

吉原宏樹, 石橋武士, 小林健一郎, 福島敬, 前田美穂, 林泰秀, 菊地陽, 康勝好, 真部淳, 小原明. B前駆細胞性 ALL 再発症例のマーカ一の特徴に関する検討. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 11 月 29 日～12 月 1 日, 2013.

4) 飯島一智, 清河信敬, 吉原宏樹, 富田理, 小林健一郎, 福島敬, 林泰秀, 菊地陽, 康勝好, 真部淳, 小原明. 小児 Ph-like ALL 症例の表面マ一カー、遺伝子発現解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 11 月 29 日～12 月 1 日, 2013.

4) Kiyokawa N, Iijima K, Yoshihara H, Ohki K, Kato M, Fukushima T, Kikuchi A, Fujimoto J, Hayashi H, Koh K, Manabe A, Ohara A. An analysis of Ph-like ALL in Japanese patients. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. New Orleans, LA, USA, December 6-10, 2013.

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

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

小児リンパ腫の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 森 鉄也 国立成育医療センター腫瘍科 医長

【研究要旨】 成熟B細胞リンパ腫に対するB-NHL03は最終解析を終了し、欧米の報告と同等の治療成績を論文発表した（Tsurusawa M, *Pediatr Blood Cancer*. 2014, 13. doi: 10.1002/pbc.24975.）。進行病期リンパ芽球性リンパ腫に対するALB-NHL03は最終解析を終了し論文作成中である。限局病期リンパ芽球性リンパ腫に対するLLB-NHL03の2014年3月現在の登録数は31例（予定登録数48例）であり研究期間を延長し登録を継続している。EICNHLとの国際共同研究である未分化大細胞型リンパ腫に対するALCL99（2014年3月現在登録数184例）の中樞神経病変例の集計結果（Williams D, *Pediatr Blood Cancer*. 2013, 60: E118-21. doi: 10.1002/pbc.24591.）、および国内集計結果（Mori T, *Rinshoketsueki*, in press.）を論文発表した。高リスク群成熟B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ追加標準化学療法の有効性の評価を目的とした国際臨床試験（Inter-B-NHL2010）に参加するための取り組みを継続したが、2013年7月に試験参加は困難であることから国内において同じ目的の臨床試験を行う方針を決定した。EICNHLとの共同研究による未分化大細胞型リンパ腫に対するビンブラスチン単剤の有効性、およびクリゾチニブによる維持療法の有効性の評価を目的とした国際共同臨床試験（ALCL2013）計画を継続している。I-BFMによる小児ろ肉性リンパ腫の国際集計を論文発表した（Attarbaschi A, *Ann Hematol*. 2013, 92 :1537-41. doi: 10.1007/s00277-013-1785-2.）。ホジキンリンパ腫、再発・治療抵抗リンパ芽球性リンパ腫、高リスク群成熟B細胞リンパ腫（上記）に対する多施設共同臨床試験、進行期リンパ芽球性リンパ腫に対する観察研究、稀なリンパ腫の登録研究などの準備を継続している。

研究協力者氏名

鶴澤 正仁 愛知医科大学

参与

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

角南 勝介 成田赤十字病院

小児血液腫瘍科 部長

菊地 陽 帝京大学

小児科 教授

小林 良二 札幌北楡病院

小児科 部長

古賀 友紀 九州大学

小児科

三井 哲夫 山形大学

小児科

A. 研究目的

(1) 日本における小児リンパ腫に対する標準治療の確立

(2) 小児リンパ腫に対する診断、あるいは治療の開発

(3) 国内の小児リンパ腫診療施設への根拠に基づいた医療（EBM）の普及

B. 研究方法

C. 研究結果

(1) 登録中・登録を終了した臨床試験

1)-1. 「小児成熟B細胞性腫瘍に対する多施設共同後期第2相臨床試験：B-NHL03（研究代表者：鶴澤正仁）」

2010年12月31日に登録を終了した。登録症例数は346例。最終解析を終了し、欧米の報告と同等の治療成績を論文発表した（Tsurusawa M, *Pediatr Blood Cancer*. 2014, 13. doi: 10.1002/pbc.24975.）。染色体解析、治療抵抗・再発を集計し、論文発表を計画している。

1)-2. 「進行期小児成熟B細胞性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の一次的予防投与の有効性に関する無作為割付比較試験：B-NHL03 G-CSF（研究代表者：菊地 陽）」

2010年12月31日に登録を終了した。登録症例数は60例。

1)-3. 「小児リンパ芽球型リンパ腫 stage III/IVに対する多施設共同後期第2相臨床試験：ALB-NHL03（研究代表者：角南勝介）」

2010年1月31日に登録を終了した。登録症例数は154例。最終解析を終了し論文作成中である。染色体異常の集計を論文発表した（Sekimizu M, *Br J Haematol*. 2011; 154: 612-7.）。

1)-4. 「小児リンパ芽球型リンパ腫 stage I/IIに対する多施設共同後期第2相臨床試験：LLB-NHL03（研究代表者：角南勝介）」

2014年3月31日時点の登録症例数は31例。本研究への登録は予測を下回り、当初設定した登録期間（2010年10月31日まで）に目標登録数の達成は困難と考えられたことから、効果安全性評価委員会に登録期間の延長（目標登録数達成まで；2016年10月頃まで）を申請し承認された（プロトコル改定）。

1)-5. 「ALCL99：小児未分化大細胞リンパ腫に対する多施設共同無作為化群間比較第3相臨床試験（研究代表者：堀部敬三）」

2006年6月に解析に必要な登録数に達し達したため割り付け試験は終了し、reference armによる登録を継続している。2014年3月時点の登録症例数は184例。メソトレキセー

ト投与量・投与時間、髄注の有無に関連する割り付け試験(R1)の結果(*J Clin Oncol* 2009; 27: 897-903.）。ビンブラスチンによる維持療法の割り付け試験(R2)の結果(*J Clin Oncol* 2010; 28: 3987-93.)が論文発表された。寛解導入化学療法の安全性(*Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1071-7)、限局病期例の病態(*Blood* 2011; 117: 5616-9)、中枢神経病変例の集計(Williams D, *Pediatr Blood Cancer*. 2013, 60: E118-21. doi: 10.1002/pbc.24591.)が論文発表された。国内登録例の集計結果を論文発表した(Mori T, *Rinshoketsueki*, in press.)。

診断時の微小骨髄病変の検出を目的としたNPM-ALK PCR解析を名古屋医療センターに整備した。国内登録例の解析成果の論文作成中である。

(2) 国際臨床試験

2)-1. 「INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY IN HIGH RISK PATIENTS. (Inter-B-NHL ritux 2010)」

Inter-B-NHL ritux 2010はEuropean Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL)、およびChildren's Oncology Group (COG)による高リスク群成熟B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ追加標準化学療法の有効性の評価を目的とした国際臨床試験である。JPLSGはInter-B-NHL ritux 2010に参加するための取り組み(国際共同研究組織、製薬企業(全薬工業、Roche、Genentech)との協議、モニタリング体制、薬剤供給などについての調整など)を継続したが、2013年7月に試験参加は困難であることから国内において同じ目的の臨床試験を行う方針を決定した。

2)-2. 「ALCL-2013: International cooperative study for patients with ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) including a randomised trial assessing the impact of the combination of crizotinib with chemotherapy, and estimating the efficacy

of vinblastine in comparison to standard chemotherapy in children and adolescents」

ALCL2013 は EICNHL、および JPLSG による未分化大細胞型リンパ腫に対するビンブラスチン単剤の有効性、およびクリゾチニブによる維持療法の有効性の評価を目的とした国際臨床試験である。稀少疾患に対する臨床試験であること、製薬企業 (Pfizer) による協力が求められることなど、試験開始に到達するまで、さまざまな課題への対応が残されている。国際共同研究組織、国内成人診療部門等との協議を継続している。

(3) 新たな臨床試験の計画

3)-1. 小児ホジキンリンパ腫に対する国内で初めての前方視的臨床試験「小児ホジキンリンパ腫に対する FDG-PET 検査を用いた初期治療反応性判定とその有用性を検討するパイロット試験: HL-13 (研究代表者: 古賀友紀)」の準備を進めている (修正プロトコールコンセプトをプロトコールレビューワーキンググループに提出済み)。ホジキンリンパ腫に対する後方視的集計結果を論文発表した (Rinsho Ketsueki 2012; 53: 443-9)。

3)-2. 「小児リンパ芽球型リンパ腫に対する多施設共同観察研究実施計画書: ALB-NHL12 (研究代表者: 角南勝介)」の準備を進めている (修正プロトコールコンセプトをプロトコールレビューワーキンググループに提出済み)。

3)-3. 「再発・治療抵抗性リンパ芽球性リンパ腫に対する DexICE 治療の有効性及び安全性を検証する多施設共同臨床第 II 相試験: R-ALB12 (研究代表者: 三井哲夫)」の準備を進めている (日本小児血液・がん学会研究倫理審査委員会委員会に提出済み)。

(4) 治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫調査

治療抵抗・再発未分化大細胞リンパ腫 (Br J Haematol 2006; 132: 594-7.)、成熟 B 細胞リンパ腫 (Pediatr Blood Cancer 2008; 52: 591-5.)、リンパ芽球性リンパ腫 (Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 591-5.) に関する調査結果を論文発表した。米国 National Cancer Institute のがん情報ウェブサイト引用さ

れている。

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/HealthProfessional/page9>

(5) 稀な非ホジキンリンパ腫調査

JPLSG リンパ腫委員会による稀な非ホジキンリンパ腫 (主要病型以外で、登録、治療が整備されていない非ホジキンリンパ腫) 調査 (研究代表者: 小林良二) の成果として、末梢 T 細胞性リンパ腫の集計結果を論文発表した (Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 212-5.)。ろ胞性リンパ腫 (follicular lymphoma, FL)、T 細胞/組織球豊富型大細胞 B 細胞リンパ腫の集計結果を第 52 回日本小児血液学会総会 (2010 年 12 月 17-19 日、名古屋) で発表した。I-BFM による小児 FL の国際集計に協力し論文発表した (Attarbaschi A, Ann Hematol. 2013, 92 :1537-41. doi: 10.1007/s00277-013-1785-2.)。「中央病理診断および疫学研究を利用した小児非ホジキンリンパ腫における稀な病型に関する前方視的研究 (研究代表者: 小林良二)」を作成した。データセンターと調整を続けている。

(6) Biology research の推進

JPLSG リンパ腫委員会による臨床試験により収集された研究利用可能な腫瘍検体を用いた生物学的研究 (biology research) 計画を推進するために、「JPLSG 疫学研究を利用した、リンパ腫症例の前方視的分子データベースの作成および病態解析研究: LCB-12 (研究代表者: 角南勝介)」の研究計画書を作成し、JPLSG 運営委員会の承認、研究代表者施設における倫理審査承認を得た。

小児ホジキンリンパ腫における病理組織学的特徴を第 52 回日本小児血液学会総会 (2010 年 12 月 17-19 日、名古屋) で発表した。

D. 考察

JPLSG リンパ腫委員会による登録中・登録を終了した臨床試験は、安全に研究を進行し、期待される成果を発表していると考えられる。

長期間におよぶさまざまな準備、取り組みにも関わらず、EICNHL、COG による国際臨床

試験である Inter-B-NHL ritux 2010 への参加に至らなかった。関連する製薬企業、臨床試験に関わる規制など、国際臨床試験の実行に関わるさまざまな課題を経験した。

極めて稀少な頻度から、治療抵抗・再発非ホジキンリンパ腫、稀な非ホジキンリンパ腫に関する情報は未整理であった。JPLSG リンパ腫委員会による、これらの疾患に関する情報発信は国際的にも高い評価を得ている。

E. 結論

JPLSG リンパ腫委員会による登録中・登録を終了した臨床試験は、安全に研究を進行し、期待される成果を発表していると考えられる。国際臨床試験を含む新たな臨床試験計画を進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb 13. doi: 10.1002/pbc.24975. [Epub ahead of print]

2) Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, Rosolen A, Mori T, Uyttebroeck A, Niggli F, Csoka M, Krenova Z, Mellgren K, Kabickova E, Chiang AK, Reiter A, Williams D, Burkhardt B; on behalf of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international

Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "watch and wait" strategy after complete resection. *Annals of Hematology* 2013; 92: 1537-41. doi: 10.1007/s00277-013-1785-2.

3) Williams D, Mori T, Reiter A, Woessman W, Rosolen A, Wrobel G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Le Deley MC, Brugières L; for the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: Results from a multicentre European and Japanese study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: E118-21. doi: 10.1002/pbc.24591.

4) 森鉄也, 深野玲司, 齋藤明子, 瀧本哲也, 関水匡大, 中澤温子, 鶴澤正仁, 小林良二, 堀部敬三; 日本小児白血病リンパ腫研究グループ. 小児未分化大細胞型リンパ腫に対する国際臨床試験 ALCL99-R1 国内登録例の集計と国際臨床試験の結果と比較. 「臨床血液」 第 55 巻 5 号 (2014 年 5 月) 掲載予定

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

なし

フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立

研究分担者 嶋田博之 慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師

研究要旨 本研究の目的は、フィラデルフィア染色体陽性白血病の一つである小児慢性骨髄性白血病(CML)の標準治療の確立である。本年度は2009年10月に開始した「小児慢性期慢性骨髄性白血病に対する多施設共同観察研究 CML-08」に登録された57症例において、登録患者の背景、治療内容、治療効果、有害事象などについての予備解析を実施した。

A. 研究目的

診断時年齢 18歳未満の初発時慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)を対象に前方視的観察研究を行い、イマチニブ市販後の小児慢性期CMLの治療成績を把握する。末梢血BCR-ABL/ABL mRNA比、FACSを用いたマーカー解析、イマチニブ血中濃度解析、BCR-ABL遺伝子変異解析の中央検査を行い、イマチニブによる治療効果や予後の予測因子を検討する。さらに、イマチニブの急性毒性を確認するとともに長期内服による身体への影響を調査する。

B. 研究方法

診断時年齢 18歳未満の慢性期CML(BCR-ABLキメラ遺伝子陽性)を対象に、予定登録数75例、登録期間2009年10月1日から2014年9月30日まで(5年間)、追跡期間2019年9月30日まで、と計画した前方視的観察研究を実施中である。試験的な治療介入は行わないが、「治療ハンドブック(ガイドライン解説)」を用いてイマチニブによる治療効果の判定時期および検査方法を規定している。

C. 研究結果

2013年6月30日現在、登録数57例(男37、女20)。診断時年齢 中央値10歳6か月(1歳2か月~16歳6か月)、白血球数 中央値25.9万/ μ l(8,100~765,000)、血小板数 中央値56.4万/ μ l(9.0万~287.5万)、脾腫あり44例(77%)。診断時リスクでは、Sokalスコアはlow 32例(56%)、intermediate 12例(21%)、high 13例(23%)であり、Ph+細胞のクローン性染色体異常を1例に認めた。第1治療薬は57例中56例がイマチニブで、1例がダサチニブであった。イマチニブ開始量は中央値279mg/m²(63~329mg/m²)で、全体の12か月のCHR達成率は100%、CCyR達成率は72.7%、MMR達成率は21.8%であった。第1選択イマチニブの56例中24例(43%)がイマチニブを中止され、その理由は反応不良が13例、不耐容が8例、その他が3例であった。死亡は1例にみられ、急性転化後にダサチニブによりCCyR再達成後の移植関連死が原因であった。変異解析は21症例に24回の中央検査が実施され、E255Kが1回(Failure例)、Exon8/9 35bp Insertionが6回検出された。治療効果の検討では、第2世代TKIへの変更および移植をセンサーとした解析

で、末梢血 BCR-ABL/ABL 比 (国際標準法) 30%超と 30%以下 (day29)、10%超と 10%以下 (3 か月) の間で有意に MMR 達成率に差があることが示された。イマチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少 (45%)、貧血 (37%)、筋骨格痛 (関節) (14%)、白血球減少 (12%)、血小板減少 (8%)、筋骨格痛 (筋肉) (8%) 悪心 (4%)、疲労 (4%)、食欲不振 (2%)、不眠 (2%)、CPK 上昇 (2%)、ALT 上昇 (2%)、AST 上昇 (2%) であった。ダサチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少 (27%)、CPK 上昇 (9%) であった。ニロチニブによる Gr3/4 の有害事象は、好中球減少 (20%)、CPK 上昇 (20%)、高ビリルビン血症 (20%) であった。

D. 考察

症例数は少ないものの、小児 CML に対するファーストライン・イマチニブの反応は良好であった。イマチニブ継続においては治療反応だけでなく不耐容が問題になる。今後、小児に対する第 2 世代 TKI の使用経験が増加するに連れ、イマチニブから第 2 世代 TKI への変更例、第 2 世代 TKI を第一選択薬とする症例が増加する可能性がある。

E. 結論

観察期間が短いものの、イマチニブの早期の治療効果および有害事象について信頼性の高い結果が得られている。症例数の蓄積および観察期間の更新によって、TKI による治療効果や予後因子の検討および長期毒性の解析が可能になると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 黒澤秀光、谷澤昭彦、遠野千佳子、渡辺輝浩、嶋晴子、伊藤正樹、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、梶原良介、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之. 小児慢性骨髓性白血病における leukostasis. 第 75 回日本血液学会学術集会. 札幌
2. 嶋 晴子、谷澤昭彦、遠野千佳子、渡辺輝浩、黒澤秀光、伊藤正樹、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、徳山美香、加藤剛二、康 勝好、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之. 小児慢性骨髓性白血病患者における TKI による成長障害は自然軽減する. 第 75 回日本血液学会学術集会. 札幌
3. 嶋田博之、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、遠野千佳子、嶋 晴子、湯坐有希、村松秀城、堀田紀子、岡田雅彦、梶原良介、後藤裕明、今井千速、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、谷澤昭彦. 小児慢性期慢性骨髓性白血病 (CML) に対する多施設共同観察研究 CML-08 : 平成 25 年度予備解析. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013 年 11 月. 福岡
4. 嶋 晴子、清河信敬、谷澤昭彦、三春晶嗣、黒澤秀光、渡辺輝浩、伊藤正樹、遠野千佳子、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、梶原良介、後藤裕明、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之. 小児慢性期 CML におけるフローサイトメトリーを用いた細胞表面マーカー解析の意義. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013 年 11 月. 福岡

5. 湯坐有希、谷澤昭彦、渡辺輝浩、遠野千佳子、黒澤秀光、嶋晴子、伊藤正樹、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之。イマチニブ内服に伴う有害事象の検討。第55回日本小児血液・がん学会学術集会。2013年11月。福岡
 6. 村松秀城、湯坐有希、谷澤昭彦、渡辺輝浩、遠野千佳子、黒澤秀光、嶋晴子、伊藤正樹 1 堀田紀子、岡田雅彦 1 加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、水谷修紀、嶋田博之。小児慢性骨髄性白血病に対する第二世代チロシンキナーゼ阻害剤投与32例の解析。第55回日本小児血液・がん学会学術集会。2013年11月。福岡
 7. 遠野千佳子、谷澤昭彦、伊藤正樹、黒澤秀光、渡辺輝浩、湯坐有希、嶋晴子、村松秀城、堀田紀子、岡田雅彦、長澤正之、瓜生英子、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、井口晶裕、安井昌博、嶋田博之。小児CMLに対する同種造血幹細胞移植-JPLSG参加施設症例の後方視的解析。第55回日本小児血液・がん学会学術集会。2013年11月。福岡
 8. 伊藤正樹、谷澤昭彦、遠野千佳子、村松秀城、黒澤秀光、堀田紀子、渡辺輝浩、湯坐有希、岡田雅彦、嶋晴子、長澤正之、瓜生英子、足立壮一、齋藤明子、堀部敬三、水谷修紀、安井昌博、稲垣二郎、嶋田博之。RISTを施行した小児CML32例の後方視的解析。第55回日本小児血液・がん学会学術集会。2013年11月。福岡
 9. 谷澤昭彦、遠野千佳子、伊藤正樹、嶋晴子、渡辺輝浩、黒澤秀光、湯坐有希、堀田紀子、村松秀城、岡田雅彦、加藤剛二、齋藤明子、足立壮一、堀部敬三、嶋田博之。小児慢性期CMLにおけるイマチニブによる治療成績。第55回日本小児血液・がん学会学術集会。2013年11月。福岡
 10. Haruko Shima, Akihiko Tanizawa, Chikako Tono, Akihiro Watanabe, Hidemitsu Kurosawa, Masaki Ito, Yuki Yuza, Noriko Hotta, Hideki Muramatsu, Masahiko Okada, Mika Tokuyama, Koji Kato, Katsuyoshi Koh, Akiko Saito, Souichi Adachi, Keizo Horibe, Shuki Mizutani, Hiroyuki Shimada. Spontaneous Alleviation Of Growth Impairment In Tyrosine Kinase Inhibitor-Treated Chronic Myeloid Leukemia Children. 55th ASH Annual Meeting. December, 2013. New Orleans, Louisiana, USA.
- 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

フィラデルフィア染色体陽性白血病の標準治療確立：Ph+ALL

研究分担者 真部淳 聖路加国際病院 小児科 医長

研究要旨 本研究の目的は小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）の標準的な治療法を開発することである。初発の ALL 患者全例に対して RT-PCR を用いて bcr-abl キメラ遺伝子のスクリーニングを行い、ステロイド治療開始 1 週間以内に Ph⁺ ALL を有する症例を同定した。登録症例に対して、東京小児がん研究グループ（TCCSG）L99-15 研究（Manabe A. Haematologica 2008;93:1155-60）に準じた化学療法を第 2-3 週まで行った。次いで imatinib 単独治療を 2 週間行い、同種造血幹細胞移植を行った。imatinib 投与前後の微小残存病変（MRD）を測定し、imatinib の効果を検討した。本試験は UMIN ID C000000290 に登録された。2004 年から 2008 年の間に 42 例が登録された。内 37 例が完全寛解となった（88%）。31 例が第 1 寛解で移植を受けた。全例が生着し、合併症死亡はなかった。26 例が 3 年間第 1 寛解を保っている。3 年の無イベント生存率（EFS）は 57%、全生存率（OS）は 80%と良好であった。imatinib 投与前に MRD が陰性化したため、imatinib の効果を検討することはできなかった。Ph+ALL04 研究は高い治癒率をもたらしたが、全例が同種移植を受けたことが問題である。この間、アメリカの COG 研究とヨーロッパの国際共同研究 EsPhALL において、imatinib と化学療法の長期間の併用の安全性と効果が示唆された。今後の課題は同種移植を受けなくても長期寛解を得られる症例を抽出することである。Ph+ALL13 研究として、2013 年 10 月に寛解導入相から imatinib を組み込み、治療反応性を用いて移植の有無を決定する新しい臨床試験が開始された。

A. 研究目的

小児の難治性白血病の一つであるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph⁺ ALL）に対する標準的な治療法を開発する。

B. 研究方法

JPLSG 内に Ph⁺ ALL 委員会（現委員長：河崎裕英）を組織し、統一的な治療を用いた臨床試験 Ph+ALL04 を行った。初発の ALL 患者全例に対して RT-PCR を用いて bcr-abl キメラ遺伝子のスクリーニングを行い、ステロイド治療開始 1 週間以内に Ph⁺ ALL を

有する症例を同定した。登録症例に対して、東京小児がん研究グループ（TCCSG）L99-15 研究（Manabe A. Haematologica 2008;93:1155-60）に準じた化学療法を第 2-3 週まで行った。次いで imatinib 単独治療を 2 週間行い、同種造血幹細胞移植を行った。imatinib 投与前後の微小残存病変（MRD）を測定し、imatinib の効果を検討した。本試験は UMIN ID C000000290 に登録された。

C. 研究結果

2004 年から 2008 年の間に 42 例が登録さ

れた。内 37 例が完全寛解となった (88%)。Imatinib 投与前に 13 例が MRD 陰性となり、また 14 例が移植前に MRD 陰性だった。31 例が第 1 寛解で移植を受けた。全例が生着し、合併症死亡はなかった。26 例が 3 年間第 1 寛解を保っている。3 年の無イベント生存率 (EFS) は 57%、全生存率 (OS) は 80% と良好であった。6 例が移植前に再発し、5 例が移植後に再発した。なお、imatinib 投与前に MRD が陰性化したため、imatinib の効果を検討することはできなかった。

この結果を受けて、次の臨床試験を計画した。対象は 1 歳以上 19 歳以下で発症した Ph⁺ ALL 患者である。寛解導入は BFM IA 型の 4 剤 (prednisolone、vincristine、Daunorubicin、L-asparaginase) を用い、Day 15 から imatinib を併用する。Day 33 (Time point 1) に寛解に入った症例は次の BFM IB 相に imatinib を併用する早期強化療法を行い、次いで Ig/TCR を用いて MRD を評価する (Time Point 2)。ここで MRD が一定の値以下となった症例は同種移植を行わず、imatinib 併用化学療法を継続する。寛解導入不能または Time Point 2 で MRD が一定の値以上を呈した症例は dasatinib 併用化学療法を行った後、MRD をモニターしながら同種移植の適応を決定していく、というスタイルである。この研究は日本独自に行われるが、小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会に承認が得られ、2013 年 10 月に Ph+ALL13 研究として臨床試験が開始された。

D. 考察

本試験の EFS と OS は過去の小児 Ph⁺ ALL 成績に比べてきわめて良好であったが、化

学療法の効果が予想以上に高かったため、primary endpoint である imatinib 単独治療の効果を検討することはできなかった。一方、本試験の施行中に米国の COG から強力な化学療法に imatinib を 6 ヶ月間毎日継続する治療を行ったところ、同種移植を行わなくとも 3 年 OS が 80% に達するという報告がなされた (Schultz KR. J Clin Oncol 2009;27:5175-81)。

2013 年 10 月に新たな臨床試験として Ph+ALL13 研究が開始された。この試験は日本の JPLSG のみで行われる。しかしながら Ph⁺ ALL の頻度が少ないことを考えると、国際共同研究への参加も検討すべきであろう。実際に、ヨーロッパグループとアメリカの COG を中心に次々期の臨床試験が練られており、その試験には JPLSG も参加することが決定されている。

E. 結論

Ph+ALL04 研究は 3 年 OS 80% と高い治癒率をもたらしたが、全例が同種移植を受けたことが問題である。現在、imatinib などの tyrosine kinase 阻害剤と化学療法をうまく組み合わせることにより予後を悪化させること無く患者の晩期合併症を最小化させるような治療の開発が行われており、結果が期待される。

F. 健康危険情報

患者の健康被害を最小限にするよう、データセンターを活用している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y,

- Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H: Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*;92:1-9, 2013
- 2) Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakadate H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 60:836-841, 2013
- 3) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K: Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS in consequence of acquired uniparental disomy. *J Pediatr* 162:1285-1288, 2013
- 4) Horibe K, Saito AM, Takimoto T, Tsuchida M, Manabe A, Shima M, Ohara A, Mizutani S. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98:74-88, 2013
- 5) 長谷川大輔、真部淳。小児血液疾患。G-CSFの基礎と臨床(東條有伸編)、医薬ジャーナル社(大阪)、p164-174, 2013
- 6) 濱麻人、長谷川大輔、野沢和江、高橋義行、小島勢二、伊藤雅文、真部淳。再生不良性貧血・MDS委員会活動報告。小児血液・がん学会雑誌 50:479-481, 2013
2. 学会発表
- 1) Hasegawa D, Hama A, Nozawa K, Sakaguchi H, Yabe M, Ito E, Ito M, Kojima S, Nakahata T, Manabe A. Hematological and morphological characteristics of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). 日本血液学会総会(2013年10月11-13日、札幌)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
特記すべき事項はない

造血細胞移植治療の標準化に関する研究

研究分担者 矢部普正 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学 准教授

研究要旨 造血細胞移植後早期合併症の主因である血管内皮障害・凝固異常の治療として、リコンビナントトロンボモジュリンを用いた前方視的観察研究を立案し、臨床研究審査に従って修正し、準備を進めている。新規臨床試験では、第1，第2寛解期AMLとハイリスクMDSを対象に治療強度を保ちながら長期毒性の減弱を図った移植前処置を用いて、KIRリガンド不一致臍帯血移植の臨床試験を計画中である。その他、細胞療法としての治療成績向上のために、移植後にWT1ワクチンを用いる研究について検討を開始した。

A. 研究目的

移植後早期合併症に共通する病態である血管内皮障害・凝固異常に対し、病態のさらなる解明とリコンビナントトロンボモジュリン（rTM）を用いた至適治療法の確立を目指す。

また、成長発達過程にある小児では、骨髄破壊的前処置を用いた場合の生活の質（QOL）の低下が深刻であるため、抗白血病効果としての治療強度を保ちつつ、QOLの改善を図る移植方法（reduced-toxicity stem cell transplantation; RTST）を確立する。

さらに、細胞療法としての治療成績向上を期待して、KIRリガンド不一致移植さい帯血移植や移植後のWT1ワクチン接種について検討する。

B. 研究方法

移植後に合併した播種性血管内凝固症候群（DIC）、肝類洞静脈閉塞症候群（肝SOS）、血栓性微小血管障害（TMA）に対するrTM投与の解析結果を踏まえて、移植後早期合併症に対するrTMの有効性と安全性を検証する臨床試験を立案し、プロトコールレビューを受けて

現在修正しており、研究開始の準備を進めた。

第1，第2寛解期AMLとハイリスクMDSを対象に治療強度を保ちながら長期毒性の減弱を図った移植前処置を用いて、KIRリガンド不一致臍帯血移植の臨床試験プロトコールを作成し、現在プロトコールレビューを受けて修正中である。

その他、細胞療法としての治療成績向上のために、移植後にWT1ワクチンを用いる研究について検討を開始した。

C. 研究結果

いずれも研究計画書の作成段階であり、WT1ワクチンを除いてプロトコールコンセプトが作成され、プロトコールレビューの結果を踏まえて修正中であるが、試験開始前であるために、登録実績はない。

D. 考察

造血細胞移植は化学療法での根治が困難な白血病やMDSあるいは再発後の白血病の治療として行われてきた。難治性血液腫瘍が対象となるために、通常は骨髄破壊の前処置が用

いられてきたが、高線量の全身放射線照射や大量のブスルファンは、低身長や不妊など、QOL に大きな影響を残している。また、移植後長期生存例が増えるにつれて、特に放射線照射例において二次がんの増加も生じている。

このような背景で、小児を対象とする移植前処置にも QOL の維持を可能にする方法が期待されるようになった。しかし、化学療法が進歩した現在では、移植適応となっている血液悪性腫瘍は極めて難治性のものに限られており、安易な前処置強度の減弱は再発の増加に繋がる危険を有している。そこで、QOL に大きな影響をもたらす高線量の全身放射線照射や大量のブスルファンを避けて、抗腫瘍効果が遜色ない前処置として、少線量放射線照射とキロサイド、フルダラビン、メルファランの組み合わせが提案されている。現在までにパイロット症例として 10 例のデータが集められ、良好な成績が得られており、十分に期待が持てるものと考えられる。

造血細胞移植の細胞療法としての効果を一層期待できる可能性がある方法として、KIR リガンド不一致の移植細胞ソースの選択や、移植後の WT1 ワクチン接種が挙げられる。前者は海外から有望な報告がある一方で、相反する報告も見られることから、single KIR+ 細胞の測定を含め、客観的、科学的評価を併行して検討している。WT1 ワクチンについてはパイロット研究の結果、第 3 寛解期以降の極めて条件の悪い移植例で有望な成績が得られていることから、他施設臨床試験としての検討を開始した。

E. 結論

小児造血細胞移植は治療成績の向上とともに、QOL の維持が求められる時代になっている。QOL と治療成績の維持のためには、細胞治療としての免疫的効果を増強する試みが必要であり、対象が比較的限られることから、

臨床試験として行うべきである。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kobayashi R, Yabe H, Ohga S, Hamamoto K, Ohtsuka Y, Shimada H, Inoue M, Muramatsu H, Takahashi Y, Kojima S. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children. *Ann Hematol.* 2013 Dec 14. [Epub ahead of print]
2. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Osugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec 2. doi: 10.1002/pbc.24883. [Epub ahead of print]
3. Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(12):

- 1690-1694, Sep 23. doi:p11:
S1083-8791(13)00439-4.
4. Hira A, Yabe H, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Nakamura J, Kojima S, Ogawa S, Matsuo K, Takata M, Yabe M. Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*. 2013 Sep 13. [Epub ahead of print]
 5. Sawada A, Ohga S, Ishii E, Inoue M, Okada K, Inagaki J, Goto H, Suzuki N, Koike K, Atsuta Y, Suzuki R, Yabe H, Kawa K, Kato K, Yasutomo K. Feasibility of reduced-intensity conditioning followed by unrelated cord blood transplantation for primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Int J Hematol*. 2013 Aug;98(2):223-30. doi: 10.1007/s12185-013-1391-z. Epub 2013 Jul 11.
 6. Murata M, Nakasone H, Kanda J, Nakane T, Furukawa T, Fukuda T, Mori T, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Hino M, Inoue M, Ogawa H, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Yabe H, Morishima Y, Sakamaki H, Suzuki R. Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1183-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.003. Epub 2013 May 12.
 7. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1513-9. doi: 10.1002/pbc.24524. Epub 2013 Mar 19.
2. 著書
 1. みんなに役立つGVHD（移植片対宿主病）の基礎と臨床 小児におけるGVHD予防・治療 医薬ジャーナル社 2013 294-306 （共著）
 - 2.
 3. 総説
 1. 矢部普正 小児におけるGVHD制御 血液フロンティア 2013 ; 23 : 57-64.
 2. 学会発表
 1. H Yabe, M Inoue, K Koh, K Kawa, K Kato, H Sakamaki, Y Atsuta the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Allogeneic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia in Japan：A Report from the Inborn Errors Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 38th Annual Meeting of the European Group for Blood

and Marrow Transplantation. April 2013, London, UK.

2. 矢部普正、加藤俊一、小池隆志、大坪慶輔、清水崇史、森本 克、矢部みはる 拒絶に対する再移植を施行した非腫瘍性疾患の21例 第75回日本血液学会学術総会 2013年10月 札幌
3. 矢部普正、長澤正之、谷ヶ崎博、堀部敬三、長谷川大一郎、富澤大輔、菊田敦、長祐子、後藤裕明、矢部みはる、日本小児白血病/リンパ腫研究グループSCT委員会小児造血細胞移植後早期合併症におけるリコンビ

ナントトロンボモジュリンの有用性 第35回日本造血細胞移植学会総会 2013年3月 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案

無し

3. その他

無し

小児造血器腫瘍患者の QOL 評価と長期フォローアップ体制の確立

研究分担者 前田美穂 日本医科大学小児科 教授

研究要旨 小児造血器腫瘍の治療終了後に起こりうる様々な問題の解決策として今年度は、日本中の医療者が治療終了後の患者を標準化した方法でフォローアップが行えるような長期フォローアップガイドラインを策定し、公開した。また、治療終了後の患者が自分の受けた治療を明確にし、その後のフォローアップに関して理解しやすくするための長期フォローアップ手帳をより周知できるようにするための改変、小児がん経験者に対する教育ツールの作成・普及に関する研究、造血器腫瘍治療プロトコルにおける QOL 研究の計画・実行、さらにこれらの研究の広報活動も行った。

研究協力者

石田也寸志(愛媛県立中央病院小児医療センター)

岩井艶子(四国こどもとおとなの医療センター小児血液腫瘍科)

大園秀一(久留米大学医学部小児科)

清谷知賀子(成育医療研究センター血液腫瘍科)

辻尚子(新座志木総合病院緩和ケア科)

早川晶(神戸大学小児科)

堀浩樹(三重大学)

前田尚子(名古屋医療センター小児科)

山口悦子(大阪市立大学医療安全管理部)

力石健(東北大学小児科)

A. 研究目的

小児造血器腫瘍経験者に対する長期的に起こりうる問題の解決を図るための方策を立て、長期フォローアップ体制を確立していく手段を検討するための研究を行う。そのための QOL 評価の研究も同時に行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 日本中の小児がん治療を行う医療者が、治療終了後に標準化された長期的なフォローアップを行うためのガイドラインを作成し、それを公表する。

2. 小児がん患者、家族が長期フォローアップの際にその課程を記録し、その一冊でそれまでの治療や経過がわかるような手帳を5年前に作成し、その使いがってについてアンケート調査を行った。その結果に沿って新しいフォローアップ手帳を作成し、印刷した。

3. 小児がん患者に対する教育・啓発の目的で年齢に応じた教育ツールを作成し、それを学会などで公開し、小児がん診療施設に配布した。

4. 造血器腫瘍治療プロトコルの中に QOL の調査を研究として設定し、治療結果を生存率などだけではなく QOL の評価も行うための研究を行う。

5. 上記1から4の研究の広報を行い、長期フォローアップの重要性を小児がんに関わる医療職、教育職、患者とその家族等に理解してもらおう手助けを行う。

C. 研究成果

1. 長期フォローアップガイドライン

医療者向けの長期フォローアップを標準化するための解説である。内容はまず、フォローアップの5段階6レベルについて解説し、レベルごとにフォローアップを行う、対象者、フォローアップケア提供者、コンタクト頻度、評価内容などについて説明がされている。次にこのガイドラインの中心である疾患別のフォローアップについて小児がんの代表的な15疾患について記載してある。またフォローアップのスケジュール表を作成し、提示した。ほかに臓器別・症状別の解説、心理・社会的フォローアップについての解説、輸血、ワクチンなどについても書かれている。巻末には、内分泌学的な統計資料のほか、抗がん剤の略語一覧、米国COGのガイドラインの日本語の要約などを掲載してある。これらを約340ページの単行本化し、公開した。またPDFとしてJPLSGのホームページ上で公開もした。

2. 長期フォローアップ手帳

前回作成したフォローアップ手帳を、その後のアンケート調査の意見を取り入れ、新たに作成した。前回の手帳より小型で厚みは薄井。今後使用感のアンケート調査を行う予定である。

3. 小児がん患者に対する教育・啓発ツールの開発

小児がん経験者に対する病気の説明、長期フォローアップの必要性など教育・啓発のために年齢に沿って3種類の教育ツールを開発し、25年度は国内外の学会で発表を行った。さらにそれをCD化し、造血器腫瘍診療施設に送った。

4. 造血器腫瘍治療プロトコールの中のQOL研究

造血器腫瘍のプロトコール治療終了後にQOLが良好に保たれていることは重要なことである。平成23年度にはT-ALLのプロトコ

ールの付随研究としてQOL調査を開始することができた。さらに平成24年度からはBCP-ALLの治療プロトコールにおいてもQOL調査を行っている。さらに平成25年秋からは、Ph1-ALLプロトコールのQOL研究も開始した。研究の実施、解析に当たっては、QOL研究センターを設けて行っている。

5. 広報活動

広報活動として、研究成果をホームページにアップした。長期フォローアップガイドラインも全てをホームページにも掲載している。現在掲載の方法について検討中である。

6. その他の活動

米国、EU、日本と行っているガイドラインの国際ハーモナイゼーション会議、Pan Careへの参加、I-BFM会議への参加などを行っている。

D. 考察

今年度は、過去3年間の集大成として長期フォローアップガイドラインの完成、公表、長期フォローアップ手帳の新版の作成完了、小児がん経験者の教育ツールの完成、配布などを行った。これらにより、小児がん経験者の長期フォローアップ体制のソフト面の整備がかなり完成してきたと考えられる。今後はこれらの細部の改良とともに、大枠となるハード面の整備を行いたいと考えている。さらに、小児がん経験者のトランジションの問題、長期における様々な問題の解析には、もとななるコホート研究が必須であると考えられる。そのためのコホート作りなど臨床面、研究面の課題はつきることがない。今後も研究協力者と協力して、小児がんの長期フォローアップ研究を進めていきたいと考えている。

E. 結論

小児がんの治療終了後の長期フォローアップのために、ガイドラインの作成、改訂版の

手帳の作成、小児がん経験者のための教育ツールの作成、造血器腫瘍に治療プロトコールにおけるQOL研究、それらの広報活動などを行い、それとともに国際活動への参加も行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, Atsushi Manabe, Tomohiro Saito, Daisuke Hasegawa, Keiichi Isoyama, Akitoshi Kinoshita, Miho Maeda, Yuri Okimoto, Michiko Kajiwara, Takashi Kaneko, Kanji Sugita, Akira Kikuchi, Masahiro Tsuchida, and Akira Ohara. No impact of high-dose cytarabine and asparaginase as early intensification with intermediate-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: Results of Randomized Trial TCCSG study L99-15 Br J Haematol 164(3):376-83, 2014

2. Yasushi Ishida, Miho Maeda, Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko, Kato, Shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study. Br J Haematol 164: 101-112, 2014

3. Kozo Nagai, Fumihiro Ochi, Miho Maeda, Shouichi Ohga, Hirokazu Kanegane, Kazuhiro Kogawa, Nobuhiro Suzuki. Yasushi Ishida, Takayuki Okamura, Hiroshi Wakiguchi, Masaki Yasukawa, Eiichi Ishii. Clinical characteristics and outcomes of

Chediak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 60:1582-1586, 2013

4. Yoko Kato, Miho Maeda, Yuki Aoki, Eizaburo Ishii, Ysushi Ishida, Chikako Kiyotani, Shoko Goto, Sachi Sakaguchi, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Akira Kikuchi, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara. Pain management during bone marrow aspiration and biopsy in pediatric cancer patients. *Pediatr International* 2014 Jan 13. doi: 10.1111/ped.12283. (in press)

5. Quang Vu, Taizo Wada, · · Miho Maeda, et al. Clinical and immunophenotypic feature of atypical complete DiGeorge syndrome. *Pediatr International* 55(1):2-6, 2013

6. 石田也寸志、有瀧健太郎、· · 前田美穂、他：小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査. *日本小児血液・がん学会雑誌* 50(2):220-226, 2013.

7. 前田美穂. 慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者. *小児科診療* 76: 1941-1946, 2013

2. 学会発表

1. Miho Maeda, Eiichi Ishii, Yasushi Ishida, Shigeru Ohta, Takayuki Okamura, Hirokazu Kanegane, Toshiyuki Kito, Kazuhiro Kogawa, Nobuhiro Suzuki. A survey of disseminated juvenile xanthogranuloma in Japan. 29th Annual Meeting of the Histocyte Society. Oct 21-23, 2013. Washington DC, USA

2. 前田美穂. 小児がん経験者のための長期フォローアップガイドラインの作成 第116回日本小児科学会学術集会 シンポジ

ウム 2013年4月19日～21日、広島
3.今川和生、福島敬、鈴木涼子、福島紘子、
小林千恵、遠藤幹也、前田美穂、岩井艶子、
櫻井英幸、須磨崎亮. 難治 Ewing 肉腫フア
ミリー腫瘍例への医療連携による陽子線併用
療法は効果があるか. 第 116 回日本小児科
学会学術集会 2013年4月19日～21日、
広島

4.牛腸義宏、清河信敬、富田理、飯島一智、
吉原宏樹、石橋武士、小林健一郎、福島敬、
前田美穂、林泰秀、菊地陽、真部淳、小原明.
B 前駆細胞性 ALL 再発症例マーカーの特徴
に関する検討. 第 55 回日本小児血液・がん
学会 2013年11月29日～12月1日、福岡

5. 尾崎優介、竹田幸代、岡崎哲也、早川潤、
山西慎吾、植田高弘、今井丈英、高瀬眞仁、
前田美穂、伊藤保彦. 肺炎球菌感染を契機に
血球貪食症候群を発症した慢性皮膚粘膜カン
ジダ症の1例. 第 116 回日本小児科学会学
術集会 2013年4月19日～21日、広島

6.山西未穂、植田高弘、早川潤、前田美穂、
伊藤保彦、小倉浩一、中馬広一. 有な転座を
認めなかった myxoid liposarcoma. 第 55 回
日本小児血液・がん学会 2013年11月29
日～12月1日、福岡

7.板橋寿和、早川潤、山田晃子、山西慎吾、
植田高弘、五十嵐徹、前田美穂、伊藤保彦. ル
ープスアンチコアグラント低プロトロンビン
血症症候群の1例. 第 55 回日本小児血液・が
ん学会 2013年11月29日～12月1日、福
岡

8.田辺雄次郎、早川潤、吉野美緒、植田高弘、
前田美穂. 右鼻前庭部原発の胎児型横紋筋肉
腫に対して Mohs 軟膏塗布し QOL の向上お
よび延命効果を認めた一例. 第 55 回日本小
児血液・がん学会 2013年11月29日～12
月1日、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 会 議 記 録