

ACKNOWLEDGMENT

We thank all of the members of the Lymphoma Committee of the Japanese Leukemia/Lymphoma Study Group for their contribution to validate and renew the follow-up data of patients.

REFERENCES

1. Cario MS, Sposto R, Perkins SL, et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescent: A review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol* 2003;120:660-670.
2. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multi-agent chemotherapy tailored to the tumor burden and response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-3379.
3. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94:3294-3306.
4. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-1248.
5. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomised international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescent: It is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-2780.
6. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-1253.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
8. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-3785.
9. Buhner C, Hartmann R, Fengler R, et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. *J Clin Oncol* 1996;14:2812-2817.
10. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP-An effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.
11. Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, et al. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: A report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer* 2004;40:725-733.
12. Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: A population-based analysis of the Austrian cooperative study group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:70-76.
13. Atra A, Gerrard M, Hobson R, et al. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol* 2001;112:965-968.
14. Kobrinsky NL, Sposto R, Shah NR, et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001;19:2390-2396.
15. Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: A report from the European lymphoma bone marrow transplantation registry. *Blood* 1997;90:2921-2930.
16. Philip T, Hartmann O, Pinkerton R, et al. Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: A report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Blood* 1993;81:2003-2006.
17. Avet Loiseau H, Hartmann O, Valteau D, et al. High-dose chemotherapy containing busulfan followed by bone marrow transplantation in 24 children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:465-472.
18. Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:93-100.
19. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2240-2247.
20. Sandlund JT, Bowman L, Heslop H, et al. Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell support for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* 2002;4:253-258.
21. Bureo E, Ortega JJ, Munoz A, et al. Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:353-359.

小児白血病の長期
フォローアップ

心臓障害

晩期障害

前田美穂

ATC : anthracycline

***1**
ATC系抗がん剤
ドキシソルビシン(アドリアマイシン), ダウノルビシン, テラルビシン (THP-アドリアマイシン), ミトキサントロン, イダマイシン, ファルモルビシン, アクラルビシンなど。累積用量と心毒性との関係については, 薬剤の種類によりそれぞれ異なる。また抗腫瘍効果と心毒性が並行して同じ割合で起こるわけではない。

***2**
ATCによる心筋細胞の変化の原因として, 細胞内の筋小胞体の浮腫, ミトコンドリアのエネルギー代謝異常, 活性酸素・フリーラジカル産生による過剰な酸化ストレス, 細胞内カルシウムの過負荷, 心筋特異的遺伝子の発現抑制, 核酸・タンパクの合成異常などが考えられている。

原因

- 小児白血病治療に必須といってもよいアントラサイクリン(ATC)系抗がん剤*1による心筋細胞の損傷が, 心臓障害の最も大きな原因である。
- ATCは蓄積性に心毒性を起こすため, 使用量の増加とともに, 心臓障害の頻度は増加する。
- 生後6か月をすぎると心筋細胞の増殖はほとんどなくなるため, ATCの影響によって消失した細胞の補充は, 残存細胞のサイズが肥大し補われる。ATCの使用量の増加とともに, 心室壁の厚さの菲薄化と間質の線維化を伴った細胞の肥大が起こり, 拡張型心筋症を呈し, うっ血性心不全に陥る*2。
- 造血幹細胞移植または胸部照射を施行した場合は, ATCによる心臓障害のリスクは増加する。
- 大量シクロホスファミドの使用も心筋の浮腫などによる左室壁の重量と厚さの増大を起こし心臓障害の原因となることがある。
- ATCなどの薬剤以外に, 放射線照射も心疾患を誘発する可能性がある(①¹⁾)。

臨床症状

急性心毒性

- ATC使用後1週間以内に, 一過性に心筋収縮力の低下, 不整脈をみること

① 放射線誘発性の心疾患発症のリスク

リスク因子	心膜炎	心筋症	冠動脈疾患	不整脈	心膜疾患	心疾患発症の原因
全照射線量(30-36Gy)	○	○	○	○	○	○
全照射回線量(20Gy/回)	○	○	○	△	△	○
心臓照射部位のVLD	○	○	○	△	△	○
心臓の各部位への照射量	○	○	○	△	△	○
心臓と心臓の位置関係	○	×	×	×	×	×
低線量の照射	×	○	○	△	△	○
照射部位のVLD時間	×	○	○	○	○	○
照射回線量/心臓の重量	○	○	○	△	△	○
心毒性のある補助化学療法	×	○	○	○	○	○
現在の年齢/体重/脂肪/心臓/心臓と心臓の位置関係/心臓と心臓の位置関係/心臓と心臓の位置関係	×	×	○	×	×	○

○ : 関連性あり, △ : 関連性ありと思われるが確証はない, × : 関連性なし

(Adams MJ, et al. 2005¹⁾)

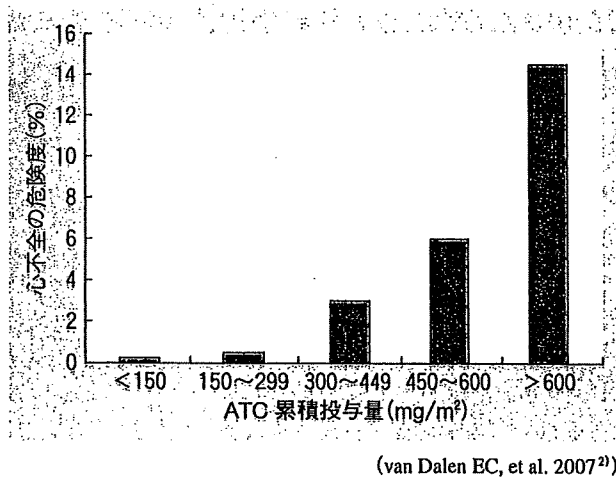
② 心毒性誘発因子とその文献的考察

累積投与量
<ul style="list-style-type: none"> ● ATC系抗がん剤累積投与量 400mg/m²で、うつ血性心不全の確率は0.16%あるいはそれ以下、550mg/m²で7% ● ATC系抗がん剤累積投与量 300mg/m²以上では、それ以下の11倍うつ血性心不全の発症率が高い ● ATC系抗がん剤累積投与量 550mg/m²あるいはそれ以上で、それ以下の5倍心毒性が発症する ● ATC系抗がん剤累積投与量 <400mg/m²で11%, 400~599mg/m²で23%, 600~799mg/m²で47%, >800mg/m²で100%が潜在性の心機能障害を認める ● 長期間のフォローアップで、ATC系抗がん剤累積投与量 <240mg/m²では、心機能の改善が認められた ● 後負荷の進行性の増加または左室の収縮力の低下が ATC系抗がん剤累積投与量 334mg/m²以上では、75%に認められる
使用年齢
<ul style="list-style-type: none"> ● 7歳以下で治療を受けた例のほうが心機能障害を認めるものが多い ● 4歳未満で治療を受けた例のほうが心機能障害を認めるものが多い
性別
<ul style="list-style-type: none"> ● 安静時の核医学的心機能評価またはエルゴメーターによる負荷試験で男子は38%, 女子では64%に異常が認められた ● ドキソルピシンを平均244mg/m²使用した男子で12%, 女子で45%に心収縮率の低下が認められた ● 女子のほうが体内の脂肪量が多い。脂肪量が多いとATCの代謝が遅くなるため、長時間にわたりATCが体内に残存、心臓への影響が大きいとされている
経過観察期間
<ul style="list-style-type: none"> ● ドキソルピシン使用後の経過観察期間が長くなるほど、左室壁の菲薄化と後負荷の上昇の進行化が認められた

⑤ 心エコーによる心機能の評価

左室前負荷
<ul style="list-style-type: none"> ● LVEDVI: 左室拡張末期容積指数 ● peak E wave: 左室流入拡張早期血流速度
左室後負荷
<ul style="list-style-type: none"> ● ESS: 左室収縮末期壁応力 ● SVR: 体血管抵抗
左室収縮能
<ul style="list-style-type: none"> ● FS: 左室内径短縮率 ● EF: 左室駆出率 ● ESS/ESVI: 左室収縮末期壁応力/左室収縮末期容積指数 ● mVof: 平均左室内周短縮速度
左室拡張能
<ul style="list-style-type: none"> ● peak E wave: 左室流入心房拡張早期血流速度 ● peak A wave: 左室流入心房収縮期血流速度 ● E/A ● E/E': 僧帽弁輪部拡張期速度

③ ATC 累積投与量と心不全の危険度



④ 診断の進め方

- 心エコー (⑤)
 - 左室収縮機能評価の指標: ① 左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) → 収縮期と拡張期の左室の径の変化率; ② 駆出率 (ejection fraction: EF)
 - 拡張期不全の指標: E/A 比 → 左室早期拡張ピーク充満から末期充満の比率
- 核医学的心機能評価
- 心電図: 修正 QTc 間隔の延長, 房室伝導時間の延長, 心室性期外収縮, 低電位, II度房室ブロック, ST 上昇・低下, T波の変化
- Holter 心電図
- 負荷心電図, 負荷心エコー
 - エルゴメーターなどによる運動負荷検査
 - ドプタミンなどの薬物負荷検査
- 血液検査: 脳ナトリウムペプチド (BNP), 心房ナトリウムペプチド (ANP), トロポニン T

がある。

慢性心毒性

- ATC 使用後 1 年以内にみられる早期発症の慢性進行性心毒性和、1 年以上経ってからみられる晩期発症の慢性進行性心毒性がある。成人期では両者とも拡張型心筋症を呈するが、小児期では両者とも拡張型心筋症のほかに拘束型心筋症を呈することがある。
- 症状としては易疲労感, 運動耐用力の低下, 咳嗽, 呼吸困難, 身体所見としては多呼吸, 頻脈, 肝腫大, ラ音の聴取などが認められる。初期は自覚症状のないことが多い, まれに急速に進行する非代償性心不全がみられる。

*3

成長ホルモンが分泌される成長期、妊娠時の循環血液量増加を伴う体重増加や経膈分娩による動脈系の血管抵抗による圧負荷などによって、心臓に通常以上の負荷が加わると心機能代償不全の危険性が高まる。

*4

デクスラゾキサソ

デクスラゾキサソは、ATCなどの薬剤起因性の心毒性の予防や軽減の目的で開発された心臓保護薬である。デクスラゾキサソは細胞内に入り加水分解され、ATC治療により生じたフリーラジカルを抑える鉄のキレート剤である。

*5

喫煙は将来左室の機能障害や冠動脈疾患を起こす可能性があるため。

*6

アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB)、ジゴキシン、β遮断薬、利尿薬 (スピロラクトンなど)、心臓移植。

*7

長期のACE阻害薬の使用は心臓の成長因子を阻害し、心臓の成長を制限する結果、すでに左室の壁の菲薄した者に後負荷を増大させ、さらに左室壁を薄くするとの危惧もある。

- ATC使用量の増加とともに、心筋細胞が死滅あるいは損傷し、進行性に左室拡張、壁の菲薄化、心収縮力の低下が起きる。心室は心拍出量の維持のために拡張し、この変化が左室壁にかかる圧力を慢性的に高める。その結果、収縮力の低下がさらに進行する。
- 拡張した心室は代謝要求量が増加してもそれに十分対応できないため、体重・身長増加や、妊娠*3、急性ウイルス性疾患、手術、運動などにより急性心不全を発症することがある。
- 心毒性が誘発される最大の因子は、ATCの累積投与量である。その他、低年齢での使用、女子、胸部照射の併用、経過年数が長期にわたることなどで発症頻度が増加するとの報告がある。投与速度が速いと心毒性の増加が起りやすいとの報告もあるが、近年否定的な意見もある。②に心毒性誘発因子それぞれの文献的考察について示す。

診断の進め方 (4)

- 検査の時期と頻度については、一定のものはない。心エコーは治療終了後5年までは1年に1回、それ以上はリスクによって検査の頻度は変えるとするものが多い。

予防

- 治療時にはデクスラゾキサソ*4による心臓保護、心毒性の少ないATC系抗がん剤の使用、ATC系抗がん剤累積投与量の削減。
- 治療終了後重量負荷運動の制限、肥満の防止、禁煙*5。

治療

- 心不全の治療は、他の原因の心不全の治療と同じである*6。
- 潜在性心機能障害に対する治療は、後負荷の増大や収縮率の減少などの異常に対してACE阻害薬、ARB、β遮断薬の使用で潜在性の異常が顕在性の心不全に進行することを遅らせるというものである*7。

文献

- 1) Adams MJ, et al. Cardiovascular effects of cancer therapy. In: Schwartz CL, et al, editors. Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p.133-59.
- 2) van Dalen EC, et al. Clinical heart failure in a cohort children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. In: van Dalen EC, editor. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity During and After Treatment for Childhood Cancer: Long-term risk, risk factors and prevention. Moerkapelle: Van Marle Drukkerij BV 2007. p.25-41.
- 3) Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0. 2008.

症例

症例1

24歳、男性、5歳時、急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)発症。ピンクリスチン、L-アスバラギナーゼ、プレドニン、ドキソルビシン、メトトレキサート、6-メルカプトプリンで治療を行い、寛解したが、9歳時再発。その後ピンクリスチン、L-アスバラギナーゼ、プレドニン、テラルビシン、アクリラルビシンで再度治療を行い完全寛解し、12歳で治療を終了した。

ATC系抗がん剤は、ドキソルビシン 300mg/m²、テラルビシン 120mg/m²、アクリラルビシン 80mg/m² を使用していた。治療終了後1年に1回心エコー検査を行い、EF、FSには異常がなかった。大学受験などのため2年ほど心エコー検査を施行しなかった。とくに症状はなかったが、18歳時、心エコーでEF 38%と低下していることに気づく。その後ARBを投与し、就職も事務職とし、経過観察をしているが、EFは徐々に回復。現在EFは48

%程度である。

症例2

25歳、男性、12歳時、非Hodgkinリンパ腫(Burkitt型)を発症。治療にて完全寛解となった。ATC系抗がん剤の総投与量は、ドキソルビシン 410mg/m²であった。治療1年後心エコーで軽度EFの低下を認めたが、経過観察のみにて正常域に改善。約10年心機能検査は受けていなかった。大学を卒業し、就職。時々ゴルフなどもしていた。自覚症状はまったくなかった。

4か月前、労作時の呼吸困難を自覚し、近医を受診。心不全と診断され、入院にて強心薬、利尿薬の治療開始。その後、日本医科大学循環器内科に転院をして経過をみているが、BNP 1,600~2,000pg/mL、心エコー検査での心機能低下も著しい。心臓移植の適応を検討中である。



アドバイス

- 白血病の治療前または治療開始後早期(ATC系抗がん剤の使用前)に心電図および心エコーにて心機能評価を行っておく
- 白血病の治療中も時々心電図および心エコー検査にて心機能を評価する。治療終了時には必ず心機能評価を行う
- ATCの総投与量が250mg/m²を超えた場合は、治療終了後5年以上経過しても1年に1回以上の心機能検査が必要である
- 5歳未満で治療を受けた場合、および女子の場合はとくに注意深い経過観察が必要である
- 最近の多くの造血器腫瘍治療のプロトコールではATCの総投与量は300mg/m²以下であることが多い。しかし再発した場合は、ATCの累積投与量が増加することが多くなるので、とくに注意が必要である

表7 CCSにおける晩期合併症とその頻度

分類	症例数	%
内分泌合併症	120	41
臓器障害	74	26
運動機能障害	50	17
神経学的合併症	44	15
生殖能力の障害	40	14
知覚機能障害	38	13
美容上の問題	28	10

[Stevens MC, et al. : The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 34 : 694-698, 1998]

併発することが珍しくなく、時には、それが腫瘍学的治療後の長い期間を経てはじめて起こることもある。そのような内分泌疾患が「CCSにおける晩期内分泌合併症」として注目されている¹⁾。

小児がんに対する治療成績は、この40年ほどの間に著しく改善し、欧米では小児がんの5年生存率が70%を超えているといわれ²⁾、国内においても同様の著明な改善がみられている。長期生存率の上昇により、若い成人に占めるCCSの割合は増加しつつあり、イギリスでは若い成人のうち715人に1人がCCSになると試算されている²⁾。しかし、少なくない線量の放射線治療、強力な化学療法、種々の前処置を要する造血幹細胞移植などが多くの症例で行われており、こうした治療手段が腫瘍からの治癒とともにさまざまな晩期合併症をもたらしていると考えられる。小児がんに対する治療は、晩期合併症の少ない長期生存をめざして開発が続けられているが、その効果が十分に現れるのは将来のことである。

表7に、CCSにみられる晩期合併症とその頻度をあげた³⁾。晩期合併症のうちでは、内分泌合併症の頻度は最も高く、CCS全体の約40%に認められる。以上の数字から、若者成人の約1,800人に1人がCCSであり、かつ、内分泌合併症をもって生活していることになる。このことは、CCSにおける晩期内分泌合併症が臨床的に非常に重要であり、小児内分泌学の専門医だけでなく、多くの成人内分泌科医が共通の認識をもってこれにかかわるべきことを示している。

C 小児がん経験者(CCS)における晩期内分泌合併症

1) 定義・概念

小児がん(白血病、脳腫瘍等の小児の悪性腫瘍)自体から治癒して長期生存している人々のことを、小児がん経験者(childhood cancer survivor: CCS)とよぶ。CCSでは、小児がん自体によって、あるいは、小児がんに対する治療の結果として、内分泌疾患を

2) 病因・病態

病因は、腫瘍自体、または、それに対する治療手段に求められる。

a. 腫瘍自体による内分泌合併症

腫瘍自体が原因になるのは、内分泌器官そのもの、

表 8 頭蓋照射線量と下垂体機能異常

線量 (Gy)	成長 ホルモン	思春期 早発症	ゴナドト ロピン	甲状腺刺激 ホルモン	副腎皮質 刺激ホルモン	高プロラク チン血症
7~12	小児	—	—	—	—	—
18~24	>30%	女子	—	—	—	—
30~50	50~100%	男女	軽度	3~6% [‡]	3% [‡]	5~20% [†]
50~70	100%*		20~50% [‡]	60% [‡]	27~35% [‡]	20~50% [†]
30~50	100%*		60%**	30%**	60%**	20~50% [†]

* 5年ではほぼ全員, ** 10年後, † ほとんどが女性, ‡ 長期
思春期早発症と高プロラクチン血症を除いて, 下垂体ホルモンの異常は分泌不全を指す。

[Darzy KH, et al. : Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 28 (Suppl 5) : 78-87, 2005 より一部
改変]

あるいは, その近傍の腫瘍により, 浸潤や圧迫を通して内分泌機能が障害される場合である。視床下部-下垂体系の障害がその代表である。その場合, 非機能性下垂体腺腫等の下垂体腫瘍が原因になることもあるが, 小児ではまれであり, ほとんどが下垂体近傍ないしは視床下部近傍腫瘍による。下垂体以外の多くの内分泌器官については, ある程度の大きさがあり, 両側に存在する場合もあるために, 腫瘍自体による機能障害は起こりにくい。

b. 手術療法に伴う内分泌合併症

腫瘍学的治療に起因する内分泌合併症は, 治療法に依存した特徴を有する。

手術療法は, 切除・操作を行った部位に依存して内分泌合併症が起こる。下垂体-視床下部近傍腫瘍に対する手術は, 下垂体機能不全を引き起こしやすい。ほかの内分泌器官でも切除により機能低下が避けられないこともある。しかし, 一般には, 手術療法による内分泌合併症はそれほど多くない。

c. 放射線療法に伴う内分泌合併症

放射線療法に伴う内分泌合併症は, 非常に重要である。放射線照射部位と照射線量が主要な危険因子となるが, 分割照射の方法や年齢によっても合併症の起こりやすさが異なる。頭蓋照射による下垂体機能障害の発症頻度を, 線量別, ホルモン別に整理したのが表 8 である⁴⁵⁾。成長ホルモン (GH) 分泌が最も障害されやすく, 小児では 10 Gy 未満でも起こることがあるが, 18 Gy を超えるとその頻度が高くなる。経過年数により分泌不全をきたす頻度が増すことが知られており, 治療後数年を経て徐々に分泌不全が完成することもしばしばある。GH に次いで分泌異常を起こしやすいのはゴナドトロピン (Gn) で, 女子では 18 Gy を超えると思春期早発症を起こすことがある。GH 以外の下垂体前葉ホルモンの分泌不全 (プロラクチンの場合には高プロラクチン血症) が起こ

るのは, 30 Gy を超えた場合である。脳下垂体前葉に起こるいずれの分泌異常も, おもな障害部位は脳下垂体ではなく視床下部であると考えられている。なお, 後葉ホルモン (バソプレシン) の分泌不全は放射線療法自体では起こりにくい。

放射線照射に最も感受性の高い内分泌器官は性腺である⁶⁾。精巣では, 精子形成能とテストステロン分泌能 (Leydig 細胞機能) の放射線感受性が異なっている。精子形成能は 1 Gy でも障害され, 3 Gy を超えると永続的な無精子症となることが多く, 6 Gy を超えるとほぼ無精子症は回復しない。Leydig 細胞機能障害は, 思春期前では 20 Gy, 思春期後では 30 Gy を超える線量が危険因子といわれている。卵巣では, 思春期以降に放射線感受性が高くなることが知られており, 卵巣機能不全 (卵子形成とエストロゲン産生の両方の障害) の危険因子は, 思春期前で 10 Gy 以上, 思春期開始後には 5 Gy 以上といわれている。

放射線療法による内分泌器官の障害で, 忘れてはならないのは甲状腺である。10 Gy を超えると甲状腺機能低下症の危険因子となり, 40 Gy を超えると甲状腺機能亢進症の可能性もある。甲状腺結節は 25 Gy を超えると起こることがある。甲状腺癌は閾値が明らかでないが, 20~29 Gy で最も頻度が高くなるといわれている。甲状腺部の照射に加えて 30 Gy 以上の頭蓋照射が行われた場合には, 原発性と中枢性の甲状腺機能異常が混在して顕在化することもある⁷⁾。

d. 化学療法に伴う内分泌合併症

化学療法に伴う内分泌合併症は, 特定の薬剤によって特定の内分泌障害の危険が生じるという特徴がある。典型的な例が, アルキル化薬による性腺機能障害である⁶⁾。放射線療法による障害と同様に, 精巣においては精子形成能と Leydig 細胞機能の障害には乖離がみられ, 精子形成能は障害されていてもテストステロン分泌能が保たれるために, 二次性徴は正

表9 おもな晩期内分泌合併症とその危険因子

内分泌合併症	頭蓋	放射線療法		化学療法
		全身	局所	
GH 分泌不全	≧18Gy			
甲状腺機能低下	≧40Gy	+	+ >10 Gy	
甲状腺結節/癌	≧40Gy	+	+ >25 Gy/20~29 Gy	
ACTH 分泌不全	≧40Gy			
思春期早発症	≧18Gy(F)			
性腺機能不全・不妊	≧40Gy	+	+ >10 Gy (F) >1 Gy (精子形成) >20 Gy (Leydig)	アルキル化薬
骨粗鬆症	≧18Gy			長期・大量ステロイド HSCT
肥満	≧18Gy			長期・大量ステロイド
高プロラクチン血症	≧40Gy			

①頭蓋照射、②甲状腺・性腺への照射、③薬剤の薬剤が、危険因子として重要である。

[おもに Nandagopal R, et al.: Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res.* 69: 65-74, 2008 を参考に作成]

常の過程で進行することが多い。シクロホスファミドでは、7.5 g/m²未満の投与量では精子形成能は保たれるが、25 g/m²を超えると精子形成障害の危険が非常に高くなる。卵巣については、放射線による障害と同様に、卵子形成能とエストロゲン分泌能は同時に侵され、また、思春期以降のほうが障害されやすい。ブスルファン、プロカルバジンなどのアルキル化薬の毒性が強いと考えられている。薬剤ごとにどの程度の用量で性腺機能障害の危険が増すかは重要であるが、多くの薬剤で危険な用量が明らかになっていない。

そのほかの薬剤による内分泌合併症であげなければならないのは、ステロイドホルモンである。特に、慢性GVHD(移植片対宿主病)では、長期に大量の合成ステロイドが投与されるために、慢性副腎皮質機能不全(副腎皮質機能抑制)、肥満、骨粗鬆症を引き起こしやすい。特殊な例では、¹³¹I-MIBGによる甲状腺機能低下症の可能性がある。また、L-アスパラギナーゼは、膵β細胞機能障害により糖尿病をきたすことがあるが、多くの場合は一過性である。

e. 病因のまとめ

このように、CCSにおける内分泌合併症の病因にはさまざまなものがある。しかし、あえて単純化すれば、表9のようになる⁴⁾(文献7をおもに参考にして作成した)。表9をみてわかるように、第一の重要な危険因子は頭蓋照射である。線量が増えるに従って、GH分泌不全から汎下垂体機能低下症へと危険が増加する。第二の危険因子は局所に対する放射線照射であり、具体的には甲状腺と性腺への照射が、線量に依存した内分泌合併症を引き起こす。第三の

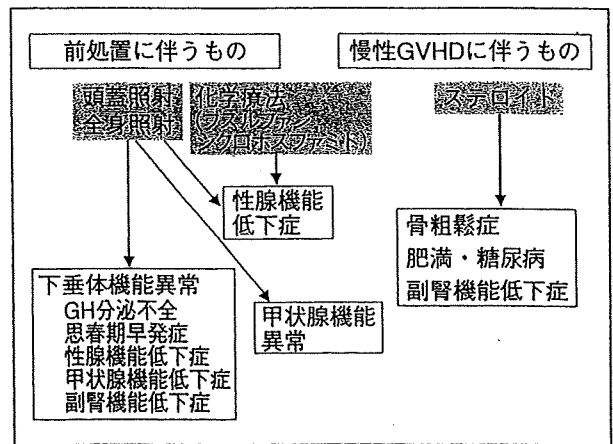


図4 造血幹細胞移植(HSCT)に伴う可能性がある内分泌合併症

[横谷 進: 造血幹細胞移植後フォローアップにおける内分泌機能の評価. 日本小児血液学会雑誌 23: 165-169, 2009]

危険因子は化学療法であり、アルキル化薬と長期・大量ステロイドホルモンが特に重要である。これらの危険因子の有無は、採用される治療法によって決まるので、起こりうる内分泌合併症を推測するには、実際に行われた個々の治療法を正確に把握する必要がある。

特に注意を払うべき医療技術として、造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)を追加してあげたい⁴⁾。図4に示したように、HSCTには、前処置として、頭蓋・全身への放射線照射とアルキル化薬を含む化学療法が多くの場合に必要であり、また、慢性GVHDを併発した場合には、長期・大量のステロイドホルモンが投与される。これらは、いずれも内分泌合併症の危険因子であることから、HSCTにおいては種々の内分泌合併症への注

意が必要である。

3) 臨床徴候

内分泌疾患の臨床徴候そのものは、それぞれの内分泌疾患に固有のものであり、CCSに合併したものであるか否かにはよらない。したがって、基本的には、各内分泌疾患の徴候を知ったうえで疑い、診断することが求められる。

一方、CCSに伴う内分泌疾患が現れるタイミングとテンポには、CCSに特有の特徴がある。すなわち、内分泌器官の障害されるタイミングは、手術療法による場合には術後間もなく顕在化するが、放射線療法による場合にはしばしば数年を経過して発症する。また、徐々に障害が進行することから、臨床徴候の進みもゆっくりであったり、はじめは思春期早発症、のちに、性腺機能低下症というように、病像が変化することもある。さらに、CCSの場合には遠隔の複数の内分泌器官が障害されることもしばしばあり、全く異なる種類の内分泌疾患を併発したり、原発性と中枢性の混在する機能障害(甲状腺機能低下症など)を有したりする点にも特徴がある。

4) 診断と検査法

すでに述べたように、腫瘍の局在や腫瘍学的治療の内容によって、どのような内分泌疾患を起こしやすいかを予測することができる。すなわち、リスクに基づいたフォローアップを通して、早期に疑い、早期に診断することが最も大切である。

内分泌疾患の診断法には、それぞれの疾患ごとに確立している方法を用いる。ただし、放射線療法後の内分泌障害では、機能障害の程度が軽いために、初期には診断しにくいこともある。そうした場合でも、さらに1~2年の経過とともに、内分泌障害が完成することもある。したがって、このような性質も心得つつ、適切な時期を選び、あるいは反復して、確定診断のための検査を行うべきである。

5) 管理と予後

確定診断された内分泌疾患への治療法は、疾患ごとに適切な方法を用いる。複数の内分泌疾患の合併や年齢要素、身長予後などを総合的に判断して適切な治療法を選択する必要があるため、小児内分泌科医による介入が強く望まれる。

また、合併した内分泌疾患は、ほとんど回復の見込みがないことから、一生を通じた管理が必要である。成人診療科、特に成人内分泌科にスムーズに移

行(トラジション)できるように、本人・家族への説明、自己管理の促進、成人内分泌科医との連携などのステップを踏まなければならない。また、思春期頃に発症した小児がんでは、成人後にはじめて内分泌疾患を発症することもあるので、リスクに基づいたフォローアップ自体を成人診療科に引き継ぐことも時に必要である。

CCSでは、内分泌疾患だけでなく、合併する神経疾患が軽くなかったり、二次癌を発症したり、さまざまに重荷(burden)を負いながら生活していることも多い。脳腫瘍後では、特に経済的・社会的に自立できない場合もしばしばである。小児科医・小児内分泌科医としては、広い視野で捉え、ほかの医療関係者とも協力しながら医療者としてのアドボカシーに努めるべきである。

CCSの予後は、内分泌合併症に関していえば、適切に管理すればそれが直接に生命予後に結びつくことはない。副腎不全を合併している場合には、急性副腎不全への対処ができるように具体的に準備しておくべきことは当然である。二次癌を含む、内分泌合併症以外の合併症等によって、CCSの予後は左右される。

6) 最新知見

北米では、1993年にCCSS(Childhood Cancer Survivor Study)が開始され、1.4万人以上のコホート研究が続けられ⁸⁾、数多くの知見がCCSSから報告されてきた^{1,7)}。ごく最近では、文献8をはじめとして、*J Clin Oncol*の1号すべてCCSSからの報告に献げられるほどの充実した成果をあげている。北米からは、CCSのためのフォローアップガイドラインも2008年にver.3が公開されている⁹⁾。

国内でも、CCSの長期フォローアップ体制の確立のために、集学的なアプローチを可能にするコンセンサス形成、フォローアップの拠点病院を核とするモデル医療、小児がん登録事業に向けて、ようやく大規模な研究事業がスタートしている。

文 献

- 1) Cohen LE: Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34: 769-789, 2005
- 2) SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Long term follow up care of survivors of childhood cancer. Guideline no. 76, 2004. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/>
- 3) Stevens MC, et al.: The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 34: 694-698, 1998
- 4) 横谷 進: 造血幹細胞移植後フォローアップにおける内分泌機能の評価. *日本小児血液学会雑誌* 23: 165-169, 2009

- 5) Darzy KH, *et al.* : Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 28(Suppl 5) : 78-87, 2005
- 6) 横谷 進 : 小児がん経験者 (CCS) おける性腺機能障害. 日本生殖内分泌学会雑誌 13 : 52-54, 2008
- 7) Nandagopal R, *et al.* : Endocrine late effects of childhood cancer therapy : a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 69 : 65-74, 2008
- 8) Robison LL, *et al.* : The Childhood Cancer Survivor Study : a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 27 : 2308-2318, 2009
- 9) Children's oncology Group : Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Ver. 3.0. www.survivorshipguidelines.org/. October 2008

(横谷 進)

Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15–29 years, 1970–2006

L. Yang¹, J. Fujimoto², D. Qiu¹ & N. Sakamoto^{1*}

¹The Division of Epidemiology, Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development; ²National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Received 2 September 2008; accepted 8 September 2008

Objective: The primary objective of this study is to describe cancer mortality rates and trends among Japanese adolescents and young adults aged 15–29 years for the period 1970–2006.

Materials and methods: Age-standardized mortality rates were calculated by the direct method using age-specific mortality rates at 5-year age intervals and weights based on the age distribution of the standard world population. The joinpoint regression model was used to describe changes in trends.

Results: For all cancers combined, the mortality rate at age 15–29 years during 2000–2006 was 4.41 (per 100 000 population) for males and 3.81 (per 100 000) for females. Trends of mortality from cancer in Japan were similar to that in other developed countries. A notable exception was cervical cancer, for which Japanese young women showed a significant increase, on average 4.0% per year throughout the period.

Conclusion: This report presents updated figures and trends in cancer mortality among adolescents and young adults aged 15–29 years in Japan and other developed countries. We hope this study will raise public awareness on cancer in this age group and provide the impetus for further research to improve the survival and quality of life of the young people in Japan.

Key words: adolescent, cancer, epidemiology, mortality, time trends, young adult

introduction

Cancer is the leading cause of disease-related deaths in adolescents and young adults (AYAs) in Japan. Nearly 7000 adolescents and young adults aged 15–29 died from cancer in Japan in the 7-year period of 2000–2006. Overall cancer patterns reflect cancers that are most prevalent in middle and old age, especially breast, prostate, lung and colorectal. However, the spectrum of malignant diseases among younger ages (childhood, adolescence and young adulthood) differs from patterns at older ages and even among themselves. A prior monograph from the Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) program indicated that malignant disease in persons aged 15–29 years is unique in the distribution of types that occur, with Hodgkin's lymphoma, melanoma, testis cancer, female genital tract malignancies, thyroid cancer, soft tissue sarcomas, and nongonadal germ-cell tumors accounting for 95% of the cancers in this age group. The vast majority of cancers diagnosed before age 30 appears to be spontaneous and unrelated to either carcinogens in the environment or inherited factors [1].

Compared with younger and older age groups, adolescents and young adults have experienced little or no improvement in cancer survival rates in more than two decades. The SEER reports have addressed concerns about the deficit in survival improvement in this population and attributed it to a lack of awareness of the cancer problem in this age group, lack of health-care insurance coverage and access to health care [1–4]. During recent years, more attention has been drawn to the need for further development of treatment services available to adolescents and young adults with cancer. Some developed countries have also reported descriptive epidemiologic results based on population data for AYAs with cancer [5–14]. However, little attention and few resources have been devoted to studying the incidence, risk factors, survival and mortality in this age group in Japan.

To provide a comprehensive picture of the cancer mortality and trend analysis in individuals aged 15–29 years in Japan, we analyzed the occurrence of death from cancer among AYAs at the population level over the period of 1970–2006, using official death certificates, which record 100% of deaths in Japan.

materials and methods

The number of deaths by cause, stratified for sex and by 5-year age group for cancer for the period 1970–2006, was derived from vital statistics compiled by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

*Correspondence to: Dr N. Sakamoto, The Division of Epidemiology, Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Ookura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. Tel: +81-03-3416-0181; Fax: +81-03-5494-7490; E-mail: sakamoto@nch.go.jp

Population figures were obtained from census data and intercensal estimates, by calendar year, age and gender. Population censuses of Japan are conducted every 5 years by the Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications.

For comparison, we also calculated the cancer mortality rate in other developed countries, including Canada (2000–2004), the United States (2000–2005) and UK, England and Wales (2000–2005). Deaths at age 15–19, 20–24 and 25–29 years were derived from the World Health Organization (WHO) mortality database. Estimates of the residential population, based on official censuses, were obtained from the same WHO database.

During 1970–2006, three different revisions of the International Classification of Disease (ICD) were used. In Japan, this included ICD-8 from 1970 to 1978, ICD-9 from 1979 to 1994 and ICD-10 from 1995 onward. Since the differences were minor in various revisions, we recorded cancer sites, including all cancer combined (ICD-10: C00–97), lip, oral cavity and pharynx (ICD-10: C00–14), digestive organs (ICD-10: C15–26), colorectal (ICD-10: C18–21), respiratory and intrathoracic organs (ICD-10: C30–C39), bone and articular cartilage (ICD-10: C40–C41), melanoma of skin (ICD-10: C43–C44), mesothelial and soft tissue (ICD-10: C45–C49), genitourinary organs (ICD-10: C51–C68), testis (ICD-10: C62), cervix (ICD-10: C53), ovary (ICD-10: C56), central nervous system (CNS) tumors (ICD-10: C70–C72), thyroid and other endocrine glands (ICD-10: C73–C75), leukemia (ICD-10: C91–C95), lymphoid leukemia (ICD-10: C91), myeloid leukemia (ICD-10: C92), lymphomas (ICD-10: C81–85), Hodgkin's disease (ICD-10: C81) and non-Hodgkin's lymphoma (ICD-10: C82–85). Age-standardized mortality rates at age 15–29 years were calculated by the direct method using age-specific mortality rates for 5-year age intervals and weights based on the age distribution of the standard world population.

Joinpoint software 3.3.1 from the Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute was used for trend analysis [15, 16]. We allowed up to four joinpoints for each model. Mortality rates and their standard errors were calculated using SAS 9.0. Time trends were assessed by site and sex. Mortality trends for Canada (1970–2004), the United States (1970–2005) and UK, England and Wales (1970–2005) were included for comparison.

The standardized mortality ratio (SMR) by sex was calculated for 47 prefectures in Japan by taking the ratio of the observed to expected deaths. The *z* value was computed for each SMR, based on the assumption that observed deaths follow a Poisson distribution. The maps were developed using SMR by gender.

results

Table 1 gives age-adjusted 15–29 years mortality rates from all malignant tumors and the main types of cancer in Japan and other developed countries. Age-adjusted mortality rates in Japan for six successive 5-year calendar periods, i.e. 1970–1974, 1975–1979, 1980–1984, 1985–1989, 1990–1994 and 1995–1999, and also for the 7-year period of 2000–2006 were calculated. For all cancers combined, the mortality rate at age 15–29 years during 2000–2006 was 4.41 (per 100 000 population) for males and 3.81 (per 100 000) for females. Trends of age-standardized mortality from cancer are shown in Figures 1 and 2 and Table 2. The mortality for all cancers combined has declined since 1970s for both sexes. The average annual percent change (AAPC) in the last 10 years was -3.1% ($P < 0.05$) for males and -1.6% ($P < 0.05$) for females.

malignant neoplasm of lip, oral cavity and pharynx

Mortality rates from lip, oral cavity and pharynx cancer remained stable at a low level for both genders throughout the

period. Death rate was 0.13 (per 100 000) for males and 0.08 (per 100 000) for females during 2000–2006.

colorectal cancer

Since 1970, colorectal cancer mortality has declined among AYA population aged 15–29 years. The reduction during the past 10 years averaged 2.6% per year in males and 3.0% per year in females.

malignant neoplasm of respiratory and intrathoracic organs

Mortality rates from respiratory organs cancer in adolescents and young men increased in the 1970s and fell significantly from 0.20 per 100 000 in 1979 to 0.09 per 100 000 in 2006. For females, the death rates declined throughout the period. The AAPC in the last 10 years was -2.7% for males and -2.1% for females.

malignant neoplasm of bone, connective tissue, skin and breast

Mortality for malignant bone tumors during 2000–2006 was 0.38 (per 100 000) for males and 0.22 (per 100 000) for females. Reduction was observed throughout the period for both sexes (1.4% per year in males and 2.1% per year in females). Figures 1 and 2 show increases in mortality for mesothelial and soft tissue tumors of 3.2% per year in males and 3.0% per year in females in the period 1970–2006. Mortality for melanoma of skin remained low and stable in females from 1970 to 2006. For males, a decline trend has been observed in the last 6 years with an average of 23.8% per year. The rate for both sexes was ~ 0.05 (per 100 000) during 2000–2006. Female breast cancer mortality rates peaked in 1980 and then fell significantly from 0.35 (per 100 000) to 0.24 (per 100 000) with 1.9% per year during 1980–2006.

genitourinary organ cancer

Mortality rates from testicular cancer increased by 7.1% per year from 1970 to 1977 and fell significantly from 0.54 (per 100 000) in 1977 to 0.16 (per 100 000) in 2006. Relative to cervical cancer, mortality significant increased by an average of 4.0% per year throughout the period. For ovary cancer, the rates have remained stable for the past decade.

CNS tumors

CNS tumors mortality among AYA population was 0.30 (per 100 000) for females and 0.42 (per 100 000) for males from 2000 to 2006. Mortality for males increased significantly by 7.1% per year until 1981 at which point there was a slight and nonsignificant rise. For females, mortality increased by 1.4% per year in the whole period.

malignant neoplasm of thyroid and other endocrine glands

Mortality rates were stable throughout the period for both sexes, with the rate ~ 0.07 (per 100 000) for males and 0.04 (per 100 000) for females from 2000 to 2006.

Table 1. Age-adjusted mortality rate (per 100 000) by sex and diagnostic group at age 15-29 years in Japan and other developed countries

Tumor	Japan			Canada			United States			England and Wales		
	1970-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2005	2000-2004	2000-2005	2000-2005	2000-2005	
Males												
Total malignant tumors	8.76	8.39	7.36	6.61	5.92	5.46	4.41	4.91	5.53	5.77		
Lip, oral cavity and pharynx	0.12	0.14	0.12	0.09	0.15	0.15	0.13	0.08	0.09	0.13		
Digestive organs	2.98	2.39	1.83	1.40	1.12	0.97	0.73	0.43	0.55	0.52		
Colorectal	0.78	0.51	0.41	0.37	0.31	0.27	0.24	0.20	0.25	0.20		
Respiratory and intrathoracic organs	0.42	0.45	0.41	0.38	0.31	0.27	0.24	0.11	0.17	0.11		
Bone and articular cartilage	0.64	0.53	0.46	0.50	0.45	0.44	0.38	0.56	0.51	0.64		
Meothelial and soft tissue	0.11	0.15	0.18	0.25	0.22	0.34	0.31	0.29	0.42	0.39		
Melanoma of skin	0.06	0.06	0.03	0.04	0.04	0.05	0.05	0.21	0.22	0.28		
Genitourinary organs	0.47	0.61	0.51	0.46	0.42	0.28	0.23	0.35	0.35	0.32		
Testis	0.38	0.50	0.42	0.35	0.31	0.21	0.16	0.24	0.26	0.21		
Central nervous system	0.22	0.29	0.43	0.38	0.39	0.43	0.42	0.72	0.72	0.94		
Thyroid and other endocrine glands	0.05	0.10	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07	0.06	0.07	0.09		
Leukemia	2.56	2.54	2.25	2.12	1.86	1.70	1.23	1.04	1.31	1.18		
Lymphoid leukemia	0.25	0.38	0.62	0.74	0.74	0.72	0.53	0.49	0.56	0.59		
Myeloid leukemia	1.59	1.46	1.12	1.00	0.84	0.80	0.59	0.36	0.50	0.52		
Lymphoma	0.89	0.95	0.85	0.78	0.76	0.58	0.49	0.76	0.76	0.82		
Hodgkin's lymphoma	0.13	0.10	0.07	0.06	0.05	0.03	0.04	0.24	0.23	0.26		
Non-Hodgkin's lymphoma	0.76	0.85	0.78	0.72	0.71	0.55	0.45	0.51	0.53	0.55		
Females												
Total malignant tumors	8.46	7.59	6.74	5.63	4.62	4.32	3.81	4.19	4.45	5.08		
Lip, oral cavity and pharynx	0.06	0.07	0.07	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08	0.06	0.05		
Digestive organs	3.26	2.68	2.10	1.61	1.10	0.90	0.71	0.38	0.42	0.41		
Colorectal	0.57	0.39	0.34	0.31	0.25	0.23	0.22	0.10	0.19	0.17		
Respiratory and intrathoracic organs	0.28	0.24	0.21	0.20	0.17	0.16	0.14	0.13	0.10	0.10		
Bone and articular cartilage	0.33	0.28	0.27	0.24	0.22	0.25	0.22	0.28	0.30	0.46		
Meothelial and soft tissue	0.10	0.13	0.20	0.19	0.20	0.29	0.28	0.31	0.32	0.27		
Melanoma of skin	0.05	0.06	0.04	0.04	0.03	0.04	0.05	0.12	0.16	0.25		
Breast	0.21	0.25	0.31	0.27	0.20	0.21	0.20	0.22	0.28	0.42		
Genitourinary organs	1.29	1.02	0.87	0.69	0.59	0.56	0.55	0.54	0.55	0.67		
Cervix	0.06	0.05	0.06	0.09	0.13	0.15	0.16	0.26	0.24	0.35		
Ovary	0.79	0.71	0.62	0.43	0.31	0.30	0.26	0.19	0.20	0.23		
Central nervous system	0.18	0.24	0.22	0.22	0.23	0.30	0.30	0.50	0.51	0.72		
Thyroid and other endocrine glands	0.05	0.07	0.07	0.05	0.06	0.04	0.04	0.07	0.07	0.06		
Leukemia	2.00	1.90	1.68	1.50	1.28	1.07	0.86	0.78	0.88	0.85		
Lymphoid leukemia	0.17	0.24	0.45	0.45	0.48	0.42	0.34	0.18	0.29	0.34		
Myeloid leukemia	1.20	1.16	0.84	0.73	0.60	0.53	0.44	0.36	0.43	0.47		
Lymphoma	0.40	0.46	0.49	0.41	0.38	0.30	0.27	0.58	0.54	0.59		
Hodgkin's lymphoma	0.05	0.06	0.06	0.03	0.02	0.03	0.03	0.25	0.22	0.24		
Non-Hodgkin's lymphoma	0.35	0.39	0.44	0.39	0.35	0.27	0.23	0.33	0.32	0.35		

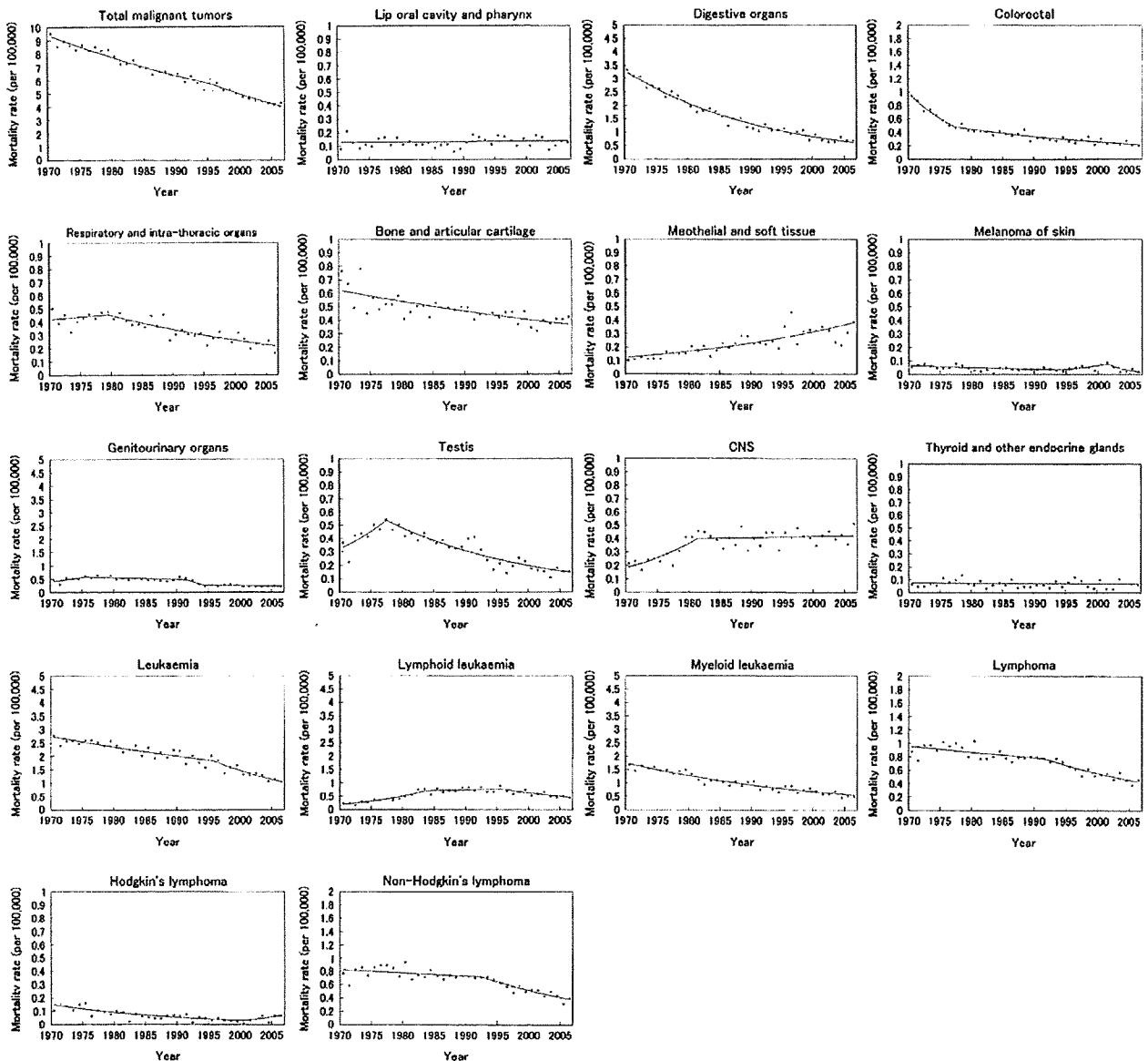


Figure 1. Trends on age-adjusted mortality for cancer among adolescents and young adults aged 15–29 years, Males, Japan, 1970–2006.

malignant neoplasm of lymphoid, hematopoietic and related tissue

Death rate from leukemia during 2000–2006 was 1.23 (per 100 000) for males and 0.86 (per 100 000) for females. Mortality showed continued improvement over time for both sexes. For lymphoma, rate among young people aged 15–29 years was 0.49 (per 100 000) in males and 0.27 (per 100 000) in females during 2000–2006. Significant decline was observed in both sexes (by 3.9% per year in males and 2.8% per year in females in recent decade).

Mortality rates varied among prefectures in Japan. A map of SMR by gender is shown in Figure 3. The SMR was significantly highest among AYAs aged 15–29 years in Hokkaido, Iwate, Akita, Fukushima, Niigata and Miyazaki prefectures for males and Akita, Fukushima, Tochigi, Kochi and Miyazaki prefectures for females.

discussion

This study has presented detailed analysis on the trends of cancer mortality in AYAs aged 15–29 years in Japan. There were 60 959 adolescents and young adults who died from cancer during 1970–2006. Approximately 900 deaths were attributed to cancer in AYAs aged 15–29 years in 2006, which is two times more common than mortality during the first 15 years of life.

Mortality rates decreased during the study period in both sexes. It is unlikely that the observed time trends in the mortality rate are due to variations in the completeness and accuracy of the population data, because the data we used were provided by official sources, which were founded on the population census. The AAPC was also reported in this study. The AAPC can be used to characterize a short segment based on a joinpoint model fit over a much longer series. This is

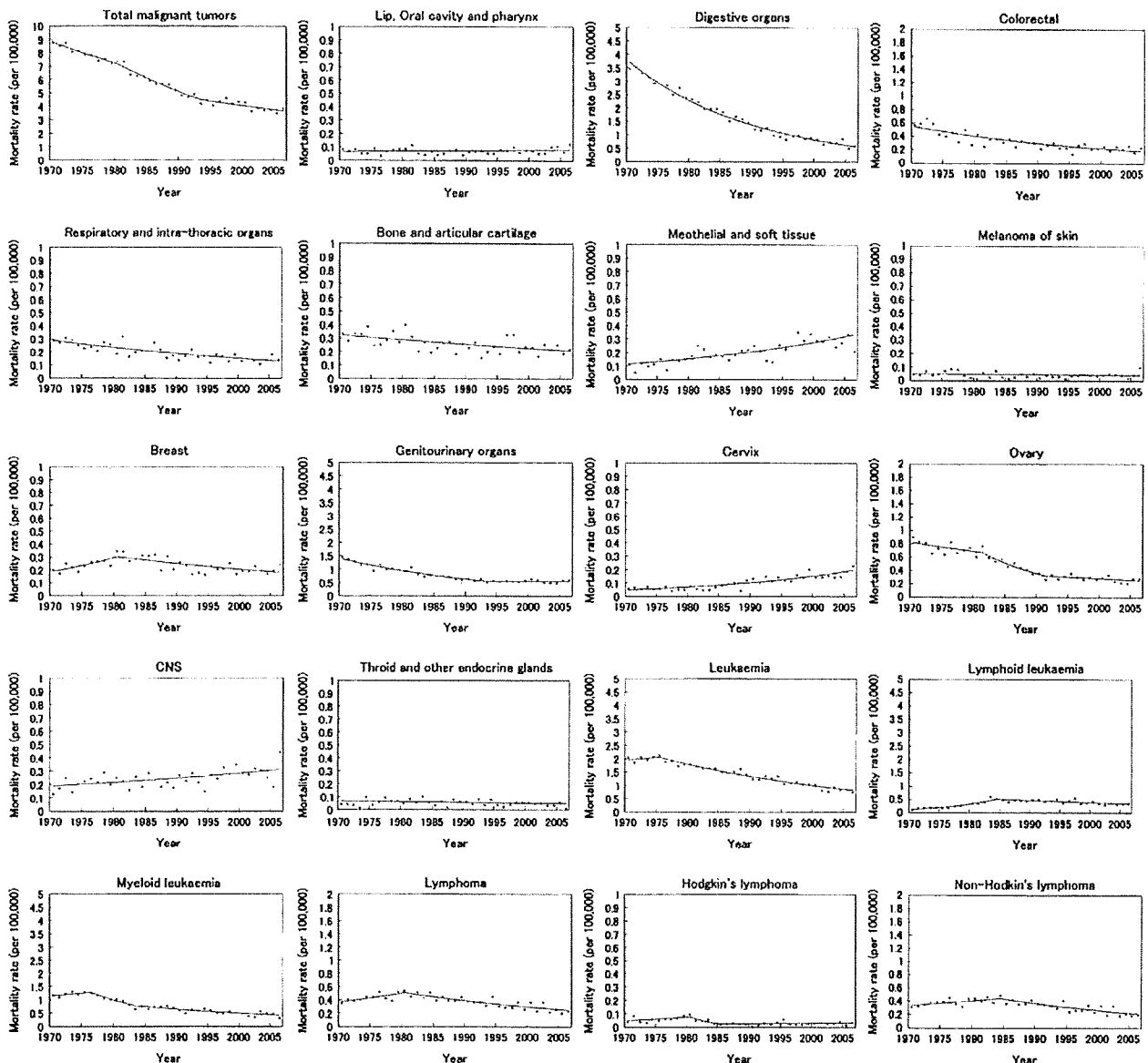


Figure 2. Trends on age-adjusted mortality for cancer among adolescents and young adults aged 15–29 years, Females, Japan, 1970–2006.

especially advantageous when data are sparse (e.g. a rare cancer or data from a small geographic area) [17]. According to trend analysis, marked mortality reductions occurred for cancer of digestive and respiratory organs, testicular cancer, leukemia and lymphoma. Similar decline trends were also observed in the United States, Canada and England and Wales in recent decade. These declines have been attributable to improving treatment for leukemia, lymphoma and testicular cancer.

Compared with the childhood cancers we reported previously [18], the reduction in the cancer mortality rate among AYAs aged 15–29 years has lagged behind the reduction in children. The AAPC in the last 10 years for pediatric cancer were -3.8% per year for boys and -1.9% per year for girls, while comparable declines for AYA population were -3.1% per year for males and -1.6% per years for females in the same period. Similar patterns have also been reported in the United

States. A recent monograph published by SEER revealed that cancer mortality rates among this population have mysteriously flattened, while those of children and older adults have steadily improved [19]. The different distribution of cancer type between children and young people might partly explain this lowered reduction in mortality rate among AYA population. Furthermore, survival studies focused on AYAs have also found that some cancers common in adolescents, such as acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, rhabdomyosarcoma, osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma, are associated with lower 5-year disease-free survival rates in adolescents and young people [12], likely contributing to this deficit in mortality reduction between young adults and children. A report from the United States also attributes this discrepancy in part to the widespread gap in clinical trial participants and health-care insurance coverage between

Table 2. Joinpoint analysis for all cancer combined and selected diagnostic group of cancers at ages 15-29 years in Japan, 1970-2006

Tumor	Japan		Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4		AARC		United States		English and Wales	
	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Japan	Canada	United States	English and Wales		
Male																
Total malignant tumors	1970-1995	-1.9*	1995-2006	-3.1*							-3.1*	-2.2*	-1.7*	-2.2*		
Lip, oral cavity and pharynx	1970-2006	0.2									0.2	-1.0	-1.0*	0.4		
Digestive organs	1970-2006	-4.5*									-4.5*	-2.9*	-0.9*	-2.0*		
Colorectal	1970-1977	-9.2*	1977-2006	-2.6*							-2.6*	7.5	-0.4	-0.7		
Respiratory and intrathoracic organs	1970-1979	0.9	1979-2006	-2.7*							-2.7*	-1.9*	-2.5*	-5.5*		
Bone and articular cartilage	1970-2006	-1.4*									-1.4*	-1.6*	1.0*	-0.7*		
Meothelial and soft tissue	1970-2006	3.2*									3.2*	-1.7	0.1	1.0*		
Melanoma of skin	1970-1994	-2.5*	1994-2001	11.9	2001-2006	-23.8*					-9.6	-1.5*	-3.2*	-0.1		
Genitourinary organs	1970-1975	7.0	1975-1991	-1.2	1991-1994	-17.2	1994-2006	-1.4			-1.4	-3.9*	-2.3*	-5.5*		
Testis	1970-1977	7.1*	1977-2006	-4.3*							-4.3*	-4.7*	-2.3*	-6.5*		
Central nervous system	1970-1981	7.1*	1981-2006	0.2							0.2	-1.3*	-0.9*	-1.4*		
Thyroid and other endocrine glands	1970-2006	-0.1									-0.1	0.7	-1.9*	0.4		
Leukemia	1970-1995	-1.5*	1995-2006	-5.0*							-5.0*	-2.7*	-1.6*	-3.3*		
Lymphoid leukemia	1970-1983	9.8*	1983-1995	0.8	1995-2006	-4.6*					-4.6*	-1.7*	-0.7*	-3.7*		
Myeloid leukemia	1970-2006	-3.1*									-3.1*	-2.6*	-3.5*	-2.6*		
Lymphoma	1970-1991	-1.0*	1991-2006	-3.9*							-3.9*	-2.8*	-4.8*	-3.3*		
Hodgkin's lymphoma	1970-2000	-5.0*	2000-2006	14.0							7.3	-4.2*	-4.5*	-5.2*		
Non-Hodgkin's lymphoma	1970-1992	-0.6	1992-2006	-4.4*							-4.4*	-1.1*	-4.7*	-1.5*		
Female																
Total malignant tumors	1970-1980	-2.0*	1980-1993	-3.5*	1993-2006	-1.6*					-1.6*	-1.7*	-2.1*	-1.6*		
Lip, oral cavity and pharynx	1970-2006	0.5									0.5	-0.1	-0.4	-1.3		
Digestive organs	1970-2006	-5.0*									-5.0*	-1.6*	-0.6*	-1.6*		
Colorectal	1970-2006	-3.0*									-3.0*	-3.2*	-1.3*	-1.2*		
Respiratory and intrathoracic organs	1970-2006	-2.1*									-2.1*	-2.1*	-2.4*	1.6		
Bone and articular cartilage	1970-2006	-1.2*									-1.2*	-0.7	0.8	-0.6		
Meothelial and soft tissue	1970-2006	3.0*									3.0*	1.3	-0.1	-2.6		
Melanoma of skin	1970-2006	-0.6									-0.6	-2.7*	-2.9*	-1.4*		
Breast	1970-1980	4.7*	1980-2006	-1.9*							-1.9*	-2.4*	-4.6*	-1.6*		
Genitourinary organs	1970-1993	-3.9*	1993-2006	0.1							0.1	-2.2*	-1.6*	-3.8*		
Cervix	1970-2006	4.0*									4.0*	-1.1*	-1.2*	-4.5*		
Ovary	1970-1981	-1.8*	1981-1991	-7.0*	1991-2006	-1.6					-1.6	-2.7*	0.7	-3.0*		
Central nervous system	1970-2006	1.4*									1.4*	-1.6*	-1.1*	-1.5*		
Thyroid and other endocrine glands	1970-2006	-0.9									-0.9	0.6	-1.3*	-0.1		
Leukemia	1970-1975	1.0	1975-2006	-2.9*							-2.9*	-2.3*	-1.7*	-1.9*		
Lymphoid leukemia	1970-1984	10.7*	1984-2006	-1.9*							-1.9*	-6.2*	-0.8*	-0.3		

Table 2. (Continued)

Tumor	Japan		Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4		AAPC*			
	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Japan 1997-2006	United States 1996-2005	Canada 1995-2004	English and Wales 1996-2005
Myeloid leukemia	1970-1976	1.7	1976-1983	-7.0*	1983-2006	-2.6*					-2.6*	-2.3*	-2.1*	-2.4*
Lymphoma	1970-1980	3.2*	1980-2006	-2.8*							-2.8*	-1.3*	-1.6*	-2.4*
Hodgkin's lymphoma	1970-1980	5.2	1980-1985	-19.9	1985-2006	1.3					1.3	-3.2*	-1.7*	-3.6*
Non-Hodgkin's lymphoma	1970-1984	1.9*	1984-2006	-3.3*							-3.3*	-5.0*	-0.1	-1.0*

*Last 10 observations.

*P < 0.05.

APC, annual percent change; AAPC, average annual percent change.

pediatric and young adults [20]. The proportion of Japanese teenagers with cancer who are included in national and international clinical trials and studies is still unknown. Further studies focused on health-care services and survival outcome among adolescents and young adults in Japan need to be conducted.

There was no decline in mortality from CNS tumors among AYAs in Japan. This implied an unfavorable trend in the incidence of CNS tumors in these populations, although improved diagnosis and certification could not be completely ruled out as contributing factors. The etiology of CNS tumors is complicated and remains largely unknown. Environmental factors are suggested to have a relationship with brain tumors. Increased incidences among children based on local population-based cancer registry data in Japan have been reported previously [21]. Investigations of the incidence of CNS tumors among adolescents and young people are necessary.

The increase in mortality from cervical cancer in AYAs suggests an increased incidence in these populations. This hypothesis can be proved by data from 11 regional population-based cancer registries in Japan [22]. The incidence rate increased from 0.7 (per 100 000) in 1975-1979 to 2.1 (per 100 000) in 2000-2002 among the AYA population aged 15-29 years. The reason for this increase trend among young women is complicated. Some research has attributed it to changes in sexual habits, oral contraceptive use, tobacco smoking, sexually transmitted diseases (papillomavirus) and the extension and distribution of screening among adolescents and young women. The cervical cancer-screening program in Japan was only offered to women aged >30 until 2004, and the coverage rate fell behind that of other developed countries. According to the Organization for Economic Co-operation and Development health data 2008, the coverage of cervical cancer screening was 23% among Japanese women aged 20-69 years, compared with 83.5% in the United States, and 72.4% in Germany [23].

Although Levi et al. [24] reported mortality trends in AYAs aged 15-24 years in Europe, including Japan for comparison previously, they primarily mentioned about seven diagnostic groups (bone sarcoma, soft tissue sarcoma, vary, testis, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease and leukemia) and only presented data up to 1998. Our report provides updated mortality rates and reliable time trend analysis for AYAs aged 15-29 years in Japan. Trends of mortality from cancer in Japan were generally comparable with other developed countries, but different patterns among countries have been found in this study. For example, the mortality rate from CNS tumors has decreased in the United States, Canada and UK in recent decades; however, no evidence of decline was found in Japan. Unfavorable mortality trends from cervical cancer in young Japanese women throughout the period were not observed in the United States, Canada and UK. Differences in the distribution of the histology pattern among different countries might play a role. Meanwhile, as mentioned above, the lag time in intervention in Japan might contribute to unfavorable trends in cancer mortality.

There are some limitations of this study. The low number of deaths from rare cancers may have biased the result. Some

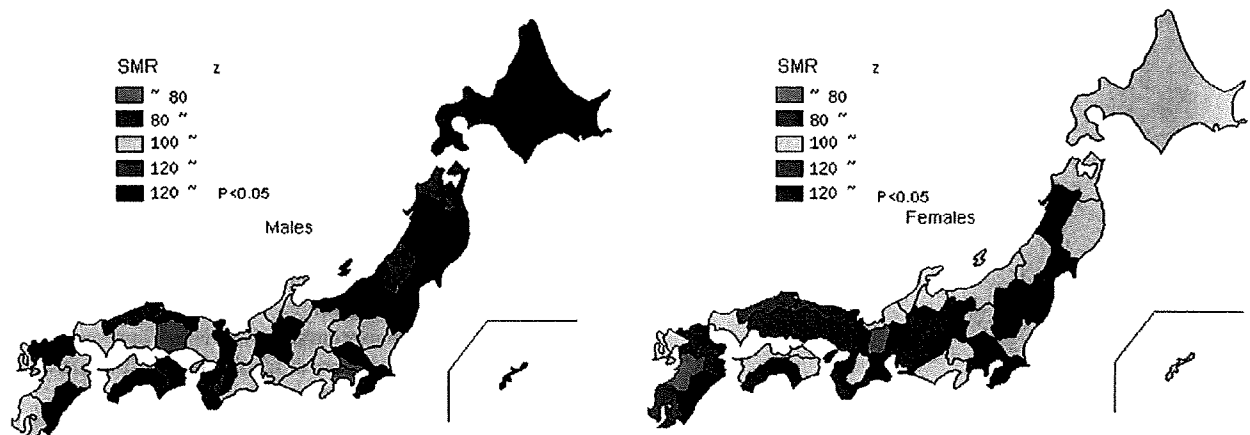


Figure 3. Standardized mortality ratios for cancer among adolescents and young adults aged 15–29 years in Japan, 2000–2006 by prefecture.

stable trends in the present study, such as mortality in thyroid cancer and Hodgkin's lymphoma, are more difficult to explain because of the small absolute number and substantial random variation. On the other hand, mortality rates are not a good substitute for incidence, because treatment for cancers has improved rapidly over time, and survival varies between age groups and populations. Furthermore, deaths occurring in adolescents and young adults relate to cancer diagnosed several years earlier, at younger ages.

Despite these limitations, this report is the first national large-scale study on mortality trends among individuals aged 15–29 years in Japan, which covered 100% AYA deaths from cancer. Moreover, there is no national-level cancer registry system in Japan. Against this background, the analysis of mortality trends over several decades remains an important method to provide additional insight into the cancer burden among AYA population. We believe that these analyses and observations will help to estimate care needs, to plan cancer prevention strategies and to provide reasonable health services for this group of patients.

conclusions

This report presents updated figures and trends in cancer mortality among adolescents and young adults aged 15–29 years in Japan and other developed countries. Mortality has improved for AYAs over the 37-year study period; however, the improvement lags behind that for children. The increased cervical cancer mortality presented here implies an increase in incidence among young Japanese women and draws attention to the need to strengthen 'cervical cancer screening in Japan'. We hope that this study will raise public awareness about cancer in this age group and provide the impetus for further research to improve the survival and quality of life of the young people in Japan.

funding

Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (H19-GANRINSHO-IPPAN-012).

acknowledgements

LY designed and carried out analyses and drafted the paper; DQ prepared data and created the figure and JF and N.S. edited the paper and commented on the interpretation of the results. All authors read and approved the final draft of the paper.

references

- Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006; 11: 590–601.
- Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 242–255.
- Bleyer WA. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 1–10.
- Bleyer A, Montello M, Budd T, Saxman S. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. *Cancer* 2005; 103: 1891–1897.
- Cancer Care Ontario: Cancer in Young Adults in Canada, Toronto, Canada, 2006. ISBN 0-921325-10-X (print), ISBN 0-921325-11-8 (pdf). <http://www.cancercare.on.ca> (8 August 2008, data last accessed).
- Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. *Br J Cancer* 2000; 83: 397–403.
- Stiller C. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 149–155.
- Magnanti BL, Dorak MT, Parker L et al. Sex-specific incidence and temporal trends in solid tumours in young people from Northern England, 1968–2005. *BMC Cancer* 2008; 8: 89.
- Wu X, Groves FD, McLaughlin CC et al. Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 309–320.
- Pearce MS, Parker L, Windebank KP et al. Cancer in adolescents and young adults aged 15–24 years: a report from the North of England young person's malignant disease registry, UK. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 687–693.
- McNally RJ, Pearce MS, Parker L. Space-time clustering analyses of testicular cancer amongst 15–24-year-olds in Northern England. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 139–144.
- Gatta G, Capocaccia R, De Angelis R et al. Cancer survival in European adolescents and young adults. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2600–2610.
- Wilkinson JR, Feltbower RG, Lewis IJ et al. Survival from adolescent cancer in Yorkshire, UK. *Eur J Cancer* 2001; 37: 903–911.

14. Stiller CA, Desandes E, Danon SE et al. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2006–2018.
15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335–351.
16. National Cancer Institute. <http://srab.cancer.gov/joinpoint/> (8 August 2008, date last accessed).
17. National Cancer Institute. <http://srab.cancer.gov/joinpoint/aapc.html> (8 August 2008, date last accessed).
18. Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. *Ann Oncol* 2008; 1–9. doi: 10.1093/annonc/mdn562.
19. Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults with Cancer. Report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, LIVESTRONG Young Adult Alliance. <http://planning.cancer.gov/pdf/prereports/2006AYAO.pdf> (8 August 2008, date last accessed).
20. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer* 2006; 107: 1645–1655.
21. Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Epidemiology of childhood brain tumors in Japan. *Int J Oncol* 1999; 15: 721–725.
22. Matsuda T, Marugame T, Kamo K et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 641–648.
23. OECD Health Data 2008. <http://www.ecosante.org/> (8 August 2008, date last accessed).
24. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality at age 15 to 24 years in Europe. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2611–2621.

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Epstein–Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan

Shouichi Ohga, MD,^{1,2*} Kazuko Kudo, MD,^{2,3} Eiichi Ishii, MD,^{2,4} Satoshi Honjo, MD,¹ Akira Morimoto, MD,^{2,5} Yuko Osugi, MD,⁶ Akihisa Sawada, MD,⁷ Masami Inoue, MD,⁷ Ken Tabuchi, MD,⁸ Nobuhiro Suzuki, MD,^{2,9} Yasushi Ishida, MD,^{2,10} Shinsaku Imashuku, MD,² Shunichi Kato, MD,^{2,11} and Toshiro Hara, MD¹

Background. Post-transplant outcomes of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) patients were analyzed in Japan where Epstein–Barr virus (EBV)-associated severe forms are problematic. **Methods.** Fifty-seven patients (43 familial HLH [12 FHL2, 11 FHL3, 20 undefined], 14 EBV-HLH) who underwent stem cell transplantation (SCT) between 1995 and 2005 were enrolled based on the nationwide registration. **Results.** Fifty-seven patients underwent 61 SCTs, including 4 consecutive SCTs. SCTs were employed using allogeneic donors in 93% of cases (allo 53, twin 1, auto 3). Unrelated donor cord blood transplantation (UCBT) was employed in half of cases (21 FHL, 7 EBV-HLH). Reduced intensity conditioning was used in 26% of cases. The 10-year overall survival rates (median \pm SE%) were 65.0 \pm 7.9% in FHL and 85.7 \pm 9.4% in EBV-HLH patients, respectively. The survival of UCBT recipients

was >65% in both FHL and EBV-HLH patients. Three out of four patients were alive with successful engraftment after second UCBT. FHL patients showed a poorer outcome due to early treatment-related deaths (<100 days, seven patients) and a higher incidence of sequelae than EBV-HLH patients ($P = 0.02$). The risk of death for FHL patients having received an unrelated donor bone marrow transplant was marginally higher than that for a related donor SCT ($P = 0.05$) and that for UCBT ($P = 0.07$). **Conclusions.** EBV-HLH patients had a better prognosis after SCT than FHL patients. FHL patients showed either an equal or better outcome even after UCBT compared with the recent reports. UCB might therefore be acceptable as an alternate SCT source for HLH patients, although the optimal conditioning remains to be determined. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:299–306. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

Key words: central nervous system disease; Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; hematopoietic stem cell transplantation; reduced intensity conditioning; umbilical cord blood transplantation

INTRODUCTION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an immunohematologic emergency, characterized by fever, cytopenias, hepatosplenomegaly, hyperferritinemia, and disseminated intravascular coagulopathy (DIC) [1,2]. HLH comprises primary form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) and secondary form occurring in association with infections, malignancies, and rheumatic diseases. FHL has currently been classified into FHL1 linked to chromosome 9, FHL2 with *PRF1* mutation, FHL3 with

UNC13D mutation, and FHL4 with *STX11* mutation, although more than half of patients have no mutations of these genes [1]. HLH could also be a presenting symptom in patients with the other inherited disorders including X-linked lymphoproliferative disease (XLP), Griscelli syndrome, Hermansky–Pudlak syndrome, Chediak–Higashi syndrome and primary immunodeficiency diseases. HLH accounts for the common basis of hypercytokinemia arising from excessive immune activation, in which activated lymphocytes and hemophagocytosing-macrophages without malignant morphology infiltrate into systemic organs, including the bone

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Abbreviations: BM, bone marrow; BMT, bone marrow transplantation; CB, cord blood; CBT, cord blood transplantation; CNS, central nervous system; CT, computed tomography; EBV-HLH, Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; EEG, electroencephalography; FHL, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; PB, peripheral blood; SCT, hematopoietic stem cell transplantation; MRI, magnetic resonance imaging; OS, overall survival; SCT, hematopoietic stem cell transplantation; TRM, treatment-related mortality; RIC, reduced intensity conditioning; VOD, venoocclusive disease; XLP, X-linked lymphoproliferative disease/syndrome.

¹Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ²The HLH/LCH and SCT Committees in the Japanese Society of Pediatric Hematology, Tokyo, Japan; ³Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan; ⁵Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan;

⁶Division of Pediatrics, Osaka Municipal Medical Center, Osaka, Japan; ⁷Department of Hematology/Oncology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan; ⁸Division of Hematology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan; ⁹Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan; ¹⁰Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ¹¹Department of Cell transplantation and Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan

Grant sponsor: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; Grant number: 19591255; Grant sponsor: HLH/LCH Committee in the Japanese Society of Pediatric Hematology.

*Correspondence to: Shouichi Ohga, Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.
E-mail: ohgas@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp

Received 12 May 2009; Accepted 31 August 2009