

表4 県別在宅ケアを行っている施設数 (24時間体制を行っていて、年間看取りが10名以上)

県	2003年度版						2004年度版						2005年度版					
	施設数	平均受持在宅患者数		看取り(在宅死のサポート/年間)		看取り率	施設数	平均受持在宅患者数		看取り(在宅死のサポート/年間)		看取り率	施設数	平均受持在宅患者数		看取り(在宅死のサポート/年間)		看取り率
		総数	1施設当り	総数	1施設当り			総数	1施設当り	総数	1施設当り			総数	1施設当り	総数	1施設当り	
北海道	2	140	70	30	15	21.4	2	140	70	30	15	21.4	2	115	58	16	8	13.9
青森県	1	60	60	30	30	50.0	1	60	60	30	30	50.0	1	80	80	18	18	22.5
岩手県	1	170	170	63	63	37.1	1	120	120	60	60	50.0	1	160	160	60	60	37.5
宮城県	2	265	133	186	93	70.2	2	265	133	186	93	70.2	2	330	165	242	121	73.3
山形県	1	65	65	25	25	38.5	1	65	65	25	25	38.5	1	65	65	25	25	38.5
福島県	5	190	38	105	21	55.3	5	190	38	121	24	63.7	5	190	38	121	24	63.7
茨城県	4	310	78	102	26	32.9	4	310	78	102	26	32.9	6	570	95	133	22	23.3
栃木県	4	210	53	41	10	19.5	4	230	58	45	11	19.6	4	261	65	45	11	17.2
群馬県	2	140	70	38	19	27.1	2	140	70	32	16	22.9	2	140	70	32	16	22.9
埼玉県	4	105	26	40	10	38.1	4	125	31	53	13	42.4	4	125	31	53	13	42.4
千葉県	8	597	75	150	19	25.1	8	647	81	205	26	31.7	8	677	85	212	27	31.3
東京都	33	3,645	110	1,368	41	37.5	40	5,030	126	1,732	43	34.4	40	5,080	127	1,632	41	32.1
神奈川県	6	420	70	110	18	26.2	7	450	64	122	17	27.1	9	850	94	165	18	19.4
新潟県	4	305	76	67	17	22.0	4	315	79	62	16	19.7	4	315	79	63	16	20.0
富山県	1	60	60	15	15	25.0	1	60	60	15	15	25.0	1	60	60	15	15	25.0
山梨県	5	175	35	76	15	43.4	5	175	35	76	15	43.4	5	170	34	78	16	45.9
長野県	4	89	22	73	18	82.0	4	89	22	73	18	82.0	4	89	22	73	18	82.0
岐阜県	6	384	64	94	16	24.5	6	394	66	94	16	23.9	6	394	66	94	16	23.9
静岡県	2	85	43	27	14	31.8	2	145	73	37	19	25.5	3	195	65	47	16	24.1
愛知県	5	503	101	96	19	19.1	5	528	106	118	24	22.3	6	603	101	140	23	23.2
三重県	1	60	60	20	20	33.3	1	60	60	20	20	33.3	1	60	60	20	20	33.3
滋賀県	1	50	50	10	10	20.0	1	50	50	10	10	20.0	1	50	50	10	10	20.0
京都府	1	50	50	10	10	20.0	2	360	180	35	18	9.7	2	360	180	35	18	9.7
大阪府	14	807	58	304	22	37.7	14	822	59	324	23	39.4	14	805	58	329	24	40.9
兵庫県	19	816	43	341	18	41.8	21	921	44	390	19	42.3	21	936	45	388	18	41.5
奈良県	4	125	31	49	12	39.2	4	125	31	59	15	47.2	4	125	31	59	15	47.2
和歌山県	5	345	69	91	18	26.4	5	385	77	79	16	20.5	5	385	77	79	16	20.5
鳥取県	4	465	116	80	20	17.2	4	306	77	77	19	25.2	4	306	77	77	19	25.2
岡山県	2	83	42	30	15	36.1	2	83	42	30	15	36.1	2	83	42	30	15	36.1
広島県	3	45	15	50	17	111.1	3	51	17	55	18	107.8	3	51	17	30	10	58.8
香川県	1	80	80	40	40	50.0	1	80	80	40	40	50.0	1	60	60	10	10	16.7
愛媛県													1	230	230	39	39	17.0
高知県	1	13	13	10	10	76.9	1	13	13	10	10	76.9	1	13	13	10	10	76.9
福岡県	5	190	38	63	13	33.2	5	190	38	71	14	37.4	5	330	66	71	14	21.5
熊本県							1	12	12	12	12	102.6	1	13	13	17	17	127.8
大分県	1	30	30	8	8	26.7	2	110	55	20	10	18.2	2	80	40	18	9	22.5
宮崎県	2	11	6	19	10	172.7	2	20	10	24	12	120.0	2	22	11	28	14	127.3
鹿児島県	4	340	85	75	19	22.1	4	360	90	85	21	23.6	4	380	95	85	21	22.4
沖縄県	1	6	6	10	10	166.7	2	92	46	23	12	25.0	2	95	48	21	11	22.1
総計	169	11,434	68	3,946	23	34.5	183	13,518	74	4,582	25	33.9	190	14,853	78	4,620	24	31.1
都道府県中央値			60		18	33.3			60		17	33.9			65		16	25.0
都道府県平均値			60		21	44.8			63		22	41.6			71		21	37.7

出典：在宅ケアをしてくれるお医者さんがわかる本 (2003～2005年度版)<sup>4)</sup>



表5 現状の看取り数と目標値に対する割合

	在宅死の割合		推計在宅死亡者数		届出件数	平均20名 を看取る在 宅支援診療 所数	目標値に 対する現 数割合
	2004	目標値 (上限25%)	総数	在宅+ 老人ホーム (目標達成時)			
全国	14.5%	24.5%	1,334,108	327,434	9,123	16,393	55.7%
北海道	9.4%	18.9%	60,851	11,486	163	575	28.3%
長野県	20.1%	25.0%	25,679	6,420	197	321	61.4%
和歌山県	20.1%	25.0%	13,097	3,275	120	164	73.2%
福岡県	10.8%	21.6%	52,666	11,378	579	569	101.8%

※ 全国値は、全都道府県の総和、在宅死の目標値は、都道府県ごとの目標達成時の死亡者数から逆算

充実が望まれる。

このように、各都道府県の事情（療養病床数等）や地域特性が異なるとはいえ、待たなしの状況になりつつあることを、医師は切実に考え、行動しなくてはならない時期にきていると言えよう。

### ■在宅療養支援診療所の周知

厚生労働省はすでに、医療情報の提供のあり方等に関する検討会（2006年10月31日付）で、2008年度からの在宅医療に関する情報の周知に言及している。そこでは24時間の往診体制・地域連携退院時共同指導算定の有無・各種在宅指導管理料の算定実態、さらに人工呼吸器・IVH・ターミナルケア等の診療内容の明記が義務づけられる。それぞれの在宅療養支援診療所が、個別に評価を受けるのだ。

### ■在宅医療特化型の在宅療養支援診療所

筆者の仙台往診クリニックは1996年に開業して以来、11年目を迎える。当初から在宅医療に特化し、24時間365日の居宅への医療提供を行ってきた。仙台市内10数か所の総合病院、30か所の訪問看護ステーション、30か所の訪問介護事業所、10か所の調剤薬局、90か所のケアマネジャーの事業所、10か所の入浴サービスと連携している。この連携が、在宅医療の中心となる。11年間で約1,400名の療養者を受け入れたが、

その半数以上はがん末期の方であった。700名以上を在宅で看取り、自分の家で最期を迎えることを当たり前としてきた。現在、人工呼吸器40名、中心静脈栄養15名、在宅酸素60名、胃瘻栄養80名、がん末期30名等の重症在宅療養者210名に対し、常勤医5名・非常勤医5名の計10名で医療を提供している。

### おわりに

在宅療養支援診療所は、できたてホヤホヤであってもフル稼働を迫られている。それは医師がいままでなおざりにしてきた「国民のニーズ」に対して、態度を即刻改め、医療の適切なサプライを提供するように課題を与えられているということだ。ニーズとサプライのミスマッチは許されない。医療の原点に立ち返り、人の気持ちがわかる、すなわちニーズに応える医療が提供されることを期待したい。

#### 文献

- 1) 高齢者介護研究会（厚生労働省老健局長研究会）編：2015年の高齢者介護－高齢者の尊厳を支えるケアの確立に向けて。p19, 2003.
- 2) 平成17年度老人保健事業推進費等補助金研究「24時間365日在宅ハイケア提供システムの構築と人材養成戦略に関する研究事業」老第0124001号（主任研究者：川島孝一郎）.pp.43～51, 2006.
- 3) 藤井 卓・白髭 豊：長崎在宅Dr.（ドクター）ネットにおける、病診連携・在宅医療の実践。長崎県医師会報。726号：19～21, 2006.
- 4) 和田 努 編：在宅ケアをしてくれるお医者さんがわかる本。同友館、2003～2005年度版から集計。

# 終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン - 検討会委員の経験から

川島 孝一郎  
(仙台往診クリニック)

## ▶▶はじめに

「終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン」にとって大きな目標の1つは、おそらく「人の心は瞬時に変容する」ものであり、したがって「決定は覆される」ものであるということを確認することであつたらう。帰結するところは「なるべく決定を遅らせる」ことであり、「決定は常に変更可能」であり、さらに「決定しない」ことも十分な決定プロセスの成果として認めるということである(図1)。

人の心、あるいは意思は、1つの全体として常に外的・内的世界に志向的に働く。次の瞬間の刺

激はたちどころにその人の意思の全体を変容させ、まったく別の決定を行うことが可能となるのが「人の心」である。ある時期のある決定に固執しないことが肝要である。事前指示の不確かさについては、ドイツ連邦議会審議会中間答申<sup>1)</sup>にも言及されている。

次に、「なかなか人の心は分からない」ということである。

人の心が『分かる』ということの説明する場合には、共同主観性<sup>2)</sup>(自分と他者たちが、相互に主体として出会いつつ単一の世界を共有すること)に言及しなければならない。医師と患者の間に共同主観性が芽生えることによって、本来なら

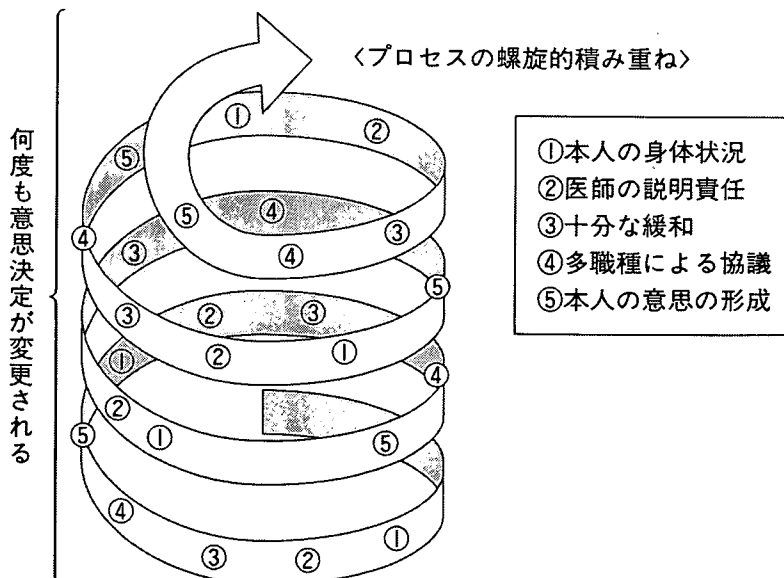


図1 終末期医療の決定プロセスのしくみ

両者が納得した医療が行われるはずである。

しかし現実には、そこまで相手の心を理解しえた関係性が構築されていることはまれであろう。「死にたい」といってもわざとであったり、偽りの受容「やむをえず受け入れる」場合などは、実は受容に見せかけた取り引きであったりすることもあるからである。

表面的な意思表示と深い内面における意思とは異なる。十分に面接を行い、かつ両者が本当に心を分かち合ったとしても、次の瞬間に決定が覆されてもよいのである。

医師は長年、医療に携わり、常に100点を取るように義務づけられてきた。つつい結果を出さなければならないという義務感から事を急いでしまう傾向にある。しかし、意思決定は100点を取るのではなく、かつ結果を出すことではない。意思決定を行うにあたっての「決定に至るプロセス」こそが問われるのであり、そこに集う人達の意見の集約・あるいは集約しないこと、決定したかのように見えたものについての変更、破棄さえもいく度でも十分に許されるのである。

人の心を客観的に評価しようとすることの尊大さに警鐘を鳴らすことが最も重要なことであり、同時に、いつまでも寄り添いながら結果を求めずに分かり合おうとする心の触れ合いを最も重視するのである。

そのうえで本稿は、

①生きる権利はあっても、死ぬ権利という権利は認められていないこと

②生命維持治療の差し控えと中止は異なることの2点を強調し、医療現場の「なし崩し自己決定万能論」に強く注意を喚起するものである。

## ▶▶ 生きる権利と死ぬ権利についての小考察

わが国の法律においては、殺人・自殺の教唆・幫助は厳しく罰せられる<sup>\*1</sup>。年間3万人の自殺者は結果であって、それが法律上の権利として認められているものではない。少なくとも現在の法制度では死ぬ権利は認められていない。

しかし、もし「死ぬ権利」が認められたなら、権利には必ず「死ぬ義務」が生じる<sup>\*2</sup>。

①「死にたい人」のために、医師は死なせる条件と方法を考え出す義務が生じる。

②医師は致死量の薬を処方し、薬剤師は致死量の薬を調剤しなければならない<sup>\*3</sup>。

③教育の現場では、義務教育の小・中学校の授業で、死ぬ権利の正当性を語り死ぬ方法とその技術について学ばせることが、国の当然の義務として生じることになる。

④死ぬことが可能なので、子供は勉強がいやだから「権利として死んでやる」と言い出す。

⑤ある一定の条件に達した人には死ぬ義務が生じるので、一律に処理される集団が出る。たとえば、脳死状態になった場合の一律な臓器提供の案などの危険性、これが、ある条件を設定したホロコーストとどう違うのか。

⑥DV（ドメスティック・バイオレンス）の親は、「子供が死にたいと言ったから殺した」と言い張るかもしれない。

これで国は成り立つのか。

権利は、人格としての人間同士における相互主体性に立脚することによって倫理的に成立する<sup>3)</sup>。「生きる権利」は相互主体性に立脚することから生まれる。なぜなら、相互の関係性を継続し

<sup>\*1</sup>「刑法」第二百二条：人を教唆し若しくは幫助して自殺させ、又は人をその囑託を受け若しくはその承諾を得て殺した者は、六月以上七年以下の懲役又は禁錮に処する。

「刑法」第二百三条：（未遂罪）前条の罪の未遂は、罰する。

<sup>\*2</sup>権利と義務：自然的権利（自然権）は実定法よりも高い自然法から導かれた要求ないし自由で、生きる権利、労働する権利、幸福の追求、自己を発展させる権利などがそれとされる。ヘーゲルによれば（中略）…普遍的意志と特殊意志との人倫的同一性において義務と権利は一つになり、人間は人倫的なものを通じて義務を有するかぎり権利を有し（後略）。（下中 弘 編：哲学事典、p.458、平凡社、1992）

<sup>\*3</sup>少数ながら尊厳死法によって自死する患者は（中略）…前述のように、自死を希望し医師から致死薬の処方を受けた患者のすべてが（後略）。（久山亜耶子、岩田 太：尊厳死と自己決定権—オレゴン州尊厳死法を題材に。上智法学論集 47（2）：219-236、2003）

表1 「死ぬ権利」(right to die) は権利ではない

関係性があることが権利の行使の基本条件
↓
意図して死ぬことは関係性を破綻させる事
↓
関係性の破綻は権利の基本を破壊する行為
↓
right to die=right を破壊するもの=left way

続けることが前提となるから。

しかしながら、「死ぬ権利」という語句は、権利という言葉を使いながら、権利を生み出す源となる相互主体性、すなわち人格相互の関係性それ自体を根底から崩壊させる。意図して死ぬことは、相互の関係性を意図して崩壊させることであり、本人だけがこの世から消滅するのではない。本人と関係したすべての人々・環境・その他が本人の目の前から消え去るのであり、逆に本人によってすべてが抹殺されることである。

死ぬ権利を主張する人は、権利という文字を単に修飾語に利用して死にたい・死なせたいだけである(権利的に死にたい)。

死ぬ権利(right to die)とは、「権利の基盤を崩壊させるもの」という意味であり、それはもはや権利(right)ではなくleft(左道)<sup>\*4</sup>である(表1)。

以上から、生きる権利と死ぬ権利は、同じ基盤の上に立ったうえでの、対極にある2つの論理なのではない。生きる権利と死ぬ権利は、まったく別の基盤・論理構成から生まれた異なる文脈であり、たまたま両者が「権利」という文字を使用しているにすぎないのである。このカラクリに気づかなければならない。

## ▷ 人工呼吸器をはずすことは単なる中止ではない。人を死なせることである

厚生労働省がまとめた「終末期医療の決定のプロセスに関するガイドライン」の委員を筆者が務めた関係上<sup>\*5</sup>、ガイドラインの中にいくつかの重要な文言とその解釈がある。

①「生命を短縮させる意図を持つ積極的安楽死は、本ガイドラインでは対象としない」

②「終末期医療における医療行為の開始・不開始、医療内容の変更、医療行為の中止等は、医学的妥当性と適切性を基に、…慎重に判断すべきである」

③「患者本人による決定を基本としたうえで…」  
「患者の意思確認ができない場合には、…推定意思を尊重し」「家族の判断を参考にして、…」  
の3つの文節である。

①における積極的安楽死に該当する事例は、東海大学付属病院事件の判決の主文に記載された「安楽死4要件」を満たした場合<sup>\*6</sup>である。

要件の4番目「肉体的苦痛の除去、緩和のための他の代替手段の不存在」に当てはまる事例は、鎮静を含めた緩和医療の発達した現代医学においては、日本では1例もありえない。最終的に、鎮静によってあらゆる苦痛を取り除くことが可能だからである。ガイドラインには、「可能なかぎり疼痛やその他の不快な症状を十分に緩和し、…」と明記されている。

それゆえ、決定プロセスを積み上げてゆくことに重きを置いた本ガイドラインでは、積極的安楽死をわざわざ対象とする必要性がないということが①に記載されている。

①において、積極的安楽死は今日の日本ではあ

<sup>\*4</sup>左道:「長屋王ひそかに左道を学びて国家を傾けむとす」(『続日本紀』天平元年(729年)二月辛未)。左道とは正式に認めていない方法のこと。当時、非合法とされた呪術を指す。left handed: 疑わしい・陰険な・不誠実な・凶兆のなどを意味する。

<sup>\*5</sup>厚生労働省による終末期医療の決定プロセスのあり方に関する検討会は3回開催され終了した。本人の意思決定・医学的妥当性・決定に至るプロセス等を重視する内容となっている。本稿は筆者の意見であり、検討会の委員の合意を反映しているものではない。なお、筆者が執筆した類似の総説が日本療養病床協会機関紙『LTC』に掲載されている。

<sup>\*6</sup>安楽死4要件: 積極的安楽死(苦痛から解放するために意図的に死を招く行為)の適法要件の概略(①耐え難い肉体的苦痛の存在, ②死期の切迫, ③推定的なものでは足りない, 患者の明示の意思表示の存在, ④肉体的苦痛の除去, 緩和のための他の代替手段の不存在)

りえないにもかかわらず、一方では、②に記載されている「医療行為の中止」を拡大解釈して、「人工呼吸器をはずす行為等の生命維持治療の中止」による患者の死を意図的に行おうとする考えが医師の中にある。

②に、「医療行為の中止等は、医学的妥当性と適切性を基に…」と記載されている以上、人工呼吸器をはずす行為が医学的妥当性と適切性を基にしているかが吟味される必要がある。

1) 直ちに死ぬことが意図されているにもかかわらず、人工呼吸器をはずすことを考慮できるのは「安楽死4要件」に該当する時だけである。肉体的苦痛に対する鎮静を含めた十分な緩和が可能である現代医学において該当例はない(苦痛があれば鎮静する)。

2) 人工呼吸器を付けている本人が苦痛でない(意識がない・継続的な深睡眠・昏睡)ならば、鎮静されている状態と同等であり、「安楽死4要件」に該当しない。したがって、そのままの状態を保てばよい(苦痛はないので現在の状態を継続する)。

医学的妥当性は、この2つで完了する。人工呼吸器をはずす必要はない。

ところが、人工呼吸器をはずしてしまう事例が出るということは、医学的妥当性以外のところに理由を求め、その理由が正当であると錯覚している医師がいるからである。

3) 「つらそう」「かわいそうだから」という理由は言語道断で、1)・2)により改善される。

4) 今生きていることをおろそかにして、“死”に活路を見出そうとする姿勢になる原因は、医師の現状把握の甘さ・説明責任の乏しさ・打開する方策に対する無知による。医師自身が原因となっていることに気づかずに、責任転嫁の結果として

患者に死を選択させる悪循環がある。

5) ③「患者本人による決定・推定意思を尊重・家族の判断を参考」という自己決定・近親者決定がすべてに優先すると勘違いし、認められていない「死ぬ権利」を行使させることが許されるとさらに取り違えをして、その結果人工呼吸器をはずす医師がいる。殺人あるいは自殺補助と同等である\*1。

直ちに死ぬことが明らかに意図される以上、人工呼吸器をはずす行為の解釈は中止という範疇で考えるのではなく、「安楽死4要件」に該当するか否かによって判断されなければならない(ただし、筆者は安楽死を容認しているのではない)。

#### ▶▶生命維持治療の差し控えと中止は異なる<sup>4)</sup>

生命倫理の分野では、生命維持装置を付けない“差し控え(不開始)”と付けた生命維持装置をはずす“中止”は、倫理的な違いがないという意見がある\*7,8。いずれも人間の成り立ちを①各臓器を足した集合体として捉えることによって示される。

人間を①各臓器の集合体として捉えた場合には、人工呼吸器は本人に付加された付属物である。「差し控え」は人工呼吸器を付けない(do not)ことであり、「中止」は付けた(足した:do)人工呼吸器をやめる(引く:not)ことである。足し算引き算されてゼロになる両者の間に違いはないという論理である(図2)。人間身体はロボットと同じ集合的身体で、『全体は部分の総和』となる。

しかし、人間の成り立ちはロボットのような単純な構造物ではない。人間を②単なる集合体ではないその人特有な1つの全体的な統合体<sup>5),\*9,10</sup>で

\*7 死を意図する以上は、生命維持治療の差し控えと中止の間には違いはない。(ヘルガ・クーゼ 著、飯田亘之 訳: 生命の神聖性説批判。p.161-190, 東信堂, 2006)

\*8 作為・不作為の観点から差し控えと中止の間には違いはない。(水野俊誠、横野 恵: 日本における生命維持治療の中止と差し控え。生命倫理 16: 84-90, 2006)

\*9 身体+呼吸器が一つの全体的な統合を形成しているということになるのではないだろうか。(清水哲郎: 医療現場における意思決定のプロセス—生死に関わる方針選択をめぐって。思想。976号, p.20-21, 2005)

\*10 あたえられた構造を超出して高次の構造を新たに創出する能力。(鷲田清一: メルロ=ポンティ可塑性。p.53, 講談社, 2003)

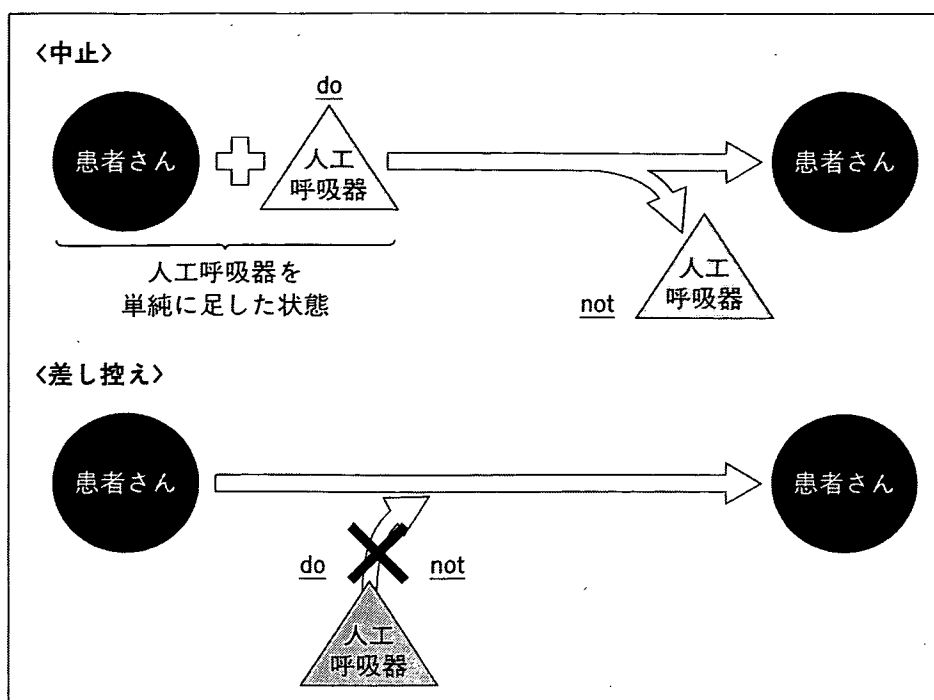


図2 人工呼吸器を“付属物”と捉えた際の「中止」と「差し控え」のイメージ

あると捉えた場合には、生命維持治療の差し控えと中止の解釈は明らかに異なる。

人間は自分に付加される種々の物体を単に足すのではない。自らの中に取り込み、内部にあるもの、外部にあるもののいずれをも自分の身体に統合して全体性を保って生きていく。『全体は部分の総和とは異なるあらたな全体』に組み変わる<sup>5)</sup>のであり、それが他の誰でもない『私の意識』であり、『私の身体』である。

内部にあるものとは人工関節・入れ歯・ペースメーカーなどであり、外部にあるものとは全盲の人の杖（杖の先に目があるという）・車椅子・人工呼吸器などである。これらはいずれもその人が生きていくために欠かせない。

人は変わる。身体もその時々状況を含みながら変わる。単なる集合体ではないその人特有な全体性を人工呼吸器を含んだ形で保つ。人工呼吸器の着脱が人の生死に直結する以上、人工呼吸器の影響はその人のすべて、手足の隅々に達するのである。

この場合には、人工呼吸器を中止する行為は単純に足したものを引くのではない。身体は人工呼吸器と密着・融合したあらたな全体として生きて

いるのであり、この一体化した状態から人工呼吸器を単独で引き剥がすことはできない。

ところが医師は、自分が付けた人工呼吸器と患者の身体が、いまや一体化した全体として生きているということを理解しないままに、人工呼吸器を足した患者の姿形に惑わされ、患者+人工呼吸器という集合体とみなし、足したものは容易に引くことができると勘違いをするのである（図2）。

しかし、人工呼吸器をはずす行為は引き算ではない。

図3に示すように、人工呼吸器をはずす行為は単なる中止の域ではなく、呼吸器を付けて（do）一体化した生命を保っている患者の全体性を一挙に崩す（さらにdoする）行為である。生命全体に対して行われる「あらたな介入行為である」とともに「全体に対する崩壊行為」である。

人間の存在を、単なる集合体ではない1つの全体的な統合体と考えた時には、差し控えと中止は明らかに異なる。人工呼吸器を付けない“差し控え”と、付けた呼吸器をはずそうとする“中止”は明らかに異なり、同じ範疇に入れてはならない。

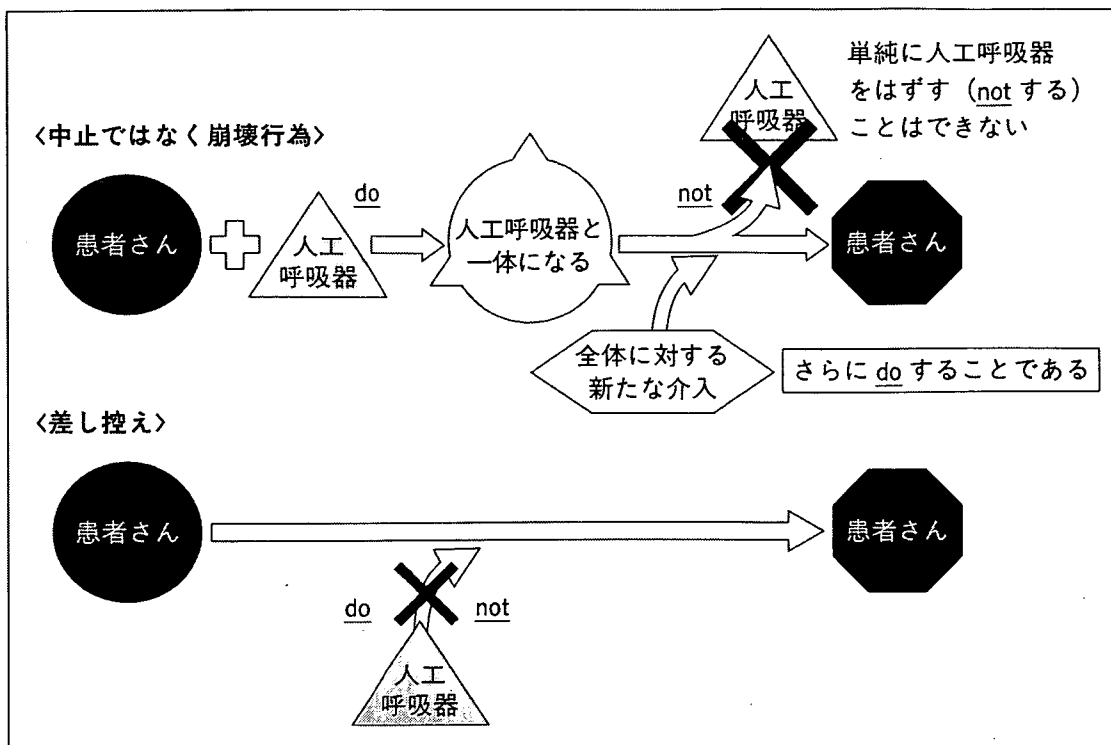


図3 患者さんと人工呼吸器を“一体”と捉えた際の「中止」と「差し控え」のイメージ

表2 身体の状態に基づく分類

今まで	中止行為			
	行っている治療を止める		呼吸器を中止する（足したものを引く）	
これから	中止行為			崩壊行為 統一された生命全体を一挙に崩す
	代替治療あり	止めても現在の状態を継続可能	継続すると治療以上の悪化がある	意図的 瞬時性 全体波及性 再現不能性
実際	点滴から管の栄養に変更	治った場合 リハビリのゴール	透析すると 血圧低下し危険 透析の中止	積極的安楽死の要件で評価する (呼吸器をはずす行為)

▶▶ 中止概念の再構成・「崩壊行為」を新設

少なくとも人工呼吸器をはずす行為のように、直ちに生命に対する危難が及ぶ行為については、表2に示すような整理が必要である。

人工呼吸器をはずす行為は、従来、中止行為の範疇にあるものと解釈されていた。しかし、523ページの②で示したように、人工呼吸器をはずす行為は統一された生命全体を一挙に崩す行為であり、安楽死4要件によって判断されるべきもので

ある。

したがって当該行為は、

- ①死を意図する行為である
  - ②数十秒から数分で確実に死ぬことが明白な瞬時性がある
  - ③身体全体に一挙に影響が及ぶ全体波及性がある
  - ④行った行為の是非を本人が検証できない再現不能性である
- ことから中止行為の範疇に入れるべきものではない。



い。人工呼吸器はずしのように瞬時に生命を絶つ行為は『崩壊行為』という別のカテゴリーが必要である。

清水<sup>6)</sup>は、人工呼吸器をはずすことについて、「肺を移植することによって生き延びた人が、その肺を除去するということに近い」という例を挙げている。これも崩壊行為であり、呼吸器をはずすことと理論上変わりはない。

人工呼吸器ははずしてはならない。崩壊行為である。

中止行為とは表2に示すように、

⑤代替治療がある場合

⑥中止しても現在の状態を維持できる場合

⑦継続すると治療以上の悪化がある場合（悪化が急激な場合は直ちに中止）に限定される。

#### ▶▶ おわりに

科学の前提は、事物それぞれの独立性にある。独立しているからこそ単体として認識され、集まれば集合となる。集合化されれば統計計算が可能となり、EBMが生まれる。医学や医療がEBMを駆使する時に、人は単体として評価され統計の中に埋没する。

集合は、「全体は部分の総和」である。しかし、この世界には「全体は部分の総和とは異なる」事象が山ほどあるのだ。数学者クルト・ゲーデルの有名な1931年の論文<sup>7)</sup>「不完全性定理」は、「論理命題はそれ自身に矛盾がないことを自身では判定不能である」という。ゲーデル本人は、「TはT自身を証明できない」とも言っていた。個の独立存在を疑っているのである。最も論理的であるはずの数学でさえ、数学の無矛盾性を数学的に証明するのは不可能である。

まして、「自己決定」が、独立した自律性を持って本人自身によってのみ行われるものであると考えるほうがおかしい。かといって、私たちは完全な他律ではない。なぜなら、世界の中に私の位置があるのだから。それと同時に独立した完全な自律でもないのである。

おそらく、私と私が置かれた状況とが互いに影響し合いながら全体性を形づくり、「全体は部分の総和とは異なる全体」として、私と状況との共同作業によってその全体がより良い生き方へと導かれていく決定の仕方が今後模索されることになる。

#### 文 献

- 1) 山本 達 監訳：「ドイツ連邦議会審議会中間答申」人間らしい死と自己決定—終末期における事前指示。p.21-33, 知泉書館, 2006
- 2) 廣松 渉, 増山真緒子：共同主観性の現象学。p.6, 世界書院, 1986
- 3) 新田孝彦：入門講義—倫理学の視点。p.154, 世界思想社, 2005)
- 4) 川島孝一郎：身体が存在形式または、意思と状況との関係性の違いに基づく生命維持治療における差し控えと中止の解釈。生命倫理 17 (1)：198-206, 2007 (人間の身体的側面・心理的側面のそれぞれの立場から、生命維持治療の差し控えと中止の間には違いがあることを論じている)
- 5) クルト・コフカ 著, 鈴木正彌 訳編：ゲシュタルト心理学の原理。福村出版, 1990 (心理構造や身体が存在形式を、集合体ではなくゲシュタルトに基づく「全体は部分の総和とは異なる全体性」とみる学問)
- 6) 清水哲郎：医療現場における意思決定のプロセス—生死に関わる方針選択をめぐって。思想。976号, p.20, 2005
- 7) 竹内外史：ゲーデル。p.6, p.52, 日本評論社, 1998

## ORIGINAL ARTICLE

# Utility of immunohistochemical analysis for cyclo-oxygenase 2 in the differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma

Ako Hosono, Umio Yamaguchi, Atsushi Makimoto, Makoto Endo, Atsuko Watanabe, Tadakazu Shimoda, Mitsunori Kaya, Tadaki Matsumura, Hiroshi Sonobe, Tomomi Kusumi, Takehiko Yamaguchi, Tadashi Hasegawa

*J Clin Pathol* 2007;60:410-414. doi: 10.1136/jcp.2006.038828

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:  
Dr T Hasegawa, Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of Medicine, South 1, West 16, Sapporo 060-8543, Japan; hasetada@sapmed.ac.jp

Accepted 27 April 2006  
Published Online First 5 July 2006

**Aims:** To study the immunorexpression of cyclo-oxygenase (COX) 2 in osteoblastomas (OBs) and osteosarcomas (OSs), and to assess the utility of immunohistochemical analysis for COX 2 in the differential diagnosis of the two tumour forms.

**Methods:** The immunohistochemical features of COX 2 were studied in 11 OBs and 30 OSs, including 26 high-grade OSs (16 osteoblastic, 7 chondroblastic, and 3 fibroblastic) and 4 low-grade OSs.

**Results:** Tumour cells from all 11 OBs unequivocally showed diffuse, intense and cytoplasmic immunoreactivity for COX 2. Strong cytoplasmic expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade OSs, all chondroblastic. In one osteoblastic-type OS, COX 2 was expressed in the chondroblastic component, but this tumour was considered to be COX 2 negative. No COX 2 expression was noted in atypical osteoblastic cells. Staining in the four low-grade OSs was negative.

**Conclusion:** The results of immunohistochemical analysis of COX 2 suggest that in addition to the routine histopathological evaluation, COX 2 is a valuable diagnostic marker in the distinction between OB and OS.

Osteoblastoma (OB) is an uncommon benign bone-forming tumour, most frequently occurring in the vertebral column of patients aged <30 years. OBs have a wide spectrum of clinicoradiological and histopathological features. Besides the classic OB, borderline tumours with radiological and histopathological features between OB and osteosarcoma (OS), such as pseudomalignant OB,<sup>1</sup> aggressive OB or malignant OB,<sup>3-4</sup> exist. Moreover, a fraction of OBs may undergo malignant transformation.<sup>5-6</sup> It is often difficult to distinguish an OB from an OS by routine histopathological procedures alone.<sup>7</sup> Although clinicoradiological findings are sometimes helpful, appropriate immunohistochemical markers are still not available for the differential diagnosis of the two tumour forms.

Cyclo-oxygenase (COX) is a key biosynthetic enzyme in prostaglandin synthesis and two forms have been identified: COX 1 and COX 2. COX 1 constitutively occurs in normal tissue, whereas COX 2 may be induced in inflammatory tissue.<sup>8</sup> Recent studies showed that the expression of COX 2 is increased in various human tumours<sup>9</sup>; the enzyme seems to play an important role in carcinogenesis, since it can inhibit apoptosis,<sup>10</sup> stimulate angiogenesis<sup>11</sup> and increase invasion and metastatic potential.<sup>12-13</sup> COX 2 expression has been reported in benign bone tumours such as osteoid osteoma, suggesting that the activation of eicosanoid synthesis by COX 2 has biological importance in such tumours.<sup>14-16</sup> However, there is little information about COX 2 expression in OB, a tumour form that closely resembles osteoid osteoma histologically. Although the expression of COX 2 in OS has been reported in a small series of tumour samples<sup>17-18</sup> and some cell lines,<sup>19</sup> the distribution of COX 2 has not been fully elucidated. In this study, we investigated the expression profile of COX 2 in OB and OS, and we assessed the utility of immunohistochemical analysis for COX 2 in the differential diagnosis of the two tumour forms.

## MATERIALS AND METHODS

### Tumour samples and histological evaluation

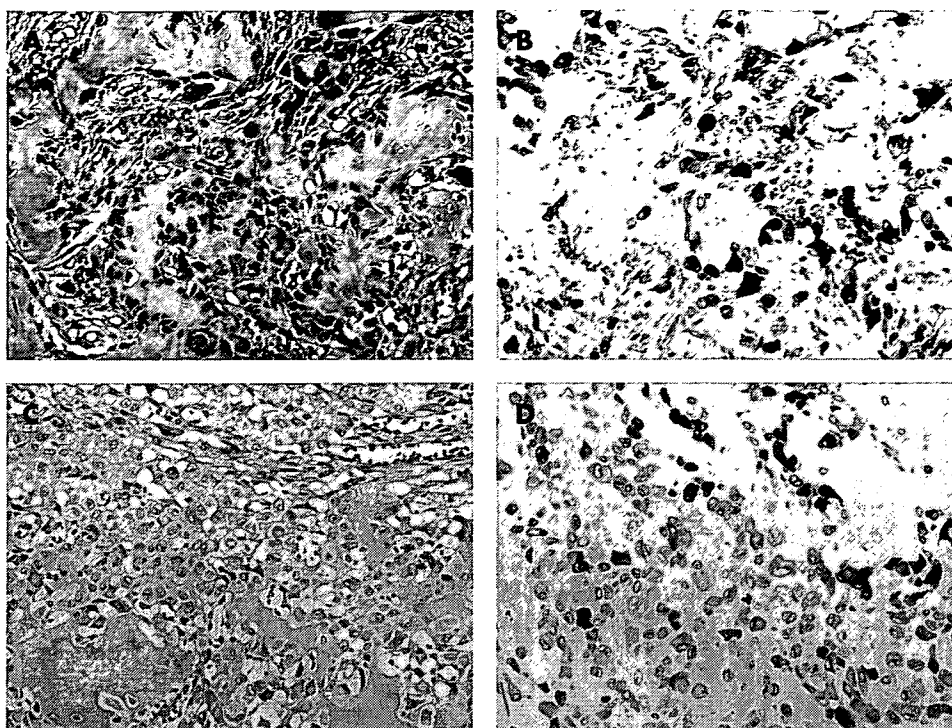
A total of 41 primary tumour specimens were retrieved from the pathological files of the National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan, and Sapporo Medical University Hospital, Sapporo, Japan. Tumours included 11 OBs and 30 OSs. Of the 30 OSs, 26 were high grade (16 osteoblastic, 7 chondroblastic and 3 fibroblastic) and 4 were low grade.

The histopathological diagnosis of each tumour was re-evaluated by TH. The histological criteria of the diagnosis and the determination of the histological grading of OS were based on textbook descriptions.<sup>20</sup> An OB in this study was defined as a bone-forming neoplasm showing woven bone spicules, which are bordered by prominent osteoblasts without atypia (fig 1A,C). Conventional OS is a high-grade (grade 3, 4) malignant tumour characterised by the presence of osteoids (fig 2A,C). This high-grade OS is subdivided into three major groups: osteoblastic OS (bone and/or osteoids are the predominant matrix), chondroblastic OS (chondroids are the predominant matrix) and fibroblastic OS (mainly composed of spindle cells with only minimal amounts of osseous matrix). Low-grade (grade 1, 2) OS is classified primarily on the basis of a hypocellular to moderately cellular fibroblastic stroma with osteoids. For light microscopic studies, all specimens were fixed in 10% buffered formalin, decalcified in Plank and Rychlo solution (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) and processed routinely for embedding in paraffin wax. Sections of 4 µm thickness were stained with H&E.

### Immunohistochemical studies

Immunohistochemical analysis was performed on tissue sections from paraffin wax blocks by the labelled streptavidin-biotin

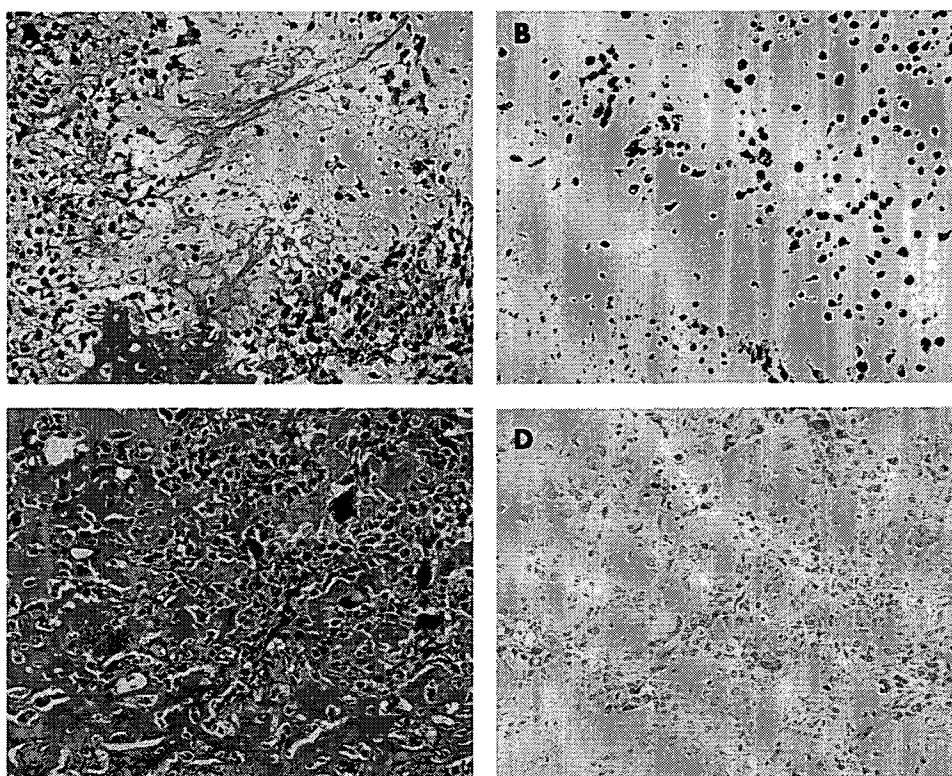
**Abbreviations:** COX, cyclo-oxygenase; OB, osteoblastomas; OS, osteosarcomas



**Figure 1** (A) A classic osteoblastoma (OB) showing partially calcified osteoid and immature bone formation associated with osteoblastic activity in a fibrovascular stroma. (B) The osteoblasts are diffusely positive for cyclo-oxygenase 2 (COX 2). (C) Another case of OB, showing a sheet-like arrangement of epithelioid osteoblasts between osteoid trabeculae. Although there are no hyperchromatic osteoid-producing stromal cells and large nucleoli, there still remains a possibility of misdiagnosing this tumour as an osteosarcoma. (D) The epithelioid osteoblasts are diffusely positive for COX 2.

method. The sections were dewaxed, rehydrated and moistened with phosphate-buffered saline (pH 7.4). They were pretreated in an autoclave at 121°C for 10 min in target retrieval solution (pH 9;

Dako, Glostrup, Denmark), before being incubated with a mouse monoclonal anti-COX 2 antibody (clone CX-294; 1:100; Dako) in an automated immunostaining system (i6000; BioGenex, San



**Figure 2** (A) A chondroblastic osteosarcoma. (B) Many of the chondroblastic cells are diffusely positive for cyclo-oxygenase 2 (COX 2). (C) An osteoblastic osteosarcoma showing unmineralised bone matrix. (D) None of the tumour cells shows COX 2 immunoreactivity.

Ramon, California, USA) for 30 min. For positive controls, osteoid osteoma tissues known to be positive for COX 2 were used. For negative controls, sections of normal mouse serum were used. The results of COX 2 expression were evaluated by AH and TH. A described consensus judgement<sup>21</sup> was adopted as the proper immunohistochemical score of the tumour based on the number of positive cells: 0, negative staining (0–9%); 1+, weak staining (10–29%); 2+, moderate staining (30–49%); 3+, strong staining (50%–).

## RESULTS

We studied 11 OBs and 30 OSs (tables 1 and 2). In patients with OB, eight tumours were localised in the vertebral column and one tumour each was localised in the femur, scapula and radius. Patients with OB were aged 14–31 years (mean 20 years). Clinical details were available for 8 of 11 patients and these 8 patients were treated with local surgical resection or simple curettage of the tumour. Of the eight patients, seven had no local recurrence or metastatic disease; however, one developed a local recurring tumour 14 years after the initial surgical treatment, which showed malignant transformation pathologically. In patients with OS, 26 tumours were localised in the extremities (18 in the femur, 5 in the tibia and 1 each in the ulna, metatarsal bone and metacarpal bone). Four tumours were localised in other anatomical locations (two in the pelvis and one each in the mandible and rib). The patients with OS were aged 8–67 years (mean 29 years). Histologically, 4 were low-grade OS and 26 were high-grade OS, in which 16 were osteoblastic, 7 were chondroblastic and 3 were fibroblastic. Follow-up information was obtained for 26 of 30 OSs; 6 patients died because of their disease.

Immunohistochemically, proliferating osteoblasts of all the 11 OBs unequivocally showed diffuse, intense and cytoplasmic immunoreactivity for COX 2, and these were classified as strong staining tumours (3+) (fig 1B,D). Peritumoral inflammatory cells were also COX 2-positive, but the extent of staining was weak to moderate. Expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade OSs and they were all of the chondroblastic type. Unlike OB, however, staining for COX 2 in OS was equivocal and only observed in chondroblastic cells with a cytoplasmic pattern; the staining in these areas was generally strong (3+; fig 2B). In one OS of the osteoblastic type, <9% of the tumour cells showed COX 2 positivity, but they were all chondroblastic cells. In some cases of OS, osteoclast-like giant cells and macrophages were also weakly positive. No COX 2 expression was noted in atypical osteoblastic cells (fig 2D). Peritumoral inflammatory cells and inflammatory cells adjacent to necrotic tissue showed weak to moderate COX 2 staining. Staining in all four low-grade OSs was negative.

## DISCUSSION

To differentiate an OB from an OS accurately is of clinical importance because the prognosis and the treatment of the two tumour forms differ. Osteoblastoma has an excellent prognosis and the treatment varies from curettage to local excision. Osteosarcoma, however, is highly malignant with an unfavourable clinical course and the treatment needs a multimodality approach including systemic chemotherapy, radiotherapy and local wide resection to sometimes mutilating en bloc resection of the tumour. Generally, the diagnosis of OB or OS is based on a combination of clinical, radiological and morphological findings. Although OB shows a predilection for the vertebral column and OS frequently affects the metaphysis of the long bone, both forms of tumour can occur in any bone. The age of occurrence and the radiological features of the two forms of tumours often overlap; both tumours occur mainly in the younger age group and cause expansion and destruction of the cortex as well as periosteal bone formation. As described above, histopathologically, OB generally shows an active osteoblastic proliferation with alternating formation of osteoids and woven bone spicules or trabeculae. Scattered foci of osteoclastic bone resorption may appear, but no destructive permeation of pre-existing bone tissues is noted. In some cases of OB, large and plump osteoblasts with a hyperchromatic nucleus and nucleoli, and occasionally mitoses, may be observed. Owing to the wide spectrum of histopathological findings of OB and the morphological overlapping with OS, some borderline tumours exist, which make the differential diagnosis between OB and OS problematic.<sup>1–7</sup> Unlike OB, OS generally has intense cellular pleomorphism and atypism, extensive areas of necrosis and atypical mitoses, and, in some cases, tumoural cartilage may also be present. The presence of destructive permeation is the most helpful finding in distinguishing OB from OS.<sup>7</sup> Nevertheless, the differential diagnosis is sometimes impossible with insufficient material—for example, from a needle biopsy—and may be impossible even with adequate tissue samples.

The absence of reproducible evidence of specific findings minimises the use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of the two tumour forms. The literature contains little data regarding COX 2 expression in OBs. Studies on COX 2 expression in osteoid osteoma<sup>14–16</sup> and chondroblastoma<sup>10</sup> suggested that COX 2 expression in these tumours is an important factor for inducing tissue inflammatory reactions. The immunohistochemical feature of COX 2 in the OBs we studied was strikingly similar to that in osteoid osteoma. Whether the relative contribution of COX 2 expression in OB is a factor in inducing inflammatory reaction such as that in osteoid osteoma and chondroblastoma or has another role in tumour development remains to be clarified. Previous authors

**Table 1** Clinical profiles and immunohistochemical cyclo-oxygenase 2 expression of 11 osteoblastomas

Case number	Age (years)	Sex	Site	Size (cm)	Treatment	Recurrence	Outcome (month)	COX 2 expression
1	22	M	LV	2	MEBR	No	NED (58)	3+
2	14	M	LV	1.1	Curettage	No	NED (33)	3+
3	19	M	LV	2.5	Curettage	No	NED (32)	3+
4	20	M	LV					3+
5	20	F	Femur					3+
6	17	M	Radius	1.4	MEBR	No	NED (30)	3+
7	14	M	TV	1.5	Curettage	No	NED (48)	3+
8	18	M	LV		MEBR	Yes*		3+
9	25	F	CV					3+
10	20	F	CV	3	MEBR	No	NED (147)	3+
11	31	M	Scapula		MEBR	No	NED (5)	3+

COX 2, cyclo-oxygenase 2; CV, cervical vertebra; F, female; LV, lumbar vertebra; M, male; MEBR, marginal en bloc resection; NED, no evidence of disease; 3+, strong staining.

\*Malignant transformation.

**Table 2** Clinical profiles and immunohistochemical cyclo-oxygenase 2 expression of 30 osteosarcomas

Case number	Age (years)	Sex	Tumour site	Size (cm)	Subtype	Grade	Treatment	Outcome (month)	COX 2 expression
1	63	M	Femur	5.0	FB	High	OP	NED (30)	0
2	63	F	Metatarsal bone		OB	High			0
3	32	F	Femur	6.0	OB	High	OP/CT	DOD (10)	0
4	15	M	Metacarpal bone	2.5	OB	High	OP/CT	NED (41)	0
5	23	F	Femur		OB	High			0
6	28	M	Mandible		CB	High	OP/CT	AWD (32)	0
7	37	M	Pubis	4.5	OB	High	OP/CT	NED (16)	0
8	35	M	Femur	9.0	OB	High	OP/CT	NED (59)	0
9	18	M	Femur	7.0	OB	High	OP/CT	NED (53)	0
10	61	F	Femur	11.0	FB	High	OP	NED (48)	0
11	42	F	Rib	5.0	OB	High	OP/RT	DOD (17)	0
12	67	F	Femur	8.0	OB	High	OP/RT	NED (13)	0
13	66	F	Femur	12.0	OB	High	OP	AWD (2)	0
14	12	F	Femur	13.0	FB	High	OP/CT	DOD (13)	0
15	13	F	Tibia	8.0	OB	High	OP/CT/RT	DOD (51)	0
16	18	M	Femur	5.0	OB	High	CT	DOD (3)	0
17	21	M	Femur	14.0	OB	High	OP/CT	NED (24)	0
18	13	M	Femur	8.5	OB	High	OP/CT	NED (76)	0*
19	9	F	Femur		OB	High	OP/CT	NED (17)	0
20	18	M	Femur	10.0	CB	High	OP/CT	NED (48)	3+
21	10	F	Femur	13.0	CB	High	OP/CT	NED (47)	3+
22	22	M	Femur	10.0	CB	High	OP/CT	AWD (51)	3+
23	18	M	Pubis	15.0	CB	High	OP/CT/RT	DOD (16)	3+
24	16	M	Tibia	11.0	CB	High	OP/CT	NED (16)	0
25	9	M	Femur	7.5	CB	High	OP/CT	NED (75)	3+
26	8	F	Tibia	6.0	OB	High	OP/CT	NED (16)	0
27	29	F	Tibia		LGC	Low			0
28	23	F	Femur		LGC	Low	OP	NED (87)	0
29	66	M	Ulna		LGC	Low			0
30	9	M	Tibia	9.0	IC	Low	OP/CT	NED (96)	0

AWD, alive with disease; CB, chondroblastic; COX 2, cyclo-oxygenase 2; CT, chemotherapy; DOD, dead of disease; F, female; FB, fibroblastic; IC, intracortical; LGC, low-grade central; M, male; NED, no evidence of disease; OB, osteoblastic; OP, operation; RT, radiotherapy; 0, negative staining; 3+, strong staining.  
\* <9% of the tumour cells show COX 2 positivity, but they are all chondroblastic cells.

have reported that a large percentage of OS showed increased COX 2 expression,<sup>17, 18</sup> but the staining patterns and histological types were not specified. By contrast, the expression of COX 2 in our series was only observed in a limited number of OSs, all of which were of the chondroblastic type. The discrepancy between these results may be due to several reasons, such as different sources of antibodies used, differences in immunohistochemical techniques or different consensus judgement criteria adopted. Moreover, most COX 2-positive OSs are stained heterogeneously even in the same tissue section, and a chondroblastic component in some conventional OSs are also COX 2 positive. These facts may also lead to a different result if one evaluates the COX 2 staining in one tissue section or on whole tumour sections. COX 2 expression was also detected in a limited number of OS cell lines by using cytogenetic methods,<sup>19</sup> but the histological type was not described in detail. It is noteworthy that staining for COX 2 was only observed in chondroblastic cells of these OSs showing COX 2 immunoreactivity. Staining for COX 2 in chondroblastic cells was also shown in chondroblastoma<sup>10</sup> and chondrosarcoma.<sup>22, 23</sup> Although we do not know exactly the incidence of OB that may be impossible to distinguish from OS by classic diagnostic methods, rare borderline tumours between OB and OS do exist.<sup>1-3, 7, 24</sup> In this situation, the application of COX 2 immunohistochemistry would be valuable in making a definite assignment.

COX 2 expression in many tumours, in particular those of the gastrointestinal tract, has been strongly implicated in carcinogenesis.<sup>25</sup> Pharmacodynamic studies showed that selective inhibitors of COX 2 have the effects of antiangiogenesis and proapoptosis, and therefore suppress tumour growth.<sup>26</sup> COX 2-based treatment is of growing interest and has emerged for clinical use.<sup>27</sup> Osteosarcoma is a highly aggressive bone tumour

and has a high mortality even when systemic chemotherapy is given. A study of COX 2 inhibitors in OS cell lines showed a possible therapeutic role in counteracting the tumorigenicity of this tumour.<sup>19</sup> Since COX 2 inhibitors inhibit tumour growth through both COX 2-dependent and independent pathways,<sup>19, 28</sup> further in vitro and in vivo studies are warranted to reveal the roles of COX 2 inhibitors in these tumours without regarding whether they have COX 2 expression. Our immunohistochemical findings, however, suggest that COX 2 would be beneficial in distinguishing between OB and OS in a clinical setting.

In summary, we studied the expression profile of COX 2 in OB and OS and found that there was strong and diffused expression of COX 2 in OB, but it was only observed in the chondroblastic cells of OS. Our findings suggested that in addition to histopathological evaluation, COX 2 is a valuable immunohistochemical marker in the differential diagnosis between OB and OS.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Grants-in-Aid for the Scientific Research (Clinical Research for Evidence Based Medicine (H17-Shoni-001)) and for the Cancer Research (16-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

#### Authors' affiliations

**Ako Hosono, Atsushi Makimoto, Atsuko Watanabe**, Division of Paediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan  
**Umio Yamaguchi, Makoto Endo**, Division of Orthopaedic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan  
**Tadakazu Shimoda**, Clinical Laboratory, National Cancer Centre Hospital, Tokyo, Japan  
**Mitsunori Kaya**, Department of Orthopaedic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

### Take-home messages

- All the osteoblastomas (OB) showed unequivocally strong immunoreactivity for cyclo-oxygenase (COX) 2. Expression of COX 2 was observed in 5 of 26 (19%) high-grade osteosarcomas (OS), all chondroblastic. In one osteoblastic-type OS, COX 2 was only expressed in the chondroblastic component.
- The application of COX 2 immunohistochemistry would be helpful in making a definite assignment in case it is difficult to make an accurate diagnosis between OB and OS.

**Tadaki Matsumura, Takehiko Yamaguchi, Tadashi Hasegawa,**  
Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University School of  
Medicine, Sapporo, Japan

**Hiroshi Sonobe,** Department of Laboratory Medicine and Pathology,  
National Hospital Organization, Fukuyama Medical Centre, Fukuyama,  
Japan

**Tomomi Kusumi,** Department of Pathology, Hirosaki University School of  
Medicine, Hirosaki, Japan

Competing interests: None declared.

### REFERENCES

- Cheung FM, Wu WC, Lam CK, et al. Diagnostic criteria for pseudomalignant osteoblastoma. *Histopathology* 1997;31:196–200.
- Mirra JM, Kendrick RA, Kendrick RE. Pseudomalignant osteoblastoma versus arrested osteosarcoma: a case report. *Cancer* 1976;37:2005–14.
- Dorfman HD, Weiss SW. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma. *Semin Diagn Pathol* 1984;1:215–34.
- Schajowicz F, Lemos C. Malignant osteoblastoma. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58:202–11.
- Mayer L. Malignant degeneration of so-called benign osteoblastoma. *Bull Hosp Jt Dis* 1967;28:4–13.
- Seki T, Fukuda H, Ishii Y, et al. Malignant transformation of benign osteoblastoma. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:424–6.
- Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. *Hum Pathol* 1994;25:117–34.
- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063–73.
- Gao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002;190:279–86.
- Tsuji M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493–501.
- Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705–16.
- Kakiuchi Y, Tsuji S, Tsuji M, et al. Cyclooxygenase-2 activity altered the cell-surface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis. *Cancer Res* 2002;62:1567–72.
- Tsuji M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3336–40.
- Kawaguchi Y, Hasegawa T, Oka S, et al. Mechanism of intramedullary high intensity area on T2-weighted magnetic resonance imaging in osteoid osteoma: a possible role of COX-2 expression. *Pathol Int* 2001;51:933–7.
- Kawaguchi Y, Sato C, Hasegawa T, et al. Intraarticular osteoid osteoma associated with synovitis: a possible role of cyclooxygenase-2 expression by osteoblasts in the nidus. *Mod Pathol* 2000;13:1086–91.
- Mungo DV, Zhang X, O'Keefe RJ, et al. COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *J Orthop Res* 2002;20:159–62.
- Dickens DS, Kozielski R, Khan J, et al. Cyclooxygenase-2 expression in pediatric sarcomas. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:356–64.
- Dickens DS, Kozielski R, Levey PJ, et al. Cyclooxygenase-2 expression does not correlate with outcome in osteosarcoma or rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:282–5.
- Naruse T, Nishida Y, Hosono K, et al. Meloxicam inhibits osteosarcoma growth, invasiveness and metastasis by COX-2-dependent and independent routes. *Carcinogenesis* 2006;27:584–92.
- Dorfman HD, Czerniak B, Kotz R, et al, eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press, 2002:227–32.
- Shinmura K, Ishida T, Goto T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in chondroblastoma: immunohistochemical analysis with special emphasis on local inflammatory reaction. *Virchows Arch* 2004;444:28–35.
- Endo M, Matsumura T, Yamaguchi T, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression associated with a poor prognosis in chondrosarcomas. *Hum Pathol* 2006;37:471–6.
- Sutton KM, Wright M, Fondren G, et al. Cyclooxygenase-2 expression in chondrosarcoma. *Oncology* 2004;66:275–80.
- Bertoni F, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteosarcoma resembling osteoblastoma. *Cancer* 1985;55:416–26.
- Williams CD, Mann M, Dubois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer and development. *Oncogene* 1999;18:7908–16.
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252–66.
- Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, et al. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol* 2003;4:605–15.
- Agarwal B, Swaroop P, Protiva P, et al. Cox-2 is needed but not sufficient for apoptosis induced by COX-2 selective inhibitors in colon cancer cells. *Apoptosis* 2003;8:649–54.

原 著

## 血液内科での成人型初期治療後に小児型化学療法を行った 思春期急性リンパ性白血病 (ALL) の 6 例

辻 尚子<sup>1</sup>, 牧本 敦<sup>1</sup>, 渡辺 温子<sup>1</sup>, 細野 亜古<sup>1</sup>,  
森本 哲<sup>2</sup>, 吉原 隆夫<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院小児科, <sup>2</sup> 京都府立医科大学小児科, <sup>3</sup> 松下記念病院小児科

### Six Patients of Adolescent ALL Treated with Pediatric Chemotherapy after Initial Therapy for Adulthood ALL in Department of Hematology

Naoko TSUJI,<sup>1</sup> Atsushi MAKIMOTO,<sup>1</sup> Atsuko WATANABE,<sup>1</sup> Ako HOSONO,<sup>1</sup>  
Akira MORIMOTO<sup>2</sup> and Takao YOSHIHARA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, National Cancer Center Hospital

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Matsushita Memorial Hospital

**Abstract** Recently, several studies suggest that pediatric intensive treatment can produce an excellent outcome in adolescent ALL. We evaluated safety and feasibility of pediatric chemotherapy on adolescents with ALL (B-precursor ALL 3, T-ALL 3) between sixteen and nineteen years old who entered our hospital after initial chemotherapy administered by adult hemato-oncologists in their hospital. Grade 3 and 4 adverse events were as follows: neutropenia, anemia, thrombocytopenia, and infection (including two fungal pneumoniae). Osteonecrosis occurred in two patients during maintenance therapy. Two patients in whom therapy was delayed due to fungal pneumoniae relapsed in central nervous system, but they achieved 2nd complete remission. Now all six patients are alive and disease free with a median follow-up time of three and half years. Pediatric chemotherapy regimen can be applied to adolescents without increased risk of serious adverse events except for high incidence of infection and osteonecrosis secondary to steroids. Pediatric chemotherapy regimen appears promising for adolescent ALL to produce better outcome without stem cell transplantation.

**要 旨** 近年, 16歳以上の思春期 ALL に対して強力な小児型の治療を行うことで, 成人より良好な治療成績を得られるという報告が欧米からなされている。他院の血液内科で初期治療後に小児型の治療を継続した16歳から19歳のB-precursor ALL 3例, T-ALL 3例に対し, その安全性と実施可能性について検討を行った。Grade 3以上の有害事象は骨髄抑制と感染症で, Grade 3の感染症3例のうち2例は真菌性肺炎であった。また維持療法中の2例に大腿骨頭壊死を認めた。真菌性肺炎のため治療が遅延した2例で中枢神経再発を認めたが, 現在第二寛解を維持しており6例すべて無病生存中である(観察期間中央値3年6カ月)。思春期 ALL に対する小児型化学療法は, 感染症とステロイドに起因する大腿骨頭壊死の頻度の高さが今後の検討課題であるが, そのほかに重篤な有害事象は認めず, 移植を行うことなく予後の改善が期待できると考えられた。

**Key words:** adolescent, ALL, pediatric chemotherapy regimen, osteonecrosis

2007年2月26日受付, 2007年8月17日受理  
別刷請求先: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
国立がんセンター中央病院小児科 辻 尚子  
Reprint requests to Naoko Tsuji, Department of Pediatrics,  
National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku,  
Tokyo, 104-0045 Japan

### I. はじめに

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の予後は, 過去 50 年間で劇的に改善し, 現在では約 80% の患児が長期生存可能な時代となった。成人領域でも, ALL の治療成績は以前と比べ向上している。しかし, 小児と成人の

Table 1 Patient characteristics

Patient	Age	Sex	Initial WBC ( $\mu/l$ )	Immunophenotype	Cytogenetic abnormalities	Prognostic factors	Initial therapy
No. 1	17	Male	1,320	CD10+19+HLA-DR+	None	None	JALSG ALL 97
No. 2	16	Male	1,300	CD10+19+HLA-DR+	Hypodiploid	None	JALSG ALL 93
No. 3	16	Female	15,200	CD10+19+HLA-DR+	None	None	JALSG ALL 97
No. 4	18	Male	51,400	CD3+CD79a-MPO-TdT+	None	Mediastinal mass	JALSG ALL 97
No. 5	18	Male	93,090	CD3+CD4+CD5+CD7+ CD8+CD56+	None	None	JALSG ALL 97
No. 6	17	Female	12,600	CD3 $\pm$ CD5 $\pm$ CD10- TdT+CD15-CD45+	Hypodiploid	Induction failure	JALSG ALL 97

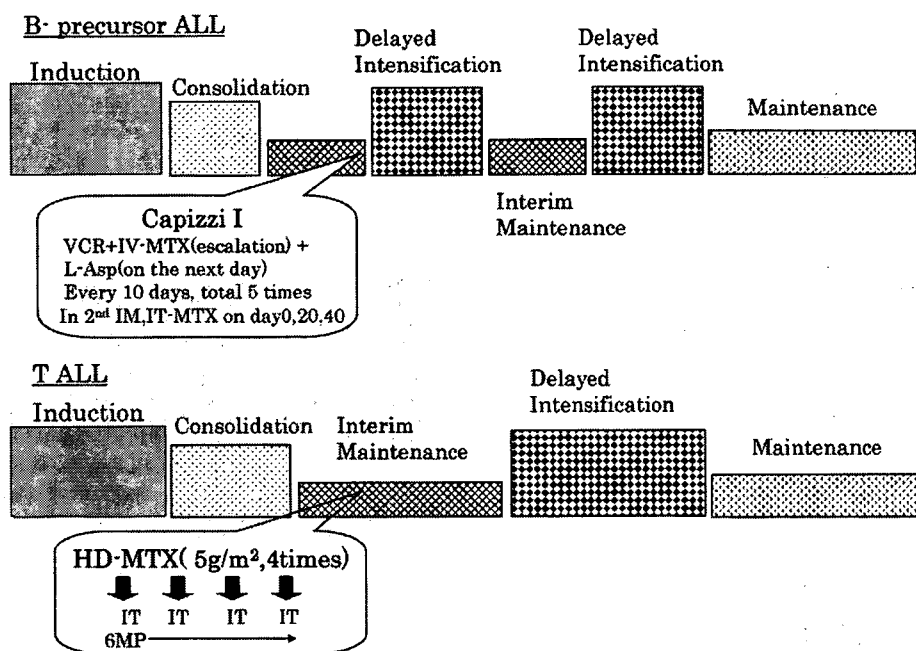


Fig. 1 CCG-1882, augmented BFM

ALLでは、依然として予後に大きな差がみられる。

現在、世界各国の小児 ALL の治療研究における寛解導入率は約 95~99%、5 年無イベント生存率は約 80%に達している<sup>1,2)</sup>。しかし、成人 ALL の治療研究での寛解導入率は約 80~85%、5 年生存率はわずか 30~40%である<sup>3,4)</sup>。こういった差が生じる理由として、成人 ALL では、初診時白血球数が多い、ステロイドに対する反応性が悪い<sup>6)</sup>、T 細胞性 ALL が多い、Ph 染色体陽性例が多いなどの因子が予後に影響していると考えられている。

一方、小児と成人の狭間にあたる、16 歳から 21 歳の思春期 ALL に対しては、近年、強力な小児型の治療を行うことで良好な治療成績を得られるという報告が、欧

米からなされている<sup>7-12)</sup>。

そこで、血液内科で治療を開始され、造血幹細胞移植目的で当院へ紹介された思春期 ALL に対し、小児型の化学療法を継続し、その有害事象、治療経過、転帰について検討を行った。

## II. 方 法

対象は、他院の血液内科で初期治療を開始された後、2001 年 2 月から 2003 年 7 月の間に国立がんセンター中央病院小児科に転院した 16 歳から 19 歳の B-precursor ALL 3 例 (No. 1~3) と T-ALL 3 例 (No. 4~6) である (Table 1)。



Table 2 Clinical course and outcome

Patient	Sequential therapy	Relapse	Stem cell transplantation	Outcome	Follow-up time	Adverse events
No. 1	CCG-1882 first DI	None	None	Alive with disease free	2 years and 9 months	None
No. 2	CCG-1882 second DI	CNS	None	Alive with disease free	5 years and 3 months	Cytomegalovirus retinitis
No. 3	CCG-1882 first DI	None	None	Alive with disease free	3 years and 5 months	Bilateral osteonecrosis
No. 4	CCG-1882 consolidation	None	None	Alive with disease free	3 years and 9 months	None
No. 5	CCG-1882 HD-MTX	CNS	allo-PBSCT	Alive with disease free	3 years and 10 months	Bilateral osteonecrosis
No. 6	CCG-1882 maintenance	None	None	Alive with disease free	3 years and 2 months	Cytomegalovirus retinitis

DI: delayed intensification, CNS: central nervous system, HD-MTX: high dose methotrexate.

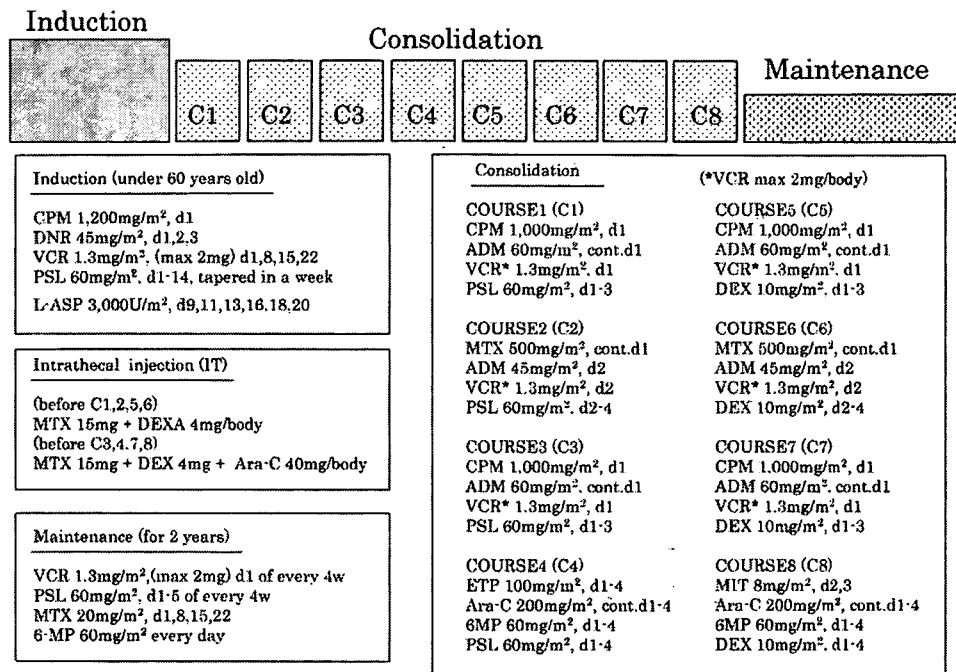


Fig. 2 JALSG ALL97

当院での治療法を Fig 1 に示す。B-precursor ALL については強化 BFM 型，すなわち，vincristine (VCR)，prednisone (PSL)，L-asparaginase (L-asp)，daunorubicin (DNR) の 4 剤を用いた 4 週間の寛解導入療法 (induction)，cyclophosphamide (CPA) と cytarabine (Ara-C) を用いた 4 週間の地固め療法 (consolidation) に引き続き，強力な Cappizzi I を用いた中間維持療法 (Interim Maintenance: IM) と，VCR，dexamethasone (DEX)，L-asp，adriamycin (ADR)，CPA，Ara-C を用いた強化療法 (Delayed Intensification: DI) を 2 回繰り返し，維持療法

(maintenance) に入る。維持療法は，VCR，PSL，6MP，methotrexate (MTX) を用い，3 カ月を 1 サイクルとし，中間維持療法開始から 2 年間 8 サイクル行った<sup>13)</sup>。

T-ALL の治療骨格もこれに準ずるが，IM は大量 MTX 療法 (5g/m<sup>2</sup>，2 週間隔で 4 回) を用い，DI を 1 回施行した後，維持療法に入るプロトコールで治療した。

### III. 結 果

今回検討した 6 例の臨床経過を Table 2. に示す。B-precursor ALL 3 例のうち，症例 1 と 2 は，前医で成人

Table 3 Adverse events during pediatric chemotherapy

NCI-CTC version 3.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	0	0	0	6
Anemia	1	0	1	4
Thrombocytopenia	1	0	1	4
Infection	0	1	3	0
Coagulopathy	0	2	0	0
Hyperbilirubinemia	1	3	0	0
Hypercreatinemia	1	2	0	0
Cardiac dysfunction	0	0	0	0
Respiratory distress	0	0	0	0
Diarrhea	0	2	0	0

型化学療法 (JALSG ALL プロトコール, Fig. 2 参照) の寛解導入療法で寛解に入った後, 地固め療法 3 コース施行後に当院へ転院した。2 例とも転院時は寛解であり, 当院では 1 回目の DI から小児の強化 BFM 型治療 (CCG-1882) を開始した<sup>13)</sup>。症例 1 は遅延なく治療を遂行し, 現在まで 2 年 9 カ月無病生存中である。症例 2 は初診時の予後不良因子として, hypodiploid を認め, また DI 中に真菌性肺炎に罹患し, 2 度目の強化療法を中断せざるを得ず, IM の開始も各 2 週間以上遅延し, 維持療法終了 3 カ月後に中枢神経再発をきたした。米国 Pediatric Oncology Group の中枢神経単独再発レジメンを用いて, 再寛解導入を行い, 現在まで約 2 年間, 第二寛解を維持しているが, サイトメガロウイルス血症および網膜炎のため, ガンシクロビルの投与を行った。

症例 3 は成人型化学療法 (JALSG ALL プロトコール, Fig. 2 参照) で寛解に入った後, 地固め療法 6 コース施行後に当院へ転院した。転院時は寛解であり, 当院では 2 回目の DI から小児の強化 BFM 型治療を開始した。順調に治療を進めていたが, 維持療法中に大腿骨頭壊死をきたした。維持療法第 3 サイクル目で右下肢痛を訴えたものの症状は一過性で, 画像上異常所見も認めず, 経過観察となったが, 5 サイクル目で右大腿骨頭壊死が確認された。ここまでのステロイドの総投与量は, 小児型レジメンと成人型レジメンのほぼ平均であった (PSL 3,580 mg/m<sup>2</sup>, DEX 200 mg/m<sup>2</sup>)。その後, ステロイドのみ投与を中止し, 維持療法を完遂した。装具を用いたりハビリテーションにより下肢痛および歩行障害は消失し, 現在 3 年 5 カ月間, 無病生存中である。

次に T-ALL は 3 例とも, 前医で成人型化学療法 (JALSG ALL プロトコール, Fig. 2 参照) で寛解導入療法を受け, 第一寛解期に当院へ転院した。症例 1 は, 初診時予後不良因子として, 初診時白血球数 51,400/ $\mu$ l, 中枢神経浸潤, 縦隔腫瘍を認めた。当院では地固め療法

から小児型治療 (CCG-1882) へ移行し, 遅延なく治療を遂行した。中枢神経浸潤に対しては, 維持療法開始とともに, 頭蓋 20 Gy, 脊髄 12 Gy の放射線照射を行い, 現在まで 3 年 9 カ月無病生存中である。症例 2 は, 初診時予後不良因子として, 初診時白血球数 93,090/ $\mu$ l を認め, また前医での強化療法中に真菌性肺炎に罹患し, 当院転院時も活動性肺炎を認めた。化学療法は強い骨髄抑制を惹起しない Cappizzi I<sup>14)</sup> で開始し, その間に抗真菌剤にて肺炎の改善を図ったが治癒しなかった。アンホテリシン B の使用により, 高クレアチニン血症をきたしたため, 大量 MTX 療法は 80% に減量して, 3 回のみ施行となったほか, 肺炎の増悪のため左下葉切除術を要したことで治療が約 3 週間遅延した。その後, 維持療法中に中枢神経再発したが, HLA 一致の母より末梢血幹細胞移植を行い, 現在まで 3 年 10 カ月無病生存中である。なお, 移植後, 急性 GVHD (皮膚 Stage 1, Grade 1) および慢性 GVHD (extensive type; 限局性皮膚病変, 口腔粘膜病変) を認めた。また維持療法中に両側大腿骨頭壊死をきたし, 転院先にてリハビリテーションを行っている。

症例 3 は, 初回寛解導入不能で, 前医で同レジメンによる再寛解導入を受け, 寛解を得た。また初診時予後不良因子として, hypodiploid を認めた。当院では維持療法のみ施行しているが, 好中球減少のほか, 腹部症状や肺炎で治療が遅れ, また難治性のサイトメガロウイルス網膜炎に罹患したため, 維持療法を中止している。眼底所見は現在, 改善傾向にあるが, HLA 一致ドナーがなく, また本人の同意も得られないため, 第一寛解期での移植は行わず経過観察を行っている。現在まで 3 年 2 カ月無病生存中である。

次に, 小児型化学療法における有害事象について述べる (Table 3)。Grade 3 の有害事象は骨髄抑制と感染症で, Grade 4 の有害事象は骨髄抑制のみであった。しか

Table 4 Pediatric (CCG-1882) and adult (CALGB-8811) regimen

	Induction therapy		Consolidation-Maintenance therapy		
	CCG-1882	CALGB-8811		CCG-1882	CALGB-8811
PSL (mg/m <sup>2</sup> )	1,680	1,260	DEX (mg/m <sup>2</sup> )	400	140
VCR (mg/m <sup>2</sup> )	6	8	VCR (mg/m <sup>2</sup> )	36	14
L-ASP (IU/m <sup>2</sup> )	54,000	36,000	L-ASP (IU/m <sup>2</sup> )	366,000	48,000
DNR (mg/m <sup>2</sup> )	100	135	DNR (mg/m <sup>2</sup> )	150	90
CPM (mg/m <sup>2</sup> )	—	1,200	CPM (mg/m <sup>2</sup> )	3,000	3,000
IT-MTX	Day14, 28	—	Ara-C(mg/m <sup>2</sup> )	2,400	1,200
IT-AraC	Day0	—	IT-MTX	14 times	7 times
Treatment outcome					
	CCG-1882	CALGB-8811			
Induction rate	96%	93%			
6 year EFS	64%	38%			

し Grade 3 の感染症 3 例のうち 2 例は真菌性肺炎であり、このために治療開始が大幅に遅延し、2 例とも後に再発をきたしているため、感染症のコントロールが重要であると考えられた。その他の重篤な有害事象は認めなかった。

#### IV. 考 察

今回の症例は、全例が成人型の JALSG プロトコールによる寛解導入療法を受け、造血幹細胞移植目的で当院へ紹介された。JALSG プロトコールの 1st CR での移植適応は、Ph1 ALL と t(4;11) ALL のみで、その他は各施設の基準で判断することとなっているが、近年の欧米からの報告にもあるように、思春期 ALL に対しては小児型の強力な化学療法を適切に行うことによって、同種造血幹細胞移植に匹敵する予後が期待できると考えられる。

小児の BFM 型レジメン (CCG-1882 等) は、成人 (CALGB-8811 等) に比較して抗がん剤投与量が大きく異なる (Table 4)。また寛解導入療法以後の治療骨格も成人と大きく異なっている<sup>7-11)</sup>。今回の症例が前医で受けていた JALSG のレジメンは、CALGB-8811<sup>10)</sup> を基本にして作られており、ステロイドの使用期間が 1~2 週間と短く、地固め・強化療法も約 1 週間の短期の繰り返しを行うもので、4 週間の Ara-C による地固めは一般的ではない。そのため、思春期の年齢層に成人型の化学療法を継続した場合、寛解導入率はほぼ同じでも、予後に大きな差が生じると予測される。しかし、思春期例に対して小児型の化学療法を行う場合、強い骨髄抑制、感染症、高容量のステロイド剤による精神症状、消化性潰瘍、大腿骨頭壊死などの重大な有害事象が生じる危険性があることに留意する必要がある。当院では、ステロイド剤と非ステロイド系抗炎症薬を併用する場合には、消化性潰瘍の予防のために、胃酸分泌抑制薬の投与を行って

る。

今回検討した 6 例では、小児型化学療法による Grade 3 以上の有害事象は骨髄抑制と感染症で、ほかに重篤な有害事象はなかったが、真菌感染症のため治療開始が遅延した 2 例において、中枢神経再発が認められた。好中球減少期間が長かった 2 例ではサイトメガロウイルス網膜炎が認められ、現在 2 例とも視力障害はなく網膜炎も鎮静化しているが、感染症コントロールの重要性が示唆された。当院では ALL の治療中は ST 合剤とフルコナゾールの予防内服を行っているが、思春期 ALL を小児型の化学療法で治療する場合には、真菌感染症やサイトメガロウイルス網膜炎のリスクを念頭におき、早期発見・早期治療に努めることが重要であると考えられた。また、維持療法を行っていた 6 例中 2 例に大腿骨頭壊死を認めた。米国からの報告でも、CCG-1882 の 10 歳以上の ALL における骨壊死の合併頻度は 14.2% と高く、10 歳未満の年齢層 (0.9%) の約 15 倍の頻度である<sup>16)</sup>。ドイツの BFM グループも、ALL-BFM95 の 10 歳以上の ALL における骨壊死の合併頻度は 8.9% と高く、15 歳以上では 16.7% にのぼり、10 歳未満の年齢層 (0.2%) に比較して格段に高い数字となっている<sup>17)</sup>。

日本の JACLS ALL 97 登録例 664 例のうち、骨壊死を合併した 16 例もすべて 10 歳以上であり、全例が維持療法中から治療終了後 11 カ月の間に発症したと報告されている<sup>18)</sup>。思春期例に対して小児型の化学療法を適用する場合には、ステロイドの減量等を検討する必要があると考えられた。

思春期 ALL に関する小児型治療の報告は、近年世界各国からなされているが、いずれも後方視的なものであり、最適な治療法を確立するためには、血液内科と小児科が協力し合い、適切な臨床試験を計画し、推進していく必要があると考えられた。

なお、貴重なご意見・ご指導をいただきました国立成育医療センターの河本 博先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第47回日本小児血液学会(2005年11月, 宇都宮)にて発表した。

#### 引用文献

- 1) Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* **95**: 3310-3322, 2000
- 2) Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* **97**: 1211-1218, 2001
- 3) Sebban C, Lepage E, Vernant JP, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: A comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **12**: 2580-2587, 1994
- 4) Hoelzer D, Gokbuget N: New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: Where do we go? *Semin Oncol* **27**: 540-559, 2000
- 5) Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 547-561, 2000
- 6) Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: Data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* **217**: 310-320, 2005
- 7) Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* **21**: 774-780, 2003
- 8) Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al: Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* **104**, 2004
- 9) Stock W, Sather H, Dodge RK, et al: Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts #2009)* **104**, 2000
- 10) de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al: Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* **18**: 2032-2035, 2004
- 11) Nachman J, Sather HN, Buckley JD, et al: Young Adults 16-21 Years of Age at Diagnosis Entered on Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloblastic Leukemia Protocols. *Cancer* **71**: 3377-3385, 1993
- 12) Nachman J, Siebel N, Sather H, et al: Outcome for adolescent and young adults 16-21 years of age (AYA) with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated on the Children's Cancer Group (CCG) 1961 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts #683)* **104**, 2004
- 13) Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, et al: Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* **15**: 2222-2230, 1997
- 14) Capizzi RL, Summers WP, Bertino JR: Antagonism of the antineoplastic effect of methotrexate (MTX) by L-asparaginase or L-asparaginase deprivation. *Proc Am Assoc Cancer Res* **11**: 14, 1970
- 15) Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* **85**: 2025-2037, 1995
- 16) Mattano LA, Sather HN, Trigg ME, et al: Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* **18**: 3262-3272, 2000
- 17) Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al: Osteonecrosis: A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)—Experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* **44**: 220-225, 2005
- 18) 堀 浩樹, 石田也寸志, 本郷輝明, 他: \*JACLS ALL-97 登録例における骨壊死合併症例の検討. 第47回日本小児血液学会, 2005