

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

* : 別刷り添付なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田 均	神経芽腫	伊藤泰雄、監修、高松英夫、福澤正洋、上野滋、編集	標準小児外科 (第6版)	医学書院	東京	2012	308-314
家原知子	神経芽腫	遠藤文夫	最新ガイドライン 準拠小児科 診断・治療 指針	中山書店	東京	2012	884-887(*)
Kamijo T	Neuroblastoma: role of MYCN/Bmi1 pathway in neuroblastoma	Hayat MA	Pediatric Cancer, Volume 1, Neuroblastoma	Springer	Netherlands	2012	161-167(*)

雑誌

* : 別刷り添付なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田 均、森川康英、福澤正洋、檜山英三	ピラルビシン (THP) の小児固形がんにおける保険適応外使用に関するアンケート調査の結果	日小外会誌	48(4)	727-730	2012
池田 均	診療報酬上の問題：薬の適応外使用 (ピラルビシン)	小児外科	44(8)	787-790	2012
Hossain S, Takatori A, Nakamura Y, Suenaga Y, Kamijo T, Nakagawara A	NLRR1 Enhances EGF-mediated MYCN induction in neuroblastoma and accelerates tumor growth in vivo	Cancer Res	72(17)	4587-4596	2012
Tonini GP, Nakagawara A, Berthold F	Towards a turning point of neuroblastoma therapy	Cancer Lett	326	128-134	2012

Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, Maris JM, Brodeur GM, Attiyeh E, Haber M, Khan J, Nakagawara A, Speleman F, Noguera R, Tonini GP, Fischer M, Ambros I, Monclair T, Matthay KK, Ambros P, Cohn SL, Pearson AD	Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project	Br J Cancer	Epub ahead of print		2012(*)
Shum CK, Lau ST, Tsoi LL, Chan LK, YamJW, Ohira M, Nakagawara A, Tam PK, Ngan ES	Krüppel-like factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation	Oncogene	Epub ahead of print		2012
Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B	Cell and drosophila model systems define three classes of ALK mutations in neuroblastoma	Dis Model Mech	Epub ahead of print		2012(*)
Nozato M, Kaneko S, Nakagawara A, Komuro H	Epithelial-mesenchymal transition-related gene expression as a new prognostic marker for neuroblastoma	Int J Oncol	42	134-140	2013
瀧本哲也、池田 均	日本小児がん学会と日本神経芽腫研究グループの登録データからみた本邦の神経芽腫実態把握の現況	日本小児血液がん学会雑誌	49(3)	304-309	2012
岡松千都子, 中澤温子	神経芽腫群腫瘍	病理と臨床	30(11)	1224-1229	2012
中澤温子	小児がんの臨床研究と中央病理診断, リスク分類	病理と臨床	30(11)	1247-1250	2012
Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Tanaka S, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T	Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: a 20-year single institution experience	Surg Today	42	220-224	2012

田尻達郎	神経芽腫の治療の現状と展望	日本小児血液がん学会誌	49(3)	366-372	2012
田尻達郎	臨床医の観点からの小児がんにおけるトランスレーショナルリサーチ	京都府立医科大学雑誌	121(11)	595-605	2012
Iehara T, Hiyama E, Tajiri T, Yoneda A, Hamazaki M, Fukuzawa M, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T	Is the prognosis of stage 4s neuroblastoma in patients 12 months of age and older really excellent?	Eur J Cancer	48(11)	1707-1712	2012
Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, Hosoi H, Sugimoto T, Sawada T, Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group	Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status	Int J Clin Oncol	Epub ahead of print		2012
Sano Y, Okuyama C, Iehara T, Matsushima S, Yamada K, Hosoi H, Nishimura T	New semi-quantitative 123I-MIBG estimation method compared with scoring system in follow-up of advanced neuroblastoma: utility of total MIBG retention ratio versus scoring method	Ann Nucl Med	26(6)	462-470	2012
Sugimoto T, Gotoh T, Yagyū S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A	A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines	Cancer Lett	331	115-121	2013(*)
Kamijo T	Role of stemness-related molecules in neuroblastoma	Pediatric Res	71	511-515	2012(*)
Kamijo T, Nakagawara A	Molecular and genetic bases of neuroblastoma	Int J Clin Oncol	17(3)	190-195	2012
Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S	Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma	Oncogene	31	4667-4676	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

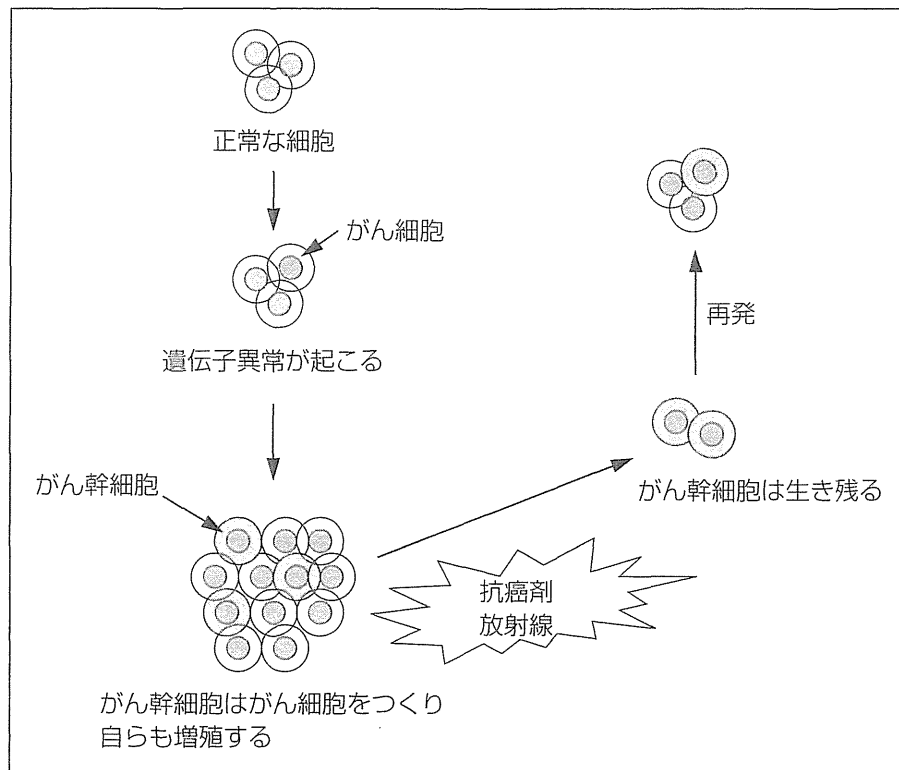


図 21-2 がん幹細胞

について理解が不十分であることが少なくなく、年齢に応じて疾患、治療、合併症について情報を提供し、治療終了後の通院の必要性を理解してもらう必要がある。また、医療機関には、継続した支援、フォローアップのネットワークづくりが求められている。

B 神経芽腫 neuroblastoma

1 疫学・病因

神経芽腫は副腎髄質および交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病、脳腫瘍に次いで多い。副腎髄質および交感神経節はいずれも外胚葉由来の神経堤から分化、発生する組織で、したがって神経堤由来の細胞が神経芽腫の発生母地と考えられている。神経芽腫の80%は副腎または腹部の交感神経組織に発生し、残りの約20%は縦隔の交感神経組織に、またまれに頸部および骨盤の交感神経組織にも発生する。わが国での新規発生数は年間150~200人程度とされ、

その大部分は5歳以下の乳幼児である。

神経芽腫の病因や発生要因は不明であるが、家族性に発生する神経芽腫や、まれながらHirschsprung病や先天性中枢性低換気症候群に合併する神経芽腫の存在が知られている。近年、遺伝学的な解析により、家族性神経芽腫の多くはALKがん遺伝子チロシンキナーゼ領域の活性化突然変異を有し、Hirschsprung病などに関連する神経芽腫ではPHOX2B遺伝子の異常を有することが明らかになった。

わが国では1985~2004年までの約20年間にわたり、乳児期の神経芽腫マスキングが全国的な事業として実施された。この間、マスキングにより自然退縮や分化の可能性のある神経芽腫(偽陽性例)が多数発見され、同時にマスキング陰性でも1歳を過ぎてから進行神経芽腫を発症する例(偽陰性例)が認められた。マスキングはもともと進行例を早期発見する目的で開始されたが、1歳以降の進行例を減少させ神経芽腫による死亡率を低下させるという意味ではその効果を明らかにすることができなかった。一方でマスキングを通じて神経芽腫の特質や自然経過などに関し数多くの知見が得ら

れ、神経芽腫の理解が大きく前進する結果となった。

現在、新生児期や乳児期の神経芽腫の多くは自然に退縮するか、または良性の神経節腫に分化する可能性を有する悪性度の低い腫瘍であると理解されている。また乳児期の低悪性度の神経芽腫が1歳以降に発症する高悪性度の神経芽腫に変化することはむしろ少なく、両者には腫瘍発生に関連する染色体や遺伝子異常に根本的な違いがあることが知られている。これらにはがん遺伝子 *MYCN* の増幅、腫瘍 DNA 量(DNA ploidy)の変化、染色体の部分的変化(1p36, 11q の欠失, 17q の増加)、膜受容体チロシンキナーゼの異常などが含まれ、いずれも予後因子や治療の分子標的として臨床的にきわめて重要である。

2 症状・診断

神経芽腫は腫瘍の増大や転移に伴う症状で発見されることが多い。副腎や腹部原発の神経芽腫では腹部に弾性硬の腫瘤を触知する。眼窩転移(眼窩周囲の骨転移)による眼球突出や眼周囲の出血斑(図 21-3)、椎体や四肢骨の転移に伴う疼痛、肝転移による腹部の膨大や呼吸障害などが発見の契機になることもある。まれに眼球や筋の不随意運動および小脳性運動失調を伴うことがあり、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調症候群

(opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome)と呼ばれる。抗腫瘍抗体の関与する免疫機序により起こると考えられており、治療により生命予後は良好であるが神経症状の残ることが多い。腫瘍から分泌される血管作動性腸管ペプチド(vasoactive intestinal peptide; VIP)により難治性の水様下痢をみることもある。また腫瘍が脊椎管内へ進展するダンベル(dumb-bell)型では下肢麻痺や直腸膀胱障害などの原因になる。進行例では顔面蒼白、貧血、食思不振、るいそうなどの症状を呈する。

近年、胎児超音波検査や他疾患の検査を目的とした画像検査により無症状で発見される例も増えている。このような例には無治療で経過観察できる症例が含まれる。

神経芽腫の80%以上はカテコラミン代謝系(酵素)を有するため、患者の尿中にドーパ、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンの代謝物としてバニルマンデル酸(VMA)およびホモバニリン酸(HVA)が排泄される。神経芽腫のスクリーニング検査ではこれら尿中のVMA, HVAが測定される。また血中の神経特異エノラーゼ(neuron specific enolase; NSE)も神経芽腫の診断や治療経過のモニターに有用な腫瘍マーカーである。NSEは神経細胞に存在する解糖系の酵素で、進行例では時に100 ng/ml以上の高値を呈し、また腎芽腫などでもわずかに高値になる。

神経芽腫は超音波検査、CT、MRIなどにより

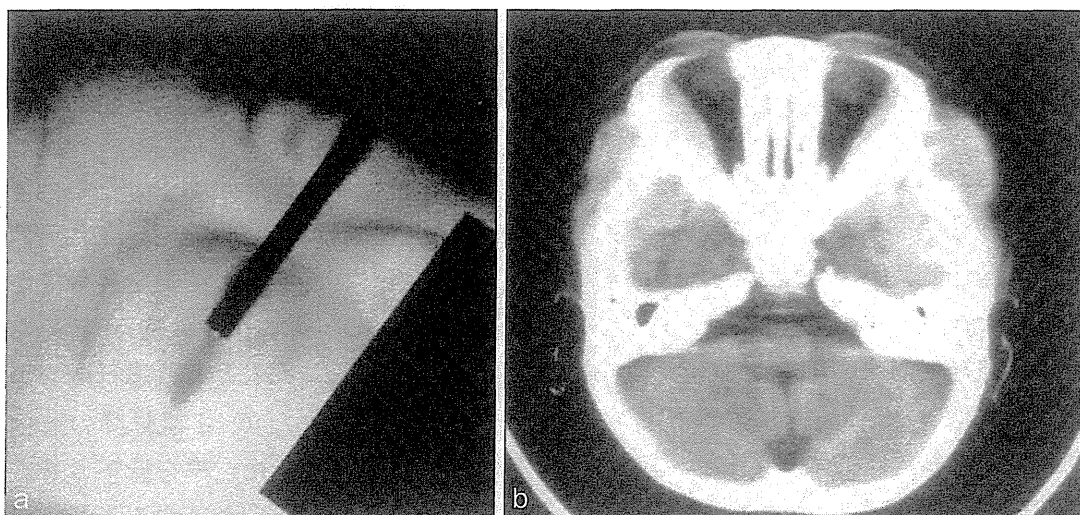


図 21-3 神経芽腫の眼窩転移

a. 眼球突出と眼周囲の出血斑(⇒カラー口絵xiv頁参照), b. 眼窩周囲骨への転移(CT)

(池田 均 小児科医が見逃したくない外科系疾患. 小児科診療 71 670, 2008)

微細な顆粒状石灰化や出血，壊死などを伴う内部の不均一な充実性腫瘍として描出される(図21-4, 5)。これらの検査により周囲への浸潤やリンパ節転移の有無，さらに遠隔リンパ節転移，肝転移，脊椎管内進展の有無などを診断する。骨髄転移の診断には骨髄穿刺および生検を行う。遠隔転移の検出には ^{123}I -MIBGシンチグラフィ， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨シンチグラフィ，FDG-PETなどが用いられる。 ^{123}I -MIBGはカテコラミン代謝系を有する臓器に集積するため，神経芽腫と褐色細胞腫で陽性になる(図21-6)。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDPは骨代謝の盛んな部位に集積し骨転移巣を描出することができる。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP骨

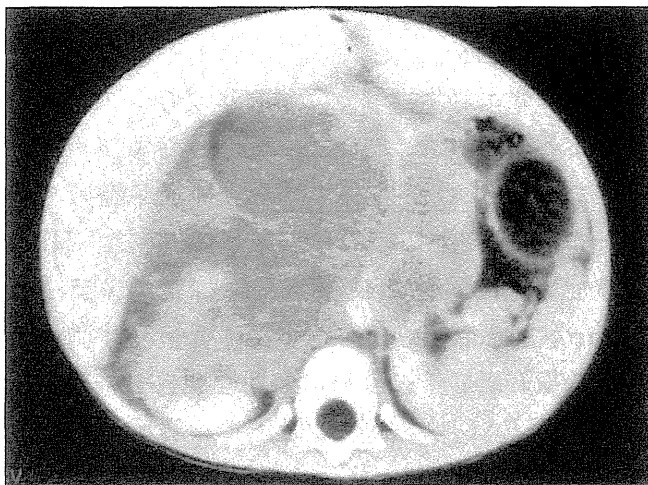


図21-4 右副腎神経芽腫(CT)

(池田 均：小児科医が見逃したくない外科系疾患。小児科診療71：670, 2008)

シンチグラフィを併用することにより骨転移と骨以外の転移を区別することができる。

神経芽腫の確定診断は腫瘍の組織学的診断による。したがって治療の開始前に腫瘍組織を採取し，病理組織学的診断とMYCN増幅やDNA ploidyなどの分子生物学的特性の解析を行う。原発巣の組織採取が困難な場合には骨髄やリンパ節転移巣の組織診断と尿中VMA，HVAの高値により確定診断される。

3 病理組織・病期分類

神経芽腫の病理組織分類および病期分類は国際比較を可能にする目的で，それぞれ国際病理組織分類(International Neuroblastoma Pathology Classification；INPC)と国際病期分類(International Neuroblastoma Staging System；INSS)が用いられる。

A INPC(表21-6)

INPCでは腫瘍細胞である神経芽細胞の分化の程度と間質のSchwann様細胞の多寡により，神経芽腫群腫瘍を神経芽腫(neuroblastoma)，神経節芽腫(ganglioneuroblastoma)，および神経節腫(ganglioneuroma)に分類する(図21-7)。このうち一般に神経芽腫と呼ばれ悪性腫瘍として治療の対象になるのは前二者である。INPCでは上記分

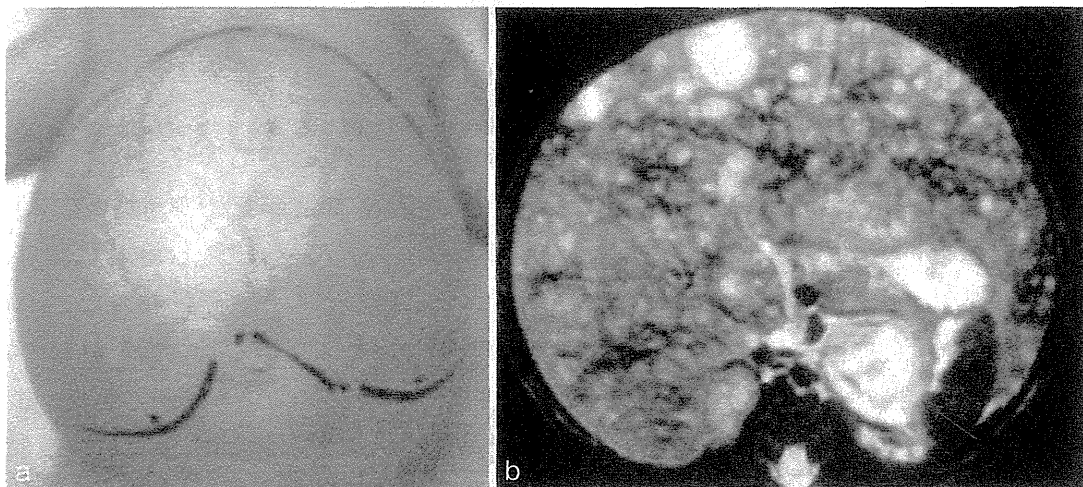


図21-5 病期4Sの神経芽腫

a. 肝転移による腹部の膨隆と腹壁血管の怒張，b. 左副腎原発巣(矢印)と無数の肝転移(MRI)。

(池田 均：小児の癌。獨協医会誌32：256, 2005)

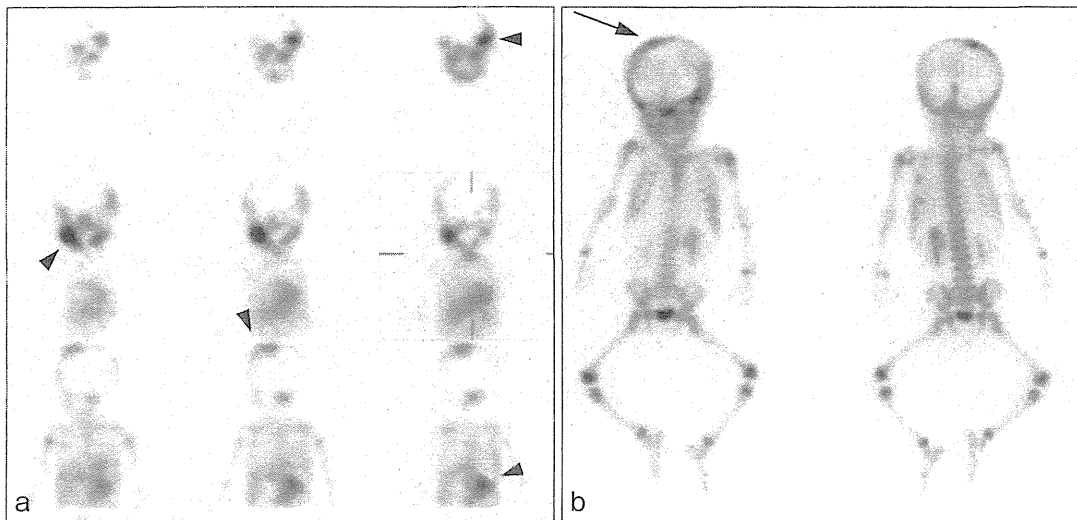


図 21-6 神経芽腫の転移

a. ^{123}I -MIBG シンチグラフィで左副腎原発巣，頭頂部，左側頭部，右上顎部に集積を認める(矢頭)。

b. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨シンチグラフィでは頭頂部(骨転移)に集積がある(矢印)。

(丸 光恵，他(監修)：ココからはじめる小児がん看護。p120，へるす出版，2009)

表 21-6 神経芽腫の国際病理組織分類 (INPC)

1. neuroblastoma (神経芽腫)
 - a) undifferentiated
 - b) poorly differentiated
 - c) differentiating
2. ganglioneuroblastoma, intermixed (神経節芽腫，混在型)
3. ganglioneuroma (神経節腫)
 - a) maturing
 - b) mature
4. ganglioneuroblastoma, nodular (神経節芽腫，結節型)

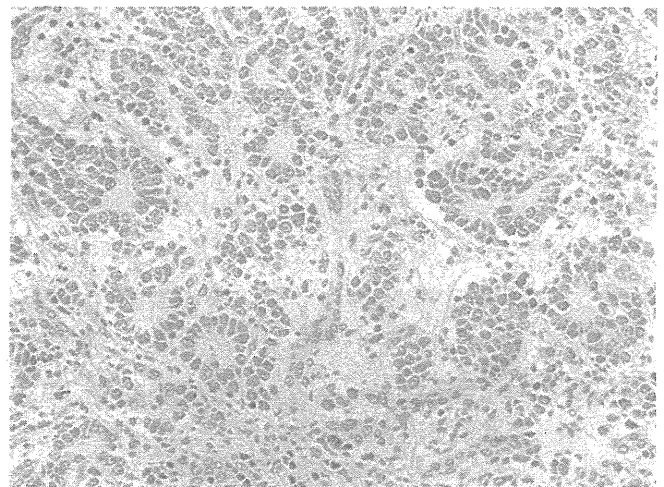


図 21-7 神経芽腫の病理組織

neuroblastoma, poorly differentiated subtype, low MKI, favorable histology (INPC) を示す。

(提供：国立成育医療研究センター病理診断部，中澤温子先生)

類に増殖の指標となる腫瘍細胞の核崩壊像と核分裂像の計測値(mitosis karyorrhexis-index；MKI)および患者の年齢を加味し，予後良好型 (favorable histology)と予後不良型 (unfavorable histology)に分類する。

B INSS (表 21-7)

腫瘍の進展度と手術の結果(摘除の可否とリンパ節転移の有無)を加味した分類である。遠隔転移を伴う病期 4 は他がん腫では一般に予後不良であるが，神経芽腫の病期 4S は転移が皮膚，肝，骨髓に限られるもので，自然退縮の可能性があり多くは予後良好という特徴がある。

4 予後因子とリスク分類

神経芽腫では年齢，病期，病理組織，血中NSEなどの腫瘍マーカー，さらに腫瘍の染色体，遺伝子異常などの生物学的特性など，さまざまな因子が予後と関連する予後因子として知られている(表 21-8)。なかでも年齢，病期，MYCNの増幅の有無は重要な予後因子であり，特にMYCNの増幅は4期神経芽腫の30~40%にみられる予後不良因子である(図 21-8)。これまでわが国では年齢，病期，MYCNの3者で悪性度の判定を

表 21-7 神経芽腫の国際病期分類(INSS)

1.	原発部位に限局し、肉眼的に完全摘除されている。組織学的な腫瘍遺残があってもよい。リンパ節は、腫瘍に接し一塊に切除されたリンパ節を除き、同側のリンパ節に転移を認めない。
2A.	限局性の腫瘍で、肉眼的に不完全摘除。リンパ節は1.と同様。
2B.	限局性の腫瘍で、完全または不完全摘除。腫瘍に接していない同側のリンパ節に転移がある。
3.	片側性の摘除不能の腫瘍で正中線(椎体対側縁)を越えている。あるいは片側性の腫瘍で対側のリンパ節に転移がある。あるいは正中部の腫瘍で、両側に浸潤または両側のリンパ節に転移がある。
4.	遠隔リンパ節、骨、骨髓、肝、皮膚、その他の臓器に転移がある(病期4S以外)。
4S.	限局性の腫瘍(病期1, 2A, 2Bに相当)で、転移が皮膚、肝、骨髓(骨髓有核細胞の10%未満で、MIBGシンチは陰性)に限られている。年齢は1歳未満。

表 21-8 神経芽腫の予後因子

因子	予後	
	良好	不良
年齢	<1歳または1歳6か月	≥1歳または1歳6か月
病期(INSS)	1, 2, 4S	3, 4
病理組織(INPC)	良好型	不良型
血中NSE	<100 ng/ml	≥100 ng/ml
MYCNの増幅	なし	あり
DNA ploidy	異数倍体, 高2倍体	2倍体, 4倍体
1番染色体短腕(1p36)の欠失	なし	あり
11番染色体長腕(11q)の欠失	なし	あり
17番染色体長腕(17q)の増加	なし	あり

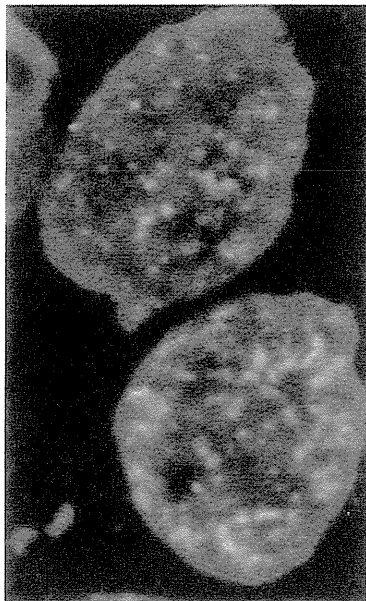


図 21-8 fluorescence in situ hybridization (FISH)を用いた MYCN 増幅の検出(⇒カラー口絵xiv頁参照)

(提供 千葉県がんセンター・中川原章先生, 上條岳彦先生)

行い、治療強度の決定に用いてきた。現在はさらに組織型と DNA ploidy を加えた米国の COG 分類を一部改変してリスク分類に用い、神経芽腫を

低リスク(低悪性度)、中間リスク(中等度悪性度)、高リスク(高悪性度)の3群に分け治療強度を決定している(表 21-9)。

5 治療

神経芽腫の治療はリスクに応じ外科療法、化学療法、放射線療法を組み合わせで行う。神経芽腫に有効な抗悪性腫瘍薬はビンクリスチン、シクロホスファミド、ピラルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、メルファランなどで、これらの薬剤を多剤併用で用いる。低リスク、中間リスクの神経芽腫では比較的良好な治療成績が得られており、治療による重篤な合併症や晩期合併症を起こさないよう過剰治療を避けることが重要である。一方、高リスクの神経芽腫では造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法を組み入れた強力な治療が行われる。わが国では日本神経芽腫研究グループ(Japan Neuroblastoma Study Group; JNBSG)が標準的治療の確立と新たな治療法の開

表 21-9 神経芽腫のリスク分類

リスク分類	INSS	年齢	MYCN増幅	INPC	DNA ploidy		
低	1	<365日	-	-	-		
	2A/2B						
	3						
	4S						
中間	3	≥ 365日	-	FH	DI > 1		
		365~547日	-	UF			
	4	<365日	-	-			
		365~547日	-	FH			
	4S	-	-	UF			
		-	-	-		DI = 1	
高	2A/2B	≥ 547日	+	-	-		
	3		-				
			-				
	4		< 547日			+	UF
			365~547日			-	UF
	4S		365~547日			-	-
≥ 547日		+	-	DI = 1			

FH 予後良好型, UF 予後不良型, DI DNA index

発を目的に全国的な臨床研究や臨床試験を行っている。

A 低・中間リスクの治療

低リスクの神経芽腫では、腫瘍の摘出術と比較的弱い化学療法の組み合わせで治療が行われる。腫瘍が完全に摘除された場合には化学療法を省略することができる。腫瘍が完全摘除できない病期2~3の場合でも、乳児期の神経芽腫は自然退縮や神経節腫への分化を期待できるため、臓器や大血管を合併切除するような手術は避け、化学療法も必要最小限にとどめる。近年、限局性神経芽腫において外科的摘除により臓器損傷や機能障害を起こしうる画像所見が画像規定危険因子(image defined risk factors ; IDRFs)としてまとめられており、手術適応を考慮する際の参考になる。

また胎児期や新生児期に無症状で発見される神経芽腫や、自然退縮の可能性のある病期4Sでは積極的な治療を控え慎重に経過観察することも治療の選択肢となる。これらの症例の一部には腫瘍の摘除や生検も行わずに経過観察できる症例もあるが、一般に可能な場合には原発巣の摘除が勧められる。

一方で病期4Sでは腫瘍や腫大した肝の圧迫に

よる呼吸障害や肝、腎などの臓器障害により致命的になる場合も少なくない。このような場合にも腫瘍に対する最小限の治療と、呼吸障害、臓器障害に対する集中治療を行うことにより治癒に導ける可能性が十分にある。

中間リスクの神経芽腫では主に腫瘍の摘除が困難な3期および遠隔転移を伴う4期の症例が対象になるので、生検により神経芽腫の確定診断を得た後、化学療法を先行させて治療を開始する。低リスクに比し治療強度の強い多剤併用療法を用いるが、通常、造血幹細胞移植を併用する超大量化学療法は用いない。手術は化学療法により腫瘍が縮小し、臓器損傷や機能障害を引き起こすことなく安全に摘除できると判断される時点で行うことが望ましい。

B 高リスクの治療

高リスクは主にMYCN増幅例、あるいは非増幅でも骨や遠隔リンパ節に転移を伴う例である。1歳未満の乳児にも2~3%の頻度でMYCNの増幅例があり、これも高リスクとしての治療対象になる。高リスク神経芽腫に対しては外科療法、化学療法、放射線療法、さらに造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を組み合わせた強力な治療

が行われる。通常、治療開始時の原発巣摘除は困難で、組織学的診断および生物学的特性や遺伝子検索のための組織採取を目的に生検を行う。寛解導入を目的とする多剤併用化学療法後に腫瘍の縮小を待って、周囲臓器を温存するように原発巣と腫大リンパ節を摘除する。腫大のないリンパ節は転移の有無を検索するサンプリングにとどめる。原発巣の摘除の程度が生命予後に関連するとのデータは乏しく、やはり臓器損傷や機能障害をきたさない範囲で原発巣の摘除を行い、局所の残存腫瘍は放射線による治療に委ねる。また手術はそのタイミングや侵襲が化学療法の実施に影響を与えないように計画、実施することが重要である。

6 治療成績

神経芽腫の治療成績はグループ研究の導入により大きく向上し、現在のわが国の治療成績は欧米における治療成績と大差がない(表 21-10)。低リスクの神経芽腫では5年生存率が95%以上、中間リスクでは70~75%であり、高リスクでも30~40%の5年生存率が得られている。しかし高リスク神経芽腫の治療成績は欧米とわが国のいずれにおいても1990年代以降、際立った改善はみられておらず、新たな薬剤や分子標的治療の導入による治療成績の向上が望まれている。

7 フォローアップと晩期合併症

治療開始後少なくとも5年間は再発の可能性があり、慎重なフォローアップを必要とする。尿中VMA、HVA、血中NSEなどの腫瘍マーカーを測定し、胸部X線、腹部超音波検査、CT、MRI、¹²³I-MIBGシンチグラフィなどにより定期

的に再発の有無をチェックする。

治療直後のフォローアップの目的は再発の早期発見であるが、経過年数とともに晩期合併症の診断と治療が大きな比重を占めるようになる。晩期合併症は手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法などすべての治療が原因となり、一定期間を経過した後に発生するすべての障害(合併症)を含む。特に超大量化学療法や放射線療法は成長障害や臓器障害、生殖機能障害、内分泌障害、神経障害、心理的後遺症など、治癒後の成長や社会生活に多大な影響を及ぼす合併症を引き起こす可能性がある。また抗悪性腫瘍薬を原因とする二次がんの発生の危険もある。したがってそれぞれの障害に関連する専門医と緊密に連携し、晩期合併症を早期に発見し対処できる体制を整えることが重要である。近年、小児がんの治療成績の向上とともに、晩期合併症に対応できる長期のフォローアップと小児がん経験者の生活の質を保つことの重要性が強調されている。

C 腎悪性腫瘍 malignant renal tumor

小児の腎腫瘍には多彩な腫瘍が含まれているが、そのうち80%を占めるのが後腎芽細胞を発生母地とする腎芽腫である。腎芽腫は神経芽腫、肝芽腫、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫などともに代表的な胎児性腫瘍である。近年、腎芽腫に関する新知見が明らかにされ、その組織像、病態、さらに腫瘍発生に関する遺伝子などが明確になり、これまで腎芽腫に含まれていた腎ラブドイド腫瘍(rhabdoid tumor of the kidney; RTK)および腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney; CCSK)はそれぞれ独立した腫瘍とされている(表 21-11)。

表 21-10 神経芽腫の治療成績

年齢	病期	5年生存率
< 1歳	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	MYCN増幅あり	40%
≥ 1歳	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

ピラルビシン (THP) の小児固形がんにおける 保険適応外使用に関するアンケート調査の結果

池田 均*, 森川 康英**, 福澤 正洋***, 檜山 英三****

要 旨

【目的】ピラルビシン (THP) の小児固形がんにおける保険適応外使用の状況を把握する

【対象と方法】日本小児外科学会認定施設および教育関連施設を対象とし、無記名 (匿名) のアンケート調査を実施した。

【結果】対象施設 144 施設のうち 92 施設 (63.9%) から回答を得た。過去 5 年間に小児固形がんの治療経験があったのは 62 施設 (67.4%) で、腫瘍別の THP 使用施設の割合は神経芽腫が 56 施設中 47 施設 (83.9%)、小児肝がん (肝芽腫および肝細胞癌) が 49 施設中 43 施設 (87.8%)、横紋筋肉腫が 41 施設中 15 施設 (36.6%)、腎芽腫が 44 施設中 10 施設 (22.7%)、悪性胚細胞腫瘍が 47 施設中 7 施設 (14.9%) であった。今後も THP を使用すると回答した施設は、神経芽腫が 92 施設中 62 施設 (67.4%)、小児肝がんが 59 施設 (64.1%) で、いずれの腫瘍に対しても使用しないと回答したのは 11 施設 (12.0%) のみであった。THP の費用負担については、診療報酬を請求して問題が生じたとする施設および診療報酬請求を行っていないと回答した施設がそれぞれ 1 施設であった。

【結論】わが国では THP が小児固形がんに対し多数の施設で使用されている。この事実が効能をとともなう“公知”の使用実績として薬事行政に理解され、適応外使用に関わる問題の早期解決にいたることを望んでいる

索引用語：ピラルビシン (THP), 保険適応外使用

I はじめに

2011年5月、「ピラルビシン (THP) の使用実態に関するアンケート調査」を実施した。これは現在、小児固形がんの診療において保険適応外で使用されている THP を患者家族に負担のない形で使用したいとの願いから、THP の使用状況を調査し、保険適応を求めるための資料とする目的で実施したものである。今回、THP の保険適応外使用と同問題の解決に関する若干の考察とともに、アンケート調査の結果を報告する

II 対象と方法

アンケート調査は日本小児外科学会認定施設および教育関連施設を対象とし、回答は無記名 (匿名) とした。アンケートの実施に際しては日本小児外科学会専門医制度庶務委員会の承認を得た。

III 結 果

調査対象施設 144 施設のうち、92 施設 (63.9%) から回答を得た。

1. 各施設における小児固形がんの治療経験

調査対象期間である過去 5 年間に小児外科あるいは施設の小児がん診療チームで小児固形がん (神経芽腫、小児肝がん [肝芽腫および肝細胞癌]、横紋筋肉腫、腎芽腫、悪性胚細胞腫瘍) を治療した経験があるかとの問いに対し、62 施設 (67.4%) が治療経験あり、30 施設 (32.6%) が治療経験なしと回答した。治療経験があ

*獨協医科大学越谷病院小児外科
(〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50)

**国際医療福祉大学小児外科

***大阪大学小児成育外科

****広島大学病院小児外科

ると回答した62施設における腫瘍別の有治療経験施設数は、神経芽腫が56施設(90.3%)、小児肝がん(肝芽腫および肝細胞癌)が49施設(79.0%)、横紋筋肉腫が41施設(66.1%)、腎芽腫が44施設(71.0%)、悪性胚細胞腫瘍が47施設(75.8%)であった。

2. THP 使用施設の割合

調査対象期間内に THP を使用した施設の割合は神経芽腫が56施設中47施設(83.9%)、小児肝がん(肝芽腫および肝細胞癌)が49施設中43施設(87.8%)、横紋筋肉腫が41施設中15施設(36.6%)、腎芽腫が44施設中10施設(22.7%)、悪性胚細胞腫瘍が47施設中7施設(14.9%)で、いずれの腫瘍にも THP を使用していないと回答した施設が9施設(14.5%)、および無回答が1施設(1.6%)であった(図1)。

今後、小児固形がんに対して THP を使用する意思があるかとの問いに対しては、神経芽腫では92施設中62施設(67.4%)、小児肝がん(肝芽腫および肝細胞癌)では59施設(64.1%)が使用すると回答した。また横紋筋肉腫では25施設(27.2%)、腎芽腫では21施設(22.8%)、悪性胚細胞腫瘍では18施設(19.6%)が使用すると回答し、いずれの腫瘍に対しても使用しないと回答した施設は11施設(12.0%)、無回答は16施設(17.4%)であった(図2)。

3. THP の費用負担

THP を使用した52施設に対して、その費用負担を尋ねた。その結果、他の薬剤と同様に診療報酬を請求し何ら問題は生じていないと回答した施設が50施設(96.2%)であった。一方、診療報酬を請求して問題が生じたとする施設が1施設(1.9%)あり、また診療報酬請求は行っていないと回答した施設が1施設(1.9%)であった(図3)。前者では診療報酬請求が却下され THP の費用は病院負担となっており、後者では診断群分類別包括制度(DPC)のため診療報酬を請求していないとの内容であった。尚、52施設の中に THP の費用を患者負担にした施設は認められなかった。

IV 考 察

1. アンケート調査の背景と趣旨

THP はわが国で開発されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬で、テラルビシン®(Meiji Seika ファルマ)およびピノルビン®(日本マイクロバイオファーマ)として薬価収載されている。THP の保険適応は頭頸部癌、乳癌、尿路上皮癌、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫、胃癌であり、小児固形がんはいずれも保険適応外である。しかし、THP は小児固形がん領域でも低

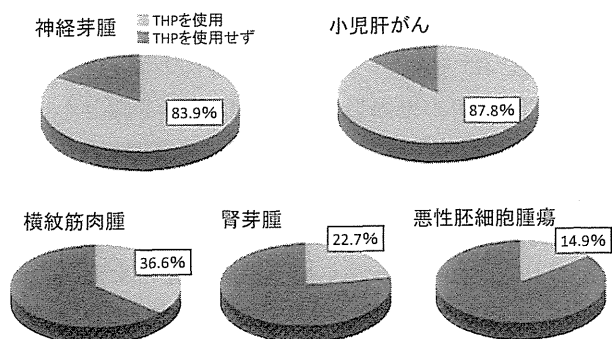


図1 THP 使用施設の割合

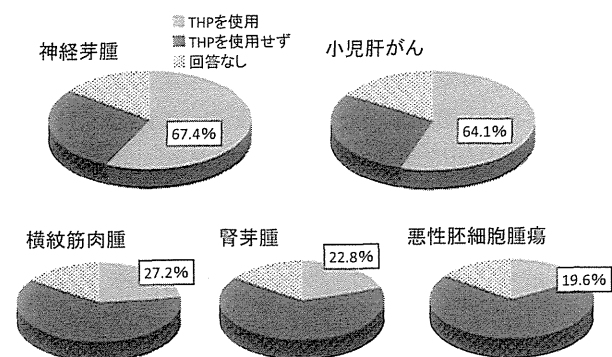


図2 THP 使用の意思

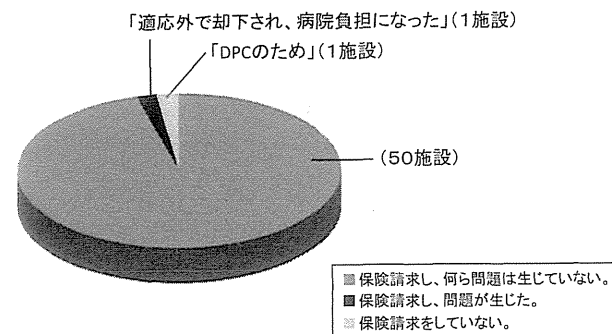


図3 THP の費用負担

心毒性を期待され¹⁾、長年、わが国の全国的グループ研究の治療プロトコールにおける多剤併用薬の一つとして広く使用されてきた。

特に神経芽腫では1985年、厚生省研究班進行神経芽腫統一治療プロトコールに THP を含む治療レジメンが導入され、以後、大量化学療法法の進歩等とも相俟って神経芽腫の治療成績は欧米に等しく向上した²⁾。また肝芽腫でも1991年、日本小児肝癌スタディグループの治療レジメンに THP が導入され、現在、ドキソルビシンを用いる海外と同水準の治療成績が得られている³⁾。これらグループ研究における多剤併用療法はすでにわが国の標準治療(推奨治療)ともなっており、したがっ

てTHPは日常診療において欠かすことのできない治療薬と位置づけられている。実際に今回のアンケート調査では、THPが小児固形がん、特に神経芽腫と小児肝がんにおいて広く使用されている状況が確認され、また今後とも使用されるであろうことが示された。しかし、前述のごとくTHPには小児固形がんに対する保険適応がなく、THPは個々の施設や担当医の責任のもとに保険適応外の薬剤として使用され続けなければならないのが現状である。

2. THPの適応外使用と問題の解決について

1999年、厚生省から「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」⁴⁾が通知され、海外における使用実績等を前提に効能(効果)が医学薬学上“公知”である場合には適応承認を得られる道が開けた。しかし、THPはわが国で開発された薬剤であり、欧米ではドキソルビシンやダウノルビシンが主に用いられるため、海外では公知でないとの理由からTHPの適応拡大申請(公知申請)は極めて困難な状況にある。すなわち、わが国における長年の使用実績が医学臨床上の効能をとまなう“公知”の事実として認められない不合理があり、この点は薬事行政の理解を求めべく訴えるべき事柄と考えている。一方、THPに関わる医療報酬はほとんどの場合、医療保険支払い機関の審査を通過し支払われているが、今回のアンケート調査が示すとおり、一部の施設では医療報酬請求に問題が生じている。幸い、THPに関わる医療費が患者負担になっている事例は認められなかったが、今後、患者負担となるような事例が発生しないようにこの問題については早急に解決策を見出す必要がある。

他方、医薬品の保険適応外使用に関わる保険診療上の取り扱いについては、最近、いわゆる55年通知の適応により診療報酬支払制度における対応改善を求めることも可能になった⁵⁾。一般に、薬剤の新たな適応承認(適応拡大)を得ることは、時間と労力を要する容易ならざる作業であり、エビデンスと患者のメリットを理由に患者(代諾者)同意のもとに薬剤を使用することを前提

に、このような診療報酬支払制度の運用面における改善を求めることも現実的な解決策として検討すべきことと考えている。

(本アンケート結果は第48回日本小児外科学会学術集会、2011年7月20-22日、東京において、演題「公知扱いにならないピラルビシンの国内使用実績」の発表の一部として報告した。また、今回のアンケート調査およびこれに関連するすべての事柄において、THPの製造、販売等に関わる個人および団体とのいかなる利害関係や利益相反の類は一切、無いことを明記する。最後に本アンケート調査にご協力いただいた全ての施設に対し、深甚の謝意を表するものである。)

文 献

- 1) Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, et al: Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 57: 461-466, 2011.
- 2) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24: 613-621, 2002.
- 3) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int*, 27: 1-8, 2011.
- 4) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長連名通知 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」, 平成11年2月1日.
- 5) 厚生労働省保険局医療課長・厚生労働省保険局歯科医療管理官通知 「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」, 平成23年9月28日
(2012年2月23日受付)
(2012年3月25日採用)

Results of a Questionnaire Survey on Off-label Use of Pirarubicin in the Treatment of Malignant Solid Tumors in Children

Hitoshi Ikeda*, Yasuhide Morikawa**, Masahiro Fukuzawa***, and Eiso Hiyama****

**Department of Pediatric Surgery, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

***Department of Pediatric Surgery, International University of Health and Welfare*

****Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine*

*****Department of Pediatric Surgery, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences*

Purpose: To clarify the number of hospitals which have adopted the off-label use of pirarubicin (THP) in the treatment of malignant solid tumors in children.

Materials and Methods: A survey involving Japanese Society of Pediatric Surgeons-accredited hospitals and their associated hospitals (AHs) was conducted with an anonymous questionnaire.

Results: Responses to the survey were obtained from 92 (63.9%) of 144 AHs. During the last 5 years, treatments of childhood malignant solid tumors were performed in 62 AHs (67.4%). THP was used in 47 (83.9%) of 56 AHs that treated neuroblastoma and 43 (87.8%) of 49 AHs that treated liver tumors (hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma). THP was also used in 15 (36.6%) of 41 AHs

that treated rhabdomyosarcoma, 10 (22.7%) of 44 AHs that treated nephroblastoma, and 7 (14.9%) of 47 AHs that treated malignant germ cell tumors. Intention to use THP in future cases of neuroblastoma and liver tumors was expressed in 62 AHs (67.4%) and 59 AHs (64.1%), respectively. Only 11 AHs (12.0%) expressed no intention to use THP in treatment of future cases of malignant solid tumors. There was a case in an AH where medical fees payment was rejected by the social insurance medical fee payment fund, and another AH where payment requests for THP was ignored.

Conclusions: THP is widely used as an off-label treatment for malignant solid tumors in children. Administrative personnel and offices involved in pharmaceutical affairs should look into and resolve issues regarding the off-label treatment use of THP shown in the present study.

Key words: pirarubicin (THP), off-label use

*2-1-50, Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama, 343-8555 JAPAN

■ 特集 小児医療をとりまく諸問題

診療報酬上の問題：薬の適応外使用（ピラルビシン）

池田 均*

はじめに

ピラルビシン（THP）は小児固形癌領域においてもその低心毒性を期待され、わが国において神経芽腫や肝芽腫を中心に多剤併用薬の一つとして長年、使用されてきた。しかし THP は小児固形癌に対する保険適応がなく、したがって保険適応外使用のまま今日にいたっている。本稿では THP に関する保険適応外使用の現状と、問題解決の可能性について言及する。

I. THP の導入と効用

THP はわが国で開発されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬で、テラルビシン®（Meiji Seika ファルマ）およびピノルビン®（日本マイクロバイオファーマ）として薬価収載されている。保険適応は頭頸部癌、乳癌、尿路上皮癌、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫、胃癌であり、小児固形癌は保険適応外である。しかし、THP はほかのアントラサイクリン系薬剤に比し低心毒性であることが特徴とされ、このため 1980 年代中頃より神経芽腫をはじめほかの小児固形癌においてもドキソルビシン（アドリマイシン）に代わり広く使用されるようになった。すなわち 1985 年、厚生省研究班進行神経芽腫統一治療プロトコールに THP を含む治療レジメンが導入され¹⁾、以後、多剤併用化学療法の改良、造血幹細胞移植を用いた超大量化学療法の導入、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）による臨床試験の開始などにより、とくに進行神経芽腫あるいは高リスク神

経芽腫に対する治療成績は欧米と同等のレベルに向上した^{2~4)}。また肝芽腫では 1991 年、日本小児肝癌スタディグループの治療レジメンに THP が導入され、以降、THP とシスプラチンの組合せがわが国における肝芽腫に対する first line の化学療法となり、ドキソルビシンを用いる海外と同水準の治療成績が得られている^{5,6)}。このように神経芽腫では 25 年以上、また肝芽腫でも 20 年間にわたる THP の使用経験があり、いずれにおいてもわが国では THP を含む併用療法が標準的あるいは推奨される化学療法となっている^{7,8)}。

一方、心毒性については THP の導入以降、それまでに経験したような心不全発症例をほとんど経験しなくなったとの印象がある。実際、1985 年から 1999 年にかけて用いられた進行神経芽腫統一治療プロトコールでは、心不全の発症例や心毒性を原因とする死亡例は報告されていない^{2,3)}。ただし、長期の追跡では心不全を発症した症例も認められるとされ、THP の心毒性軽減効果については詳細な検討結果の報告が待たれる。現在までのところ小児固形癌領域における前向きな検討結果は未だ見当たらないが、小児急性リンパ性白血病では、日本小児白血病研究会（JACLS）による THP とダウノルビシンの無作為比較試験の結果が報告されている⁹⁾。すなわち、中間および高リスクの小児急性リンパ性白血病では、THP 投与群とダウノルビシン投与群のあいだに 5 年生存率、5 年無イベント生存率に差がない。しかし心毒性については両群間に心電図、心エコーの有異常例の頻度に差がないものの、THP 群で血清 BNP（type B natriuretic peptide）値の上昇例が有意に少なく、優位性を認めるというものである。また日本小児癌白血病研究グループ（JCCLSG）の小児急性白血

Hitoshi Ikeda

* 獨協医科大学越谷病院小児外科

〔〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50〕

病を対象とする検討でも、THP による遠隔期の重篤な心毒性は認められないと報告されている¹⁰⁾。これら血液腫瘍の臨床研究の結果からも、THP は小児固形癌における治療効果（有効性）を損なうことなく（非劣性）、かつ心に対する有害事象（心毒性）を軽減できる可能性（安全性の優位性）が十分に示唆される。

II. THP の使用実態

2011 年 5 月、THP の使用実態に関するアンケート調査を実施した¹¹⁾。これは現在、小児固形癌に対し保険適応外で使用されている THP を患者家族に負担のない形で使用したいとの願いから、THP の使用状況を調査し、保険適応を求めするための資料とする目的で実施したものである。アンケート調査は、日本小児外科学会認定施設および教育関連施設を対象に無記名（匿名）の回答方式で実施した。その結果、THP は神経芽腫で 84%、小児肝癌（肝芽腫および肝細胞癌）では 88% の施設で使用されており、ほかにも横紋筋肉腫で 37%、腎芽腫で 23%、悪性胚細胞腫瘍で 15% の施設で使用されていた。また、「今後も THP を使用するか」との問いに対しては、神経芽腫で 67%、小児肝癌で 64% の施設が使用すると回答し、ほかの腫瘍も含めいずれの腫瘍に対しても THP は使用しないと回答した施設は 12% のみであった。

同アンケートでは、THP の費用負担についても調査が行われた。THP を使用した施設に対してその費用負担を尋ねたところ、96% の施設がほかの薬剤と同様に診療報酬を請求し、なんら問題を生じていないと回答しており、ほとんどの地域で支払基金による審査を経て診療報酬が支払われていることが明らかとなった。しかしながら回答施設のなかに、診療報酬請求が却下され THP の費用を病院で負担したとする施設があることも判明し、THP の保険適応外使用の問題は決して放置するものではないと考えられた¹¹⁾。

III. 薬剤の適応外使用とその解決策

THP はわが国で開発された薬剤で、欧米ではドキシソルビシンやダウノルビシンがアントラサイクリン系薬剤として用いられており、小児固形癌領

域における THP の欧米での使用経験は報告がない。一方、わが国では THP を含む併用レジメンが神経芽腫や肝芽腫の標準治療（推奨治療）ともなっており、THP は日常診療において欠かすことのできない薬剤と位置づけられている。しかし、THP には小児固形癌に対する保険適応がなく、THP は個々の施設や担当医の責任のもとに保険適応外の薬剤として使用され続けているのが現状である。

新規の薬剤承認、あるいは適応拡大の承認申請には治験により安全性、有効性のエビデンスを得ることがその大前提となる。しかし、小児固形癌のような稀少疾患では、治験により質の高いエビデンスを得ることがしばしば困難なことは周知の通りである。1999 年、厚生省から「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」¹²⁾が通知され、海外における使用実績などを前提に効能・効果が医学薬学上“公知”である場合には適応承認を得られる道が開けた。このような公知申請により、例えば慢性リンパ性白血病の治療薬であるフルダラビンが 2008 年、同種造血幹細胞移植の前治療薬として適応拡大の承認を得た。医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）による審査過程を検証した報告¹³⁾によると、同剤は造血幹細胞移植用の薬剤としての安全性や有効性のエビデンスが乏しいにもかかわらず、国内外での多数例の使用実績が安全性と有効性に関する医療現場の支持あるいはコンセンサスと理解され、承認にいたったものと分析されている。一方、THP の場合は使用実績が海外にはなく国内に限られるとの理由から、現在のところ適応拡大（公知申請）は申請すらきわめて困難な状況にある。わが国における長年の使用実績が医学臨床上の効能を支持する“公知”の事実として認められないということになり、海外と同水準の治療成績を得ている医療現場にとっては不合理な現状といわざるをえない。

一般に適応外使用が広く行われている薬剤では、エビデンスを得るために改めて臨床試験を実施することは、患者にも医師にもメリットが乏しく、場合によっては患者にとってのデメリットにさえなりうる。とくに稀少な小児固形癌では、多

大な労力や経済的負担を強いる治験や医師主導治験は現実問題としてその実施を期待し難く、結果的に適応外使用の問題が未解決のまま残ることになる。その結果、薬剤の費用負担の問題だけでなく、安全性や有効性に関するチェック機能（市販後調査）が全く働かない状況が放置されてしまう。

THP の費用負担に関してはアンケート調査の結果が示す通り、診療報酬請求はほとんどの場合、支払基金の審査を通過し支払われており、患者負担になっているような事例は認められなかった。しかし、ごく一部の施設では診療報酬請求に問題が生じ、病院負担になっている事実も確認された。医薬品の保険適応外使用にかかわる保険診療上の取り扱いについては、最近、いわゆる“55年通知”¹⁴⁾の適用により診療報酬支払制度における対応改善を求めることが可能になった¹⁵⁾。“55年通知”とは、もともと当時の日本医師会長と厚生大臣とのやりとりにより、能書の病名に規定されない薬理作用にもとづく医師の処方権を明確にしたもので、支払基金に対しても、診療報酬の審査に際しては能書の機械的な適用でなく、薬理作用を優先した運用を行うよう明示している。その精神は時代を経た現在でも、画期的かつきわめて重要なものと評価でき、治験や医師主導治験の実施が困難な小児の稀少疾患では、このような診療報酬支払制度の運用面における改善が現場の矛盾を解消する現実的な解決策の一つになるものと考えられる。いうまでもなく、薬剤の適応外使用は一定のエビデンスと患者メリットを前提に患者(代諾者)同意のもとに行われるものでなければならず、適応外使用が医療現場の大多数の支持を得たときにこのような現実的対応が容認されるものと理解している。ただし“55年通知”の適用については、これに関与する日本医学会(日本医師会)、厚生労働省保険局、支払基金の3者の立場や思惑の違いからその制度が確立にいたるのは容易でないとの印象があり、これがTHP問題の早期解決策となりうるかどうかについては未だ不透明である。

おわりに

小児固形癌領域で長年、広く使用されているTHPの保険適応外使用の現状とその問題解決策

の可能性について言及した。

本論文の主旨、内容および関連するすべての事柄において、THPの製造、販売などにかかわる個人および団体とのいかなる利害関係や利益相反の類は一切ないことを明記する。

文 献

- 1) 池田 均, 長嶋起久雄, 松山四郎, 他: 進行神経芽細胞腫の集学的治療—厚生省研究班進行神経芽細胞腫統一治療プロトコルの使用経験を中心に. 癌の臨 34: 953-960, 1988
- 2) Sawaguchi S, Kaneko M, Uchino J, et al: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: A report from the Study Group of Japan. Cancer 66: 1879-1887, 1990
- 3) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al: Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002
- 4) Matsumoto K, Kumagai M, Ohira M, et al: Biological analysis of the first nation-wide clinical trial for high-risk neuroblastoma by Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG). Advances in Neuroblastoma Research Conference 2012, Toronto, 2012
- 5) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al: Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. J Pediatr Surg 37: 851-856, 2002
- 6) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al: Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. Pediatr Surg Int 27: 1-8, 2011
- 7) 家原知子, 檜山英三, 米田光宏: 高リスク群に対する寛解導入療法は? 日本小児がん学会(編): 小児がん診療ガイドライン, 金原出版, 東京, p237, 2011
- 8) 常盤和明, 池田 均, 西村真一郎: 肝芽腫に対する化学療法は? 日本小児がん学会(編): 小児がん診療ガイドライン, 金原出版, 東京, pp25-27, 2011
- 9) 堀 浩樹: 小児急性リンパ性白血病に対するピラルビシンの有効性および安全性評価 JACLS ALL-97 研究結果より. 第70回日本血液学会総会, 京都, 2008
- 10) Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, et al: Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 57: 461-466, 2011

- 11) 池田 均, 森川康英, 福澤正洋, 他: ピラルビシン (THP) の小児固形がんにおける保険適応外使用に関するアンケート調査の結果. 日小外会誌 48: 727-730, 2012
- 12) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長連名通知: 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて, 1999
- 13) Narimatsu H, Oiso G, Ono S, et al: Critical review of the determination process by the Japanese reviewing authority in approving the additional efficacy of fludarabine phosphate. J Clin Oncol 27: e236 e238, 2009
- 14) 厚生省保険局長: 保険診療における医薬品の取扱いについて, 1980
- 15) 厚生労働省保険局医療課長・厚生労働省保険局歯科医療管理官通知: 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて, 2011

小児外科 バックナンバー

第43巻	第7号 (2011年7月) 特集	こんなときどうすればよいの (その2)	(2,835 円)
	第8号 (2011年8月) 特集	小児漢方のアドバンスコースへようこそ	(2,835 円)
	第9号 (2011年9月) 特集	重症心身障がい児と小児外科	(2,835 円)
	第10号 (2011年10月) 特集	クリニカルパスで示す私たちの標準治療	(2,835 円)
	第11号 (2011年11月) 特集	小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗	(2,835 円)
第44巻	第12号 (2011年12月) 特集	症例から理解する小児嚢胞性肺疾患	(2,835 円)
	第1号 (2012年1月) 特集	乳幼児小腸疾患のあれこれ	(2,835 円)
	第2号 (2012年2月) 特集	心のケア	(2,835 円)
	第3号 (2012年3月) 特集	小児消化管内視鏡: 診断と治療の最前線	(2,835 円)
	第4号 (2012年4月) 特集	小児の水腎症	(2,835 円)
	第5号 (2012年5月) 特集	虫垂炎—最近の話題	(2,835 円)
	第6号 (2012年6月) 特集	小児腸重積症	(2,835 円)
	第7号 (2012年7月) 特集	母親からときに聞かれること—整形外科疾患	(2,835 円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は (本体価格+税) です。

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 (代)
FAX 03-3265-2750