

201024252A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、  
早期診断法の確立に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金子英雄

平成 23 (2011) 年 3 月



# 目 次

## I. 総括研究報告

- Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究  
研究代表者 金子英雄（岐阜大学）…………… 1
- （資料）Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の診断指針  
Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の全国二次  
アンケート調査用紙

## II. 分担研究報告

1. Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の一次調査  
内田 靖（国立病院機構長良医療センター）…………… 15
2. Bloom 症候群の二次アンケート調査の解析  
金子英雄（岐阜大学大学院医学系研究科）…………… 19
3. 本邦 Bloom 症候群における BLM 遺伝子変異の解析  
深尾敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科）…………… 21
4. Bloom 症候群における T 細胞機能評価のための基礎的検討；T 細胞分化  
障害を認める多様な原発性免疫不全症候群における T 細胞多様性解析  
谷内江昭宏（金沢大学医薬保健研究域医学系小児科）…………… 25
5. Bloom 症候群における BLM タンパクの検出  
清河信敬（国立成育医療研究センター）…………… 27
6. Rothmund-Thomson 症候群の診断指針の作製  
滝田順子（東京大学医学部附属病院）…………… 31
7. Bloom 症候群の診断指針の作製  
金子英雄（岐阜大学大学院医学系研究科）…………… 35

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 39

## IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 43

# I. 厚生労働省科学研究費補助金総括研究報告書

Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立  
に関する研究

研究代表者 金子英雄 (岐阜大学)

(資料)

Bloom 症候群の診断指針  
Rothmund-Thomson 症候群の診断指針  
二次アンケート調査票

## 総括研究報告書

Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究

研究代表者 金子 英雄

岐阜大学大学院医学系研究科・医学部地域医療医学センター 教授

### 研究要旨

Bloom症候群、Rothmund-Thomson症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする。特に際だった特徴は、高率に癌腫を合併することである。本研究班において、全国アンケート調査を行い、両症候群の患者数の把握を行った。Bloom症候群の確定例は9例であったが、そのうち、8例は、本研究班で、把握されていた症例であり、十分な日本症例の把握ができていたと考えられた。Rothmund-Thomson症候群は確定例が、9例、疑い例が11例であり、日本での実態が初めて明らかになった。Bloom症候群のスクリーニング法として、姉妹染色分体の組み換えを検出する方法を確立した。さらに、比較的commonなBLM遺伝子変異を簡便に検出する方法を確立した。また、Bloom症候群、Rothmund-Thomson症候群における免疫不全についての基礎的な解析を行った。以上の成果をふまえて、Bloom症候群、Rothmund-Thomson症候群の診断指針を作成することができた。

### 分担研究者

深尾 敏幸	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学 教授
谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授
清河 信敬	国立成育医療センター研究所小児血液・腫瘍研究部 部長
内田 靖	独立行政法人国立病院機構長良医療センター 部長
滝田 順子	東京大学医学部附属病院無菌治療部 講師
研究協力者	
近藤 直実	岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
松井 永子	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
寺本 貴英	岐阜大学医学部附属病院小児科 講師
折居 建治	岐阜大学医学部附属院NICU 准教授
大西 秀典	岐阜大学医学部附属病院小児科 助教

### A. 研究目的

Bloom 症候群は、生下時からの小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。さらに際立った特徴は、高率に癌腫が合併することである。国外での報告では、20歳代までに約1/3のBloom症候群がなんらかの癌腫を発症している。また、複数の癌腫を合併することもしられており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。一方、Rothmund-Thomson症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、多形皮膚萎縮症を特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。同様に高率に癌腫(特に、骨肉腫、皮膚扁平上皮癌)を合併する。

病因遺伝子はDNAの複製・修復に関与するDNAヘリカーゼファミリーのBLM遺伝子とRECQL4遺伝子である。Bloom症候群診断には姉妹染色分体の組み換え sister

chromatid exchange (SCE)の増加が参考となる。しかし、SCE は保険収載されておらず、精度の高い SCE の検査と、簡便な診断法、診断指針の作成が求められている。

本研究の目的は、Bloom 症候群とその類縁疾患である Rothmund-Thomson 症候群の、本邦における実態を明らかにし、その QOL 向上に寄与することを目的とする。

## B. 研究方法

一次アンケートは、今までに当該施設において Bloom 症候群または Rothmund-Thomson 症候群の確定例または、疑い例を診療したことがあるかについて、質問した。送付先は、全国の小児科専門医研修施設 515 病院、皮膚科専門医研修施設 500 病院、がん診療拠点病院 377 病院に対して、アンケート調査を行った。

Bloom 症候群に特徴的に認められる姉妹染色分体の組み換え (SCE) 頻度を検出するため、末梢血単核球に PHA を加え 24 時間培養し、Br dU を  $2\mu\text{g/ml}$  または、 $10\mu\text{g/ml}$  添加し、さらに 48 時間培養した。アクリジンを加え染色した後、50 細胞の SCE をカウントした。

さらに、Bloom 症候群を簡便に診断するため末梢血を抗体で染色後フローサイトメーターを用いて、細胞内 BLM タンパクが検出できるか検討した。比較的、頻度の高い BLM 遺伝子変異を検出するため、PCR で増幅後制限酵素 HinfI 切断し、電気泳動パターンを解析した。

Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群では、免疫機能に障害が認められるが、免疫細胞のどの分化段階で、障害が生じているかを明らかにするため T 細胞のレポート

アーを解析するための方法を確立した。

以上の結果と過去の報告をふまえて、Bloom 症候群の診断指針ならびに Rothmund-Thomson 症候群の診断指針を作成した。

## (倫理面への配慮)

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」、遺伝子変異解析に関しては、「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」として、岐阜大学医学研究等倫理委員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) 全国アンケート調査

小児科専門医研修施設の 83%、皮膚科専門医研修施設の 70%、がん診療拠点病院の 38%から回答を得た。Bloom 症候群は確定例が 9 例、疑い例 3 例であった。疑い例も含めた 12 例のうち、9 例が小児科からの回答であった。Rothmund-Thomson 症候群は確定例が、9 例、疑い例が 11 例であり、Bloom 症候群に比較して、確定診断までにいたっている症例が少なかった。Rothmund-Thomson 症候群の確定例 9 例のうち、8 例が皮膚科からの回答であり、フォローされている診療科が Bloom 症候群とは異なる傾向にあった。Bloom 症候群の確定例 9 例のうち 8 例が、本研究班に相談がなされており、十分にこの研究班として把握でき

ていることがわかった。

## 2) 姉妹染色分体の組み換え (SCE) の検出方法の確立

末梢血単核球に PHA を添加し、24 時間後に BrdU を加え、48 時間取り込ませたのち、50 細胞において、SCE を計測した。2  $\mu$  g/ml の BrdU の添加の場合、健常人では組み換え頻度が 1 細胞あたり 1 から 2 だったのに対して Bloom 症候群患者では、75.8 であり、明らかに上昇していた。Bloom 症候群の患者スクリーニングとして、有用と考えられた (図 1)。また、Bloom 症候群と鑑別を要する疾患の場合、細胞増殖が誘導されない場合があるが、その場合も PHA のかわりに PWM を用いるなどして分裂像をえることができた。

## 3) Bloom 症候群の迅速診断法の検討

健常人白血球の BLM タンパクの発現をフローサイトメトリーによって検討した。健常人で BLM タンパクが検出できる可能性が示唆された。現在、さらに、種々の固定法や異なる種類の抗 BLM 抗体を用いて、より感度の高い検出法の確立のため、検討を行っている。BLM 遺伝子は cDNA の全長が 4437bp あり、その全長の変異解析には、比較的時間を要する。そこで、日本人に相対的に頻度の高い症例の、変異を PCR で増幅後、制限酵素サイトの有無により、判定する簡便な方法を確立した (図 1)。

## 4) Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の免疫能の解析

Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群における免疫機能を解析するため、フロー

サイトメーター法による TCR V $\beta$  repertoire の基礎的検討を行った。正常対照においては、CDR3 サイズはほぼ 5-6 の間に分布していたが、Omenn 症候群や DiGeorge 症候群では CDR3 サイズは顕著に低下し、ほとんど 4 以下の低値を示した。一方、X-SCID ではごく一部の V $\beta$  repertoire でのみ CDR3 サイズの異常低値が認められた。

TCR 構造解析により、胸腺レベルでの T 細胞分化障害が敏感に検出されることが示された。さらに、このような TCR 構造の異常は、Omenn 症候群のような「分化障害 + 異常クローンの選択的増加」をも評価することが可能であった。これらの結果から、Bloom 症候群において予想される進行性 T 細胞多様性制限を評価する指標として、TCR 構造解析が有用であることが示唆された。

## 5) Bloom 症候群の診断指針の作成

以上の結果と過去の報告を参考にして、診断指針を作成した (図 2)。以下の 4 つの大症状、日光過敏性紅斑、生下時からの均整のとれた小柄な体型、免疫不全症、発癌の既往のうち、3 つ以上の存在、または、大症状が 2 つ存在し、性腺機能低下などの、参考症状 5 つのうち、1 つ以上が存在する場合に、Bloom 症候群疑い症例とする。疑い症例に関しては、SCE の頻度を解析する。SCE の頻度が亢進していれば、Bloom 症候群暫定症例とする。次に、BLM 遺伝子の解析を行う。BLM 遺伝子変異が、検出された場合 Bloom 症候群確定例とする。SCE の亢進がみられない場合も、他の疾患が否定された場合は、遺伝子解析を行い、遺伝子診断を行う。



## 6) Rothmund-Thomson 症候群の診断指針の作成

Rothmund-Thomson 症候群に関して、これまでに確定診断法は確立されていない。主な臨床症状は、1) 多形皮膚萎縮症(前駆症状は難治性非典型的湿疹)、2) 低身長、3)骨格異常、4)日光過敏症、5)若年性白内障、6)毛髪異常と多彩であり、特異的なものはなく、また疾患特異的な検査所見もない。原因遺伝子の一つとして RECQL4 遺伝子が同定されているので、遺伝子検査は有用と考えられるが陽性率は 70%程度である。従って、現時点では複数の臨床症状の組み合わせにより診断基準を定める必要がある。Wang と Plon らは、乳児期に発症する難治性非典型的湿疹に加えて、毛髪異常、低身長、骨格異常、白内障、爪の異常、角化症のいずれか 2 つが見られれば、Rothmund-Thomson 症候群疑いと定義している。この提唱を参考に Rothmund-Thomson 症候群診断指針を作成した(図 2)。

多形皮膚萎縮症(前駆症状は難治性非典型的湿疹)に加えて、典型的臨床症状が 2 つ以上みられれば、Rothmund-Thomson 症候群疑いとする。さらに家族歴あり、なしに分類し、ありの場合、RECQL4 遺伝子検査を行う。また家族歴なしの場合、皮膚生検による多形皮膚萎縮所見の確認、もしくは皮膚線維芽細胞、リンパ球の FISH 解析による染色体異常の確認を行い、いずれかの異常所見が得られれば RECQL4 遺伝子検査を行う。遺伝子検査で異常がみられない場合でも暫定診断とし、確定診断例と同様に定期検査による悪性腫瘍のスクリーニングを行うことを推奨する。また暫定診断例に関して、同意が得られたものに関しては新たな

候補遺伝子の解析を進める。

## D. 考察

本研究班の目的は、Bloom 症候群とその類縁疾患である Rothmund-Thomson 症候群の日本における、実態を明らかにし、診断指針の作成を行うことである。計画した研究をほぼ実施することができた。また、患者さんとの窓口として、患者会の創設もすすめているが、おおよその枠組みをつくることができた。現在さらに、詳細な二次調査を実施中であり、診断指針に適宜反映させていく予定である。Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の、生命予後を左右するのは、悪性腫瘍の合併である。本診断指針を一般の小児科医、皮膚科医、内科医等に、広く知ってもらうことで、早期に診断される症例が増え、生命予後の改善につながると考えられる。今後も、本疾患の QOL の向上のために、さらに、研究を続けていきたい。

## E. 結論

平成 22 年度難治性疾患克服研究事業、研究症例分野の「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」班にて、Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の患者数の把握を行い、研究班で得られた SCE 検査法の確立、免疫機能の解析などの成果を加味して、Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の診断指針の作成を行うことができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kaneko H, Fukao T, Kasahara K, Yamada T, Kondo N. Augmented cell death with Bloom syndrome helicase deficiency. submitted

2. Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, Matsui E, Kondo N. Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction for children in cow' s milk allergy: Comparison with previous reported protocols. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* in press.
3. Matsui E, Shinoda S, Fukutomi O, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Relationship between the benefits of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, and gene polymorphisms in children with bronchial asthma. *Experimental and therapeutic medicine* 1: 977-982, (2010)
4. Kondo N, Matsui E, Nishimura A, Kaneko H. Pharmacogenetics of asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* Jan;2(1):14-9, (2010)
5. Ozeki M, Funato M, Teramoto T, Ohe N, Asano T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Reversible cerebrospinal fluid edema and porencephalic cyst, a rare complication of ventricular catheter. *J Clin Neurosci.* 17:658-61, (2010)
6. Ozeki M, Kunishima S, Kasahara K, Funato M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. A family having type 2B von Willebrand disease with an R1306W mutation: Severe thrombocytopenia leads to the normalization of high molecular weight multimers. *Thromb Res.* 2010 Feb;125(2):e17-22. Epub 2009 Sep 8. Erratum in: *Thromb Res.* 126:360. (2010)
7. Ozeki M, Kunishima S, Kasahara K, Funato M, Teramoto T, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. A family having type 2B von Willebrand disease with an R1306W mutation: Severe thrombocytopenia leads to the normalization of high molecular weight multimers. *Thromb Res.* 125:e17-22. (2010)
8. Thümmler S, Dupont D, Acquaviva C, Fukao T, de Ricaud D. Different Clinical Presentation in Siblings with Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase Deficiency and Identification of Two Novel Mutations. *Tohoku J Exp Med* 220:27-31, 2010
9. Fukao T, Zhang G, Matsuo N, Kondo N: CpG islands around exon 1 in Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) gene were hypomethylated even in human and mouse hepatic tissues where SCOT gene expression was completely suppressed. *Molecular Medicine Reports* 3:355-359, 2010
10. Fukao T, Nguyen HT, Nguyen NT, Vu DC, Can NTB, Pham ATV, Nguyen KN, Kobayashi H, Hasegawa Y, Bui TH, Niezen-Koning KE, Wanders RJA, de Koning T, Nguyen LT, Yamaguchi S, Kondo N. A common mutation, R208X, identified in Vietnamese patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency *Mol Genet Metab* 100:37-41, 2010
11. Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T, Takayanagi M, Yamaguchi S, Kondo N: A novel mutation (c.951C>T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial



- acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab* 100:339-344, 2010
12. Fukao T, Ishii T, Amano N, Kursula P, Takayanagi M, Murase K, Sakaguchi N, Kondo N, Hasegawa T. A neonatal onset succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c. 658-666dupAACGTGATT p. N220\_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis* 33:636, 2010
  13. Hasan NM, Longacre MJ, Seed-Ahmed M, Kendrick MA, Gu H, Ostenson CG, Fukao T, Macdonald MJ. Lower Succinyl-CoA:3-ketoacid-CoA Transferase (SCOT) and ATP Citrate Lyase In Pancreatic Islets of A Rat Model of Type 2 Diabetes: Knockdown of SCOT Inhibits Insulin Release In Rat Insulinoma Cells. *Arch Biochem Biophys.* 499(1-2):62-68, 2010
  14. Hori T, Fukao T, Kobayashi H, Teramoto T, Takayanagi M, Hasegawa Y, Yasuno T, Yamaguchi S, Kondo N. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: The time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 221:191-195, 2010
  15. Shimizu M, Yokoyama T, Wada T, Yachie A. Bicipital synovial cyst in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis *J Pediatr.* 2010;157:168.
  16. Toga A, Wada T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, Tone Y, Toma T, Kurokawa T, Yanagisawa R, Tamura K, Nishida N, Taneichi H, Kanegane H, Yachie A. Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-infected CD8+ T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Diseases* 2010; 201:1923-32.
  17. Seki, M., Kimura, H., Mori, A., Shimada, A., Yamada, Y., Maruyama, K., Hayashi, Y., Agematsu, K., Morio, T., Yachie, A., Kato, M. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr. Intl* 2010; 52: e196-e199
  18. Shimizu M, Kitagawa K., Nishio S, Yokoyama T, Furuichi K., Ohta K., Wada T., Yachie A. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation by lymphocytapheresis and rituximab. *Transplant Intl.* 2010; 23: e53-5.
  19. Wada T, Tone Y, Shibata F, Toma T, Yachie A. Delayed Wound Healing in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *J Pediatr.* 2010 [Epub ahead of print].
  20. Shimizu M., Yokoyama T. Yamada K., Kaneda H., Wada H., Wada T, Toma T, Ohta K., Kasahara Y, Yachie A. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology* 2010;49:1645-53.
  21. Shimizu M, Tone Y, Toga A, Yokoyama T, Wada T, Toma T, Yachie A.

- Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever? *Rheumatology* 2010; 49: 2221-3.
22. Wada T, Mase S, Shibata F, Shimizu M, Toma T, Yachie A. Differential resistance to antiviral drugs in an immunocompromised patient with cytomegalovirus encephalitis. *J Clin Virol* 2010; 49: 223-4.
23. Radhakrishnan N, Yadav SP, Sachdeva A, Pruthi PK, Sawhney S, Piplani T, Wada T, Yachie A. Human Heme Oxygenase-1 Deficiency Presenting With Hemolysis, Nephritis, and Asplenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 [Epub ahead of print]
24. Tsunoda S, Yachie A, Wakasugi H, Matsushita K, Yamaguchi Y, Kawano M. A case of IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: dramatic perturbations of the CD8-positive T-cell repertoire in peripheral blood. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:520-3.
25. Yoshida Y, Nakada M, Sugimoto N, Harada T, Hayashi Y, Kita D, Uchiyama N, Hayashi Y, Yachie A, Takuwa Y, Hamada J. Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with patient survival. *Int J Cancer*. 2010; 126: 2341-52.
26. Ikawa Y, Sugimoto N, Koizumi S, Yachie A, Saikawa Y. Dense methylation of types 1 and 2 regulatory regions of the CD10 gene promoter in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL/AF4 fusion gene. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 4-10.
27. Inamura M, Kawabata K, Takayama K, Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient Generation of Hepatoblasts From Human ES Cells and iPS Cells by Transient Overexpression of Homeobox Gene HEX. *Mol Ther*. 2010 Nov 23. [Epub ahead of print] (in press)
28. Miyagawa Y, Okita H, Hiroshima M, Sakamoto R, Kobayashi M, Nakajima H, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata JI, Umezawa A, Kiyokawa N. A Microfabricated Scaffold Induces the Spheroid Formation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Progenitor Cells and Promotes Efficient Adipogenic Differentiation. *Tissue Eng Part A*. 2010 Oct 22. [Epub ahead of print] (in press)
29. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Makino H, Fukawatase Y, Chikazawa E, Takahashi Y, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A. Defining hypo-methylated regions of stem cell-specific promoters in human iPS cells derived from extra-embryonic amnions and lung fibroblasts. *PLoS One*. 2010 Sep 27;5(9):e13017.
30. Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Iijima K, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Nakagawa A, Kiyokawa N, Sato T, Fujimoto J. Neuroblastoma cells can be classified according to glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Oncol*. 2010 Nov;37(5):1279-88.

31. Sasaki N, Hirano T, Kobayashi K, Toyoda M, Miyakawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nishihara S. Chemical inhibition of sulfation accelerates neural differentiation of mouse embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Oct 22;401(3):480-6.
32. Hirose K, Inukai T, Kikuchi J, Furukawa Y, Ikawa T, Kawamoto H, Oram SH, Göttgens B, Kiyokawa N, Miyagawa Y, Okita H, Akahane K, Zhang X, Kuroda I, Honna H, Kagami K, Goi K, Kurosawa H, Look AT, Matsui H, Inaba T, Sugita K. Aberrant induction of LMO2 by the E2A-HLF chimeric transcription factor and its implication in leukemogenesis of B-precursor ALL with t(17;19). *Blood.* 2010 Aug 12;116(6):962-70.
33. Onda K, Iijima K, Katagiri YU, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. Differential effects of BAFF on B cell precursor acute lymphoblastic leukemia and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):808-19.
34. Akahane K, Inukai T, Inaba T, Kurosawa H, Look AT, Kiyokawa N, Fujimoto J, Goto H, Endo M, Zhang X, Hirose K, Kuroda I, Honna H, Kagami K, Goi K, Nakazawa S, Sugita K. Specific induction of CD33 expression by E2A-HLF: the first evidence for aberrant myeloid antigen expression in ALL by a fusion transcription factor. *Leukemia.* 2010 Apr;24(4):865-9.
35. Uchida Y, Morita H, Adachi S, Asano T, Taga T, Kondo N. Bacterial meningitis and septicemia of neonate due to *Lactococcus lactis*. *Pediatrics International* in press
36. Adachi S, Sakaguchi H, Kuwahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N. High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin-resistant Kawasaki disease. *Tohoku J Exp Med,* 220 285-290 (2010)
37. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Science* (in press)
38. Ohki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Ohkubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* (in press).
39. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koefler HP, Ogawa S. A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia* 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]
40. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev.* 2010 Aug 19.
41. Minobe K, Ono R, Matsumine A, Shibata-Minoshima F, Izawa K, Oki T, Kitaura J, Iino T, Takita J, Iwamoto S, Hori H, Komada Y, Uchida A, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Expression of



- ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. *Int J Oncol.* 37:569-581, 2010.
42. Okazaki K, Unemoto J, Kondo M, Kusaka T, Kozawa K, Yoshizumi M, Shimada A, Takita J, Kaneko T, Hama T, Kimura H. Sustained cytokinemia and chemokineemia concomitant with juvenile myelomonocytic leukemia in an infant with Noonan syndrome. *Leuk Res.* 34:e226-228, 2010.
43. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R, Takita J (Collaborator 83); Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia.* 24:383-396, 2010.
44. Tumurkhuu M, Saitoh M, Sato A, Takahashi K, Mimaki M, Takita J, Takeshita K, Hama T, Oka A, Mizuguchi M. Comprehensive genetic analysis of overlapping syndromes of RAS/RAF/MEK/ERK pathway. *Pediatr Int.* 52:557-562, 2010.
45. Okamoto T, Koh K, Takita J, Ida K. Voriconazole-micafungin combination therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 52:137-141, 2010.

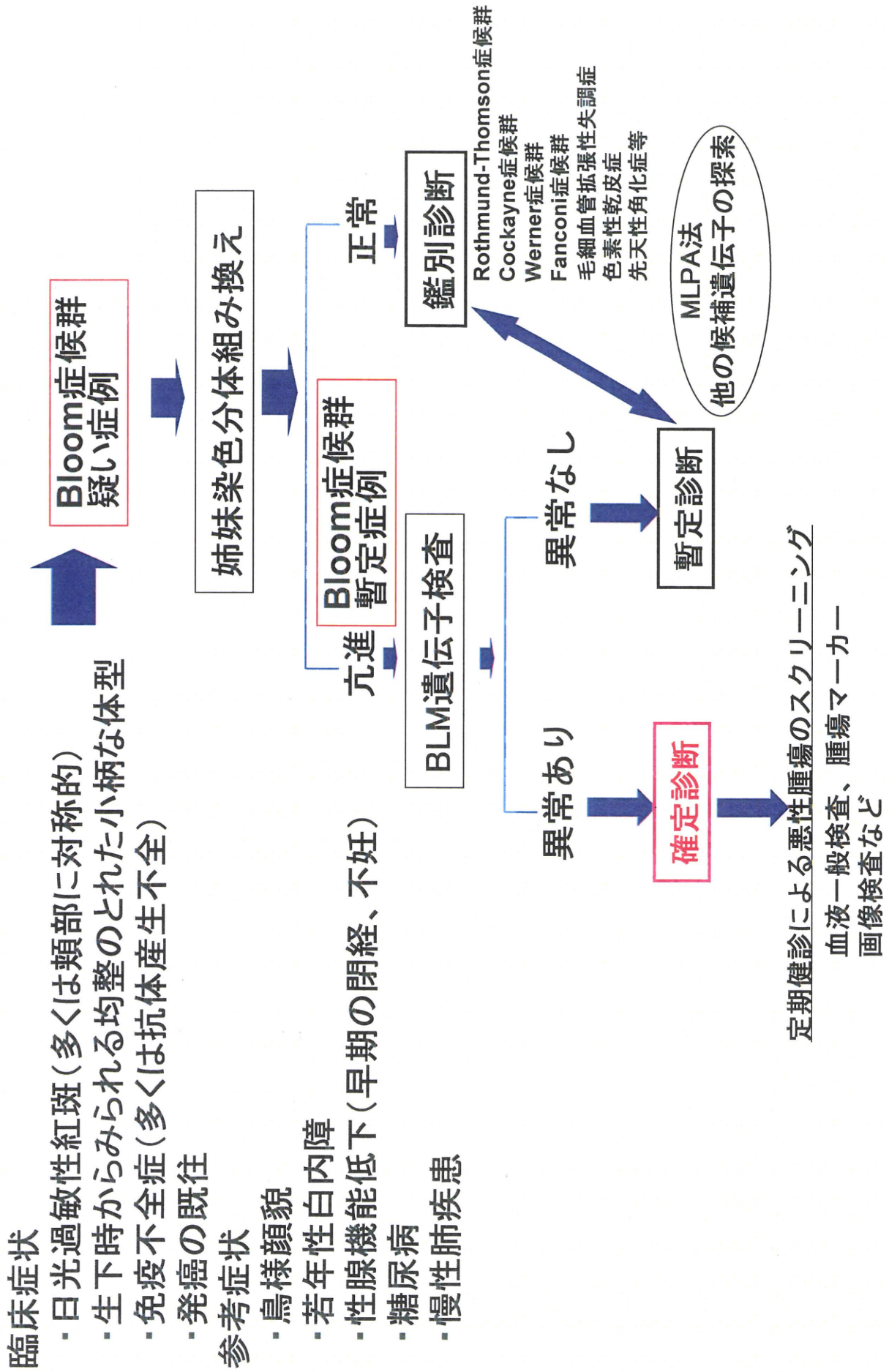
## 2. 学会発表

1. 金子英雄、深尾敏幸、谷内江昭宏、清河信敬、滝田順子、内田靖、近藤直実 Bloom 症候群の実態調査と診断指針の策定の試み 第4回日本免疫不全症研究会 福岡 2011年 1月
2. Kaneko H, Morita H, Ohnishi H, Kato Z, Matsui E, Kondo N. Expression and purification of recombinant soybean protein P34 and its clinical application. The 8th Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology November Singapore, 2010
3. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Kaneko H, Kondo N. Case reports of atypical periodic autoinflammatory syndrome associated with MEFV exon3 and NLRP3 exon5 gene mutations in Japanese children. The 8th Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology. November, Singapore, 2010
4. Kaneko H, Suzuki H, Kondo N. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. 14th International Congress of Immunology. August, Kobe, Japan, 2010.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

# Bloom症候群診断指針



# Rothmund-Thomson症候群診断指針

## 臨床症状\*

\* 多形皮膚萎縮症+他症状2つ以上で疑い

多形皮膚萎縮症<sup>注1</sup>

低身長

骨格異常<sup>注2</sup>

日光過敏症

毛髪異常<sup>注3</sup>

若年性白内障

乳児期の難治性下痢

爪異常

その他

毛細血管拡張症、色素沈着  
成長遅延、性腺機能低下  
角化異常

<sup>注1</sup> 必発症状、初発症状は非典型的な湿疹

<sup>注2</sup> 歯牙低形成、骨密度低下を含む

<sup>注3</sup> Sparse hair, eyelashes, and/or eyebrows

## 鑑別診断

Bloom症候群  
Cockayne症候群  
Werner症候群  
Fanconi症候群  
Baller-Gerold症候群  
毛細血管拡張性失調症  
色素性乾皮症  
先天性角化症

異常なし

皮膚生検  
皮膚線維芽細胞  
またはリンパ球の  
FISH検査  
(8番染色体の異常)

異常あり

RECQL4遺伝子検査

異常あり

確定診断

異常なし

暫定診断

候補遺伝子の同定  
次世代シーケンサー  
(東京大学小児科)

定期健診による悪性腫瘍のスクリーニング

血液一般検査、腫瘍マーカー  
画像検査など



## 二次アンケート 1

Bloom症候群・Rothmund-Thomson症候群に関する二次調査票 1

### 施設・記載者情報

貴施設名		診療科	科
電話番号		FAX	
記載者氏名	先生	E-mail	

### 症例情報 どちらかに○をつけて下さい。Bloom症候群またはRothmund-Thomson症候群

症例イニシャル(名、姓)		性別	
生年月日	西暦 年 月	1.男	2.女
家族歴(家族内の発症)	あり(兄、妹など)	なし	
血族結婚	あり	なし	
初発症状 (日光過敏性紅斑など)・その時の年齢			歳
染色体異常	あり 内容( )	なし	姉妹染色体分体交換(SCE)の上昇 あり なし (検査機関)
遺伝子異常	BLM・RecQL4 遺伝子変異	あり	なし 遺伝子解析した機関
遺伝子変異の内容			

### 発症時(初診時) data

白血球	リンパ球分画		免疫グロブリン・補体	
白血球数	/ $\mu$ l	T細胞 %	IgG	mg/dl
好中球	%	B細胞 %	IgA	mg/dl
リンパ球	%		IgM	mg/dl
単球	%	NK活性 %lysis	IgE	IU/ml
Hb	g/dl		CH50	U/ml
Plt	/ $\mu$ l			

### 現在の治療法

### 生存または死亡

抗生剤の予防投与	あり	なし	現在生存中	現在の年齢
ガンマグロブリン補充	あり	なし	死亡	死亡時年齢
造血幹細胞移植	あり	なし	死因について記載ください	
その他				

## 二次アンケート 2

### 合併症記入用紙 2 該当する項目の□をチェックし、データを記入ください

1	小柄な体型	生下時	歳	歳
		身長 cm	身長 cm	身長 cm
		体重 Kg	体重 Kg	体重 Kg
2	皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 日光過敏性紅斑 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 多形皮膚萎縮症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 毛細血管拡張 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 色素沈着 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
3	悪性腫瘍	<input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫 発症年齢 歳 ヶ月 病理	<input type="checkbox"/> 白血病 発症年齢 歳 ヶ月 病理	<input type="checkbox"/> 骨肉腫 発症年齢 歳 ヶ月 病理
		経過	経過	経過
		<input type="checkbox"/> 扁平上皮癌 発症年齢 歳 ヶ月 病理	<input type="checkbox"/> 消化器癌 発症年齢 歳 ヶ月 病理	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月 病理
		経過	経過	経過
4	皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> SLE 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> AIHA 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> ITP 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
5	筋・骨・関節疾患	<input type="checkbox"/> 鞍鼻 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 側わん 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 拇指低形成 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 橈骨形成異常 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 歯牙形成異常 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
6	アレルギー	<input type="checkbox"/> 気管支喘息 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過		
7	神経疾患	<input type="checkbox"/> 脳症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 脳炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 髄膜炎 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 脳膿瘍 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 末梢神経炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
8	発達遅滞・中枢神経奇形	<input type="checkbox"/> 精神運動発達遅滞 DQ: (測定年齢 歳 ヶ月)	<input type="checkbox"/> 脳形成異常 <input type="checkbox"/> 小脳低形成	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過		
9	心血管疾患	<input type="checkbox"/> 拡張型心筋症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肥大型心筋症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 心筋炎 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 心内膜炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 心外膜炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 不整脈 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 先天性心疾患 病名	<input type="checkbox"/> その他( ) 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		

## 二次アンケート 3

### 合併症記入用紙 3 該当する項目の□をチェックし、データを記入ください

10	筋・骨・関節疾患	<input type="checkbox"/> 二分脊椎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 側わん 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 骨炎/骨髄炎 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 関節炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
経過				
11	呼吸器疾患	<input type="checkbox"/> 間質性肺炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肺高血圧 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> COPD 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 肺のう胞 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 拘束性肺障害 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 閉塞性肺障害 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 気管支拡張症 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肺分画症	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過 <small>呼吸機能やSpO2、在宅酸素の有無など</small>		
12	腎・泌尿器疾患	<input type="checkbox"/> 糸球体腎炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 尿細管障害 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 尿路奇形 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> 血尿 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 蛋白尿 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過		
13	消化管疾患	<input type="checkbox"/> Crohn病 <input type="checkbox"/> UC <input type="checkbox"/> 腸管Bechet病 発症 年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		
14	肝・胆・膵疾患	<input type="checkbox"/> 急性肝炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 慢性肝炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 肝硬変 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
経過				
15	眼疾患	<input type="checkbox"/> 白内障 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 緑内障 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月
		経過		
16	耳鼻科疾患	<input type="checkbox"/> 中耳炎 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 難聴 発症年齢 歳 ヶ月	
		<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月		
経過				
17	代謝・内分泌疾患	<input type="checkbox"/> 1型糖尿病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> Basedow病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> 橋本病 発症年齢 歳 ヶ月
		<input type="checkbox"/> Addison病 発症年齢 歳 ヶ月	<input type="checkbox"/> その他 発症年齢 歳 ヶ月	
		経過		
18	その他	病名： 発症年齢 歳 ヶ月		
経過				

ご協力、ありがとうございました



## II. 厚生労働省科学研究費補助金分担研究報告書

## Bloom 症候群と Rothmund-Thomson 症候群の一次調査

研究分担者 国立病院機構長良医療センター小児科  
成育診療部長 内田 靖

### 研究要旨

本研究の目的は、Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。一定規模以上の病院に調査用紙を送付し、アンケート調査を実施した。Bloom 症候群は確定例が 9 例、疑い例 3 例であった。Rothmund-Thomson 症候群は確定例が、9 例、疑い例が 11 例であった。日本国内における Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群に関して、全国の症例数を把握することができた。今後二次調査を実施し、合併腫瘍、免疫能低下による易感染の有無、QOL 等について調査、集計を行い、詳細に解析する。

### A. 研究目的

本研究の目的は、Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群に関して、今まで明らかになっていなかった本邦の患者数、QOL等を明らかにし、診断指針を作製し普及させることで、患者のQOL向上、生命予後の改善を図ることである。本邦における患者数把握のために、一次アンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

一定規模以上の病院に調査用紙を送付し、アンケートを実施し、全国の病院からの患者情報、検体の収集を行う。これまでの日本人症例について臨床像を詳細に解析する。また、一次調査に引き続き二次調査を実施し、本邦の Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群の症例数、合併腫瘍、免疫能低下による易感染の有無、QOL について調査、集計を行い、詳細に解析する。

（倫理面への配慮）

臨床情報を収集する場合は、連結可能匿名化する。一次調査、二次調査に関しては、「Bloom 症候群とその類縁疾患の実態調査、早期診断法の確立に関する研究」、遺伝子変異解析に関しては、「先天性免疫不全症の原因遺伝子同定および病態形成機序の解明」として、岐阜大学医学研究等倫理委

員会の承認を既に得ている。十分なインフォームドコンセントを行ったのち、書面にて署名を得て行った。

### C. 研究結果

小児科専門医研修施設の 83%、皮膚科専門医研修施設の 68%、がん診療拠点病院の 36%から回答を得た。Bloom 症候群は確定例が 9 例、疑い例 3 例であった。疑い例も含めた 12 例のうち、9 例が小児科からの回答であった。Rothmund-Thomson 症候群は確定例が、9 例、疑い例が 11 例であり、Bloom 症候群に比較して、確定診断までにいたっている症例が少なかった。Rothmund-Thomson 症候群の確定例 9 例のうち、8 例が皮膚科からの回答であり、フォローされている診療科が Bloom 症候群とは異なる傾向にあった。

	送付数	不在	返信	回収率
小児科	515		427	83%
皮膚科	515	15	342	68%
がん診療拠点病院	377		136	36%

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

D. 考察

Bloom 症候群の際立った特徴は、高率に癌腫を合併することである。国外での報告では、20 歳代までに約 1/3 の Bloom 症候群がなんらかの癌腫を発症しており、最も癌腫の発症頻度の高い疾患の一つである。また、複数の癌腫を合併することも知られており、早期に診断して、定期的にフォローすることが重要である。Bloom 症候群の確定例 9 例のうち 8 例が、本研究班に相談がなされており、十分にこの研究班として把握できていることがわかった。

E. 結論

日本国内における Bloom 症候群、Rothmund-Thomson 症候群に関して、一次アンケートを行った。Bloom 症候群は確定例が 9 例、疑い例が 3 例であった。Rothmund-Thomson 症候群は確定例が、9 例、疑い例が 11 例であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shinya Adachi, Heima Sakaguchi, Takashi Kuwahara, Yasushi Uchida, Toshiyuki Fukao and Naomi Kondo: High Regression Rate of Coronary Aneurysms Developed in Patients with Immune Globulin-Resistant Kawasaki Disease. *Tohoku J Exp Med*, 220 285-290 (2010)

Yasushi Uchida, Hideyuki Morita, Shinya Adachi, Tsutomu Asano, Toshiaki Taga and Naomi Kondo: Bacterial meningitis of neonate due to *Lactococcus lactis*. *Pediatr intl in press*

田淵久美子、高橋知男、安達真也、館林宏治、矢嶋たえ子、大西涼子、鯨 稔隆、加藤達雄、篠田紳司、内田靖: シカ肉生食後にウェステルマン肺吸虫症を発症した 1 家族例 *小児科臨床* 63, 1798-1802 (2010)

2. 学会発表

内田 靖、田淵久美子、安達真也、館林宏治、木越香織、高橋雄一郎、岩砂智丈、津田弘之、西原里香、岩垣重紀、川鱈市郎: 出生前診断された *Cornelia de Lange* 症候群の 1 例 東海臨床遺伝・代謝懇話会 (第 92 回) 2010 年 2 月 2 日 名古屋

内田 靖: 重症心身障害児(者)における麻疹、風疹、ムンプス、水痘抗体価の測定 日本環境感染学会総会 (第 25 回) 2010 年 2 月 6 日 東京

久保達也、田淵久美子、安達真也、館林宏治、内田 靖、上村 治: 胎児腎不全を疑われ、Drash 症候群と診断された一例 日本小児科学会東海地方会 (第 248 回) 2010

年 2 月 14 日 津

久保達也、田淵久美子、安達真也、館林宏治、内田靖: 羊水過多を呈した HDR 症候群が疑われる一例 岐阜県周産期懇話会 (第 43 回) 2010 年 3 月 6 日 高山

山本崇裕、館林宏治、田淵久美子、青木雄介、安達真也、久保達也、内田 靖: 当院で出生した一絨毛膜性双胎児の BNP 値に関する検討 岐阜県小児科懇話会 (第 147 回) 2010 年 3 月 11 日 岐阜

館林宏治、田淵久美子、安達真也、久保達也、内田 靖、木越香織、岩砂智丈、西原里香、岩垣重紀、高橋雄一郎、川鱈市郎: 胎児期より観察し得た先天性後部尿道弁の 3 例 中部出生前医療研究会 (第 13 回) 2010 年 3 月 13 日 名古屋

岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎、館林宏治、田淵久美子、安達真也、久保達也、内田 靖: 当科における羊水過多症例 128 例の検討 中部出生前医療研究会 (第 13 回) 2010 年 3 月 13 日 名古屋

内田 靖、安達真也、松隈英治、館林宏治、津田弘之、西原里香、岩垣重紀、高橋雄一郎、川鱈市郎: 四肢短縮と胸郭低形成: 致死例と非致死例との比較 日本小児科学会学術集会 (第 113 回) 2010 年 4 月 25 日 盛岡

久保達也、田淵久美子、安達真也、館林宏治、内田靖: 家族性副甲状腺機能低下症が疑われる 1 例 日本小児科学会東海地方会 (第 249 回) 2010 年 5 月 16 日 愛知郡長久手町

後藤拓也、中島 誠、内田 靖、加藤達雄: PK/PD 理論に基づいた levofloxacin の投与方法と細菌感受性率の変動 日本化学療法学会総会学術講演会 (第 58 回) 2010 年 6 月 3 日 長崎

安達真也、田淵久美子、下川祐子、青木雄介、館林宏治、久保達也、内田 靖、木越香織、西原里香、岩砂智丈、岩垣重紀、高橋雄一郎、川鱈市郎: 当院で経験した胎児胸水の周産期管理と予後の検討 岐阜県小児科懇話会 (第 148 回) 2010 年 6 月 10 日 岐阜

今井さつき、山下雅子、植松あゆみ、佐藤智穂、白井裕美、千田千津、渡會涼子、内田 靖: マイカーに乗って Let's go!! 子どもの療養環境研究発表会 (第 11 回) 2010 年 6 月 13 日 大府

高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎、館林宏治、内田 靖: TTTS レーザー治療後に激烈な経過をたどった重症セブシスの一救命例 日本周産期・新生児医学会 (第 46 回) 2010 年 7 月 12 日 神戸

岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎、内田 靖、館林宏治: MD 双胎における生後循環管理の予知因子に関する検討 日本周産期・新生児医学会 (第 46 回) 2010 年 7 月 12 日 神戸

館林宏治、内田 靖、岩垣重紀、高橋雄一郎、川鱈市郎、高橋尚人: 母体血中サイトカインは児へ移行するのか? 日本周産期・新生児医学会 (第 46 回) 2010 年 7 月 13 日 神戸

安達真也、田淵久美子、下川祐子、青木雄介、久保達也、館林宏治、内田 靖、木越香織、西原里香、岩砂智丈、岩垣重紀、高橋雄一郎、川鱈市郎: 当院で経験した胎児胸水の周産期管理と予後の検討 中部日本小児科学会 (第 46 回) 2010 年 8 月 22 日 金沢

田淵久美子、館林宏治、安達真也、下川祐子、青木雄介、