

of good hTERT antibodies for immunohistochemistry, and the techniques for detecting low abundance proteins such as hTERT are challenging, these initial results indicate that detection of telomerase at the cellular level is achievable and may have utility in cancer diagnostics.¹⁰⁵

Most patients with centrally located early-stage lung cancer have been exposed to tobacco smoke carcinogens, and some of them develop subsequent primary and/or multicentric tumors. The use of autofluorescence bronchoscopy¹¹² has increased the detection rate of superficial early-stage lung cancers that have only subtle changes in mucosa, and provide an opportunity for endobronchial therapy such as photodynamic therapy (PDT). PDT is potentially a curative treatment in properly selected patients who have centrally located early-stage lung cancer.¹¹²⁻¹¹⁴ Most patients treated with PDT demonstrate good prognosis, but some cases show recurrence shortly after successful PDT. Telomerase activation in lung cancer is generally thought to occur after many cell divisions through several rounds of clonal selections. However, in a recent study, three patients with early-stage lung cancer who had expression of telomerase protein in some areas of pathologically noncancerous bronchial epithelium, subsequently developed second primary squamous cell carcinomas shortly after the PDT, indicating the clinical utility of detecting hTERT expression as an indicator of high risk patients for lung cancer development (unpublished results).

Telomerase Therapeutic Opportunities

Telomerase is somewhat unusual among cancer targets because there has been an enormous amount of basic science in telomere and telomerase biology that has preceded development of effective lead compounds. This allows many potential problems to be anticipated before evidence of efficacy in clinical trials are conducted, exactly the opposite of the situation faced today during most drug development. Even though telomerase by itself does not cause cancer, and its role in cancer is most probably permissive, cancer therapy directed at telomerase has advanced in some instances to phase I clinical trials.¹¹⁵⁻¹¹⁷ In this section, we will consider some of the most promising telomerase therapeutic areas; a gene therapy approach that uses the proximal hTERT promoter to make a general cancer-specific replication competent virus; a telomerase-specific immunotherapy; and the use of telomerase enzyme antagonists.

Before describing these most promising telomerase therapies, it is important to point out that there are many other approaches for telomerase inhibition being tested, such as down regulating the human telomerase (hTR) and hTERT genes at the promoter level, the use of a dominant negative hTERT gene delivery,^{118,119} inhibition of telomerase assembly (e.g., interfering with p23 hsp90¹²⁰), telomerase-specific phosphorylation inhibitors, blocking telomerase accessibil-

ity (G-quadruplex stabilizers¹²¹⁻¹²⁴), hammerhead ribozymes directed against hTR,^{125,126} mutant template RNA gene therapy,²⁴ and reverse transcriptase inhibitor approaches.^{127,128} Due to space limitation these will not be covered and the reader is referred to the original reports or other recent reviews.^{27,33,49,52,106,129}

As way of introduction into recent advances in telomerase therapeutics, it is important to point out that those agents that target only telomeres are likely to have more non-specific toxicities on normal cells while those that target telomeres though inhibition of telomerase are predicted to have fewer side effects. The concept of tumor cell senescence in cancer treatment was also reviewed recently¹³⁰ and there are many cancer approaches that target the induction of senescence-associated regulatory pathways including conventional chemotherapy, radiation, and hormone ablation. While there is some confusion about the differences between telomere-based replicative senescence and premature senescence, both may be thought of as evolutionarily conserved defense mechanisms through which cells *in vivo* are guarded against potentially oncogenic insults. Therefore, in some instances senescence may be due to a change in telomere state and not to progressive telomere erosion.

A working paradigm is that the telomere end structure, the T-loop may hide the chromosomal "ends" preventing them from resembling DNA double-strand breaks. Disruption of even a single T-loop via chemotherapy or telomerase inhibitors may potentially signal a cellular response that resembles a double-strand break leading to cell senescence, cell death or even cancer progression. It is generally thought that uncapped chromosome ends are at great risk for degradation, recombination, or fusion by cellular DNA repair systems leading to the loss of genetic information, rearrangement of chromosomes, and increased genomic instability. In normal cells without other alterations this most likely leads to replicative senescence that may have evolved as an anticancer protection mechanism acting as a failsafe mechanism to prevent the proliferation of cells at risk for neoplastic transformation but that has not yet accumulated all the necessary alterations.¹⁴ In the presence of other cancer predisposing alterations (such as those caused by tobacco smoke damage), uncapped telomeres could lead to increased genomic instability and an increased probability of cancer formation including telomerase reactivation.

Thus, telomeres can be lost or rendered dysfunctional by DNA damage, repeated cell divisions in the absence of telomerase, or changes in telomere-associated proteins. In response to dysfunctional or damaged telomeres, cells can undergo apoptosis and die, continue to divide until a replicative senescence-induced growth arrest occurs, or develop genomic instability leading to a mutant phenotype (Fig. 12.1). The logic for developing inhibitors that are specific for telomerase is that this approach would have the potential to be more cancer-specific and perhaps with fewer cytotoxic side effects compared to currently used therapies. The hope

is that telomerase inhibitors might work as single agents and directly stop the growth and kill cancer cells, but may be even more effective in combination with conventional cancer treatments such as surgery, chemotherapy and radiation therapy to delay or prevent tumor regrowth.

Telomerase Specific Oncolytic Virus

Since almost all advanced human cancer cells express telomerase and most normal cells do not, the hTERT proximal promoter (from -1 to about -200-400) has been used to produce a more universal gene therapy approach. The logic is that only tumor cells expressing telomerase would activate the promoter. The approaches using "suicide gene strategies" described so far appear promising and include gene transfer via direct intratumor injections of plasmids or adenoviral vectors containing the human telomerase promoter upstream from pro-apoptotic genes such as the *FADD* gene,¹³¹ *Caspase 6* and *8* genes,^{132,133} and the *Bax* gene.^{134,135} There is progress using the telomerase hTERT promoter (hTERTp) to drive a Tumor-specific Replication competent ADenoviral (hTERTp-TRAD) gene therapy approach. In this approach an introduced adenoviral vector could infect both normal and tumor cells, but the virus would only replicate in those cells that have robust telomerase activity. Thus, the virus would replicate and eventually kill the telomerase-expressing tumor cells and then spread to adjacent cells over the few weeks that adenovirus is active. There are limited normal stem-like cells that express telomerase in the brain¹³² and thus hTERTp-TRAD therapy for gliomas may have few serious side effects when targeted appropriately. Immune cells that express telomerase are not easily infected by adenovirus so hematopoietic cells less likely to be affected. Systemic hTERTp-TRAD might be expected to have some immediate side effects on transient amplifying stem cells such as proliferating spermatocytes in the testes, cells in the crypts of the intestine, and a subset of cells in the basal and suprabasal layer of the epidermis.^{4,63,136} However, it is not expected that this would be any more detrimental than conventional cytotoxic drugs that affect all proliferating cells.

In studies comparing a cytomegalovirus (CMV)-lacZ to hTERT-lacZ adenoviral vector by direct injections into the liver and spleen of mice (tissues which are telomerase-positive in mice), there was essentially no reporter activity (as measured by beta-galactosidase activity) with the hTERT vector but high levels with the constitutive CMV promoter.^{134,135} Thus, it may be that normal cells in most organs do not express telomerase at sufficiently high levels to produce functional levels of downstream effector genes.

hTERT Immunotherapy

The catalytic protein component of telomerase (hTERT) may be an attractive candidate as a tumor associated antigen.

hTERT protein is naturally processed and hTERT peptides are presented as epitopes, eliciting cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses and protective immunity against tumors.^{115,116,137,138} The *in vitro* studies on the immunogenicity of hTERT peptides suggest and provide a good rationale for using this approach for telomerase inhibition.^{115,116,137,138} One advantage is that there would be no lag period required for telomere shortening prior to observation of cell growth arrest and death. A major disadvantage would be that normal cells expressing high levels of telomerase might also be affected. However, while investigators were able to elicit a specific CTL killing of tumor cells of prostate, lung, breast, colon and melanoma, they did not observe a CTL effect on telomerase positive CD34+ hematopoietic cells, suggesting that hTERT is a poor autoantigen in stem cells.¹¹⁶ This may be due to the relatively low level of telomerase expression in these cells as compared with tumor cells, and that these types of cells do not continuously express telomerase. In ongoing phase I clinical trials to establish safety of the approach, measurable immune reactivity without any high grade toxic side effects was observed.¹¹⁷ While vaccinations in patients with high-grade tumors are unlikely to be clinically effective, preventative immunotherapy could be an option (if there are minimal toxicities) in patients with minimal residual disease or in patients with a high risk for cancer development or recurrence.

Targeting the RNA Component of Telomerase (Telomerase Template Antagonists)

Oligonucleotides complementary to the template region of the RNA component of telomerase (hTR) offer certain advantages as well as disadvantages as a cancer therapeutic.¹³⁹⁻¹⁴⁴ The major disadvantage is that, compared to telomerase promoter oncolytic viruses or the hTERT immunotherapy, inhibiting telomerase by targeting progressive telomere shortening would be predicted to take a period of treatment before telomere shortening affected tumor cell survival. However, telomerase is an ideal target since the template region of hTR is likely to be exposed in order for new telomeric repeats to be added onto the chromosomes. This makes the template region of hTR an accessible target for oligonucleotides. Rather than acting by "antisense" mechanisms to degrade mRNA or inhibit translation, oligonucleotide targeting the hTR template region functions as classical enzymatic inhibitors of telomerase activity.

Experiments have been reported demonstrating that telomerase template antagonists administered to intact cancer cells reduce telomerase activity, lead to progressive shortening of telomeres, and cause cell proliferation to decrease and apoptosis to increase in a time period proportional to initial telomere length.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Importantly, chemically related molecules that did not inhibit telomerase did not cause de-

creased cell proliferation or telomere shortening. When the telomerase template antagonist was removed from the cells in culture, the surviving cells regained baseline telomerase activity and their telomeres grew back to their original lengths, supporting the assumption that the mechanism of action was through a competitive inhibition of the telomerase enzyme,¹⁴⁵ and that the agents will most likely have to be administered to cancer patients for an extended period. During this study,¹⁴⁵ there was no evidence of any emergence of an alternative pathway for telomere elongation.¹⁴⁹

FUTURE DIRECTIONS AND FINAL COMMENTS

It is becoming more persuasive that targeting telomere maintenance mechanisms will be important in our repertoire of future cancer strategies. Preclinical experimental evidence and in some cases phase I clinical trial results are providing hope that telomerase inhibitors may lead to effective interventions for the treatment of patients with cancer. In addition, recent advances in molecular diagnostics indicate that telomerase may also be a useful biomarker for cancer detection and as an early indicator of cancer relapse. In summary, both diagnostic and therapeutic approaches are currently being translated into hopefully well-designed clinical trials and this will ultimately determine the utility of this novel approach.

ACKNOWLEDGEMENT

NCI Lung SPORE CA70907

REFERENCES

- Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature* 2000; 408:53–56.
- Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:378–383.
- Fajkus J, Simickova M, Malaska J. Tiptoeing to chromosome tips: facts, promises and perils of today's human telomere biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357:545–562.
- Forsyth NR, Wright WE, Shay JW. Telomerase and differentiation in multicellular organisms: Turn it off, turn it on, and turn it off again. *Differentiation* 2002;69:188–197.
- Lingner J, Cech TR. Telomerase and chromosome end maintenance. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8:226–232.
- de Lange T. Protection of mammalian telomeres. *Oncogene* 2002;21:532–540.
- Aisner DL, Wright WE, Shay JW. Telomerase regulation: not just flipping the switch. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:80–85.
- Harley CB. Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat Res* 1991;256:271–282.
- Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene* 2002;21:503–511.
- McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomeres and their control. *Annu Rev Genet* 2000;34:331–358.
- Shay JW, Pereira-Smith OM, Wright WE. A role for both Rb and p53 in the regulation of human cellular senescence. *Exp Cell Res* 1991a;196:33–39.
- Shay JW, Wright WE, Werbin H. Defining the molecular mechanisms of human cell immortalization. *Biochim Biophys Acta* 1991b;107:1–7.
- Wright WE, Pereira-Smith OM, Shay JW. Reversible cellular senescence: A two-stage model for the immortalization of normal human diploid fibroblasts. *Mol Cell Biol* 1989;9: 3088–3092.
- Wright WE, Shay JW. Cellular senescence as a tumor-protection mechanism: the essential role of counting. *Curr Opin Gen Dev* 2001;11:98–103.
- Wright WE, Shay JW. Telomere dynamics in cancer progression and prevention: fundamental differences in human and mouse telomere biology. *Nat Med* 2000;6:849–851.
- Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell* 1999;97:503–514.
- Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. *Mol Cell Biol* 2000;20:1659–1668.
- Van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell* 1998;92: 401–413.
- Goytisolo FA, Blasco MA. Many ways to telomere dysfunction: *in vivo* studies using mouse models. *Oncogene* 2002;21: 584–591.
- Hanahan D. Benefits of bad telomeres. *Nature* 2002;406: 573–574.
- Greenberg RA, Chin L, Femino A, et al. Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a cancer-prone mouse. *Cell* 1999;97:515–525.
- Harrington L, Robinson MO. Telomere dysfunction: multiple paths to the same end. *Oncogene* 2002;21:592–597.
- Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science* 2002;295: 2446–2449.
- Kim MM, Rivera MA, Borchkina IL, et al. A low threshold level of expression of mutant-template telomerase RNA inhibits human tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:7982–7987.
- Smogorzewska A, de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. *EMBO J* 2002;21: 4338–4348.
- von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002;27:339–344.
- Neidle S, Parkinson G. Telomere maintenance as a target for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1: 383–393.
- Kraemer K, Fussel S, Schimdt U, et al. Antisense-mediated hTERT inhibition specifically reduces the growth of human bladder cancer cells. *Clin Can Res* 2003;9:3794–3800.
- Zhang X, Multani AS, Zhou JH, et al. Ad-RB94 produces rapid telomere erosion, chromosomal crisis and caspase dependent apoptosis in bladder cancer and immortalized human urothelial cells, but not in normal urothelial cells. *Cancer Res* 2003;63: 760–765.
- Takai H, Smogorzewska A, de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. *Curr Biol* 2003;13:1549–1556.
- d'Adda di Fagnana F, Reaper PM, Clay-Farrace L, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated cellular senescence. *Nature* 2003;426:194–198. Epub 2003 Nov 05.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-

- span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279:349-352.
33. Granger MP, Wright WE, Shay JW. Telomerase in cancer and aging. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;4:29-40.
 34. Harley CB. Telomerase is not an oncogene. *Oncogene* 2002;21:494-502.
 35. Sharma GG, Gupta A, Wang H, et al. hTERT associates with human telomeres and enhances genomic stability and DNA repair. *Oncogene* 2003;22:131-146.
 36. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, et al. Telomerase and cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:677-685.
 37. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J* 1992;11:1921-1919.
 38. de Lange T, Jacks T. For better or worse? Telomerase inhibition and cancer. *Cell* 1999;98:273-275.
 39. Hackett JA, Greider CW. Balancing instability: dual roles for telomerase and telomere dysfunction in tumorigenesis. *Oncogene* 2002;21:619-626.
 40. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
 41. Holt SE, Shay JW. Role of telomerase in cellular proliferation and cancer. *J Cell Physiol* 1999;180:10-18.
 42. Wong K-K, DePinho RA. Walking the telomere plank into cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1184-1186.
 43. Wu X, Amos CI, Zhug Y, et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1211-1218.
 44. Forsyth NR, Evan AP, Shay JW, et al. Developmental differences in the immortalization of lung fibroblasts by telomerase. *Aging Cell* 2003;10:1-7.
 45. Lundberg AS, Randell SH, Stewart SA, et al. Immortalization and transformation of primary airway epithelial cells by gene transfer. *Oncogene* 2002;21:4577-4586.
 46. Collins K, Mitchell JR. Telomerase in the human organism. *Oncogene* 2002;21:564-579.
 47. Feng J, Funk WD, Wang SS, et al. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995;269:1236-1241.
 48. Shay JW. Telomerase therapeutics: telomeres recognized as a DNA damage signal. *Clin Cancer Res* 2003;9:2321-2325.
 49. Helder MN, Wisman GB, van der Zee GJ. Telomerase and telomeres: from basic biology to cancer treatment. *Cancer Invest* 2002;20:82-101.
 50. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995;1:249-257.
 51. Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S, et al. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1995;155:3711-3715.
 52. Kelland LR. Telomerase: biology and phase I trials. *Lancet Oncol* 2001;2:95-102.
 53. Keith WK, Evans TRJ, Glasspool RM. Telomerase and cancer: time to move from a promising target to a clinical reality. *J Pathol* 2001;195:404-414.
 54. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-2015.
 55. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell* 1985;43:405-413.
 56. Morin GB. The human telomerase terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 1989;59:521-529.
 57. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, et al. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and humans. *Science* 1997;277:955-959.
 58. Nugent CI, Lundblad V. The telomerase reverse transcriptase: components and regulation. *Genes Dev* 1998;12:1073-1085.
 59. Piatyszek MA, Kim NW, Weinrich SL, et al. Detection of telomerase activity in human cells and tumors by a telomeric repeat amplification protocol (TRAP). *Methods Cell Sci* 1995;17:1-15.
 60. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer* 1997;5:787-791.
 61. Shay JW, Wright WE. Telomerase: a target for cancer therapy. *Cancer Cell* 2002;2:257-265.
 62. Shay JW. Telomerase in cancer: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer J Sci Am* 1998;4:26-33.
 63. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, et al. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues. *Dev Genet* 1996;18:173-179.
 64. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al. Increased telomerase activity and elevated hTERT mRNA expression during multistage carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 2001;92:849-855.
 65. Arinaga M, Shimizu S, Gotoh K, et al. Expression of human telomerase subunit genes in primary lung cancer and its clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2000;70:401-405; discussion 2000;70:405-406.
 66. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, et al. Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:2373-2377.
 67. Gauthier LR, Granotier C, Soria JC, et al. Detection of circulating carcinoma cells by telomerase activity. *Br J Cancer* 2001;84:631-635.
 68. Kakihana M, Yahata N, Hirano T, et al. Telomerase activity during carcinogenesis in the bronchus. *Oncol Rep* 2002;9:43-49.
 69. Soria JC, Xu X, Liu DD, et al. Retinoic acid receptor beta and telomerase catalytic subunit expression in bronchial epithelium of heavy smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;5:165-168.
 70. Hiyama K, Hiyama E, Ishioka S, et al. Telomerase activity in small-cell and non-small-cell lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:895-902.
 71. Hirashima T, Yoshitaka O, Nitta T, et al. Telomerase activity in endoscopically visible lung cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3685-3689.
 72. Kumaki F, Kawai T, Hiroi S, et al. Telomerase activity and expression of human telomerase RNA component and human telomerase reverse transcriptase in lung carcinomas. *Hum Pathol* 2001;32:188-195.
 73. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L, et al. Comparison of oncogene mutation detection and telomerase activity for the molecular staging of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1207-1214.
 74. Albanell J, Lonardo F, Rusch V, et al. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1609-1615.
 75. Fujiwara M, Okayasu I, Takemura T, et al. Telomerase activity significantly correlates with chromosome alterations, cell differentiation, and proliferation in lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2000;13:723-729.
 76. Gonzalez-Quevedo R, Iniesta P, Moran A, et al. Cooperative role of telomerase activity and p16 expression in the prognosis of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:254-262.
 77. Hara H, Yamashita K, Shinada J, et al. Clinicopathologic significance of telomerase activity and hTERT mRNA expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:219-226.
 78. Hsu CP, Miaw J, Hsia JY, et al. Concordant expression of the

- telomerase-associated genes in non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:594-599.
79. Kiyooka K, Maniwa Y, Okada M. Analysis of mutant p53 and telomerase activity in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999;5:293-299.
 80. Lee JC, Jong HS, Yoo CG, et al. Telomerase activity in lung cancer cell lines and tissues. *Lung Cancer* 1998;21:99-103.
 81. Maniwa Y, Yoshimura M, Obayashi C, et al. Association of p53 gene mutation and telomerase activity in resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;120:589-594.
 82. Marchetti A, Bertacca G, Burtitta F, et al. Telomerase activity as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer [In Process Citation]. *Clin Cancer Res* 1999;5:2077-2081.
 83. Marchetti A, Pellegrini C, Burtitta F, et al. Prediction of survival in stage I lung carcinoma patients by telomerase function evaluation. *Lab Invest* 2002;82:729-736.
 84. Ohmura Y, Aoe M, Andou A, et al. Telomerase activity and Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2980-298.
 85. Osaki T, Oyama T, Inoue M, et al. Molecular biological markers and micrometastasis in resected non-small-cell lung cancer. Prognostic implications. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:545-551.
 86. Taga S, Osaki T, Ohgami A, et al. Prognostic impact of telomerase activity in non-small cell lung cancers. *Ann Surg* 1999;230:715-720.
 87. Volm M, Mattern J, Koomagi R. Association of telomerase expression with successful heterotransplantation of lung cancer. *Int J Oncol* 2000;16:31-35.
 88. Wang J, Liu X, Jiang W, et al. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit gene in non-small cell lung cancer: correlation with decreased apoptosis and clinical prognosis. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:985-990.
 89. Wang L, Soria JC, Kemp BL, et al. hTERT expression is a prognostic factor of survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2883-2889.
 90. Wu X, Kemp B, Amos CI, et al. Associations among telomerase activity, p53 protein overexpression, and genetic instability in lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80:453-457.
 91. Xinarianos G, Scott FM, Liloglou T, et al. Telomerase activity in non-small cell lung carcinomas correlates with smoking status. *Int J Oncol* 1999;15:961-965.
 92. Yahara N, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, et al. Telomerase activity in lung cancer cells obtained from bronchial washings. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:684-690.
 93. Soria JC, Moon C, Wang L, et al. Effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide on hTERT expression in the bronchial epithelium of cigarette smokers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1257-1263.
 94. Fujita Y, Fujikane T, Fujiuchi S, et al. The diagnostic and prognostic relevance of human telomerase reverse transcriptase mRNA expression detected in situ in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98:1008-1013.
 95. Komiya T, Kawase I, Nitta T, et al. Prognostic significance of hTERT expression in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2000;16:1173-1177.
 96. Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, et al. Expression of human telomerase RNA component and telomerase reverse transcriptase mRNA in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Hum Pathol* 2002;33:697-702.
 97. Toomey D, Smyth G, Condron C, et al. Immune function, telomerase, and angiogenesis in patients with primary, operable nonsmall cell lung carcinoma: tumor size and lymph node status remain the most important prognostic features. *Cancer* 2001;92:2648-2657.
 98. Zhang A, Zheng C, Lindvall C, et al. Frequent amplification of the telomerase reverse transcriptase gene in human tumors. *Cancer Res* 2000;60:6230-6235.
 99. Hiyama K, Ishioka S, Shay JW, et al. Telomerase activity as a novel marker of lung cancer and immune-associated lung diseases. *Int J Mol Med* 1998;1:545-549.
 100. Xinarianos G, Scott FM, Liloglou T, et al. Evaluation of telomerase activity in bronchial lavage as a potential diagnostic marker for malignant lung disease. *Lung Cancer* 2000;28:37-42.
 101. Dikmen E, Kara M, Dikmen G, et al. Detection of telomerase activity in bronchial lavage as an adjunct to cytological diagnosis in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:194-199; discussion 2003;23:199-200.
 102. Dejmek A, Yahata N, Ohyashiki K, et al. Correlation between morphology and telomerase activity in cells from exfoliative lung cytologic specimens. *Cancer* 2000;90:117-125.
 103. Sen S, Reddy VG, Khanna N, et al. A comparative study of telomerase activity in sputum, bronchial washing and biopsy specimens of lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:41-49, 2001. Ahrendt SA, Yang SC, Wu L, et al. Comparison of oncogene mutation detection and telomerase activity for the molecular staging of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1207-1214.
 104. Dikmen G, Dikmen E, Kara M, et al. Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions. *Eur Respir J* 2003;22:1-5.
 105. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al. Immunohistochemical detection of telomerase (hTERT) protein in human cancer tissues and a subset of cells in normal tissues. *Neoplasia* 2001;3:17-26.
 106. Hiyama K, Ishioka S, Shirota Y, et al. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb. *Oncogene* 1995;10:937-944.
 107. Kolquist KA, Ellisen LW, Counter CM, et al. Expression of TERT in early premalignant lesions and a subset of cells in normal tissues. *Nat Genet* 1998;19:182-186.
 108. Lonardo F, Albanell J. Telomerase in lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DN, et al., eds. *Lung Cancer: Principles and Practice*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:170-177.
 109. McKenzie KE, Umbricht CB, Sukumar S. Applications of telomerase research in the fight against cancer. *Mol Med Today* 1999;5:114-122.
 110. Shirota Y, Hiyama K, Ishioka S, et al. Alteration in length of telomeric repeats in lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11:29-41.
 111. Soria JC, Moon C, Wang L, et al. Effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide on hTERT expression in the bronchial epithelium of cigarette smokers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1257-1263.
 112. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
 113. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:832-837.
 114. Saito Y, Nagamoto N, Ota S, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:401-407.
 115. Su Z, Dannull J, Heiser A, et al. Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells. *Cancer Res* 2003;63:2127-2133.
 116. Vonderheide RH, Schultze JL, Anderson KS, et al. Equivalent induction of telomerase-specific cytotoxic T lymphocytes from tumor-bearing patients and healthy individuals. *Cancer Res* 2001;61:8366-8370.

117. Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor-associated antigen for cancer immunotherapy. *Oncogene* 2002;21:674-679.
118. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, et al. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat Med* 1999;5:1164-1170.
119. Zhang X, Mar V, Zhou W, et al. Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. *Genes Dev* 1999;13:2388-2399.
120. Holt SE, Aisner DL, Baur J, et al. Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes. *Genes Dev* 1999;13:817-826.
121. Riou JF, Guittat L, Mailliet P, et al. Cell senescence and telomere shortening induced by a new series of specific G-quadruplex DNA ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2672-2677.
122. Gowan SM, Harrison JR, Patterson L, et al. A G-quadruplex-interactive potent small-molecule inhibitor of telomerase exhibiting *in vitro* and *in vivo* antitumor activity. *Mol Pharmacol* 2002;61:1154-1162.
123. Sun D, Thompson B, Cathers BE, et al. Inhibition of human telomerase by a G-quadruplex-interactive compound. *J Med Chem* 1997;40:2113-2116.
124. Read MA, Wood AA, Harrison JR, et al. Molecular modeling studies on G-quadruplex complexes of telomerase inhibitors: structure-activity relationships. *J Med Chem* 1999;42:4538-4546.
125. Yokoyama Y, Takahashi Y, Shinohara A, et al. Attenuation of telomerase activity by a hammerhead ribozyme targeting the template region of telomerase RNA in endometrial carcinoma cells. *Cancer Res* 1998;58:5406-5410.
126. Folini M, Colella G, Villa R, et al. Inhibition of telomerase activity by a hammerhead ribozyme targeting the RNA component of telomerase in human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2000;114:259-267.
127. Strahl C, Blackburn EH. Effects of reverse transcriptase inhibitors on telomere length and telomerase activity in two immortal human cell lines. *Mol Cell Biol* 1996;16:53-56.
128. Gomez DE, Tejera AM, Olivera OA. Irreversible telomere shortening by 3'azido-2', 3'dideoxythymidine (AZT) treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246:107-110.
129. Hodes R. Molecular targeting of cancer: telomeres as targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7649-7651.
130. Ronison, IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. *Cancer Res* 2002;63:2705-2715.
131. Koga S, Hirohata S, Kondo Y, et al. FADD gene therapy using the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter to restrict induction of apoptosis to tumors *in vitro* and *in vivo*. *Anticancer Res* 2001;21:1937-1943.
132. Komata T, Kondo Y, Kanzawa T, et al. Treatment of malignant glioma cells with the transfer of constitutively active caspase-6 using the human telomerase catalytic subunit (human telomerase reverse transcriptase) gene promoter. *Cancer Res* 2001;61:5796-5802.
133. Koga S, Hirohara S, Kondo Y, et al. A novel telomerase-specific gene therapy: gene transfer of caspase-8 utilizing the human telomerase catalytic subunit gene promoter. *Hum Gene Ther* 2001;11:1397-1406.
134. Gu J, Kagawa S, Takakura M, et al. Tumor-specific transgene expression from the human telomerase reverse transcriptase promoter enables targeting of the therapeutic effects of the Bax gene to cancers. *Cancer Res* 2001;60:5359-5364.
135. Gu J, Andreff M, Roth JA, et al. hTERT promoter induces tumor-specific Bax gene expression and cell killing in syngenic mouse tumor model and prevents systemic toxicity. *Gene Ther* 2002;9:30-37.
136. White L, Wright WE, Shay JW. Telomerase inhibitors. *Trends Biotech* 2000;3:146-149.
137. Nair SK, Heiser A, Boczkowski D, et al. Induction of cytotoxic T lymphocyte responses and tumor immunity against unrelated tumors using telomerase reverse transcriptase RNA transfected dendritic cells. *Nat Med* 2000;6:1011-1017.
138. Minev B, Hipp J, Firat H, et al. T cell immunity against telomerase reverse transcriptase in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4796-4801.
139. Corey DR. Telomerase: an unusual target for cytotoxic agents. *Chem Res Toxicol* 2000;13:957-960.
140. Corey DR. Telomerase inhibition, oligonucleotides, and clinical trials. *Oncogene* 2002;21:31-637.
141. Elayadi AN, Corey DR. Applications of LNA and PNA oligomers to chemotherapy. *Curr Opin Invest New Drugs* 2001;2:558-561.
142. Hamilton SE, Simmons CG, Kathriya I, et al. Cellular delivery of peptide nucleic acids and inhibition of human telomerase. *Chem Biol* 1999;6:343-351.
143. Norton JC, Piatyszek MA, Wright WE, et al. Inhibition of human telomerase activity by peptide nucleic acids. *Nat Biotech* 1996;14:615-619.
144. Pitts AE, Corey DR. Inhibition of human telomerase by 2'-O-Methyl RNA oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:11549-11554.
145. Herbert BS, Pitts AE, Baker SI, et al. Inhibition of human telomerase in immortal human cells leads to progressive telomere shortening and cell death. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1999;96:14276-14281.
146. Herbert BS, Wright AC, Passons CM, et al. Inhibition of the spontaneous immortalization of breast epithelial cells from individuals predisposed to breast cancer: effects of chemopreventive and anti-telomerase agents. *J Nat Can Inst* 2001;93:39-45.
147. Herbert BS, Pongracz K, Shay JW, et al. Oligonucleotide N3'-P5' phosphoramidates as efficient telomerase inhibitors. *Oncogene* 2002;21:638-642.
148. Gryaznov S, Pongracz K, Matray T, et al. Telomerase inhibitors—oligonucleotide phosphoramidates as potential therapeutic agents. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001;20:401-410.
149. Bryan TM, Engelzou A, Gupta J, et al. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J* 1995;14:4240-4248.

医療支援のための データ分析・評価

診療の現場、および医療を取り巻く環境の中から、医療の質の向上につながる知見を見出すことは、医療の進歩にとって重要である。病院情報システムなどのデータを単に蓄積するだけの時代は終わった。これからは、データ分析した結果を即座に医療に還元する効率的なプロセ

スが要求される。本節では、医療支援のための分析・評価に関連した技術と知識として、病院経営分析、医療統計解析、データマイニング、EBM (Evidence-Based Medicine) を取り上げる。また、データ分析上常に認識すべきこととして、データの質の保証を取り上げる。

8.1

データの品質の重要性

医療支援に必要な分析や評価を行う際に、データの品質は重要である。医療支援用のデータは、個々の患者の診療データ、医事会計データ、物品管理データなどのように病院や診療所で入手できるデータや、衛生統計資料、学術文献から得られるデータなどに分類される。これらのデータが正確である一定レベル以上の品質が保たれていれば、そこから出力される分析・評価の結果も信頼性の高いものとなる。しかしながら、これらのデータの品質が低い場合には、いかに精度の高い分析方法、あるいは、評価方法を用いたとしても信頼性の低い結果しか得られない。

データの品質をある一定レベル以上に保つためには、データのチェックが必要となる。データチェックのしくみを構築することが医療情報技師に課せられた大きな役割といえる。

8.1.1 データに誤りがあると…

ヒトの DNA 配列は、30 億対の塩基配列から構成されている。これらの塩基配列には、数万個の「タンパク質を作る情報 (遺伝子)」が埋め込まれている。すなわち、ヒトの体の大きさや髪の色、性格などさまざまな特徴を規定しう

る情報が含まれている。これらの遺伝子を構成する塩基配列が一部分欠落していたり、他の塩基に置き換わってしまったらどうなるであろうか？ 本来生成されるべき正常なアミノ酸が作られなかったり、あるいは、性質の異なる別物のアミノ酸が生成されてしまうことがある。すなわち、塩基配列という遺伝情報を決定するデータの誤入力により、正しい情報（正常なタンパク質）を得ることができなくなったわけである。

上の例は、生物界での典型的なデータ誤入力の事例であるが、医療情報を扱う場合にもまったく同じことが起こりうる。たとえば、病院の検査部や検査センターで行われる血液の生化学検査（たとえば、肝機能検査である γ -GPT、GOTなど）は、患者から採血した採血管を自動分析装置に載せるだけで数分後には分析結果が出力される。分析結果は通常、自動分析装置に接続したコンピュータに保存される。機械がこなすことだから間違いは起こらないと考えがちであるが、実際はそうではない。数百件に1件くらいの割合で分析装置に起因する誤りが起こりうる。これらのデータを見過ごしてそのまま担当医師、あるいは、患者に伝えられてしまっただけでは正確な診断や適切な治療が行えない。

紫外線などで塩基配列に変化が生じた場合、あるいは、誤ったデータが自動分析装置から出力された場合には、それを感知して修正するしくみが必要となる。DNAの場合には、塩基配

列の変化を感知しそれを修復する特別な遺伝子が存在する。生化学検査の自動分析装置からの誤データに対しては、それを感知するプログラムがコンピュータに入っており装置の異常を検査技師に知らせてくれる。さらに、大学病院などでは、コンピュータのチェックプログラムを通過した最終的な出力結果に対しても、検査技師がその患者の前回の検査結果と照合するなどのチェックを行っている。このような複数のチェックによりデータの品質が保証されているのである。

8.1.2 データの品質の保持

データの分析や評価を行う場合、テキストデータを直接解析することもあるが、ほとんどは数値データを扱うことになる。数値データの品質を一定以上に保持するとは以下のことを指す。

- 1) 欠損値がない、あるいは、やむをえない事情によりごく少数である。
- 2) 飛び離れた値がない、あるいは、特別な理由によりごく少数である。
- 3) 測定誤差（真の値と測定値の差）が最小である。
- 4) 離散データの場合、カテゴリの定義が明確であり、互いに排他的である。
- 5) 離散データの場合、その他や不明の頻度がきわめて小さい。

8.2

病院経営分析の基礎

病院を取り巻く内外の環境は大きく変化しており、適切な経営戦略なくしては病院経営が成り立たない時代を迎えた。このような中で、病院の経営に携わる者は、適切な情報を入手・分析した上で、経営に関する意思決定を行う必要がある。

同時に、病院の経営陣は経営活動の正確な実績について、病院内外の関係者に説明しなければならない。病院外部に対する説明を財務会計といい、病院内部に対する、今後の病院経営に生かすための説明を管理会計という。したがって今日、管理会計はますます重要になってきているといえることができる(表 8.2.1)。

8.2.1 財務会計

財務会計とは、病院の外部に向けて経営状況を伝えることを目的とした会計である。財務会計では財務諸表によって情報の開示を行う。

(1) 財務諸表

財務諸表とは、財務会計において病院の経営状況を報告するための決算書の総称である。さまざまな様式の決算書があるが、財務三表と呼ばれる、貸借対照表、損益計算書、キャッシュ

フロー計算書の三つが重要である。

(2) 貸借対照表 (B/S : Balance Sheet)

病院がどのような財産をどれだけ持っているかを一覧表にしたものである。表の左には、病院がどのような財産を持っているか(資産)を示す。表の右には、資産を得るために病院がどうやって資金を調達したかを示す。調達した資金には、将来返済する義務があるもの(負債)と、義務がないもの(資本)がある(表 8.2.2)。

資産には、1年以上の長期間にわたって利用するもの(固定資産)と、1年以内の短期間に現金になって戻ってくるもの(流動資産)がある。固定資産には、有形固定資産(建物、土地、医療用器械など)、無形固定資産(借地権など)、その他(有価証券、長期貸付金など)が含まれる。流動資産としては、現金・預金、医薬品、診断材料、受取手形などがある(表 8.2.3)。

(3) 損益計算書 (P/L : Profit and Loss Statement, Income Statement)

一定期間(通常は1年間)の病院の経営成績を、収入(収益)と支出(費用)に分けて一覧表にしたものである。収益と費用の差額としての損益を示す。

病院の収益には、医療活動によって得られる

表 8.2.1 財務会計と管理会計

	財務会計	管理会計
目的	病院外部に向けて経営情報を提供すること	病院内部に対して、経営管理・意思決定に役立つ経営情報を提供すること
会計ルール	病院会計準則	病院ごとに独自のルールを策定している
データの要件	会計数値が正確であることが最も重要	経営管理に使用するためには、正確性以上に迅速性が要求される
対象	原則として病院全体が会計の対象となる	各部門が会計の対象になる

表8.2.2 貸借対照表の概念

資 産	負 債
(資金の運用)	資 本
	(資金の調達)

表8.2.3 貸借対照表の例

資産の部		負債の部	
I 流動資産		I 流動負債	
現金・預金	×××	買掛金	×××
医薬品	×××	支払手形	×××
給食用材料	×××	未払い金	×××
診療材料	×××	短期借入金	×××
受取手形	×××	.	
.		.	
II 固定資産		II 固定負債	
1.有形固定資産		長期借入金	×××
土地	×××	長期未払い金	×××
建物	×××	.	
.		.	
2.無形固定資産		資本の部	
3.その他の資産		I 資本金	
.		.	
.		.	

収益（医業収益）と、医療活動以外によって経常的に得られる収益（医業外収益），同じく医療活動とは関係なくその期間だけに得られた収益（特別利益）がある（表 8.2.4）。

一方，病院の費用としては，収益と同様に，医業費用，医業外費用，特別損失がある。医業外損益までを含めた損益を経常損益といい，一定期間の病院の医療活動結果を最も良く表す数値として用いられる。

(4) キャッシュフロー計算書 (CFS : Cash Flow Statement)

病院が医療サービスを提供しても，その場で現金を回収するわけではない。しかし，現金がどれだけ病院にあるか把握しておかなければ，給与の支払いや医療材料の購入ができない。病院に今どれだけの現金があるのか，現金収入と支出を一覧表にしたものを CFS という（表

表8.2.4 損益計算書の例

I 医業収益	
入院料収益	×××
入院診察収益	×××
室料差額収益	×××
外来診療収益	×××
.	
.	
II 医業費用	
給与費	×××
材料費	×××
経費	×××
減価償却費	×××
.	
.	
III 医業外収益	
受取利息配当金	×××
.	
.	
IV 医業外費用	
V 特別利益	
VI 特別損失	

表8.2.5 キャッシュフロー計算書の例

I 事業活動によるキャッシュフロー	
医業収入	×××
補助金負担金収入	×××
給与費の支出	△ ×××
材料の仕入れによる支出	△ ×××
委託取引による支出	△ ×××
その他の医業活動による支出	△ ×××
.	×××
.	
II 投資活動によるキャッシュフロー	
III 財務活動等によるキャッシュフロー	
.	
.	

8.2.5).

(5) 病院会計準則

企業が財務諸表を作成する際のルールを会計原則という。この会計原則を病院経営に当てはめたものが病院会計準則である。これまで述べた財務諸表はこの病院会計準則に従って作成する。

病院の経営状況を的確に把握し、病院間の経営状況を比較するために、1965年に厚生省が導入した。1983年に改訂され、20年ぶりに見直す方向で現在厚生労働省が検討を進めている。基本的に企業会計に準じた形になっているが、勘定科目（財務諸表で分類表示される各項目）は病院の実情に合わせて変更されている。

8.2.2 管理会計

管理会計とは、病院内部の管理・経営に携わる関係者を対象として、管理・経営に関する重要な意思決定を行う際に役立つ情報を提供し、今後の病院経営に役立てることを目的とした会

計処理を言う。具体的な方法としては、損益分岐点分析、病院経営指標、原価分析などがある。

(1) 損益分岐点分析

損益分岐点とは、患者数の増加によって病院が赤字から黒字に変わるポイント、すなわち病院の損益がゼロになる点をいう。

患者数の増加に応じて収益は増えるが、同時に診療のための費用も増加する。患者数の増加に比例して増加する費用を変動費という。変動費には、医薬品費、医療材料費などが含まれる。一方、患者数の増減とは関係なく経常的に生じる費用（固定費）もある。固定費には、固定的な給与費、減価償却費（建物や機械は使えば値打ちが減る。どの程度価値が減ったかを減価償

column

病院会計準則：2004年4月改正の主なポイント

(1) キャッシュフロー計算書の導入

事業活動、投資活動、財務活動のそれぞれにおいて、一定の期間に発生した現金の流れを一覧表にしたものである。企業会計に準じて、病院会計にも導入されることになった。貸借対照表や損益計算書ではわからない、実際の現金収入と支出の実態が把握できる。

(2) 退職給付会計の導入

退職以降に職員に対して支払われる給与を退職給付といい、退職金と年金がある。これまでの病院会計準則では、退職金のみを対象にした「退職給与引当金」を計上し、年金は別会計だった。しかし近年企業会計では、年金資金の積み立て不足が大きな問題となり、すべての退職給付を対象とした「退職給付引当金」を計上している。病院会計準則でも、退職金と年金のすべてを将来職員に支払う義務があるものと考え、その負担を債務として貸借対照表に計上することになった。必要な積立は多額であるため、一度に処理するのではなく、一定の期間で分割して処理する。

(3) リース会計基準の導入

医療設備や医療器械が高価になるにつれ、ますますリース取引が活用されるようになってきている。今回の改正では、リース取引を企業会計に準じた形で処理することになった。すなわち、リース取引をファイナンス・リース取引とオペレーティング・リース取引に分ける。ファイナンス・リースとは、リース期間中は解約できず（ノン・キャンセルブル）、リースされた物件で得られる利益は借り手のものとなり、コストも借り手が負担する（フル・ペイアウト）リース取引である。実態としては売買取引に近い。これまでは、各期間のリース料は計上してきたが、将来支払わなければならないリース料は債務として計上していなかった。今後は、通常の売買取引による方法に準じて、リース資産とリース債務を計上することになった。一方、オペレーティング・リースはファイナンス・リース以外のリース取引を指し、従来の賃貸借取引による会計処理を行う。

利益と損失

却費という), 医療機器の賃貸料などが含まれる。したがって,

$$\text{利益} = \text{収益} - \text{費用} (\text{変動費} + \text{固定費})$$

となる。
 病院の経営体質を改善するには、損益分岐点をできるだけ低く抑えるようにする (図8.2.1)。具体的な方策としては、下記が考えられる。

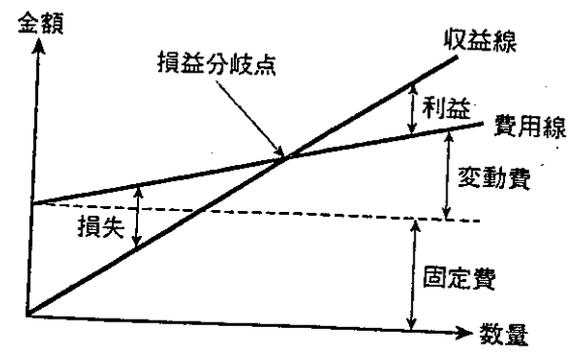


図8.2.1 損益分岐点

1) 収益を増やす

外来患者数を増やす, 在院日数を短縮し病床を高回転で運用する, 手術数を増やす, 差額病床を活用する, 診療報酬点数の取り漏れを減らす, 保険者による査定減を防止する, 患者一人あたりの収益を上げる, など。

2) 変動費を減らす

医療材料を効率的に使う, 医薬品・医療材料の購入単価を引き下げる, 医療事故を減らす, など。

3) 固定費を減らす

不要な人員を削減することによって固定給与費を下げる, など。

(2) 病院経営指標

厚生労働省医政局による病院経営指標 (医療法人病院の決算分析について) では, 病院の損益状況については, 機能性, 収益性, 生産性に分けて, 下記のような指標を用いている。

1) 機能性

病床利用率, 平均在院日数, 外来/入院比, 患者1人1日当たり入院収益, 患者1人1日当たり外来収益, など

2) 収益性

人件費率, 材料費率, 経費率, 委託費率, 減価償却費率, など

3) 生産性

従事者1人当たり年間給与費, 従事者1人当たり年間医業収益, 労働生産性, など

また, 経営の安定性の指標として, 自己資本比率や固定長期適合率などを用いている。

類用される病院経営指標について以下に説明する (表8.2.6)。

1) 平均在院日数

在院日数とは患者が入院してから退院するま

表8.2.6 病院経営指標の計算式

平均在院日数	$= \frac{\text{一定期間の延べ入院患者数}}{1/2(\text{一定期間の新入院患者数} + \text{同退院患者数})}$
病床利用率	$= \frac{\text{入院患者延べ数}}{(\text{実働病床数} \times \text{日数})} \times 100$
院外処方率	$= \frac{\text{院外処方数}}{\text{総処方数}} \times 100$
紹介率	$= \frac{\text{文書での紹介患者数} + \text{救急車による搬入患者数}}{\text{初診患者数}} \times 100$
査定率	$= \frac{\text{査定された診療点数}}{\text{保険請求した診療点数}} \times 100$

での期間を言い、それを平均したものが平均在院日数である。計算式がいくつかあるが、保健統計では病院報告が示した計算式を使用している。わが国の平均在院日数は国際的にみてきわめて長い。

平均在院日数を短縮して、密度の濃い診療を行えば、病院は効率良く診療報酬を得られる。しかし、平均在院日数を短縮すると空床ができるので、病床の回転を上げる工夫が必要になる。

2) 病床利用率

病床が平均的にどのくらい利用されているか、病床数に対する在院患者数の割合で計算したものである。

3) 院外処方せん率

院外処方せんとは、患者が院外の保健薬局で薬剤を受け取れるよう、病院で発行した処方せんである。院外処方せん率を上げれば、薬剤の在庫を減らすことができる。その一方で、処方せん料が減るという欠点もある。

4) 紹介率

受診患者の総数に占める、紹介状を持参して来院した患者の割合をいう。

5) 査定率

医療機関で作成した診療報酬明細書（レセプト）は、審査・支払機関（社会保険診療報酬支払基金と国民健康保険団体連合会）に送られ、保険請求された診療内容について審査される。その際、保険診療のきまり（療養担当規則、診療報酬点数表など）に照らし合わせて、保険請求が妥当でないと判断された場合には減点される。この審査を査定という。したがって、査定率が高ければ病院の収益が減ることになる。査定に異議がある場合、医療機関は審査・支払機関に再審査請求をすることができる。

(3) 原価分析

原価とは、医療サービスを提供するために消費した病院資源を、金額に換算したものである。原価には、病院が診療行為を行うために消費し

た物品や労働力など、金額に換算できるものはすべて含まれる。

平成15年から特定機能病院の入院医療に包括評価が導入された。包括評価では、診断名（診断群分類）によって1日あたりの診療報酬額が決められている。したがって、病院が利益を得るためには、費用すなわち診療原価を抑える必要がある。今後も医療の包括化への流れは続き、原価分析・原価管理は今後ますます重要性を増すものと考えられる。

1) 原価の構成と分類

a) 形態的分類

診療行為を行うために、何を消費したかによって三つに分類する。消費したものが材料であれば材料費、労働力であれば労務費（人件費）といい、それ以外を経費という。

b) 診療行為との関連による分類

診療行為と直接関連があるものを直接費、関連が明らかでないものを間接費という。

c) 機能的分類

病院のどのような機能によって生じた原価かによって分類する。たとえば材料費は、医療材料費、医薬品費などに分けられる。

2) 原価計算の手続き（図8.2.2）

a) 部門別原価計算

病院全体の原価を、材料費、労務費、経費に分けて、病院内のどの部門（各病棟、各外来、中央診療部門、管理部門、など）で消費されたかを計測し、その部門に計上する。原価が消費された部門が特定できる場合には、その部門に直接計上する。複数の部門にまたがって共通に消費される原価は、適切な基準を設けて各部門に按分・配賦する。たとえば管理部門（事務部門）がこれに該当する。また中央診療部門の原価も、最終的には各病棟・外来部門に配賦することになる。

b) 診療科別原価計算

部門別に集計した原価を診療科別に再配賦する必要がある。その際、どの診療科で原価が消

EBM (Evidence-Based Medicine)

EBMとは、臨床的な判断（どういう診断を下すか、どのような治療を行うか、など）をする際に、できるだけ体系的に最新の研究結果を集め、その内容を批判吟味した上で、信頼できるものを根拠（evidence）として臨床的判断を下す過程のことを言う。

したがってEBMは次の四つのステップから成り立っている。

- ① どのような点が疑問なのかを明確にする（問題の定式化）。
- ② その問題点に関係した文献や資料を検索・収集する（情報収集）。
- ③ 収集した文献や資料の内容が信頼できるか評価する（批判的吟味）。
- ④ 実際に患者に適用してよいかを判断する（患者への適用）。

たとえば、Aという病気の治療を行うとき、主治医はどのように治療方針を決めているだろうか。以前にAという病気を治療した経験があれば、その時と同じ治療を思い浮かべるだろう。あるいはAに関して経験が豊富な先輩医師の意見に従うかもしれない。しかし、このような限られた経験に基づく判断では誤りを起こす危険がある。EBMは臨床的判断に客観的な根拠を与える。

ステップ1：問題の定式化

临床上、生じる問題としてはたとえば次のようなものがある。

- ある患者でBという検査を行うと、Cという病気が診断できるか？
- ある症状の患者に対して、どのような検査をすれば病因がわかるか？
- ある患者でBという検査を行うと、Cと

いう病気が診断できるか？

- その患者の予後はどうか？
- その患者の病気には治療法があるか？
- どのような治療が、効果、副作用、経済性などからみて適切か？
- その患者にDという薬を使っても副作用が出ないか？

ステップ2：情報収集

ステップ1で明確にした問題に関して情報を収集する。

1) 情報源

- 一次資料：医学雑誌に掲載された個々の臨床研究や原著論文などの文献である。インターネット上の文献データベースが便利である。よく用いられているものに、医学中央雑誌（日本語）、Medlineがある。
- 二次資料：すでに発表された文献のうち、信頼性の高いものを選んで作成したデータベースである。インターネット上のCochrane Libraryには、同一のテーマに関する複数の臨床研究を比較・評価したsystematic reviewがあり、質の高いevidenceを提供している。ACP Journal Clubは対象を総合医学誌と内科領域の雑誌に限っているが、1995年5月よりACP Journal Clubとまったく同じ体裁で内科領域以外の論文を対象にした、Evidence-Based-Medicineという雑誌が発刊された。
- 教科書：詳細でないこと、内容がやや古いことが欠点である。

2) Medline

米国国立医学図書館で制作している文献データベースで、医歯学・看護学に関する4500種

類以上の雑誌に掲載された文献を収めている。検索システム pubmed (<http://pubmed.gov>) が提供されており、自由に使うことができる。

3) 診療ガイドライン

ある疾患の予防、診断、治療、リハビリテーションまで、臨床医と患者の判断を手助けするために、適切な診療方法をまとめたものである。中には専門家の意見のみによって作成され、内容の批判的吟味がされていないものもある。他の文献と同様の吟味が必要である。

ステップ3：批判的吟味

収集した文献・資料が信頼できるかを検討し、evidence として採用するかを決める。検討するポイントとしては次のような事項がある。

1) 研究デザイン

- 研究デザインによってその研究の信頼度は異なる。信頼度の高さは、ランダム化比較試験 (RCT) > コホート研究 > 症例-対照研究 (> 症例報告) の順である。
- RCT は、ある処置をする群としない群に無作為に分けて実施し、結果を評価する方法である。治療や予防に関する臨床研究によく用いられる。
- コホート研究は、ある集団を、注目する要因に曝露している群と、していない群に分ける。将来、両群でどのような病気や病態になったかを比較する。
- 症例対照研究は、ある疾患に罹患している群とそうでない群において、過去にある危険因子に曝露したかどうかを調べる。病因の究明によく用いられる。
- いくつもの臨床研究の結果を、統計学的にひとまとめにする手法をメタ分析という。ある治療の有効性の立証によく用いられる。
- Evidence の質の分類として、米国の医療政策研究局 (AHCPR) が採用しているものを挙げる。

表8.5.1 Evidenceの質の分類 (AHCPR)

I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析
I b	少なくとも一つのランダム化比較試験
II a	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験
II b	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究
III	よくデザインされた非実験的記述的研究 (比較研究, 相関研究, 症例対照研究など)
IV	専門家委員会の報告や意見, あるいは権威者の臨床経験

2) チェック項目

批判的吟味では、上に述べた問題の定式化に従って以下のように分類し、それぞれのチェックポイントを定めている。

- 治療・予防の論文：患者の割付は無作為か。研究対象のすべてが結果に反映されているか。
- 診断・検査の論文：確定診断のための検査とは独立して、お互いの結果を知らされずに比較されているか。実際に検査が行われる患者群を想定しているか。
- 障害・副作用の論文：原因と思われる要因を除けば、互いに同等の集団を比較しているか。原因と思われる要因や、その転帰は、両群で同じように検討されたか。
- 予後の論文：対象疾患における同じ病期の患者群を集めて検討されているか。経過観察期間は十分に長く、完全であったか。
- 体系的レビュー・メタアナリシス：特定の臨床上的問題点に焦点を絞ってレビューされているか。取り上げた論文の選択基準は適切であったか。
- 治療ガイドライン：すべての重要な手段と転帰が明確に検討されているか。根拠の検索、選択、収集方法が、明確で実際的な手順に基づいているか。
- 決断分析：すべての重要な手段と転帰が明確に検討されているか。確率を求めるための根拠は明確で実際的な手順によってまと

表8.5.2 文献の信頼性の指標

		疾患	
		あり	なし
検査結果	陽性	a	b
	陰性	c	d

められたか。

これらは実際には分類ごとにさらに細かい点について吟味が続けられる。JAMA (the Journal of the American Medical Association) に 1993 から掲載された、Evidence Based Medicine Working Group による Users' guides to the medical literature には詳細なチェックリストがある。

3) EBM で使われる指標

文献の信頼性の高さを判断する際に、各種の指標を用いる。

ある疾患の診断のための検査結果が上記のようであったとすると、各指標は次のように計算される。

- 感度 (疾患を持つ者を陽性と判定する確率。値が高い検査ほど疾患を発見する能力が高い) = $a/(a+c)$
- 特異度 (疾患を持たない者を陰性と判定する確率。値が低いほど、疾患を持たない者を誤って疾患ありとする確率が高い) = $d/(b+d)$
- 陽性尤度比 (疾患を持つ者における検査陽性率と、疾患を持たない者における陽性率の比。10 以上なら確定診断に、0.1 以下ならば除外診断にその検査が有効であると言える) = 感度 / (1 - 特異度)
- 陰性尤度比 (疾患を持つ者における検査陰性率と、疾患を持たない者における陰性率の比) = (1 - 感度) / 特異度
- 陽性適中率 (検査陽性となった者の中で、疾患を持つ者の確率) = $a/(a+b)$
- 陰性適中率 (検査陰性となった者の中で、疾患を持たない者の確率) = $d/(c+d)$

表8.5.3 ある要因の曝露した場合の研究結果

	疾病あり* (症例) †	疾病なし* (対照) †
	曝露あり	a
曝露なし	c	d

*コホート研究の場合、†症例対照研究の場合

- 有病率 (疾患を持つ者の確率) = $(a+c)/(a+b+c+d)$
- 検査前オッズ (疾患がある者と、疾患がない者の比) = 有病率 / (1 - 有病率)
- 検査後オッズ (検査陽性になった者の中で、疾患がある者とない者の比) = 検査前オッズ × 陽性尤度比
- 検査後確率 (検査陽性になった者の中で、本当に疾患があった者の確率。陽性適中率と同じ) = 検査後オッズ / (検査後オッズ + 1)

一方、ある要因に曝露した場合の研究結果が上記のようであったとすると、治療・予防に関する指標は次に述べるようになる。

- リスク比 (コホート研究で、ある要因に曝露した群における疾病の発生率と、曝露がなかった群における発生率の比。Relative RISK(RR) = $\{a/(a+b)\} / \{c/(c+d)\}$)
- RRR (Relative Risk Reduction. ある要因に曝露することによって、曝露しなかった場合に比べてどのくらい疾病の発生率が減少するかを表す) = $1 - RR$
- ARR (Absolute Risk Reduction. ある要因に曝露した場合と、しなかった場合の疾患発生率の差) = $c/(c+d) - a/(a+b)$
- NNT (Number Need to Treatment. 何人治療すれば疾病発症を一人減らせるかの指標。数字が小さいほどその治療が優れていることになる) = $1/ARR$
- オッズ比 (odds ratio. 症例対照研究で、それぞれの群において過去にある要因に曝露した者としなかった者の割合の比。稀な疾患であれば RR と同じになる) = ad/bc

ステップ4：患者への適用

質の高い文献が得られたからといって、そこに書かれた内容をそのまま目の前の患者に適用できるとは限らない。evidenceをその患者に適用できるか判断する際に、考慮すべきポイントとして次のようなことが挙げられる。

- 文献中での患者像（年齢，人種，病像など）は，目の患者と同じと考えてよいか

- 文献中の検査や治療は，自らの診療施設で行うことができるか
- 文献中の検査や治療は，患者や家族の意向，価値観に沿っているか
- 文献中の検査や治療を目の患者に適用した場合に，倫理的な問題点はないか

[宮本正喜，近藤博史，河村徹郎，
鳥谷部真一，赤澤宏平]

神経芽腫群腫瘍

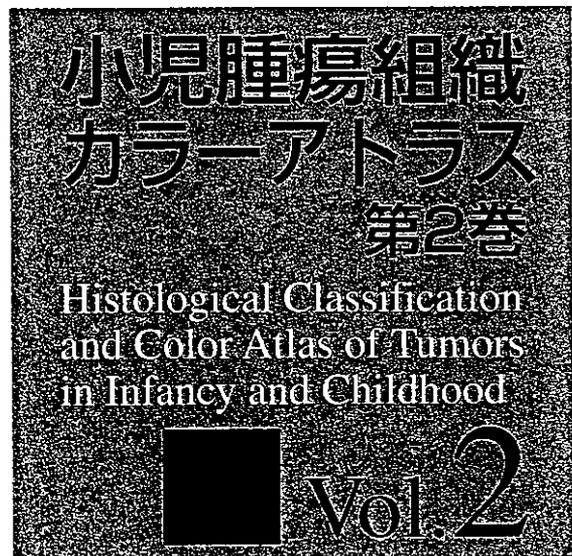
—国際分類INPCによる—

Peripheral Neuroblastic Tumors and Pheochromocytoma
—International Neuroblastoma Pathology Classification—
March, 2004(The 1st Edition)

編集

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会

The Committee on Histological Classification of
Childhood Tumors,
The Japanese Society of Pathology



金原出版

日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会

委員長 秦 順一

委員

藤本純一郎, 浜崎 豊, 堀江 弘, 北條 洋, 石田 剛,
小林庸次, 宮内 潤, 森川 征彦, 中川 温子, 中山 雅弘,
田中祐吉, 恒吉正澄, 横山繁昭

顧問

遠城寺宗知, 三杉和章, 小川勝士, 清水興一, 若狭治毅

協力者

国際分類による神経芽腫群腫瘍分類アトラス作成小委員会

浜崎 豊 (小委員長), 秦 順一, 堀江 弘, 田中祐吉

(ABC順)

謝 辞

本カラーアトラスの作成にあたっては「がんの子供を守る会」から研究助成を受けた。ここに深甚の謝意を表す。

目 次

はじめに	3
A. 検体の取り扱い	5
B. 神経芽腫群腫瘍の組織学的分類	6
I. 分類の方針および説明	6
A) INPCの方針	6
B) 組織像の説明	7
1. Neuroblastoma	7
a) Undifferentiated	7
b) Poorly differentiated	7
c) Differentiating	7
d) Mitosis Karyorrhexis-Index (MKI)	8
2. Ganglioneuroblastoma, Intermixed	9
3. Ganglioneuroma	9
a) Maturing	9
b) Mature	9
4. Ganglioneuroblastoma, Nodular	9
C) 組織分類の手順	11
付. INPCの亜分類が困難な症例について	11
D) INPCと予後判定	11
II. INPCと従来分類との関連	13
A) 日本病理学会（小児腫瘍組織分類委員会）神経芽腫群腫瘍分類	13
B) Shimada分類	14
C. 神経芽腫の発生部位, 発生頻度, および鑑別診断	16
D. 神経芽腫の細胞生物学的特性と予後	17
E. 乳児神経芽腫について	19
I. 乳児神経芽腫の一般的特徴	19
II. 乳児神経芽腫の組織学的, 生物学的特徴	19
III. 乳児期神経芽腫およびStage 4S神経芽腫例における自然退縮, 成熟	20