



Title	肺癌集検の費用効果分析
Author(s)	飯沼, 武; 館野, 之男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(11), p. 1342-1348
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15958
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肺癌集検の費用効果分析

放射線医学総合研究所・臨床研究部

飯 沼 武 館 野 之 男

(昭和63年 4 月25日受付)

(昭和63年 6 月 9 日最終原稿受付)

Cost-Effectiveness Analysis of Mass Screening for Lung Cancer

Takeshi Iinuma and Yukio Tateno

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No. : 501, 506

Key Words : Lung cancer, Mass screening, Cost effectiveness

Recently, incidence of lung cancer is increasing steadily. Consequently, the mass screening of lung cancer becomes widely employed throughout the country, but the clinical efficacy and efficiency of the mass screening of lung cancer are not yet established quantitatively. Moreover, the Mayo Lung Project found that the screening of the lung cancer showed a better survival rate for screened group than that of outpatient group, but the final mortality rates were almost same in the both groups. Thus, it has been concluded that the mass screening of lung cancer is not effective in reducing the mortality of lung cancer patients.

In this report, we try to evaluate the efficiency of the lung cancer mass screening in Japan in terms of cost (Yen) vs. number of lives saved by the screening program. Utilizing appropriate parameters such as incidence of lung cancer, and survival rates etc., cost of one life saved is calculated as a function of age and sex. For example, cost of one net life of male of 40—44 years old are found to be between 329×10^6 and 558×10^6 yen depending on the interval of screening, and those of female are between 460×10^6 and 776×10^6 yen. This is about 10 times more expensive than that of the mass screening of stomach cancer.

The authors consider that the mass screening of lung cancer in Japan should be limited to a small scale pilot study in which various values of data for mass screening should be obtained for more precise evaluation.

1. はじめに

近年、老人保健法の施行により、癌の集団検診が強化されようとしている。従来から行われている胃癌、子宮癌のほかに、急速に増加しつつある肺癌についても集検の開始が話題になっている。所が、肺癌集検については米国の Mayo Lung Project などに見られるように、検診群での肺癌の生存率は対象群の肺癌の生存率に比べて高いにもかかわらず、両群の間で肺癌死亡率に差がないとする報告もあってその有効性が確実に確かめら

れているとは言えない。

筆者らはさきに悪性腫瘍の集検システムの評価について提案し、集検が行政レベルの施策に取り上げられるまでには、いくつかのステップを踏んで評価が行われるべきであることを強調した¹⁾。本研究はそこで提案した評価の第一次段階の一つに相当するもので、肺癌集検に関し、その事前評価の一つとして、簡単なシステム・モデルにもとづく費用効果分析を行ったものである。

2. 効果と費用の算出

本節では、肺癌集検による効果としての救命数とそれを得るための費用を求める計算式を提示する。

2.1. 救命数の計算

肺癌集検によって得られる救命は集検を実施することによっておこる救命から、集検を実施しなくとも患者が自発的に医療機関にかかることによっておこる救命を差し引いた Net の救命と定義する。ただし、救命は5年生存率で表されると仮定した。

まず、肺癌集検実施によって生ずる見掛けの救命数を次式によって算出する。

$$K^{1ij}(n) = Dij \cdot [\alpha(n) \cdot f \cdot s \cdot W(n) + (1-f \cdot s) \cdot W + W \cdot \sum_{i=1}^n \beta(i)] / n \dots (1)$$

(1) 式の各記号の意味は下記の通りである。

Dij: 性・年齢階級別の肺癌罹患率

$\alpha(n)$: n 年間隔集検における肺癌患者累積係数

n=1の時は $\alpha(1)=1.0$ であるが、n が大きくなるに従って患者が累積する程度を表す。癌の自然史と密接に関係する (付録III参照)。

f: スクリーニング検査の有病正診率

s: 精検受診率

W(n): n 年間隔集検における発見肺癌患者の5年生存率

W: 一般外来群の肺癌患者の5年生存率

$\beta(i)$: 集検実施後、i 年の一般外来肺癌患者減少係数 (付録III参照)。

さて、(1) 式の意味は次の通りである。

第1項 ($Dij \cdot \alpha(n) \cdot f \cdot s \cdot W(n)$) は n 年間隔の集検で発見され生存する肺癌患者の数、第2項 ($Dij \cdot (1-f \cdot s) \cdot W$) は集検で見逃されるか、要精検とされたが精検を受診しなかった肺癌患者で医療機関を受診して生存するものの数。

第3項 ($Dij \cdot W \cdot \sum_{i=1}^n \beta(i)$) は集検が行われなかった年の肺癌患者で医療機関を受診して生存するものの数。前述の α と β については次式の関係が成立する。

$$nDij = [\alpha(n) + \sum_{i=1}^n \beta(i)] \cdot Dij \dots (1)'$$

この式は累積した患者と減少した患者の合計が毎年の罹患率 Dij と等しくなるということである

(付録III参照)。

次に、集検を行わなかったとしても、救命される肺癌患者は (2) 式で計算される。

$$K^{2ij} = Dij \cdot W \dots (2)$$

ここで、肺癌罹患率は一定しており、 K^{2ij} は1年当たりの救命数である。

従って、Net の救命数は (1) と (2) 式より (3) 式となる。

$$K^{ij}(n) = K^{1ij}(n) - K^{2ij} = Dij \cdot [\alpha(n) \cdot f \cdot s \cdot W(n) + (1-f \cdot s)W + W \cdot \sum_{i=1}^n \beta(i) - nW] / n \dots (3)$$

Net の救命は (3) 式の $K(n)$ が正にならなければ得られない。n が増加すると Net の救命は 0 に近づく。

2.2. 費用の計算

集検を行うことによって生ずる費用は全員にかかるスクリーニングのコストと精検受診者による精密検査のコストの合計であり、次式で表される。

$$Y(n) = (C_1 + r \cdot s \cdot C_2) / n \dots (4)$$

Y(n): n 年間隔集検の平均コスト

C_1 : スクリーニング・コスト

r: 要精検率

C_2 : 精密検査のコスト

従って、単位の効果(救命)当たりの費用は (3) と (4) 式より、(5) 式となる。

$$Y/K = (C_1 + r \cdot s \cdot C_2) / Dij \cdot [\alpha(n) \cdot f \cdot s \cdot W(n) + (1-f \cdot s)W + W \cdot \sum_{i=1}^n \beta(i) - nW] \dots (5)$$

(5) 式の特徴は集検間隔 n が大きくなると、分母の値も一定となるので、(5) 式の値も一定となることである。

3. 各項目に代入する数値の推定

肺癌検診の評価を行うためには2節の各式に代入する数値を推定する必要があるが肺癌の場合、胃集検²⁾ほどデータがそろっていないので、精度が落ちるかも知れないが、本節では本研究で用いた各種データとその推定根拠を示す。

3.1. Dij: 肺癌罹患率

Table 1 に40歳以上の性・年齢階級別の肺癌罹患率を示す。この値は文献³⁾の P. 30~31の表に対し、1980年から1987年肺癌の増加を補正するため、1.1倍した値である。

Table 1 Annual incidence of lung cancer in Japan as a function of age and sex (person/10⁵ persons/year)

Age	male (10 ⁻⁵ Person)	female (10 ⁻⁵ Person)
40-44	7.0	5.1
45-49	14.9	9.5
50-54	37.6	12.7
55-59	71.6	20.4
60-64	119.7	35.2
65-69	224.2	54.6
70-74	322.0	87.9
75-79	398.2	100.0

3.2. $\alpha(n)$: 肺癌患者累積係数

肺癌の場合は胃癌よりも進行速度が早いことを考慮して、次の値とした。

$\alpha(1)=1.0$, $\alpha(2)=1.5$ および $\alpha(3)=1.7$, $\alpha(n>3)=1.7$ (付録III参照)。

3.3. f : スクリーニング検査の有病正診率

$f=0.9$ とした。

3.4. S : 精検受診率

$S=0.8$ とした。

3.5. $W(n)$: 集検発見肺癌患者の5年生存率

付録Iに述べる根拠にもとづいて算出した。

$W(1)=19.5\%$, $W(2)=17.5\%$, $W(3)=14.2\%$, $W(n>3)=14.2\%$ 。

この場合、Lead time biasを考慮する必要があるが、正確な値が分からないので、5年生存率を使った。従って、この値はやや過大評価と考えられる。

3.6. W : 一般外来群の5年生存率

付録Iで述べた計算により、 $W=9.0\%$ とした。

3.7. β : 肺癌患者減少係数

(1)式で示される $\alpha(n)$ との関係から、次の値となる。 $\alpha(1)=1.0$ に対し、 $\beta(1)=0.0$, $\alpha(2)=1.5$ に対し、 $\beta(2)=0.5$, $\alpha(3)=1.7$ に対し、 $\beta(3)=0.8$, $\alpha(n>3)=1.7$ で $\beta(n>3)=1.0$ となる。詳細は付録IIIに説明。

3.8. C_1 : スクリーニングのコスト

付録IIの根拠にもとづいて、 $C_1=1,500$ 円とした。

Table 2 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for male with mass screening of 1 year interval

Age	K ¹ (1) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (1) (10 ⁻⁵ Person)	K (1) (10 ⁻⁵ Person)	Y(1)/K(1) (Yen)
40-44	1.16	0.63	0.53	348×10 ⁶
45-49	2.47	1.34	1.13	163
50-54	6.23	3.38	2.84	64.7
55-59	11.86	6.44	5.41	34.0
60-64	19.81	10.77	9.04	20.3
65-69	37.13	20.18	16.95	10.9
70-74	53.32	28.98	24.34	7.56
75-79	65.94	35.84	30.10	6.11

Table 3 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for female with mass screening of 1 year interval

Age	K ¹ (1) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (1) (10 ⁻⁵ Person)	K (1) (10 ⁻⁵ Person)	Y(1)/K(1) (Yen)
40-44	0.84	0.46	0.39	472×10 ⁶
45-49	1.57	0.86	0.72	256
50-54	2.10	1.14	0.96	192
55-59	3.38	1.84	2.54	119
60-64	5.83	3.17	2.66	69.2
65-69	9.04	4.91	4.13	44.6
70-74	14.56	7.91	6.65	27.7
75-79	16.56	9.0	7.56	24.3

3.9. r : 要精検率

全国平均として $r=0.05$ とした。この値は胃癌集検よりも可成り低い。

3.10. C_2 : 精密検査のコスト

付録IIにより、 $C_2=8,500$ 円とした。従って、 $Y(1)=1,500+0.05\times 0.8\times 8,500=1,840$ 円となる。

4. 結 果

2節の式(1), (2), (3)および(5)にもとづいて性別・年齢階級別の救命数と救命1人当たりの費用を逐年(1年間隔)、2年および3年検診について計算し、Table 2~Table 7に示した。

それらの結果によると、救命数が最も多いのは逐年検診の場合で、集検によるNetの救命は罹患者の7.5%となることがわかる。例えば、Table 2において、男性60~64歳群で10⁵人が逐年検診を全

Table 4 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for male with mass screening of 2 year interval

Age	K ¹ (2) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (2) (10 ⁻⁵ Person)	K (2) (10 ⁻⁵ Person)	Y(2)/K(2) (Yen)
40-44	0.91	0.63	0.28	329×10 ⁶
45-49	1.93	1.34	0.59	156
50-54	4.87	3.38	1.49	61.7
55-59	9.28	6.44	2.84	32.4
60-64	15.51	10.77	4.74	19.4
65-69	29.06	20.18	8.88	10.4
70-74	41.73	28.98	12.75	7.22
75-79	51.61	35.84	15.77	5.83

Table 5 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for female with mass screening of 2 year interval

Age	K ¹ (2) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (2) (10 ⁻⁵ Person)	K (2) (10 ⁻⁵ Person)	Y(2)/K(2) (Yen)
40-44	0.66	0.46	0.20	460×10 ⁶
45-49	1.23	0.86	0.38	242
50-54	1.65	1.14	0.50	184
55-59	2.64	1.84	0.81	114
60-64	4.56	3.17	1.391	66.2
65-69	7.08	4.91	2.16	42.6
70-74	11.39	7.91	3.48	26.4
75-79	12.96	9.0	3.96	23.2

員もれなく受けるとすると、年間の肺癌罹患者120人に対し、Netの救命は9人(7.5%)となる。この他に一般の医療による救命11名(9%)が上乗せされるから、見掛け上は20名(16.5%)が救命されることになる。これは女性の場合でも絶対数は異なるが、%は同じとなる。この値は胃集検の逐年検診と比べると可なり低い。後者では35%、25%および60%である²⁾。

次に救命数が多いのが、2年検診で4%であり、3年検診は2%となり、4年以降は年を経る毎に減少していく。

一方、救命当たりの費用は2年毎検診が最も安い、逐年検診との差は少ない。男・女別では男性が安い、罹患者の大きさを反映したものである。例えば、女性の費用は逐年、40~44歳群で472×

Table 6 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for male with mass screening of 3 year interval

Age	K ¹ (3) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (3) (10 ⁻⁵ Person)	K (3) (10 ⁻⁵ Person)	Y(3)/K(3) (Yen)
40-44	0.74	0.63	0.11	558×10 ⁶
45-49	1.57	1.34	0.23	267
50-54	3.96	3.38	0.58	106
55-59	7.55	6.44	1.10	55.8
60-64	12.62	10.77	1.84	33.3
65-69	23.63	20.18	3.45	17.8
70-74	33.94	28.98	4.96	12.4
75-79	41.97	35.84	6.13	10.0

Table 7 Number of lives saved (person/10⁵ persons/year) and cost of a life saved (Yen) for female with mass screening of 3 year interval

Age	K ¹ (3) (10 ⁻⁵ Person)	K ² (3) (10 ⁻⁵ Person)	K (3) (10 ⁻⁵ Person)	Y(3)/K(3) (Yen)
40-44	0.54	0.46	0.079	776×10 ⁶
45-49	1.00	0.86	0.15	409
50-54	1.34	1.14	0.20	307
55-59	2.18	1.84	0.31	198
60-64	3.71	3.17	0.54	114
65-69	5.75	4.91	0.84	73.0
70-74	9.23	7.91	1.35	54.4
75-79	10.54	9.0	1.54	39.8

10⁶円であった。3年検診は最も費用が高く、女性40~44歳群にいたっては776×10⁶円となった。4年検診以降も同じ費用となる。最低値は男性、2年検診、75~79歳群で5.83×10⁶円であった。同じ群の女性は23.2×10⁶円である。年齢が40歳以下になれば、罹患者の低下から、さらに高価になることは明らかである。

胃集検の値と比較すると²⁾、女性、逐年、40~44歳群では40×10⁶円、男性の同じ群では31×10⁶円となっており、肺癌集検の約1/10である上、2年検診および3年検診ではその差が拡大する傾向にある。

5. 考 察

肺癌集検についての費用効果分析を第1次近似ではあるが提示した。実は、肺癌の場合は胃集検に

比して、2節に示した各式に代入すべきパラメータの数値が高い精度でわかっていないため、Table 2~Table 7に示した結果も胃集検の場合程正確ではない。しかし、肺癌集検は罹患率が未だ低いことと、集検発見肺癌の5年生存率が低いため、Netの救命数は胃集検に比して低く、費用も10倍高い。

今後罹患率が上昇し、よい集検用の診断法が開発され、集検発見癌が早期癌の状態より多く見つかり、5年生存率が大幅に改善されない限り、費用の減少はおこらないであろう。従って、現時点では高危険群による発見癌の濃縮を行わない限り、費用が高すぎるように思われる。さらに、本報告では集検発見群の肺癌患者の5年生存率と一般外来群の肺癌患者の5年生存率の差から集検による救命数を計算したが、これは過大に見積もっている危険が甚だ大きい。なぜなら、Mayo Lung Projectの報告集が示すように、集検発見肺癌の中には、手術せずに放置しても臨床期の肺癌には進展しないものが含まれている可能性 (over-diagnosis bias) が大きいからである⁴⁾。

以上のことを考察すれば、肺癌集検は未だ、大規模な集団検診を公衆衛生上の施策として行うには機が熟していないように思われる。今後、高危険群を中心とした小規模なパイロット的集検を実施し、本論で述べた各種パラメータが正しいか否か確かめる必要があると考える。とくに肺癌の場合は罹患率が上昇傾向にあるため、その動向を注意深く観察するとともに、よりよい診断法の開発に努力することが期待される。

しかし、この結果をみると、肺癌集検よりも、禁煙などの予防処置を構ずべきという議論がより説得力があるように思われる。

6. 結 論

最近、各所で行われるようにとしている肺癌集検についての評価を行うため、第1次近似として、staticなモデルを用いる費用効果分析を行った。

1. 救命は逐年検診で最大となり罹患数の7.5%が救われるという計算になった。次は2年検診の4%、3年検診の2%の順で、4年以降は減少していく。これらの値は胃集検に比して著しく低い。

2. 救命当たりの費用は、逐年検診の場合、最高で女性40~44歳逐年検診が最高4億7千万円、最低は男性75~79歳逐年検診で610万円となった。これらは胃集検における救命当たりの費用の10倍以上となった。より若年層では罹患率の低さもあって、さらに高価になる。

3. 現時点での肺癌集検は効率が悪く、全面的に実施するには機が熟していないと考えられる。当面は高危険群にしぼったパイロット的小規模な集検を行うことによって、本論で示した各種のパラメータの定量的評価を行うことが必要である。

御教示を賜った大阪府立成人病センター調査部鈴木隆一郎先生に深謝する。

本研究はがん研究助成金「デジタル X 線診断法の各種がんへの応用に関する臨床的研究」(西谷班)の援助を受けた。ここに感謝する。

付録 I 肺癌 5 年生存率の推定

がんの統計1985年より、次の値を引用した³⁾。すなわち、肺癌の各 stage の5年生存率はIa期、41.5%、Ib期、27.0%、II期、20.1%、III期、7.4%、IV期、1.6%である。

(1) 逐年検診で発見される肺癌の stage を次の通りとする。Ia 20%、Ib 20%、II 20%、III 20%、IV 20%。

従って、5年生存率 W(1) は以下で与えられる。

$$W(1) = 41.5 \times 0.2 + 27.0 \times 0.2 + 20.1 \times 0.2 + 7.4 \times 0.2 + 1.6 \times 0.2 = 19.5\%$$

(2) 2年検診で発見される肺癌の stage を次の通りと仮定する。Ia 15%、Ib 15%、II 25%、III 25%、IV 20%。

従って、5年生存率 W(2) は以下で与えられる。

$$W(2) = 41.5 \times 0.15 + 27.0 \times 0.15 + 20.1 \times 0.25 + 7.4 \times 0.25 + 1.6 \times 0.2 = 17.5\%$$

(3) 3年検診で発見される肺癌の stage を次の通りと仮定する。Ia 10%、Ib 15%、II 15%、III 35%、IV 25%。

従って、5年生存率 W(3) は以下で与えられる。

$$W(3) = 41.5 \times 0.1 + 27.0 \times 0.15 + 20.1 \times 0.15 + 7.4 \times 0.35 + 1.6 \times 0.25 = 14.2\%$$

なお、3年以上の間隔の集検発見肺癌の5年生存率は3年の場合と同じとする。すなわち、 $W(n>3) =$

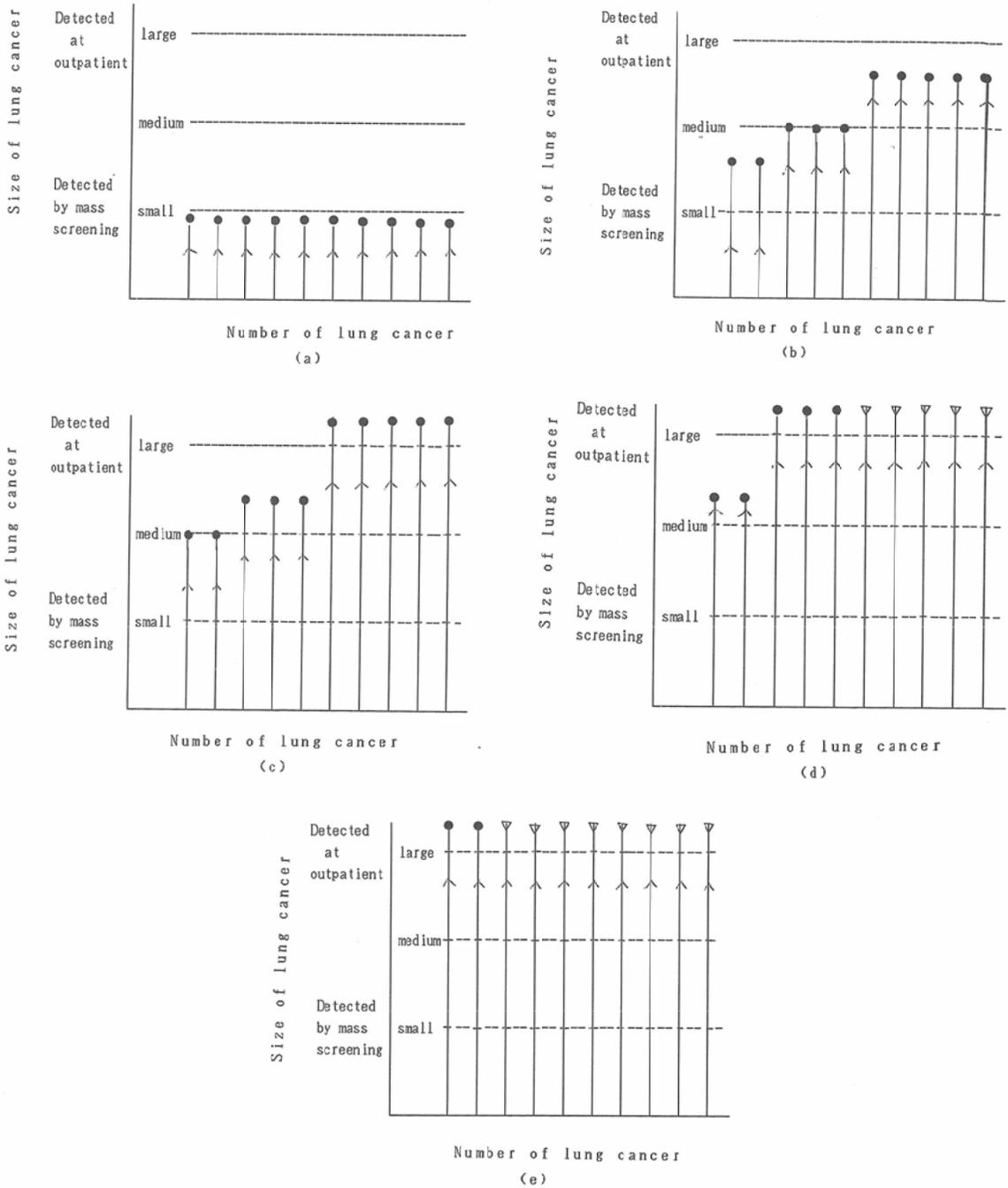


Fig. 1 Schematic diagram of growth of lung cancer after detection by screening
 (a) immediately after
 (b) 1 year after
 (c) 2 year after
 (d) 3 year after
 (e) 4 year after

14.2%.

(4) 一般外来における肺癌の stage を次の通りと仮定する. Ia 5%, Ib 5%, II 10%, III 40%, IV 40%.

従って, 一般外来群の 5 年生存率 W は以下で与えられる.

$$W = 41.5 \times 0.05 + 27.0 \times 0.05 + 20.1 \times 0.1 + 7.4 \times 0.4 + 1.6 \times 0.4 = 9.0\%.$$

付録 II 費用の算出

1. スクリーニングのコスト

結核予防会の 100 ミリ間接撮影料が 700 円である. 一方, 老人保健法の補助基準単価 (昭和 62 年 2 月 18 日現在) は読影料などを以下のように決めている.

	読影	読影と喀痰
集検	420 円	1,999 円
保健所	420 円	1,639 円
医療機関	2,151 円	4,351 円

以上の数値より, スクリーニングのコスト (C_1) を次のように計算した.

$$C_1 = 700 + 420 + 1,999 \times 0.2 = 1,520 \text{ 円}$$

2. 精密検査のコスト

以下のような根拠にもとづいて算出した. 直接撮影 (正・側 2 枚) で 2,480 円, 断層撮影 (10 枚) で 6,360 円, 気管支鏡 14,000 円とした (放医研病院調査). 精密検査は要精検者の 100% が直接撮影, 50% が断層撮影, 20% が気管支鏡検査を受けるとし, コスト (C_2) は次のように求められる.

$$C_2 = 2,480 \times 1.0 + 6,360 \times 0.5 + 14,000 \times 0.2 = 8,460 \text{ 円}$$

付録 III 患者累積係数 α と患者減少数 β の関係について

本論文で使った α , β の値についての考え方を説明する. まず, 毎年 10 人が肺癌に罹患するとし, スクリーニングによって, 理想的に発見が行われたとすると, Fig. 1(a) に示すように集検直後には 10 人の患者の肺癌の大きさがそろっている (集検レベル小). しかし, この癌の成長速度は 3 種類あるとすると, 1 年後には Fig. 1(b) のように成長する. 5 名は速度大, 3 名は中, 2 名は小である. 1 年後には速いものでも外来レ

ベル (大) に達していないとすると, 患者の自発的来院による外来での発見はないと考えられる. 2 年後 (Fig. 1(c)) になると, この例では最も成長速度の早い癌は外来レベルに達し, 5 名は外来受診に至る. 3 年後 (Fig. 1(d)) には速度が中間の 3 名が外来受診になり, 4 年後 (Fig. 1(e)) には速度が小さい 2 名まで, すなわち, 全員が外来レベルに達する.

ここで, α と β について考えると, 逐年検診では Fig. 1(b) のように毎年 10 名拾い出すので, $\alpha(1) = 10/10 = 1.0$ であり, 外来受診なく $\beta(1) = 0.0$ である. 2 年後検診では Fig. 1(b) と (c) から 1 年後の 10 名と 2 年後の 5 名を集検が拾い出すので, 合計 15 名であり, $\alpha(2) = 15/10 = 1.5$ となる. 一方, 外来受診は 1 年後が 0 名, 2 年後が 5 名であるから, $\beta(2) = 5/10 = 0.5$ となる. 3 年後検診を見てみると, Fig. 1(b), (c) および (d) より, 集検で拾い出されるのが, 1 年後の 10 名, 2 年後の 5 名および 3 年後の 2 名の合計 17 名であるから, $\alpha(3) = 17/10 = 1.7$ であり, 外来受診は 2 年後の 5 名と 3 年後の 3 名の合計 8 名であるから, $\beta(3) = 8/10 = 0.8$ となる. 4 年後検診は集検で拾い出されるのが, 3 年毎と同じ 17 名で $\alpha(4) = 1.7$, 外来受診は 2 年後, 3 年後の 8 名と 4 年後の 2 名が合計され, 10 名となり, $\beta(4) = 10/10 = 1.0$ であり, この時点で集検での拾い出しの影響が全くなくなる. $\alpha(n > 4)$ および $\beta(n > 4)$ は一定となり, 各々 1.7 と 1.0 である. 以上の α と β の値については胃癌の場合よりも成長速度が速いという結果を用いている. しかし, これらの値については今後の実証的な研究によって, より妥当な数値が求められることが期待される.

文 献

- 1) 飯沼 武, 館野之男: 悪性腫瘍集検システムの評価法について, 日消集検誌, No. 73: 113—115, 1986
- 2) 飯沼 武, 館野之男: 胃癌集検の費用効果, 日消集検誌, No. 79: 94—100, 1988
- 3) がん研究振興財団編: がんの統計, 1985, 国立がんセンター
- 4) Bailar JC III, Smith EM: Progress against cancer?. New Eng J Med 314: 1226—1232, 1986