

Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, <u>Nakagawara A</u> , Rousseau R, Combaret V, Puisieux A, Valteau-Couanet D, Bénard J, Bernet A, Mehlen P.	Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma.	J Exp Med	206	833-847	2009
Haraguchi S, <u>Nakagawara A</u> .	A simple PCR method for rapid genotype analysis of the TH-MYCN transgenic mouse.	PLoS One	4	e6902	2009
Miyagawa Y, <u>Okita H</u> , Itagaki M, Toyoda M, Katagiri YU, <u>Fujimoto J</u> , Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N.	EWS/ETS regulates the expression of the Dickkopf family in Ewing family tumor cells.	PLoS One	4(2)	e4634-e4645	2009
Ohga S, Kudo K, Ishii E, Honjo S, Morimoto A, Osugi Y, Sawada A, Inoue M, Tabuchi K, Suzuki N, <u>Ishida Y</u> , Imashuku S, Kato S, Hara T.	Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan	Pediatr Blood Cancer	54	299-306	2009
Morimoto A, <u>Ishida Y</u> , Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, Kudo K, <u>Ishii E</u> ; HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology.	Nationwide Survey of Single-System Single Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan.	Pediatr Blood Cancer	54	98-102	2009
Suzuki N, Morimoto A, Ohga S, Kudo K, <u>Ishida Y</u> , <u>Ishii E</u> ; HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology.	Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates: a nationwide survey in Japan.	J Pediatr	155(2)	235-238	2009
Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, <u>Ishida Y</u> , Kamibeppu K.	Development of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Brain Tumor Module	Health & Quality of Life Outcomes	8	38	2010

堀部敬三	小児の造血器腫瘍 がん診療 update	日本医師会雑 誌	138 特別号 (1)	289-291	2009
小川千登世	L-asparaginase治療の問題点と 対策.	日小血会誌	24	14-24	2010
多和昭雄	急性骨髄性白血病の治療	日本小児血液 学会雑誌	23	257-265	2009
木下明俊、宮地勇人、滝 智彦、清河信敬、高橋浩之 、多賀 崇、林 泰秀、 <u>多和 昭雄</u>	小児急性骨髄性白血病におけ る包括的中央診断	日本小児血液 学会雑誌	23	298-302	2009
楠木繁範、 <u>多和昭雄</u>	小児白血病	腫瘍内科	5	74-79	2010
村松秀城、小島勢二、 <u>嶋田 博之</u>	イマチニブ時代における小児Ph 陽性慢性骨髄性白血病の治療 戦略	日本小児科学 会雑誌	23	101-106	2009
嶋田博之	小児慢性骨髄性白血病におけ る近年の治療成績の向上と今後 の課題	小児科	50	2005-2013	2009
渡辺修大、足立壮一、 <u>堀部 敬三</u> 、永利義久、加藤剛二 、田淵 健、吉見礼美、加 藤俊一、矢部普正、日本小 児白血病リンパ腫研究グル ープ(JPLSG)SCT委員会	小児急性骨髄性白血病第一寛 解期でのHLA一致同胞間骨髄 移植におけるGVHD予防(MTX 単独vs. CyA群)の比較	日本小児血液 学会雑誌	24(1)	32-36	2010
堀壽成、山田朋美、山路和 孝、岩田敦子、柴田敦子、 下村保人、北川好郎、石澤 恵、 <u>鶴澤正仁</u> 、加藤剛二、 横田昇平	小児再発ALLにおける分子生物 学的微小残存病変(MRD)定量 の臨床的意義	日小血会誌	23	20-26.	2009
出口 隆生	特集1 混合型白血病 3. 混合型白血病 -診断の現 状と問題点-	血液フロンティ ア	Vol.20 No.3	343-9	2010
大植孝治、福澤正洋、大喜 多 肇、金子安比古、北野 良博、越永従道、齋藤正博 、田中祐吉、陳 基明、中 館尚也、野崎美和子、秦 順一、樋之津史郎、 <u>堀江 弘</u> 、 <u>麦島秀雄</u>	日本ウイルス腫瘍スタディグル ープ-1(JWiTS-1)登録症例の追 跡調査報告.	小児がん	46(3)	349-358	2009
堀江 弘	小児の肝腫瘍:肝芽腫の組織分 類の改訂にあたって	日病会誌	98(1)	205	2009
日本小児病理学会小児腫 瘍組織分類委員会	2009年小児腫瘍症例検討会抄 録	小児がん	47(1)	151-177	2010

大喜多 肇、秦 順一	ウイルス腫瘍	小児科	50(7)	1115-1120	2009
石井榮一	血球貪食症候群	小児科診療	72	272	2009
石井榮一	血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)汎血球減少の観点から	小児科診療	72	355-359	2009
石井榮一	ランゲルハンス細胞組織球症	小児内科	41	1203-1209	2009
Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, <u>Horibe K</u> , Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A.	Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group.	J Clin Oncol	27	897-903	2009
Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, <u>Horibe K</u> , Matsuyama T, Kojima S, Kato K.	Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease.	Int J Hematol	88	575-82	2008
Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, <u>Koh K</u> , Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, <u>Hayashi Y</u> , <u>Horibe K</u> , <u>Ishii E</u> .	Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation.	Leuk Res	32	1523-9	2008
Fujita N, <u>Mori T</u> , Mitsui T, Inada H, <u>Horibe K</u> , <u>Tsurusawa M</u> , Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan.	Pediatr Blood Cancer	51	188-92	2008
Kikuchi A, <u>Mori T</u> , <u>Fujimoto J</u> , Kumagai M, Sunami S, Okimoto Y, Tsuchida M.	Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B9604 protocol.	Leuk Lymphoma	49	757-62	2008

Shimasaki N, <u>Mori T</u> , Torii C, Sato R, <u>Shimada H</u> , Tanigawara Y, Kosaki K, Takahashi T.	Influence of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma.	J Pediatr Hematol Oncol	30	347-52	2008
Masunaga A, Mitsuya T, Kadofuku T, Iwamoto S, <u>Manabe A</u> , Zaike Y, Tsuchida M, Nakahata T	Mutation analysis of AML 1 gene in pediatric primary myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia	Leuk Res	32	995-997	2008
Yabe M, Sako M, <u>Yabe H</u> , Osugi Y, Kurosawa H, Nara T, Tokuyama M, Adachi S, Kobayashi C, Yanagimachi M, Ohtsuka Y, Nakazawa Y, <u>Ogawa C</u> , <u>Manabe A</u> , Kojima S, Nakahata T	A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia	Pediatr Transplant	12	862-867	2008
Honda Y, <u>Manabe A</u> , Tsuchida M, Zaike Y, Masunaga A, Inoue M, Kobayashi R, Ohtsuka Y, Kikuchi A, Nakahata T	Clinicopathological characteristics of erythroblast-rich RAEB and AML M6a in children	Int J Hematol	88	524-529	2008
<u>Manabe A</u> , Ohara A, Hasegawa D, <u>Koh K</u> , Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, <u>Hayashi Y</u> , Hanada R, Tsuchida M	Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: The Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15	Haematologica	93	1155-1160	2008
Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, <u>Manabe A</u> , Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T, Yoshimi A	International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts	Haematologica	93	1713-1718	2008

Trizzino A, Zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, <u>Ishii E</u> , Beutel K, Sumegi J, Cannella S, Pende D, Mian A, Henter J-I, Griffiths GM, Santoro A, Filipovich A, Arico M	Genotype-phenotype study of familial hemophagocytic lymphohistio cytosis due to perforin mutations.	J Med Genet	45	15-21	2008
Dida F, Li Y, Iwao A, <u>Deguchi T</u> , Azuma E, Komada Y	Resistance to TRAIL-induced apoptosis caused by constitutional phosphorylation of Akt and PTEN in acute lymphoblastic leukemia cells	Experimental Hematology	36(10)	1343-53	2008
Kawamura M, Kaku H, Taketani T, Taki T, Shimada A, <u>Hayashi Y</u> .	Mutations of GATA1, FLT3, MLL-partial tandem duplication, NRAS, and RUNX1 genes are not found in a 7-year-old Down syndrome patient with acute myeloid leukemia (FAB-M2) having a good prognosis.	Cancer Genet Cytogenet.	180	74-78	2008
Matsuoka S, Oike Y, Onoyama I, Iwama A, Arai F, Takubo K, Mashimo Y, Oguro H, Nitta E, Ito K, Miyamoto K, Yoshiwara H, Hosokawa K, Nakamura Y, Gomei Y, Iwasaki H, <u>Hayashi Y</u> , Matsuzaki Y, Nakayama K, Ikeda Y, Hata A, Chiba S, Nakayama KI, Suda T.	Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL.	Genes Dev.	22	986-991	2008
Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, <u>Koh K</u> , Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, <u>Hayashi Y</u> , <u>Horibe K</u> , <u>Ishii E</u> .	Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation.	Leuk Res.	32	1523-1529	2008
Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, <u>Tawa A</u> , Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, <u>Hayashi Y</u> .	Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group	Pediatr Blood Cancer.	50	264-269	2008

Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, <u>Hayashi Y</u> , Taniwaki M.	Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA.	Oncogene.	27	2249-2256	2008
Suzuki M, Kato M, Chen Y, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H, Kuwano H, Ogawa S, <u>Hayashi Y</u> .	Whole genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single nucleotide polymorphism genotyping microarrays	Cancer Science	99	564-570	2008
Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, <u>Koh K</u> , Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, <u>Hayashi Y</u> , Hanada R, Tsuchida M.	Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15.	Haematologica.	93	1155-60	2008
Sawada T, Nishiyama C, Kishi T, Sasazuki T, Komazawa-Sakon S, Xue X, Piao JH, Ogata H, Nakayama J, Taki T, <u>Hayashi Y</u> , Watanabe M, Yagita H, Okumura K, Nakano H.	Fusion of OTT to BSAC results in aberrant up-regulation of transcriptional activity.	J Biol Chem.	283	26820-8	2008
Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, <u>Hayashi Y</u> , Mano H, Ogawa S.	Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma.	Nature.	455	971-974	2008
Hiwatari M, Ono R, Taki T, Hishiya A, Ishii E, Kitamura T, <u>Hayashi Y</u> , Nosaka T.	Novel gain-of-function mutation in the extracellular domain of the PDGFRA gene in infant acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23).	Leukemia.	22	2279-2280	2008
Taketani T, Taki T, Sako M, Ishii T, Yamaguchi S, <u>Hayashi Y</u> .	MNX1-ETV6 fusion gene in an acute megakaryoblastic leukemia and expression of the MNX1 gene in leukemia and normal B cell lines.	Cancer Genet Cytogenet.	186	115-119	2008

Shimada A, Kato M, Tamura K, Hirato J, Kanegane H, Takechi Y, Park MJ, Sotomatsu M, Hatakeyama S, <u>Hayashi Y.</u>	Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinemia which were caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: A case report and review of the literature	J Pediatr Hematol Oncol	30	785-787	2008
Matsushita H, Nakajima H, Nakamura Y, Tsukamoto H, Tanaka Y, Jin G, Yabe M, Asai S, Ono R, Nosaka T, Sugita K, Morimoto A, <u>Hayashi Y</u> , Hotta T, Ando K, Miyachi H.	C/EBPalpha and C/EBPvarepsilon induce the monocytic differentiation of myelomonocytic cells with the MLL-chimeric fusion gene.	Oncogene.	27	6749-6760	2008
Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, Ida K, Ishii M, Nishida K, <u>Hayashi Y</u> , Taniwaki M, Bessho F, Watanabe T.	A complex t(1;22;11)(q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia.	Eur J Haematol	81	475-480	2008
Shimada A, Hirato J, Kuroiwa M, Kikuchi A, Hanada R, Wakai K, <u>Hayashi Y.</u>	Expression of KIT and PDGFR is associated with a good prognosis in neuroblastoma.	Pediatr Blood Cancer.	50	213-7	2008
Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, <u>Horie H</u> , Onuma N, <u>Nakagawara A</u> , Hiyama E, Todo S, Kaneko Y	The metylation status of RASSF1A promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients.	Int J Cancer	123	1117-1125	2008
Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, <u>Horie H</u> , <u>Nakagawara A</u> , Hiyama E, Todo S, Kaneko Y	Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially metylated region in hepatoblastoma.	Br J Cancer	99	1891-1899	2008
Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, <u>Nakagawara A.</u>	TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation.	Oncogene	27	409-420	2008
Arai H, Ozaki T, Niizuma H, Nakamura Y, Ohira M, Sugita K, <u>Nakagawara A.</u>	ERAP140/Nbla10993 is a novel favorable prognostic indicator for neuroblastoma and induced in response to retinoic acid.	Oncol. Rep.	19	1381-1388	2008

Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson DG, Pinkel D, Feuerstein BG, <u>Nakagawara A.</u>	Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature.	Oncogene	27	441-449	2008
Yoshida K, Ozaki T, Furuya K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Omura K, <u>Nakagawara A.</u>	ATM-dependent nuclear accumulation of IKK- α plays an important role in the regulation of p73-mediated apoptosis in response to cisplatin.	Oncogene	27	1183-1188	2008
Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, <u>Nakagawara A, Kamijo T.</u>	Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa up-regulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells.	Oncogene	27	741-754	2008
Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, <u>Nakagawara A, Ozaki T.</u>	Sp1-mediated transcriptional regulation of NFB1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway.	Genes Cells	13	53-66	2008
Okoshi R, Ozaki T, Yamamoto H, Ando K, Koida N, Ono S, Koda T, Kamijo T, <u>Nakagawara A, Kizaki H.</u>	Activation of AMP-activated Protein Kinase Induces p53-dependent Apoptotic Cell Death in Response to Energetic Stress.	J. Biol. Chem.	283	3979-3987	2008
Li Y, Ozaki T, Kikuchi H, Yamamoto H, Ohira M, <u>Nakagawara A.</u>	A novel HECT-type E3 ubiquitin protein ligase NEDL1 enhances the p53-mediated apoptotic cell death in its catalytic activity-independent manner.	Oncogene	27	3700-3709	2008
Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, <u>Nakagawara A.</u>	DeltaNp63/BMP-7-dependent expression of matrilin-2 is involved in keratinocyte migration in response to wounding.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	369	994-1000	2008
Wang H, Ozaki T, Shamim Hossain M, Nakamura Y, Kamijo T, Xue X, <u>Nakagawara A.</u>	A newly identified dependence receptor UNC5H4 is induced during DNA damage-mediated apoptosis and transcriptional target of tumor suppressor p53.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	370	594-598	2008
Abe M, Watanabe N, McDonell N, Takato T, Ohira M, <u>Nakagawara A, Ushijima T.</u>	Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis.	Oncology	74	50-60	2008

Koida N, Ozaki T, Yamamoto H, Ono S, Koda T, Ando K, Okoshi R, Kamijo T, Omura K, <u>Nakagawara A.</u>	Inhibitory role of Plk1 in the regulation of p73-dependent apoptosis through physical interaction and phosphorylation.	J. Biol. Chem.	283	8555-8563	2008
Inoue K, Nakanishi M, Kikuchi H, Yamamoto H, Todo S, <u>Nakagawara A,</u> Ozaki T.	NFBD1/MDC1 stabilizes oncogenic MDM2 to contribute to cell fate determination in response to DNA damage.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	371	829-833	2008
Nakagawa H, Ohira M, Hayashi S, Abe S, Saito S, Nagahori N, Monde K, Shinohara Y, Fujitani N, Kondo H, Akiyama S, <u>Nakagawara A,</u> Nishimura S.	Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system.	Cancer Lett.	270	295-301	2008
Miyake I, Ohira M, <u>Nakagawara A,</u> Sakai R.	Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma.	Oncogene	28	662-673	2009
Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kamijo T, <u>Nakagawara A.</u>	N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma.	Oncogene	27	6075-6082	2008
Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamijo T, Murakami Y, <u>Nakagawara A.</u>	Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation.	Int. J. Cancer	123	2087-2094	2008
Munirajan AK, Ando K, Mukai A, Takahashi M, Suenaga Y, Ohira M, Koda T, Hirota T, Ozaki T, <u>Nakagawara A.</u>	KIF1B• functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death.	J. Biol. Chem.	283	24426-24434	2008
Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, <u>Nakagawara A,</u> Hayashi Y, Mano H, Ogawa S.	Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma.	Nature	455	971-974	2008
Ikematsu S, <u>Nakagawara A,</u> Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K.	Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma.	Cancer Sci.	99	2070-2074	2008
Fujita T, Ikeda H, Kawasaki K, Taira N, Ogasawara Y, <u>Nakagawara A,</u> Doihara H.	Clinicopathological relevance of UbcH10 in breast cancer.	Cancer Sci.	In press		2008

Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, Umezawa A, Kiyokawa N.	Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells.	Mol Cell Biol	28(7)	2125-37	2008
Haruta M, Arai Y, Sugawara W, Watanabe N, Honda S, Ohshima J, Soejima H, Nakadate H, Okita H, Hata J, Fukuzawa M, Kaneko Y.	Duplication of paternal IGF2 or loss of maternal IGF2 imprinting occurs in half of Wilms tumors with various structural WT1 abnormalities.	Genes Chromosomes Cancer.	47(8)	712-27	2008
Katagiri YU, Sato B, Miyagawa Y, Horiuchi Y, Nakajima H, Okita H, Fujimoto J, and Kiyokawa N.	The detergent-insoluble microdomains, rafts, can be used as an effective immunogen.	Glycoconjugate J.	25(6)	495-501	2008
Nakata Y, Kondoh K, Fukushima S, Hashiguchi A, Dua W, Hayashia M, Fujimoto J, Hata J, and Yamada T.	Mutated D4-guanine diphosphate-dissociation inhibitor is found in human leukemic cells and promotes leukemic cell invasion.	Exp Hematol.,	36(1)	37-50	2008
Tsuji Y, Kogawa K, Imai K, Kanegane H, Fujimoto J and Nonoyama S.	Evans syndrome in a patient with Langerhans cell histiocytosis: possible pathogenesis of autoimmunity in LCH.	Int. J. Hematol.	87(1)	75-77	2008
Nonomura C, Kikuchi J, Kiyokawa N, Ozaki H, Mitsunaga K, Ando H, Kanamori A, Kannagi R, Fujimoto J, Muroi K, Furukawa Y, Nakamura M.	CD43, but not P-selectin glycoprotein ligand-1, functions as an E-selectin counter-receptor in human pre-B-cell leukemia NALL-1.	Cancer Res.	68(3)	790-9	2008
Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N.	Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006.	Ann Oncol.	20(1)	166-74	2009
Shiozawa Y, Takenouchi H, Taguchi T, Saito M, Katagiri YU, Okita H, Shimizu T, Yamashiro Y, Fujimoto J, Kiyokawa N.	Human Osteoblasts Support Hematopoietic Cell Development in vitro. Acta Haematol.	Acta Haematol	120(3)	134-145	2008.
堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊	わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態	日本小児科学会雑誌	113	105-111	2009
石田也寸志	小児がん経験者の長期フォローアップ.	日本小児血液学会雑誌	22	144-155	2008
石田也寸志	小児がん治療後のよりよい生活—Erice宣言の重要性—	小児外科	40	708-712	2008
石田也寸志	小児がんに対する造血幹細胞移植後の晩期合併症.	日本小児科学会雑誌	112	1505-1518	2008

堀壽成、鶴澤正仁、横田昇平、他	小児急性リンパ性白血病におけるIg/TCR遺伝子再構成を利用したPCRによるMRD定量	日小血会誌	22	286-292	2008
堀壽成、鶴澤正仁、横田昇平、他	小児再発ALLにおける分子生物学的微小残存病変(MRD)定量の臨床的意義の検討	日小血会誌	23	20-26	2009
出口隆生	小児白血病におけるフローサイトメトリーを用いた微小残存病変の解析	日本小児血液学会誌	22(4)	293-299	2008
Matsubara K, Tanaka T, Taki T, Nakagawa A, Nigami H, Tamura A, Fukaya T.	AT1C-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature.	臨床血液	49(5)	325-330	2008
藤本純一郎、堀江 弘	小児腫瘍のグループスタディと病理.	病理と臨床	26	969-974	2008

V. 代表的論文

論 策

わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター¹⁾、茨城県立こども病院²⁾、愛知医科大学小児科³⁾、
京都大学大学院小児発達医学⁴⁾、日本小児白血病リンパ腫研究グループ⁵⁾

堀部 敬三¹⁾⁵⁾ 土田 昌宏²⁾⁵⁾ 鶴澤 正仁³⁾⁵⁾ 中畑 龍俊⁴⁾⁵⁾

要 旨

小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立と質の高い臨床試験を行うために2003年にわが国の全ての小児白血病研究グループが結集して日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立された。この結果、わが国のほぼ全ての小児造血器腫瘍診療施設がJPLSGに参加していると考えられる。今回、JPLSG参加施設の基本情報把握のため施設調査を行い、わが国の小児造血器腫瘍の診療実態と今後の研究基盤および診療体制の整備について検討した。方法は、調査票を郵送にて送付回収した。回収率は100%で186施設について検討した。主な結果は、都道府県別の施設数は、2施設以下27県、10施設以上3都府県。小児血液腫瘍担当医師数が2名以下96施設、施設責任者もしくは実務担当者が血液専門医でない施設78施設、小児外科腫瘍を診療している施設108施設、2005年度に造血幹細胞移植を実施した施設111施設、小児血液専任のデータ管理者がいる施設10施設。小児造血器腫瘍の診療は、少ないスタッフで固形腫瘍や移植医療とともに行われている実態が明らかとなった。施設間格差は未だ大きく、大都市圏での施設の集約化、地方施設の診療スタッフ確保、さらに専門医療の教育研修システムの構築が急がれる。また、臨床試験を円滑に行うには意識改革とともにスタッフの負担軽減に繋がる支援体制の強化が必要と思われる。

キーワード：小児造血器腫瘍，小児白血病，診療体制

はじめに

急性リンパ性白血病をはじめとする小児造血器腫瘍は、化学療法、支持療法、造血幹細胞移植療法、さらには診断技術の向上に基づいたリスク層別法の発達により80%以上の長期生存が可能となってきた¹⁾。これらの治療法の多くは欧米の研究グループで行われた臨床試験によって開発されたが、我が国でも1970年代から自主的に組織された治療研究グループによって治療研究が推進され、小児造血器腫瘍のほとんどの症例がいずれかの研究グループの治療法で治療されてきた。現在では、小児癌白血病研究グループ(CCLSG)、小児白血病研究会(JACLS)、九州山口小児がん研究グループ(KYCCSG)、東京小児がん研究グループ(TCCSG)の4つの研究グループに集約されており、ALLの治療研究が独自に行われている²⁾。一方、稀少な難治性疾患については、単一グループでは十分な症例数が得られないため治療開発が困難であったことから90年代になって厚生省研究班による全国規模の多施設共同研究

が推進され、乳児白血病、急性骨髄性白血病の治療法開発が行われてきた^{3,4)}。しかし、これまでは各研究グループおよび参加施設が臨床試験としての認識に乏しかったため、治療研究は倫理審査が行われなまま簡素な治療計画書のみによって行われ、研究的治療も症例登録基準があいまいなこと、治療変更が各施設の自由裁量であったこと、症例報告書の提出・内容確認が不十分なこと、有害事象の報告義務がないことなど、必ずしも質の高い研究体制の下で行われていたとはいえなかった。そこで、臨床研究基盤整備と質の高い臨床試験の推進のために2002年に小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立のための研究班がスタートした²⁾。これを期に、2003年に我が国のすべての小児白血病研究グループが結集して日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)が設立され、グループ間共同研究として全国共同治療研究が開始された。これまでにJPLSGとして10の臨床試験が開始されており、乳児ALL、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)は、全国統一の治療研究が行われている⁵⁾。その結果、すべての患者さんに同じ治療法、臨床試験を受ける機会が与えられるようになった。

がん治療は、毒性の強い治療法を組み合わせる行うことから、専門的知識と経験が要求される。本来は、

(平成19年10月24日受付) (平成20年7月23日受理)

別刷請求先：(〒460-0001) 名古屋市中区三の丸4-1-1

独立行政法人国立病院機構名古屋医療セン

ター臨床研究センター

堀部 敬三

表1 JPLSG 参加施設の施設母体

		CCLSG	JACLS	KYCCSG	TCCSG
大学病院：	91 施設	13	36	6	36
小児病院：	15 施設	2	6	0	7
がんセンター	4 施設	3	0	1	0
国公立総合病院 (NHO を含む)	41 施設	6	28	3	4
日赤病院	15 施設	1	12	0	2
その他	20 施設	2	14	1	3
合計	186 施設	27	96	11	52

CCLSG：小児癌白血病研究グループ，JACLS：小児白血病研究会，KYCCSG：九州山口小児がん研究グループ，TCCSG：東京小児がん研究グループ，NHO：国立病院機構

表2 都道府県別参加施設数

施設数	1	2	3	4	6	7	8	9	> 10
都道府県数	9	18	8	1	2	2	2	2	3

> 10：14, 17, 22 施設

小児がん専門医が当たるべきであるが、我が国には専門医制度は未だ確立されておらず、個々の医師・医療機関の経験をもとに診療が行われている。小児がんは稀少な病型が多いため、多くの病型に十分な診療経験を持った医師の育成には、短期間に多数例を経験できる施設が必要である。また、ほとんどの症例が臨床研究に参加して治療されることから、診療施設は、臨床試験を実施しうる体制が求められる。JPLSG では、質の高い医療と臨床試験を担保するために、以下の施設基準を設けている。(1) 日本小児血液学会会員がいる、(2) 包括医療ができる小児がん治療チームがある、(3) 機関審査委員会 (IRB) または倫理審査委員会がある、(4) 施設監査が受け入れられる。また、わが国のほぼ全ての小児造血器腫瘍診療施設が JPLSG に参加していると考えられることから、JPLSG 参加施設が我が国の小児血液がんの診療の担い手であるともいえる。今回、施設の基本情報の把握のために行った JPLSG 参加施設の調査結果をもとにわが国の小児造血器腫瘍の診療実態と今後の研究基盤および診療体制の整備について検討したので報告する。

方 法

平成 18 年 7 月 1 日時点の JPLSG 参加施設の 187 施設に調査票を郵送して回収し集計した。調査票の回収率は 100% (一部未記入を含む) であった。今回、その後退会した 1 施設を除いた 186 施設 (表 8 参照) について検討した。グループ別施設数の内訳は、CCLSG 27 施設、JACLS 96 施設、TCCSG 52 施設、KYCCSG 11 施設であった。

調査票にある項目は、以下の通りである。施設研究

責任者氏名、実務担当者氏名、施設病床数、小児科病床数、小児血液腫瘍病床数、病棟形態、専門医研修施設認定状況、後期研修受け入れ状況、小児科常勤医数、小児血液腫瘍担当医数、学会入会・専門医取得状況、放射線治療医・小児外科医・麻酔科医の有無、診療対象腫瘍性疾患分野、メソトレキサート (MTX) 血中濃度測定・全身放射線照射・無菌室管理の可否、造血幹細胞移植実施件数、病名告知実施状況、患者支援設備・スタッフの有無、研究審査状況、研究支援体制の有無。

結 果

参加施設の組織母体の内訳をグループ別に示す (表 1)。大学病院の占める割合が 37.5%~69.2% と較差が見られ、グループ間で施設背景に差異がみられた。また、都道府県別の参加施設数は、1~2 施設の県が 27 施設と過半数を占めたが、大都市圏 (3 都府県) では、14~22 施設と多かった (表 2)。施設病床数は 500 床以上の大病院が 80% を占めた (図 1a)。小児科病床数も 30 床以上の施設が 70% 以上を占めた (図 1b)。そのうち小児科単独病棟を持つ施設は 105 施設で、81 施設は混合病棟であった。小児血液腫瘍病床数は、6 床以上確保されている施設は 35% に過ぎず、約半数は不定の回答であった (図 1c)。専門医研修施設認定状況は、日本小児科学会専門医研修施設が 174 施設 (93.5%)、日本血液学会専門医研修施設が 154 施設 (82.8%) であった。

小児科医師数については、小児科常勤医師数が 10 名以上の施設が 60% を占めるものの、4 名以下の施設が 32 施設あった (図 2a)。また、小児血液腫瘍を担当する医師数は 2 名以下が 96 施設と過半数を占めた (図

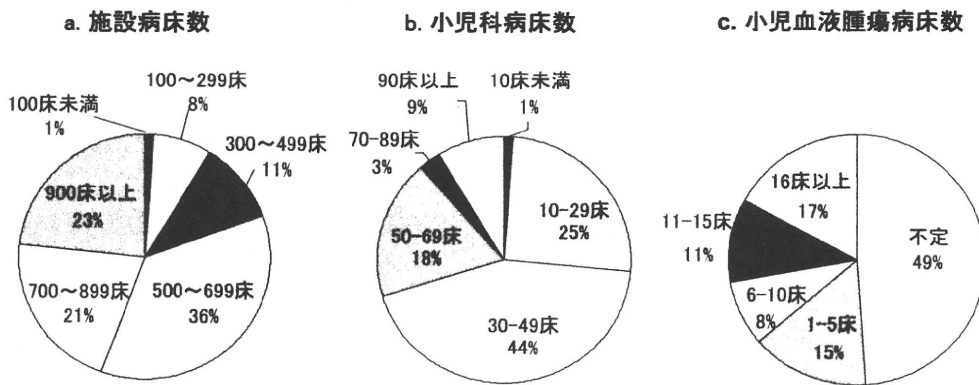


図1 施設規模

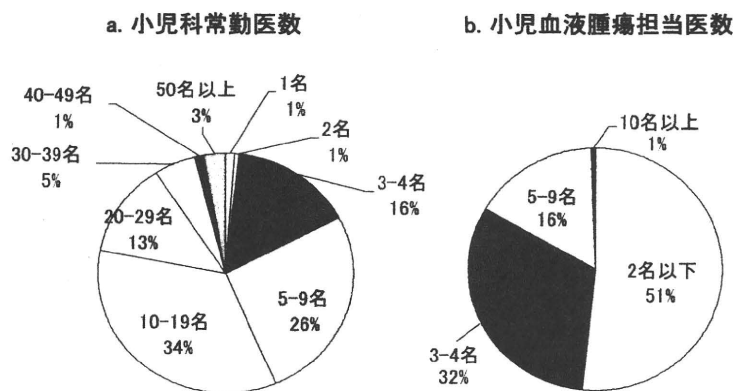


図2 医師数

表3 施設責任者もしくは実務担当者の学会入会・専門医取得状況

(施設数)	有	無
日本小児血液学会会員	185	1
日本小児がん学会会員	153	15
日本血液学会会員	156	14
小児科専門医	179	7
日本血液学会血液専門医	100	78

表4 放射線治療医・小児外科医・麻酔科医の有無

	常勤	非常勤	無し
放射線治療医	153 施設	19 施設	8 施設
小児外科医	134 施設	15 施設	37 施設
麻酔科医	183 施設	2 施設	1 施設

が自施設で可能な施設は136施設(73.1%)に留まっていた。

造血幹細胞移植のための設備と実施状況は、無菌室が159施設(85.5%)、全身放射線照射装置は145施設(87.0%)で設置されており、2005年度においては、111施設(59.7%)で自家移植、血縁移植、非血縁骨髄移植、臍帯血移植のいずれかが実施されていた(表5)。

患者支援設備・スタッフについては、145施設(78.0%)に院内学級が設置されていたが、患者支援の設備やスタッフは、26.9~46.2%に留まっていた(表6)。

IRBまたは倫理審査委員会の設置は、IRBは175施設(94.1%)に、倫理審査委員会は2施設を除くすべての施設に設置されていた。しかし、プロトコルの倫理審査実施については、常にと回答した施設は154施設(82.8%)に留まり、時に回答した施設が4施設認められた。また、小児血液腫瘍専任のデータマネージャー

2b). 医師のうち、施設研究責任者もしくは実務担当者の学会入会・専門医取得状況を調査したところ、いずれもが日本小児血液学会会員でない施設が1施設、いずれもが小児科専門医でない施設が7施設、いずれもが血液専門医でない施設が78施設であった(表3)。また、関連診療科として放射線治療医、小児外科医、麻酔医の有無について尋ねたところ、それぞれ8施設、37施設、1施設で常勤または非常勤医師いずれもが不在であった(表4)。

小児がんの診療分野としては、造血器腫瘍のほか、小児外科腫瘍が108施設(58.1%)、眼腫瘍が50施設(26.9%)、骨軟部腫瘍が80施設(43.0%)、脳腫瘍が88施設(47.3%)で診療されていた。MTX血中濃度測定

表5 2005年度造血幹細胞移植実施状況

	同種				移植の実施
	自家	血縁*	非血縁	臍帯血	
有	82施設	80施設	52施設	49施設	111施設
無	104施設	106施設	134施設	137施設	75施設

表6 患者支援設備・スタッフの有無

	院内学級	家族用宿泊施設	患者支援 ボランティアグループ	親の会	保育士・CLS	小児心理士
有	145施設	50施設	67施設	60施設	77施設	86施設
無	41施設	136施設	119施設	126施設	100施設	91施設

CLS : Child Life Specialist

表7 主要国の小児造血器腫瘍診療施設規模の比較

国名		日本	アメリカ 合衆国	ドイツ	フランス	イギリス
小児人口 (0～14歳) (統計年) ¹⁰⁾		1,752万人 (2005年)	6,076万人 (2004年)	1,204万人 (2004年)	1,116万人 (2003年)	1,089万人 (2004年)
施設数 (グループ, 調査年)		186 (JPLSG, 1997～2001) ²⁾	231 (COG, 2003～2005) ⁹⁾	92 (GPOH, 2002～2006) ⁷⁾	33 (SFCE, 2006) ⁸⁾	22 (MRC- CLWP, -) ⁶⁾
年間臨床試験登録数 (ただし, ドイツと イギリスは年間疾患 登録数) 別施設数	集計対象疾患	造血器腫瘍	造血器腫瘍 + 固形腫瘍	造血器腫瘍 + 固形腫瘍	造血器腫瘍 + 固形腫瘍	造血器腫瘍 + 固形腫瘍
	50～	0	9	9	8	22
	40～49	0	6	6	3	0
	30～39	0	16	6	8	0
	20～29	2	28	12	7	0
	10～19	11	61	19	5	0
5～9	64	68	11	1	0	
1～4	90	37	19	1	0	
<1	19	6	10	0	0	
年間登録数20例以上の施設 (JPLSG は10例以上) で占める登録数の割合		21%	58%	77%	94%	100%

JPLSG: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, COG: Children's Oncology Group, GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, SFCE: La Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent, MRC-CLWP: Medical Research Council-Childhood Leukemia Working Party

のいる施設はわずか10施設 (5.4%) であった。

考 察

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 参加施設の実態調査結果を報告した。わが国の小児造血器腫瘍診療施設のほとんどが JPLSG に参加していることから, 今回の調査結果は, わが国の小児血液腫瘍の診療の実態を表している。参加施設の多くが日本小児科学会専門医研修施設かつ日本血液学会専門医研修施設であることから, 教育機能のある施設で小児血液腫瘍の診療が行われているといえる一方で, 参加施設の過半数が, 少数の入院患者を2名以下の専門スタッフで診療している実態がうかがわれた。これは, 厚生労働省研究班で調査された5年間の小児白血病リンパ腫

の臨床研究登録数を調査した際に年間登録数が10例以上の施設はわずか16施設にすぎず, 過半数が年間登録数2例以下の施設であったことと合致する結果である²⁾。欧米では, 造血器腫瘍を始め, 稀少で濃厚な治療を要する小児がんの診療は, 主に大規模診療施設で治療されている。実際, イギリス⁶⁾, フランス⁷⁾, ドイツ⁸⁾, アメリカ⁹⁾では, それぞれ100%, 94%, 77%, 58%の患者が年間20例以上の小児がん登録数のある施設で診療されている (表7)。とりわけ, イギリスでは, 小児がん診療センターが22施設しかなく, 施設条件として4～5名のコンサルタントと血液分野と固形分野に精通したい医師がそれぞれ2名以上いる体制で年間80例以上の新患を診療することが推奨されている⁶⁾。一方, わが国では, 白血病リンパ腫の年間登録数が10

表8 JPLSG 参加施設一覧 2007.3.31 現在

CCLSG	JACLS	KYCCSG
国立病院機構北海道がんセンター 中通総合病院 新潟大学歯学総合病院 新潟県立がんセンター新潟病院 福島県立医科大学附属病院 日本大学医学部附属板橋病院 国立国際医療センター 静岡県立静岡がんセンター 静岡県立こども病院 愛知医科大学病院 金沢大学医学部附属病院 富山大学医学部附属病院 富山市民病院 金沢医科大学附属病院 滋賀医科大学附属病院 大阪医科大学 鳥取大学医学部附属病院 国立病院機構香川小児病院 徳島大学医学部附属病院 長崎大学医学部・歯学部附属病院 秋田大学医学部附属病院 市立秋田総合病院 大阪労災病院 鳥取県立中央病院 石川県立中央病院 高知赤十字病院 沖縄県立南部医療センター	大阪府立母子保健総合医療センター 近畿大学医学部附属病院 和歌山県立医科大学附属病院 兵庫医科大学附属病院 神戸大学医学部附属病院 兵庫県立こども病院 大阪市立大学医学部附属病院 中野こども病院 市立吹田市民病院 姫路赤十字病院 近畿大学医学部附属堺病院 川崎医科大学附属病院 岡山大学医学部・歯学部附属病院 国立病院機構岡山医療センター 岡山赤十字病院 岡山済生会総合病院 倉敷中央病院 広島大学医学部附属病院 広島赤十字・原爆病院 国立病院機構呉医療センター 香川大学医学部附属病院 高知大学医学部附属病院 高知医療センター 愛媛大学医学部附属病院 松山赤十字病院 愛媛県立中央病院 島根大学医学部附属病院 大分大学医学部附属病院 佐賀大学医学部附属病院 産業医科大学附属病院 北九州市立八幡病院 琉球大学医学部附属病院 京都大学医学部附属病院 国立病院機構京都医療センター 京都桂病院 神戸市立中央市民病院 西神戸医療センター 天理よろづ相談所病院 日本赤十字和歌山医療センター 滋賀県立小児保健医療センター 大津赤十字病院 島根県立中央病院 松江赤十字病院 福井大学医学部附属病院 市立岸和田市民病院 市立島田市民病院 財団法人田附興風会北野病院 国立病院機構舞鶴医療センター 京都第一赤十字病院 京都市立病院 明石市立市民病院 松下記念病院 社会保険神戸中央病院 京都府立医科大学附属病院 弘前大学医学部附属病院 青森県立中央病院 岩手医科大学附属病院 岩手県立北上病院 東北大学病院 山形大学医学部附属病院 いわき市立総合磐城共立病院 宮城県立こども病院	国立病院機構九州がんセンター 九州大学病院 大分県立病院 浜の町病院 福岡大学病院 久留米大学医学部附属病院 鹿児島市立病院 山口大学医学部附属病院 宮崎大学医学部附属病院 北九州市立医療センター 鹿児島大学病院 TCCSG 茨城県立こども病院 神奈川県立こども医療センター 熊本大学医学部附属病院 群馬大学医学部附属病院 慶應義塾大学病院 国立病院機構熊本医療センター 国立成育医療センター 埼玉医科大学病院 埼玉県立小児医療センター 東京慈恵会医科大学附属病院 自治医科大学附属病院 順天堂大学医学部附属順天堂病院 昭和大学藤が丘病院 信州大学医学部附属病院 聖マリアンナ医科大学附属病院 聖路加国際病院 千葉大学医学部附属病院 千葉県こども病院 帝京大学医学部附属病院 東海大学医学部附属病院 東京医科歯科大学附属病院 東京医科大学附属病院 東京大学医学部附属病院 東京女子医科大学東医療センター 東邦大学医療センター大森病院 獨協医科大学附属病院 都立清瀬小児病院 都立駒込病院 日本医科大学附属病院 山梨大学医学部附属病院 横浜市立大学医学部附属病院 東京大学医科学研究所 北里大学医学部附属病院 筑波大学附属病院 群馬県立小児医療センター 杏林大学医学部附属病院 長野県立こども病院 東京慈恵会医科大学柏病院 東京慈恵会医科大学附属第三病院 成田赤十字病院 松江市立病院 帝京大学ちば総合医療センター 東京歯科大学市川総合病院 足利赤十字病院 東邦大学医療センター大橋病院 埼玉医科大学総合医療センター 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 帝京大学医学部附属溝口病院 昭和大学病院 済生会横浜市南部病院 東京西徳洲会病院 防衛医科大学校附属病院
JACLS 旭川赤十字病院 札幌医科大学附属病院 北海道大学医学部附属病院 KKR 札幌医療センター 旭川医科大学附属病院 北海道立小児総合保健センター 市立函館病院 特定医療法人北楡会札幌北楡病院 浜松医科大学附属病院 聖隷浜松病院 豊橋市民病院 安城更生病院 藤田保健衛生大学附属病院 名古屋市立大学医学部附属病院 名古屋大学医学部附属病院 名古屋第一赤十字病院 名古屋第二赤十字病院 国立病院機構名古屋医療センター 一宮市立市民病院 小牧市民病院 岐阜大学医学部附属病院 岐阜市民病院 三重大学医学部附属病院 県西部浜松医療センター 岡崎市民病院 名鉄病院 名古屋市立東市民病院 奈良県立医科大学附属病院 関西医科大学附属枚方病院 大阪大学医学部附属病院 大阪市立総合医療センター 大阪赤十字病院 国立病院機構大阪医療センター 大阪府立急性期・総合医療センター		

例以上の施設において全体のわずか21.4%を診療しているに過ぎず²⁾、如何に小規模診療施設に依存した診療体制にあるかがわかる。さらに、参加施設の60%近い施設が同じスタッフで固形腫瘍の診療や移植医療も行っており、欧米ではすでに分業化が確立した診療分野を、わが国では少ないスタッフで手広く診療している実態が浮き彫りとなった。また、都道府県別では、2施設以下が27県あるものの、6~9施設が8道府県あり、3都府県では、参加施設数がそれぞれ、22, 17, 14と多い。年間900例足らずの小児造血器腫瘍の新規患者に対してこれら186施設で診療が行われているが、診療体制の格差が大きく、また、専門性の高い施設が限られている。専門医の育成のためには短期で十分な診療経験を持たせる必要があることから診療規模の大きな施設が求められる。とりわけ、大都市圏では、症例の集約化とそれを受け入れる施設の整備とマンパワーの確保(集約化)が必要である。一方、症例の少ない地方地域では、診療スタッフの確保が重要課題であるとともにセンター病院とサテライト病院の連携システムを構築して患者の利便性に配慮した診療システムの構築が望ましいと思われる。

施設責任者もしくは実務担当者自身が小児科専門医でない施設が7施設、血液専門医でない施設は78施設に及ぶ。小児造血器腫瘍の臨床試験を行うJPLSGの参加施設として医療の質の確保するためには、小児がん専門医制度がない現段階では、血液専門医の存在が小児血液疾患診療の質の担保の目安と考えられる。JPLSGでは、2年後を目途に参加施設基準に血液専門医がいることを加える予定である。

臨床試験の実施の条件としてプロトコルの倫理審査は必須であるが、未だプロトコルの倫理審査の完全実施率は82.8%に留まっていた。臨床研究に対する倫理的配慮の意識の一層の徹底が必要である。また、診療現場で臨床試験をサポートするスタッフを置いている施設はわずか10施設であり、今後、臨床研究の質の確保と医師の負担軽減のためには施設への支援の充実が必要であろう。さらに、多くの施設が同一スタッフで固形腫瘍の診療も行っていることから臨床研究基盤の共有化が効率的で、かつ施設負担の軽減に繋がるかもしれない。

小児造血器腫瘍の医療の質の確保には療養環境の整備も不可欠である。78%の施設に院内学級が設置され

ているものの、患者支援の設備やスタッフは、50%未満に留まっており、トータルケアの充実も求められる。

結 語

小児造血器腫瘍の診療は、固形腫瘍や造血幹細胞移植など欧米ではすでに分業化が確立した診療分野と合わせて少ないスタッフで診療が行われている実態が明らかとなった。施設間格差は未だ大きく、大都市圏での施設の集約化、地方施設の診療スタッフ確保、および専門医療の教育研修システムの構築が急がれる。また、このような状況下で臨床試験を円滑に行うには意識改革とともにスタッフの負担軽減に繋がる支援体制の強化が必要と思われた。

謝辞 調査にご協力いただいたJPLSG参加施設(表8)の方々に深謝します。なお、本論文の内容は第110回日本小児科学会学術集会(京都)にて発表した。また、本研究は、厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」の一部として行われた。

文 献

- 1) 堀部敬三, 瀧本哲也. 小児白血病・治療の現況 造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向 臨床編 VII. 特論. 日本臨床 2007; 65 増刊号1: 695—700.
- 2) 堀部敬三. 多施設共同研究の基盤整備について. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2004; 17: 42—46.
- 3) 石井榮一. 乳児白血病の発症機序とその治療 造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向 臨床編 VII. 特論. 日本臨床 2007; 65 増刊号1: 686—694.
- 4) Tsukimoto I, Tawa A, Hanada R, et al. Excellent Outcome of Risk Stratified Treatment for Childhood Acute Myeloid Leukemia-AML 99 Trial. For the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. Blood. 2005; 106: 261a #889.
- 5) 堀部敬三. 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」平成18年度総括・分担研究報告書. 2007: 1—8.
- 6) OB Eden (MRC-CLWP) 私信.
- 7) Ursula Creutzig (GPOH) 私信.
- 8) Helda Castro, Andre Baruchel (SFCE) 私信.
- 9) Archie Bleyer (COG) 私信.
- 10) 総務省統計局「世界の統計2008」第2章人口2-6 男女, 年齢5歳階級別人口, <http://www.stat.go.jp/data/sekai/zuhyou/0206.xls>.

The Realities of the Medical System for Pediatric Hematologic Malignancies in Japan

Keizo Horibe¹⁾⁵⁾, Masahiro Tsuchida²⁾⁵⁾, Masahito Tsurusawa³⁾⁵⁾ and Tatsutoshi Nakahata⁴⁾⁵⁾¹⁾National Hospital Organization Nagoya Medical Center Clinical Research Center²⁾Ibaragi Children's Hospital³⁾Department of Pediatrics, Aichi Medical University⁴⁾Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine⁵⁾Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

Gathering all of the pediatric leukemia groups in Japan, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) was organized to undertake high quality clinical trials to establish the standard therapy for pediatric hematologic malignancies in 2003. In this study, the realities of the medical system for pediatric hematologic malignancies in Japan were revealed by the questionnaire to the hospitals participating in JPLSG. Replies were obtained from all 186 hospitals and were analyzed. There were 96 hospitals with less than 3 staff, 78 hospitals with no staff on the hematologic board, 108 and 111 hospitals with clinical service for solid tumors and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), respectively. A clinical research coordinator working for pediatric malignancies was found only in 10 hospitals. The study revealed that clinical services for hematologic malignancies, solid tumors and HSCT were all provided by the small number of staff, and that the service quality varied among the hospitals. In conclusion, intensified service systems in metropolitan areas, the securing of staff in local areas, and on education system for raising specialists will be needed in the near future. Supporting system for local staff to relieve the burden will be also required to carry out high quality clinical trials.

From the Department of Pediatric Oncology and Biostatistics and Epidemiology Unit, Institut Gustave-Roussy, Villejuif; Univ Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre; Department of Pathology, Centre Hospitalier Universitaire Toulouse, Hôpital Purpan, L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U563, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Toulouse, France; Department of Pediatrics, University Hospital, Padova, Italy; Department of Pediatrics, Addenbrookes Hospital, Cambridge, United Kingdom; Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Aichi, Japan; Department of Bone Marrow Transplantation, Children Oncology and Hematology, Medical University, Wrocław, Poland; Department of Paediatric Haematology and Oncology, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; Department of Pediatric Oncology, Emma Kinderziekenhuis, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; Department of Paediatric Haematology/Oncology, University Hospital, Leuven, Belgium; Department of Pediatrics, Göteborg University, Göteborg, Sweden; and Non-Hodgkin's Lymphoma-Berlin-Frankfurt-Muenster Study Centre, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany.

Submitted May 30, 2008; accepted September 19, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on January 12, 2009.

Supported by the Association Cent pour Sang la Vie and by the Institut Gustave-Roussy, France, the Forschungsinstitut Station Feiper and the Berlin-Frankfurt-Muenster Study Centre, Giessen, Germany; the Associazione Italiana Contro le Leucemie and the Fondazione Città della Speranza, Padova, Italy; and the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Presented in part at the 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 9-12, 2006, Orlando, FL, and the 39th Annual Meeting of the International Society of Pediatric Oncology, October 30-November 3, 2007, Mumbai, India.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on jco.org.

Corresponding author: Laurence Brugieres, MD, Department of Pediatric Oncology, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France; e-mail: brugiere@igr.fr.

© 2009 by American Society of Clinical Oncology.

0732-183X/09/2706-897-\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.18.1487

Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group

Laurence Brugieres, Marie-Cécile Le Deley, Angelo Rosolen, Denise Williams, Keizo Horibe, Grazyna Wrobel, Georg Mann, Jozsef Zsiros, Anne Uytbroeck, Ildiko Marky, Laurence Lamant, and Alfred Reiter

ABSTRACT

Purpose

To compare the efficacy and safety of two methotrexate doses and administration schedules in children with anaplastic large-cell lymphoma (ALCL).

Patients and Methods

This randomized trial for children with ALCL was based on the Non-Hodgkin's Lymphoma-Berlin-Frankfurt-Muenster 90 (NHL-BFM90) study protocol and compared six courses of methotrexate 1 g/m² over 24 hours and an intrathecal injection (IT) followed by folinic acid rescue at 42 hours (MTX1 arm) with six courses of methotrexate 3 g/m² over 3 hours followed by folinic acid rescue at 24 hours without IT (MTX3 arm). This trial involved most European pediatric/lymphoma study groups and a Japanese group.

Results

Overall, 352 patients (96% ALK positive) were recruited between 1999 and 2005; 175 were randomly assigned to the MTX1 arm, and 177 were assigned to the MTX3 arm. Ninety-two percent of patients received protocol treatment. Median follow-up time is 3.7 years. Event-free survival (EFS) curves were superimposed with 2-year EFS rates (73.6% and 74.5% in the MTX1 and MTX3 arms, respectively; hazard ratio = 0.98; 91.76% CI, 0.69 to 1.38). Two-year overall survival rates were 90.1% and 94.9% in MTX1 and MTX3, respectively. Only two CNS relapses occurred (both in the MTX1 arm). Toxicity was assessed after 2,050 courses and included grade 4 hematologic toxicity after 79% and 64% of MTX1 and MTX3 courses, respectively ($P < .0001$); infection after 50% and 32% of courses, respectively ($P < .0001$); and grade 3 to 4 stomatitis after 21% and 6% of courses, respectively ($P < .0001$).

Conclusion

The results of the NHL-BFM90 study were reproduced in this large international trial. The methotrexate schedule of the NHL-BFM90 protocol including IT therapy can be safely replaced by a less toxic schedule of methotrexate 3 g/m² in a 3-hour infusion without IT therapy.

J Clin Oncol 27:897-903. © 2009 by American Society of Clinical Oncology

Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) is a rare disease in children.¹ Most European pediatric groups recommend a treatment with short-pulse chemotherapy based on high-dose methotrexate, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and corticosteroids,²⁻⁵ whereas in North America, ALCL patients receive prolonged repeated pulse chemotherapy without high-dose methotrexate.⁶ The 2-year relapse rate is approximately 30% with most of these regimens.²⁻¹⁰ Although the CNS relapse rate is low in previous series of pediatric ALCL, most groups still recommend CNS prophylaxis based on high-dose methotrexate and/or an intrathecal (IT) injection of chemotherapy.^{2-6,10} However, the im-

port of the dose and mode of administration of methotrexate on the risk of systemic and CNS relapses in ALCL patients is unclear.

The Non-Hodgkin's Lymphoma-Berlin-Frankfurt-Muenster 90 (NHL-BFM90) protocol⁴ is one of the most attractive treatments in ALCL as a result of the good results obtained in terms of event-free survival (EFS; 5-year EFS, 76%; 95% CI, 67% to 85%) and the lower cumulative doses of drugs, such as alkylating agents, etoposide, and anthracyclines, known to be associated with a risk of long-term toxicity compared with other pediatric and adult protocols. In this protocol, methotrexate was administered at a dose of 0.5 g/m² in a 24-hour infusion with IT,^{3,4} whereas in studies by other pediatric groups such as in France or the United Kingdom,