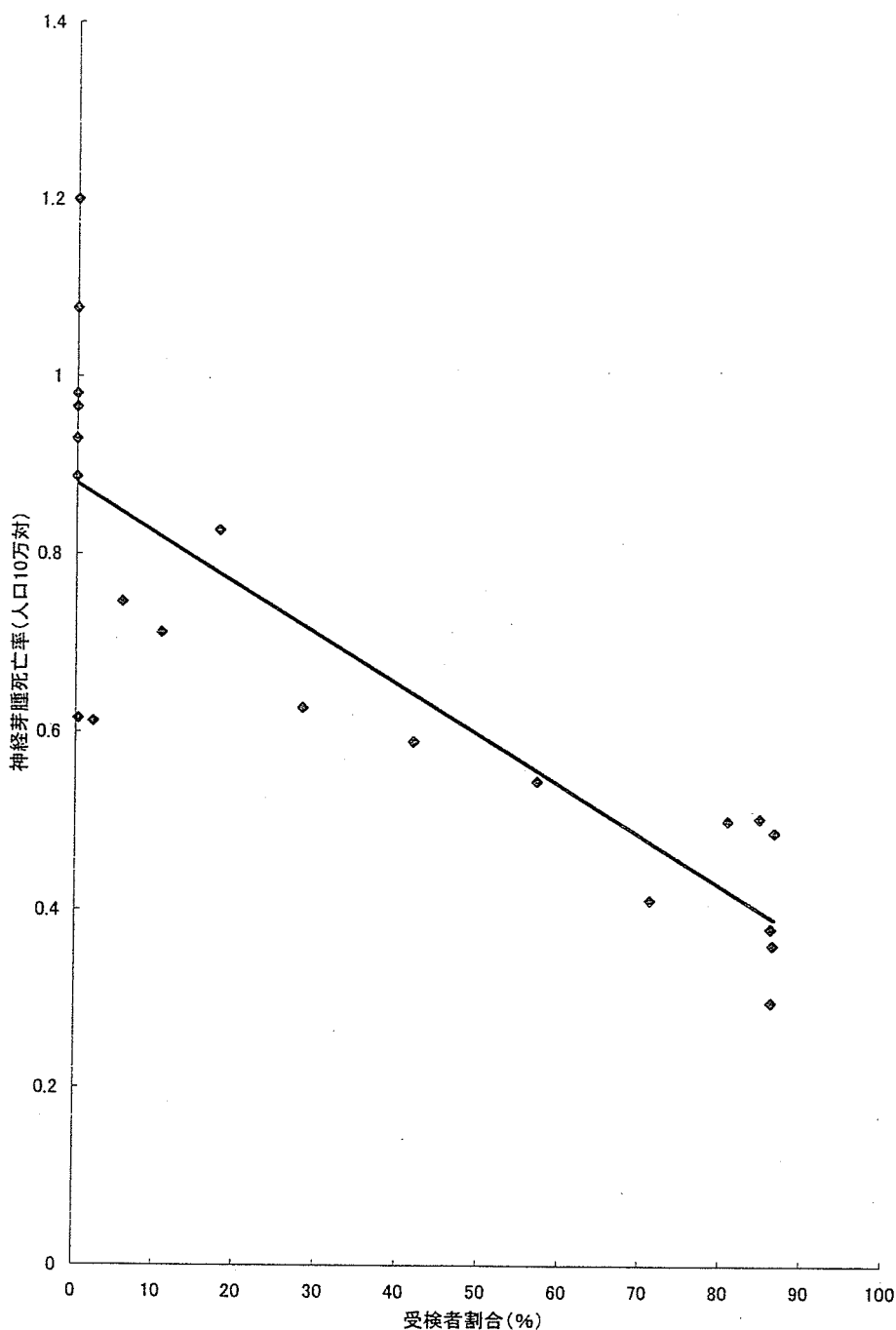


図 1. 1-4 歳の年齢層における HPLC 受検者の割合 (%) と「副腎の悪性新生物」死亡率との関係 (1979 年~1999 年; 回帰直線を付す)

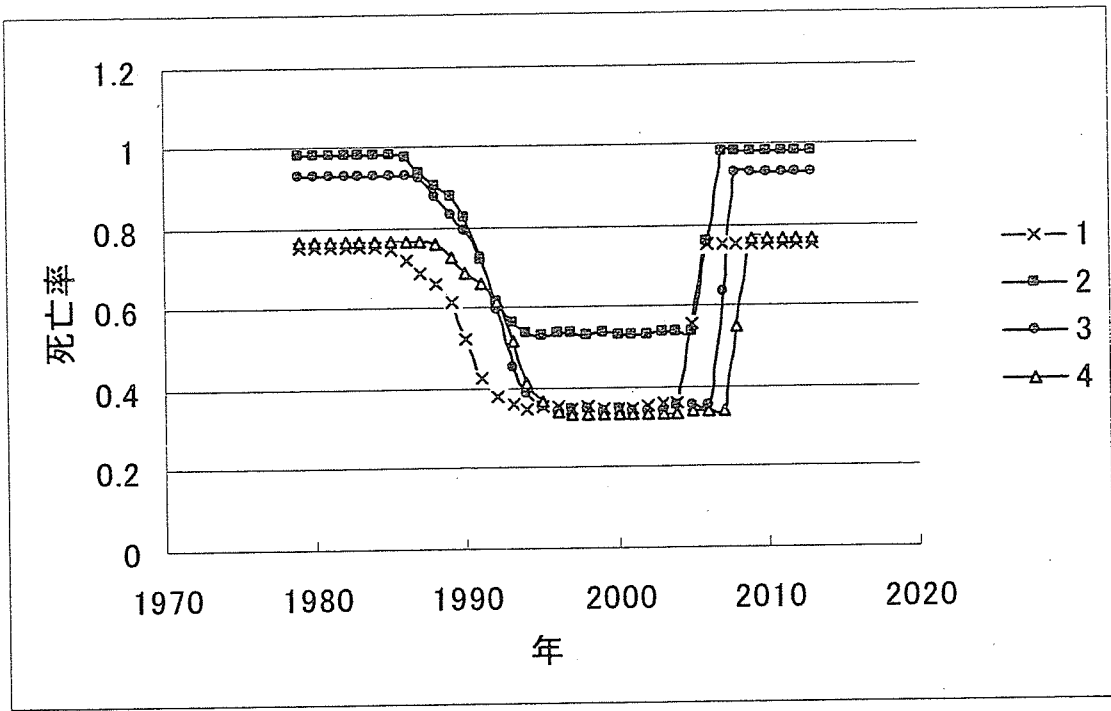


図2. 回帰式を用いて推定した1・2・3・4歳における神経芽腫死亡率（2002年以前についても回帰式を使用したため、現実の値とは若干のズレがある）

2004年にMSを中止した場合、まず2005年末までに0歳の年齢層においてスクリーニングされていない者の割合がゼロとなり、2006年末までに1歳の年齢層においてスクリーニングされていない者の割合がゼロとなり、以後各年齢で順次MS受検者がゼロとなって、2008年までに1-4歳全体がMS未受検という状態となった。この結果、2005年には1歳の死亡率が、2006年には2歳の死亡率が上昇を始め、2008年に1-4歳死亡率は1980年代のレベルに戻った(図2)。

考 察

表3にわが国におけるリンパ性白血病(ICD9基本分類204, ICD10基本分類C91)および「副腎の悪性新生物」の死亡率の推移を示す。死亡絶対数は、両疾患ともに、1-4歳でも、5-9歳でも、それぞれの期間内でほとんど3桁に達しているため、数が少ないことに由来する偶然変動の影響は考えにくい。リンパ性白血病の1-4歳における死亡率はほぼ単調に減少していて、当然ながらこれは治療の進歩の結果である。5-9歳でもほとんど同様の減少が見られている。これに対し「副腎の悪性新生物」は1-4歳におい

て、特に1990年前後から、リンパ性白血病とほぼ同等の減少を示している。これがすべて治療の進歩の結果によるものであれば、リンパ性白血病と同等の、著明な治療の進歩があったことになる。かほど著明な治療の進歩がありながら5-9歳の死亡率はほとんど変化していない、という事態は、合理的に説明することが困難である。これを、1-4歳における減少は、延命つまり死亡年齢が年長側へ移動したことによる結果であると説明するのであれば、1-4歳の減少分は5-9歳に持ち越されるわけだから、5-9歳の死亡率は上昇するはずであり、矛盾が起こることになる。

また、もしNBMSが有害無益であれば、過剰診断される例の一部も死亡するから、これが本来死亡する例に上乗せされるため、死亡率は増加するはずである。しかし実際には4歳以下の死亡率は減少している。このことを「治療が進歩しているので死亡率が減少しているのだ」と説明するのであれば、増加するはずの死亡率を減少へ逆転させるほど治療が進歩しているのに、5歳以上の死亡率が変わっていないのは、前段落同様、不可解である。

表3. 神経芽腫とリンパ性白血病の死亡率（当該人口10万対）の比較

死亡年	神経芽腫 (n)			リンパ性白血病 (n)		
1-4 歳						
1979-82	1.05	100%	(284)	0.83	100%	(224)
1983-86	0.77	73.7%	(187)	0.60	72.9%	(146)
1987-90	0.73	69.5%	(161)	0.53	64.6%	(118)
1991-94	0.51	48.9%	(101)	0.50	60.2%	(98)
1995-98	0.42	39.8%	(79)	0.37	44.7%	(70)
5-9 歳						
1979-82	0.35	100%	(137)	1.19	100%	(468)
1983-86	0.37	106.8%	(129)	1.06	88.7%	(366)
1987-90	0.36	103.9%	(111)	0.90	75.3%	(275)
1991-94	0.34	98.3%	(98)	0.66	55.4%	(185)
1995-98	0.40	114.3%	(100)	0.62	52.2%	(156)

以上の状況を鑑みるに、1-4 歳においては、神経芽腫の、延命ではなく治癒が起こっていると考えざるを得ない。これをもたらしたのは、NBMS 以外には考えられない。

NBMS 中止に対して、4 歳以下の各年齢層での MS 受検者の割合はその年以降順次ゼロとなる結果、NB 死亡率も敏感に反応して上昇すると思われた。ただ、これはこれまでの 1-4 歳の神経芽腫の死亡率低下のすべてが NBMS に由来すると仮定した場合のことであって、実際には治療の寄与も多少はあるであろうことから、またいくつかの自治体で MS が継続されることから、現実の死亡率は今回の予測値よりやや低くなるであろう。

HPLC 受検者の割合が 50% を超えたのは、5-9 歳集団においては 1997 年、10-14 歳集団では 2002 年のことであって、予測に必要なデータ（50% 以上の集団の情報）が不十分なため、今回は 5 歳以上の年齢層の予測を見合わせた。先に報告したが³⁾、現行の MS は、4 歳以下の死亡の減少にはかなり有効であるが、5 歳以上に対する効果はやや劣るようである。5-9 歳集団において死亡率が減少し始めたのは上述の 1997 年で、それ以前は減少していない¹⁾。1997 年以降の死亡率の減少程度からして、MS を継続した場合でも、今後の 5-9 歳の死亡率は 4 歳以下

ほど減少しない可能性がある。MS の実施月齢の、例えば 1 歳台への移動によって、5-9 歳死亡率のさらなる減少が期待できるかもしれない。

検討会においては、「NB 死亡率は MS とは無関係に一貫した低下傾向にある」という見解が出されたが、その原因が何なのか、またなぜ 5 歳以上の NB 死亡率がほとんど変化していないのか、に対する説明はなかった。もし、MS が有害無益であれば、MS の中止以後、過剰診断例で死亡する例がなくなるので、さらに減少傾向が続くことになるであろう。

検討会が NBMS 無効の根拠としたのは、カナダ⁴⁾とドイツ⁵⁾の研究結果であった。しかし、現行の我が国の NBMS で使用されているのは HPLC であるから、薄層クロマトグラフィを使用したカナダの研究が NBMS 無効の根拠になるはずがない。また、ドイツの論文には初歩的な計算ミスを含む種々の重大な欠陥があり、かつ「MS 無効」の結論を導くべく、意図的な数字の操作が行われており^{6),7)}、これも根拠になるはずがない。東独地域がコントロールになっていたが、この地域で NB の診断が確実に行われているかも疑問である。我が国においても、たとえば、骨転移の結果整形外科などを受診し、骨腫瘍として長期にわたって治療を受け、治療に対する反応が思わしくないとして紹介された

小児科で初めて NB の診断がつく例は未だになくなっていない。NBMS が実施されている地域と、されていない地域とでは、NB 症例に対する関心の高さは自ずと違ってくる。つまり、コントロール地域では、NB を発症していながら、NB に対する関心が薄いために、NB と診断されない例がかなり存在すると思われるのである。結果として、コントロールの発症率・死亡率は低くなり、NBMS 効果は見かけ上低くなってしまふ。実際東独地域で、症例の診断がどれだけ正確になされるのか、また登録がどれだけ正確になされるのか、疑問が残るのである。もっとも、正確でなくても、MS 実施である西独地域との「正確さの違い」が小さければ問題はないのである。しかし、実際には両者の懸隔は、NBMS に関わる問題に限らず、かなり大きいと思われるのである。西洋中世史学者の阿部謹也によれば「現在の統一ドイツの国境線内に住む人々が、皆対等だと思ふ人はいないであろう。

(中略) 旧東ドイツ国民は(中略)第二国民として位置づけられ、西ドイツ国民と対等とは見なされていないからである。実際生活の各分野における差はとてつもなく大きい。」という⁸⁾。実際、IARC が公表している小児悪性新生物の年齢調整発生率を見ると、1981年から1989年までの西独地域における NB は 11.2 (小児人口 100 万対) なのに対し、同時期の東独地域は 9.3 と、西独より 2 割近く低いのである⁹⁾。検討会は、久繁班¹⁰⁾・林班^{11), 12)}の研究を、受検群・未受検群の間に、病院受診の遅速などのバイアスがあるので、信用できないとした。しかし、ドイツと違って、受検群・未受検群は居住地域に相違はないのであるから、受けられる医療の水準にも差はなく、NB と正しく診断される(あるいは誤診される)可能性も同等である。この点からみても、久繁班・林班の研究の方が、ドイツの研究より精度が高いのである。林班の結論は、未受検群に対する受検群の死亡率比は 0.281 (つまり死亡が約 7 割減) と、NBMS の有効性を裏付けるものであった¹²⁾。

検討会で行われた議論と、出された結論に対しては、厳しい批判がなされてきており¹³⁾、今

後の NB 死亡率の推移を注意深く見守る必要がある。死亡率上昇の兆候が現れれば、直ちに MS を再開できるよう、準備を整えておくべきであろう。

文 献

- 1) 西 基, 武田武夫: マス・スクリーニングが神経芽腫の治療成績に与えたインパクト. 小児外科 36: 63-70, 2004.
- 2) 西 基, 武田武夫, 畑江芳郎 他: 神経芽腫死亡の減少に対する HPLC マス・スクリーニングの効果. 日マス・スク誌 11: 45-49, 2001.
- 3) Nishi M, Takeda T, Hatae Y et al: Contribution of HPLC mass screening for neuroblastoma to a decrease in mortality. J Exp Clin Cancer Res 21: 73-78, 2002.
- 4) Woods WG, Gao R, Shuster JJ et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med 346: 1041-1046, 2002.
- 5) Schilling FH, Spix C, Berthold F et al: Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 346: 1047-1053, 2002.
- 6) 西 基, 花井潤師, 藤田晃三 他: ドイツの神経芽腫マス・スクリーニングは無効なのか. 日マス・スク誌 12: 65-70, 2002.
- 7) 西 基: 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. 小児科 44: 977-983, 2003.
- 8) 阿部謹也: 物語ドイツの歴史 (第 8 版). 第 14 章「亡命と難民の時代」, 中央公論新社 2002, 東京.
- 9) International Incidence of Childhood Cancer, Vol.II. Europe, Germany. pp281-294. IARC Scientific Publications No.144. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 1998.
- 10) 久繁哲徳: 神経芽細胞腫マス・スクリーニングの評価. 厚生科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 総括研究報告書 pp 167-174, 1999.
- 11) 林 邦彦, 武田泰久, 西 基 他: 神経

芽細胞腫スクリーニング・プログラムの疫学的評価, 人口動態統計・死亡票による評価. 平成13年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書 pp 184-188, 2002.

- 12) 林 邦彦, 藤田利治, 片野田耕太 他: 全国乳児コホートを対象とした神経芽細胞腫死亡票における受検・未受検の比較研究. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金(難

治性疾患克服研究事業) 研究報告書 pp 122-130, 2004.

- 13) 浅見 直: オピニオン, 神経芽細胞腫検査事業の復活を. 日経メディカル 2004年5月号(第438号) 195.

受付日: 平成16年2月18日

受理日: 平成16年7月2日

Estimation of the future mortality of neuroblastoma after stopping its mass screening

Motoi Nishi¹⁾, Junji Hanai²⁾, Kozo Fujita²⁾, Hisae Ichimiya³⁾, Toshiyasu Tanaka³⁾, Yoshio Hatae⁴⁾, Takeo Takeda⁵⁾.

1) Department of Fundamental Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

2) Sapporo City Institute of Public Health

3) Hokkaido Pharmaceutical Public Health Examination Center

4) Sapporo National Hospital

5) Nango Hospital

■ 特集 小児悪性腫瘍の治療成績はどこまで改善したか

マススクリーニングが神経芽腫の治療成績に 与えたインパクト — ありの立場から —

西 基* 武田 武夫**

はじめに

神経芽腫マス・スクリーニング (NB・MS) の効果については見解が分かれているように見える。しかし、真実は一つしかない。論より証拠で、わが国における NB の死亡の変化を、MS が実施されていないフランス、さらには白血病と対比しつつ述べたい。また、MS 無効の結論を導いている論文の吟味も行う。

わが国における副腎の悪性新生物による死亡は、基本分類 194.0 (ICD 9; 1979~1994 年) については厚生省より許可を得ていただいたデータ、基本分類 C 74 (ICD 10; 1995~1999 年) については人口動態統計で公表されているデータによった。各年・各年齢の人口は人口動態統計のデータによった。フランスにおける副腎の悪性新生物による死亡は同国の人口動態統計 (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 発表) に、人口は Annuaire Statistique 2003 (Institut National de la Statistique et des Études Économiques 発表, CD-ROM 版) によった。

小児では、副腎の悪性新生物の死亡の大部分が NB によるものであり、NB の死亡例の大部分は副腎原発の例である¹⁾。本稿では便宜上「副腎の悪性新生物」は NB と呼称する。

小児の悪性新生物の中では、白血病、とくに急性リンパ性白血病の治療の進歩が際立っている。人口動態統計では「リンパ性白血病」(ICD 9,

表 1 日仏間の 1~4 歳および 1~9 歳における神経芽腫死亡率 (当該人口 10 万対) の相違

	1979~1981 年	1997~1999 年
1~4 歳		
日本・死亡率	1.04	0.38
フランス・死亡率	0.70	0.48
日本・人口	20,676,601	14,145,000
日本・期待死亡数	145.3	68.0
日本・実測死亡数	215	54
実測死亡数-期待死亡数	+69.7	-14
χ^2 値	33.4	2.88
	p<0.01	0.05<p<0.10
1~9 歳		
日本・死亡率	0.64	0.35
フランス・死亡率	0.38	0.46
日本・人口	50,392,388	32,377,000
日本・期待死亡数	191.5	148.7
日本・実測死亡数	320	113
実測死亡数-期待死亡数	+128.5	-35.7
χ^2 値	86.2	8.57
	p<0.01	p<0.01

フランスの死亡率を日本の人口にかけると、フランスの死亡率で日本人が死亡した場合、何人死亡するはずかという期待死亡数が出る。これと実測死亡数から χ^2 値を算出。

204; ICD 10, C 91) の死亡数 (小児の場合、大部分は急性リンパ性白血病) が公表されている。治療の進歩の寄与について検討を試みるべく、リンパ性白血病とも対比した。

I. フランスとわが国の NB 死亡の比較

NB 死亡率の推移

1~4 歳でも 1~9 歳でも、1979~1981 年の日本の NB 死亡率はフランスより有意に高かったのに、1997~1999 年には低くなった (表 1)。1~4 歳

* 北海道医療大学生命基礎科学講座
〔〒 061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757〕

** 南郷医院

において、1997～1999年の死亡率は、フランスでは1979～1981年の7割程度なのに対し、日本では3分の1程度にまで減少した(図1)。5～9歳においては、フランスの死亡率は大幅に増加していた。これは、治療の進歩のため、延命がなされ、1～4歳で死なずに、5～9歳で死亡するようになったためと考えられる(図2)。実際、1～9歳を通算すると、フランスでは1979～1999年の21年間全く減少していない(図3)。先進国でNBの治療法に大差はないと考えられる以上、治療の進歩によるNB死亡の減少は小さなものであると考えざるを得ない。

これに対し、わが国の変化はフランスとは全く様相を異にする。5～9歳での死亡率を大幅に増やすことなく、1～4歳での死亡が減少している。結果として1歳から9歳通算の死亡率も約半分に減っている。1990年代の1～4歳の死亡率改善は、延命ではなく、治癒することによってもたらされたと考えられ、これをもたらしただものはMS以外に考えられない。

II. わが国のNBとリンパ性白血病との比較

1990年代における1～4歳でのNBの死亡率の改善の程度は、リンパ性白血病とほぼ同等である(図4)。ところが、5～9歳では両者の傾向は全く異なる。リンパ性白血病は1～4歳におけるのと同様な死亡率の減少傾向を示しているのに対し、NBはほとんど変化がない(図5)。減少傾向がみえだしたのは1997～1999年になってからである。

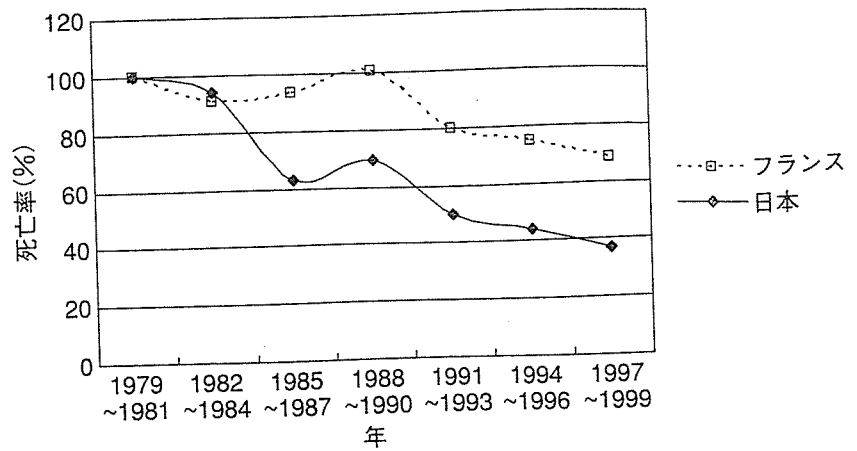


図1 1～4歳における日仏間の神経芽腫死亡率の比較(1979～1981年を100)

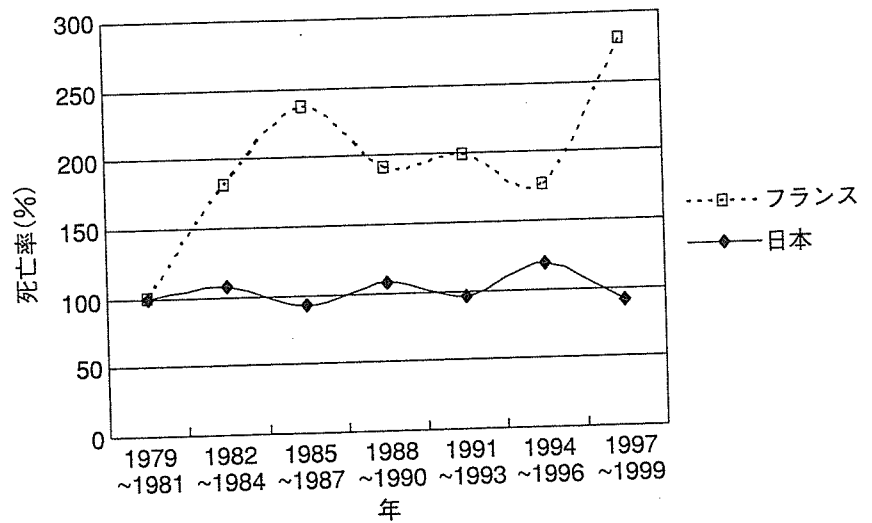


図2 5～9歳における日仏間の神経芽腫死亡率の比較(1979～1981年を100)

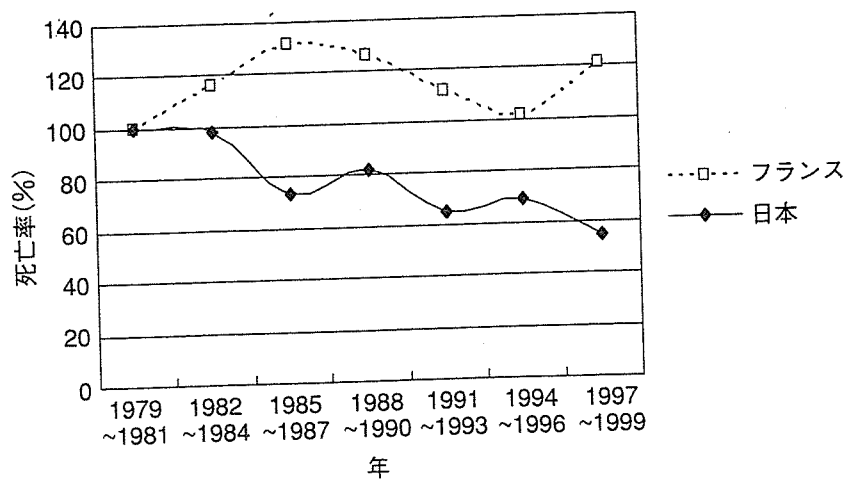


図3 1～9歳における日仏間の神経芽腫死亡率の比較(1979～1981年を100)

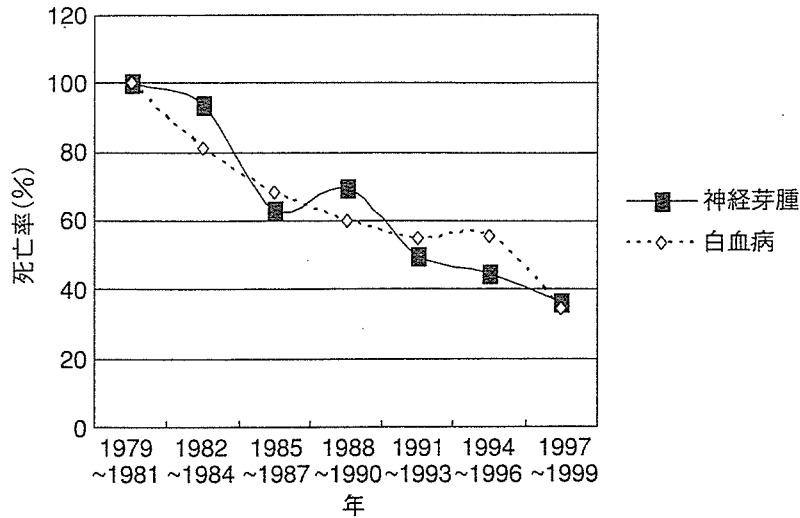


図 4 わが国の1~4歳における神経芽腫とリンパ性白血病の死亡率の比較 (1979~1981年を100)

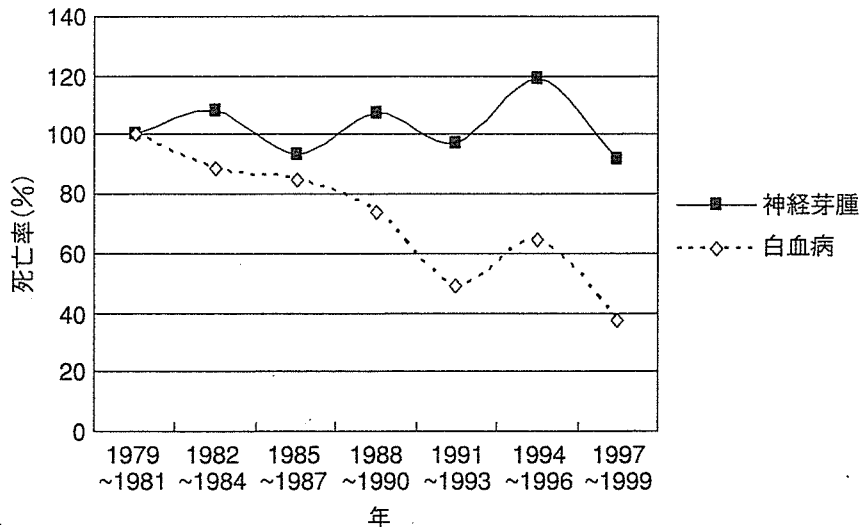


図 5 わが国の5~9歳における神経芽腫とリンパ性白血病の死亡率の比較 (1979~1981年を100)

白血病の治療の進歩は、とくにこの十数年の間、目を見張るものがある。NB治療において、白血病を上回るほどの進歩があったのであれば、5~9歳においても、NBの死亡率は、白血病と同様な減少傾向を示すはずである。また、もし、MSが有害無益、つまり将来発症する例を見逃し、腫瘍の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、これが本来の死亡に上積みされるから、4歳以下の死亡率も増加するはずである。しかし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」というのは不可解である。4歳以下でNBの死亡率減少をもたらした要因は、MS以外には考えられない。

この死亡率の推移が、諸文献の結論はさておき、最重要のevidenceである。しかし、ではなぜ1~4歳と5~9歳で死亡率の変化の様子が異なるのであろうか。

表 2 各年齢集団内における HPLC 受検者数の割合 (%) (日マス・スク誌 11: 45-50, 2001 の方法による)

	1~4	5~9	10~14	0~14
1979	0	0	0	0
1980	0	0	0	0
1981	0	0	0	0
1982	0	0	0	0
1983	0	0	0	0
1984	0	0	0	0
1985	0.3	0	0	0.5
1986	2.2	0	0	1.3
1987	5.8	0	0	2.5
1988	10.7	0	0	4.2
1989	17.9	0.2	0	7.0
1990	28.2	1.8	0	11.0
1991	41.9	4.6	0	15.8
1992	57.1	8.5	0	21.0
1993	71.2	14.4	0	26.5
1994	80.8	23.9	0.2	32.2
1995	84.8	36.1	1.8	38.0
1996	86.2	49.2	4.6	43.9
1997	86.6	62.5	8.5	49.9
1998	86.3	74.4	14.4	56.1
1999	86.5	81.9	23.9	62.4

III. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 受検者の割合と NB 死亡率

1. 各年齢集団内の HPLC 受検者数の割合

すでに報告した方法^{1,2)}で、全国の各年齢層における HPLC 受検者数の割合を算出した。各地の検査センターで測定法が HPLC に変更されたのは 1988~1992 年前後である。表 2 に示すごとく、1~4 歳の集団において 50% を超えたのは 1992 年のことである。このことは、上述のように、1~4 歳で 1990 年代に入ってから減少傾向が明らかになってきたことと一致する。5~9 歳では、死亡率は 1996 年までほとんど変化がなかったが、HPLC 受検者数の割合が 50% を超えた 1997 年以降、減少傾向がみえだした (1998 年 0.34, 1999 年 0.30, 2000 年 0.28)。

2. HPLC 受検者数の割合と NB 死亡率との関係

このように、集団内における HPLC・MS 受検者の割合が次第に増えるにつれ、死亡率の減少が

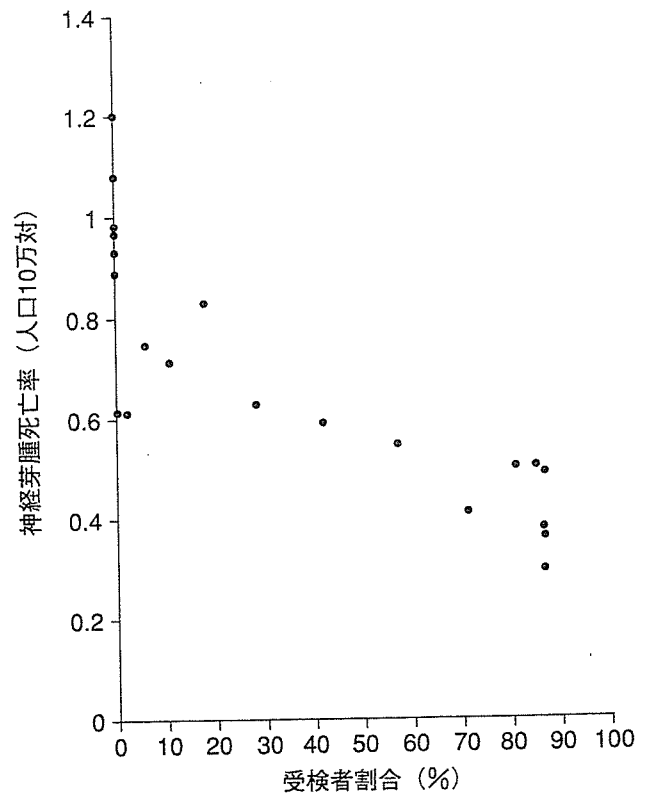


図 6 HPLC 受検者割合と神経芽腫死亡率 (1~4 歳)

明らかになってくる。1~4 歳では「HPLC 受検者数の割合 (%)」と「NB 死亡率」とは有意な負の相関を示した ($r = -0.84$; $p < 0.01$, 図 6)。1~9 歳においても、同様に相関係数は -0.76 ($p < 0.01$) であった。

以前われわれは、HPLC 受検者数の割合と死亡率から、HPLC とそれ以外の因子 (主として治療) の、死亡に対する寄与を計算したが、治療の寄与は小さなものであった^{1,2)}。同時に、年齢別に、MS が及ぼす効果を計算したが、6 カ月児に対する HPLC・MS は、4 歳までに発症する例はかなりの程度救済できるが、5 歳以上で発症する例まで救う効果は、さすがに劣った²⁾。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る。今後、複数回の受検や、受検月齢を例えば 1 歳台へ移動するなど、MS の効果をより年長にまで拡大できるかもしれない。

IV. NB 死亡の減少程度

NB 死亡の減少程度を、フランスを基準に推定することもできるが、そうすると、表 1 のように

表 3 1997～1999年、0～14歳の集団における神経芽腫死亡数減少の推定
(1979～1981年との比較)

1997～1999年・死亡率	0.26
1979～1981年・死亡率	0.43
1997～1999年・人口	56,710,000 (年平均 18,903,333)
1997～1999年・期待死亡数	244 (年平均 81.3)
1997～1999年・実測死亡数	146 (年平均 48.7)
1997～1999年・減少数 (1979～1981年を基準)	-98 (年平均 -32.7)
1997～1999年・減少率 (1979～1981年を基準)	-40%
参考：1997～1999年の HPLC 受検者の割合	56%

フランスの死亡率がもともと低いため、MSの効果が過小評価される。そこで、わが国の中においてどれだけ減少したかを検証すべく、1979～1981年の死亡率で1997～1999年の児が死亡したものと期待死亡数を算出し、実際の死亡数との差をみた(表3)。0～14歳において、1997～1999年の3年間で100人近く、1年あたり30人以上の児の生命が救われたことになる。前述の日仏の比較および白血病との比較からみて、治療の寄与は小さいので、そのほとんどはMSにより救命されたものであろう。

1997～1999年の0～14歳の集団におけるHPLC受検者の割合は56%であって、この割合で1年あたり30人救命されていたのである。MSが中止されなければ、この割合は今後増えて最終的に(2006年ころ)86%以上に達するはずなので、最終的には救命される児の数は50人程度、減少率は-60%を超えると考えられる。

V. 「MS無効」論文の吟味

「MS無効」という結論を出している論文にはすべて、「バイアス」のレベルをはるかに超える欠陥が存在し、それはいくつかのタイプに分類できる。

1. 発生率・死亡率の低い集団を対照群としているもの

ドイツ³⁾、埼玉など7県⁴⁾、日本小児がん学会神経芽腫委員会報告⁵⁾。

筆者は昨年発表されたドイツの結果について、すでに繰り返しその欠陥を指摘し、MS無効の証拠とはならないことを明らかにしてきたが^{6,7)}、一部の研究者は依然として論文の内容を吟味するこ

となく結論を鵜呑みにして、MSは無効と考えている。ドイツの研究は、発生率・死亡率の低い「対照地区」をコントロールとして使っている。これではMSの効果が明確に現れないのは当然である。埼玉など7県⁴⁾と日本小児がん学会神経芽腫委員会報告⁵⁾の欠陥については、以前詳述したとおりである⁷⁻⁹⁾。後者に対する我々の指摘⁹⁾には未だ回答がない。

2. 真陽性例と偽陰性例を合算しているもの

ドイツ³⁾、日本小児がん学会神経芽腫委員会報告⁵⁾。

真陽性例と偽陰性例の発生率を合計すると、必ず自然発生率より高くなる^{6,7)}。真陽性例の中に自然退縮する例が含まれているためである。したがって、真陽性例と偽陰性例の発生率を合計して「受検群」の発生率とし、MSを実施していない集団を対照にとると、必ず「受検群」の発生率が高くなり、MSは発生率を減らせないから無効である、という結論に必ずなってしまう。これは各病期に分解しても同じで、ドイツの論文では病期4の例の発生率に対しこの手法を用いて「受検群」の発生率を高く見せかけている。MSの効果を否定するための巧妙かつ悪質な方法である。

3. 「受検群」と称する集団の中に、実はMSを受検した者がほとんどいないもの

大阪と英国のNB死亡率の比較¹⁰⁾。

この論文は、1994年までの14歳以下の死亡率を取り上げ、減少がみられないのでMSは無効と結論したが、例えば1994年の14歳は1980年の生まれだから、そもそもMSを受けておらず、死亡率が減少するはずがない。1994年における0～14

歳の集団内の HPLC の受検者割合は 32.2%で、1993 年以前ではさらに低い(表 2)。受検者の割合がこの程度で MS の効果が現れないのは、驚くべきことではない。

4. 登録が不完全か、登録率の低い小児がん登録を使用しているもの

大阪¹¹⁾、小児外科学会登録¹²⁾。
これらについては、すでに詳述した¹³⁾。

5. スクリーニング方法が異なるもの 北米¹⁴⁾。

測定法として、日本で目下実施されている HPLC とは全く異なる、かつ性能が定性法並みに低い薄層クロマトグラフィ (TLC) を使用しており、比較の対象にもならない。

6. 生物学的結果を疫学的結果と混同しているもの

生物学的な結果を元に MS の有効性を判断することはそもそもできない。「生物学的に良性なものばかり発見しているので、MS は無効である」とする主張がある。これは生物学的な指標が全経過を通じて不変であることを前提としている。しかし不変性の証明はなされていない。生物学的指標が変わりうるものならば「生物学的に良性のうち、つまり悪性に転化する以前に発見しているので MS は有効である」という結論となるであろう。

2~4 歳前後で臨床的に発見される予後の悪い NB の、6 カ月の時点における生物学的指標は、やはり悪性であるのか。もし予後の悪い例の生物学的指標が終始一貫して悪性であれば、なぜ 6 カ月の時点で悪性のものがほとんど見つからないのか。またこのことを MS の責任に帰して、それ故 MS は無効であるとする主張があるが、ではすべての 6 カ月児の副腎を調べれば、その中に悪性のものが見つかるのか。もし 6 カ月では悪性のものが見つからないなら、何歳になったら見つかるのか。これらに対する答えは用意されていない。

VI. コメント

厚生労働省の検討会(久道茂座長)は、最近の神経芽腫死亡率の低下を無視した上、研究デザインがよいからという理由だけで、内容を吟味する

ことなく、ドイツとカナダの論文のみを根拠として、MS 中止を勧告した。1 つないし 2 つの研究ですべてが決まるというのは、物理学や数学ならあり得ても、疫学ではあり得ない話である。ましてや性能の劣る TLC を使用したカナダの研究結果がなぜ日本に適用できるのか、筆者には理解できない。数字の扱いがずさんで、かつ巧妙なデータ操作をしているドイツの論文が、無批判で根拠とされたことも、やはり理解できない。その一方で久繁班の結論¹⁵⁾はバイアスの存在を指摘されて退けられた。久繁班の研究の「非受検群」の親は児の健康に対する関心が低いので、病院受診が遅れるため致死率が高くなり、これがバイアスとなるという。しかし、ドイツでの受検率は 57.17%であるから^{6,7)}、コントロールである「対照地区」において仮に MS を実施しても、やはり 40%以上は受検しないであろう。すると、「対照地区」の 40%以上は、久繁班の研究の「非受検群」と性格が同じことになるから、ドイツの研究と久繁班の研究とは、「非受検群」のバイアスに関しては、文字通り五十歩百歩となり、かつ「受検群」の性格については両研究で全く同じであるから、全体としてのバイアスに関しては両研究間に大きな差異はないことになる。また、もし MS が放置しても治癒する症例ばかり発見していて、かつこのバイアスが久繁班の結論をもたらしたのであれば、「過剰発見例」を除いた例の「発生率」と「非受検群」からの「発生率」には大差がなく、これらの症例の「致死率」の差異が全体としての「死亡率」の違いをもたらした、ということになる。「受検群」の死亡率は「非受検群」の死亡率の約半分であったから、「非受検群」から発生した症例の致死率は「受検群」の約 2 倍、ということになる。病院受診の遅速がかほどの致死率の違いをもたらす、というのは、どの資料に基づくのか。また、この論法でいくと、臨床症状が出た後の早期発見がきわめて有効、ということになるであろう。

検討会の見解では「1~4 歳の死亡率に MS 開始以前から一貫した低下傾向がある」としているが、何の因子が「一貫した低下傾向」をもたらしているかの説明はなく、なぜ 5 歳以上における死亡率に一貫した低下傾向がないのかの説明もなかった