

percentage change between the period-specific parameters estimated by the full model and the model excluding stage. The approach was applied for the 'cure' Weibull parameters. All statistical analyses were performed using the standard statistical package Stata [14].

3. Results

Table 1 shows the main characteristics of the study subjects. Proportion of men slightly increased since 1975, to represent more

than two third of the patients in 1996–2000. The patients also were diagnosed at older ages in the most recent periods while the distribution of stage at diagnosis shifted dramatically to earlier stage.

'Cure' fraction increased in absolute term by more than 20% since 1975 for all age groups, overall from 34% to 56% in men, from 27% to 50% in women (Table 2), with a constant, clear advantage for men. By contrast, no such improvement was observed for the median survival time for 'uncured', stabilised around 8 months for 25 years. In 1996–2000, around 65% of less than 60 year-old men

Table 2
Trends in 'cure' fraction (%) and median survival time for 'uncured' patients (month), stomach cancer, Osaka (Japan), 1975–2000.

	Men					Women						
	'Cure' fraction (%)		Median survival time for 'uncured' patients (month)			'Cure' fraction (%)		Median survival time for 'uncured' patients (month)				
	95% CI		95% CI			95% CI		95% CI				
Total												
Period of diagnosis												
1975–1980	34.0	32.7	35.3	7.5	7.2	7.8	27.2	25.8	28.7	7.5	7.2	7.9
1981–1985	43.0	41.8	44.3	8.3	7.9	8.7	38.5	36.9	40.1	8.5	8.1	9.0
1986–1990	49.1	47.9	50.3	8.9	8.5	9.2	45.2	43.6	46.8	10.0	9.5	10.6
1991–1995	52.6	51.4	53.9	8.4	8.1	8.8	48.4	46.8	50.0	7.9	7.4	8.3
1996–2000	55.9	54.7	57.0	8.4	8.1	8.8	49.7	48.0	51.3	7.6	7.2	8.0
By age												
<i>15–39 years old</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	40.4	37.7	43.2	9.2	8.3	10.2	27.3	25.0	29.7	9.2	8.4	10.0
1981–1985	50.1	47.3	53.0	10.3	9.3	11.4	39.2	36.5	42.0	10.6	9.7	11.6
1986–1990	56.2	53.4	59.1	11.1	10.0	12.3	46.5	43.6	49.4	12.6	11.6	13.8
1991–1995	60.5	57.7	63.3	10.9	9.8	12.1	50.2	47.2	53.2	10.4	9.5	11.4
1996–2000	64.5	61.8	67.2	10.6	9.6	11.7	52.6	49.5	55.6	10.0	9.1	11.0
<i>40–59 years old</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	40.2	38.7	41.8	9.0	8.6	9.5	31.8	30.0	33.6	9.0	8.5	9.6
1981–1985	49.9	48.4	51.4	10.1	9.6	10.6	44.4	42.5	46.3	10.4	9.8	11.0
1986–1990	56.0	54.6	57.4	10.8	10.3	11.4	51.9	50.0	53.7	12.3	11.6	13.1
1991–1995	60.3	58.9	61.6	10.6	10.1	11.2	55.6	53.7	57.4	10.2	9.5	10.9
1996–2000	64.3	63.0	65.6	10.4	9.9	10.9	57.9	56.0	59.8	9.8	9.2	10.5
<i>60–74 years old</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	31.5	30.2	32.9	7.4	7.0	7.7	27.6	25.9	29.3	7.5	7.1	8.0
1981–1985	40.6	39.1	42.0	8.3	7.9	8.7	39.5	37.7	41.4	8.7	8.2	9.2
1986–1990	46.6	45.2	48.0	8.9	8.5	9.3	46.8	44.9	48.7	10.3	9.7	11.0
1991–1995	51.0	49.6	52.4	8.7	8.3	9.1	50.6	48.7	52.5	8.5	8.0	9.1
1996–2000	55.3	54.0	56.6	8.6	8.2	9.0	52.9	51.0	54.8	8.3	7.8	8.8
<i>75–99 years old</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	20.7	19.3	22.2	4.7	4.4	5.0	16.5	15.1	18.0	4.4	4.2	4.8
1981–1985	27.9	26.3	29.6	5.4	5.0	5.7	25.3	23.5	27.2	5.1	4.8	5.5
1986–1990	33.1	31.3	34.9	5.8	5.5	6.2	31.3	29.3	33.4	6.2	5.8	6.6
1991–1995	37.1	35.3	39.0	5.6	5.2	5.9	34.6	32.6	36.7	5.1	4.8	5.5
1996–2000	41.2	39.3	43.1	5.8	5.4	6.1	36.8	34.7	39.0	5.0	4.7	5.4
By stage												
<i>Localised</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	80.6	78.7	82.3	14.8	12.6	17.3	74.1	71.4	76.6	12.6	10.8	14.6
1981–1985	86.0	84.5	87.3	16.6	14.2	19.4	85.0	83.3	86.6	14.8	12.8	17.2
1986–1990	87.4	86.1	88.6	17.1	14.7	19.9	86.5	85.0	87.9	17.1	14.8	19.8
1991–1995	87.4	86.2	88.6	16.6	14.2	19.5	86.2	84.7	87.6	13.4	11.5	15.5
1996–2000	89.5	88.5	90.4	16.7	14.4	19.3	87.5	86.0	88.8	13.0	11.3	15.1
<i>Regional</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	20.4	19.0	21.9	10.1	9.7	10.6	15.9	14.5	17.5	10.1	9.6	10.7
1981–1985	27.5	26.0	29.1	11.3	10.8	11.8	27.4	25.5	29.4	11.7	11.1	12.3
1986–1990	30.0	28.4	31.7	11.7	11.3	12.2	29.9	27.8	32.0	13.2	12.6	13.9
1991–1995	30.1	28.4	31.8	11.3	10.9	11.8	29.3	27.3	31.5	10.7	10.2	11.3
1996–2000	34.5	32.8	36.2	11.6	11.1	12.0	31.6	29.4	33.9	10.6	10.0	11.2
<i>Distant</i>												
Period of diagnosis												
1975–1980	1.4	1.1	1.7	4.5	4.3	4.7	1.0	0.8	1.3	4.6	4.3	4.8
1981–1985	2.0	1.7	2.4	5.2	4.9	5.4	1.9	1.5	2.5	5.3	5.0	5.6
1986–1990	2.3	1.9	2.7	5.5	5.3	5.8	2.2	1.7	2.8	6.2	5.8	6.5
1991–1995	2.3	1.9	2.7	5.2	5.0	5.5	2.1	1.7	2.7	5.0	4.7	5.3
1996–2000	2.8	2.3	3.3	5.6	5.4	5.8	2.4	1.8	3.0	5.0	4.7	5.3

Table 3

Effect of age and stage at diagnosis on trends in 'cure' fraction since 1975–80, stomach cancer, Osaka (Japan).

Period of diagnosis	Age	Stage
Men	1975–1980	–
	1981–1985	–3%
	1986–1990	–4%
	1991–1995	–12%
	1996–2000	–13%
Women	1975–1980	–
	1981–1985	–1%
	1986–1990	–5%
	1991–1995	–10%
	1996–2000	–13%

and 55% less than 74 year-old women patients, respectively, were predicted to be 'cured'. 'Cure fraction' then decreased for older groups of patients. Almost 90% and 35% of the patients diagnosed in 1996–2000 with a localised or regional tumour, respectively, were predicted to be 'cured'. Most of the improvement in 'cure' fraction for localised tumours was observed in the early eighties while, for regional tumours, 'cure' fraction rose steadily over the entire period. Mean survival time for 'uncured' patients hardly changed for both tumour stage categories (shorter than 18 or 12 months, respectively). For distant tumours, 'cure' fraction remained lower than 3% while the median survival time for the vast majority of 'uncured' patients was still shorter than six months.

The proportions of increase in 'cure' fraction explained respectively by changes in age and tumour stage distributions were estimated by a multivariable modelling approach (Table 3). Results for median survival time for 'uncured' patients are not presented since it barely moved, age had little impact for both sexes, but, as stomach cancer population aged, improvement in 'cure' fraction was under-estimated by up to 13%. Stage adjustment explained up to about 40% of the increased 'cure' fraction in men, but little in women.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first report of long-term trends in 'cure' from stomach cancer using population-based cancer registry data in Japan. Furthermore, the use of multiple imputation approach for handling missing data enabled us to investigate the role of tumour stage on the 'cure' parameters trends. About 56% of men and 50% of women diagnosed with stomach cancer in 1996–2000 were estimated 'cured' in Osaka Prefecture, Japan, corresponding to a 22% overall absolute increase in 'cure' fraction in two decades. On the other hand, the median survival time for 'uncured' patients hardly changed at around 8 months. This dramatic increase in 'cure' fraction is quite remarkable considering the ageing stomach cancer patients, their mean age at diagnosis going from 60 years in 1975–80 to 65 years in 1996–2000, and the lower survival among the elderly. After adjusting for age and accounting for differences in background mortality by age, up to 13% of the increase in 'cure' fraction was hidden by this ageing. Such improvement could however be the sole result of stage shifting. Both widespread screening and dedicated early detection increased the proportion of localised tumours from 27% to 47%, with a similar inverse shift in the proportion of regional tumours and an unchanged proportion of distant tumours (Table 1). As a consequence, increasing proportion of so-called over-diagnosed cases (i.e. cases whose cancer is unlikely to be clinically symptomatic and lethal during their lifetime), as reported for prostate and breast cancers [15,16], could explain the rise on 'cure' fraction. However, the participation rate to stomach cancer screening has remained around 20% of the eligible population in Japan or in Osaka during the study period [17,18]. Furthermore, the

(non age-adjusted) 'cure' fraction moderately increased for localised tumours. Intensification of any over-diagnosis phenomenon seems therefore unlikely.

Although role of early diagnosis is unquestionable, stage distribution shifting however never explained more than 40% in men and 13% in women of the overall increase in 'cure' fraction, i.e. most of this increase remains unexplained. Improvement in the management of the patients, with more accurate staging and then more adequate treatment, may have played an important role. Proportion of curative resection among patients rose from 60% in the late 1970s to up to 80% in the late 1990s. Diagnostic procedures also changed dramatically, use of endoscope increasing from 56% to 90% through the study period. Most of the 'cure' fraction improvement occurred during the eighties, in particular among the women. Although D2 dissection has been operated as a standard surgery for the advanced stomach cancer cases in Japan, its role on increase in 'cure' fraction could not be evaluated because of lack of detailed individual clinical data. The none-improvement in median survival time for 'uncured' patients is reasonable given the absence of randomised study which has demonstrated any survival benefit of chemotherapy or radiotherapy during study period. Similarly, the constantly poor prognosis of metastatic stage patients can be explained by the lack of new effective treatment.

In the late nineties, proportions of the patients 'cured' from stomach cancer were below 30% both in European countries [8] and in the US [9], compared to 50% or more in both sexes in Osaka. In Osaka, around 40% of the stomach cancer patients were diagnosed with localised tumours and around 20% with distant metastatic tumours since the mid eighties (see Table 1). The comparable figures were 20% in Slovenia and the USA for localised tumours [19] and between 20 and 24% in Netherlands (Stage I) [20] and 13 and 20% in some European countries (T1/T3, N0, M0) [21]. That advantage found in Japan over Western countries could be due to higher proportions in young patients and in non-cardia tumours, both factors of good prognosis [22]. However, Japan has also witnessed the worldwide decrease in stomach cancer incidence observed for decades, a decrease which involves mostly the non-cardia tumours [23]. Such trends could not be examined directly on our data because of non-specific sub-site for more than 60% of the records. However, according to the results from cancer registry in Hiroshima city, which systematically collect subsite data, incidence in non-cardia tumours (C16.0: upper stomach cancer) started to decrease during the 80s in Japan [24].

It has also been suggested differences in pathological definition of stomach tumours with some tumours not considered as invasive by European pathologists [25]. Interpretation of these results was controversial [26,27] and discrepancies could result from under-diagnosed tumours in Europe rather than over-diagnosed in Japan [28]. There is also evidence that early gastric tumours progressed to advanced cancers and to death from gastric cancer in a long natural history [29].

The advantage of men in proportion 'cured' was consistent with a previous study about sex difference in five-year relative survival [30], but contrasted with pattern found in Europe [31]. In Japan, men are likely to be diagnosed earlier, because of more opportunistic screening than women within their workplace. The effect of age and stage on the trends in 'cure' fractions were similar with previously estimated trends in five-year relative survival in Osaka, Japan [2].

Patients with missing information on tumour stage were more likely old and diagnosed in the late seventies, and they had slightly lower survival than the comparable subjects. On average, the distribution of imputed stage was skewed to more advanced stages (Table 1). Analysis based on complete cases tended to provide 0.1–3.9% higher 'cure' fractions and 0.1–1.0% larger increase in 'cure' over time than when based on completed cases. However, both the

overall picture of the results and their interpretation remain unchanged. Further investigations were limited by the paucity of clinical information of good quality available in the population-based cancer registry data over the whole study period. Using multivariable 'cure' model enabled us to estimate the respective role of age and stage at diagnosis on trends in 'cure' parameters. In addition, by contrast to five-year survival, the estimation of 'cure' fraction is not affected by lead-time bias.

In conclusion, despite ageing of the patients and decreasing incidence in non-cardia tumours, 'cure' fraction dramatically rose since 1975–80 and reached 56% and 50% among men and women, respectively, in 1996–2000. Improved management of the stomach cancer patients is likely to explain most of this enhancement, with earlier diagnosis due to screening organised and provided by local government and workplace, more accurate staging and appropriate treatment, more radical surgical procedures, and at least part of the persisting survival advantage seen in Japan over Western countries. Such results, from a leading country for the management of stomach cancer, could help improving stomach cancer control policy first in the regions with high or intermediate levels of stomach cancer incidence, but also in those with low incidence. Nevertheless, almost half of the patients remained 'uncured', most of them dying within less than a year after diagnosis, a parameter unchanged for 25 years. Collecting more detailed population-based clinical data on diagnosis and treatment should be prioritised, using linkage with clinical database.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgements

This study was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (20-2) and Grant-in-Aid for Research Activity Start-up (10020027). BR was supported by Cancer Research UK (Collaborator Bursary C1336/A12446) during his stay at the Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

References

- [1] Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(12):850–8.
- [2] Ito Y, Ohno Y, Rachet B, Coleman MP, Tsukuma H, Oshima A. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(6):452–8.
- [3] Boag J. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *J Royal Stat Soc Ser B Methodological* 1949;11(1):15–53.
- [4] De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, Soderman B, Verdecchia A. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999;18(4):441–54.
- [5] Verdecchia A, De Angelis R, Capocaccia R, Sant M, Micheli A, Gatta G, et al. The cure for colon cancer: results from the EURO-CARE study. *Int J Cancer* 1998;77(3):322–9.
- [6] Lambert PC. Modeling of the cure fraction in survival studies. *Stata J* 2007;7(3):351–75.
- [7] Lambert PC, Thompson JR, Weston CL, Dickman PW. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics* 2007;8(3):576–94.
- [8] Francisci S, Capocaccia R, Grande E, Santaquilani M, Simonetti A, Allemani C, et al. The cure of cancer: a European perspective. *Eur J Cancer* 2009;45(6):1067–79.
- [9] Tai P, Yu E, Cserni G, Vlastos G, Royce M, Kunkler I, et al. Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. *BMC Cancer* 2005;5:48.
- [10] Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: John Wiley & Sons, 1987.
- [11] Lambert PC, Dickman PW, Osterlund P, Andersson T, Sankila R, Glimelius B. Temporal trends in the proportion cured for cancer of the colon and rectum: a population-based study using data from the Finnish Cancer Registry. *Int J Cancer* 2007;121(9):2052–9.
- [12] Woods LM, Rachet B, Lambert PC, Coleman MP. 'Cure' from breast cancer among two populations of women followed for 23 years after diagnosis. *Ann Oncol* 2009;20(8):1331–6.
- [13] National Cancer Centre. Abridged life tables in Japan for 1962–2008; 2009.
- [14] StataCorp. Stata statistical software: release 11. College Station, TX: StataCorp LP, 2009.
- [15] Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302(15):1685–92.
- [16] Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl Cancer Inst* 2009;djp278.
- [17] Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(4):259–67.
- [18] Ministry of Health, Labour and Welfare. Comprehensive survey of living conditions of the people on health and welfare (H.16); 2004.
- [19] Lambert R, Guilloux A, Oshima A, Pompe-Kirn V, Bray F, Parkin M, et al. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int J Cancer* 2002;97(6):811–8.
- [20] Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Breninkmeijer SJ, Lips DJ, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1101–10.
- [21] Bouvier AM, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Damhuis R, Willem Coebergh J, et al. What reasons lie behind long-term survival differences for gastric cancer within Europe? *Eur J Cancer* 2010;46(6):1086–92.
- [22] Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, Bustamante-Teixeira MT, Ajiki W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003;39(11):1603–9.
- [23] Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009;125(3):666–73.
- [24] Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Kodama K. Trends in incidence of stomach cancer by subsite in Hiroshima city, Japan. *Proc Annu Meet Japanese Soc Publ Health* 2006;Supplement:611 [In Japanese].
- [25] Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997;349(9067):1725–9.
- [26] Rugge M, Cassaro M, Farinati F, Di Mario F. Diagnosis of gastric carcinoma in Japan and western countries. *Lancet* 1997;350(9075):448.
- [27] Stolte M. Diagnosis of gastric carcinoma in Japan and western countries. *Lancet* 1997;350(9075):448.
- [28] Sakamoto J, Yasue M. Do Japanese statistics on gastric carcinoma need to be revised? *Lancet* 1997;349(9067):1711–2.
- [29] Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000;47(5):618–21.
- [30] Sato N, Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Tsukuma H. Gender differences in stomach cancer survival in Osaka, Japan: analyses using relative survival model. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(10):690–4.
- [31] Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izarzugaza I, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO-CARE-4 data. *Eur J Cancer* 2009;45(6):1017–27.

Epidemiology Note

Trends in the Incidence of Primary Intracranial Tumors in Osaka, Japan

Etsuko Nomura*, Akiko Ioka and Hideaki Tsukuma

Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Japan

*For reprints and all correspondence: Etsuko Nomura, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, 3-3 Nakamichi 1-Chome, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan. E-mail: h-mituogi@kjc.biglobe.ne.jp

Received April 25, 2010; accepted October 12, 2010

We analyzed the trends in the age-standardized incidence rates of 10 460 cases of primary intracranial tumors diagnosed during 1975 and 2004, Osaka, Japan using the Joinpoint regression analysis. During the period 1975–2004, the age-standardized incidence rates of total intracranial tumors increased until 1987 at 3.1% per year and then decreased significantly at –1.8% per year. The time trends were different according to the age groups. In the age group 0–19, the rate did not exhibit substantial increase or decrease. In the age group 20–74, the rates increased significantly until 1988 and then leveled off until 1999 and finally decreased. Whereas in the age group 75 and over, the rates increased drastically until 1984 and then leveled off. During the recent 10 year period 1995–2004, the age-standardized incidence rates of meningioma decreased significantly, but those of glioblastoma did not.

Key words: brain tumor – trends in incidence – population-based cancer registry

INTRODUCTION

Intracranial tumors are not common in adult, although they have drawn wide attention because of the fear inspired by their organ and the accompanying generally poor prognosis. In children, it is the second most common malignancy (1), next to leukemia.

A number of reports (2–9) from North America and Europe indicated that the increasing trends in incidence rates were confined from the late 1970s to mid-1980s, coinciding with the introduction and widespread use of improved diagnostic methods. For recent time trends in the incidence, some papers reported continuous increasing (2), whereas others reported leveling off or decreasing (3–6).

We described trends in the incidence of intracranial tumors in Osaka, Japan using Osaka Cancer Registry's (OCR) data and examined the effect of wide spread use of computed tomography (CT) on these incidence rates and how they are progressing now. This study was done for all intracranial tumors, regardless of their behavior, since several intracranial tumors may have both benign and

malignant subtype entities, or progress from benign to malignant.

PATIENTS AND METHODS

We used data from the OCR, which is a population-based cancer registry started in 1962 that covers Osaka prefecture, with a population of 8.8 millions (2005 census). From the OCR database, we identified 10 465 newly reported cases of intracranial tumor (ICD Tenth Revision), meninges (C70.0–C70.9), brain (C71.0–C71.9), spinal cord, cranial nerves and other parts of the central nervous system (CNS) (C72.0–C72.9), as well as pituitary gland, craniopharyngeal duct and pineal gland (C75.1–C75.3) diagnosed from 1975 to 2004. Five cases were excluded from the analysis because of uncertain age at diagnosis. Incidence rates were age-adjusted with the World Standard Population. Histological group was categorized based on WHO Classification of Tumors of the Nervous System, Lyon, 2000 (10), although it was partly modified.

The histology was subcategorized as follows, with corresponding ICD-O (Third Edition) four-digit histology cords; Glioblastoma (9440–9442), Astrocytoma, total excluding glioblastoma (9384, 9400, 9401, 9410, 9411, 9420, 9421, 9424), Oligodendroglioma (9450, 9451), Ependymoma, total (9383, 9391–9394), Glioma NOS (9380), Embryonal tumors (9470–9474, 9490, 9500–9501, 9508), Nerve sheath (9540–9560, 9571), Meningioma (9530–9534, 9537–9539), Germ cell tumors (9064, 9070–9071, 9080, 9084–9085, 9100), Craniopharyngioma (9350), Pituitary (8140–8323), Unspecified (8000–8001) and Others. Of the tumors, 74.6% were classified as malignant (ICD-O, behavior codes: 3), while 21.3% were benign (behavior codes: 0), and the rest were uncertain (behavior codes: 1).

Joinpoint regression analysis software (version 3.3.1) was obtained from the web site of the Statistical Research Applications Branch of the National Cancer Institute, USA (11,12). We set the number of joints in each cancer trend to a minimum of 0 and maximum of 3 to find best fit model using permission test method and assumed constant variance and uncorrelated errors in the calculation. The independent variable was time, expressed as year of tumor diagnosis and coded as a continuous variable. Predictors were analyzed by age and histological group. Age group was coded as a categorical variable for the broad age groups of 0–19 years old (children and adolescents), 20–74 years old (adults) and 75 years old or more (the elderly).

To compare recent time trends according to age and histological subgroup, an average annual percent change (AAPC) with a 95% confidence interval (CI) was calculated by fitting

a linear term on the logarithmic scale to the trend in the age-standardized rates. An annual percent change (APC) was used to describe trends in the cancer incidence, and joinpoints were estimated where trends in the incidence changed significantly over the period.

RESULTS

The final data set included 10 460 (male 5183; female 5277) primary intracranial tumors diagnosed from 1975 to 2004 (1272 cases in 1975–1979, 1462 in 1980–1984, 1966 in 1985–1989, 1780 in 1990–1994, 2069 in 1995–1999 and 1911 in 2000–2004).

In Table 1, the histological classifications of primary intracranial tumors diagnosed in Osaka from 1995 to 2004 are illustrated according to sex and age at diagnosis. Proportion of unspecified histology was 40%. In the elderly 70% of the tumors were unspecified neoplasms. When histological unspecified neoplasm and pituitary tumors were excluded, most (33%) were glioblastoma and 24% were meningioma and 13% were astrocytoma. Embryonal and germ cell tumors occurred mainly in children and adolescents. Large sex difference in the incidence was observed for meningioma (sex ratio 3.0) and germ cell tumors (sex ratio 0.3).

The results of Joinpoint regression analysis for trends of all primary intracranial tumors from 1975 to 2004 are presented in Fig. 1 and Table 2 according to age groups and tumor characteristics. In all intracranial tumors, a joinpoint was estimated at 1987. The incidence rates increased

Table 1. Histological classification of primary intracranial tumors diagnosed in Osaka, 1995–2004

Histology	Total			Male <i>n</i>	Ratio F/M	Age at diagnosis (<i>n</i>)		
	<i>n</i>	<i>a</i> (%)	<i>b</i> (%)			0–19, <i>n</i> (%)	20–74, <i>n</i> (%)	75≤, <i>n</i> (%)
Glioblastoma	713	18	33	388	0.8	19 (5)	590 (22)	104 (11)
Astrocytoma, total	287	7	13	155	0.9	48 (12)	224 (8)	15 (2)
Oligodendroglioma, total	30	1	1	17	0.8	1 (0)	28 (1)	1 (0)
Ependimoma, total	46	1	2	24	0.9	25 (6)	20 (1)	1 (0)
Embryonal tumor	51	1	2	30	0.7	42 (11)	7 (0)	2 (0)
Glioma, NOS	159	4	7	88	0.8	42 (11)	91 (3)	26 (3)
Nerve sheath	114	3	5	46	1.5	7 (2)	101 (4)	6 (1)
Meningioma	513	13	24	127	3.0	11 (3)	409 (15)	93 (10)
Germ cell tumors	77	2	4	58	0.3	52 (13)	24(1)	1 (0)
Craniopharyngioma	57	1	3	25	1.3	18 (5)	36(1)	3 (0)
Others	111	3	5	65	0.7	29 (7)	69 (3)	13 (1)
Pituitary	249	6		100	1.5	12 (3)	221 (8)	16 (2)
Neoplasm, unspecified	1,573	40		747	1.1	85 (22)	845 (32)	643 (70)
Total	3,980	100		1,870	1.1	391 (100)	2665 (100)	924 (100)

a (%), % of all intracranial tumors; *b* (%), % of all intracranial tumors exclude neoplasm, unspecified and pituitary.

significantly until 1987 then decreased significantly (from 3.1 to -1.8% per year). In the 0-19 age group, the incidence rates did not exhibit substantial increase or decrease. In the 20-74 age group, joinpoints were estimated at 1988, 1993 and 1999: the incidence rate increased significantly until 1988 at 2.9% per year, decreased until 1993 at -5.7% per year, then increased again until 1999 at 3.0% per year, although the estimated APC from 1988 to 1999 was not statistically significant and finally decreased significantly at -10.4%. In those 75 years or older, a joinpoint was

estimated at 1984: the incidence rate increased significantly at 28.7% per year from 1975 to 1984, and then leveled off.

In the most recent decade from 1995 to 2004, the age-standardized incidence rates of all intracranial tumors decreased significantly by -1.8% per year (95% CI -2.6, -0.9). The rate of meningioma also decreased (AAPC -2.9%, 95% CI -5.1, -0.5), but the rates of glioblastoma was not observed substantially decreasing tendency (AAPC -1.3%, 95% CI -2.8, 0.2).

DISCUSSION

The time trends were different according to age group as showed Fig. 1. In the age group 0-19, the rate did not exhibit substantial increase or decrease. In the age group 20-74, the rates increased significantly until 1988 and then leveled off until 1999 and finally decreased. Although in the age group 75 and over, the rates increased drastically until 1984 and then leveled off.

A large part of the increase in the incidence until the mid-1980s seemed to be due to an improvement in diagnostics. CT for head was used for the first time in a university hospital in Tokyo, 1975 (13) and soon came to be used in a lot of hospitals. According to the reports every 3 year from Health and Welfare Statistics, the number of CT increased 107 in 1978, 138 in 1981, 254 in 1984, 372 in 1987 and 511 in 1990 in Osaka (14). This improvement in diagnostics especially had a large influence on the elderly. Some reports (3,7,8) showed the incidence of intracranial tumor increased steeply until the mid-1980s in elderly people. Helseth et al. (9) reported that the increase is due to changing attitudes to investigation of elderly people and Asplund et al. (15) showed the frequency CT scanning in elderly has increased.

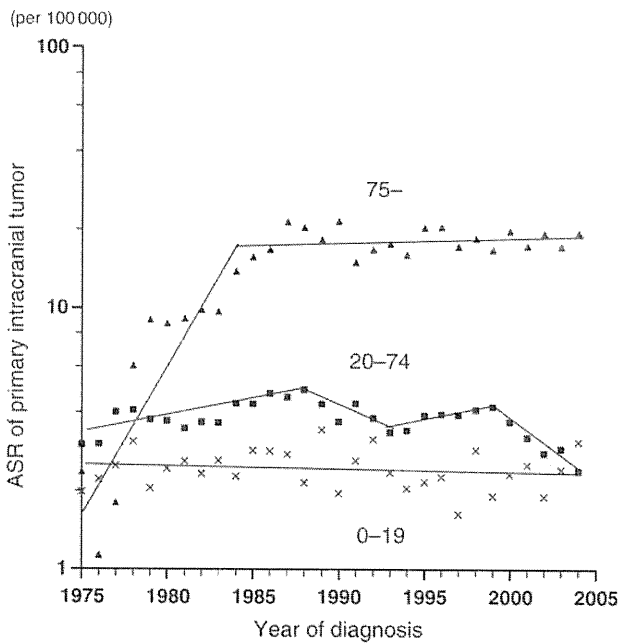


Figure 1. Trends in the age-standardized incidence rates by age groups.

Table 2. Trends in the incidence rates of primary intracranial tumors in Osaka, 1975-2004, Joinpoint regression analysis

Age/ Behavior	Number of cases	Joinpoint	Estimate	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC (%)	Lower CI	Upper CI
All tumors	10 460	1	1987	1	1975	1987	3.1 ^a	1.5	4.7
				2	1987	2004	-1.8 ^a	-2.6	-0.9
0-19	1584	0			1975	2004	-0.2	-0.9	0.6
20-74	7207	1	1988	1	1975	1988	2.9 ^a	1.5	4.2
				2	1988	1993	-5.7	-12.8	2.0
				3	1993	1999	3.0	-2.6	8.8
				4	1999	2004	-10.4 ^a	-15.2	-5.3
75-	1669	1	1984	1	1975	1984	28.7 ^a	19.8	38.4
				2	1984	2004	0.3	-1.8	2.5
Malignant	7807	1	1986	1	1975	1986	3.5 ^a	1.8	5.3
				2	1986	2004	-1.4 ^a	-2.2	-0.6

APC, Annual percent change.
^aAPC is significantly different from zero.

We found that the age-standardized incidence rates of all intracranial tumors decreased significantly by -1.8% per year during most recent decade (1995–2004). On the basis of the SEER, Legler et al. (3) and Deorah et al. (4) reported the incidence rates for total brain cancer have leveled off or decreased. Johannesen et al. (5) also reported a trend of leveling off in incidence using data from the Norwegian Cancer Registry from 1970 to 1999. Contrary to those reports Hoffman et al. (2) showed that the overall incidence rates for all brain/CNS tumors were modestly increasing using data compiled by the Central Brain Tumor Registry of the United States from six population-based state cancer registries from 1985 to 1999. It is necessary to clarify why these differences in the recent trend in the incidence were observed.

Before accepting the results, several limitations of this study should be considered. First, negative trends might be due to reporting delays from hospitals. AAPC was -1.7% in 1993–2002 whereas it was -1.8% in 1995–2004. Thus, effect of the reporting delay seemed to be small in our study. Secondary, our study was done for all intracranial tumors, regardless of their behavior. It is more likely there were the tumors diagnosed benign not to report. Proportion of benign tumor was around 20% during the study period. The percentage of cases registered by death certification only, which is often regarded as an index for the completeness, for brain and CNS (C70–C72), were 6% for male and 9% for female in 1988–1992 (16), 16% for male and 23% for female in 1993–1997 (17) and 7% for male and 11% for female in 1998–2002 (18) in Osaka. We consider that the change in the completeness influenced the trends, but it is unlikely to explain the observed trends by this factor.

In sum, the age-adjusted incidence rates of intracranial tumor in Osaka increased until the mid-1980s, especially among the elderly, with the improvement and the wide spread use of diagnostic procedures such as CT, and then recently decreased. Despite some possible limitations, this analysis contributed important information to the debate over trends in the intracranial tumor incidence rate.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Ajiki W, Hanai A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I. Incidence of childhood cancer in Osaka, 1971–1988: Reclassification of registered cases by birch's scheme using information on clinical diagnosis, histology and primary site. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:139–46.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States 1985–1999. *Neuro-oncology* 2006;8:27–37.
3. Legler JM, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS, et al. Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1382–90.
4. Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 2006;20:E1.
5. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999. *Neuroepidemiology* 2004;23:101–9.
6. Kaneko S, Nomura K, Yoshimura T, Yamaguchi N. Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan: estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973–1993. *J Neuro-oncolgy* 2002;60:61–9.
7. Modan B, Wagener DK, Feldman JJ, Rosenberg HM, Feinleib M. Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;135:1349–57.
8. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Ins* 1992;82:1621–24.
9. Helseth A. The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability. *J Neurosurg* 1995;83:999–1003.
10. Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Pathology. Genetics of Tumours of the Nervous System WHO*. Lyon: IARC 2000:6–7.
11. Kim HJ, Fay MP, Feuer FJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51.
12. National Cancer Institute. *Joinpoint Regression Program Ver. 3.3.1* (Website on the internet. Cited April 2008). Available from URL: <http://srab.cancer.gov/joinpoint/>.
13. Tsujioka K. History of X ray CT equipment—past, present, and future (in Japanese). *Jpn J Radiol Technol* 2002;58:67–71.
14. Survey of Medical Institution. *Iryo-Shisetu-Chousa, Seitai, in Japanese*. Ministry of Health, Labour and Welfare.
15. Asplund K, Rajakangas AM, Kuulasmaa K. Multinational comparison of diagnostic procedures and management of acute stroke: the WHO MONICA study. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:66–74.
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 143 1997;1198.
17. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 155 2002;758.
18. Curado MP, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heaneu M, Boyle P, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160 2007;871.

□研究論文

造血細胞移植後患児の認知機能と QOL の調査

新井 紀子^{*1} 加藤 寿宏^{*2} 足立 壮一^{*2} 松島 佳苗^{*1}

要旨：近年，小児がんの生存率は向上し晩期合併症の対応が注目されている．今回，6～16歳の造血幹細胞移植後患児14名に認知機能とQOLの調査を行った．対象は全身放射線照射が12～16 Gyの高線量照射群8名，0～3 Gyの低線量・非照射群6名に分け，認知機能評価は日本版WISC-III知能検査法と日本版DN-CASを，QOL評価はPedsQLTM日本版を用いた．認知機能は両群とも低成績ではないが個人内差で有意差を示す児が多く存在し，QOLでは高線量照射群が低線量・非照射群より有意に低い項目があった．認知機能とQOLはほとんど相関が見られなかった．今後，対象者の増大と経過追跡，QOLの具体的な把握が急務である．

作業療法 31：000～000，2012

Key Words：(小児がん)，(造血幹細胞移植)，(晩期合併症)，認知機能，QOL

はじめに

1981年から日本における死亡原因の第1位はがんである．政府は1984年度よりがん対策に取り組み，2004年度から「第3次対がん10ヵ年戦略」を推進している¹⁾．2007年度より文部科学省は「がんプロフェッショナル養成プラン」を立ち上げ，がん医療に携わる医療人を養成する大学の取り組みを支援している²⁾．筆者は平成21年度より京都大学の養成プラン「がん専門リハビリテーションプログラム」に

2010年12月2日受付，2012年1月19日受理
Cognitive function and QOL in children after hematopoietic stem cell transplantation

^{*1} 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻（博士後期課程）

Noriko Arai, OTR, MS, Kanae Matsushima, OTR, MS: PhD Program, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

^{*2} 京都大学大学院医学研究科

Toshihiro Kato, OTR, PhD, Souichi Adachi, MD, PhD: Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

て，がん治療の臨床の場で研究を行う機会を得た．

近年，がん治療は薬物療法，放射線療法など各治療法が進歩し，その集合的治療は生存率の向上およびquality of life（以下，QOL）の維持・拡大につながっている．がん医療においては職種別・臓器別の診療を越えたチーム医療が不可欠で，在宅医療・緩和ケアなど，地域との連携体制も求められており，日本作業療法士協会も2008年より「作業療法5ヵ年戦略」で，がんに対する作業療法の取り組みを重点課題の一つとして掲げている³⁾．

がんには様々な種類があるが，成人と小児では発生頻度や病理が異なる．発症が15歳以下であるものは小児がんと総称され，白血病（31%），脳腫瘍（19%），神経芽腫（約14%）などが含まれる⁴⁾．小児がんは一般に成人よりも進行が速く，早期から転移しやすいため難治がんが多かったが，抗がん剤や放射線などの治療法の進歩によって5年生存率は約70～80%に

まで向上している⁴⁻⁶⁾。小児がんの大半は3歳未満の低年齢で発症し、治療後は長期に及ぶ生命予後が期待される。日本においても、やがて全人口の約300人に1人が小児がん経験者になると予想されている⁴⁾。しかし、治療後には疾患そのものの影響や化学療法および放射線療法による強力な治療によって、内分泌障害や成長障害、二次がん、中枢神経障害などの晩期合併症が起りやすい⁷⁾。そのため、患者や家族への心理社会的サポートも含めた長期に渡るトータル・ケアが重要となる⁸⁾。その一環として、京都大学医学部附属病院では一般外来、長期フォローアップ外来に加え、臨床心理士による小児科血液心理外来が開設され、白血病を中心に小児がん全般の患者とその家族を対象に心理面接や箱庭、画材、粘土、ゲーム類などを用いたプレイセラピーが行われている⁹⁾。

晩期合併症のうち中枢神経系への影響に関しては、抗がん剤の神経毒作用と放射線による細胞死が大きな要因であると考えられている。そこで、放射線療法では予防的頭蓋照射や高線量での全身照射を回避する傾向にあり、治療後QOLの更なる拡大が望まれている¹⁰⁾。

晩期合併症としての認知機能障害に関する最近の国外の報告には、学習障害、注意欠陥/多動性障害に伴う生活上の不応を示す児に対し、サポートプログラムを検討している^{11,12)}ものがある。しかし、国内では治療後患児の認知機能とQOLの実態報告そのものが少ない^{13,14)}。もし、国内の治療後患児においても何らかの認知機能障害が存在するならば、教科学習や対人関係など、様々な生活障害も生じることが推察される。また、小児がんの多くは乳幼児期に発症するため⁴⁾、家庭生活に加えて地域生活、特に保育所・幼稚園や学校での生活適応はQOLおよび今後の発達全般に大きく影響する要因となり得る。作業療法は対象者の困り感に応じて具体的な活動を通し生活支援を行うリハビリテーション職種であるため、治療後患児の認知機能とQOLの実態を明らかにすることは、作業療法の可能性を検討する一助に成り得ると考える。

そこで今回、移植の前処置として全身放射線

照射や抗がん剤・免疫抑制剤により全ての骨髄細胞を破壊することもある造血幹細胞移植に着目し、小児血液腫瘍および再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植後患児の認知機能とQOLの実態調査を行った。造血幹細胞移植は合併症による死亡の危険があると同時に晩期合併症のリスクも伴うため、化学療法のみでの治療成績と比べて生存率が20~30%以上の増加が見込める場合のみ移植適応が検討される治療法である⁶⁾。本研究の目的は、造血幹細胞移植後患児の認知機能とQOLの実態を調査することにより、作業療法の可能性を探ることである。

なお本研究は、京都大学大学院医学研究科医倫理委員会の承認(第E848号)を受け、主治医の了解後に対象者とその家族に口頭および文書にて説明し、同意を得て実施した。

方 法

1. 対象

対象は、京都大学医学部附属病院にて小児血液腫瘍・再生不良性貧血により造血幹細胞移植を施行後、外来通院中であり、本人と家族から同意を得られた6~16歳の15名(男性5名、女性10名)とした。

2. 方法

1) 情報収集による対象の選択

同意を得られた対象者と家族からの聴取およびカルテからの情報収集により、以下に該当する患児は対象から除外した。除外条件は、①在胎週数が37週未満、②出生体重が2,501g未満、③歩行開始時期が出生後15ヵ月以降、④乳幼児健診で発達上の特記事項がある、⑤中枢神経系へのがんの浸潤がある。または中枢神経系への影響が疑われる外傷経験がある、⑥てんかんやダウン症候群などの中枢神経系障害を併発しやすい基礎疾患を有している、とした。

さらにカルテより発症時期、造血幹細胞移植時期、放射線照射量の情報を収集した。

対象は、前処置の全身放射線照射総線量が12~16Gyの高線量照射群と、3Gyまたは非照射の低線量・非照射群に分けた(表1)。

表 1 対象者の特性と人数

対象者の特性		高線量照射群 (n=8)	低線量・非照射群 (n=6)
放射線総線量	16 Gy	2名	
	12 Gy	6名	
	3 Gy		2名
	0 Gy		4名
性別	男性	4名	
	女性	4名	6名
主病名	急性リンパ性白血病	6名	2名
	急性骨髄性白血病	2名	
	再生不良性貧血		4名
検査時年齢	中央値	8.3歳	11.7歳
	最小～最大	6.3～16.9歳	10.8～13.4歳
発症時年齢	中央値	4.5歳	5.4歳
	最小～最大	1.8～13.1歳	0.8～9.8歳
移植時年齢	中央値	5.5歳	9.3歳
	最小～最大	2.8～13.5歳	1.8～11.2歳
発症後経過期間	中央値	3.6年	6.4年
	最小～最大	1.1～9.2年	1.6～10.5年
移植後経過期間	中央値	2.5年	3.4年
	最小～最大	0.5～8.3年	0.3～9.7年

2) 評価項目

認知機能評価として、日本版 WISC-III 知能検査法（以下、WISC-III）と日本版 DN-CAS（以下、DN-CAS）を用いた。

WISC-III は一般的によく用いられる検査であり、複数の下位検査項目を用いて知能の多面的な特徴を 3 つの IQ（全検査 IQ と動作性 IQ、言語性 IQ）と 4 つの群指数（言語理解、知覚統合、注意記憶、処理速度）で示すものである¹⁵⁾。DN-CAS はルリアの脳理論を基礎として知能の PASS (planning, attention, simultaneous, successive) モデルを測定する検査であり¹⁶⁾、学習障害や注意欠陥／多動性障害で困難さを示しやすい「プランニング」と「注意」の内容を 4 つの PASS 尺度（プランニング、同時処理、注意、継次処理）に含んでいる。

QOL 評価は、PedsQLTM 日本語版（以下 PedsQL）を用いた。PedsQL は、自己評価尺度と保護者評価尺度の 2 つの尺度¹⁶⁾からなる質問紙である。コアスケールとその他の疾患特異

モジュールがあり¹⁶⁾、本研究ではコアスケールを使用した。得点は、4 つの下位尺度（身体、感情、社会、学校）各々で粗点の平均により示される下位尺度得点と、4 つの下位尺度得点の平均によって求める総合得点がある。

3) 実施方法

WISC-III および DN-CAS、PedsQL は対象者全員に実施した。WISC-III と DN-CAS は、10 年以上の臨床経験で検査に習熟した作業療法士が、静かな個室にて対象者の疲労に留意し 2～4 回に分けて行った。認知機能評価時の行動観察は WISC-III のマニュアルに従って行った。PedsQL は Kobayashi ら¹⁶⁾の手順に従って実施した。また、記入用紙の受け渡しは、対面して行った。記入した用紙を受け取る際には得点が低い項目の理由やエピソードについて、対象者と家族の各々に質問し、自由形式でのコメントを得た。

4) 分析方法

WISC-III で得られた 3 つの IQ と 4 つの群指

数標準得点, DN-CAS で得られた全検査標準得点, 4つの PASS 尺度標準得点, PedsQL で得られた総合得点と4つの下位尺度得点は, Mann-Whitney の U 検定を用いて高線量照射群と低線量・非照射群の2群の差を比較した。また, 高線量照射群と低線量・非照射群の両群において WISC-III の言語性 IQ と動作性 IQ 間の差と4つの群指数間の差, および DN-CAS の4つの PASS 尺度間の差は Kruskal-Wallis 検定を用いて検証した。

認知機能における個人内差の判定は, WISC-III と DN-CAS 各々の検査基準を基に行った。WISC-III は言語性 IQ と動作性 IQ の有意差および4つの群指数間での有意差の有無により判定した。DN-CAS は4つの PASS 尺度間の有意差の有無により判定した。WISC-III では IQ 間の差および群指数間の差を見る際に有意水準 15% と 5% を採用しており, DN-CAS では PASS 尺度間の差を見る際に有意水準 5% と 1% を採用している。

対象者全員の認知機能評価 (WISC-III の3つの IQ と4つの群指数標準得点, DN-CAS の全検査標準得点と4つの PASS 尺度標準得点) と QOL 評価 (PedsQL の総合得点と4つの下位尺度得点) との相関は Spearman の順位相関にて分析を行った。

結 果

1. 対象

除外後の対象者は, 造血幹細胞移植後 0~10 年が経過した 6~16 歳の 14 名 (男性 4 名, 女性 10 名) であった。全身放射線照射の総線量が 12~16Gy の高線量照射群は 8 名, 0~3Gy の低線量・非照射群は 6 名となった (表 1)。

2. 認知機能評価

認知機能評価の結果を表 2~表 4 に示す。

1) WISC-III の結果 (表 2, 表 4)

全 IQ は高線量照射群平均 100.0 ± 14.0 , 低線量・非照射群平均 92.5 ± 10.9 であった。言語性 IQ は高線量照射群平均 100.0 ± 11.4 , 低線量・非照射群平均 95.0 ± 10.1 であり, 動作

性 IQ は高線量照射群平均 98.9 ± 16.5 , 低線量・非照射群平均 91.5 ± 12.3 であった。

IQ による知能水準の分類¹⁴⁾では, 全 IQ が「境界線」の 70~79 の児は高線量照射群 1 名 (12.5%), 低線量・非照射群 1 名 (16.7%) であった。言語性 IQ が 79 以下はいなかったが, 動作性 IQ が「境界線」の 70~79 は高線量照射群で 2 名 (25.0%), 低線量・非照射群で 1 名 (16.7%) であった。

群指数では, 言語理解で「境界線」の 70~79 が高線量照射群 0 名, 低線量・非照射群 1 名 (16.7%) であった。知覚統合では「境界線」の 70~79 が高線量照射群 2 名 (25.0%), 低線量・非照射群 1 名 (16.7%), 「精神遅滞」の 69 以下が高線量照射群 0 名, 低線量・非照射群 1 名 (16.7%) であった。

高線量照射群と低線量・非照射群の両群における言語性 IQ と動作性 IQ 間 (高線量照射群 $p=0.92$, 低線量・非照射群 $p=0.52$) および4つの群指数間 (高線量照射群 $p=0.91$, 低線量・非照射群 $p=0.06$) に有意差は認められなかった。

2) DN-CAS の結果 (表 3, 表 4)

全検査標準得点は高線量照射群平均 99.5 ± 5.7 , 低線量・非照射群平均 107.3 ± 15.6 であった。

標準得点による知能水準の分類¹⁵⁾では, 全検査標準得点において, 高線量照射群, 低線量・非照射群ともに 79 以下の児はなかった。

PASS 尺度では, 同時処理で「平均より低い」の 70~79 は高線量照射群 0 名, 低線量・非照射群 1 名 (16.7%) であった。継次処理では「平均より低い」の 70~79 は高線量照射群 1 名 (12.5%), 低線量・非照射群 1 名 (16.7%) であった。

高線量照射群と低線量・非照射群の両群において, 4つの PASS 尺度間には有意差が認められなかった (高線量照射群 $p=0.95$, 低線量・非照射群 $p=0.09$)。

3) 高線量照射群と低線量・非照射群の比較

WISC-III の3つの IQ と4つの群指数標準得点および DN-CAS の全検査標準得点と4つの

表 2 WISC-Ⅲの結果

IQ または 標準得点	IQ					
	全 IQ		言語性 IQ		動作性 IQ	
	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量・ 照射群	低線量・ 非照射群
120～			1 (12.5)		1 (12.5)	
110～119	3 (37.5)	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)
90～109	3 (37.5)	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)
80～89	1 (12.5)	2 (33.3)	2 (25.0)	2 (33.3)		2 (33.3)
70～79	1 (12.5)	1 (16.7)			2 (25.0)	1 (16.7)
～69						

IQ または 標準得点	群指数							
	言語理解		知覚統合		注意記憶		処理速度	
	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量照 射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群
120～	1 (12.5)						3 (37.5)	3 (37.5)
110～119	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (12.5)			1 (16.7)
90～109	4 (50.0)	3 (50.0)	5 (62.5)	2 (33.3)	7 (87.5)	5 (83.3)	2 (25.0)	2 (33.3)
80～89	1 (12.5)	1 (16.7)		1 (16.7)		1 (16.7)	3 (37.5)	
70～79		1 (16.7)	2 (25.0)	1 (16.7)				
～69				1 (16.7)				

表中は人数 (%) を示す

PASS 尺度標準得点において、高線量照射群と低線量・非照射群の 2 群間に有意差はなかった (表 4)。

4) 個人内差

WISC-Ⅲと DN-CAS における個人内差を表 5 に示す。WISC-Ⅲで言語性 IQ と動作性 IQ に有意差 ($p < 0.05$) が認められる児は、高線量照射群 37.5%、低線量・非照射群 33.3% であった。DN-CAS の PASS 尺度間で有意差 ($p < 0.05$) が認められる児は、高線量照射群 100.0% (そのうち $p < 0.01$ は 87.5%)、低線量・非照射群 100.0% (そのうち $p < 0.01$ は 100%) であった。

4) 検査実施場面の行動観察

WISC-Ⅲと DN-CAS の検査実施場面で観察された主な行動を表 6 に示す。よく観察された行動は「正答できそうだという自信がないとなかなか回答しない」、「問題の聞き直しが複数回ある」、「課題途中で立ち歩く」などであった。

これらの行動は高線量照射群、低線量・非照射群の両群で、ほぼ同様に観察された。

3. QOL 評価

PedsQL の結果は表 7 に示す。

1) 総合得点

PedsQL の総合得点の平均は、自己評価尺度で高線量照射群 74.2 ± 14.1 、低線量・非照射群 91.3 ± 7.3 、保護者評価尺度で高線量照射群 79.5 ± 11.8 、低線量・非照射群 87.2 ± 13.1 であった。これらの平均は全て、Kobayashi ら¹⁶⁾の研究における 8～18 歳の平均 $\pm 1SD$ の範囲内に含まれた。

2) 高線量照射群と低線量・非照射群の比較

高線量照射群が低線量・非照射群より有意に低い項目は、自己評価尺度における総合得点 ($p = 0.01$) と、下位尺度得点の身体 ($p = 0.04$)、感情 ($p = 0.04$)、社会 ($p = 0.04$)、および保護者評価尺度における下位尺度得点の社会 (p

表3 DN-CASの結果

標準得点	全検査標準得点		プランニング標準得点		同時処理標準得点		注意標準得点		継次処理標準得点	
	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群	高線量 照射群	低線量・ 非照射群
120～		2 (33.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (12.5)	1 (16.7)		1 (16.7)	1 (12.5)	1 (16.7)
110～119			2 (25.0)	2 (33.3)	1 (12.5)		2 (25.0)	2 (33.3)	2 (25.0)	
90～109	7 (87.5)	3 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	3 (37.5)	3 (50.0)	5 (62.5)	3 (50.0)	2 (25.0)	3 (50.0)
80～89	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (25.0)		3 (37.5)	1 (16.7)	1 (12.5)		2 (25.0)	1 (16.7)
70～79						1 (16.7)			1 (12.5)	1 (16.7)

表中は人数 (%) を示す

表4 WISC-IIIとDN-CASにおける高線量照射群と低線量・非照射群の比較

項目		高線量照射群平均	低線量・非照射群平均	U 値	差	
WISC-III	IQ	全検査	100.0±14.0	92.5±10.9	16.0	NS
		言語性	100.0±11.4	95.0±10.1	17.0	NS
		動作性	98.9±16.5	91.5±12.3	20.0	NS
	群指数	言語理解	101.1±12.7	94.8±12.5	17.5	NS
		知覚統合	95.9±14.8	88.7±15.3	18.5	NS
		注意記憶	103.0±7.8	97.5±5.0	12.5	NS
		処理速度	107.6±20.8	113.0±12.2	20.5	NS
DN-CAS	全検査標準得点	99.5±5.7	107.3±15.6	15.0	NS	
PASS 尺度	プランニング	104.0±16.8	111.3±10.9	15.0	NS	
	同時処理	99.4±10.9	95.0±16.3	19.0	NS	
	注意	101.9±8.7	115.2±14.6	10.5	NS	
	継次処理	99.8±14.4	99.8±17.6	22.0	NS	

平均は平均値±標準偏差 U 値は Mann-Whitney の U 検定 NS: not significant

表5 WISC-IIIとDN-CASにおける、有意な個人内差を示す児の割合

		言語性 IQ と動作性 IQ の差		群指数間の差		PASS 尺度間の差	
		高線量照射群 (n=8)	低線量・非照射群 (n=6)	高線量照射群 (n=8)	低線量・非照射群 (n=6)	高線量照射群 (n=8)	低線量・非照射群 (n=6)
0.05 ≤	p < 0.15	1 (12.5)		2 (25.0)			
0.01 ≤	p < 0.05	3 (37.5)	2 (33.3)	4 (37.5)	6 (100.0)	1 (12.5)	
	p < 0.01					7 (87.5)	6 (100.0)

表中は人数 (%) を示す

WISC-III は IQ 間の差および群指数間の差を見る際に p < 0.15, p < 0.05 を DN-CAS は PASS 尺度間の差を見る際に p < 0.05, p < 0.01 を採用している。

表6 認知検査場面で観察された主な行動

行動	人数 (名)
正答できそうだという自信がないとなかなか回答しない	3
説明前や説明途中に検査用具を触る	3
問題の聞き直しが複数回ある	3
課題を行いながら足をバタバタと床や椅子に打ち付ける	3
課題を行いながら身体を揺らす	3
課題途中で立ち歩く	2
思考過程や思い付いたフレーズを話し続ける	2
誤答後は過度に慎重になり回答が遅れる	2

= 0.03) であった (表 7)。

3) 対象者および家族のコメント

自己評価尺度と保護者評価尺度の回答に関して対象者および保護者から得られたコメントを表 8 に示す。自己評価尺度では「運動が他の子のようにできない」、「今はとりあえず学校にしているから良いと思っている」など、保護者評価尺度では「運動が他の子のようにできない」、「全体に幼いと感じる」、「イライラしやすい」、「忘れ物は多いが本人は気にしていない」などが聞かれた。

4. 認知機能評価と QOL 評価との相関

対象者全員の認知機能評価と QOL 評価の相

表7 PedsQLの高線量照射群と低線量・非照射群の平均の比較

項目	自己評価尺度			保護者評価尺度			
	高線量照射群平均 (n=8)	低線量・ 非照射群平均 (n=6)	U値	高線量照射群平均 (n=8)	低線量・ 非照射群平均 (n=6)	U値	
総合得点	74.2±14.1	91.3±7.3	5.0*	79.5±11.8	87.2±13.1	16.0	
下位尺度得点	身体	79.5±9.1	91.1±11.8	8.5*	76.8±13.3	89.6±14.5	12.0
	感情	66.9±22.6	90.0±8.7	8.0*	82.5±16.6	84.2±13.7	23.5
	社会	74.4±23.0	96.7±4.7	9.0*	73.1±17.1	93.3±8	7.0*
	学校	76.3±7.4	87.5±13.1	12.5	85.6±7.7	81.7±22.7	19.5

平均は平均値±標準偏差 U値は Mann-Whitney の U 検定 (*p<0.05)

表8 PedsQLで得られた主なコメント

コメント	人数(名)
自己評価尺度	
運動が他の子のようにできない	3
ランドセルが重たくて大変だと思ふことがある	3
登下校で歩くのが大変なことがある	3
具体的なエピソードを思い起こすと低くつけたくなってくる	3
今はとりあえず学校に行けているので良いと思っている	2
よくいじめてくる子がいる	2
他の子と趣味や興味が合わない	2
時々、お腹が痛い	2
学校から帰ると疲れているのでお手伝いはしたくない	2
体育の時に、つらいと感じてもなかなか先生に伝えるタイミングがつかめない	1
歯が痛みやすい	1
「足が遅い」、「きもち悪い」と何度も言われた	1
根気よく覚えるのは苦手	1
保護者評価尺度	
運動が他の子のようにできない	4
全体に幼いと感じる	4
イライラしやすい	4
落ち着きがない	3
忘れ物が多いが、本人は気にしていない	3
母親について来たがる	3
気持ちをきりかえにくい	2
他の子と一緒に外出することがほとんどない	1
学校を休んでいる間に不人気の係に決められていた	1
マイペース	1
難しい問題もやり飛ばさないのでテストや課題が最後までできない	1
ランドセルを背負い上げる動作がしんどそう	1
「時間がある時にやらない」と自分に言い聞かせるようによく言う	1
寝かしつかられることへの不安がある	1
同じ年代の子と興味や話題、笑いのツボが合わない	1
「遅い」と後ろから押されてこけた	1

(複数回答)

関を表9に示す。有意な相関関係 ($p < 0.05$) が示されたのは、① WISC-Ⅲの群指数「注意記憶」と PedsQL 自己評価尺度の下位尺度「身体」($\rho = -0.55$)、② WISC-Ⅲの群指数「注意記憶」と PedsQL 自己評価尺度の下位尺度「学校」($\rho = -0.55$)、③ WISC-Ⅲの群指数「知覚統合」と PedsQL 保護者評価尺度の総合得点 ($\rho = -0.56$) であり、いずれも負の相関であった。

考 察

認知機能評価では高線量照射群、低線量・非照射群ともに、WISC-Ⅲの全IQと動作性IQ、言語理解、知覚統合、DN-CASの同時処理と継次処理において理論上の割合を上回る児が「境界線」、「平均より低い」および「精神遅滞」に該当したが、本研究は対象者数が少なく実際の人数は各群で1名または2名である。そのため今後は、多施設合同研究に発展させ対象者数を増大して継続調査を行う予定である。

WISC-ⅢおよびDN-CASともにそのIQや群指数、PASS尺度において高線量照射群と低線量・非照射群に有意差は認められなかった。これにより本研究の条件下では、全身放射線照射の総線量が16 Gy以下、造血幹細胞移植後0~10年では認知機能検査の得点は総線量に依存しない可能性が示された。しかし本研究では、対象者数が少なく主病名が複数であることから、化学療法の薬剤、移植後の移植片対宿主病の重症度分類や入院期間などによる検討は行っておらず全身放射線照射総線量のみでの検討であるため、結果の解釈には注意が必要である。

また、WISC-Ⅲの言語性IQと動作性IQ間の差と4つの群指数間の差、およびDN-CASの4つのPASS尺度間の差の検討では、高線量照射群と低線量・非照射群の各群内では有意差が存在しなかった。しかし、個人内で統計的有意差を示す児がWISC-Ⅲでは有意水準15%または5%で高線量照射群のIQ間で50.0%、群指数間で62.5%、低線量・非照射群のIQ間で33.3%、群指数間で100%、DN-CASでは有意水準5%または1%で両群ともに100%と、

多く存在することが示された。一般的に教科学習や生活課題、子ども同士のコミュニケーションでは複数の認知機能が複雑かつ即時的に求められる場面が多い。従って、認知機能で統計的に有意な個人内差を示す児は学校生活場面で何らかの困難さを引き起こすことや、今後の発達全般に影響を及ぼすことが懸念され、現在は顕在化していなくても進学などライフステージの変化をきっかけとして学習面や生活面で様々な困難さが浮き彫りになることも危惧される。安藤らは極低出生体重児および超低出生体重児137名における6歳時のWISC-Ⅲの調査にて、全検査IQ85以上が全体の85%を占め、そのうち言語性IQと動作性IQの差が15以上ある児は41.0%に及ぶことを報告し、言語性IQと動作性IQの乖離による学習上の困難さを検討する必要がある、と述べている¹⁷⁾。本研究においてWISC-ⅢではIQ間で全対象児14名のうち6名(42.8%)が、群指数間では全対象児14名のうち12名(85.7%)が有意差を示した。さらにDN-CASにおいても両群ともに100%がPASS尺度間に有意差を示したことは注目に値する結果と考える。また、放射線照射による認知機能への影響は半年~数年経過後に現れる晩期反応であるため⁸⁾、今後も長期的に追跡調査をしていく必要がある。

認知機能評価時には、解答に自信がなくなるとなかなか答えられない、注意集中が困難、衝動的などの様子が高線量照射群と低線量・非照射群の両群ともに観察された。認知機能評価時の行動特性に関する先行研究は極めて少なく、定型発達児との比較検討は困難であるが、本研究で観察された行動特性が生活場面でも認められる場合は、課題のスムーズな遂行や友人との円滑なコミュニケーションで何らかの困難さが生じることも危惧される。そのため、今後はインタビューにより行動特性に関連する生活場面での困難さを具体的に調査する必要がある。

QOLに関しては、2群を比較すると自己評価尺度の「身体」、「感情」、「社会」、「総合得点」および保護者評価尺度の「社会」において高線量照射群が低線量・非照射群よりも有意に低い

表9 WISC-ⅢのIQおよび群指数の標準得点, DN-CASの標準得点, PedsQLの自己評価尺度および保護者評価尺度の得点の相関

	WISC・IQ			WISC・群指数				DN-CAS				
	全IQ	言語性IQ	動作性IQ	言語理解	知覚統合	注意記憶	処理速度	全検査	プランニング	同時処理	注意	継次処理
自己評価尺度												
総合	-0.20	0.06	-0.29	0.10	-0.40	-0.47	0.04	0.21	0.14	0.01	0.13	0.16
身体	-0.05	0.22	-0.20	0.26	-0.30	-0.55*	0.07	0.17	0.03	0.03	-0.01	0.28
感情	-0.32	-0.15	-0.30	-0.10	-0.37	-0.37	-0.06	0.40	0.31	0.07	0.38	0.22
社会	-0.07	0.11	-0.17	0.14	-0.39	-0.23	0.14	0.25	0.13	0.02	-0.06	0.10
学校	-0.17	0.12	-0.30	0.17	-0.39	-0.55*	-0.13	-0.01	0.09	-0.13	-0.07	0.07
保護者評価尺度												
総合	-0.20	0.16	-0.42	0.19	-0.56*	-0.30	-0.16	-0.08	0.18	-0.08	-0.12	0.09
身体	0.05	0.33	-0.21	0.35	-0.38	-0.31	0.10	0.12	0.12	0.03	-0.14	0.12
感情	-0.05	0.22	-0.21	0.24	-0.31	0.03	-0.10	0.08	0.39	-0.05	0.08	0.27
社会	-0.29	-0.03	-0.39	0.03	-0.49	-0.37	-0.15	0.07	0.15	0.05	-0.07	-0.03
学校	-0.19	0.12	-0.34	0.12	-0.44	-0.21	-0.16	-0.27	0.14	-0.24	-0.14	0.01

相関係数は Spearman の順位相関係数 (* $p<0.05$)

結果になり、高線量照射群は低線量・非照射群よりも、治療後の日常生活で困難さを感じていることが示された。しかし本研究では、その具体的な内容についての情報が不十分である。今後は、生活場面での具体的な困難さを把握することが急務であると考えられる。

認知機能評価と QOL 評価の相関の検討では、ほとんどの項目で相関が認められなかったが、WISC-Ⅲの「注意記憶」と自己評価尺度の「身体」および「学校」、WISC-Ⅲの「知覚統合」と保護者評価尺度の「総合」で負の相関を示す結果が得られた。この背景については、本研究で対象者の生活場面における具体的な困難さと困り感が十分に把握されていないこと、かつ対象者数が少なく関連するその他の項目での検討が行えていないことから、現段階では考察が困難である。しかし、認知機能が QOL に何らかの影響を及ぼす可能性はあるため、対象者一人ひとりの生活場面における具体的な困難さを正確に把握することが今後の課題である。

おわりに

低年齢で発症する小児血液腫瘍経験者の長期フォローアップにおいて、発達支援の視点は QOL に大きく影響する一要因といえる。そこで、発達支援の一端を担う作業療法の可能性を探るために、造血幹細胞移植後患児において学校生活で必要となる認知機能と QOL の実態調査を実施した。全身放射線照射の総線量が 16Gy 以下で、治療後 0~10 年の場合、認知機能は放射線の総線量に依存しない可能性が高く、著しい低成績を認めないながらも統計的に注意な個人内差を持つ子どもの存在が示された。また、QOL 評価では高線量照射群が低線量・非照射群より何らかの生活のしづらさを感じていること、認知機能評価と QOL 評価の結果では一部を除いてほとんど相関が見られないことが明らかになった。しかし、その現状および背景を探るための情報が本研究ではまだ不足しており、その把握と多施設合同研究による対象者の拡大が急務である。今後も対象者数を増やし追跡調査を実施して、報告していく予定である。

なお本研究は、京都大学大学院修士課程の一環で実施した研究の一部である。

謝辞：本研究の調査にご協力くださいました対象者のみなさまに深謝いたします。また、本研究の実施にあたり、ご指導を頂きました医学部附属病院小児科渡邊健一郎先生、加藤竹雄先生、京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻坪山直生先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省：政策レポートがん対策について。(オンライン), 入手先 <<http://www.mhlw.go.jp/seisaku/24.html>>, (参照 2010-11-26).
- 2) 文部科学省：がんプロフェッショナル養成プラン。(オンライン), 入手先 <http://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/kaikaku/gan.html>, (参照 2010-11-26).
- 3) 作業療法士協会企画調整委員会・編：作業療法 5 ヶ年戦略 (2008-2012) 一会員向け普及版一。日本作業療法士協会, 東京, 2009.
- 4) 石井栄三郎：小児がん～1. 小児がんの疫学と発生要因～. 小児口腔外科 19: 1-13, 2008.
- 5) 足立壮一：小児白血病の治療. 血液診療エキスパート白血病, 中外医学社, 東京, pp.257-268, 2009.
- 6) 足立壮一：急性骨髄性白血病治療造血幹細胞移植の適応. 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, 中山書店, 東京, 2009, pp.108-111.
- 7) Maeda M: Late effects of childhood cancer: Life-threatening issues. J Nippon Med Sch 75: 320-324, 2008.
- 8) 三善陽子：小児がん治療の晩期障害と対策小児がん治療後長期フォローアップの現状. 小児外科 40: 697-702, 2008.
- 9) 松浦ひろみ, 足立壮一：小児血液心理外来. 伊藤・編, 現代のエスプリ別冊臨床心理面接研究セミナー(事例に学ぶ心理臨床実践セミナーシリーズ), 至文堂, 東京, pp.267-270, 2006.
- 10) Kevin RK, Pim B, Neelam J, Linna Z, Lisa B. et al: Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. J Pediatr

- 152: 101-105, 2008.
- 11) Patel SK, Katz ER, Richardson R, Rimmer M, Kilian S: Cognitive and problem and solving training in children with cancer: A pilot project. *J Pediatr Hematol Oncol* 31: 670-677, 2009.
- 12) 泉真由子, 細谷亮太, 大平睦朗, 金子 隆, 松下武次: 小児急性白血病患者児の心理・教育アセスメント. *小児がん* 37: 167-173, 2000.
- 13) 渡辺 静, 阿佐見百合子, 真部 淳, 小川千登世, 長谷川大輔, 他: 小児がんの治療における中枢神経障害の検討. *小児がん* 45: 143-149, 2008.
- 14) David Wechsler (日本版 WISC-III 刊行委員会・訳): 日本版 WISC-III 知能検査. 日本文化科学社, 東京, 1998.
- 15) 前川久男, 中山 健, 岡崎慎治: 日本版 DN-CAS 理論と解釈のためのハンドブック. DN-CAS 認知評価システム, 日本文化科学社, 東京, 2007.
- 16) Kobayashi K, Kamibeppu K: Measuring quality of life in japanese children: Development of the japanese version of Ped-sQLTM. *Pediatric Int* 52: 82-88, 2010.
- 17) 安藤朗子, 高野 陽, 川井 尚, 栗原佳代子, 佐藤紀子, 他: 極低出生体重児の発達研究 (4) - 6 歳時 (就学前) の発達状況について -. *日本子ども家庭総合研究所紀要* 44: 317-323, 2008

Cognitive function and QOL in children after hematopoietic stem cell transplantation

By

Noriko Arai*¹ Toshihiro Kato*² Souichi Adachi*² Kanae Matsushima*¹

From

*¹ PhD Program, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University*² Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University

The survival rate of childhood cancer has recently improved greatly. Therefore, treatments which reduce late stage side effects have been selected. Cognitive dysfunction is one of these side effects. The purpose of this study is to investigate the efficacy of occupational therapy on cognitive function and Quality of Life (QOL) of children after hematopoietic stem cell transplantation for treatment of hematological malignancy and aplastic anemia.

Participants in the study were fourteen children who received hematopoietic stem cell transplantation. 4 boys and 10 girls, aged 6 to 16 years old were divided into a high irradiation (HI) group and a low/non-irradiation (L/NI) group. The HI group was composed of 8 children who received whole body irradiation (12-16Gy), and the L/NI group was composed of 6 children who received the whole body irradiation (3Gy) and 4 who received no irradiation. The Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) and The Das-Naglieri Cognitive Assessment System (DN-CAS) were used to the investigation cognitive function, and QOL was investigated by The Pediatric Quality of Life Inventory TM (PedsQL).

Regarding the of WISC-III and total standard scores of the DN-CAS, there were no unusually low scores in either group. However, about 30 percent of the children exhibited large individual differences of ability.

Regarding PedsQL, statistical analysis showed that scores of some items in the HI group were lower than that of L/NI group.

There was little correlation among the scores of WISC-III, DN-CAS and PedsQL. Additional research is needed on increased numbers of participants regarding the actual state of their QOL.

Key words: Childhood cancer, Hematopoietic stem cell transplantation, Late effects, Cognitive function, QOL