

「厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業（黒田班）」

分担研究報告書

静岡県立こども病院における長期フォローアップ外来を活用した小児がん経験者の実態調査

分担研究者 工藤寿子 静岡県立こども病院血液腫瘍科 科長

研究要旨

小児がん治療経験者、特に造血幹細胞移植や放射線治療を受けた症例の実態調査を行うために、当院における全小児がん治療経験者のリストを作成し、2ヶ月以上生存した909例中11例に二次がん発症を確認した。2007年に開設された長期フォローアップ外来にて長期生存者の経過、生活上の問題点を確認し、二次がんを中心とした晩期合併症の状態、成人医療機関への紹介を中心に晩期合併症への対応を行った。

A. 研究目的

I. 小児がん治療経験者、特に造血幹細胞移植や放射線治療を受けた症例の実態調査を行うために、当院における全小児がん治療経験者のリストを作成することを目的とした。本リストをもとに、長期生存例、フォローが途絶えた治療経験者に当院に開設されている長期フォローアップ外来受診を勧め、治療終了後の経過、生活上の問題点を確認し、二次がんを中心とした晩期合併症の発症頻度、重症度の確認と治療毒性との関係を検討することを第二の目標とした。

また、長期生存例に対して成人医療機関への紹介、代謝内分泌科との合同診療などを中心に晩期合併症への対応策を模索した。

B. 研究方法

1980年以降に当院で診療した全小児がん患者のリスト作成を行った。対象になる症例の抽出を行い、研究補助員が外来、入院カルテを確認しリストに入力を行った後、医師によるデータクリーニング、カルテ内容の再確認を行う。また、得られた情報をもとに2007年に開設された長期フォローアップ外来を活用して長期生存者、フォローが途絶えた治療経験者へ病院受診を案内、治療終了後の経過、生活上の問題点を聴取、代謝内分泌科、循環器科、腎臓内科、歯科との合同診療を行い二

次がんを中心とした晩期合併症の頻度、

重症度を確認する。また成人医療機関への紹介、当院他診療科との合同診療など晩期合併症への対応を症例にあわせ検討する。

C. 研究結果

1. 研究対象者のリスト作成

当院において確認出来る小児がん診療数 1070例のうち、1980年以降の診断症例数は1060例であった。そのうちカルテなどで診断後2ヶ月以上の生存が確認出来た症例が909例あり、静岡県立こども病院の二次がん、晩期合併症発生頻度など実態調査の母集団とした。

2. 2012年末の段階で二次がん発症が確認できた症例は11例、うち1例は3次がん発症後の生存が確認されている。二次がんの診断はカルテ上の病理報告書や他院からの情報提供書などで確認が可能であった。

3. 2012年11月に静岡県内の総合病院、静岡市医師会並びに静岡市外の診療所に対して「小児がん経験者の受け入れに関するアンケート」を実施した。775施設に郵送し、71施設(9.2%)から回答を得た。受け入れ可能と回答をいただいた施設の内訳は静岡県内の総合病院8施設、静岡市医師会11施設、静岡市外の診療所12施設であった。こ

れら 31 施設との連携を進めるとともに、今回受け入れ不可と回答をいただいた 39 施設の中にも条件が整えば受け入れ可能という回答があり、今後とも連絡を密に取り合い協議を重ねたい。

4. 2013 年 2 月末までに長期フォローアップ外来を受診した小児がん治療経験者は延べ 236 例。代謝内分泌科、循環器科、腎臓内科、歯科などとの合同診療、専門看護師の聞き取りにより、本人、家族とも気づいていない晩期合併症の発見や、心理上の問題が把握された。

これらの結果をもとに

- ① 患者本人に健康上のリスクを自覚させ、心身健康の自己管理を促すこと。
- ② 患者本人への病名や治療内容の告知状況、理解度を把握し必要に応じ介入すること。
- ③ 当院他診療科との連携をはかり包括的な診療を行う事。
- ④ 適切に成人医療機関へ移行出来るよう、成人移行期支援の準備をすること。

を目的として長期フォローアップ外来の有効な運用方法を検討していくこととした。

長期フォローアップ外来対象患者は以下のとおりとした。

- ・ 化学療法治療終了後 3 年が経過した患者
- ・ 造血幹細胞移植後 1 年が経過した患者
- ・ 手術療法、放射線療法により身体的、心理的に問題を生じることが予測される患者

外来開催日は毎月第 4 水曜日午後、合同診療科、専門看護師で受診患者カンファレンスを受診翌月第 2 木曜日にとり行うこととした。

当院小児がん診療経験者のリストをもとに受診案内を行うとともに静岡県立こども病院 HP で広報を行いフォローが途絶えた小児がん経験者に長期フォローアップ外来受診を促すこととした。

D. 考察

小児がんの予後は過去 30 年間で飛躍的に改善しており、小児がん経験者の 7 割以上に治癒が期

待できる時代になっている。長期生存者が増えるに従い、晩期合併症や心のケア、がん告知などさまざまな問題が生じている。自分自身の病気を理解し、乳幼児期に受けた治療内容を把握し、正確に伝えるためにはフォローアップ手帳などによる情報共有も必要と考えられる。年齢に応じて就学、就職、結婚、保険などの不安が生じるが、小児がん経験者からはどこに相談に行けばよいのかわからないという声も聞かれる。治療終了後も長期にわたってのフォローアップが重要であり、小児血液・腫瘍医だけではなく、循環器科、内分泌科、歯科口腔外科、臨床心理士などと一緒にフォローアップを行うことが大切と思われる。

2012 年 3 月から 2013 年 2 月末までに長期フォローアップ外来の受診数は 36 名（うち造血細胞移植を受けた患者数は 16 例）であり、夏休みなどの休みに集中する傾向にあった。当院は小児専門病院であるため診療年齢の制限もあり、18 歳前後で成人医療機関への移行が必要となるが成人期にも継続した経過観察の必要性や成人医療機関への移行の目的など、時間をかけて丁寧に説明する必要があると思われる。長期フォローアップ外来が開設され、外来に定期的に受診している小児がん経験者、リストをもとに連絡可能な方々には次第に周知されてきたが、外来受診が途絶えている症例、連絡困難な症例へのアプローチが今後の課題として検討される。次年度は今回作成されたリストに基づき未受診者の掘り起こしを行い、できるだけ多くの小児がん経験者に長期フォローアップ外来を受診してもらえるよう準備していく予定である。また晩期合併症を有する症例にたいする包括的は診療体制の確立も行っていく予定である。

E. 結論

当院における小児がん経験者のリストを作成し、909 例中 11 例に二次がん発症を確認した。長期フォローアップ外来を活用し長期生存者の経過、晩期合併症の発生頻度や診療の問題点が徐々に明ら

かとなっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: 工藤寿子: 悪性腫瘍の患児と両親への精神的

サポート—医師の立場から 小児外科 特集 心のケア 44 巻 139-142, 2012

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題： 新潟県立がんセンターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 浅見恵子 新潟県立がんセンター小児科部長

研究要旨

小児がんの治療成績の進歩はめざましいが、本邦において生命予後に直接関係する深刻な二次がんの発生率は明らかではない。23年度の分担研究で新潟県立がんセンター小児科における小児がん経験者の実態調査を行い、小児がん患者より二次がん発症者を抽出し全国集計に報告した。本年はカルテよりこの二次がん患者の詳細を全国調査に合わせて調査し報告する事で、本邦における小児がん経験者の二次がん発生リスク因子を解明する一助とする。

A. 研究目的

23年度の分担研究で新潟県立がんセンター小児科の二次がん発症者を抽出し、全国集計に報告した。本年はカルテよりこの二次がん患者の詳細を全国調査に合わせて調査し報告する事で、本邦における小児がん経験者の二次がん発生リスク因子を解明する一助とする。

B. 研究方法

対象期間(1980年1月1日～2009年12月31日)に新潟県立がんセンター小児科で、小児がんと診断され、2010年3月31日の時点で2カ月以上生存した全例を抽出し、生年月日、性別、名前の1字、診断名、診断年月日、最終観察年月日、転帰、二次がんの有無、二次がんの発症年月日、化学療法・放射線療法・手術、自家移植・同種移植の有無を調査した。

C. 結果

23年度分担研究では対象期間中に新潟県立がんセンター小児科で小児がんと診断した総数は612名で、このうち二次がん発症者は10名と報告したが、今年度の詳細な2次調査で二次がん発症者は6名と判明した。除外4名の内訳は3名が対象期間外発症で1名は

診断確定前事故死していた。ゆえに結果は6名の分析報告となる。

原発がんとしては固形腫瘍3名、造血器腫瘍3名で、二次がんは固形腫瘍3名、造血器腫瘍3名であった。その転帰は死亡2名、無病生存4名である。治療としては手術が原発がんの固形腫瘍3名に施行され、化学療法は全例で行われていた。照射は3名で施行され、そのうち照射野内発症が2名であった。同種骨髄移植は1名でありTBIが併用されていた。原発がん治療終了から二次がん発症までの年数は4.4年～13.6年で平均6.7年であった。これらを含めた詳細な結果を全国集計の一部として報告した。

D. 考察・結論

新潟県立がんセンター小児科で、1980年1月1日～2009年12月31日の30年間に小児がんと診断した総数は612名で、うち二次がん発症者は6名(0.98%)であった。少数であり、新潟県立がんセンター小児科のみの実態調査では二次がん発症のリスク因子は分析できない。しかし、全国集計の協力病院として実態調査データを提供することで、本邦における小児がん経験者の二次がん発生率及びそのリスク因子を解明する一助となると考える。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

小児がん経験者における慢性 C 型肝炎に関する検討

研究分担者 堀 浩樹 三重大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

【研究目的】

小児がん・重症血液疾患経験者における慢性 C 型肝炎の疫学および転帰を明らかにする。

【研究方法】

1969 年から 2012 年の 44 年間に三重大学病院で小児がん・重症血液疾患の治療を受けた 1099 名を対象に、HCV 感染状況と抗ウイルス治療に対する転帰について後方視的調査を行った。

【研究結果】

1. 1992 年以前に治療を受けた小児がん・血液疾患経験者の 14.7%に HCV 感染の既往があり、12.6%がウイルスキャリアになっていた（米国からの報告では、感染率は 6%程度あり、これに比べ高率であった）。
2. 1992 年のスクリーニング導入以後は、感染者は発生しておらず、献血スクリーニングは有効に機能していると思われた。
3. 急性非リンパ性白血病の経験者で高い感染率が認められ、輸血回数の多さがその原因と推測された。
4. 多剤併用の抗ウイルス療法は高い効奏率を示した。
5. 有効な治療実施前の受診中断が課題であった。

【結論】

慢性 C 型肝炎に対する治療法の向上にもかかわらず受診中断のためにその恩恵を受けられない経験者が存在しており、これらの受診中断者に対する対応が必要と思われた。

A. 研究目的

欧米からは、小児がん経験者における輸血後 C 型肝炎に関する数編の報告があるが、欧米に比較し C 型肝炎キャリアが多いとされる本邦からの報告はなく、本邦の小児がん経験者における輸血後 C 型肝炎の実

態は明らかになっていない。また、慢性 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法が進歩するなか、C 型慢性肝炎に罹患している小児がん経験者における抗ウイルス療法の効果についての報告はない。小児期にがんおよび重症血液疾患に対する治療を受けた

既往のある小児がん・血液疾患経験者における慢性 C 型肝炎の疫学および転帰を明らかにすることを目的に本研究を実施した。

B. 研究方法

三重大学医学部附属病院小児科入院歴のある小児がん・重症血液疾患患者を対象にしたデータベースに登録されている1969年5月から2012年2月の期間に原疾患を発症した1099名の患者を対象に、HCV抗体陽性者、HCV-RNA陽性者を抽出し、陽性者については、診療録より原疾患の罹患状況、HCV関連検査の推移、HCV遺伝子型、肝機能の推移について詳細調査を行った。また、2012年8月31日時点での慢性C型肝炎に対する抗ウイルス治療実施状況について調査を行い、治療内容と有効性について評価した。

C. 研究結果

1. HCV 感染状況

対象1099名の対象者のうち812名が生存し、そのうちの669名(669/812=82.4%)に治療終了後のHCV抗体検査が実施されていた。HCV抗体検査実施669名中HCV抗体が持続して陽性であった者は、32名で、そのうちHCV-RNAが持続して陽性を示した患者が24名、HCV-RNA陰性患者が8名であった。以上より、HCV抗体検査実施患者のうちHCV感染の既往があると判断される患者は4.8%、HCVキャリアが3.6%であった。

有効な輸血血スクリーニングが導入された1992年以前に治療を受け、かつHCV抗体検査を受けた190名の生存患者を母集団とした場合、HCV感染の既往があると判断される患者は16.8%、HCV-RNA陽性者が12.6%であった。HCV抗体陽性32名の男女

比は、16:16、原疾患の診断時年齢は、0-4歳14名、5-9歳9名、10-15歳9名であった。また、HCV陽性者24名の男女比は14:10、原疾患の診断時年齢は、0-4歳10名、5-9歳6名、10-15歳8名であった。HCV-RNA陽性者のウイルス量の評価では、評価可能11名中10名が、高ウイルス量(RT-PCR法100KIU/ml以上、またはリアルタイムPCR法5.0LogIU/ml以上)を示した。最高AST値、ALT値の中央値(範囲)は、それぞれ175IU/L(29-8650)、190IU/L(38-4750)であった。肝生検は、10名に実施されており、いずれも慢性肝炎を示す所見を認め、2名では肝線維化を認めた。肝硬変、肝癌の所見を認めた者はいなかった。

HCV抗体陽性32名のフォローアップ期間の中央値(範囲)は、23年2か月(9年6か月-35年)であった。HCV-RNA陽性24名のフォローアップ期間の中央値(範囲)は、24年5か月(9年6か月-35年)であった。

HCV抗体陽性HCV-RNA陰性8名のうち4名、HCV-RNA陽性24名中5名が、小児科、または消化器内科受診を中断していた。HCV-RNA陽性者のうち、12名は治療によりHCV-RNAが陰性化していたが、12名はHCV-RNAが持続し、そのうち4名が受診を中断していた。

原疾患の診断年代別(1975年から5年毎)のHCV感染率(HCV抗体持続陽性者/HCV抗体検査受験者)を検討したところ、HCV感染率は1975年から1989年の期間に高く、20%前後で推移している。最終感染者の原疾患診断年は1991年で、それ以降の患者の発生はない。原疾患の診断別の

罹患率の検討では、非急性リンパ性白血病での感染率が最も高く 66.7%を示し、続いて再生不良性貧血を主体とする血液疾患が 27.3%であった。非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病、固形腫瘍は同等で 10%強であった。非急性リンパ性白血病では、他の疾患群に比較し、有意に感染率が高かった ($p < 0.05$, chi-square test)。尚、母集団は、1992 年 12 月 31 日までに原疾患の診断を受け患者のうち HCV 抗体検査受検者とした。

2. 治療および転帰

HCV-RNA 陽性 24 名のうち、15 名に抗ウイルス治療が行われていた。最終治療後の観察期間は、1 ヶ月から 19 年、中央値 6 年で、1 名は治療中であった。

6 名の 2a/b 患者のうち、5 名が治療を受け、3 名がウイルス持続陰性化 (sustained virological response, SVR) となっている。1 名の無治療患者は治療計画前に受診中断となっている。そのうち 2 名が IFN・リバビリン併用療法により SVR を得ている。17 名の 1b 患者では、9 名が治療を受け、7 名が SVR を得、1 名が現在治療中である。1 名の無効は IFN 単独療法後であるが、その後の追加治療は、受診中断のために行われていない。1 名の遺伝子型不明患者は、IFN 単独で SVR を維持している。

4. 受診状況

表 2 に HCV 感染者の受診状況を示す。今後、治療が必要になると思われる経過観察例および初回治療無効例が 4 例含まれていた。

D. 考察

日本では 1972 年から B 型肝炎ウイルス抗

原である HBs 抗原を免疫学的にスクリーニングする検査が導入され、1989 年からは HBc 抗体検査が導入されたこと、また、小児がん患者の長期生存率の向上は 1970 年代後半からであったことより輸血による B 型肝炎ウイルス感染者は多くない。一方、日本赤十字社での第 2 世代 HCV 抗体を用いた有効な C 型肝炎ウイルスのスクリーニングは、1992 年 2 月より開始されており、1992 年以前に輸血歴のある小児がん経験者では、相当数の HCV 感染者がいると予想される。米国 St. Jude 小児病院からの報告では、1961 年から 1992 年に輸血歴のある小児がん経験者の 6.6%での HCV 感染が示されている。本邦における HCV 感染率は減少傾向にあるが、従来より HCV 感染率が高い国として認識されており、本邦における小児がん経験者、とくに 1992 年以前に治療を受けた経験者における感染率は、米国に比べ効率であると予想される。本研究は、1992 年以前に治療を受けた日本の小児がん・重症血液疾患患者の 14.7%に HCV 感染の既往があり、12.6%がウイルスキャリアになっていることを明らかにし、本邦での感染率が米国の約 2 倍以上と高いことを示した。また、対象者におけるウイルス遺伝子型の分布状況は、1b 型有意という本邦の流行状況と一致するものであった。さらに、HCV 感染からのキャリア移行率は、77.4%であり、一般的なキャリア移行率と同等であった。また、本研究結果は、1992 年のスクリーニング導入以後には、感染者が発生していないことを示し、スクリーニングの有効性を証明した。疾患別の比較では、急性骨髄性白血病を主体とする急性非リンパ性

白血病の経験者で高い感染率が認められているが、急性非リンパ性白血病白血病では、他疾患に比較し、輸血回数が多いことがその原因と推測される。治療については、1992年のIFNの承認以後、PEG化IFN、IFN α とリバビリンの2剤併用療法、さらにはプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルを加えた3剤併用療法が行われるようになり、抗ウイルス学的効果の向上が見られている。従来より高ウイルス量の1型のIFN単独治療への反応性が悪いことが知られたが、抗ウイルス剤の併用により治療効果の改善が期待できることが報告されている(9-11)。本研究対象の1b型17名のうち、8名に2剤ないし3剤併用療法が行われたが、7例で効果を認め、1例が現在治療中である。この8例のうち7例は高ウイルス量であった。2型例でも2剤併用療法を行った2例で効果を認めている。このように小児がん経験における慢性C型肝炎に対して抗ウイルス療法が有効であることを証明できた。今後、積極的な抗ウイルス療法の実施が推奨される。

E. 結論

慢性C型肝炎に対する治療法の向上にもかかわらず受診中断のためにその恩恵を受けられない経験者が存在していると考えられ、継続的な受診勧奨が必要であると結論した。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Imamura T, Iwamoto S, Kanai R, Shimada A, Terui K, Osugi Y, Kobayashi R, Tawa A, Kosaka Y, Kato K, Hori H, Horibe K, Oda M, Adachi S. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol.* 159(2):204-10, 2012

2. 学会発表

1) 堀 浩樹, 岩本彰太郎, 出口隆生, 駒田美弘. 小児がん経験者の長期的な外来受診状況. 第115回日本小児科学会. 2012年4月. 福岡市

2) 鈴木勇太, 堀 浩樹, 山本恭資, 駒田美弘. 急性リンパ性白血病・悪性リンパ腫患児の身長スパートに対する頭蓋放射線照射の影響. 第115回日本小児科学会. 2012年4月. 福岡市

3) 森 翔, 堀 浩樹, 岩本彰太郎, 出口隆生, 駒田美弘. 小児期および思春期頭蓋内胚細胞性腫瘍患児の長期予後. 第115回日本小児科学会. 2012年4月. 福岡市

4) 松岡佐知, 堀 浩樹, 石川菜摘子, 豊田秀実, 駒田美弘. 小学生を対象にした小児がん治療中のストレス評価尺度作成の試み. 第115回日本小児科学会、福岡、2012年4月

5) 堀 浩樹. 小児血液・腫瘍領域での国際協力 - 日本からアジア・アフリカに向けての *Outreach Program* -. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. 2012年12月. 横浜市

6) 堀 浩樹. 小児白血病経験者における

晩期合併症. 厚生労働科学研究 (がん臨床研究) 推進事業成果発表会. 2012 年 12 月.
京都市

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

小児がん診断後の二次がんの実態把握に関する研究

研究分担者 堀部 敬三 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨 名古屋地区3施設(名古屋大学、名古屋第一赤十字病院、名古屋医療センター)の小児科で1980年～2009年に18歳未満で小児がんと診断または治療され、2か月以上生存しているものは、1869例あり、そのデータベースを構築した。そのうち、22例(0.12%)に二次がんが確認された。内訳は、造血器腫瘍9例(急性リンパ性白血病4例、急性骨髄性白血病4例、骨髄異形成症候群1例)、脳腫瘍6例、骨軟部腫瘍5例(横紋筋肉腫2例、骨肉腫1例、Ewing肉腫1例、腹部肉腫1例)、上皮性腫瘍2例(基底細胞癌1例、甲状腺癌1例)であった。今後、全国の症例集積により小児がんの二次がんの実態解明が期待される。

研究協力者

小島勢二(名古屋大学大学院小児科学 教授)

加藤剛二(名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 部長)

前田尚子(名古屋医療センター小児科 医長)

病院小児科、名古屋医療センター小児科の3施設)で小児がんと診断または治療された症例で、下記の全てに該当するもの

①1980年～2009年に小児がんと診断され2か月以上生存しているもの

②診断時の年齢が18歳未満であること

③最終観察日がカルテ等で明確に判明している症例

A. 研究目的

本邦の小児がん診断後の二次がんの累積発生率と二次がん症例の特徴を解明するために名古屋地区の実態把握を行う。

B. 研究方法

- 1)研究デザイン:レトロスペクティブコホート研究およびケースシリーズ研究
- 2)研究方法:対象期間に小児がんと診断された全例を抽出し、全症例のコホートデータベースを構築する。その中で二次がん発症例の診断・治療内容の詳細と臨床経過を二次調査する。
- 3)研究対象:研究参加施設(名古屋地区は、名古屋大学小児科、名古屋第一赤十字

C. 研究結果

名古屋地区3施設(名古屋大学医学部附属病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋医療センター)の小児科で1980年～2009年に18歳未満で小児がんと診断または治療され、2か月以上生存しているものは、1869例あり、そのデータベースを構築した。そのうち22例に二次がんが確認された。内訳は、造血器腫瘍9例(急性リンパ性白血病4例、急性骨髄性白血病4例、骨髄異形成症候群1例)、脳腫瘍6例、骨軟部腫瘍5例(横紋筋肉腫2例、骨肉腫1例、Ewing肉腫1例、腹部肉腫1例)、上皮性腫瘍2例(基底細胞癌1例、甲状腺癌1例)であった。

今年度はこれらの症例について二次調査を進め、さらに詳細なデータベースを完成した。データベースは本研究班のデータセンターである国立成育医療研究センターでクリーニングの上、保管された。全国の二次がんデータが集約かされて、一括して分析された。

D. 考察

名古屋地区 3 施設の小児がん診断後の二次がんの発生状況を把握するためにデータベースを構築した。1980 年～2009 年に小児がんと診断された 1869 例のうち、22 例 (0.12%) に二次がんを認めた。今後、二次がんと診断された症例の臨床疫学的事項、病理診断・治療内容の詳細、臨床経過について検討を行う予定である。それにより、本邦小児がんの二次がんの実態解明への寄与が期待される。東海地区は、今回研究協力者をお願いした名古屋大学、名古屋第一赤十字病院、名古屋医療センターの3つの大きな施設の間で患者の移動があり、これら3

施設のデータを収集、データベース化したことで愛知地区の広域なカバーが可能であったと考える。この点、各地域の拠点的病院が単独でモデルネットワークに参加した他地域似比較して特徴的であったと考えられる。

E. 結論

1980 年～2009 年に名古屋地区 3 施設で小児がんと診断された 1869 例のうち、22 例 (0.12%) に二次がんが確認された。今後、全国の症例集積により小児がんの二次がんの実態解明が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案 該当なし
3. その他 該当なし

分担研究報告書

大阪府立母子保健総合医療センターにおける小児がん経験者の実態調査

研究分担者 井上雅美 大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科主任部長

研究要旨 同種造血幹細胞移植において、前処置が晩期合併症に及ぼす影響は甚大である。長期フォローアップ外来受診症例について骨髄破壊的前処置（Myeloablative conditioning: MAC）と骨髄非破壊的前処置（Reduced-intensity conditioning: RIC）の影響を、昨年度に引き続き詳細に比較検討した。何らかの医学的介入を必要とした症例は、MAST 群の 21 例（53%）で、放射線治療歴を有する MAST 症例 30 例中 19 例（63%）に認められた一方、RIST 群については 1 例（6.7%）のみで、この症例は放射線治療歴を有する症例であったことから、大量化学療法の影響もさることながら、放射線照射の影響が大きいことが示唆された。同種移植において放射線照射を併用しない RIC を選択することで移植後晩期合併症を軽減できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は、難治疾患に対する治療成績向上という意味で一定の役割を果たしてきたが、移植前処置に用いられる全身放射線照射や大量化学療法は、内分泌障害に代表される晩期合併症を引き起こすことが知られており、とくに小児においては成長障害など成人に見られない合併症が問題となっている。最近導入された骨髄非破壊的前処置（Reduced-intensity conditioning: RIC）は組織障害度が低いことから晩期合併症軽減を可能とする移植前処置として期待されている。今回、骨髄破壊的前処置（Myeloablative conditioning: MAC）症例と RIC 症例の移植後晩期合併症の発生頻度を検討し、とくに放射線照射を併用しない RIC による移植後晩期合併症軽減の可能性について検

討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター小児がん長期フォローアップ外来を 2010 年 4 月から 2011 年 7 月までに受診した同種移植症例 55 例について、後方視的に晩期合併症を検討した。MAST 症例 40 例、RIST 症例 15 例である。発症時の年齢は、MAST 群:平均 4 歳 11 ヶ月（生後 4 ヶ月-14 歳）、RIST 群:平均 5 歳 11 ヶ月（生後 2 ヶ月-16 歳）、評価時点での年齢は、MAST 群:平均 17 歳 3 ヶ月（7 歳 4 ヶ月-30 歳）、RIST 群:平均 11 歳 7 ヶ月（3 歳 4 ヶ月-22 歳）である。MAST 群のうち 29 例（72.5%）が TBI（8 Gy 以上）併用 MAC で、1 例（2.5%）が局所照射歴を有していた。RIST 群のうち 4 例（26.7%）が TBI（4 Gy）併用 RIC で、3 例（20%）が局所照射歴を有していた。

(倫理面での配慮)

RIC を用いる同種移植の成績を検討する研究について、研究者が所属する施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

何らかの医学的介入を必要とした症例は、MAST 群の 21 例 (53%) で、放射線治療歴を有する MAST 症例 30 例中 19 例 (63%) に認められた。一方、RIST 群については 1 例 (6.7%) のみで、この症例は放射線治療歴を有する症例であった。

低身長 (-2 SD 未満) については、MAST 群の 15 例 (37.5%)、放射線治療歴を有する MAST 症例 30 例中 13 例 (43.3%) に認められた。RIST 群では 2 例 (13.3%) のみで、この 2 例は放射線治療歴を有する症例であった。

甲状腺機能低下からホルモン補充が必要になった症例は、MAST 群の 8 例 (20%) に認められ、全例が放射線治療歴を有していた (放射線治療歴のある MAST 症例に占める割合は 26.7%)。RIST 群には甲状腺機能低下症例を認めなかった。

移植前に月経周期がみられていた女性を対象とする移植後月経周期回復率の検討では、MAC 群 15 例中 1 例 (7%) に対して RIC 群 11 例中 9 例 (82%) と有意差を認めた ($P < 0.01$)。

D. 考察

まだ少数例の検討でありフォローアップ期間も短いため、結論を導くには時期尚早であるが、放射線照射を併用しない

RIST に晩期合併症軽減を期待できる傾向が得られた。移植後の成長を損なわないためにも RIC に積極的に取り組む必要性があると考えられる。

E. 結論

放射線照射を併用しない RIC は晩期合併症を軽減できる移植前処置として有望と考えられる。その有用性を検証するためには前向き研究を行うべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu M, Sawada A, Yamada K, Kondo O, Koyama-Sato M, Shimizu S, Komura H, Yasui M, Inoue M and Kawa K. Encouraging results of preserving ovarian function after allo-HSCT with RIC. Bone Marrow Transplant 2012; 47: 141-142.

井上雅美. 小児領域におけるミニ移植の意義. 血液フロンティア 2012; 22: 47-53.

2. 学会発表

井上雅美, 清水真理子, 安井昌博, 澤田明久, 佐藤真穂, 近藤 統, 菊地広朗, 河 敬世. 晩期合併症なき治癒を目指す. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012. 2. 24-25: 大阪, ワークショップ.

清水真理子, 井上雅美, 安井昌博, 澤田明久, 佐藤真穂, 近藤 統, 菊地広朗, 河 敬世. 小児における晩期合併症回避の重要性. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012. 2. 24-25: 大阪, ワークショップ.

平成 24 年度 厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための
長期フォローアップセンター構築に関する研究

治療関連白血病（二次性白血病）5 例の検討

研究分担者 小林正夫（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学 教授）
川口浩史（広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学）

研究要旨

小児がん患者の長期生存例での二次がん発症は晩期合併症の一つとして重要課題となっている。

広島大学病院小児科で小児がんと診断した 663 例中 12 例（1.8%）に二次がん発症を認めた。今回、治療関連白血病（二次性白血病）5 症例について検討した。

原疾患に対する治療は化学療法が全例・放射線照射が 4 例に施行されていた。予後は不良であり、生存例は同種骨髄移植を施行した 1 例のみであった。二次性白血病は難治性であり、再寛解後の早期の造血細胞移植が必要と考えられる。

A. 研究目的

小児がんの治療率の向上に伴い、長期生存例での二次がん発症は晩期合併症の一つとして重要課題となっている。当科では過去 30 年間に化学療法・放射線照射後に発症した 5 例の治療関連白血病（二次性白血病）を経験した。これらの症例に対する治療・経過・転帰について検討を行った。

B. 研究方法

1980 年～2009 年に広島大学小児科で小児がんと診断（2 か月以上生存、診断時年齢 18 歳未満）された症例中の二次性白血病例について治療・経過・転帰を検討した。

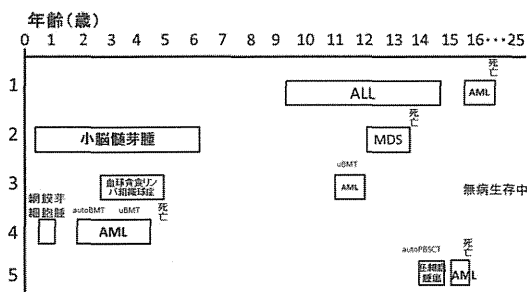
C. 研究結果

対象期間中に小児がんと診断した総数は 663 例であり、二次がん発症は 12 例（1.8%）であった。その内訳は造血器腫瘍（二次性白血病）5 例、甲状腺腫瘍 3 例、脳腫瘍 2 例、骨腫瘍 2 例であった。

二次性白血病の原疾患は ALL・HLH・脳腫瘍・網膜芽細胞腫・胚細胞腫瘍各 1 例であった。原疾患に対する治療としては化学療法が全例・放射線照射が 4 例、自家末梢血幹細胞移植が 1 例に施行されていた。二次性白血病は原発がん診断 1 年後から 11 年後（平均 5.5 年）に発症していた。予後は不良であり、生存例は同種骨髄移植を施行した 1 例のみであった。

症例	診断年	原疾患診断名	発症年齢	性別	二次がん診断名	発症時期 (診断後年数)
1	1981	急性リンパ性白血病	9歳9ヶ月	女	急性骨髄性白血病	5年9ヶ月後
2	1983	脳腫瘍(小脳髄芽腫)	0歳3ヶ月	男	MDS	11年7ヶ月後
3	1987	血球貪食リンパ組織球症	2歳6ヶ月	男	急性白血病(ALL)	8年4ヶ月後
4	1988	網膜芽細胞腫	0歳6ヶ月	女	急性骨髄性白血病	1年6ヶ月後
5	2002	縦隔部細胞癌	14歳0ヶ月	男	急性骨髄性白血病	1年3ヶ月後

症例	原発がんの治療			二次がんの治療	結果
	手術	化学療法	放射線療法		
1	なし	あり	全脳24Gy	化学療法	死亡
2	小脳部分摘出	あり	全脳・脊髄10Gy、 後頭蓋30Gy	化学療法	死亡
3	なし	あり	全脳18Gy	化学療法、 同種骨髄移植	無病生存
4	左眼球摘出術	あり	なし	化学療法 自家・同種骨髄移植	死亡
5	前縦隔腫瘍摘出	あり、末梢血幹細胞移植	前縦隔45Gy	化学療法	死亡



D. 考察

化学療法関連の骨髄異形成症候群および急性骨髄性白血病 (t-MDS/AML) の治療後15年での累積発生率は約2%、15年以上で約3.5%と報告されている (Bhatia ら, J Clin Oncol, 2003. Nottage ら, Blood, 2011)。予後は不良で、平均生存期間2年間と報告されており (Nottage ら, Blood, 2011)、自験例における生存例は同種骨髄移植を施行した1例のみであった。二次性白血病は難治性であり、再寛解後の早期の造血細胞移植が必要と考えられる。

E. 結論

化学療法・放射線照射後に発症した5例の二次性白血病を報告した。生存例は同種骨髄移植を施行した1例のみであり、予後不

良であった。一次がんの治療終了後10年以上経過して発症した例もあり、小児がん治療の経験例に対する慎重なフォローアップ体制の構築が必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

Osamu Hirata, Miyuki Tsumura, Yoko Mizoguchi, Satoshi Okada, Shizuko Minegishi, Tomohiro Morio, Masao Kobayashi: Gain-of-function mutations of *STAT1* in Japanese patients with CMCD. The 15th European Society for Immunodeficiencies Meeting, Florence, Italy, 2012.10

Yoshiyuki Kobayashi, Hirota Matsui, Akinori Kanai, Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Mizuka Miki, Kazuhiro Nakamura, Shinji Kunishima, Toshiya Inaba and Masao Kobayashi: Identification of integrin b3 L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant macrothrombocytopenia.

The 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Atlanta 2012.12

Rie Onodera, Kazuhiro Nakamura, Kikuyo Taniguchi, Emi Kurita, Asako Hiraoka, Kaduta Yasui, Nobuki Matsuyama, Fumiya Hirayama, and Masao Kobayashi: A novel method using extracted human neutrophil antigens from HNA gene-transfected cell lines for detection of antibodies against human neutrophil antigens. The 54th Annual meeting of American Society of Hematology, Atlanta 2012.12

Shiba N, Ohki K, Park M, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. *GATA2* Mutations in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. 54th American Society of Hematology Annual Meeting, December 8-11, 2012

川口浩史、下村麻衣子、浅野孝基、鎌田綾、溝口洋子、千々松郁枝、三木瑞香、世羅康彦、梶梅輝之、中村和洋、佐藤貴、西村真一郎、上田一博、小林正夫. 治療関連白血病(二次性白血病)6例の検討. 第64回中国四国小児科学会 2012年11月10-11日

溝口 洋子, 津村 弥来, 平田 修, 峯岸 志津子, 森尾 友宏, 岡田 賢, 小林 正夫: 機能獲得性 *STAT1* 変異を有する慢性皮膚粘膜カンジダ症の解析. 第54回日本小児血液学会 2012年11月30日-12月2日

2. 論文発表

Hiramoto T, Ebihara Y, Mizoguchi Y, Nakamura K, Yamaguchi K, Ueno K, Mochizuki S, Yamamoto S, Nagasaki M, Furukawa Y, Tani K, Nakauchi H. Kobayashi M, Tsuji K: Wnt3a stimulates maturation of impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia-derived pluripotent stem cells with heterozygous *ELANE* mutation. Proc Natl Acad Sci USA 2013 (in press)

Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nunoi H, Kiyohara Y, Yoden A, Murata T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T: Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Blood. 2012;119(23):5458-66.

Kobayashi Y, Matsui H, Kanai A, Tsumura M, Okada S, Miki M, Nakamura K, Kunishima S, Inaba T, Kobayashi M: Identification of the integrin $\beta 3$ L718P mutation in a pedigree with autosomal dominant thrombocytopenia with anisocytosis. Br J Haematol. 2012, DOI Dec 17

Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Kong XF, Abhyankar A, Heike T, Nakahata T, Nishikomori R, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Alzahrani M, Shehri MA, Elghazali G, Takihara Y, Kobayashi M: Dominant-negative *STAT1* SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. Human Mutation 2012;33(9):1377-87.

Zhang X, Inukai T, Hirose K, Akahane K, Kuroda I, Honna-Oshiro H, Kagami K, Goi K, Nakamura K, Kobayashi M, Endo M, Yagita H, Kurosawa H, Thomas Look A, Honda H, Inaba T, Nakazawa S, Sugita K: Oncogenic fusion E2A-HLF sensitizes t(17;19)-positive acute lymphoblastic leukemia to TRAIL-mediated apoptosis by upregulating the expression of death receptors. Leukemia. 2012;26(12):2483-93

Ohno N, Kobayashi M, Hayakawa S, Utsunomiya A, Karakawa S: Transient pseudothrombocytopenia in a neonate: Transmission of a maternal EDTA-dependent anticoagulant. Platelets. 2012;23(5):399-400.

Kajiume T, Sera Y, Kawahara Y, Matsumoto M, Fukazawa T, Imura T, Yuge L, Kobayashi M. Regulation of hematopoietic stem cells using protein transduction domain-fused Polycomb. Exp Hematol. 2012;40(9):751-760.

溝口 洋子, 鎌田 綾, 三木 瑞香, 谷 博雄, 世羅 康彦, 中村 和洋, 小林 正夫: Glanzmann thrombasthenia への遺伝子組み換え活性型第 VII 因子製剤による止血効果, 日本小児血液・がん学会雑誌. 49(1-2)9: 61-66. 2012.

梶梅 輝之, 浅野 孝基, 世羅 康彦, 小林 正夫: 輸血後蕁麻疹発症前の末梢血一般検査所見. アレルギー. 61(8): 1086-1091. 2012.

溝口洋子, 津村弥来, 岡田賢, 小林正夫. 慢性性皮膚粘膜カンジダ症と機能獲得性 *STAT1* 変異. 臨床免疫・アレルギー科. 57(4): 437-443. 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

要旨：当施設における小児がん経験者の長期予後および二次がん発症率を明らかにするために1980年～2009年に経験した症例について実態調査を実施した。この期間に治療を実施した症例は732例で、二次がんは、12例（1.6%）に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。前治療として、12例全例が化学療法を、9例は放射線療法を受けており、5例に移植歴があった（自家1、同種4）。2012年12月現在、12例中4例が死亡、8例は生存中である。二次がん症例は今後も増加する可能性が高いため、厳重なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

A. 研究目的

当施設の小児がん経験者における二次がんの発症状況と予後を明らかにする。

B. 研究方法

対象：当施設で小児がんと診断された症例を連続的に抽出し、以下の条件を満たす者を対象として調査を実施した：

- 1) 1980年1月1日～2009年12月31日に、当施設において小児がんと診断され2ヶ月以上生存しているもの
- 2) 診断時の年齢が18歳未満であること

調査方法：当施設に永久保存されている診療録から、対象期間（1980年1月1日～2009年12月31日）に小児がんと診断され2ヶ月以上生存した全例を抽出し、生年月、性別、名前の1字、診断名、診断年月、最終観察年月、転帰、二次がんの有無、二次がん発症年月、化学療法・放射線療法・手術、自家移植、同種移植の有無を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定できないよう配慮し、取得した全ての日付は年月までとした。厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業；黒田班）の研究計画「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」を倫理委員会に申請し、承認を得た後に調査を実施した。

C. 研究結果

1980年1月1日～2009年12月31日の期間で、条件に該当する症例は732例であった。男女比は403:329、診断名は白血病、悪性リンパ腫、MDSなど血液腫瘍が514例（70%）、固形腫瘍は218例（30%）、診断時年齢は、5才以下が359例（49%）、治療については、各々、96%（702例）、69%（502例）、157例（21%）が、化学療法、放射線治療、手術を受けていた。また、移植については、30例（4%）が自家移植を、288例（39%）が同種移植を受けていた。二次がん発症例（表1）：二次がんは、12例（1.6%）に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。原疾患は、ALL 5例、Hodgkin病 2例、その他 5例であり、全例が化学療法を、9例は放射線療法を受けており、5例は同種移植後の発症であった。

二次がん発症例の治療および転帰（表1）：診断後、5例が根治摘出手術、5例が化学療法、1例が同種移植を受けた。2013年2月現在、5例が死亡（死因は一次がんの再発1例、二次がんの進行3例）、7例は無病生存中である。甲状腺がんは診断時にリンパ節転移を認めた例も含めて4例全例とも生存中であった。

表 1

UPN	性別	年齢	一次がん	診断年	二次がん	二次がん診断年	二次がんまで(年)	移植	最終観察年	転帰	二次がん後生存期間(年)
1	女	9	臍芽腫	1996	甲状腺がん	2012	16	自家	2012	死亡	0.75
2	女	1	神経芽腫	1984	甲状腺がん	1999	15	なし	2012	無病生存	>13
3	女	1	横紋筋肉腫	1989	甲状腺がん	2009	20	なし	2013	無病生存	>4
4	女	16	Hodgkin	1983	骨肉腫	2000	17	なし	2009	死亡	9
5	女	3	平滑筋肉腫	1999	腎臓がん	2011	12	なし	2012	無病生存	>1
6	女	4	ALL	1986	甲状腺がん	2008	22	同種	2012	無病生存	>4
7	女	4	ALL	1995	脳腫瘍	2005	10	同種	2006	死亡	1.5
8	女	12	ALL	1999	軟骨肉腫	2010	11	同種	2011	死亡	>1
9	男	7	ALL	1999	悪性神経鞘腫	2003	4	同種	2004	死亡	1
10	男	4	Hodgkin	1989	NHL	2005	16	なし	2007	無病生存	>2
11	女	11	NHL	1982	MDS	1991	9	なし	2012	無病生存	>21
12	男	3	ALL	2000	AML	2004	4	なし	2010	無病生存	>6

D. 考察

1980年～2009年の30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例732例のうち確認された二次がんの発症は12例(1.6%)で、2001年以降に発症例が増加している。今後も二次がん症例は増加する可能性が高いため緊密なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

E. 結論

30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例732例について実態調査を行い、二次がん発症例は12例(1.6%)であった。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kodama Y, Okamura J, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Nishimura M, Abe Y, Suzuki T, Inagaki J. Re-emerging Philadelphia chromosome-positive acute leukaemia more than 20 years after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **Brit J Hematol** 2013 Jan 7(EPUB)

Inagaki J, Fukano R, Nishikawa T, Nakashima K, Sawa D, Ito N, **Okamura J**. Outcomes of immunological interventions for mixed chimerism following allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. **Pediatric Blood Cancer** 60:116-120, 2013

Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, Fukano R, Nakashima K, Ito N, Sawa D, Kawano Y, **Okamura J**. The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: Long-term outcomes. **Pediatr Transplant** 16:772-728, 2012

Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Hamamoto K, Kojima S, Okamura J, Nakahata T, Manabe A. Outcome of children with Refractory Anaemia with Excess of Blast (RAEB) and RAEB in Transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. **Brit J Hematol. Sep**;158(5):657-661, 2012

Nishikawa T, Nakashima K, Fukano R, Okamura J, Inagaki J. Successful treatment with plasma exchange for disseminated cidofovir-resistant adenovirus disease in a pediatric SCT recipient. **Bone Marrow Transplant. Aug**;47(8):1138-9, 2012

深野玲司, 住江愛子, 松崎彰信, 稲田浩子, 永利義久, 石井榮一, 中山秀樹, 川上 清, 盛武 浩, 柳井文男, 糸長伸能, 末延聡一, 菊地昌弘, 岡村 純, 河野嘉文 小児非ホジキンリンパ腫の治療成績 -九州・山口小児がん研究グループ KYCCSG NHL-89, 96 - 臨床血液 53(11):1898-1905、2012

石田也寸志, 本田美里, 坂本なほ子, 大園秀一, 上別府圭子, 岩井艶子, 掛江直子, 岡村 純, 浅見恵子, 井灘浩子, 前田尚子, 堀部敬三 小児がん経験者の横断的調査研究における自由記載欄の解析 日本小児科学会雑誌 116 : 526-536、2012

2. 学会発表

児玉祐一, 岡村 純, 深野玲司, 中島健太郎, 伊藤暢宏, 西村美穂, 稲垣二郎 造血細胞移植をうけたフィラデルフィア染色体陽性急性白血病の長期予後 -単一施設での経験

第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 : 2012. 12. 01 神奈川

田邊貴幸, 岡本康裕, 下之段秀美, 盛武 浩, 日高靖文, 堀田紀子, 野村優子, 柳井文男, 中山秀樹, 新小田雄一, 川上 清, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 古賀友紀, 住江愛子, 永利義久, 松崎彰信, 稲垣二郎, 岡村 純, 河野嘉文 急性リンパ性白血病(ALL)の治療経過中のステロイド緑内障についての検討

第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 : 2012. 11. 30 神奈川

西川拓朗, 岡本康裕, 古賀友紀, 住江愛子, 松崎彰信, 大園秀一, 上田耕一郎, 稲田浩子, 稲垣二郎, 永利義久, 新小田雄一, 川上 清, 野村優子, 柳井文男, 下之段秀美, 盛武 浩, 中山秀樹, 日高靖文, 堀田紀子, 岡村 純, 河野嘉文 ALL に対する寛解導入療法中の敗血症発症のリスク因子解析 : KYCCSG ALL96, ALL02 研究

第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 : 2012. 11. 30 神奈川