

図5 低料金の骨検診に対する自治体の関心

いという回答も非常に多かった (data not shown)。

139 の未実施自治体に今後の検診予定を尋ねた質問には、半数以上 (62%) は今後も実施する予定はないと回答した (図 4 (c))。仮に実施した場合、自治体はいくらまでなら負担できるかという質問には、大多数が負担は厳しいと回答した。ところが、低料金の検査法があれば導入するかとの質問には、未実施自治体のみならず既実施自治体も強い関心を示した (図 5)。

最後に未実施自治体に対し、検診を実施しない理由を自由回答してもらった。「がん検診ほどの重要性を感じない」「早期発見・早期治療が必要な疾患ではない」「骨粗鬆症に興味がない」「自治体のイベントで実施しているので不要」「高齢者を受検させても骨量は増えない」などが挙げられた。

### 3 考察

疾患の発見を効果とした場合、尿マーカーを用いた検診は、一般的な考えに反し、橈骨・踵骨の BMD 検査より検診効果が高いという結果が示された。また、二次検診の受検率にも左右されるが、尿マーカー検診は調査期間を通じて費用対効果の面でも BMD 検査より優れていた。

BMD 検査はこれまでの報告同様、陽性適中度が高いことが再現された。しかしながら、尿マーカーでスクリーニングすると、さらに有病者が発見されるという結果となり、BMD 検査は一般に考えられているほど精度のよい検査法ではないことが示された。一方、尿マーカーにも骨粗鬆症の見逃しがある。加えて偽陽性を多くスクリーニン

グする傾向があり (図 2)、簡易検診の困難さが示された。それでも、BMD 検査の 6 割のコストで 2 倍の有病者を発見した事実を考えれば、尿マーカーが骨検診に適用できないとする考えは適当でないことは明らかである。また、尿マーカーは骨量減少症を多くスクリーニングする傾向が見られた。今では骨折の半数は骨量減少症の状態で行っているとも指摘されており<sup>5)</sup>、尿マーカー検診は早期医療介入の期待が持てる。加えて、骨粗鬆症への進行を注意喚起する上でも有用な検査法となるのではないかと。

尿  $\gamma$ -GTP 検査も、NTX とほぼ同様の検診成績を示した。適正なカットオフ値の設定など、まだ調整を必要とする部分があるが、費用対効果を考えれば NTX 以上の効果が期待される。現在の骨検診は 5 年ごとの節目検診となっている。骨折リスクの高い時期に 4 年のブランクを置くことには疑問がある。尿  $\gamma$ -GTP の検査コストが BMD 検査の 1/10 ということを考えれば、毎年の検診実施も可能になるのではないかと。

なお、現行の検診法 (橈骨・踵骨 BMD) に固執するのであれば、今回の調査から、カットオフ値をもっと低く設定することで一定の取りこぼしの回避が可能であると考えられた。しかし、自治体にとってのコスト面の課題は依然として残ることになる。

自治体を対象とした骨検診の実施状況の調査では、回答を寄せたうちの約 3 割が骨検診未実施自治体であった。検診を実施しない理由から、未だ検診の重要性が十分理解されていない一面がみられた。その一方で、低コストの骨検診法に対

しては、既実施自治体も含め、大多数の自治体が強い興味を示した。割安でスクリーニング効率が高い検診法が提供されれば、自治体も骨検診を積極的に取り入れてくれるものと思われた。

本研究は厚生労働省科学研究補助金の助成を受けて実施した。

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 平成 21 年度 地域保健・健康増進事業報告の概況
- 2) Asaba Y, Hiramatsu K, Matsui Y, et al. Urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) as a potential marker of bone resorption. *Bone* 2006;39:1276-1282.
- 3) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス社, 東京
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 H21-長寿一般-010 骨粗鬆症の尿スクリーニング検査の費用対効果に関する研究 平成 21 年度 総括報告書
- 5) Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, et al. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone* 2006;38:694-700.



# $\gamma$ -GTP と骨代謝



独立行政法人国立長寿医療研究センター遺伝子蛋白質解析室

新飯田 俊平

## ● $\gamma$ -GTP と骨代謝 1

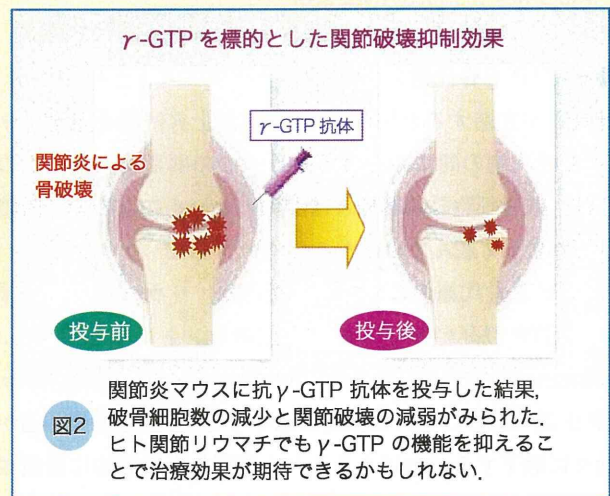
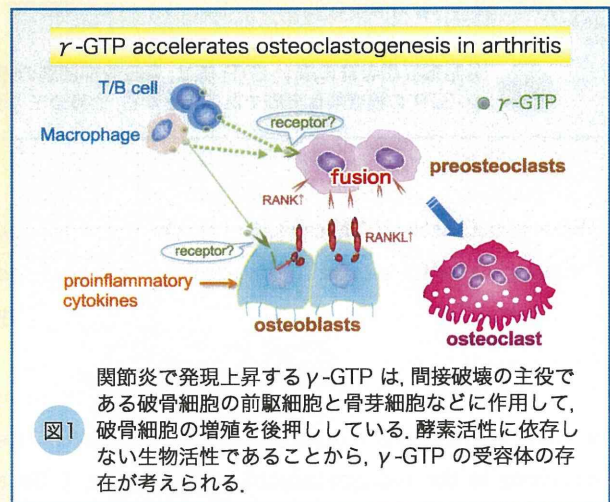
$\gamma$ -GTP といえば、本誌の読者の多くは肝・胆道系疾患のバイオマーカーを連想されるのではないかと思います。その実体は、グルタチオン代謝の中心酵素(EC2.3.2.2)で、Ntn-ヒドrolラーゼスーパーファミリーに属する。この酵素がないとグルタチオン血症やシステイン欠乏症など、重篤な障害を引き起こす。 $\gamma$ -GTP の遺伝子ノックアウトマウスも同様で、さらに成長遅延、白内障などを併発し、数カ月で死亡する。

$\gamma$ -GTP と骨代謝の間には異なる2つの関連があることがわかってきた。ひとつは $\gamma$ -GTP が骨吸収因子として骨に直接的な作用をもつこと<sup>1)</sup>。もうひとつは、骨吸収の亢進によって尿中濃度が上昇するため、間接的な骨代謝マーカーになることである(次の稿で紹介)。前者は、マウスのTリンパ腫細胞の遺伝子発現解析で同定された。この細胞は、マウスに注入すると高頻度で骨に溶解性の転移巣を作る。この仕組みを知る試みとして骨吸収を刺激する遺伝子群の発現クローニング法を行い、 $\gamma$ -GTP 遺伝子がみつかった<sup>1)</sup>。

骨吸収は、破骨細胞という骨基質を分解する多核巨細胞による。 $\gamma$ -GTP はこの細胞の分化・増殖に関与する。生体での影響をみるため、 $\gamma$ -GTP を強制発現するトランスジェニックマウスが作られた。骨の解析から、骨量の減少が明らかになった<sup>2)</sup>。興味深いのは、 $\gamma$ -GTP の酵素活性を不活化してもその機能は失われないことである<sup>1,2)</sup>。 $\gamma$ -GTP はサイトカイン様に作用している可能性がある(図1)。

リウマチ患者の滑液中に $\gamma$ -GTP が検出される。おそらく炎症で活性化したリンパ球などから遊離したと思われる。リウマチのモデルマウスに抗 $\gamma$ -GTP 抗体を投与した。破骨細胞は減少し、骨破壊は抑制された<sup>3)</sup>(図2)。胆管の閉塞性疾患では続発性骨粗鬆症を引き起こす。ラットの胆管を結紮すると、血中 $\gamma$ -GTP が急増し、骨量は激減するが、 $\gamma$ -GTP 抗体投与で骨量は維持された。

その後の研究から $\gamma$ -GTP に結合する受容体分子がわかってきた。酵素活性領域とは異なるアミノ酸領域に、受容体結



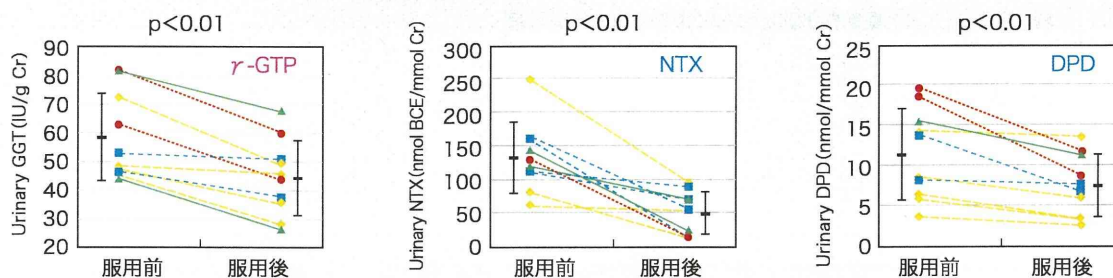
合部位があるらしい。この分子は、高 $\gamma$ -GTP 血症を伴う脂肪肝などで生じる炎症病態に関わっている可能性がある。 $\gamma$ -GTP への新しい視点が生まれるかもしれない。

## 文献

- 1) Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y et al : Gamma-Glutamyl transpeptidase stimulates RANKL expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorption factor. J Biol Chem 279 : 5752-5756, 2004



骨粗鬆症治療薬服用前後の骨吸収マーカーの変動



臨床応用されている骨吸収マーカー

図3 骨粗鬆症患者群の尿γ-GTP値は、骨吸収抑制剤の服用後、骨吸収マーカー(尿NTX、尿DPD)と同様に低下した。γ-GTPの検査料は廉価であることから、治療のモニターとして継続的な利用も可能になると思われる。

Asaba Y et al : Bone 39 : 276-282, 2006 から引用・改変

- Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S et al : Overexpression of gamma-glutamyltransferase in transgenic mice accelerates bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology* 148 : 2708-2715, 2007
- Ishizuka Y, Moriwaki S, Kawahara-Hanaoka M et al : Treatment with anti-gamma-glutamyl transpeptidase antibody attenuates osteolysis in the collagen-induced arthritis mice. *J Bone Miner Res* 22 : 1933-1942, 2007

● γ-GTP と骨代謝2

骨吸収が亢進すると尿中γ-GTP値が上昇傾向を示す。γ-GTPと骨代謝の間にみられるもう一つの関係である。この特性は、破骨細胞誘導活性とは関係のないものなので、前稿とは切り離して読んでいただきたい。

γ-GTPと骨代謝のこの意外な関係は、リウマチ患者の尿中でγ-GTPが高いという古い文献がヒントになっている。共同研究をしていた若い産婦人科医が骨粗鬆症患者の尿中γ-GTPを調べたところ、初診時の尿中γ-GTP値は治療開始から徐々に低下する傾向にあることを確認し、最終的に骨粗鬆症の治療モニターとして有効であるというデータを得た<sup>1)</sup>。われわれも追試的にそれを確認し(図3)、さらに500人ほどの閉経女性の尿中γ-GTPを調べ、既存の骨吸収マーカーと比較した。両者には比較的良好な相関性が認められた<sup>2)</sup>。

この現象を確かめる動物実験が行われた。骨粗鬆症モデルマウスに骨吸収抑制剤を投与した。薬の投与後、尿中γ-GTP濃度は投与前に比べて低下した。次に、破骨細胞形成因子の欠損が原因で大理石骨病となったマウスに欠損因子を投与した。骨吸収の回復したマウスでは、尿中γ-GTP濃度は上昇した<sup>2)</sup>。確かに両者には連動性があるようだ。

なぜ骨吸収が亢進すると尿のγ-GTP値は上昇するのか？その答えは残念ながらまだ不明である。γ-GTPは肝臓に多く存在していると思われがちだが、最も多くの量を発現しているのは腎臓(近位尿細管細胞)である。腎臓に比べれば、肝臓での発現量は1/1,000程度である。おそらく、尿のγ-GTPは近位尿細管からのものと思われる(血中γ-GTPは主に肝臓由来)。

PTHや活性型ビタミンD3などは、骨代謝因子とも呼ばれている。培養尿細管細胞を骨代謝因子群で刺激すると、いくつかの因子では培地中にγ-GTPが検出されることが明らかになった(未公表)。骨代謝因子の中には、近位尿細管細胞を標的細胞とするものもある。まだ推測の域を出ないが、骨吸収を調節する分子が腎臓からのγ-GTP排出に関与しているのかもしれない。

血清γ-GTPの検査はとても安価である。尿の測定法も血液と同じである。今この検査方法が、骨粗鬆症のマス・スクリーニングに有効かどうか、厚生労働省科研の研究班として調べている。もし費用対効果が確認されれば、自治体にも住民にも負担の少ない、低コストの検診法になるかもしれない。

文献

- 特許<http://ip.com/patapp/JP2002085091A>
- Asaba Y, Hiramatsu K, Matsui Y et al : Urinary gamma-glutamyltransferase (GGT) as a potential marker of bone resorption. *Bone* 39:1276-1282, 2006

# 尿マーカーを用いた骨粗鬆症のスクリーニング

国立長寿医療研究センター研究所  
遺伝子蛋白質解析室 室長  
新飯田 俊平



## 1. はじめに

高齢者の骨折の背後には骨が脆くなる骨粗鬆症が潜むケースが多い。大腿骨の骨折では寝たきりとなることも珍しくない。累積する骨折関連の医療・介護費用はひっ迫する関係財政に重くのしかかる<sup>1)</sup>。すでに本邦では1995年(平成7年)から骨折予防を目的とした骨粗鬆症検診(骨検診)が実施されている。当初は40歳と50歳の女性を対象としたが、2005年に現行(後述)のように検診対象者を拡大した<sup>2)</sup>。しかし、骨折者数は増加の一途をたどっている<sup>3)</sup>。再度対策を打たなければ骨折者はさらに増えるのは目に見えている。

自治体の実施主体となる骨検診ではおもにX線や超音波式の骨量測定装置が用いられる。どちらの装置も科学的にその有効性が立証されている。それならなぜ今、尿マーカーなの

か。本邦の骨検診の受検率は極めて低い。検診対象者本人に受検する気がないという場合を除けばお金と実施方法の問題のようだ。骨量測定装置による検診料は、調べた範囲では2,000円から3,000円くらいである。これを全額負担する自治体もあるが、大部分は一部受益者負担の形をとっている(図表1)。受検者の負担額は1,000円以下のところが多い(図表2)。それでもわれわれの調査では、自己負担への抵抗感が受検率低迷の一因となっていることが示唆された。全額自治体負担ならおそらく受検率は向上する。しかし自治体にその予算はない。それなら安上がりの検診法を考える余地はある。

## 2. 増加する本邦の骨折件数

1987年(昭和62年)から大腿骨近位部骨折について、国内の推定患者数が調べられている。

### プロフィール

Shunpei Niida

最終学歴 1980年 東京理科大学卒 主な職歴 1980年 東北歯科大 1992年 広島大学歯学部 2002年 国立中部病院長寿医療研究センター 2009年 国立長寿医療研究センター研究所遺伝子タンパク質解析室室長 現在に至る 専門分野 解剖学、生化学

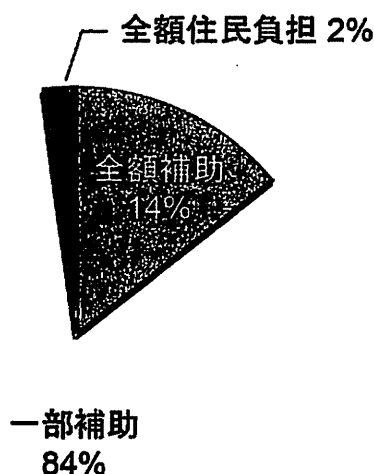


その数は調査の度に増加し、直近の2007年の報告では男女合わせて15万人弱に達した<sup>3)</sup>。20年で3倍にも増えており、今後も歯止めがかかる様子はない。高齢者が増えたのだから仕方がないと見過ごすのか。欧米では、当初の予想に反し骨折発症数は微増にとどまり、発症率で見れば減少に転じた地域もある<sup>4-5)</sup>。2008年の欧州リウマチ学会で女子高生が発表した‘A victory in the war on osteoporosis?’という発表が話題となった。アメリカでは非外傷性の大腿骨近位部骨折による入院者数が激減したという<sup>6)</sup>。確かな証拠はないとしながらも、骨検診と骨吸収抑制剤の普及効果と考察している。どの国も高齢者人口は日本と同じように増加している中でのことである。治療薬は日本でも欧米並に普及している。検診の果たす役割は大きいはずだ。

### 3. 骨検診の現状

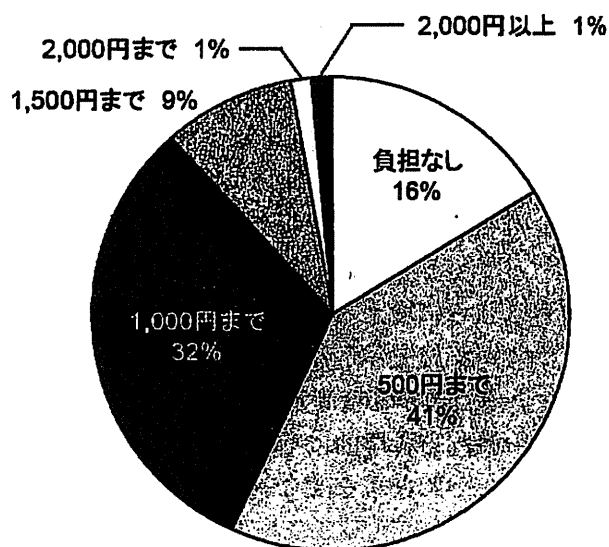
本邦では、かつては老人保健法、今は健康増進法という法律に基づいて骨検診が実施されている<sup>2)</sup>。骨折者の80%は女性ということもあり、骨検診は女性が対象ということになっている。実施主体は自治体で、一昨年(2008年)の実績で全自治体の61.4%が骨検診を実施している。2003年以前は50%程度であったから普及が拡大したように見えるがそうではない。2003年から2005年にかけて市町村合併が急増した。いわゆる平成の大合併である。骨検診を「実施していない自治体」が「実施している自治体」と合併すれば新自治体は「実施している自治体」になる。ゆえに自治体単位の検診実施率は普及の目安にはならない。実際の検診者数はどうなのか。検診対象年齢を拡大した2005年度は25万人が受検している。

問. 骨検診料には補助をしていますか。



図表1 自治体の検診費用補助状況  
(アンケート調査から)

問. 住民の負担額はいくらくらいですか。



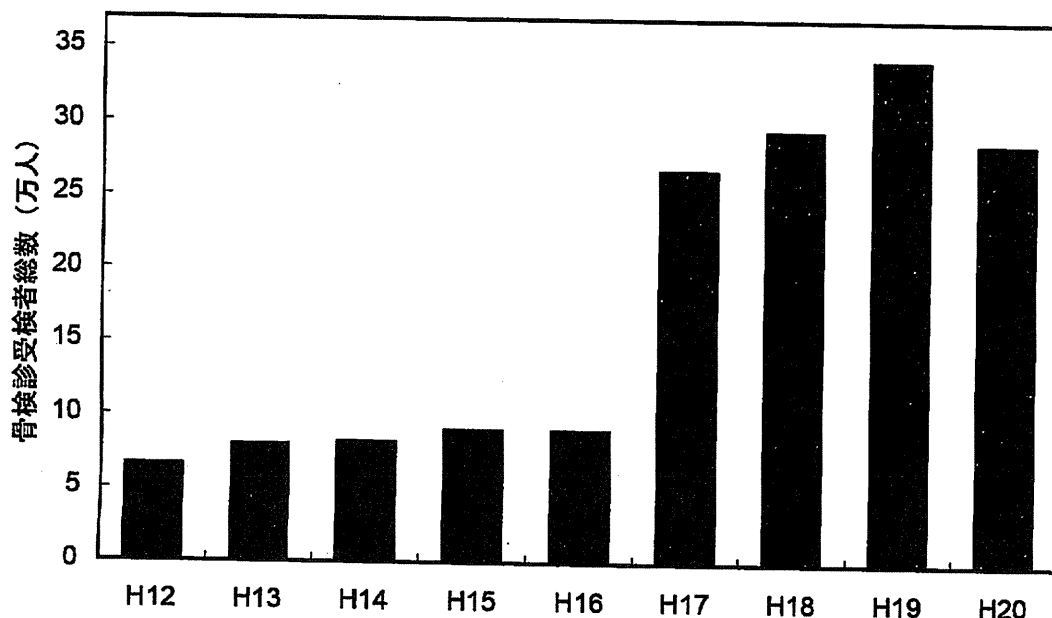
図表2 骨検診の住民負担額

その後35万人程に増えたが2008年には再び30万人を割った(図表3)。いずれにしても、この数字は検診対象年齢人口の5パーセント程度のことに過ぎない。2007年度まで実施されていた基本健康診査の受検率が毎年45パーセント近いのに比べれば、その低さは際立っている。これではいくら精度の良い器械があっても検診効果は限られる。

現行の検診では、対象年齢が40歳から70歳までで、5歳刻みとなっている。なぜ5歳刻みなのか詳しい事情は知らない。実際には毎年受検できるところもあるので決められたルールというわけではなさそうだ。ただ、指定の年齢の場合に限り国や県から補助金が出る仕組みになっている。5歳ごとの検診だと、例えば55歳のときに受検して、次の60歳のときに検診を忘れたら65歳まで待つことになる。骨折リスクが高まる時期に10年も検査せずにいるのはどうなのか。検診効果が上がらない理由はこういう運用面にもありそうだ。

#### 4. 低コストの骨検診に需要はあるか

すでに優れた検査法が確立している。それでも新たな検査法が必要なのか。行政健診には税金が使われる。財政難を理由に骨検診を実施していない自治体は、低料金なら実施を考慮するのか。各自治体にインターネットによるアンケートを依頼した。前述の図1と図2のグラフもこの調査結果の一部である。調査は継続中で、すでに400程の自治体から回答が寄せられている。集計した172の自治体の回答を見ると、自治体が一人あたりの検査料に対して出せる補助金額はという質問には44%の自治体が「500円以下」と回答した。次いで「自治体負担は厳しい」という回答が33%あった(図表4)。想像以上に厳しい財政事情が伺える。その一方で、8%の自治体が2,000円以上または全額負担可能と答えている。これらの自治体は端から骨検診はやる気がないら



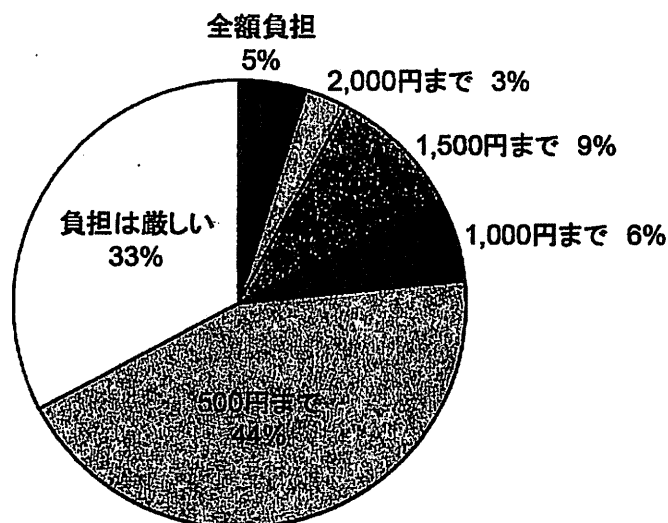
図表3 骨検診受検者総数の推移 (厚労省HPの表から作成)

しい。骨検診を実施していない自治体に将来の実施予定を尋ねたところ「今後も実施予定はない」、「個人での検査を勧める」という自治体が多かった(図表5)。その一方で、低コストの検査法があれば導入したいかという質問には83%の自治体が「導入したい」または

「導入に興味がある」と回答した(図表6)。低コスト骨検診の需要はありそうだ。

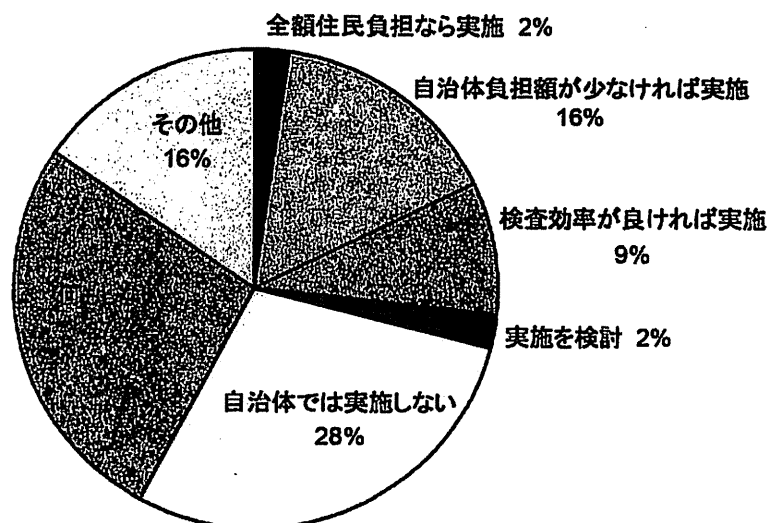
自治体の担当者に受検率が低い理由を自由回答で記入してもらったところ、やはり「財政面の問題」という回答が多かった(図表7)。これは、骨粗鬆症財団が行ったアンケートで

問. 仮に検診を実施したとして、いくらなら補助できますか?



図表4 骨検診に補助できる金額(一人当たり)(未実施自治体の回答)

問. 今後検診を実施する可能性はありますか。



図表5 未実施自治体の今後の対応(未実施自治体のみ回答)



も同様の結果であった<sup>7)</sup>。次いで「検診機会が少ない」、「検診に年齢制限があるから」など運用上の問題が上位に来た(図表7)。自治体も今の検診のあり方に不便さを感じているのは確かなようだ。

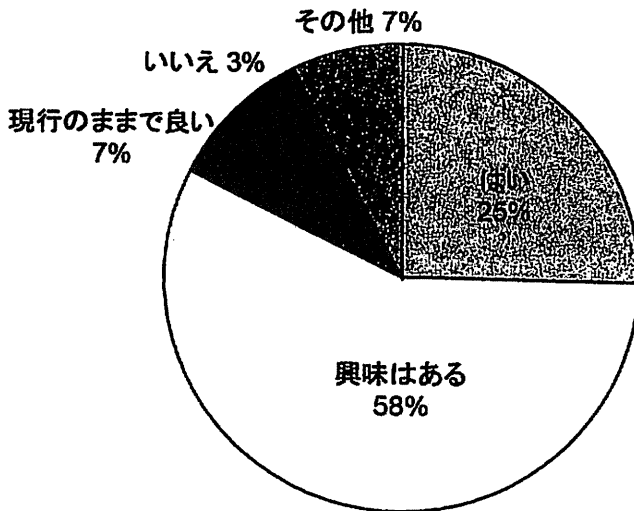
### 5. 骨吸収マーカーを用いた骨検診

われわれは厚生労働省の研究班として尿γ-glutamyl transpeptidase (GGT) 測定による骨検診の有効性について調べている。この検

査なら濃度補正のためのクレアチニン測定の費用と合わせても1検体200円から250円くらいで出来る。GGTは血清では肝機能マーカーとして使われている。尿では骨吸収亢進で高値となり、既存の骨吸収マーカーDPDと相関する<sup>8)</sup>。

愛知県大府市と知多郡東浦町の協力を得て、各自治体の女性健診にモデル骨検診を組み込んでもらった。調査初年度には、尿マーカーの有効性を検証するために、既存の骨吸収マーカー、尿NTXの測定を行った。比較のため、

問. 低料金の検査方法があれば骨検診実施を考えますか。



図表6 低コスト検診法への関心

- ・ 財政面の問題
- ・ 検診機会の少なさ
- ・ 骨粗鬆症検診の周知不足
- ・ 検査の対象年齢を制限しているため
- ・ 自己負担があるため
- ・ 会場確保、検査機関の都合で実施日が限られる
- ・ がんのように直接命に関与することがないため

図表7 骨粗鬆症検診受検率の低さの理由

大府市では橈骨骨密度を、東浦町では踵骨骨密度を同時測定した。尿検査は大府市で732人、東浦町で522人を、骨密度測定は大府市で522人、東浦町で510人を対象に実施した（骨代謝に影響する疾患治療歴、薬物使用者は解析の際に除外）。

一般的な骨検診法である骨密度検査では、どちらの自治体も受検者の13%が要精査（全国平均とほぼ同じ）に区分された（図表8）。これに対し、尿NTX検査では、大府市が受検者の28.1%、東浦町が35.6%と骨密度検査の2倍から2.8倍の人数が「要精査」に区分された（図8）。このうち二次検診（医療機関での検査）を受検する割合はどちらの検査でも要精査区分の24%ほどであった。その中で実際に骨粗鬆症もしくは骨量減少症と診断された人数は、骨密度検査群では大府市が15人、東浦町が11人であったのに対しNTX検査では大府市36人、東浦町23人であった（図表8）。大府市は骨密度検査を受けた人数が200人ほど少ないので、それを補正すると推定21人ほどになるが、それでもNTX検査群より10人以上少なかった。骨密度測定では見逃されている有病者が多いことが示唆される。一方、NTX検査では骨吸収が亢進状態にあった者が多数スクリーニングされたと推定される。これは閉経後の受検者が多いことから予測されていたことである。いずれにしても、結果として

NTX検査の方が骨密度法より2倍ほど多く骨粗鬆症または骨量減少症のひとをスクリーニングした。検査費のコストを比較すると、大府市の骨密度測定者をNTX受検者数と同数の732人とした場合、NTX検査費用の方が骨密度測定より4割ほどコスト削減になった（図表8）。しかしながら、二次検診費用（初診で標準的骨粗鬆症検査等を受けた場合の金額×受診者）についてはNTX受検者の方が「要精査」が増えた分、2倍のコスト高となった（図表8）。それでも総額としてはNTX検査の方がやや割安である。東浦町でもほぼ同じような結果であった。効果を病気の早期発見とした場合、全体の費用対効果はNTXにやや分があった。コストがほぼ同じなら、早期発見の数の多い方が有為と考える。

## 6. 尿GGT検査による骨検診の費用対効果

骨吸収マーカーによる骨検診は機能することが分かった。尿GGTの検査ではどうか。これまでの調査から得られた結果をもとに暫定的カット・オフ値を算出した。その値をもとに判定区分を「要精査」と「基準内」の2つに分けた。既存の検査のように「要観察」を設定するに足りる情報はないので今回は2区分とした。そのため、大府市では受検者の半

図表8 モデル検診の成績と費用

実施地域	検査法	一次検診			二次検診/診断			二次検診の有病率(%)	治療開始人数	費用(千円)		
		受検者数	要精査	%	受検者数	骨量減少	骨粗鬆症			一次	二次*	合計
大府	橈骨BMD	522	68	13.0	17	7	8	86	7	1,096	271	1,367
	γ-GTP**	732	341	46.6	52	20	18	73	20	145	829	974
	NTX	732	206	28.1	50	20	16	72	19	923	798	1,721
東浦	踵骨BMD	510	65	12.7	17	9	2	64.7	2	1,071	271	1,342
	γ-GTP	522	199	38.1	35	16	2	51.4	2	104	558	663
	NTX	522	186	35.6	39	20	3	59	8	658	622	1,280

\* 二次検診費用は骨粗鬆症の標準的検査と診療費用の合計額を15,950円として計算。

\*\* γ-GTPのカットオフ値は45.2IU/g・Cre。

分近い46.5%が、東浦では38%が要精査となった。二次検診受検率は大府市で15%、東浦町で17.8%であったが、両地区ともNTX検査とほぼ同じくらいの有病者を発見できた(図表8)。検査費用を調べると、GGT検査は骨密度検診のほぼ10分の1(大府市は人数補正をした額)と圧倒的に安かった。一方、二次検診費用は、NTX受検者同様、受検者が多くなった分骨密度測定よりコスト高となったが、総額は骨密度測定の半額であった。自治体が引き受ける一次検診に限って言えばGGT検査なら今の検査の10分の1で済む。全体で見ても、半分のコストで倍の人数が発見されたのだから、費用対効果は4倍ということになる。早期発見から将来の骨折数減少につながれば、費用対便益においても大いに期待できる。

## 7. 尿マーカー検診の問題点

尿、血液問わず、骨代謝マーカーは検体採取時の骨代謝の状況を示すもので、骨密度と比べてれば当然変動幅も大きなものになる。低骨量を反映しないという理由から骨代謝マーカーは骨粗鬆症のスクリーニングには使えないと明記する研究者もいる<sup>9)</sup>。低骨量をスクリーニングの前提とするならこの理屈は正しいと思うが、検診に使えないという根拠にはならない。骨折の半分は骨密度上問題ない女性で起きている<sup>10)</sup>。低骨量にこだわる必要はない。骨代謝マーカーによる骨折予測は可能であるという報告もある<sup>11,12)</sup>。実際、今回のモデル尿検診では骨密度検診より多い有病者が見つかった。問題は偽陽性(false positive)が多い点である。一次検診の効果を二次検診で有病となった割合で評価すると、橈骨骨密

度測定では88%が骨粗鬆症または骨量減少と診断された。確かにこの方法は「要検査」から高い確率で有病者をスクリーニングする。しかし「発見数」では尿検査より10人も少ない。つまり、従来法は「見逃し」も多いということになる。ちなみに、踵骨骨密度測定では65%で、「見逃し」はさらに多かった。一方、GGT検査は大府市で73%と健闘したが、東浦町では51.4%と低調であった。

検診はそもそも無駄を前提として行う事業である。新しい検診法ではその無駄をいかに小さく抑えるかが課題となる。今回の場合、一次検診でいかに偽陽性者を除けるかが課題である。例えば検査対象を閉経女性に限定する。年齢を50歳以上にする。FRAX(骨折リスクを判定する問診)の結果とリンクさせる、など現在検討を進めているところである。

## 8. おわりに

今の骨検診が十分機能していないのは、突き詰めればお金の問題である。アンケートであぶり出された運用面の問題も結局はお金があれば解決する話である。そのお金に苦勞しているのであれば廉価な尿マーカーを使ってみるのも一案ではないか。本調査研究は1年目を終え、今2回目のモデル検診の最中である。最終的にどういう結果になるかはまだ分からない。使い物にならないという結果になるかもしれない。しかし、もし使える目処がついたなら、低コストなので検査機会を増やすことも可能である。5年ごとと区切る必要はなくなる。尿マーカーでの検診には異を唱える研究者もいるだろうが、今の検診方法を15年以上続け、骨折者数は3倍に増えた。防波堤となるべき検診の受検率向上も期待でき



そうにない。作業仕分けなら「見直し」と判定されても仕方のない状況である。それでも今のままでいいと本気で思っているのだろうか。関係者にはそのところを本気で考えてほしい。

稿を終えるに当たり、本調査研究に参加頂いている班員の先生方ならびに研究協力者の方々に深謝します。

## 文 献

- 1) 原田敦, 他: 骨粗鬆症の医療経済-疫学, 費用と介入法別費用・効用分析. 日本老年医学会雑誌42:596-608, 2005.
- 2) 折茂肇監修: 骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル. ライフサイエンス出版(東京), 2009
- 3) 折茂肇, 他: 第5回大腿骨近位部骨折全国頻度調査成績-2007年における新発生患者数の推定と20年間の推移. 日本医事新報4492:73-77, 2010
- 4) Jaglal SB, et al: Population Trends in BMD Testing, Treatment, and Hip and Wrist Fracture Rates: Are the Hip Fracture Projections Wrong? JBMR 20:898-905, 2005
- 5) Kannus P, et al: Nationwide Decline in Incidence of Hip Fracture. JBMR 21:1836-1838, 2006
- 6) Sehgal A, et al: A victory in the war on osteoporosis? Declining prevalence of hospitalizations for non-traumatic hip fractures in the US. Ann Rheum Dis 67 (suppl II) :55, 2008
- 7) 山内広世, 他: わが国における骨粗鬆症検診の実態と問題点. Osteoporosis Jpn 18(2): 27-30, 2010.
- 8) Asaba Y, et al: Urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) as a potential marker of bone resorption. Bone, 2006
- 9) 藤原佐枝子: 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症のスクリーニング. 実践骨代謝マーカー(編) 福永仁夫. メディカルレビュー社(東京) pp.215-218, 2003
- 10) Wainwright SA, et al: Hip fracture in women without osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 90:2787-2793, 2005
- 11) 竹村真里枝 他: 地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. Osteoporos Jpn 15 (1) :28-32, 2007
- 12) Schousboe JT, et al: Potential for bone turnover marker to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. Osteoporos Int 18:201-210, 2007

*Full Length Research Paper*

# Use of oncology drugs in Japan compared to France, Germany, Italy, Spain, Sweden, the UK and the USA: A comparison based on data from 1999 to 2009

Daniel Högberg<sup>1\*</sup>, Nobuo Koinuma<sup>2</sup>, Nils Wilking<sup>3</sup> and Bengt Jönsson<sup>4</sup>

<sup>1</sup>OptumInsight Klarabergsviadukten 90, 111 64 Stockholm, Sweden.

<sup>2</sup>Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan.

<sup>3</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

<sup>4</sup>Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden.

Accepted 13 September, 2011

The development of new compounds over the past decades has provided a significant potential for improvements of cancer therapy and outcome. This study compares the use of oncology drugs in Japan with the use in the US and selected European countries (France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the UK). The patterns of use of cancer drugs differ between the countries. Japan, France and the US spend more per capita than most other countries in the world on cancer drugs, but Japan spends a larger share on cancer drugs that were launched in 1999 or earlier ("mature" drugs). One of the main factors behind the slow introduction and uptake of cancer drugs in Japan is a lengthy process for approval of new drugs. Economic evaluations of new drugs are not as frequent in Japan as in the US and in Europe. The use of generic drugs is also low in Japan compared to the US and the European countries. A greater use of generics and more comprehensive assessments of the clinical and economic value of treatments may improve the efficiency in the use of health care resources and facilitate the introduction of newer drugs.

**Key words:** Oncology, drugs, generics, Japan, United States, France, Germany, Italy, Spain, Sweden, United Kingdom.

## INTRODUCTION

In 2008, the International Agency for Research on Cancer (IARC) estimated that there were more than 12 million new cancer cases diagnosed worldwide. This number has doubled in the last 30 years, and in 2030, it is expected that 27 million new cases will be diagnosed (Boyle et al., 2008). In 2008, cancer caused about 7.6 million deaths globally (13% of all human deaths) (Garcia et al., 2007). In Japan, the estimated number of new cases was 2008 600,000 and the number of deaths 342,000.

Drugs constitute key elements in the treatment of solid tumours and in haematological malignancies. The

development of new drug therapies has provided great opportunities for the improvements of cancer treatment leading to cure, extension of life, and reduction of pain and discomfort for the patient. Access to drug treatment is, however, constrained by a number of factors, such as organization of healthcare systems, resources available, policies and procedures regarding access and use of new technologies and economic prioritizations in healthcare. There are great variations in the use of drug treatments across countries. These differences indicate suboptimal use of existing treatment opportunities. This study analyzes the use of oncology drugs in Japan, the US, France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom. Potential determinants of patient access to cancer treatment have been reviewed and assessed as explanations for the variations found between the studied countries.

\*Corresponding author. E-mail: [Daniel.hogberg@innovus.com](mailto:Daniel.hogberg@innovus.com).  
Tel: +46 (0)8 545 28 754. Fax: +46 (0)8 545 28 549.

## METHODS

Data on the burden of cancer in terms of incidence, mortality and costs have been collected from different sources and comparisons have been made between Japan, the US and selected European countries (France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the UK). The comparisons are based on age standardized (world standard population) incidence and mortality rates as reported by the IARC (Tables 1 and 2).

The costs of cancer consist of direct and indirect cost. The direct costs are costs associated with the direct medical care and the indirect costs are the monetary value of the time and activities lost due to disease. The major components of the indirect costs are morbidity cost (the value of foregone earnings) and mortality cost (future loss of earnings caused by premature death). These costs were calculated using the human capital approach based on sex and age specific average earnings. The estimated direct and indirect costs are based on previously published studies indicated with references. The costs are based on national estimates where different methods may have been applied, but all of these estimates include direct and indirect costs specifically associated with the cancer disease. To facilitate comparisons between countries, the costs have been adjusted by using Purchasing Power Parity (PPP) in international dollars. The direct costs have also been adjusted to 2006 years prices using national inflation rates.

Access and use of oncology drugs was analyzed in the 8 countries over a 10 year period (1999 to 2009) based on sales data provided by IMS Health. Cancer drugs are defined as drugs under ATC (anatomical therapeutic chemical) code L1+L2A+B. The use of drugs was analysed by vintages; "mature" cancer drugs represent drugs first launched in any of the markets in 1999 or before and "new" cancer drugs are those available in any of the countries in the year 2000 or later. The "mature" drugs have been available for a long period of time and there is accumulated evidence based on clinical trials, epidemiological studies and clinical experience that they have had a major and clinically relevant impact on the outcome in different areas of oncology. "New" drugs include some of the new "targeted" drugs where the clinical data available may be limited at present. The cost of oncology drugs are measured in US\$/capita. The relative cost of these drugs may differ, but this does not necessarily have an impact on the distribution of mature versus new drugs.

## RESULTS

### Burden of cancer

#### *Incidence*

The cancer incidence in Japan and the age standardized cancer incidence rate in Japan in 2008 was estimated to 201 per 100,000 inhabitants, which is significantly lower than in the US (300) and in the EU (264). Among the most common types of cancer, the incidence in breast and prostate cancer is significantly lower in Japan, while the incidence rate in stomach cancer is substantially higher (Table 1). The trend over the past four decades shows an overall increase in cancer incidence in all countries, both for men and for women, although most countries see a slower increase or even a decrease in cancer incidence in the past two decades (National Cancer research Institute, 2011; American Cancer Society, 2009; European Cancer Observatory, 2011).

The long term increase in incidence may have several explanatory factors such as an ageing population, which is clear in Japan.

#### *Mortality*

In 2008, the age standardized mortality in Japan was estimated to 95 deaths per 100,000 inhabitants, compared to 104 per 100,000 in the United States and 115 in the EU (Table 2). Cancer mortality and the age standardized overall mortality rate in Japan have increased to a level almost as high as in the US and in Europe. In Europe and in the US, the trend in the past 20 to 25 years has been a decline in mortality.

The decline in mortality is, most likely, a result of better treatments, but also better diagnostic methods leading to earlier detection and treatment. The European countries and the US have seen a large decline in the mortality in stomach cancer. The stomach cancer mortality in Japan has also been declining, but not at the same pace as in the US and in Europe. The mortality in prostate cancer is still substantially lower in Japan compared to the US and Europe. In the US a decline in colorectal cancer and male lung cancer mortality has been seen in the past two decades. In Japan, the trend has in contrast, been increasing (National Cancer research Institute, 2011; American Cancer Society, 2009; European Cancer Observatory, 2011). An important factor in the increasing trend in Japan is the ageing population.

#### *Disability adjusted life years*

Cancer causes 2,400,000 disability adjusted life years (DALY) lost in Japan each year. This is almost one fifth of all DALYs lost in Japan each year. Of these, 44% are caused by either stomach, colorectal or lung cancer. Stomach cancer is responsible for a much higher share of the total cancer related DALYs lost in Japan compared to the other countries. In contrary the relative burden of cancers of the lung, breast and prostate is lower in Japan than in the US and in Europe (Table 3).

#### *Cost of cancer*

In Japan, more than \$ 23 billion in total, or \$ 188 per capita, is spent on direct cancer treatment (Koinuma et al., 2007). Colorectal cancer consumes the largest share of resources followed by stomach cancer and lung cancer. In the US, the total direct costs of \$ 314 per capita (American Cancer Society, 2009) is 67% higher than in Japan. The cancer treatment costs in Japan is lower than in France (\$ 226 per capita) (Institute National de Cancer; 2007), Germany (\$ 249) (Wilking et al., 2009) and in Sweden (\$ 202 per capita) (Wilking et al., 2009). The Japanese direct per capita expenditures on cancer is



**Table 1.** Age standardized (world age standard) cancer incidence, 2008.

Country	All cancer	Prostate	Breast	Lung	Colorectal	Stomach
Japan	201	23	43	25	32	31
United States	300	84	76	42	29	4
France	300	118	98	30	29	5
Germany	282	83	82	28	36	8
Italy	274	58	86	27	37	11
Spain	241	57	61	29	30	8
Sweden	252	95	79	17	28	4
UK	267	64	89	31	31	6

Source: GLOBOCAN, IARC 2010.

**Table 2.** Age standardized (world age standard) cancer mortality, 2008.

Country	All cancer	Prostate	Breast	Lung	Colorectal	Stomach
Japan	95	5	9	17	12	14
United States	104	10	15	30	9	2
France	107	13	18	30	11	3
Germany	106	12	82	28	12	5
Italy	109	9	16	22	12	7
Spain	110	11	13	24	13	6
Sweden	100	20	15	18	11	3
UK	116	14	19	26	11	3

Source: GLOBOCAN, IARC 2010.

higher than in Italy (\$ 168), Spain (\$ 99) and the UK (\$ 158) (Wilking et al., 2009) (Table 4). The differences are related to the total expenditures on health, and the share spent on cancer is not different in Japan from many of the countries in the comparison, where the low share for the US is most notable.

In addition to the direct treatment costs, cancer is also associated with large indirect costs due to loss of production. The vast majority, more than 90% in Japan, of the indirect costs of cancer is due to premature mortality. The total cost of cancer in Japan including both direct and indirect costs amounts to \$ 88 billion or \$ 691 per capita (Vital statistics, 2005). The indirect costs in Japan are thus almost three times as high as the direct costs.

The total cost of cancer per capita is lower in Japan compared to the US (\$ 784) (American Cancer Society, 2009), but higher than in France (\$ 582) (Institute National de Cancer, 2007) and in Sweden (\$ 504) (Wilking et al., 2009) per capita (Table 5).

### The use of oncology drugs

There are significant variations in the use of oncology drugs in the countries studied. The total use of anti cancer drugs in relation to the population (ATC code

L1+L2A+B in USD/capita;) in 2009 is highest in France (\$ 61 per capita) followed by USA (\$ 60 per capita), Japan (\$ 56 per capita) and Spain (\$ 49 per capita). The lowest use is found in the UK (\$ 23 per capita) (Table 6). As share of total expenditures on cancer, drugs account for a larger share in Japan (30%) than in, for example, the US (19%) and UK (15%). There may be differences in relative costs between countries, but there are still large discrepancies not explained by different price levels.

While Japan spend nearly as much on cancer drugs that the US and France spends, there is a marked difference in the distribution of spending on "new" and "mature" cancer drugs. Japan spends only \$ 12 on new drugs, while the US and France both spend \$ 21. On the other hand, Japan spends most (\$ 44 per capita) of any country on "mature" drugs. There may be two explanations for this, either the volume of drugs prescribed or the relative price of the "old" drugs, or a combination of these factors. Taking into account the relatively low incidence of cancer in Japan (Table 6), it is a safe conclusion that the price effect dominates.

The use of the most recent drugs may have an impact on the survival in cancer. Studies have indicated a correlation between the use of new drugs and cancer survival (Jönsson et al., 2007). In the UK where the use of the newest drugs is lower, the survival in cancer is also lower compared to other western European countries (Berrino

**Table 3.** Estimated total disability adjusted life years (DALYs) per country, 2004.

Country	All causes	Cancer share of DALYs lost (%)	Stomach share of all cancers (%)	Colorectal share of all cancers (%)	Lung share of all cancers (%)	Breast share of all cancers (%)	Prostate share of all cancers (%)
Japan	12,997	18.5	14.5	14.2	15.5	6.5	2.1
US	41,372	12.3	2.1	10.7	24.5	12.0	4.4
France	7,434	18.2	3.2	11.1	19.9	10.7	4.3
Germany	10,358	16.9	5.1	13.1	19.2	11.3	4.3
Italy	6,575	18.3	6.2	11.4	19.8	10.2	3.2
Spain	4,858	16.7	5.7	13.2	20.3	8.6	4.0
Sweden	1,033	14.6	3.8	12.4	15.2	9.8	7.7
UK	7,718	15.6	3.6	11.5	19.6	12.2	5.2

Source: WHO Global burden of disease 2009.

**Table 4.** Estimated direct costs of cancer 2006, (US\$ PPP-adjusted).

Country	Total expenditures on health, MUS\$	Health expenditure share of GDP (%)	Total expenditure on health per capita	Cancer share of health expenditures (%)	Direct costs of cancer per capita
Japan	328,897	8	2,581	7.3	188
US	2,074,861	15	6,719	4.7	314
France	223,830	11	3,420	6.6	226
Germany	208,856	11	3,465	7.2	249
Italy	155,346	9	2,631	6.4	168
Spain	113,409	8	2,466	4.0	99
Sweden	29,535	9	3,162	6.4	202
UK	174,647	8	2,815	5.6	158

et al., 2007; Verdecchia et al., 2007). Further studies are however needed to establish the impact of treatment on mortality at the population level.

The use of generic drugs is in general, low in Japan. In 2009, the generic share of the total drug volume was 20%. There are however efforts to increase the use of generic drugs in Japan. Since 1999, the generic share of the total drug volume has increased from 10%, and the government has

set a target at 30% in 2012. Still, this is in contrast to the US, Germany and the UK where the generic share of drug volume is 60% (Iizuka et al., 2010). The price of generic medicines are, since 2004, regulated in Japan by limiting the prices to 70% of the original drug (Simoens, 2009). Still, the price of generics in Japan is higher than in the US and in Europe. While the public prices of branded drugs in general are similar to the prices in the

US, the price of generics was in 2005 more than twice as high (Danzon et al., 2008). This is however not data specific for oncology drugs, but indicates that there is less of a price incentive in Japan compared to the US and in Europe. Although the price incentive to use generics is not as high as in other countries, there are still large potentials for savings in an increased use of generics, which could free resources for the use

of newer drugs.

### Regulatory approval and health economics of cancer drugs

The introduction and use of new drugs is dependent on marketing approval. Approval times for new drugs are in general shortest in the US, while they are longer in the EU and in Japan (Jönsson et al., 2007; Ono et al., 2005). With respect to oncology drugs, these are approved later in Japan than in the EU and in the US. In Table 7, approval dates for oncology drugs launched in Japan in 2007 to 2010 are presented (EMA, 2011; FDA, 2011; Pharmaceutical and Medical Devices Agency, 2011). The average delay in Japanese approval is 33 months compared to the US, and in some cases, for example, ibritumomab and cetuximab, the delay was almost five years. Compared to Europe, the oncology drugs were approved in average 22 months later in Japan compared to the EU. Cancer drugs were thus approved 11 months later in Europe compared to the US (Table 7).

Similar observations were made in a recent study in which the date of approval of 65 new biopharmaceuticals were compared between the US, EU and Japan. Of the 65 new drugs approved in 2002 to 2006, 59 (91%) were approved in the US, 52 (80%) in EU and only 22 (34%) in Japan (Tsuji et al., 2008). The mean approval lag, measured by the time from first approval to approval in each of the countries/regions, was 3.7 months in the US, 7.5 months in EU and 52.6 months in Japan. Among drugs mainly used in oncology, trastuzumab was approved in the US in September 1998, but not until August 2000 in the EU and April 2001 in Japan. The delay of rituximab in Japan compared to the US was three and a half years. Later marketing approval naturally delays the introduction and, at least in the short term, limits the access and usage.

Decision makers in the healthcare sector need to balance a short term need to keep within a limited budget and economic benefits in the long term of introducing and using new technologies. To handle this, different methods have been introduced to fund and introduce new drugs. Cost-effectiveness is one of several factors guiding different types of decisions related to the introduction and uptake of new drugs. Cost-effectiveness has also increasingly been applied as a criterion for reimbursement and/or treatment guidelines in Europe. New treatments which often come at significantly higher costs may need evidence on cost effectiveness to be introduced. Leading countries in Europe in using health economic evidence as a basis for reimbursing new drugs are the UK and the Scandinavian countries (Wilking et al., 2009).

In the US, there are no requirements for the submission of cost-effectiveness data for new and existing medicines to obtain formulary listing under the national health insurance programmes (Medicare and Medicaid). In the private sector, the demand of such evidence by

managed care organisations is growing, but the impact of such information, particularly cost-per-QALY data, is not widely or consistently accepted by decision-makers and third-party payers (Redwood, 2006).

In Japan, economic assessments are not currently used in the allocation of drug budgets (Nishimura et al., 2002). The governments approach to cost containment has generally focused on fees reduction in the complex fee-for-service schedule of the Japanese healthcare organisation. Drug pricing is highly regulated in Japan but the influence of economic evaluations in the price setting is limited (Ikegami et al., 2002).

Generic substitution of drugs when the patent has expired is an opportunity to reduce the cost of drugs. As mentioned earlier, generic substitution has traditionally played a minor role in Japan. Hospitals in Japan often both prescribe and dispense drugs (Riku et al., 2005). This creates an incentive to prescribe more expensive non-generics. Escalating drug expenditures has led the government to introduce new policy measures to increase the use of generics. Among the reforms are financial incentives for the hospitals if physicians prescribe generics and for pharmacies to substitute branded drugs with generics (Iizuka et al., 2010).

### DISCUSSION

The objective of this study was to highlight the differences in patient access to cancer drugs in Japan, the US and selected countries in Europe, and to discuss the potential causes and consequences of the observed variations.

The analysis shows that USA has a faster uptake than Europe, with the exception of France, while Japan has a slow uptake, both when compared to the US and the EU. While Japan spends more money on cancer drugs than all other countries in this report, except for France and the US, most are spent on older branded drugs, where often generic alternatives are available. Differences in the use of the newest therapies across countries indicate that patients are not given the most optimal treatment available.

One of the main reasons for the slow uptake in Japan during the last ten years seems to be a lag of several years in the regulatory approval of new cancer drugs. The tradition in Japan to prescribe branded generic drugs also consumes resources that could be used for newer drugs giving patients access to more innovative treatments.

A large share of the total direct treatment costs of cancer is used for drugs. They may therefore be an easily identified target for cost-containment policies. Scarce resources and limited budgets are important hindrances for the introduction and use of new drugs. It is therefore important to consider how healthcare systems and especially hospital budgets should be organized, to accommodate the introduction of new cancer drugs.



**Table 5.** Direct and indirect cost of cancer in Japan, US, France and Sweden.

Country	Direct cost		Indirect cost			Total		
	Direct cost (MUS\$)	Per capita (US\$)	Morbidity MUS\$	Mortality MUS\$	Per capita (US\$)	Total cost (MUS\$)	% of GDP	Per capita (\$)
Japan	23,431	188***	4,966	59,711	508**	88,108	0.0214	691
USA	99,000	314***	19,600	124,800	470****	243,400	0.0176	784
France	13,506	226***	657	21,047	359*	35,210	0.0173	582
Sweden	1,890	202***	486	1,772	251*	4,530	0.0138	504

\*2004; \*\*2005; \*\*\*2006 \*\*\*\*2009.

**Table 6.** The use of cancer drugs by maturity.

Per capita spending	"Mature drugs" (\$/capita)	"New drugs" (\$/capita)	Total spending (\$/capita)	Age standardized incidence
France	40	21	61	300
Germany	28	13	40	282
Italy	26	11	37	274
Japan	44	12	56	201
Spain	32	17	49	241
Sweden	25	9	34	252
The UK	19	4	23	266
USA	39	21	60	300

Cancer patients are dependent on reimbursement and publicly funded healthcare that function well and allocate appropriate budgetary resources to existing and new drug therapies. The ageing population and increasing incidence of cancer in Japan will lead to new demands for health care and needs for an optimal use of resources.

Variations in the use of new drugs in different countries have increased the focus on the development of policies regarding the use of new medical technologies and, in particular, new drugs. Existing and new treatments need to be assessed on the value both in terms of benefits to patients and their costs. HTAs and economic evaluations are therefore growing in importance in the decisions making process for market access

and reimbursement. This does raise the question about the role of economic evaluation on the availability of new innovative cancer drugs. The evidence of any systematic impact of such studies on uptake of new drugs is still lacking. In the UK, National Institute for Clinical Excellence (NICE) and Scottish Medical Consortium (SMC) are the most active producers of HTA reports in Europe. Their recommendations are also, often positive regarding cancer drugs. Nevertheless, the uptake of cancer drugs in the UK is far below the European average. In Japan, there are opportunities for improvement in resource allocation to cancer through collaboration between different stakeholders, the Ministry of Health, Labour and Welfare, national agencies, the medical profession

and the industry in order to obtain maximum benefit for patients of available cancer therapies. Apart from the mentioned barriers to treatment access, there are also other factors behind the data on variations in the drug use between countries. For example, there are differences in the relative prices of drugs between countries. Also within countries, the relative price between mature and new drugs may influence the introduction and use of new drugs. The differences in terms of volume may thus not be the same as the differences in the monetary value.

The characteristics of patients and varying treatment practices applied are other factors that may explain part of the variations. Still, the data presented in this study points at the need for

**Table 7.** Approval dates in Japan and in the US of cancer drugs launched in Japan 2007 to 2010.

Drug	Japan	United States	EU	Approval delay (Japan vs. United States)	Approval delay (Japan vs. EU)
Panitumumab	Apr.2010	Sep. 2006	Dec. 2007	43 months	28 months
Lenalidomide	Jun. 2010	Jun. 2006	Jun. 2007	48 months	36 months
Temsirolimus	Jul. 2010	May 2007	Nov. 2007	38 months	32 months
Lapatinib	Apr. 2009	Mar. 2007	Jun.2008	25 months	10 months
Thalidomide	Oct. 2008	May 2006	Jan. 2008	29 months	9 months
Nilotinib	Jan. 2008	Oct. 2007	Nov. 2007	3 months	2 months
Dasatinib	Jan. 2008	Jun. 2006	Nov. 2006	19 months	14 months
Sunitinib	Apr. 2008	Jan. 2006	Jul. 2006	27 months	21 months
Cetuximab	Jul. 2008	Feb. 2004	Jun. 2004	53 months	49 months
Ibritumomab	Jan. 2007	Feb. 2002	Jan. 2004	59 months	36 months
Sorafenib	Jan. 2008	Dec. 2005	Jul. 2006	25 months	18 months
Nelarabine	Oct. 2007	Oct. 2005	Aug. 2007	24 months	2 months
Bevacizumab	Apr. 2007	Feb. 2004	Jan.2005	38 months	27 months
Erlotinib	Oct. 2007	Nov. 2004	Sep. 2005	35 months	25 months
Average delay				33months	22 months

discussions on how patients should benefit from the advancements of new treatments.

## REFERENCES

- American Cancer Society (2009). Cancer Facts & Figures.
- Berrino F, Atlanta GA, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW (2007). Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol.*, 8(9).
- Boyle P, Levin B (2008). IARC World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Danzon PM, Furukawa MF (2008). International prices and availability of pharmaceuticals in 2005. *Health Aff (Millwood)* Jan; 27(1): 221-33.
- EMA (2011). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- European cancer observatory, <http://eu-cancer.iarc.fr/>.
- FDA (2011). Drugs@FDA, <http://www.accessdata.fda.gov>.
- Garcia M, Jemal A, Ward E, Center M, Hao Y, Siegel R (2007). Global cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society.
- Heinz R dwood (2006). The Use of Cost-Effectiveness Analysis of Medicines in the British National Health Service: Lessons for the United States.
- Iizuka T, Kubo K (2010). The generic drug market in Japan: will it finally take off? *Health Econ Policy Law*, Dec, 21: pp. 1-21.
- Ikegami N, Drummond M, Fukuhara S, Nishimura S, Torrance GW, Schubert F (2002). Why has the use of health economic evaluation in Japan lagged behind that in other developed countries? *Pharmacoeconomics*, pp. 20-22.
- Institute National de Cancer (2007). Analyse Économique des Coûtes du Cancer en France. Paris: Institute National de Cancer.
- Jönsson B, Wilking N (2007). A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann. Oncol.*, 18(Suppl. 3).
- Jönsson B, Nils Wilking, Daniel Högberg, Nahila Justo (2009). Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe: Accessible at [www.comparatorreports.se](http://www.comparatorreports.se).
- Koinuma N, Ito M, Monma Y (2007). The estimated national cost of cancer in japan. Proceedings from the 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. National Cancer Center Research Institute, Japan, <http://www.ncc.go.jp/en/nccri/index.html>.
- Nishimura S, Torrance GW, Ikegami N, Fukuhara S, Drummond M, Schubert F (2002). Information barriers to the implementation of economic evaluations in Japan. *Pharmacoeconomics*, 20(2): 9-15.
- Ono S, Yoshioka C, Asaka O, Tamura K, Shibata T, Saito K (2005). New drug approval times and clinical evidence in Japan. *Contemp. Clin. Trials*, 26(6).
- Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japan [http://www.pmda.go.jp/english/service/list\\_s.html](http://www.pmda.go.jp/english/service/list_s.html). 2011.
- Riku J (2005). Current situation for generic drugs in Japan. *J. Generic. Med.*, 2: 219-31.
- Simoens S (2009). Developing the japanese Generic Medicines Market: What Can We Learn from? *Eur. J. Gene. Med.*, 6: 129-35.
- Tsuji K, Tsutani K (2008). Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006: comparison of the US, EU and Japan situations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 68(3): 496-502.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L (2007). Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol.*, 8(9).
- Vital Statistics, National Census (2005). National medical care expenditure, patient survey and labor force survey.
- Wilking N, Jönsson B, Högberg D, Justo N (2009). Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe: Accessible at [www.comparatorreports.se](http://www.comparatorreports.se).

## Effects of vertebroplasty for delayed-onset paraplegia caused by vertebral pseudarthrosis

Fuminori Saito · Keisuke Takahashi ·  
Shinya Tanaka · Tetuya Torio · Hideki Iizuka ·  
Cui Wei · Hiromi Oda

Received: 4 November 2009 / Accepted: 16 August 2011 / Published online: 6 October 2011  
© The Japanese Orthopaedic Association 2011

### Abstract

**Background** The effectiveness of percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral pseudarthrosis with delayed-onset paraplegia has not been reported. We performed vertebroplasty for such patients and tried to investigate the effectiveness of this surgery.

**Methods** We studied 11 patients (2001–2007) treated with percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral pseudarthrosis with delayed-onset paraplegia. The mean age of the patients was  $71.9 \pm 5.2$  years and the affected vertebrae were located in the thoracolumbar junction. The mean period between the onset of motor weakness and the day of the surgery was  $9.5 \pm 5.7$  weeks. Vertebroplasty was performed by filling the intravertebral cleft with polymethylmethacrylate. The clinical course was estimated using the Denis pain scale, the Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale and the modified Medical Research Council grade before the surgery, 0, 1, 3, 6 months and 1 year following the surgery, and at the latest follow-up visit. The instability angle and local kyphotic angle were evaluated with X-rays.

**Results** Significant improvements were observed in the pain scale in all patients, as they did not experience severe pain, and the performance status following the surgery. These conditions continued until the final clinical

examination. Most patients had motor weakness, with a preoperative manual motor test score of 0–3, which gradually improved to 4–5 over the examination period. The stabilities of the affected vertebrae were confirmed on imaging at the final examination. Kyphotic changes were initially realigned, but a correction loss occurred in 7 of the 11 patients as a result of adjacent vertebral fractures. Increase in kyphosis following the surgery did not affect the muscle strength recovery. Bridging callus formations were observed around the affected vertebrae within 6 months in all cases.

**Conclusion** Percutaneous vertebroplasty for vertebral pseudarthrosis with delayed-onset paraplegia is effective for recovering muscle strength, improving performance status and relief from pain, despite local kyphosis.

### Introduction

Osteoporotic vertebral compression fracture, which is a trauma, has a good prognosis whereby bone union is obtained in most cases, although it often involves kyphotic deformation [1]. However, in certain cases, pain is prolonged or exacerbated over several months following the trauma. In such cases, clefts referred to as the vacuum phenomenon may be observed in the vertebrae in X-ray images [2]. In recent years, this phenomenon has been referred to as vertebral pseudarthrosis [3]. The pathogenic symptom of the vertebral pseudarthrosis is pain complicated by delayed-onset paraplegia when it progresses [4, 5].

Vertebral pseudarthrosis is characterized by retropulsed bone fragments in the spinal canal, progression of kyphosis and instability at the fracture site [6–8]; spinal reconstruction is a common method for its treatment,

F. Saito (✉) · K. Takahashi · S. Tanaka · T. Torio ·  
H. Iizuka · C. Wei · H. Oda  
Department of Orthopedic Surgery,  
Saitama Medical University,  
38 Morohongou, Moroyama-machi,  
Iruma-gun, Saitama 350-0451,  
Japan  
e-mail: fuminori1971@msn.com