

た474例について、DNA 倍数体と *MYCN* 増幅や組織型との関連性をみると⁵⁾ (タイプ1:3 倍体および *MYCN* 非増幅, タイプ2:2 倍体/4 倍体および *MYCN* 非増幅, タイプ3:2 倍体/4 倍体および *MYCN* 増幅), 非マス例でタイプ1の38例では26.3%が死亡し, とくに18ヵ月以降に死亡率が高い. 非マス例でタイプ2の60例では, 31.7%が死亡し, 2歳以降に死亡率が高い. 非マス例でタイプ3の39例では59.0%が死亡し, しかも年齢にかかわらず死亡率が高い.

一方, マス例, タイプ1の255例, タイプ2の89例, およびタイプ3の2例の検討では, タイプ分類と予後との関連性に乏しく, タイプ1で3例の死亡(1.2%)があるのみである. 組織学的な面から分析すると, 予後良好群の398例のうち, タイプ1が276例, タイプ2は102例, タイプ3は20例を占める. 一方, 予後不良群76例では, タイプ1が17例, タイプ2が38例, タイプ3が21例を占める(図4). 非マス例ではマス例に比較してタイプ2およびタイプ3が多い傾向を示す.

IV 考 察

神経芽腫群腫瘍の多数例の組織学的検索や無治療経過観察例の検討結果から, マスで発見された乳児期腫瘍は12ヵ月ないし18ヵ月ころから退縮傾向ないし腫瘍縮小を示すか, あるいは腫瘍成熟の結果, 良性の神経節腫への移行を示し, 大半の症例は予後良好の経過をたどる^{6,7)}.

今回の多数例による詳細な組織型と年齢分布の検討でも, マス発見例の大半は組織学的にも, 臨床的にも予後良好群の範疇に入る. 一方, 非マス例, とくに18ヵ月以降の幼児, 年長児では組織学的に予後不良症例が多く, 未分化, 低分化な組織型を示す神経芽腫ほど予後不良であることが示唆される. これらの乳児神経芽腫症例と年長児神経芽腫の年齢的な境界, 移行領域と考えられる12ヵ月から24ヵ月ころの神経芽腫例についての検索は本邦ではまだ十分にはおこなわれていない⁸⁻¹⁰⁾.

今回の検討では, 乳児期マス例の発見頻度は18ヵ月前後の年齢域で非マス症例数と交差し, 両群

の発見頻度が逆転することが明らかとなった¹¹⁾. すなわち, 12ヵ月から24ヵ月の症例でみると, マス例が減少し, 予後不良の範疇に入る症例が増加する時期は15ヵ月から18ヵ月のころに相当する. このことは, マス休止後, 神経芽腫患児の早期発見のためにはいつの時期が適切か, という課題の検討に参考となるものである⁹⁾.

神経芽腫の生物学的特性に関しては, DNA 倍数体と組織型, 予後との関連性が認められ, *MYCN* 増幅を伴わない予後良好な3倍体腫瘍は乳児期に多いことが確かめられている¹²⁾. 予後不良な2倍体/4倍体腫瘍は18ヵ月ないし24ヵ月ころから発見症例の増加があり, 組織型との関連でも, 低分化型・未分化型神経芽腫では2倍体/4倍体の比率が高くなっている. *MYCN* 増幅の有無については神経芽腫の予後との密接な関連性が考えられているが^{13,14)}, 未分化型あるいは低分化型神経芽腫など, 組織学的に未熟な神経芽腫で *MYCN* 増幅傾向があり, 年齢的には18ヵ月ころから *MYCN* 増幅を示す症例の比率が高くなる.

以上のように神経芽腫の生物学的特性からみても, 18ヵ月前後の年齢が予後の良, 不良にとってもっとも重要な移行時期と考えられ, 乳児神経芽腫例と非マス発見例における年齢分布の交差時期ともほとんど一致し, また, 組織所見とも密接に関連した年齢でもある.

乳児神経芽腫の特異な組織学的特徴, 生物学的形質についての知見がこの20年, 蓄積されてきたが, 2年前から6ヵ月乳児のマス休止という事態となった. マスの休止により減少していた神経節腫が今後, 年長児になってから発見される頻度が再度, 高くなる可能性がある⁶⁾. 1歳代の神経芽腫の組織学的, 生物学的性状については, さらに今後, 検索を進めていく必要があるが, 1歳6ヵ月前後における神経芽腫のマスは現在, まだ, 全国的なシステムにはなっていない. 一般の小児診療機関も含めた幅広い地域のシステムとして今後, 神経芽腫の登録, follow-up 体制の確立が必要であり, それが神経芽腫への理解と治療の改善につながることを期待したい.

V まとめ

神経芽腫群腫瘍の多数例の後ろ向き調査研究により、マス発見と臨床的な発見による症例の間には組織型、MYCN増幅、DNA倍数体と年齢的因子の間には明らかな関連性があることが確かめられた。今回の調査研究が神経芽腫の早期発見、治療の一助となり、今後の神経芽腫治療における基本資料になるものと考えている。

謝 辞

乳児神経芽腫のINPC国際分類による中央病理診断にかかわられた八反田洋一博士（別府医療センター）、中川温子博士（国立成育医療センター）に深謝いたします。

なお、本研究の一部は厚生労働省科学研究費（子ども家庭総合研究事業）H16-子ども-012、登録症例に基づいた神経芽細胞腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立（主任研究者 檜山英三）の助成による。

文 献

- 1) 小児腫瘍組織分類委員会：神経芽腫群腫瘍—国際分類INPCによる—小児腫瘍カラーアトラス 第2巻 第1版 金原出版 2004
- 2) Shimada H, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86:349-363, 1999
- 3) Shimada H, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86:364-372, 1999
- 4) Peuchmaur M, et al: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. Confirmation of the favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*, 98:2274-2281, 2003
- 5) Brodeur GM, et al: Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19:93-101, 1997
- 6) 水田祥代, 他: マスクリーニングで発見され無治療で経過観察された神経芽腫 82 例—日本小児がん学会 平成10年—12年度神経芽腫委員会報告— 小児がん, 39:131-136, 2002
- 7) 浜崎 豊, 小林庸次, 中山雅弘, 田中祐吉: 神経芽腫の減少について—マスクリーニング発見神経芽腫摘出の影響か— 小児がん, 40:182-185, 2003
- 8) Navarro S, et al: Prognostic value of International Neuroblastoma Pathology Classification in localized respectable peripheral neuroblastic tumors: a histological study of localized neuroblastoma European Study Group 94. 01 Trial and Protocol. *J Clin Oncol*, 24:695-699, 2006.
- 9) Sano H, et al: International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age. *Eur J Cancer*, 42:1113-1119, 2006.
- 10) Iehara T, et al: MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer*, 94:1510-1515, 2006.
- 11) 浜崎 豊: マスクリーニング症例の病理組織研究と腫瘍特性に関する研究—神経芽腫の組織型とその年齢分布, 予後との関連性— 平成16年度厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）神経芽細胞腫マススクリーニング研究報告, 95-99, 2005
- 12) 浜崎 豊, 岸本宏志, 田中祐吉, 山本圭子: 神経芽腫の予後, とくにDNA ploidyによるタイプ分類および組織型との関連性. *小児がん*, 42:216-221, 2005
- 13) George RE, et al: Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 23:6466-6473, 2005
- 14) Kaneko Y, et al: Biology of neuroblastomas that were found by mass screening at 6 months of age in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 46:285-291, 2006

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、数百万個の「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つて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うことが出来る(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 本
(資金の運用)	(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、従来の貸借取引による会計処理を行う。

利益を増やす損失

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。

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。

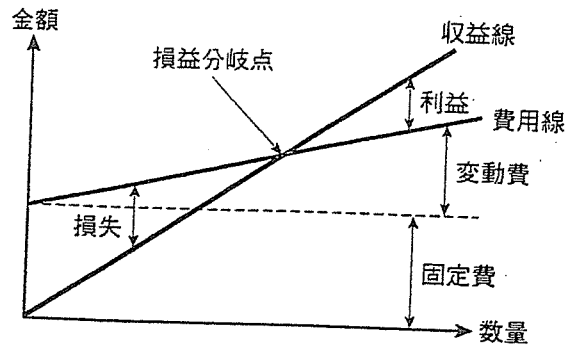


図8.2.1 損益分岐点

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。

頻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という病気は診断できるか？
- 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

いう病気は診断できるか？

- 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：特定の臨床上の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

小児腫瘍組織
カラーアトラス

第2巻

Histological Classification
and Color Atlas of Tumors
in Infancy and Childhood

Vol. 2

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る。

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と従来の分類との関連	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

IV. 乳児期における進行神経芽腫	20
F. 神経芽腫の特異な病態	22
I. In situ neuroblastoma	22
II. Cystic neuroblastoma 嚢胞性神経芽腫	22
III. 年長児・成人の神経芽腫	22
IV. 非定型な原発部位の神経芽腫	22
V. Dumb-bell型神経芽腫	22
VI. 多中心性神経芽腫	23
VII. 家族性神経芽腫	23
VIII. 特殊な背景をもつ神経芽腫	23
IX. Opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome	23
X. VIP産生神経芽腫	23
XI. 胎盤で発見される神経芽腫	24
G. 神経芽腫の治療後の組織所見について	25
H. 神経芽腫関連腫瘍	26
I. 褐色細胞腫, パラガングリオーマ	26
II. 嗅覚神経芽腫	27
文 献	28
参考資料	34
1. 小児固形悪性腫瘍治療効果の組織学的判定基準 (日本病理学会小児腫瘍組織分類 委員会)	34
2. International Neuroblastoma Staging System (INSS) による stage 分類	36
3. 小児神経芽腫群腫瘍記載用紙 (日本小児外科学会悪性腫瘍委員会)	37
付 図	41

神經芽腫群腫瘍

Peripheral Neuroblastic Tumors and Pheochromocytoma

Histological Classification and Color Atlas of Tumors in Infancy and Childhood
Peripheral Neuroblastic Tumors and Pheochromocytoma

March, 2004

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

The Committee on Histological Classification of Childhood Tumors of The Japanese Society of Pathology has been publishing the series of books to standardize the histopathologic diagnosis of childhood tumors. This classification system is utilized for routine pathology of childhood tumors and the Japanese Childhood Cancer Registry which has been financed by the Children's Cancer Association of Japan.

In order to define international neuroblastoma pathology classification, the International Neuroblastoma Pathology Committee has been established since 1994. This committee defined morphologically based classification using various pathologic characteristics of the peripheral neuroblastic tumors. This classification system of the neuroblastic tumors (NTs) also aimed to evaluate for prognostic significance and biological relevance. In this atlas, this new international pathology classification system (INPC) was widely introduced. NTs were classified into four categories and their subtype based on differentiation grade of neuroblasts and Schwannian stromal development, 1) neuroblastoma, undifferentiated, poorly differentiated, differentiating, 2) ganglioneuroblastoma, intermixed 3) ganglioneuroma, maturing, mature, 4) ganglioneuroblastoma, nodular. In addition to the histological criteria of the tumors, the tumor cell turnover index namely mitosis karyorrhexis index (MKI) was incorporated. The INPC has adopted a prognostic system proposed by Shimada et al.

In this atlas, histological findings of neuroblastoma detected through the Japanese Neuroblastoma Mass-screening system were precisely demonstrated. Neuroblastomas showing specific pathophysiological features were also discussed.

TELOMERASE AND LUNG CANCER

JERRY W. SHAY
KEIKO HIYAMA
EISO HIYAMA

One of the distinguishing features of all cancers, including lung cancer, is the unlimited proliferation of cells. The discovery that telomerase activity is silenced in normal human tissues but is activated in approximately 85%–90% of all human cancers has drawn increasing interest in the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of lung cancer, as a diagnostic marker of lung disease, as well as a potential novel target for therapy. This overview will provide some background into the biology of telomeres and telomerase as they relate to aging and cancer, and then cover some of the diagnostic and therapeutic opportunities that are in development.

TELOMERES AND AGING

Human telomeric DNA is comprised of duplex repetitive TTAGGG tracts followed by a single-strand overhang on the 3' G-rich strand. Telomere-specific proteins bind directly to the single- and double-strand regions and form a complex providing a protective cap over the ends of the chromosomes that protects chromosome termini from degradation, recombination and end-joining reactions.^{1–6} In addition, telomeres provide a means for complete replication of chromosomes and contribute to the functional organization of chromosomes within the nucleus. Finally, telomeres serve as a molecular clock that controls the replicative capacity of human cells and their entry into senescence.^{7–15}

Functional telomeres are essential for continued cell proliferation. There is mounting evidence that the telomere ends loop into a lariat-like structure termed a T-loop (Figure 12.1) that is stabilized by telomeric-binding proteins,^{16–18} and this structure may switch from a folded to unfolded state to permit telomerase access for telomere maintenance during each round of replication. When the telomeric DNA sequence or structure is altered, or telomere proteins are mutated or depleted, cells undergo chromosome end associations and fusions leading to growth arrest or apoptosis.^{19–25}

In addition to progressive telomere shortening, telomere dysfunction can be caused by a change of state (“uncapping”) that leads to a rapid induction of growth arrest or apoptosis.^{18,23,26–29} The limited proliferative potential of normal human primary cells is caused by the lack of detectable or sufficient telomerase activity, and this leads to progressive telomere erosion with each replication (end-replication problem) and to the eventual loss of the telomere cap. The molecular mechanism(s) by which a single or a few short telomeres signal the growth arrest caused by replicative aging is starting to emerge.^{11,13,30–31} In addition, in cells that have bypassed the “Hayflick limit” as a result of loss of p53 function, there is a clearer understanding of how cells deal with the shortest telomeres during the extended lifespan period before telomerase is reactivated when cells enter crisis. It is known in cells that reach telomere-based growth limits that ectopic expression of telomerase is sufficient to bypass both the senescence and crisis growth arrest signals, indicating that telomeres are directly involved in both processes.^{32–36} It is now believed that rather than having a single limiting chromosome, human cells use roughly 10% of their ends to monitor telomere length and that short ends preferentially form end-associations with other short ends leading to telomere associations and eventually a growth arrest when perhaps only one dicentric end fusion occurs (unpublished observations). Cells that have alterations in other key cell cycle and signal transduction pathways (e.g., p53, pRb) may divide in the presence of some dicentrics (end-associations with a detectable structural abnormality) and the frequency of dicentrics correlate strongly with progressively increasing cell doubling times eventually leading to a second growth arrest state called crisis. Depending on the constellation of other alterations that may be present when telomeres are critically short, there may be a triggering of a growth arrest program or an activation of a programmed cell death cascade. In rare cells that have cycles of chromosome fusion-bridge breakage that leads to the formation of complex non-reciprocal translocations there may be cancer progression.^{37–43}