Hiraoka M, Nishina S, Nakagawa A, Matsuoka K, Azuma N.	Case of aggressive posterior retinopathy of prematurity with atypical neovascular growth.	Jpn J Ophthalmol	52	417-419	2008
Nishina S, Suzuki Y, Azuma N.	Exudative retinal detachment following cataract surgery in Hallermann-Streiff syndrome.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	246	453-455	2008
Iso M, Fukami M, Horikawa R, Azuma N, Kawashiro N, Ogata T.	*SOX10* mutation in Waardenburg syndrome type II.	Am J Med Genet	146A	2162-2163	2008
東 範行	黄斑を形成する遺伝子システムと再生医療への応用.	医学のあゆみ	226	965-971	2008
横谷 進	臨床医に必要なCCSの知識	日本内分泌学会雑誌	84 (Suppl)	7-10	2008
横谷 進	小児がん経験者 (CCS) における性腺機能障害	日本生殖内分泌学会雑誌	13	52-54	2008
横谷 進	小児がん治療と内分泌合併症	小児外科	40 (6)	671-675	2008
Robert Nakayama, Yasunori Sato, Mitsuko Matsutani, Hideki Ogino, Fumihiko Nakatani, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu, Hideo Morioka, Hiroo Yabe, Hiroshi Hirose, Haruhiko Sugimura, Hiromi Sakamoto, Tsutomu Ohta, Yoshiaki Toyama, Teruhiko Yoshida, Akira Kawai	Association of a missense single nucleotide polymorphism, Cys1367Arg of the WRN gene, with the risk of bone and soft tissue sarcomas in Japan	Cancer Sci	99(2)	333-339	2008
Yoshiyuki Suehara, Tadashi Kondo, Kunihiko Seki, Tatsuhiro Shibata, Kiyonaga Fujii, Masahiro Gotoh, Tadashi Hasegawa, Yasuhiro Shimada, Mitsuru Sasako, Tadakazu Shimoda, Hisashi Kurosawa, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi	Pfetin as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics	Clin Cancer Res	14(6)	1707-1717	2008
Ako Hosono, Atsushi Makimoto, Akira Kawai, Yoichi Takaue	Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors	Bone Marrow Transplantation	41	1067-1068	2008

Akira Kawai, Tadashi Kondo, Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Setsuo Hirohashi	Global protein-expression analysis of bone and soft tissue sarcomas	Clin Orthop Relat Res	466	2099-2106	2008
Umio Yamaguchi, Robert Nakayama, Kazufumi Honda, Hitoshi Ichikawa, Tadashi Hasegawa, Miki Shitashige, Masaya Ono, Ayako Shoji, Tomohiro Sakuma, Hideya Kuwabara, Yasuhiro Shimada, Mitsuru Sasako, Tadakazu Shimoda, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tesshi Yamada	Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor	J Clin Oncol	26(25)	4100-4108	2008
堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊	わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態	日本小児科学会雑誌	113(1)	105-111	2009
Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; on behalf of the Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan.	Pediatr Blood Cancer	52	591-595	2009
Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A.	Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group.	J Clin Oncol	27	897-903	2009
Watanabe N, Matsumoto K, Yoshimi A, Horibe K, Matsuyama T, Kojima S, Kato K.	Outcome of bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor in children with hematological malignancies using methotrexate alone as prophylaxis for graft-versus-host disease.	Int J Hematol	88	575-582	2008
Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Koh K, Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, Hayashi Y, Horibe K, Ishii E.	Clinical features and outcome of *MLL* gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation.	Leuk Res	32	1523-1529	2008

Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M, Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.	The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan.	Pediatr Blood Cancer	51	188-192	2008

平成21年度（2009）研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	家族への説明と病名告知にあたっての注意	永井良三、五十嵐隆他	小児科研修医ノート	診断と治療社	東京	2009	126－128
石田也寸志	小児白血病の長期フォローアップの重要性	五十嵐隆、菊池陽	小児白血病診療	中山書店	東京	2009	180－183
石田也寸志 前田美穂 （分担執筆）	小児がん経験者の長期フォローアップと看護.	丸光恵 石田也寸志	ココからはじめる小児がん看護	へるす出版	東京	2009	308－331
石田也寸志	小児がん－おもな疾患		小児看護	医学書院	東京	2010	印刷中
石田也寸志 細谷亮太	悪性腫瘍（診断と治療、ターミナルケア）	小野次朗 西牧謙吾 榊原洋一	教育現場における「病弱・障害児の生理病理心理」	ミネルヴァ書房	京都	2010	印刷中
石田也寸志	血液・腫瘍性疾患患児への告知とターミナルケア	大関武彦、古川漸他	今日の小児治療指針　第15版	医学書院	東京	2010	印刷中
前田美穂	小児白血病の長期フォローアップ・心臓障害	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス 小児白血病診療	中山書店	東京	2009	188-191
東　範行・平岡美依奈		東　範行、平岡美依奈	未熟児網膜症眼底アトラス.	エルゼヴィア	東京	2009	
東　範行	未熟児網膜症		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
東　範行	網膜裂孔		視能訓練士用語解説辞典	メディカル葵	東京	2010	In press
横谷　進	小児がん経験者(CCS)における晩期内分泌合併症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	東京	2009	549-553

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N.	Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15-29 years, 1970-2006.	Ann Oncol	Apr;20(4)	758-766	2009
Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N.	Trends in cancer mortality in the elderly in Japan, 1970-2007.	Ann Oncol			in press.
Ohga S, Kudo K, Ishida Y et al.	Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan	Pediatr Blood Cancer	54	299-306	2009
Morimoto A, Ishida Y et al.	Nationwide Survey of Single-System Single Site Langerhans Cell Histiocytosis in Japan.	Pediatr Blood Cancer	54	98-102	2009
Suzuki N, Morimoto A, Ishida Y et al.	Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates:A nationwide survey in Japan.	J Pediatr	155(2)	235-238	2009
Kudo K, Ohga S, Ishida Y et al.	Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan.	BoneMarrow Transplantation		(in Press)	2010
石田也寸志	小児期貧血の後期合併症と QOL—成人期移行における問題点—	小児科診療	72	243-249	2009
石田也寸志、本田美里、上別府圭子他	小児がん経験者の晩期合併症および QOL の実態に関する横断的調査研究　第1報:調査方法と対象	日本小児科学会雑誌		印刷中	2010

石田也寸志、大園秀一、本田美里、他	小児がん経験者の晩期合併症およびQOLの実態に関する横断的調査研究　第2報:身体的特徴と晩期合併症のリスク因子	日本小児科学会雑誌		印刷中	2010
石田也寸志	小児脳腫瘍の晩期合併症—長期フォローアップの重要性—	小児がん		印刷中	2010
石田也寸志	小児白血病・悪性リンパ腫後期合併症と長期フォローアップ	小児科診療		印刷中	2010
石田也寸志	長期的な小児がん患者ケアのあり方- 長期フォローアップの重要性	学術動向		印刷中	2010
前田美穂	思春期へキャリーオーバーした疾患をもつ患者への対応 白血病・がん	小児科	50(11)	1887-1892	2009
前田美穂	長期生存白血病患児のQOL	小児科臨床	63(1)	47-53	2010
Tsuchida 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.	Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999.	Leukemia	24	383-396	in press
Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, Nishina S, Azuma N.	Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity after Early Vitreous Surgery.	Am J. Ophthalmol	149	in press	2010
伊藤-清水里美・赤池祥子・越後貫滋子・東　範行	国立成育医療センターにおける小児ロービジョンケアの特徴	眼臨紀	3	in press	2010
東　範行	未熟児網膜症の最新の医療	医療	62	in press	2010
東　範行	未熟児網膜症の診断と治療	日本眼科医会		in press	2010

Naoko Kudo, Akira Ogose, Takashi Ariizumi, Hiroyuki Kawashima, Tetsuo Hotta, Hiroshi Hatano, Tetsuro Morita, Masaki Nagata, Yukie Siki, Akira Kawai, Yuko Hotta, Makiko Hoshino, Naoto Endo	Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Giant Cell Tumor of Bone	Anticancer Research	29	2219-2226	2009
Yukihide Iwamoto, Kazuhiro Tanaka, Kazuo Isu, Akira Kawai, Shin-ichiro Tatezaki, Takeshi Ishii, Kazuyoshi Kushida, Yasuo Beppu, Masamichi Usui, Akio Tateishi, Kiyoo Furuse, Takeshi Minamizaki, Noriyoshi Kawaguchi, Shinya Yamawaki	Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and ECO-95J	J Orthop Sci	14	397-404	2009
Kazutaka Kikuta, Naobumi Tochigi, Tadakazu Shimoda, Hiroki Yabe, Hideo Morioka, Yoshiaki Toyama, Ako Hosono, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tadashi Kondo	Nucleophosmin as a candidate prognostic biomarker of Ewing's sarcoma revealed by proteomics.	Clin Cancer Res	15	2885-2894	2009

Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Robert Nakayama, Kiyonaga Fujii, Hitoshi Ichikawa, Tatsuhiro Shibata, Kunihiko Seki, Tadashi Hasegawa, Masahiro Gotoh, Naobumi Tochigi, Tadakazu Shimoda, Yasuhiro Shimada, Takeshi Sano, Yasuo Beppu, Hisashi Kurosawa, Setsuo Hirohashi, Akira Kawai, Tadashi Kondo	Anatomic site-specific proteomic signatures of gastrointestinal stromal tumors	Proteomics Clin Appl	3	584-596	2009
Yoshiyuki Suehara, Kazutaka Kikuta, Robert Nakayama, Naobumi Tochigi, Kunihiko Seki, Hitoshi Ichikawa, Kiyonaga Fujii, Tadashi Hasegawa, Tadakazu Shimoda, Hisashi Kurosawa, Hirokazu Chuman, Yasuo Beppu, Akira Kawai, Setsuo Hirohashi, Tadashi Kondo	GST-P1 as a histological biomarker of synovial sarcoma revealed by proteomics	Proteomics Clin Appl	3	623-634	2009
川井　章	全国骨・軟部腫瘍登録について	MB Orthop	22	143-149	2009

川井　章	骨腫瘍の診断	病理と臨床	27	106-113	2009
堀部敬三　日本小児血液学会疾患登録委員会	平成20年度日本小児血液学会疾患登録集計報告	日本小児血液学会雑誌	23	213-219	2009
堀部敬三	小児の造血器腫瘍　がん診療 update	日本医師会雑誌	138 特別号(1)：	289-291	2009
前田尚子、加藤剛二、小島勢二、堀部敬三	小児がん経験者の長期フォローアップの現状―受診が途絶えた小児がん経験者へのアプローチ―	小児がん	46	324-330	2009

Ⅲ．研究成果の刊行物・別刷

平成19年度（2007）…… 45～204
平成20年度（2008）……205～449
平成21年度（2009）……451～613

Controversy

未熟児網膜症の早期手術

国立成育医療センター眼科 東 範行

早期手術の必要性

未熟児網膜症(ROP)に対して光凝固治療が奏功せず，網膜剥離へ進行すれば，バックリング手術や硝子体手術が行われる．一般には，stage 4 の部分剥離の段階ではバックリング(輪状締結)か水晶体温存硝子体手術(lens-sparing vitrectomy)を，stage 5 に至れば水晶体を除去した硝子体手術を行うと認識されている．

従来から行われている stage 5 ROP(図1e, f)に対する硝子体手術は，増殖組織内の血管の活動性が高いと術中大出血を起こし，手術操作を妨げるとともに術後再増殖が起こって予後不良なため，増殖組織内の血管が退縮するまで 1~2 ヵ月待たなければならない．この間に網膜の変性が進んでしまうので，復位が得られても視力は光覚~手動弁にとどまるものが大部分で，視力予後はきわめて悪い．したがって，最近は早期手術が考慮されるようになっている．

しかし，ROP の進行速度，増殖組織の発生部位と拡がりによって，治療方針はかなり異なる．ことに，厚生省分類 I 型(国際分類では classical な経過をとる ROP)と II 型(国際分類では aggressive posterior ROP)では網膜剥離の進行を含めた病態に大きな差があり，これに対する議論は国内外を問わずまだ不十分なように思われる．

I 型/classical ROP の早期手術

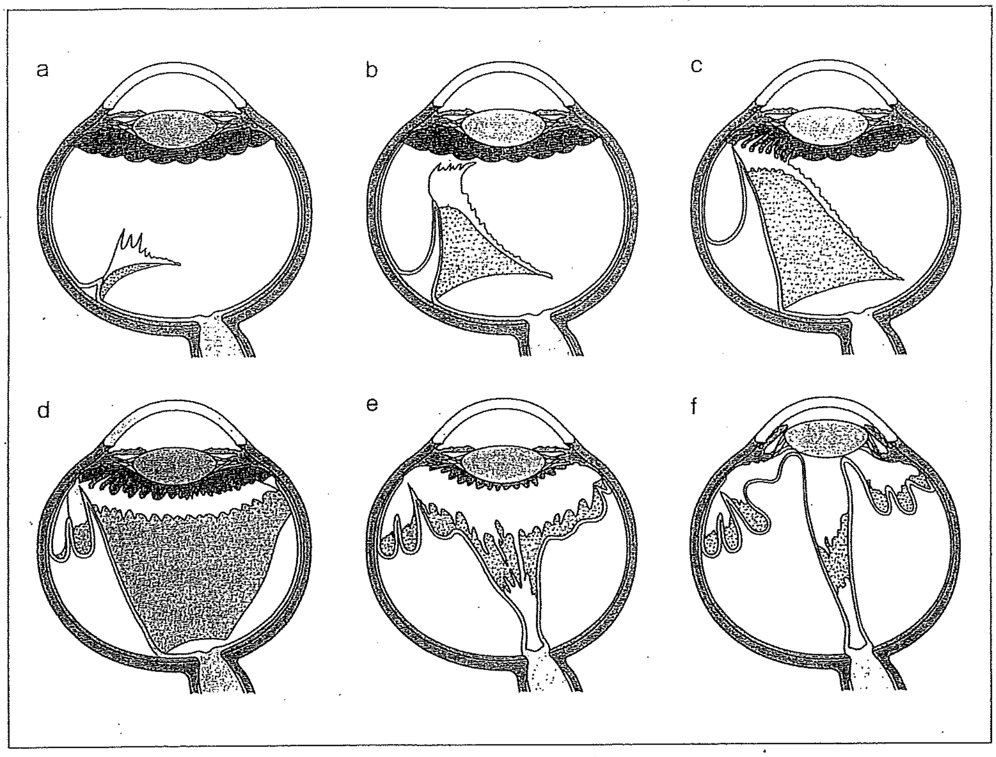
まず，一般的な術式について述べると，バックリング(輪状締結)は牽引を軽減し新生血管の勢いを抑える意味で，確かに効果がある治療法である．しかし，病変が zone I のような後方にあると手技がむずかしく，眼球壁を圧迫する方向からも牽引を解除する効果は弱い．病変の緯線円周方向の範囲病変が 1 象限程度であれば有効であるが，2 象限を超えると円周方向の収縮を解除できない(図1b)．また，増殖組織が伸展して水晶体後部あるいは硝子体基底部付近の網膜・毛様体に接着し対側の把持部を得てしまえば，網膜に対する牽引力は急速に増加するので(図1c, d)，バックリングは無効である．さらに，強膜バックリングが強い屈折異常を起こすことは問題であり，成長とともにバックルが眼球を絞扼するので術後 3~6 ヵ月で除去する必要がある．

近年，網膜剥離がまだ進行していない早期(厚生省分類 4 期，国際分類 stage 4)に lens-sparing vitrectomy が行われるようになった．前もって光凝固を十分に行っておけば，出血も比較的少なく，良好な復位が得られるといわれている．すでに視力予後の検討が行われ，良好な結果も報告され，強膜バックリングに替わる治療法であるとする主張もある．しかし，小児では眼球で水晶体が占める比率が高く，硝子体切除を安全に行える範囲は後極からやや周辺部まで(zone I~posterior zone II)の比較的狭い範囲に限られ，それより周辺であれば水晶体を除去しなければならない．また，血管を多く含む増殖膜がまだ伸展していないかなり早期に行わなければならず(図1a)，実際の適応にはかなり制約がある．

以上の早期手術は厚生省分類 I 型(国際分類では classical な経過をとる ROP)における適応である．この場合，網膜剥離は徐々に(約 1 ヵ月をかけて)進行するので，適応を決めるのに十分な時間がある．また，このタイプは光凝固で落ち着くものが多く，網膜全剥離まで進行する割合自体が少ない．

II 型/aggressive posterior ROP の難治性

一方，厚生省分類 II 型(国際分類 aggressive posterior ROP)は病態が全く異なる．網膜剥離が zone I あるいは II の眼球後方から立ち上がり，しかも緯線円周方向の範囲がほぼ全周にわたっているので，バックリング手術はほとんど無効である．lens sparing vitrectomy は後極を中心とした限局的な部位でしか硝子体を切除できず，水晶体後面や硝子体基底部が残り，ここに沿って増殖組織が進展して高度の網膜剥離に至る．しかも急速に網膜剥離が進行する一方で，増殖組織内の血管活動性がきわめて高いので，従来の stage 5 に対する硝子体手術を行うにも，血管が退縮するまで期間が長く，網膜剥離の程度も強いので，視力予後が非常に悪い．さらに，広汎に生じた増殖組織は強く収縮して水晶体を前方に移動させ(図1f)，早期に前房消失，角膜混濁，緑内障あるいは眼球癆に至れば，手術を行えなくなることもしばしばである．



［図1］未熟児網膜症の網膜剥離の進行シェーマ
a 増殖組織は水晶体後面に向かって伸び，すでに下で牽引網膜剥離が起こり始めている．b 増殖組織と剥離網膜は硝子体基底部へ向かって倒れ込む．c 増殖組織の先端が硝子体基底部の網膜・毛様体に接着すれば，対側の把持部を得て，牽引網膜剥離は急速かつ高度に進行する．d 増殖組織と硝子体基底部の網膜・毛様体の接着が強く，広汎になる．e 網膜全剝離(stage 5)．増殖膜は血管を多く含み，早期手術の対象ではない．f 増殖膜は収縮して水晶体を前方移動させ，前房消失，角膜混濁に至る．
I 型/classical ROP では病変が周辺部(anterior zone II〜zone III)で円周方向限局的に起こり，進行も緩徐であるが，II 型/aggressive posterior ROP は後方(zone I〜posterior zone II)で円周方向広範囲に起こり，急速に進行して1〜2 週間で網膜全剝離に至る．

■II 型/aggressive posterior ROP に対する早期硝子体手術

II 型/aggressive posterior ROP に対して lens sparing vitrectomy が無効であるが，われわれが最近始めた早期に水晶体を除去して広汎に硝子体を切除する方法では，90％で完全復位が得られ，81％に黄斑は維持でき，良好な視反応が得られている(Am J Ophthalmol 142：636-643, 2006)．この手術では，硝子体線維構築の除去にとどめ，血管を含む増殖組織は極力手をつけないが，増殖組織は伸展する足場を失って，網膜上に落ち，やがて瘢痕化する．網膜剝離が黄斑領域に及んでいるか否かは確かに視力に影響するが，手術結果の成否は，網膜剝離の程度より，増殖組織の進展度とその方向に強く左右される．網膜から立ち上がった増殖組織は，硝子体線維の走行に沿って，まず水晶体後面に向かう(図 1a)．そのまま水晶体後面に到達し接着することもあるが，多くは硝子体密度が高い硝子体基底部へ向かって倒れ込む(図 1b)．増殖組織の先端が対側の組織に接着すれば，把持部を得て牽引力が非常に強くなり，牽引性網膜剝離は襞状となって急速かつ高度に進行する(図 1c)．手術ではこの水晶体後面と硝子体基底部の硝子体線維を切除して，ここどの接続を断つことが重要であり，25 あるいは 23 G 手術システムであっても，ひとたび増殖組織が硝子体基底部の網膜・毛様体に強く接着してしまえば切開することはむずかしい(図 1d)．したがって，水晶体後面と硝子体基底部の硝子体線維構築を除去できる図 1a, b の時期に手術を行わなければならない．

■早期硝子体手術を行うにあたっての留意点

II 型/aggressive posterior ROP は急速に進行し，1〜2 週間で網膜全剝離に至るので，手術のできる施設への移送や準備も含めて，タイミングを早めにとるのが重要である．手術自体にも時間制限があり，超あるいは極小低出生体重児はストレス障害に陥りやすいので可及的速やかに行う必要がある．

この早期硝子体手術は前もって十分な光凝固が行われていることが前提である．II 型/aggressive posterior ROP は有血管領域内にも広汎な虚血部位があるので，通常より 3〜5 列後方まで踏み込んで凝固を行わなければならない．不足していると，残存硝子体に沿って再増殖が起こるので，復位率や視力予後は悪くなる．

ROP の早期手術は，かなり体重が少ない時期に行われるので，全身状態が移送や麻酔に耐えられるかも，適応の大きな条件になる．したがって，移送が可能であり実際に手術適応であるのかについては，紹介元と紹介先の眼科，新生児科，麻酔科の間で，前もって十分に情報交換して検討する必要がある．

小児がん　第44巻第2号：120-121，2007

総会記録

ワークショップ2　2次がん

石田也寸志[1)]，柳澤　隆昭[2)]

小児がんの長期生存者(小児がん経験者，Childhood Cancer Survivors)が増加するに伴い，治療終了後における晩期合併症や2次がんが大きな問題になってきており，本ワークショップでは小児がん経験者の治療終了後の問題に関して発表と議論が行われた．

WS2-1 全身放射線照射を併用した大量化学療法後の進行性神経芽腫患者の晩期障害（日本大学小児科　七野浩之他）

進行性神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法±全身放射線照射＋造血幹細胞救援療法を施行した患者の晩期障害を検討した．移植後2年以上経過している6人のうち，慢性上顎洞炎4人，低身長4人（GH補充療法3人），甲状腺機能低下症5人（3人補充療法），性腺機能低下症1人，感音性難聴を6人，白内障を2人，腎機能障害を3人，発毛障害(1人は重症)を6人に認めた．進行神経芽腫の治癒には，骨髄破壊的造血幹細胞移植が必要になることが多いものの，今回の発表で移植後は晩期合併症も多彩で頻度も高く，重篤なものも少なくないため，将来的には晩期障害の少ない画期的な治療の出現が待たれるところである．

WS2-2 ウイルムス腫傷発症時に尿異常なく，治療終了後に腎不全を来したDrash症候群の1例(原町赤十字病院小児科　設楽利二他)

ウイルムス腫傷発症時6歳の女児で，JWiTsのEE-4Aによる治療中に両側肺転移が出現し，化学療法と全肺照射を施行し再度寛解となる．再発治療終了後に蛋白尿出現し，約5年後にはBUNの上昇が高度となり，血液透析，腹膜透析施行ののち母親からの腎移植を施行した．遺伝子解析にてWTI遺伝子の変異が認められたことから臨床所見とあわせDrash症候群と診断した．

WS2-3 横紋筋肉腫を2度発症したLi-Fraumeni症候群の一例（埼玉県立がんセンター　菅原和華他)

患者は1歳時に左眼窩横紋筋肉腫を発症し化学療法と放射線療法で治癒したが，20年後に右胸壁横紋筋肉腫を発症した．2回目の腫傷発生時に患者末梢血と胸水，腫傷組織のTP53遺伝子解析を行いLi-Fraumeni症候群（LFS）と診断した．本症例は横紋筋肉腫を2度発症したが，多発がんとしての第2腫瘍と考えている．LFSは2次がんや多重がん，多発がんが多く，本例のように長期経過後の発症もある．

以上の2演題は，治療成績の向上につれて今後は基礎疾患を有する小児がん治癒症例が増えてくることも予想され，基礎疾患特有の問題の出現を含めて長期フォローには基礎疾患の有無の特定など特別な配慮が必要であることが示唆される報告であった．

WS2-4 造血器腫傷の治療における輸血と鉄過剰の検討（日本医科大学小児科　山西未穂他)

晩期障害として鉄過剰の問題に着目し，造血器腫傷における赤血球輸血の量と鉄動態について検討した．対象はALL 13例，AML 2例，NHL 4例の計19例（強化療法終了後から3年まで）が経時的に観察され，20単位以上MAP血を輸血した6例中4例は強化療法または全治療終了時の血清フェリチンが1000 ng/ml以上であった．うち3例では強化療法または全治療終了後1年時に血清フェリチンが500 ng/ml以上あり，これらの症例における輸血量は48単位，89単位，

1）愛媛大学医学部小児科
2）東京慈恵会医科大学小児科

91 単位と高容量であった．この 3 例中 1 例で治療終了 4 年後に肝生検で肝ヘモジデローシスと診断された．治療終了後 3 年以上経過した ALL 43 例，AML 12 例，NHL 9 例計 64 例では，血清フェリチンは男子 144 ± 339 ng/ml，女子 52 ± 119 ng/ml と有意に上昇，特に 50 単位以上の輸血をした 5 例では全例血清フェリチンが 200 ng/ml 以上であった．しかし 1 例を除いて肝機能に異常はなかった．50 単位以上の赤血球輸血では，血清フェリチンが長期間にわたり高値になり，臓器への鉄沈着の可能性もある．今後こういう症例の長期フォローをしていくことで，積極的に除鉄療法などを考慮すべき症例も明らかになるのではないかと考えられた．

WS2-5 交感神経幹原発腫傷の切除後に四肢の成長差がみられた症例の検討（大阪市立総合医療センター小児外科　東孝他）

同施設で過去 13 年に交感神経幹原発腫瘍の切除をうけた 28 例のうち，術後に四肢の成長差を認めた 5 例についての報告を行った．いずれも術後 2 年までの間に患肢側の乾燥，冷汗，蒼白などの症状を示しており，腫瘍切除による交感神経幹の損傷によって，自律神経支配が攪乱され，長期的には血流障害によって成長障害が生じる可能性を示唆された．

WS2-6 小児がん治療後に糖尿病を発症した 5 症例（国立病院機構名古屋医療センター小児科　前田尚子他）

小児がん治療後に糖尿病を発症した 5 例の患者についての検討を報告した．このうち 3 例は，造血幹細胞移植に TBI を用いられた白血病例であり，他の 1 例も化学療法と併用して全腹照射を施行されたバーキットリンパ腫例であり，放射線照射が糖尿病発症の誘因と考えられ，こうしたリスクを考慮したフォローアップ体制が必要であること述べられた．

WS2-7 小児腫傷性疾患治療後患者における長期 QOL の現状（大阪大学大学院医学系研究科小児科学　三善陽子他）

同科において治療をうけ 2 ～ 29 年経過した小児血液腫瘍・固形腫瘍・脳腫瘍患者 78 名について，治療内容と晩期障害の関連を後方視的に検討した結果を示した．いずれの腫瘍においても成長障害・甲状腺機能低下症などの内分泌障害に加え，特に脳腫瘍患者では，視機能異常，運動機能の異常など多種類の問題点をもっていることが明らかにされ，こうした晩期障害の予測の上にフォローアップ体制を作りあげる必要性を明らかにされた．

WS2-8 小児がん長期フォローアップの問題点一成人医療への移行は可能か？（愛媛大学大学院研究科小児医学　石田也寸志他）

2005 年 4 月日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 内に設置された長期フォローアップ (LTFU) 委員会の活動と，そこから明らかにされたわが国における長期フォローアップの問題点，特に小児がん経験者の晩期障害に対する成人医療への移行の問題について述べた．小児がん経験者は，成人後も晩期障害に対する医療的ケアを必要とするが，多くは小児医療の枠を超えており成人診療医による診療体制への円滑な移行が必要である．しかし，小児がん患者に対する保護者の過保護，保護者の小児医療への依存心を持ち続けることなどから，小児がん経験者自身が，晩期障害の危険性を正確に認識して自己管理を行うことは困難な場合が多い．一方，小児科医の患者離れが悪いことも移行の妨げとなっている．成人診療医の側では，晩期障害の問題に対する無関心・知識不足といった問題があり，専門分化していることの多い成人診療医が，小児がん経験者の総合的・全人的診療の必要性を満たさないといった問題がある．小児科医および成人診療科医の上記の状況の改善のためには，LTFU システムとしてシステム化していくことが必要であり有用であると考える．

以上の発表を通じて，今後は小児がんの臨床研究基盤がいっそう整備されるとともに，本邦でも小児がん経験者の治療終了後における晩期合併症や 2 次がんの実態が明らかにされることが望まれ，将来的には治療終了後の QOL の視点から治療内容を議論し改良していく重要性を痛感した．

日小血会誌 **21**: 19-24, 2007

原　著

小児急性リンパ性白血病治療中の重症感染症の検討

森口　直彦*[1,2], 石田也寸志*[2], 加藤　剛二*[2], 鬼頭　敏幸*[2], 篠田　邦大*[2],
水江　伸夫*[2], 西村真一郎*[2], 中畑　龍俊*[2]

*[1] 近畿大学医学部堺病院小児科, *[2] 支持療法小委員会小児白血病研究会（JACLS）

Infectious Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia during Chemotherapy

Naohiko MORIGUCHI,*[1,2] Yasushi ISHIDA,*[2] Kouji KATO,*[2] Toshiyuki KITOH,*[2] Kunihiro SHINODA,*[2]
Nobuo MIZUE,*[2] Shinichirou NISHIMURA*[2] and Tatsutoshi NAKAHATA*[2]

*[1] *Department of Pediatrics, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine*
*[2]*Supportive Care Committee in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) Group*

Abstract We analyzed the complications of severe infectious episodes in 223 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who were treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 protocol from June 2003 to May 2004. Sixty-two cases were complicated with bacterial or fungal infections. In 49 of these patients, infectious episodes occurred during neutropenia (<500/μl of peripheral neutrophil counts). Among causes of infection in the neutropenic patients, gram-negative bacteria accounted for 32.7%, gram-positive bacteria for 59.2%, and fungi for 8.2%. In the patients with complications of bacterial infections of gram-positive or gram-negative pathogens, infectious symptoms disappeared with initial empirical antibiotic therapy. On the other hand, the lesions of fungal infections in three children (two systemic *Candidasis* and one *Aspergillus* pneumoniae) did not disappear despite antifungal therapy, so the ALL-02 protocol was discontinued in these patients. In the treatment of ALL, it seemed that prevention and the treatment management of fungal infections were important as well as broad spectrum antibiotic empirical therapy.

要　旨　小児白血病研究会（JACLS）ALL-02のプロトコール治療における重症感染症の発生状況を検討した．2003年6月から2004年5月までの1年間の急性リンパ性白血病（ALL）登録症例数は223例で，62症例の感染症の報告があり，このうち49症例は末梢血好中球500/μl未満で感染症をきたしていた．好中球減少時の感染症の起炎菌では，グラム陰性菌が32.7%，グラム陽性菌は59.2%で，真菌は8.2%であった．グラム陽性菌，グラム陰性菌の敗血症では，すべての症例が初期の抗菌剤に反応して軽快治癒していたが，好中球減少時の真菌感染では治療抵抗例があり，このうち全身性*Candida*症をきたした2症例，*Aspergillus*の1例で病変が消失せず，これらの3症例ではALL-02プロトコール治療は中止になった．ALL治療での発熱に対しては，低頻度ながら難治性の深在性真菌症がみられることより，広域の抗生剤によるempirical therapyとともに，真菌に対する予防と治療管理が重要と思われた．

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infectious complication, bacteremia, fungal infection

I. はじめに

小児白血病の治療は，近年寛解導入，強化療法が強化される中で予後の改善が図られてきたが，一方で治療に伴う好中球減少期間の遷延，免疫機能の低下により，重症感染症の合併の危険に常にさらされるようになった．わが国では小児急性リンパ性白血病（ALL）臨床試験において今までデータ管理が不十分であったため，治療中

2006年5月22日受付，2006年9月25日受理
別刷請求先：〒590-0132 堺市南区原山台2-7-1 近畿大学医学部堺病院小児科 森口直彦
Reprint requests to Naohiko Moriguchi, Department of Pediatrics, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, 2-7-1, Harayamadai, Sakai, 590-0132 Japan

の重症感染症発生に関する信頼できるデータが存在しない．小児白血病研究会（JACLS）では，ALL-02プロトコールを施行するにあたって，治療中に重症感染症をきたした症例が発生した時には，それぞれの施設から感染症・血液培養陽性症例詳細調査票を日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）データセンターに送付し，その内容を報告している．今回，2003年6月から1年間に届けられた起炎菌の判明した重症感染症の調査票について検討した．

II. 対象と方法

対象は，JACLSのALL-02（SR: standard risk, HR: high risk, ER: extremely high risk, T: T-cell, F: failure）プロトコール治療施行中の患者で，プロトコール治療開始後発熱し，血液培養で起炎菌が判明するか，真菌の場合は血液から真菌が培養されるか，血中の真菌特異抗原の上昇とともに画像診断で原因真菌が推定できるもの（血中β-Dグルカンの上昇とともに血中マンナン抗原やガラクトマンナン抗原などの各真菌特異抗原の上昇がみられ，腹部CTで多発性のlow density areaや胸部CTで空洞形成がみられて原因真菌の特定が可能であったもの）とした．調査票は，治療プロトコール，感染症発症日と解熱日，感染症名，病原体と検出部位，発症時の好中球，好中球減少の期間，発症前の個室・laminar air flowの有無，血中β-Dグルカン値，予防的抗菌薬と治療的抗菌薬の内容，転帰などについて報告された．感染症発症時の2003年6月1日から2004年5月31日までの1年間に感染症状を発症したものとした．この間のALL登録症例数は223例（SR 66例，HR 96例，ER 19例，T 22例，F 20例）で，62症例（27.8%）の感染症の調査票の報告があり，このうち末梢血好中球500/μl未満の好中球減少期に感染症をきたした症例は49例であった．今回，この好中球減少期に重症感染症をきたした症例について，感染症の起炎菌，症状，発症時期，予後を検討した．

III. 結　果

好中球減少期に重症感染症をきたした症例49症例の化学療法の内訳は，寛解導入療法40例，強化療法9例で，ALL-02の1年間の全登録症例の22.0%を占めていた．好中球500/μl未満での感染症の起炎菌では，グラム陰性菌が16例（全体の32.7%）で，*P. aeruginosa*を含む*Pseudomonas*属が7例，*E. coli*が3例を占めていた．グラム陽性菌は29例（59.2%）で，*α-streptococcus*が16例，*Staphylococcus*が*aureus*，*epidermidis*を併せて9例で，2例では*Streptococcus*と*Staphylococcus*の2種類の菌が血液培養で同時に検出されていた．真菌は4例（8.2%）で，*Candida*が2例，*Asperugillus*が1例，*Tricosporon*が1例であった（Table 1）．

細菌感染では2例が肛門周囲炎を合併し，この2例はいずれも*Pseudomonas aeruginosa*が原因菌であった．肺病変が*Asperugillus*の1例でみられ，*Candida*の2例はいずれも全身臓器に多発性病変を形成していた．

ALL-02プロトコール（SR，HR，ER）の各寛解導入療法中の感染症の発症時期を検討したところ，本プロトコールではprednisolone投与後day8で三者髄注と多剤併用抗がん剤，1週間のdexamethasoneが開始されるが，いずれのプロトコール治療でも感染症の発症はday15からday22に集中していた（Fig. 1）．起炎菌による発症時期の違いはみられなかった．

好中球減少時の感染症をきたした49症例について，発熱時のempirical therapyを検討したところ，カルバペネム単独か，カルバペネムにペニシリン系，セフェム系，あるいはテトラサイクリン系などの抗菌剤を併用していた症例が，全体の約7割を占めていた（Fig. 2）．

好中球減少時の感染症をきたした49症例の感染症の予後としては，細菌感染症の45例ではいずれも好中球回復後感染症は軽快し，ALL-02プロトコール治療の継続が可能であった．しかし，真菌感染症では，*Candida*の2例，*Aspergillus*の1例で病変が消失せず，これらの3症例ではALL-02プロトコール治療は中止になった．

好中球減少時に真菌感染症をきたした4症例について，予防・治療の状況をTable 2に示した．いずれの症例も感染症発症前にlaminar air flowが装着されていた．*Trichosporon asahi*の症例では，amphotericin-B（AMPH-B）が感染症発症前に予防的に経口，吸入使用されていた．発症後fluconazole（FLCZ）の静注に変更され軽快した．全身性*Candida*症の2例は予防的AMPH-Bの経口投与が行われ，治療にはFLCZ（10 mg/kg/日）が使用されていた．*Aspergillus*の1例は予防ではAMPH-Bの経口とFLCZの点滴静注が行われ，発症後の治療としてmicafunginが使用されていた．これら全身性*Candida*症の2例，*Aspergillus*の1例では，いずれも抗真菌剤治療による治療に難渋し，1カ月以内の治療再開ができなかったため，規定によりプロトコール治療が中止された．なお，*Candida*症の1例は死亡した（Table 2）．

IV. 考　察

急性白血病を中心とする小児腫瘍性疾患では，疾患自体が易感染性であるうえに，化学療法の影響が重なるために強い免疫不全状態にあり[1]，とくに化学療法を開始

Table 1 Pathogens causing bacterial or fungal infections encountered in ALL patients with neutropenia

Pathogens	No. of patients (%)
Gram-negative bacteria	16 (32.7%)
Pseudomonas aeruginosa	6: bacteremia 2 cases were complicated with perianal abscess or vaginitis
Pseudomonas sp.	1: bacteremia
Escherichia coli	3: bacteremia
Klebsiella pneumoniae	1: bacteremia
Stenotrophomonas	1: bacteremia
Sphingonomas	1: bacteremia
Acinetobacter	1: bacteremia
Capnocytophagia	1: bacteremia
Fusabacterium	1: bacteremia
Gram-positive bacteria	29 (59.2%)
α-streptococcus	16: bacteremia
Streptococcus agalactiae	1: bacteremia
Staphylococcus aureus	3: bacteremia
Staphylococcus epidermidis	6: bacteremia
Bacillus sp.	1: bacteremia
α-streptococcus＋*Staphylococcus epidermidis*	2: bacteremia
Fungus	4 (8.2%)
Candida	2: systemic Candidasis
Asperugillus	1: pulmonary aspergillosis
Tricosporon	1: fungemia
Total	49

した後の早期の治療関連死では，感染症が主要な死亡原因になっている[2,3]．このため，細菌，真菌感染症に対する予防と治療は臨床的に重要な課題である．今回，私たちは，JACLS ALL-02 プロトコール治療中，とくに好中球減少時の重症細菌，真菌感染症の評価を行った．

起炎菌については，*α-streptococcus*，*Staphylococcus* を中心とするグラム陽性菌が全体の 59.2%で，グラム陰性菌は 32.7%であった．化学療法中に菌血症，敗血症を発症した症例の起炎菌について検討したこれまでの報告では，1980 年代までは緑膿菌を中心とするグラム陰性桿菌が過半数を占めていたが，1990 年代からグラム陽性球菌が優位に立っているというものが多い[4,5]．今回の私たちの検討でも同様の傾向がみられたが，この 1980 年代から 1990 年代の起炎菌の変化の理由としては，重篤な粘膜障害と長期の好中球減少を伴う aggressive な化学療法，MRSA などの抗生物質耐性菌の蔓延，H_2 拮抗潰瘍薬の使用，中心静脈カテーテルの長期の使用，予防的な抗生物質投与などが考えられている[1,5,6]．

好中球減少時に感染症をきたした例は，ALL-02 プロトコール登録症例 223 例中 49 例（22.0%），寛解導入中の感染発症は 36 例（16.1%）の頻度で，他の ALL の報告[5,7]に比べてとくに多い傾向はみられなかった．寛解導入中の感染症発症時期としては，SR，HR，ER いずれのプロトコールでも，day15 から 22 に多くみられた．本プロトコールでは，ALL 発症後，1 週間 prednisolone を投与し，day8 から dexamethasone，vincristin，THP-adriamycin（HR，ER プロトコールではさらに cycophophamide）の全身投与，髄注を開始し，day15 から L-asparaginase の投与を始めた．すなわち，day15 から 22 は，dexamethasone の投与が終了し，vincristin，THP-adriamycin，髄注の影響による骨髄抑制がもっとも強くみられる時期であり，さらに，化学療法による口腔内，消化管の粘膜障害も出現することもあることが，この時期に重症感染症が多くみられた原因と推測された．これらの結果を受けて，JACLS では 2006 年 4 月から THP-adriamycin の減量を行った．

今回，好中球減少時に発熱し，起炎菌の判明した 49 症例のうち，細菌感染症の 45 症例については，empirical therapy，あるいは第 2 選択の抗菌剤による併用療法が奏効し，プロトコール治療から離脱した症例はみられなかった．Empirical therapy としては，70%近くがカルバペネム系抗菌剤の単独，または他剤との併用，約 20

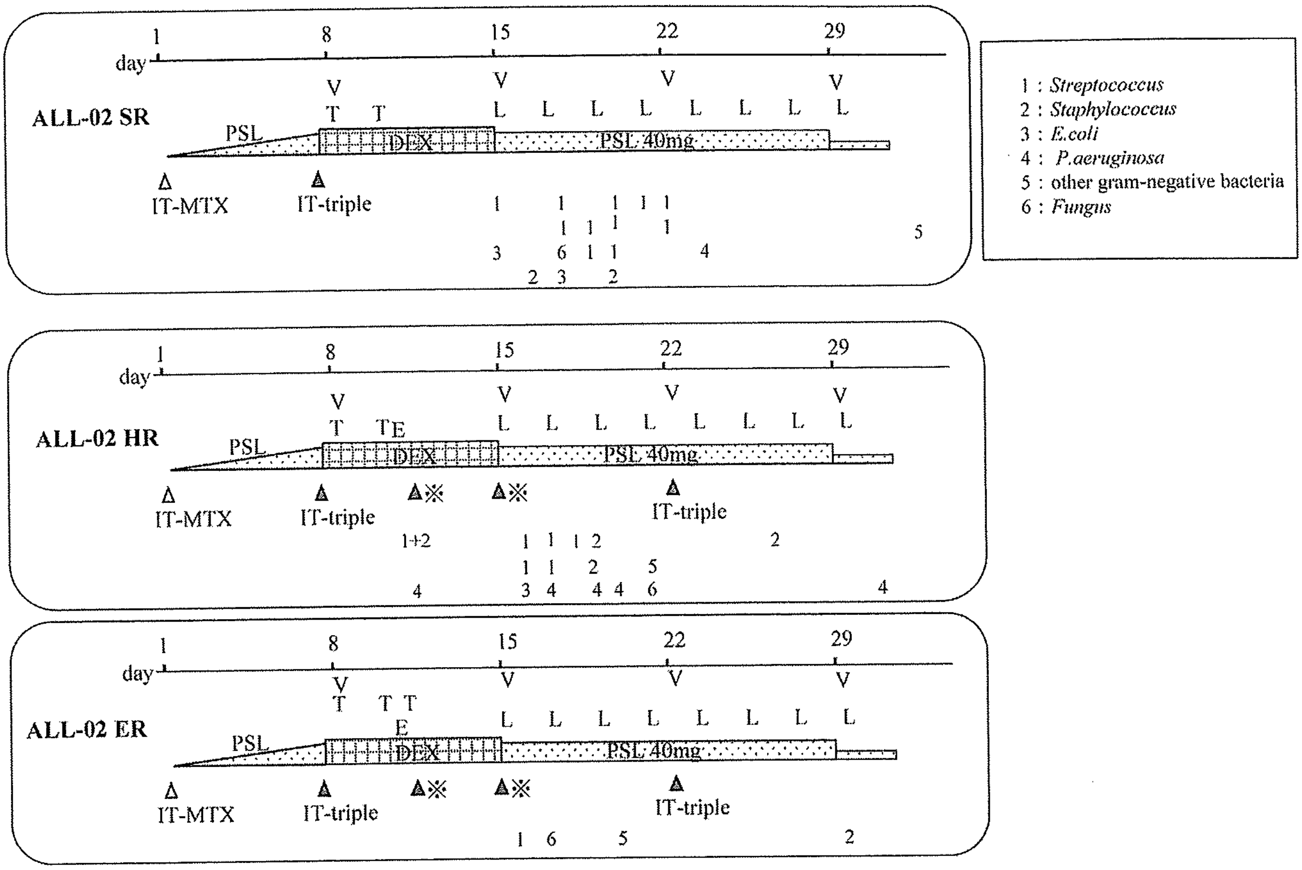


Fig. 1 The infectious disease onset time in each induction therapy phase of ALL-02
PSL ◺: prednisolone 15–60 mg/m², V: vincristin 1.5 mg/m², T: THP-adriamycin 25 mg/m², L: L-asparaginase 6,000 IU/m², E: cyclophosphamide 1,200 mg/m², IT-MTX: methotrexate (MTX) +hydrocortisone (HC), IT-triple: MTX+cytosine arabinoside+HC. ※: central nervous system leukemia.

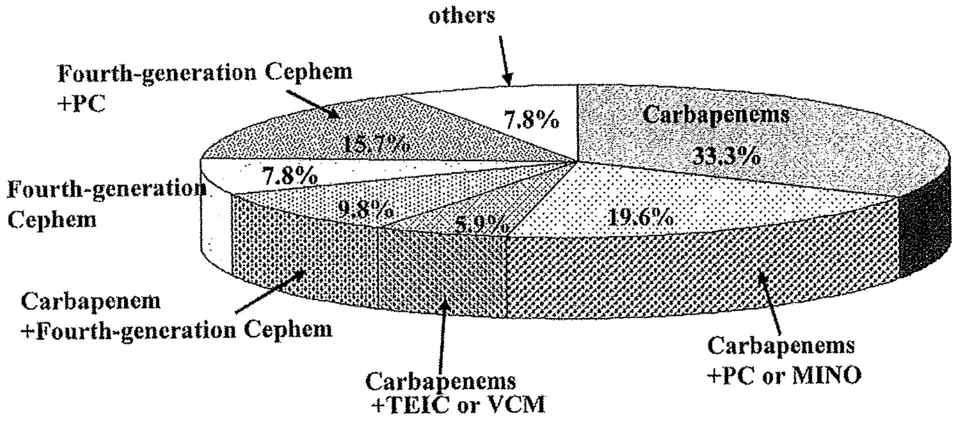


Fig. 2 Initial empirical antibiotic therapy for patients with neutropenia
PC: extended-spectrum penicillin, TEIC: teicoplanin, VCM: vancomycin.

%で第4世代セフェム単独，またはペニシリン系との併用で加療されていた．2002年のアメリカ感染症学会のガイドライン[8]でも，好中球数500/μl未満の発熱での初期抗菌剤の選択として ceftazidime，cefepime，カルバペネム系のいずれかの選択が推奨されている．これらの抗菌剤は，グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性桿菌までの幅広い抗菌スペクトラムを有しており，初期の empirical therapy としては多くの施設で適切な選択が行

Table 2 Cases with severe fungal infections

Case	ALL-protocol	Lesion	Antifungal drugs for prophylaxis	Initial therapy	Outcome
Candida albicans	SR-02 induction	Skin, lung, liver, spleen	AMPH (po)	FLCZ (DIV)	Dead
Candida albicans	ER-02 induction	Lung, liver, spleen	AMPH (po)	FLCZ (DIV)	ALL-protocol discontinued
Aspergillus	HR-02 induction	Lung	AMPH (po) ＋FLCZ (DIV)	MCFG (DIV)	ALL-protocol discontinued
Trichosporon asahi	F-02 re-induction	Fungemia	AMPH (po＋inhalation)	FLCZ (DIV)	Cured

AMPH: amphotericin B, FLCZ: fluconazole, MCFG: micafungin.

われていると思われた．

一方，真菌感染症については，全身 *Candida* 症の 2 例，肺 *Aspergillus* の 1 例では，抗真菌剤の投与にもかかわらず，感染症が改善せず，いずれもプロトコール治療が中止され，1 例は死亡した．Rubnits ら[3] は，1984 年から 1999 年の間に加療された ALL 1,011 例のうち，寛解導入相で早期死亡した 13 例中 8 例を真菌感染が占めていたことを報告している．通常，*Candida* などの酵母様真菌は，腸管内でコロニーを形成している内因性の *Candida* 属の播種によって引き起こされることが多く，*Aspergillus* などのカビ様真菌では真菌胞子の経気道的吸入によることが多いといわれている[9]．このため，これまでは酵母様真菌については非吸収性抗真菌薬の経口投与が，*Aspergillus* については，とくに移植患者では環境保全［HEPA（high efficiency particulate air）フィルター，laminar air flow の設置など］が感染予防として行われてきた[10]．しかし，非吸収性抗真菌薬である AMPH-B の好中球減少患者への経口予防投与は，局所粘膜でのコロニー形成（おもに *Candida*）を減らし，表在性の真菌感染の頻度を減少させるが，全身性真菌感染症を予防することは実証されていない[11]．今回，重症真菌感染症をきたした症例のうち，肺 *Aspergillus* 症例を除く，*Trichosporon asahi* 血症の 1 例と全身 *Candida* 症 2 例で真菌予防として，AMPH-B の経口投与が行われていた．このことは，非吸収性抗真菌剤の経口投与が，*Candida* をはじめとする酵母様真菌の深在感染の予防には不十分である可能性を示すものと考えられた．

最近，成人の同種移植例や急性白血病患者を対象とした検討で，FLCZ 400 mg/日の予防経口投与が，侵襲性 *Candida* 症の軽減に有効であるということが報告されている[8,11,12]．*Candida* 属のうち，*C. krusei* や *C. glabrata* は FLCZ に対する感受性が低いことが知られているが[9]，*Candida* 深在性感染症の中では *C. albicans* などの FLCZ 感受性菌の頻度がなおも高いこと[13,14]，深在性真菌感染症の早期診断が困難である[10] ことを考慮すると，小児の悪性腫瘍の好中球減少時の *Candida* の全身感染症の予防として，FLCZ の投与が必要と考えられた．一方，肺 *Aspergillus* 症の症例については，AMPH-B の経口投与とともに FLCZ の点滴静注が行われ，laminar air flow が設置されていたが発症を予防できなかった．FLCZ は *Aspergillus* などの糸状菌に対しては効果がないが[9,14]，環境保全も行われていたにもかかわらず肺 *Aspergillus* 症が発症したことは，これらの予防処置の限界を示していると思われる．FLCZ 以外の抗真菌剤では，itraconazol は *Aspergillus* 症に有効といわれているが[14,15]，カプセルは吸収が不安定で溶液製剤（日本では未市販）を推奨する意見が多く[11,15]，日本で市販されているカプセル製剤での真菌予防についてはエビデンスが乏しい．今後は micafungin なども含む新たな深在性真菌症の予防方法が検討される必要があると思われた．

今回の検討の結果から，ALL 治療中の感染症のうち，細菌感染症についてはカルバペネム系抗生物質を中心にした empirical therapy で軽快していた．しかし，真菌感染症では，いったん臓器に病変を形成した 3 症例については，各種抗真菌剤の投与を行っても改善がみられず，ALL の治療の続行が困難になり，このうち 1 例では死亡例もみられた．今後，ALL の治療にあたっては，長期の好中球減少が予想される際には，HEPA フィルター，laminar air flow の設置などの環境整備，FLCZ の予防投与などの真菌に対する厳重な予防管理が重要と思われた．

最後に，多忙な臨床のなかでご報告いただいた JACLS ALL-02 試験参加施設の先生方および JPLSG データセンターの方々に深謝いたします．

なお，本論文の要旨は，第 46 回日本小児血液学会（2004 年 11 月，京都）で発表した．

引 用 文 献

1) 手島博文，笹田昌孝：血液疾患合併菌血症の病理・病態．血液疾患合併感染症（正岡徹編），最新医学社 大阪 2002, 28-35
2) Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, et al: Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: 1992-2001. Br J Haematol **131**: 50-58, 2005
3) Rubnits JE, Lensing S, Zhou Y, et al: Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. Cancer **101**: 1677-1684, 2004
4) Zinner SH: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis **29**: 490-494, 1999
5) Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, et al: Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. Support Care Cancer Nov 4; Epub ahead of print, 2005
6) 辰巳陽一，金丸昭久：白血病治療中の感染症原因菌．血液フロンティア **15**: 923-933, 2005
7) Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, et al: Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: A 13-year experience at a single Italian institution. Eur J Cancer **41**: 1439-1445, 2005
8) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis **34**: 730-751, 2002
9) 山口英世：主な深在性真菌症．病原真菌と真菌症，山口英世著 第2版 南山堂 東京 2003, 125-169
10) Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG: Infectious complications in pediatric cancer patients. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA ed Fourth ed Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2002, 1239-1284
11) Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M: Evidence-based assessment primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. Blood **101**: 3365-3372, 2003
12) Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al: Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis **28**: 331-340, 1999
13) 小栗豊子：カンジダの疫学．臨床と微生物 **28**: 155-160, 2001
14) Martino R, Subira M: Invasive fungal infections in hematology: New trends. Ann Hematol **81**: 233-243, 2002
15) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al: A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. Br J Haematol **105**: 901-911, 1999