

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託事業「（革新的がん医療実用化研究事業）」
委託業務成果報告

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験及び分子遺伝学的検討

研究分担者 越永従道 日本大学医学部 小児外科学 教授
福澤正洋 大阪府立母子保健総合医療センター 総長
大植孝治 兵庫医科大学 外科学講座 准教授
前田美穂 日本医科大学 小児科学 教授

研究要旨

【研究目的】

両側性腎芽腫における腎温存を主眼に置いた新しい治療「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。新たなバイオマーカーを分子遺伝学的検討により確立し、適切に層別化した治療法を開発することにより、治療成績の改善と QOL の向上を図る。

【研究方法】

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催し、治療内容の設定。化学療法後病理診断法の確立、中央放射線診断画像評価システムの確立をおこなった。分子遺伝学的検討では、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、1PLOH および 16QLOH を解析することとした。

【研究結果】

臨床研究の主要目的として、小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコル治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS - 1、2 の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より 1 年後の時点で算出する。付随研究として、「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。

【結論】

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

A. 研究目的

(1) 「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

両側性腎芽腫は、その生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要である。今回新しい治療研究を開発するための研究計画の策定し、腎温存（晚期合併症軽減）を目指した臨床試験を実施する。

(2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫は、いくつかの遺伝子の胚細胞変異により発生する。そのひとつが *WT1* 遺

伝子である。日本の両側性腎芽腫における *WT1* 遺伝子変異の頻度を明らかにする。次に、*WT1* 胚細胞変異を親から受け継いだのか、新生突然変異によるのか、および浸透率を明らかにし、遺伝相談に役立てる。

片側性腎芽腫の生存率は約 90% に達したが、再発例、初診時遠隔転移例、両側性腫瘍例、UNFAVORABLE HISTOLOGY 例の生存率は 70% である。一方、全治療例の 70% になんらかの晚期障害が発生している。新たなバイオマーカーを確立し、適切に層別化した治療プロトコルに基づき患者を治療し、治療成績の改善と QOL の向上を図ることが、研究の目的で

ある。

B. 研究方法

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験」

臨床試験の研究計画を検討、策定するのに、ワーキング委員会を複数回開催した。

[治療内容の設定]

JWITS-1、2では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコルから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、化学療法、手術療法、放射線療法を新たに設定した。

[化学療法後病理診断法の確立]

化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するあらたな治療を設定する。そこで化学療法後に摘出された腫瘍の病理診断基準を新たに設定し、それに従い研究を計画した。これには、米国 COG の病理診断基準を参考にした。

[中央放射線画像評価システムの確立]

化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定する。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコルの遂行が不可能となる恐れがある。そのため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像評価システムの確立を平行して行った。

(2) 分子遺伝学的検討

両側性腎芽腫に関しては、JWITS-1 および JWITS-2 プロトコルに登録した 31 例、45 腫瘍について、腫瘍の SNP アレイ解析および WT1

変異解析、H19-DMR のメチル化解析を実施した。親から WT1 胚細胞変異解析の承諾の得られた 3 家系 5 人については、末梢血の WT1 変異解析を合わせて実施した。「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコル 腎温存の評価」の附随研究として実施するプロスペクティブ遺伝子研究については、上記と同様な手技で解析を実施する予定である。

ノン・ハイリスク腎芽腫治療研究 JWITS3 の付随研究として、予後因子となるバイオマーカーの開発研究を準備している。これまでの研究結果から、がん抑制遺伝子 RASSF1A のメチル化、がん抑制遺伝子 WTX の欠失および変異、アメリカ小児がん研究グループ(COG)の提唱する 1PLOH および 16QLOH を予後因子として解析することを決めた。この研究では、これまで分析した WT1、CTNNB1、IGF2 や、他研究グループから腎芽腫に多い遺伝子異常として報告されている、FBXW1、NYCN 変異についても同時に分析する予定である。これらの複数の遺伝子変異を効率よく検出するために、ターゲットキャプチャー法を用いる。そのためのプローブ設計を終了した。

(倫理面への配慮)

両側性腎芽腫に対する術前化学療法による臨床試験としては、「本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコルによる腎温存の評価(RTBL14)」として研究計画書がすでに、日本小児血液・がん学会、日本大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認済みである。また、分子遺伝子研究については、患者家族より、腫瘍細胞の WT1 変異解析の承諾を得て実施した。次いで、正常末梢血の WT1 変異解析については、研究説明書を渡し、新たな同意を得てから実施した。片側性腎芽腫のがん関連遺伝子研究については、腎芽腫治療研究のプロトコルおよび患者さんへの説明書に明記してある。すべての遺伝子研究について、遺伝子解析施設である、埼玉県立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

(1)「両側性腎芽腫に対する術前化学療法に

による臨床試験」

新規に開発された研究計画の概要は以下の通りである。

[研究目的]

1. 主要目的

小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコール治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率（両側腎温存率）を評価して、JWITS - 1、2の結果と比較検討する。両側腎温存率の評価は、症例登録より1年後の時点で算出する。

2. 副次的目的

□ 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。

□ 化学療法の効果を中央にて評価する中央画像評価システムを構築する。

□ 中央病理診断を行って、化学療法後の病理学的分類と、臨床データと関連を検討する。

[評価項目]

1. 主要評価項目

両側腎温存率（両側共に全腎摘出を回避できた症例の割合）

2. 副次的評価項目

全生存率、無病生存率、再発率、疾患特異的生存率

治療完遂率

両側腎臓全摘率、片側腎臓全摘率

腎機能障害の発生率、腎不全発生率

有害事象の発生頻度

中央病理診断医による化学療法後の病理診断

中央画像解析による腫瘍の縮小率、有効率

[研究デザイン]

本研究は、登録された症例に対して行う前向きフォローアップ研究である。病理組織診断と中央画像評価に基づいて治療を行う。病理診断は中央病理診断医に、中央画像評価は中央画像評価医により確定する。登録1年後に調査を行い、計画した治療が完遂できたか、有害事象の有無と予後について調査する。以後1年に1回予後調査を行い、腎機能温存、再発と生命予後について調査する。

[研究対象集団]

1. 適格基準

□ 18歳未満の両側腎芽腫の症例

□ 本臨床試験への参加に対して説明を行い、代諾者（保護者）から文書による同意が得られた症例

□ 本腫瘍に対し、化学療法あるいは放射線療法を施行したことがない症例

□ 中央病理診断で、腎横紋筋肉腫様腫瘍 (RHABDOID TUMOR OF THE KIDNEY, RTK) や先天性間葉芽腎腫 (CONGENITAL MESOBLASTIC NEPHROMA, CMN)、腎癌等、腎芽腫以外の腎腫瘍と診断された場合には、事後不適格症例として解析対象としない。本研究のプロトコール治療は中止して適切な治療に切り替える。

2. 除外基準

以下の症例は、プロトコールスタディから除外する。

□ 再発症例

□ 活動性の重複癌がある症例（同時性または無病期間が5年以内の異時性重複癌）

□ PERFORMANCE STATUS (ECOG/ZUBROD SCORE) が4 (COMPLETELY DISABLED. CANNOT CARRY ON ANY SELF CARE. TOTALLY CONFINED TO BED OR CHAIR) の症例

□ 重篤な臓器障害（血液、肝、腎、心臓障害）がある症例

白血球数 < 2000/MM3

血小板数 < 100,000/MM3

血清ビリルビン値が正常上限の2.5倍を超える

血清ALT (GPT) 値が正常上限の2.5倍を超える

血清総胆汁酸値が正常上限の2.5倍を超える

血清クレアチニン値が正常上限の1.5倍を超える

治療が必要な心疾患を有する

□ その他本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を有する場合または主治医が本試験に適当でない判断した症例

□ 精神疾患または精神症状を有し、本試験への参加が困難と判断される症例

[研究の評価と手順]

治療の進行状況と有害事象については CASE REPORT FORM (CRF) で、再発状況、生命予後については、年 2 回のモニタリングで調査する。中央画像解析による腫瘍の縮小率については、プロトコル治療開始前後の規定された時期に、また腎機能の温存状況については症例登録後より 1 年後の時点で評価する。

[治療法(レジメ)]

本研究に登録するすべての患児は多剤併用化学療法を施行する。

1. 治療計画

□ まず化学療法：REGIMEN DD-4A を 6 週間施行する。

□ 6 週目に CT による中央画像評価を行う。

6 週目の CT にて、いずれかの腫瘍が増大、または 両側の全ての腫瘍が効果なし (SD)、と判定された場合、開腹して両側の腫瘍に対し生検またはできるだけ腎を温存して腫瘍摘出を行い、病理所見に従って、記載した治療方針にて治療を行う。

6 週目の CT にて、上記 以外の場合、さらに化学療法を 12 週まで施行した後、再度画像評価を行う。この時点で腎温存手術が可能であれば、腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みる。この時点でも腎温存手術が困難な場合はプロトコル治療を離れて、施設臨床医の判断でその後の治療(手術、放射線治療、化学療法など)を行う。もし化学療法によるさらなる縮小が期待できる場合は、それ以上縮小が得られなくなるまで 12 週を越えて化学療法を継続し、その時点で腎をできるだけ温存して腫瘍摘出術を試みることを推奨するが、その際は、腫瘍の組織型や化学療法の効果を判定するため、12 週の時点で腫瘍生検(できれば後腹膜経路で)を推奨する。

□ 手術は、できるだけ腎の温存を目指す。

□ 摘出標本のプレパラートをもとに中央病理診断を行う。

□ 摘出腫瘍の病理所見に従い、術後化学療法や放射線療法を施行する

2. 放射線療法の指針

左右の病変を別々に病期分類し(局所病期)、そのうち高いほうの病期に従って術後

放射線療法を施行する。(病期は JWITS の分類(COG の分類と同じ)に従って分類する。

放射線療法を施行する場合には原則として術後 14 日以内に開始する。

(照射法)

局所病期 1, 2 : 照射を施行しない。

局所病期 3 : 術後腹部照射を行う。ただし生検により病期 3 になった場合には行わない。

病期 4 : 原発巣が局所病期 3 と同様なら術後腹部照射を行う。転移巣に対して照射を行う。

[予定登録数と研究期間]

これまでに行われてきた日本ウィルムス腫瘍スタディグループの研究実績から、年間約 50 例が登録され、そのうち両側性腫瘍が約 5~10%として年間 2.5~5 例程度の登録が予測される。

これまでの JWITS1, 2 における温存率 20%に対して、今回、先行化学療法を加えることによって温存率 50%が見込めると仮定し、有意な温存率の増加を示すために必要な症例数を二項分布で計算すると、15 症例となる(片側 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$)。種々の理由による評価可能症例の 10%の脱落を考慮して目標症例数を 17 例と設定する。

上記の年間期待症例数から、目標症例数を達成するための登録期間を 5 年と設定した。登録開始は、日本小児血液・がん学会及び事務局のある日本大学での倫理審査承認後、本プロトコルを JWITS 会員用ホームページに掲載した日からとする。

本研究の主要目的である「両側腎温存率」は、登録開始後 1 年が経過した時点で評価する。したがって観察期間は 1 年とし、総研究期間は 6 年となる。また、この時点で副次的目的である治療遂行率、再発率や全生存率、有害事象の頻度もあわせて評価し、以後の研究を同じ治療法(レジメ)で継続するかどうかを判断する。

(2) 分子遺伝学的検討

本臨床試験の付随研究として、研究プロトコル「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のためのプロスペクティブ遺伝子分析研究

(RTBL14GP)」も策定し、埼玉県立がんセンター倫理委員会の承認も得られ、研究開始している。過去に収集した両側性腎芽腫の WT1 分析の結果、31 例中 25 例(81%) (45 腫瘍中 35 腫瘍)に WT1 異常を検出した。35 腫瘍の WT1 異常を分類すると、31 腫瘍においては、微小 WT1 変異が父由来 11P の UNIPARENTAL DISOMY (11P UPD)によりホモ接合性を示した。4 腫瘍においては、片 WT1 アレルが大欠失、もう片 WT1 アレルに微小変異が生じており、11P はヘテロ接合性を保持していた。WT1 変異型家族性腎芽腫の自験例 2 家系と文献例 12 家系、親由来の報告されている新生突然変異例 8 家系、計 22 家系、WT1 変異保因者 30 例の腎芽腫発生率(浸透率)を調べた。父から微小 WT1 変異を受け継いだ子供(9 例)は、母から微小 WT1 変異を受け継いだ子供や(6 例)、親の性別にかかわらず 11P13 欠失を受け継いだ子供(15 例)より、腎芽腫を発生しやすい傾向を示した(9/9 対 14/21, P=0.057)。

D. 考案

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

小児腎腫瘍の内、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)は最も頻度の高い腫瘍である。日本で年間 40-60 例の登録があり(小児がん 41:336-360, 2004、日本小児外科学会雑誌 41:51-82, 2005)、実数はさらに多いものと考えられる。アメリカの NATIONAL WILMS TUMOR STUDY (NWTs)グループで多施設共同研究が行われた結果、アクチノマイシン D、ビンクリスチンの 2 剤あるいはアドリアマイシンを追加した 3 剤併用化学療法に加え病期によって放射線療法を追加するという標準治療(NWTs-5 プロトコル)が確立された。本邦においても 1996 年に日本ウィルムス腫瘍研究グループ(JWITS)が結成され、NWTs 研究を追試する観察研究として、JWITS-1、それに続く JWITS-2 のプロトコルによる全国的な多施設臨床研究が行われた。その一次解析の結果は、2009 年に報告された(PEDIATR SURG INTL 25:923-929, 2009)。腎芽腫の 5 年時における全生存率は 91.1%、無再発生存率は 82.2%で NWTs の結果と遜色はなかった。しかし、両側性腎芽腫に関しては、生存率はそれほど悪くないものの、治療中に腎不全に陥り、透析や腎移植を必要とする

症例が少なからず存在し、腎温存を主眼に置いた新しい治療法の開発が必要と考えられた。

JWITS-1、2 では最初に手術を行い、腫瘍摘出可能であれば腫瘍を摘出し、摘出困難な場合は生検を行う方針となっていたが、腎温存の観点からは、化学療法を施行して腫瘍の縮小を図ってから腎部分切除にて切除するほうが有利である。そこで JWITS では両側性腎芽腫を従来のプロトコルから切り離し、生命予後を下げずに、腎機能の温存率を増加させることを目的に、新しい治療法を開発策定することになった。

新しい治療法では、腎機能を最大限に温存するために、まず全例で化学療法を先行して腫瘍の縮小を図り、そののちに可及的に腎機能を温存しつつ、腫瘍摘出を行う方針とする。化学療法のレジメンは、過去の JWITS の研究で十分な安全性と有効性が確認されたものをそのまま用い、JWITS 1, 2 で集積したデータをヒストリカルコントロールとして用いて腎の温存率が向上したか否かを検討する。

化学療法前に良性腫瘍か悪性腫瘍か判定するために、生検を行うと、腫瘍の SPILLAGEE がおこり、局所病期が 3 になるため放射線治療が必要となる。そのデメリットを考え、化学療法前の生検は原則として行わない方針とする。過去の JWITS に登録された両側性症例 31 例の検討ではすべて腎芽腫 FH 症例であったことから、小児の両側性腎芽腫で良性腫瘍である確率は極めて低く、また米国の病理医の検討で、生検によっても 100% 良性の腎芽腫症と悪性腫瘍との鑑別が難しいとされていることから、化学療法前の生検は必要無いと考えられる。

米国で NWTs の活動を引き継いだ COG ではすでに化学療法を先行させ、腫瘍を縮小させてから摘出し、化学療法後の病理所見に従い術後の化学療法を施行するプロトコルが開始されている。そこでこのプロトコルでも術後の化学療法は、化学療法後に摘出された腫瘍の病理所見に従い施行する方針とした。

このスタディでは、化学療法の効果によって、化学療法を継続するか、摘出術を施行するかを決定しなければならない。効果判定を個々の施設で行うと、評価基準が一定しないために、画一的なプロトコルの遂行が不可能となる恐れがあるため、画像評価を中央化して同一の基準で正確に腫瘍の縮小効果を評価する必要がある

る。そこで、登録施設で作成された CT 画像を中央に集めて、同一の基準で評価するための中央画像解析システムの整備を平行して行った。

分子遺伝学的検討では、両側腎芽腫における日本人特有の特徴が明らかとなりつつある。

両側性腎芽腫における WT1 異常の頻度は日欧で著しく異なる。日本では両側性腫瘍の 81% に WT1 異常がみられるのに対し、欧米の報告では 27-38% であり、我が国における頻度が著しく高い。その主な理由として、WT1 以外の遺伝子の胚細胞変異により発生する両側性腎芽腫の頻度が、日本では低いからであると予想される。欧米からの報告によると、WT1 野性型両側性腎芽腫患者の末梢血には、高頻度に IFG2 のインプリント消失 (IFG2-L01) が検出されており、その一部は BECKWITH-WIEDEMANN (B-W) 症候群と診断されている。我が国の WT1 野性型両側性腎芽腫においては、IGF2-L01 の頻度は低く、B-W 症候群の報告も現在のところない。

父由来微小 WT1 変異を受け継いだ子供の腎芽細胞に 11P UPD が生じると、もっとも効率よく腎芽腫が発生すると想定され、それが高い浸透率をもたらしていると考えられる。この仮説の証明には、多数の WT1 変異型家族性腎芽腫家系の解析が必要である。

E . 結論

新規に両側性腎芽腫の研究計画を策定し、臨床研究および分子遺伝学的検討が開始された。

F . 健康危険情報 なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

【越永 従道】

1. Uekusa S, Kawashima H, Sugito K, Yoshizawa S, Shinojima Y, Igarashi J, Ghosh S, Wang X, Fujiwara K, Ikeda T, Koshinaga T, Soma M, Nagase H. Nr4a3, a possible oncogenic factor for neuroblastoma associated with CpGi methylation within the third exon. *Int J Oncol* 44:1669-77. 2014.
2. Oue T, Koshinaga T, Okita H, Kaneko Y, Hinotsu S, Fukuzawa M. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 61:1184-9. 2014.
3. Izumi H, Kaneko Y. Trim32 facilitates degradation of MYCN on spindle poles and induces asymmetric cell division in human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 74:5620-5630, 2014
4. Haruta M, Kamijo T, Nakagawara A, Kaneko Y. RASSF1A methylation may have two biological roles in neuroblastoma tumorigenesis depending on the ploidy status and age of patients. *Cancer Letters*. 348:167-176, 2014.
5. Kumon K, Kaneko Y. Social and biological factors influencing the outcomes of children with Wilms tumors in Kenya and other Sub-Saharan countries. *Transl Pediatr*. 3:42-46, 2014.
6. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Tanaka Y, Horie H, Hinotsu S, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Taguchi T, Fujiwara Y. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan and children with WT1 incidences of epigenetic but not genetic abnormalities germline mutation. *Brit J Cancer*, in press.
7. 金子安比古：Wilms 腫瘍(腎芽腫)の発生に関わるジェネティック・エピジェネティック異常、および遺伝性・両側性 Wilms 腫瘍の原因遺伝子。日小血がん会誌 51: 423-431, 2014
8. Oue T, Miyoshi Y, Hashii Y, Uehara S, Ueno T, Nara K, Usui N, Ozono K. Problems during the Long-Term Follow-Up after Surgery for Pediatric Solid Malignancies. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
9. Uehara S, Oue T, Nakahata K, Nara K, Ueno T, Owari M, Usui N, Miyamura T, Hashii Y. Perioperative Management after High-Dose Chemotherapy with Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg*. 2014.
10. Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, Tsuji E, Kojima M, Kawashima M, Nozaki M,

Yamagishi H, Ueda Y, Oya M. Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors:a retrospective, single-institution study. *Gan To Kagaku Ryoho* 41:965-70. 2014.

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

2. 学会発表

1. Yasuhiko Kaneko, Hajime Okita, Masayuki Haruta, Yasuhito Arai, Takaharu Oue, Tsugumichi Koshinaga, and Masahiro Fukuzawa. Parental Inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. *American Society of Human Genetics 64th Annual Meeting*. Oct, 2014 San Diego, California, USA
2. 金子安比古、大喜多肇、春田雅之、新井康仁、大植孝治、越永従道、福澤正洋：WT1 遺伝子異常タイプとその親由来が遺伝性 Wilms 腫瘍の浸透率に影響する。日本人類遺伝学会第 59 回大会。2014.11. 東京都
3. Kaneko Y, Okita H, Haruta M, Arai Y, Oue T, Koshinaga T, Yoneda A, Ohtsuka Y, Fujiwara Y. Parental inheritance and *WT1* abnormality types may affect the penetrance rate of hereditary Wilms tumor. 第 56 回日本小児血液・がん学会。2014.11. 岡山市。
4. 越永 従道, 大植 孝治, 大喜多 肇, 大村 素子, 金子 安比古, 桑島 成子, 齋藤 正博, 杉藤 公信, 高安 肇, 瀧本 哲也, 田中 祐吉, 陳 基明, 土屋 邦彦, 中舘 尚也, 野崎 美和子, 春田 雅之, 樋之津 史郎, 福澤 正洋:小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本ウィルムス腫瘍スタディグループの現状と今後. 第 51 回日本小児外科学会学術集会、2014.6 大阪

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

