

内で鉄と結合するプロトポルフィリンが余剰となる。これを遊離赤血球プロトポルフィリン (FEP) といっている。FEP は、大部分が亜鉛と結合した亜鉛プロトポルフィリン (ZPP) となって、赤血球の中に存在する。このため、鉄欠乏性貧血時には FEP とともに ZPP が上昇している。

鉄欠乏性貧血と、ほかの小球性低色素性貧血との鑑別で重要な貧血の一つは、上述の感染性貧血である。感染性貧血は、血清鉄の低下がみられるが、総鉄結合能は正常ないし低下しており、血清フェリチンはやや上昇していることが多い。また、サラセミアも鑑別すべき貧血であるが、総鉄結合能の上昇や血清フェリチンの低下はみられない。サラセミアでは、鉄欠乏性貧血と比較して赤血球容積 (MCV) の値が低いことが多い。簡便な鑑別法の一つに赤血球容積 (MCV)/赤血球 (1×10^6) の値が 13 以下は、サラセミアのことが多いというものがある。

鉄欠乏性貧血の症状

鉄欠乏性貧血は徐々に進行する貧血である。急激に貧血をきたすと、人体は、さまざまな変化をおこすが、徐々に起こる貧血は身体がその状態に適応するため、自覚症状に乏しいという特徴がある。ヘモグロビン値が健常の 2/3 程度に減少していても、とくに症状を訴えないことが少なくない。このために、鉄欠乏性貧血は早期に貧血に気がつくことが少ないといえる。

ところが、鉄欠乏は貧血に至らない状態であっても、認知能力の低下や記憶力の低下があることが知られている。乳児期の鉄欠乏では知能や言語の発達の遅れが報告されている²⁾³⁾が、Bruner らは、貧血はないが鉄欠乏のある思春期の女子においても、言語学習能力や記憶力が低下していることを報告している⁴⁾。これらの原因は、鉄依存性酵素であるモノアミノキシ

ダーゼ活性の低下や、脳内の神経伝達物質であるドパミンやノルアドレナリン、セロトニンの合成や分解に関係する鉄含有酵素の活性低下が関係しているといわれている。

モノアミノキシダーゼ活性が低下すると、神経系の処理能力が低下し、神経細胞が興奮しやすくなり、精神神経に影響が出ることが想定されている。また鉄欠乏ラットの脳では、アルデヒドオキシダーゼの活性が低下しており、その結果、セロトニンの濃度が上昇しているという実験もある⁵⁾。鉄は MRI を使った測定で、10 歳代後半まで急速に増加し、淡蒼球や被殻に多く、細胞レベルでは、オリゴデンドログリア内に多く存在すると報告されている⁶⁾。

一般に鉄欠乏性貧血は、貧血特有の症状である易疲労感、頭痛、動悸、息切れ、また他覚的である皮膚、口唇、眼球結膜の蒼白などのほか、鉄欠乏性貧血に特異的な症状もある。もっとも多くみられるのは異食症 (pica) であり、とくに氷を好んで食べるパゴファジア (pagophagia) はよく知られている。氷のほかに、異食症としてみられるものとして、せんべい、海苔、ガム、ラムネ菓子などがあるが、いずれも口の中での食感が特別のものである。異食症の原因は、明確ではないが、中枢神経を介する症状だとする説と、末梢の感覚器である口腔粘膜や味蕾の変化に起因するものだとする説がある。匙状爪、口角炎、異臭症、舌の萎縮、食道入口部の web 形成なども鉄欠乏性貧血の症状であるが、思春期や乳児期の鉄欠乏性貧血では、成人より頻度が低い。

Helicobacter pylori と鉄欠乏性貧血

鉄欠乏性貧血は普遍的な疾患であり、新しい知見は少ないが、近年、鉄欠乏性貧血を反復する人に *Helicobacter pylori* (ヘリコバクター・ピ

ロリ)の感染を認め、これを除菌することにより、貧血の反復が阻止できたとする報告が散見されるようになった⁷⁾。胃に *Helicobacter pylori* の感染がおこると胃の酸度が低下し、小腸上部における鉄の吸収が低下するといわれてきた。最近、鉄吸収に関与するホルモンであるヘプシジンという物質が同定され、*Helicobacter pylori* はヘプシジンの濃度を上昇させ、そのために、鉄吸収が低下するということが議論されている。

鉄欠乏性貧血の治療

鉄欠乏性貧血と診断された場合、治療は鉄剤の投与を受けることである。鉄剤は吸収障害や経口薬による嘔気、嘔吐、下痢、便秘などの副作用が顕著でない限り、経口投与が望ましい。投与開始後約3日で、網状赤血球が増加し、5～7日でピークに達する。その後ヘモグロビンの増加がみられる。貧血が高度なほどヘモグロビンの上昇は急峻である。ヘモグロビンの改善後、血清鉄と総鉄結合能の改善、最後に血清フェリチンが回復する。血清フェリチン値が20 ng/mLになるまで投与を行うことが望ましい。およそ3～4カ月の投与が必要である。

食事療法も大切である。通常、鉄の供給は食事からのみ行われるので、食事に問題があったために鉄欠乏に陥る場合が多いわけであり、診断前と同じ内容の食事では再び鉄欠乏になっていく。食事からの鉄の吸収は平均10%といわれている。ヘム鉄からの吸収は20～30%なのに対し、非ヘム鉄では1～5%と非常に低い。鉄

の吸収は還元剤であるビタミンCやアミノ酸と一緒に摂取することにより良好となる。これは十二指腸で食物が消化液によって中和されるときに、鉄が不溶性の塩類になるのをこれらの還元剤が妨げ、鉄吸収が高められるためとされている。

●文 献

- 1) Maeda M, Yamamoto M, Yamauchi K : Prevalence of anemia in Japanese adolescents : 30 years' experience in screening for anemia. *Int J Hematol* 69 : 75-80, 1999
- 2) Walter T, De Andraca I, Chadud P et al. : Iron deficiency anemia adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 84 : 7-17, 1989
- 3) Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW et al. : The effects of iron deficiency anemia and iron therapy on infants development test performance. *Pediatrics* 82 : 981-995, 1987
- 4) Bruner AB, Joffe A, Duggan AK et al. : Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 348 : 992-996, 1996
- 5) Mackler B, Person R, Miller LR et al. : Iron deficiency in the rat : biochemical studies of brain metabolism. *Pediatr Res* 12 : 217-220, 1978
- 6) Aoki S, Okada Y, Nishimura K et al. : Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence. *MR Imaging at 1.5 T1*. *Radiology* 172 : 381-385, 1989
- 7) Dofour C, Brisigotti M, Fabretti G et al. : *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2 : 225-227, 1993

まえだ みほ
前田美穂

日本医科大学小児科

鉄欠乏性貧血

病態

鉄の欠乏によりヘム代謝が障害され、ヘモグロビンの合成が低下し貧血を生じる。体内の鉄量が減少すると、まず肝臓や骨髄の貯蔵鉄が減少・消失する。次に血清鉄が減少し、鉄結合蛋白であるトランスフェリンが増加する。このとき、トランスフェリン飽和度は減少する。さらに鉄欠乏が進むとヘモグロビンが減少し、小球性低色素性貧血を呈する【図A】。

原因

成長に伴い血液量が増加する際に鉄の摂取が不足すると、体内の鉄のバランスが負に傾き、鉄欠乏が生じる。例えば、乳児期の急速な成長期に母乳栄養が続くと、母乳には鉄含有量が少ないために鉄欠乏が起きる。また思春期にも同様に急速な成長がみられるが、その際に鉄の摂取が不足し、さらに女子では月経による出血で鉄の損失量が増加すると鉄欠乏に陥る。また母胎からの鉄の移行期は妊娠の最後の3カ月であるが、早産児ではその期間が十分でないために母胎から鉄の移行が十分に行われない。また低出生体重児では、子宮内での発育が不良で、母胎からの鉄の移行が十分に行われないことがある。これらの児は出生後の発育は通常より急速であるために鉄の利用も多く、生後4～5カ月に未熟児後期（晩期）貧血という形で、鉄欠乏性貧血を呈することがある。

月経過多、腸の憩室やポリープからの出血、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などからの出血、反復する鼻出血、特発性肺ヘモジデロシスのような肺出血など慢性的な出血が続くと鉄欠乏性貧血を生じることがある。

ヘリコバクターピロリ感染があると、胃の中の酸度が通常より塩基側に傾くため、空腸上部での食餌鉄の吸収が悪くなり、鉄欠乏に陥りやすいといわれている¹⁾。

症状

貧血の一般的な症状と鉄欠乏性貧血に特有な症状がある。貧血が緩徐に起こるために、ヘモグロビン濃度が8 g/dL以下にならないと一般的な貧血症状である倦怠感、動悸などの自覚症状の出現は少ない。鉄欠乏性貧血特有の症状として、脳内の鉄欠乏は、ドパミン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質の合成異常、これらを分解する鉄含有酵素の活性障害を起こすため、認知力の低下、集中力の低下、記憶力の低下、感情調節障害などがみられる。これらは、鉄欠乏による症状であるため、貧血のない鉄欠乏の状態であってもみられることがある²⁾。異食症（ピカ）も鉄欠乏性貧血特有の症状である。氷のサクサク感を好むパゴファギアは日常診療で比較的多くみられる。このほか、舌の萎縮、食道入口部の膜（web）、鼻粘膜の萎縮による異臭症、スプーン状の爪の変化などもある。

診断

血液検査で小球性低色素性貧血、血清鉄の低下、総鉄結合能の上昇、血清フェリチンの低下を認める。血色素の基準値は【表1, 2】に示す。

鑑別診断

小球性低色素性貧血で、鑑別診断としてあげられるものに、サラセミア、感染性貧血、鉄芽球性貧血、無トランスフェリン血症などがある【表3】。

Side Memo

トランスフェリン飽和度
通常血清中の鉄結合蛋白であるトランスフェリンはそのおよそ30%に鉄を結合している。血清鉄を総鉄結合能で除したものをトランスフェリン飽和度という。鉄欠乏時は16%未満となる。

治療

貧血の原因を確かめ、消化管出血などが否定されれば貧血の治療を開始する。貧血に進展する前の鉄欠乏症（いわゆる貧血のない鉄欠乏または潜在性鉄欠乏症といわれる状態）では、鉄含有量が多い食品、とくにヘム鉄を多く含む食品による食事療法のみでも治療となるが、貧血を呈している場合は、鉄剤投与が必要である。鉄剤は、基本的には経口投与である。

表1 貧血の基準値 (WHO, 1972年)

6カ月～6歳の小児	11g/dL以下
6～14歳の小児	12g/dL以下
成人男性	13g/dL以下
成人女性(非妊娠)	12g/dL以下
成人女性(妊娠)	11g/dL以下

表2 貧血の基準値 (東京都予防医学協会)

		正常域	要注意	要受診
男子	小学生	12.0～16.0	11.0～11.9	10.9以下
	中学1・2年生	12.5～17.0	11.5～12.4	11.4以下
	中学3年生	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
	高校生	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
	成人	13.0～18.0	12.0～12.9	11.9以下
女子* (小学生～成人)		12.0～16.0	11.0～11.9	10.9以下

* : 妊娠しているものを除く

(1986年度改正)

表3 小球性低色素性貧血

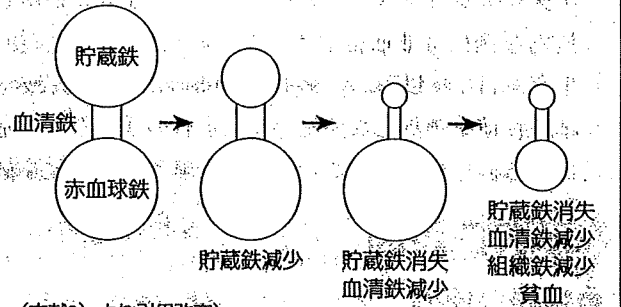
	血清鉄	総鉄結合能	血清フェリチン
鉄欠乏性貧血	↓	↑	↓
感染症、炎症	↓ or →	↓	→ or ↑
サラセミア	↓	→	↑
鉄芽球形貧血	↓ or →	→	↑

Level up View

●鉄欠乏性貧血への過程

鉄欠乏が起こると、まず貯蔵鉄が減少し、その後血清鉄の減少とトランスフェリンの増加が起こり、組織鉄の減少と貧血が起こるといった経過をたどる。

図A 正常 潜在性鉄欠乏 鉄欠乏 鉄欠乏性貧血



(文献3) より引用改変)

Basic Point Biochemistry

●鉄の吸収

鉄は十二指腸下部から空腸上部で吸収される。その吸収率は食事から摂取される鉄の10%以下である。吸収率は食品によって異なる。ヘム鉄は20～30%、非ヘム鉄は数%といわれているが、通常の食事では非ヘム鉄が80%以上を占めている。ヘム鉄はそのまま小腸粘膜細胞に取り込まれるが、食品中の非ヘム鉄は3価鉄の状態であり、そのままでは吸収できない。ビタミンCのような還元物質により2価鉄となり吸収され、粘膜細胞内で3価鉄となり、アポフェリチンと結合し一部は貯蔵鉄となる。そのほかのものはトランスフェリンと結合して血液中に入る。

◎文献

- 1) Dofour C, et al: Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2: 225-227, 1993.
- 2) Brunner Ab, et al: Randomize study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 348: 992-996, 1996.
- 3) Smith NJ, et al: Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. Advance in pediatrics 21: 239-280, 1974.

Self Check

- 9カ月から1歳半の乳幼児期、思春期に多くみられる。
- 未熟児では4～5カ月にみられる未熟児後期(晩期)貧血は、鉄欠乏性貧血である。
- 血清フェリチンの低下は鉄欠乏である。
- 血清鉄の低下と総鉄結合能の増加を伴う。

(前田美穂)

再生不良性貧血, 二次性貧血

再生不良性貧血

◆病態と原因

再生不良性貧血には原因不明とされる特発性のほか、肝炎後に発症するもの、クロラムフェニコールなどの薬剤によるもの、Fanconi貧血のような先天性のものなどがある【表1】。特発性再生不良性貧血の原因は不明であるが、①血液幹細胞の質的異常、②免疫機序による造血障害などにより発症すると考えられている^{1,2)}。

◆症状

汎血球減少の程度により、症状の現れ方が変わる。血小板が減少している場合は、紫斑や鼻出血などの出血傾向がみられる。顆粒球減少のために易感染を呈し、感染症の反復がみられる場合もある。貧血が強度になると、易疲労感や息切れ、顔色不良などが現れる。すべての症状が出現することもあるし、一部の症状のみのこともある。軽症や中等症例ではとくに症状のないこともある。

◆診断および鑑別診断

末梢血における汎血球減少がみられ、骨髓が低形成を示す。骨髓の細胞密度を正確に評価するには、骨髓生検が必要である。顆粒球、血小板、網赤血球の数により、重症度を分類している【表2】。鑑別として、骨髓が低形成を示す低形成骨髓異型性症候群、発作性夜間血色素尿症があげられる。再生不良性貧血から骨髓異型性症候群、発作性夜間血色素尿症に移行する場合もある。

◆治療

重症または最重症の場合、血縁ドナーがいれば、造血幹細胞移植が第一選択となる。血縁ドナーのいない重症または最重症、および中等症では、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、サイクロスポリンA、メチルプレドニンなどを使用した免疫抑制療法を行う。免疫抑制療法が無効な例には非血縁ドナーからの造血幹細胞移植も考慮するが、HLA不一致例での移植の生存率は60%以下といわれている(ただし10歳未満では85%程度との報告もある)。造血幹細胞移植を選択しない場合や、進行の緩徐な中等症例には蛋白同化ホルモンを投与する。軽症で輸血を必要としない場合は、無治療で経過を観察することもある。

二次性貧血

◆病態と原因

感染症、膠原病、悪性腫瘍、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患などの血液疾患以外の全身性疾患に伴う貧血を二次性貧血という【表3】。とくに慢性感染症や膠原病に伴う慢性炎症時および悪性腫瘍などに続発する貧血をACDとよび、その原因は網内系からの鉄の放出が阻害され鉄の再利用がうまくいかないこと、または炎症などにより増加した腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-1(IL-1)などがエリスロポエチンの産生を抑制することなどとされている。最近、ヘプシジンという物質が網内系からの鉄の放出を阻害するということが明らかにされた⁴⁾。ヘプシジンは、腸管における鉄吸収も抑制するといわれている。感染や炎症により肝臓でのヘプシジンの合成が亢進するため、ACDでみられる貧血の原因として注目されている。また腎性貧血は、エリスロポエチンの産生障害により起こる。一般的に血清クレアチニンが1.6mg/dL以上またはクレアチニングリアランスが40mL/分以下になると起こるといわれている。

Fanconi貧血：ファンコニ貧血

表1 再生不良性貧血の病型

後天性
特発性
肝炎後
その他の二次性
薬物
化学物質
放射線
妊娠
先天性
Fanconi貧血
dyskeratosis congenita
その他

Side Memo

ATG：antithymocyte globulin (抗胸腺細胞グロブリン)
ヒト胸腺リンパ球を免疫源としてウシあるいはウサギに接種し、抗血清を採取してつくられる。

HLA：human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)

ACD：anemia of chronic disorders

TNF- α ：tumor necrosis factor- α (腫瘍壊死因子- α)

IL-1：interleukin-1 (インターロイキン-1)

◆症状

貧血の程度により、通常の貧血の症状が出現する。特異的な症状はない。

◆診断

二次性貧血では一般的に網内系に鉄が残存しているため、血清フェリチンの上昇がみられることが多い。貧血は正球性または小球性であり、血清鉄の低下と総鉄結合能の低下がみられる。血液検査で異常があり、二次性貧血が疑われた場合は、その原因としてまず慢性感染症、慢性炎症性疾患、悪性腫瘍などの否定をする。次に肝障害、腎機能障害、妊娠、低栄養、内分泌異常などの検索を行う。

全身性エリテマトーデスでは溶血性貧血を呈することがあるので、鑑別が必要である。

◆治療

ACDの治療は原疾患の治療を優先する。通常は原疾患の改善とともに貧血も改善する。エリスロポエチンの投与がACDに有効であるとの報告がある。

小児の感染症では、慢性の場合だけでなく、ウイルス性肺炎などの急性の感染症でも貧血を呈することがある。その場合はとくに貧血の治療をしないで、原病の回復とともに貧血は治癒することが多い。

表2 再生不良性貧血の重症度分類

1. 最重症：重症でかつ好中球数 $200/\mu\text{L}$ 以下
2. 重症：以下の2項目を満たす
好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以下
血小板数 $2万/\mu\text{L}$ 以下
網状赤血球数 $2万/\mu\text{L}$ 以下
3. 中等症：以下の2項目を満たす
好中球数 $1,000/\mu\text{L}$ 以下
血小板数 $5万/\mu\text{L}$ 以下
網状赤血球数 $6万/\mu\text{L}$ 以下
4. 軽症：上記以外のもの

表3 二次性貧血の分類

1. anemia of chronic disorders (ACD)
 - 1) 慢性炎症
 - 2) 慢性感染症
 - 3) 悪性腫瘍
2. 肝障害による貧血
3. 腎性貧血
4. 内分泌疾患に伴う貧血
 - 1) 下垂体機能不全症
 - 2) 甲状腺機能低下症
 - 3) 副腎不全
5. 妊娠に伴う貧血
6. 低栄養状態
7. 出血性貧血
8. 中毒性貧血
9. 加齢による貧血

(文献3)より引用)

Basic Point biochemistry

●ACDと鉄代謝

ACDでは網内系からの鉄の放出障害があるため、貯蔵鉄が存在しても血清鉄の低下がみられる。また基礎疾患に伴い、IL-1、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、IL-6などが増加し、それに伴いトランスフェリン受容体やアポフェリチン合成が亢進し、血清から網内系への鉄の移行が生じる。また肝でのトランスフェリンの合成が低下する。この結果、鉄を貯蔵鉄として補足し、血清鉄を低下させる。

◎文献

- 1) 小島勢二：再生不良性貧血の原因。小児内科 29：1070-1075, 1997.
- 2) 中尾真二、ほか：後天性特発性再生不良性貧血。日本臨床 領域別症候群 20：14-17, 1999.
- 3) 東原正明：二次性貧血。三輪血液病学, 文光堂, 2006.
- 4) Ganz T：Hepcisin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood 102: 783-788, 2003.

Self Check

- 再生不良性貧血のなかには、骨髄異型性症候群、発作性夜間血色素尿症に移行する場合がある。
- Fanconi貧血は幼児期以降に再生不良性貧血の病態を示す。
- 二次性貧血では血清鉄と総鉄結合能が低下し、血清フェリチンが増加する。
(前田美穂)

Level up View

●Fanconi貧血

先天奇形胎児症不全がみられる常染色体劣性遺伝の疾患である。再生不良性貧血の病態を示すのは幼児期以降である。染色体の脆弱性があり、マイトマイシンCなどDNA架橋剤への曝露により著しい染色体断裂が起こる。

Level up View

●HLAと再生不良性貧血

わが国の再生不良性貧血患者ではDRB1*1501とDRB1*1502のHLAをもつものが多い。とくにDRB1*1501をもつ者は免疫抑制療法に対して反応がよい。

貧血

ケアに対するポイント

- ・鉄欠乏と発達の遅れ
- ・貧血と組織の低酸素状態
- ・食事療法
- ・鉄欠乏性貧血は自覚症状に乏しい。

原因

貧血とはヘモグロビンの減少した状態のことであり、原因はさまざまであるが、赤血球の産生障害、破壊亢進、出血などに大別できる（表1）。

赤血球の産生には、鉄、ビタミン類（ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、葉酸など）、銅、蛋白などの栄養素が不可欠である。これらの物質のいずれかが欠乏したり、利用障害が起こったりすると貧血が生じる。例えば鉄が欠乏すると鉄欠乏性貧血となり、ビタミンB₁₂、葉酸が欠乏すると巨赤芽球性貧血となる。

赤血球産生の障害による貧血には、造血に関係する物質の欠乏ではなく、赤血球を産生する場である骨髄の機能の障害が原因である場合もある。このなかには先天的なものと同後天的なものがある。前者にはFanconi貧血などがあり、後者にはとくに原因は不明である特発性再生不良性貧血と肝炎後や薬剤によって起こる再生不良性貧血などがある。また赤血球系細胞のみに障害を認める赤芽球癆という病態もある。先天的なものとしてDiamond-Blackfan貧血、後天的なものにはヒトパルボウイルスB19感染によるaplastic crisisとよばれる病態などがある。これらのほかに骨髄そのものに病変が生じ、それが原因で貧血となることがある。例えば白血病、悪性腫瘍の骨髄転移などである。そのほか、感染症による貧血、腎不全や肝疾患や甲状腺機能低下症に伴う貧血などのように、別に疾患があり、それに続発して赤血球の産生障害が起こり、貧血となることがある。

赤血球の破壊の亢進による貧血を溶血性貧血というが、これは、赤血球自体の欠陥による溶血と赤血球外の因子による溶血に大きく分けられる。赤血球自体の欠陥としては、遺伝性球状赤血球症や遺伝性楕円性赤血球症のように赤血球膜の異常がある疾患、グルコース6リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏症やピルビン酸キナーゼ（PK）欠乏症などの赤血球酵素の異常による疾患、サラセミアなどのヘモグロビン蛋白の異常による疾患がある。赤血球以外の因子により溶血を起こすものとして、自己免疫性溶血性貧血のような赤血球を破壊する抗体が血中に出現する病態、赤血球が機械的な因子により破壊され、溶血を起こす溶血性尿毒症症候群や播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation；DIC）などがある。

表 1 小児の貧血の原因による分類

<p>1. 赤血球の産生障害</p> <p>a. 栄養素の欠乏・利用障害</p> <p>鉄欠乏性貧血、銅欠乏性貧血、亜鉛欠乏性貧血、巨赤芽球性貧血（ビタミンB₁₂欠乏症、葉酸欠乏症）、ビタミンB₆欠乏（反応）性貧血</p> <p>b. 骨髄造血障害</p> <p>再生不良性貧血：先天性（Fanconi貧血） 後天性（特発性、肝炎後、薬剤性など）</p> <p>赤芽球癆/赤芽球低形成症：先天性（Diamond-Blackfan症候群） 後天性（ハルボウイルスB19感染など）</p> <p>他の疾患などに伴う骨髄造血抑制：白血病、悪性腫瘍の骨髄転移、薬剤・化学物質などによる骨髄造血抑制</p> <p>他の疾患に伴う貧血：感染症、慢性腎不全、甲状腺機能低下症</p>
<p>2. 赤血球破壊の亢進</p> <p>a. 溶血性貧血（赤血球自体の異常）</p> <p>赤血球膜の異常：遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円赤血球症 発作性夜間血色素尿症</p> <p>赤血球内酵素異常：G-6-PD欠乏症、PK欠乏症</p> <p>ヘモグロビン異常症：不安定ヘモグロビン症、鎌状赤血球症、異常ヘモグロビン症、サラセミア</p> <p>b. 溶血性貧血（赤血球以外の因子）</p> <p>免疫性：温式自己免疫性溶血性貧血、冷式自己免疫性溶血性貧血（寒冷凝集素症、発作性寒冷血色素症）、新生児溶血性貧血、薬剤による溶血性貧血</p> <p>非免疫性：微細血管障害性溶血性貧血（播種性血管内凝固症候群、溶血性尿毒症症候群など）、感染症、化学因子</p>
<p>3. 出血性貧血</p>

以上のほかに、出血による貧血がある。

● 症 状

貧血には、原因のいかんにかかわらずみられる貧血の一般的な症状と、それぞれの原因による特有な症状の2つがある。前者はヘモグロビンの減少による酸素運搬能の低下とそれによる組織への酸素供給の低下、およびこれらを代償するために生じる症状である。酸素運搬能の低下と組織への酸素供給の低下による自覚症状として易疲労感、倦怠感、立ちくらみ、頭痛、耳鳴り、めまい、動悸、筋肉痛、こむら返りなどがあり、組織の低酸素を代償する自覚症状としては、頻脈、多呼吸、動悸、息切れなどがある。また他覚症状としては顔面蒼白、心雑音やコマ音の聴取などがある。さらに上記の症状の出現は、貧血の罹病期間にも左右される。例えば、外傷や消化性潰瘍による大量出血に伴う急激な貧血では、貧血の程度がさほど重症ではなくても著明な貧血の症状を呈するが、鉄欠乏性貧血などは緩徐に進行するために、ヘモグロビンの値がかなり低値であっても自覚症状に乏しいことがある。

II. 器官系統別の病態生理

次にそれぞれの貧血で特徴的な症状を説明する。代表的なものは鉄欠乏性貧血における異食症や匙状爪、舌炎・嚥下障害である。異食症は思春期以降の鉄欠乏性貧血患者の60%以上にみられ、なかでももっとも多いのは氷を好んで食べるパゴファジア (pagophagia) である。巨赤芽球性貧血では Hanter 舌炎、萎縮性胃炎による食欲不振、四肢のしびれ、知覚障害、振動覚や位置覚の異常などの神経症状が特徴的である。また溶血性貧血における黄疸、発作性夜間血色素尿症にみられる早朝起床時のヘモグロビン尿などもそれぞれの貧血に特有の症状である。なお、匙状爪や舌炎などは成人にみられるが思春期や乳児の鉄欠乏性貧血ではみることが少なく、個体のさまざまな条件が症状の発現に関係していると考えられる。

● 検 査

貧血はヘモグロビン値の低下によって診断されるが、その基準は必ずしも一定していない。世界的には WHO が示した貧血と栄養性欠乏症を示唆する指標に記載された基準値を使用することが多い (表 2)。

貧血と診断した場合、赤血球恒数を計算し (ほとんどの場合は、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の測定とともにコンピュータにより計算されている)、その値により、鑑別することが多い。赤血球指数の算出方法を表 3 に示す。赤血球恒数とは、平均赤血球容積 (mean corpuscular volume ; MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (mean corpuscular hemoglobin ; MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration ; MCHC) のことである。

一般的によく使用されるのは、MCV (平均赤血球容積) により分類される方法である。一般的に MCV が 80 fl 以下、MCH が 28 pg 以下または MCHC が 31% 以下を小球性低色素性といい、鉄欠乏性貧血、サラセミア、鉄芽球性貧血などがこれにあたる。MCV の基準は年齢によって異なり、1~2 歳は 77 fl 未満、3~5 歳は 79 fl 未満、6~11 歳は 80 fl 未満を小球性といっている。MCV が 80~100 fl、MCH 29~35pg または MCHC 32~36% の貧血は正球性正色素性貧血といい、溶血性貧血、白血病や悪性腫瘍の骨髄転移、出血などが考えられる。再生不良性貧血は正球性正色素性の場合もあるが MCV が高い大球性のこともある。

MCV が 100 fl 以上、MCH 36pg 以上または MCHC 37% 以上と高い貧血を大球性高色素性貧血という。ビタミン B₁₂ 欠乏や葉酸欠乏の巨赤芽球性貧血などはこれである。

赤血球容積により鑑別した後、それぞれに特徴的な貧血の検査を引き続き行う。例えば、小球性低色素性貧血の場合、もっとも多いのは鉄欠乏性貧血であり、血清鉄の低下、総鉄結合能の上昇、血清鉄を総鉄結合能の値で除したトランスフェリン飽和度の低下 (15% 以下)、血清フェリチンの低下 (12ng/ml 以下) が認められる。また鉄欠乏性貧血では赤血球亜鉛プロトポルフィリン (zinc protoporphyrin ; ZPP) の上昇、赤血球遊離プロトポルフィリン (free erythrocyte protoporphyrin ; FEP) の上昇なども認められる。ZPP はヘマトフルオロメーターを使用すると血液検体が微量で簡単に測定ができるが、ヘマトフルオロメーターという測定機器のある施設に限られており、一般的ではない。サラセミアでは、鉄欠乏性貧血に比べ、MCV が小さい場合が多く、MCV/RBC (1×10^6) の値が 13 以下になることが多い¹⁾。サラセミアは、以前は日本には非常に少ないといわれていたが、βサラセミアのヘテロ型は、1000 人に 1 人存在するとされ²⁾、ときどき遭遇する疾患である。しかし、わが国の症例ではほとん

表 2 貧血と栄養性欠乏症を示唆する指標 (WHO 1972)

貧血が存在すると思われるヘモグロビン (Hb) の濃度	
6 カ月～6 歳の小児	11g/dl 以下
6～14 歳の小児	12g/dl 以下
成人男性	13g/dl 以下
成人女性 (非妊娠)	12g/dl 以下
成人女性 (妊娠)	11g/dl 以下
平均血色素濃度 (MCHC)	
31%以下は鉄欠乏を示すものと思われる	
血清鉄とトランスフェリン飽和率	
血清鉄	50 μg/dl 以下
トランスフェリン飽和率*	15%以下
血清葉酸値と血清ビタミン	
B ₁₂ 値	
血清葉酸値	3ng/ml 以下
血清ビタミン B ₁₂ 値	100pg/ml 以下

$$* \text{トランスフェリン飽和率 (\%)} = \frac{\text{血清鉄}}{\text{総鉄結合能}} \times 100$$

表 3 赤血球指数の算出方法

平均赤血球容積 MCV (fl)	$= \frac{\text{Ht (\%)}}{\text{RBC} (\times 10^6)} \times 10$
平均赤血球血色素量 MCH (pg)	$= \frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{RBC} (\times 10^6)} \times 10$
平均赤血球血色素濃度 MCHC (%)	$= \frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Ht (\%)}} \times 100$

どが軽症型である。サラセミアは、グロビンの α 鎖、 β 鎖のいずれかの産生低下により、そのバランスの崩れた状態である。グロビン合成試験などにより、さらに疑いが強まった場合は、ヘモグロビンのアミノ酸組成を調べ、遺伝子解析なども行う。サラセミアでは頭蓋 X 線写真で、hair-standing on end 像とよばれる頭蓋骨髓質の拡大と放射状の骨綾像がみられることがある。

鉄芽球性貧血には先天性と後天性がある。先天性鉄芽球性貧血では、小球性低色素性貧血と正球性正色素性貧血が混在する二相性の末梢赤血球パターンがみられる。後天性の場合は骨髓赤芽球に環状赤芽球をみることがある。鑑別にあたり、血清鉄が上昇しており、総鉄結合能が上昇していないことを確認する必要がある。

正球性貧血には、溶血性貧血や再生不良性貧血 (再生不良性貧血は時に大球性である) がある。溶血性貧血はなんらかの原因により赤血球が崩壊し、それに反応して赤血球造血が亢進する病態である。赤血球造血の亢進により網状赤血球が増加し、骨髓では赤芽球の過形成が起こる。網状赤血球は貧血時には骨髓から末梢血中への移動が早くなるため、末梢血液中に増加す

II. 器官系統別の病態生理

る。これを補正するため、次のような式で網状赤血球（産生）指数を算定する。

$$\text{網状赤血球（産生）指数（Finch）} = \text{網状赤血球実測値（\%）} \times (\text{患者 Ht 値} / \text{正常 Ht 値} : 45\%) \div \text{網状赤血球成熟期間（日数）}$$

網状赤血球成熟期間は、Ht 45%のときは1日、35%のときは1.5日、25%のときは2.0日、15%のときは3.0日とする。なお、3以上のときは溶血性貧血が考えられる。溶血性貧血では赤血球の崩壊が亢進し、ヘモグロビンが分解して生じたヘム由来のポルフィリンが増加し、肝におけるグルクロン酸抱合が間に合わず血液中に間接ビリルビンが増加する。また血液中に過剰なビリルビンが存在すると、尿中や糞便中のウロビリノーゲンが高値となる。溶血が血管内溶血であると、血漿中に遊離ヘモグロビンが出現し、これに結合するハプトグロビンが消費されるために、血清ハプトグロビンの低下がみられる。また溶血が起こると赤血球中の諸酵素が血漿中に遊離する。その代表が乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase；LDH）である。溶血性貧血でLDHが高値となるのはこのためである。とくにLDH1と2の分画が著増する。赤血球塗抹標本での形態学的な検査も鑑別に有用である。小型球状赤血球が多くみられる場合は遺伝性球状赤血球症を疑う。楕円赤血球、有口赤血球のみられた場合はそれぞれ遺伝性のものを考慮する。破壊赤血球が認められ、さらに血清中の尿素窒素やクレアチニンの上昇、血小板減少などがみられたときは溶血性尿毒症症候群が疑われる。便の病原性大腸菌の検査、ペロ毒素の検査も必要である。異常ヘモグロビン症のひとつである不安定ヘモグロビン症でも溶血を起こす。ヘモグロビンの電気泳動やイオン交換高速液体クロマトグラフィー、イソプロパノールによる不安定性試験、アミノ酸分析、遺伝子解析などにより診断に至る³⁾。自己免疫性溶血性貧血であれば、赤血球に結合した抗体（免疫グロブリン）を調べる直接Coombs試験、または血清中の抗体（免疫グロブリン）を調べる間接Coombs試験が陽性になる。時に補体結合抗体が原因となっていることがある。発作性夜間血色素尿症は溶血性貧血のなかでも、LDHが異常に高値であることが多い。貧血の他に血小板の減少などが認められた場合、ヘモグロビン尿の有無を検査する。とくに早朝起床時の尿が褐色をしていないかなどを問診で確かめる。Ham試験（酸溶血試験）、シヨ糖水試験（sugar-water test）が陽性であり、赤血球、顆粒球、リンパ球のCD55、CD59の欠損が認められる。そのほかの溶血性貧血として赤血球の酵素異常であるグルコース6リン酸脱水素酵素欠乏症、ビルビン酸脱水素酵素欠乏症などがある。赤血球のグルコース6リン酸脱水素酵素、ビルビン酸脱水素酵素の測定により確定診断ができる。

再生不良性貧血は、末梢血で汎血球減少が認められる。胎児ヘモグロビンの増加も特徴的検査所見のひとつである。末梢血中の好中球数、血小板数、網状赤血球数の数値により重症度分類を行う（表4）。骨髄の細胞密度の減少をみることも必要である。再生不良性貧血には、前述したように先天的な要因のあるものと後天性のものがある。後天性のものには原因の明確でない特発性、肝炎後に起こる場合、薬剤性のものなどがあり、原因究明のための検査も必要である。

大球性貧血であれば、ビタミンB₁₂、葉酸を測定し、低値であれば、それらの欠乏による巨赤芽球性貧血である。LDHの上昇、好中球、血小板の減少、過分葉好中球が認められるほか、ハプトグロビン低下、間接ビリルビン軽度上昇、尿中ウロビリノーゲンの増加などの溶血所見のみられることがある。骨髄異形性症候群でも大球性貧血がみられ、LDHの上昇、血小板の減少、過分葉好中球などがみられることがあるが、ビタミンB₁₂、葉酸の低値がなく、骨髄は

表 4 再生不良性貧血の重症度分類

重 症：骨髓が低形成で、少なくとも下記の2項目を満たす	
好中球	$<0.5 \times 10^9/l$
	(好中球 $<0.2 \times 10^9/l$ 最重症)
血小板	$<20 \times 10^9/l$
網状球	$<20 \times 10^9/l$
中等症：少なくとも下記の2項目を満たす	
好中球	$<1.0 \times 10^9/l$
血小板	$<50 \times 10^9/l$
網状球	$<60 \times 10^9/l$
軽 症：それ以外のもの	

過形成であることが多い。病型によっては骨髓芽球の出現、環状鉄芽球の増加がみられることがある。

● おもな疾患

鉄欠乏性貧血

貧血の中でもっとも頻度が高いのは鉄欠乏性貧血である。鉄はヘムの構成成分であるため、体内の鉄が不足するとヘモグロビンの合成が低下し、貧血となる。小児期では思春期と乳児期後期など鉄の需要が増す時期に鉄の需要が供給を上まわると生じる病態である。思春期の女子では、数%以上が鉄欠乏性貧血であるといわれている⁴⁾。スポーツによる貧血、ヘリコバクターピロリの感染があると鉄欠乏性貧血の反復をみることが多い⁵⁾ことなどが最近話題になっている。体内の鉄はその2/3がヘモグロビンに結合しているが、そのほか筋肉内のミオグロビンやチトクロームなどの酵素中にも含まれている。そのために鉄欠乏が起きると貧血まで進展した状態でなくても集中力の低下や易刺激性の亢進などさまざまな症状をみることがある⁶⁾。Brunerらは、貧血のない思春期の鉄欠乏の女子を治療群と偽薬による非治療群に分け、認知力に関する検査を行い、治療群で有意に言語の記銘力の改善がみられたことを報告している⁷⁾。鉄欠乏が起きるとまず貯蔵鉄の減少が起これ、これは血清フェリチンの低下としてみることができる。次に血清鉄の低下、鉄結合蛋白であるトランスフェリンの増加を呈し、これが総鉄結合能の上昇という形で表される。その後赤血球プロトポルフィリンが増加し、最終的にヘモグロビンの低下した鉄欠乏性貧血が現れる。

治 療

鉄欠乏性貧血の治療は、鉄剤の経口投与が基本である。1日に体重1kg当り鉄を3~6mg投与する。投与開始後数日で網状赤血球の増加がみられ、その後、ヘモグロビンが回復してくる。ヘモグロビン値が低いほど治療効果が早く現れる。鉄剤の治療は3~4カ月は必要で、血清フェリチンが20ng/mlを超えるまで続けることがのがぞましい。鉄欠乏性貧血では、食事療法も重要である。食物中の鉄にはおもに動物性食品に含まれるヘム鉄と植物性食品に多い非ヘム鉄があるが、ヘム鉄は鉄の吸収率がよいのに比し非ヘム鉄からの鉄吸収はあまりよくない。

遺伝性球状赤血球症

溶血性貧血はなんらかの原因により赤血球が崩壊し、それに反応して赤血球造血が亢進するものである。小児の溶血性貧血でもっとも多くみられるのが、遺伝性球状赤血球症である。

溶血性貧血と診断された場合、赤血球塗抹標本上で、小型球状赤血球が多数みられたときは遺伝性球状赤血球症を考え、位走査顕微鏡で観察したり、赤血球浸透圧抵抗が減弱していることを確認する。また家族歴において、溶血性貧血患者の有無、胆石患者の有無も参考になる。

治療

貧血が強い場合は、摘脾を行う。通常5歳を過ぎてから行うことが多い。脾臓摘出後の肺炎球菌による重篤な感染症を予防するために脾臓摘出前に肺炎球菌ワクチン接種を行うことがすすめられている。また脾臓摘出後しばらくペニシリンなどの抗生物質の投与を継続する。

再生不良性貧血

骨髓低形成と汎血球減少がみられる病態である。約90%は後天性であり、後天性の場合は多くは原因不明の特発性である。二次性の場合は肝炎後、薬剤性もある。骨髓異形成症候群や発作性夜間血色素尿症との鑑別が難しい場合があり、再生不良性貧血からそれらの疾患への移行もある。

治療

重症型の場合は、血縁者間でHLA一致ドナーがいれば、第一選択は骨髓移植である。HLA一致血縁ドナーがない場合は、抗胸腺リンパ球グロブリン、シクロスポリンなどによる免疫療法が適応になる。中等症における治療は、免疫療法を選択することが多いが、HLA一致血縁ドナーがいる場合は骨髓移植を選択することもある。軽症型では蛋白同化ホルモンによる治療が選択されることが多い。また貧血に関しては通常ヘモグロビン6.0g/dlを保つように赤血球輸血を行う。この際、鉄過剰に注意が必要である。また血小板減少に関しては10000/ μ l以下の場合には出血傾向に注意し、5000/ μ l以下の場合には血小板輸注を行うことが多い。

● 治療

貧血の治療は、原因によって異なる。それぞれの原因に対する治療を行う。鉄欠乏性貧血、遺伝性球状赤血球症、再生不良性貧血については先に述べた。その他、自己免疫性溶血性貧血であれば副腎皮質ステロイド投与、巨赤芽球性貧血であればビタミンB₁₂あるいは葉酸の投与、腎性貧血であればエリスロポエチン投与、骨髓異形成症候群であれば免疫療法あるいは造血幹細胞移植など、慢性炎症に伴う貧血では原因の除去が行われる。また治療はおおのの状態によっても異なる。例えば、急激に起こった貧血では、ヘモグロビンが6~7g/dlであっても循環動態の破綻があると考えられるときは輸血を行うが、鉄欠乏性貧血などの慢性的な貧血では、ヘモグロビンが4~5g/dlであっても輸血は安易に行わない。

■文献

- 1) Menzter, W.C. : Difference of iron deficiency anemia from thalassemia trait. Lancet, 7808 : 882, 1973.
- 2) Imamura, T., Yokota, E., Naito, Y., et al. : Thalassemia in Japan. Nippon Ketsueki Gakkai

Zasshi, 48 : 2029 - 2037, 1985.

- 3) 前田美穂 : 異常ヘモグロビン症. 小児内科, 35 : 1065 - 1068, 2003.
- 4) Maeda, M., Yamamoto, M. and Yamauchi, K. : 'Prevalence of anemia in Japanese adolescents?' : 30 years' experience in screening for anemia. Int. J. Hematol., 69 : 75 - 80, 1999.
- 5) Dofour, C., Brisigotti, M., Fabretti, G., et al. : *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2 : 225 - 227, 1993.
- 6) Prasad, A.N. and Prasad, C. : Iron deficiency : Non - hematological manifestations. Prog. Food Nutr. Sci., 15 : 255 - 283, 1991.
- 7) Bruner, A.B., Joffe, A., Dugger, A.K., et al. : Randomized study of cognitive effects of iron supplementation in non - anemic iron - deficient adolescent girls. Lancet, 348 : 992 - 996, 1996.

(前田 美穂)

Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006

L. Yang¹, J. Fujimoto², D. Qiu¹ & N. Sakamoto^{1*}¹Department of Maternal and Child Health, National Research Institute for Health and Development; ²National Research Institute for Health and Development, Tokyo, Japan

Received 11 July 2008; accepted 14 July 2008

Objective: This paper describes the mortality rates and trends from childhood cancer at the population level over a 37-year period in Japan and other developed countries.

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 during 2000–2006 was 2.20 per 100 000 population for boys and 1.89 for girls. Mortality for all cancers combined decreased since 1970s in Japan. A stable trend was observed in recent 5 years for girls. For leukemia, a declining trend was observed in the whole period for girls and in 1976–2006 for boys. Mortality rates for childhood central nervous system tumors have remained stable at a low level during 1980–2006.

Conclusions: The present study provides updated figures and trends in childhood cancer mortality in Japan and other developed countries. This will help to estimate care needs and to plan intervention and the quantity of appropriate childhood cancer treatment.

Key words: cancer, childhood, epidemiology, mortality, time trends

Introduction

It is estimated that ~3000 Japanese children aged from birth to 18 years will develop cancer. Although childhood cancer is rare compared with adult cancer, it is the fourth most common cause of death among children aged 0–14 years in Japan, according to the report given by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan in 2005. A population-based study in Osaka prefecture in Japan indicated that death due to childhood cancer declined from 1972 to 1995, while the incidence increased in the same period [1]. In the United States, an estimated 10 400 new cases and 1545 deaths are expected to occur among children aged 0–14 years in 2007 [2]. During recent three decades, the incidence of childhood cancer increased ~0.6% annually. In contrast, mortality from childhood cancer declined by 1.3% per year during 1990–2004 [3]. A population-based study among European children since the 1970s showed that the overall incidence of childhood cancer has increased by 1.0% per year, while mortality has declined by 3.6% per year in the past three decades [4, 5].

The decrease in mortality from childhood cancer has been suggested to be due to the effects of improvements in diagnosis

and therapy. For all childhood cancers combined, 5-year relative survival has improved markedly over the past three decades, from <50% before the 1970s to ~80% today [2].

There is no national childhood cancer registry system in Japan, and recent childhood cancer mortality has not been well characterized in terms of temporal and geographic trends. This paper describes the occurrence of death from childhood cancer at the population level over a 37-year period in Japan using official death certification data, which record 100% of deaths in Japan. The aim of this study was to ascertain the general mortality trend for each sex and to study the moment at which a shift in the trend occurred.

materials and methods

The number of death 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. 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 (1970–2004), the United States (1970–2005), Italy (1970–2003), UK (1970–2005) and New Zealand (1970–2004). Deaths at age 0–4, 5–9 and 10–14 years were derived from the World Health Organization (WHO)

*Correspondence to: Dr N. Sakamoto, The Division of Epidemiology, Department of Maternal and Child Health, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Ookura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.
Tel: +81-03-3416-0181(4360); Fax: +81-03-5494-7490; E-mail: sakamoto@nch.go.jp

mortality database. Estimates of the population, generally based on official censuses, were based on the same WHO database.

During the study period, three different revisions of the International Classification of Disease were used. In Japan, this included International Classification of Diseases (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 six cancer sites, including all cancer combined (ICD-8: 140–209; ICD-9: 140–208; ICD-10: C00–97), leukemia (ICD-8: 204–207; ICD-9: 204–208; ICD-10: C91–C95), lymphomas (ICD-8: 200–202; ICD-9: 200–202; ICD-10: C81–85), central nervous

system (CNS) tumors (ICD-9: 191–192; ICD-10: C70–C72), malignant kidney tumors (ICD-8: 189; ICD-9: 189; ICD-10: C64–C68) and malignant bone tumors (ICD-9: 170; ICD-10: C40–C41). In order to avoid possible bias due to changed ICD, the analysis of CNS tumors, malignant bone tumors and lymphomas (United States only) was restricted to data from 1980 onwards.

Age-standardized mortality rates 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. All rates are expressed per 100 000 children-years.

Table 1. Childhood cancer mortality rate (per 100 000) in Japan and other selected countries (boys)

Period of death	Japan	Canada	United States	Italy	UK	New Zealand
Total malignant tumors						
1970–1974	6.19	7.69	6.47	8.72	7.20	8.45
1975–1979	5.86	6.10	5.25	7.96	6.53	7.59
1980–1984	4.99	5.34	4.60	6.96	5.06	7.04
1985–1989	4.13	4.52	3.74	5.50	4.13	7.17
1990–1994	3.37	3.43	3.33	5.40	3.96	4.94
1995–1999	2.90	2.82	2.87	4.53	3.42	4.83
2000–	2.20	2.65	2.68	3.64	3.00	3.58
Leukemia						
1970–1974	3.39	3.58	2.90	3.94	3.02	3.44
1975–1979	3.10	2.81	2.23	3.50	2.79	3.07
1980–1984	2.46	2.06	1.76	2.85	2.11	2.89
1985–1989	1.91	1.79	1.41	2.20	1.52	2.76
1990–1994	1.54	1.17	1.20	1.99	1.41	1.69
1995–1999	1.21	0.90	0.97	1.64	1.18	1.99
2000–	0.84	0.85	0.85	1.25	0.91	0.78
Lymphomas						
1970–1974	0.61	0.76	–	1.14	0.73	0.77
1975–1979	0.66	0.62	–	0.86	0.65	0.75
1980–1984	0.65	0.49	0.39	0.62	0.40	0.51
1985–1989	0.55	0.32	0.31	0.51	0.29	0.58
1990–1994	0.36	0.21	0.23	0.47	0.25	0.15
1995–1999	0.18	0.16	0.16	0.41	0.20	0.23
2000–	0.14	0.12	0.12	0.27	0.20	0.12
Central nervous system tumors						
1980–1984	0.40	1.17	0.95	1.41	1.12	1.50
1985–1989	0.40	1.18	0.86	1.05	1.10	1.66
1990–1994	0.46	0.97	0.86	1.19	1.10	1.79
1995–1999	0.49	0.83	0.79	0.93	0.94	1.35
2000–	0.43	0.81	0.75	0.87	0.85	1.43
Malignant kidney tumors						
1970–1974	0.18	0.35	0.24	0.45	0.33	0.34
1975–1979	0.16	0.20	0.17	0.34	0.26	0.33
1980–1984	0.12	0.13	0.14	0.23	0.20	0.24
1985–1989	0.09	0.10	0.10	0.19	0.09	0.22
1990–1994	0.07	0.06	0.09	0.13	0.12	0.26
1995–1999	0.06	0.05	0.08	0.13	0.13	0.09
2000–	0.05	0.12	0.08	0.09	0.09	0.08
Malignant bone tumors						
1980–1984	0.15	0.18	0.16	0.33	0.26	0.12
1985–1989	0.15	0.16	0.12	0.24	0.18	0.30
1990–1994	0.14	0.11	0.11	0.19	0.14	0.04
1995–1999	0.13	0.12	0.11	0.14	0.13	0.17
2000–	0.09	0.12	0.13	0.15	0.15	0.24

The joinpoint regression model was used to describe changes in trends [6]. We allowed for up to four joinpoints for each model. The computation of mortality rates and their standard errors was implemented in SAS 9.0. Joinpoint analyses were carried out using Joinpoint software 3.3.1 from the Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute. Time trends were assessed for all childhood cancer combined and for six major categories, including leukemia, lymphoma, malignant brain tumor, malignant kidney tumor and malignant bone tumor.

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, on the basis of the assumption that observed deaths follow a Poisson distribution. The maps were developed using adjusted SMR by gender.

results

mortality

Tables 1 and 2 give age-adjusted mortality rates in Japan and five other developed countries for all malignant tumors and for

Table 2. Childhood cancer mortality rate (per 100 000) in Japan and other selected countries (girls)

Period of death	Japan	Canada	United States	Italy	UK	New Zealand
Total malignant tumors						
1970–1974	5.10	6.12	5.13	6.90	5.55	6.85
1975–1979	4.61	4.83	4.07	5.90	4.69	6.35
1980–1984	3.88	4.24	3.59	5.48	4.27	4.39
1985–1989	3.30	3.43	3.06	4.36	3.81	5.27
1990–1994	2.75	2.80	2.69	4.19	3.01	3.81
1995–1999	2.23	2.73	2.39	3.29	2.65	3.54
2000–	1.89	2.06	2.28	2.86	2.47	3.06
Leukemia						
1970–1974	2.86	2.80	2.26	3.28	2.43	3.08
1975–1979	2.50	2.34	1.70	2.53	1.82	1.86
1980–1984	1.79	1.71	1.30	2.17	1.59	1.66
1985–1989	1.50	1.37	1.09	1.51	1.26	1.84
1990–1994	1.20	0.89	0.91	1.47	0.89	1.04
1995–1999	0.88	0.87	0.78	1.07	0.91	1.34
2000–	0.68	0.46	0.69	0.82	0.76	0.90
Lymphomas						
1970–1974	0.33	0.39	–	0.54	0.31	0.27
1975–1979	0.35	0.18	–	0.39	0.27	0.41
1980–1984	0.31	0.23	0.16	0.26	0.22	0.21
1985–1989	0.28	0.22	0.13	0.28	0.14	0.25
1990–1994	0.25	0.12	0.09	0.16	0.09	0.10
1995–1999	0.10	0.09	0.08	0.17	0.09	0.20
2000–	0.06	0.39	0.06	0.18	0.09	0.05
Central nervous system tumors						
1980–1984	0.39	1.01	0.84	1.13	0.93	1.43
1985–1989	0.38	0.88	0.77	0.99	0.98	1.37
1990–1994	0.44	0.75	0.77	0.90	0.88	1.26
1995–1999	0.47	0.84	0.71	0.72	0.74	0.88
2000–	0.42	0.69	0.69	0.78	0.71	1.00
Malignant kidney tumors						
1970–1974	0.20	0.32	0.25	0.44	0.37	0.38
1975–1979	0.11	0.23	0.19	0.33	0.26	0.36
1980–1984	0.12	0.13	0.15	0.27	0.18	0.00
1985–1989	0.07	0.11	0.13	0.18	0.18	0.10
1990–1994	0.07	0.10	0.09	0.18	0.15	0.27
1995–1999	0.05	0.14	0.11	0.11	0.12	0.21
2000–	0.06	0.11	0.10	0.10	0.12	0.11
Malignant bone tumors						
1980–1984	0.17	0.20	0.16	0.26	0.29	0.13
1985–1989	0.16	0.14	0.12	0.27	0.26	0.31
1990–1994	0.12	0.13	0.13	0.23	0.14	0.05
1995–1999	0.14	0.12	0.11	0.16	0.13	0.18
2000–	0.11	0.16	0.11	0.12	0.20	0.25

the main types of childhood cancer. A total of 33 059 childhood cancer deaths were reported in Japan during 1970–2006, of which 353 cancer deaths occurred in 2006. For all cancers combined, the mortality rate during 2000–2006 was 2.20 per 100 000 population for boys and 1.89 for girls. Leukemia was the most common diagnosis. Death rates from leukemia were 0.84 for boys and 0.68 for girls. Mortality from childhood CNS tumors was 0.43 for boys and 0.42 for girls. Geographic variations were observed. The rates of childhood CNS tumor and malignant kidney tumor were lower for both genders in Japan than in other countries.

temporal changes in mortality

Trends of age-standardized mortality from childhood cancer are shown in Figures 1 and 2 and Tables 3 and 4. Mortality for all cancers combined decreased since 1970s in Japan. For boys, a declining trend of 1.58% per year ($P < 0.05$) was observed during 1970–1979, followed by an accelerated decline of 3.78% per year ($P < 0.05$) during 1979–2006. For girls, mortality was high in the 1970s and remained stable in 1996–2006 at a low level, after two significant periods of decline (1972–1995 and 1995–1999). The average annual per cent change (AAPC) in recent 10 years was -3.8% ($P < 0.05\%$) for boys and -1.9% ($P < 0.05$) for girls. In recent 5 years, declining trend only occurred in boys. The average annual per cent change

during 2002–2006 was -3.8% ($P < 0.05\%$) for boys, and for girls a nonsignificant decline was observed from 2002 (AAPC = -0.6% , $P > 0.05$) for girls.

The mortality rate from leukemia in boys remained stable during 1970–1976 (APC = -1.10 , $P > 0.05$) and then declined by 4.77% per year ($P < 0.05$) during 1976–2006. For girls, mortality decreased by 4.53% per year ($P < 0.05$) throughout the whole period. The average annual change in recent 10 years was -4.8% ($P < 0.05\%$) for boys and -4.5% ($P < 0.05\%$) for girls. Similar decline trends were also observed in Canada, the United States, Italy, UK (girls) and New Zealand.

In contrast with the dramatic decline in mortality for childhood leukemia, mortality rates from childhood CNS tumor in Japan remained stable at a low level for both genders during 1980–2006. The average annual change in recent 10 years was 0.5% ($P > 0.05$) for boys and 0.0% ($P > 0.05$) for girls. On the contrary, Canada, the United States, UK and New Zealand (girls) showed significant declining trends in the whole period.

With reference to the pattern of mortality for lymphomas, death rates for boys were stable during 1970–1985 and declined significant thereafter by 8.56% per year. The trend for girls leveled off during 1970–1991 and showed a declining trend of 11.85% per year during 1991–2006; however, except for New Zealand females, the death rates in other countries for both genders significantly declined throughout the whole period.

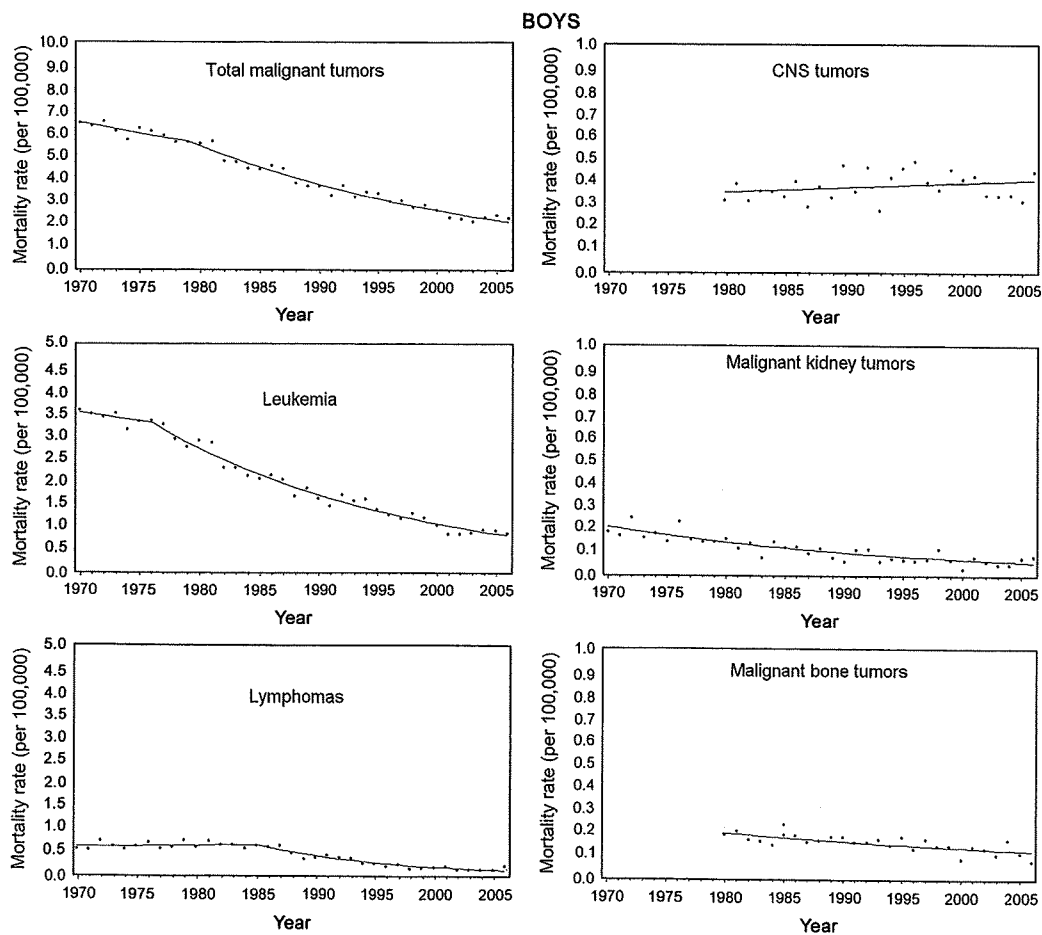


Figure 1. Mortality rates of childhood cancer deaths, boys, Japan, 1970–2006.

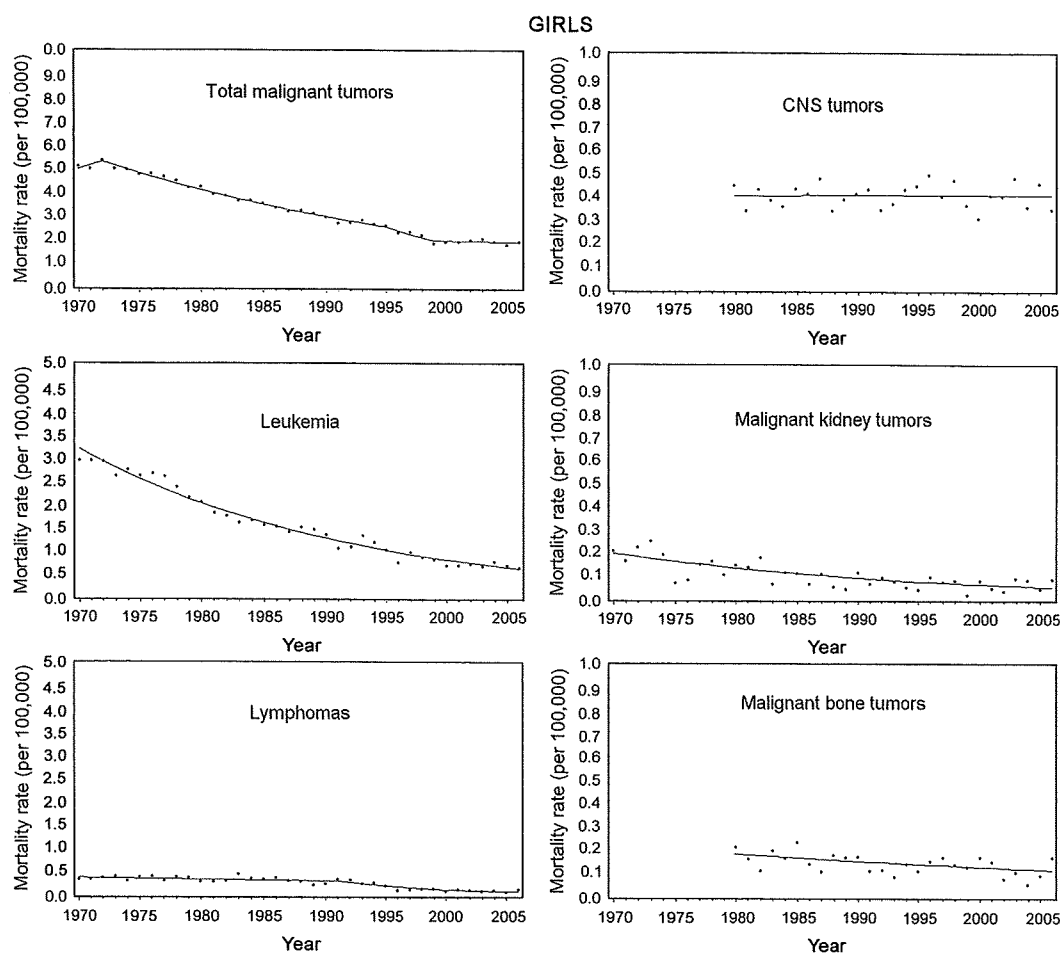


Figure 2. Mortality rates of childhood cancer deaths, girls, Japan, 1970–2006.

Regression analysis also revealed that the death rate for malignant kidney tumors declined by 4.12% per year for boys and 3.98% per year for girls during 1970–2006. Similar trends were observed for malignant bone tumor. Mortality decreased by 2.03% per year for boys and 1.79% per year for girls throughout the whole period.

Mortality rates varied from prefecture to prefecture in Japan. A map of SMR by gender is shown in Figure 3. The SMR was significantly highest among children in Kochi prefecture for boys and Tokushima and Kagoshima prefectures for girls.

discussion

In this study, we quantified the childhood cancer burden in Japan, focusing on mortality, and compared these figures with other developed countries. The results indicated that mortality from childhood cancer in Japan is substantial, while the number of deaths is small. There were 33 059 cases of childhood cancer death over the period 1970–2006 in Japan. Approximately 400 deaths each year were attributed to cancer in children aged 0–14 years. Mortality from all cancers combined in Japan is comparable to that in the European, North American and Oceanic countries included in this study for contrast.

The joinpoint regression method was used in our research to evaluate the trend in childhood cancer deaths. This method has allowed a detailed and accurate description of the pattern of childhood cancer mortality since it identifies the calendar years in which statistically significant changes in trends occurred. This offers a clearer picture of actual trends in mortality over long periods of time rather than using only one trend statistics. We also reported the average annual percentage change 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 especially advantageous for situations when the data are sparse (e.g. a rare cancer or data from a small geographic area) [7]. Our results showed a declining cancer mortality rate for boys in the whole period and a stable trend for girls in recent 5 years. 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 analyzed data were provided by official sources and based on the population census. The significant time trend observed for most tumor types is congruent with improvements in diagnosis, therapy and supportive care.

The dramatic decrease in mortality observed for childhood leukemia, which accounts for ~50% of all childhood cancer

Table 3. The APC of childhood cancer mortality rates (boys)

Country	Trend 1		Trend 2		Trend 3		Trend 4		AAPC	
	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Years	APC	Last 10 observations	Last 5 observations
Total malignant tumors										
Japan	1970–1979	-1.58*	1979–2006	-3.78*					-3.8*	-3.8*
Canada	1970–2004	-3.64*							-3.6*	-3.6*
United States	1970–1998	-3.22*	1998–2005	-0.26					-0.3	-0.9
Italy	1970–1985	-2.32*	1985–1989	-8.69	1989–1993	6.96	1993–2003	-5.89*	-5.9*	-5.9*
UK	1970–2005	-2.93*							-2.9*	-2.9*
New Zealand	1970–2004	-2.50*							-2.5*	-2.5*
Leukemia										
Japan	1970–1976	-1.10	1976–2006	-4.77*					-4.8*	-4.8*
Canada	1970–2004	-5.00*							-5.0*	-5.0*
United States	1970–1984	-4.95*	1984–2005	-3.39*					-3.4*	-3.4*
Italy	1970–2003	-3.69*							-3.7*	-3.7*
UK	1970–2005	-3.74*	2003–2005	-27.41					-9.6	-16.4
New Zealand	1970–1997	-2.12*	1997–2004	-18.03*					-14.7*	-18.0*
Lymphomas										
Japan	1970–1985	0.39	1985–2006	-8.56*					-8.6*	-8.6*
Canada	1970–2004	-6.10*							-6.1*	-6.1*
United States	1980–2005	-5.63*							-5.6*	-5.6*
Italy	1970–2003	-4.46*							-4.5*	-4.5*
UK	1970–2005	-4.56*							-4.6*	-4.6*
New Zealand	1970–2004	-2.57*							-2.6*	-2.6*
Central nervous system tumors										
Japan	1980–2006	0.48							0.5	0.5
Canada	1980–2004	-2.13*							-2.1*	-2.1*
United States	1980–2005	-1.07*							-1.1*	-1.1*
Italy	1980–2003	-2.19*							-2.2*	-2.2*
UK	1980–2005	-1.25*							-1.2*	-1.2*
New Zealand	1980–2004	-0.86							-0.9	-0.9
Malignant kidney tumors										
Japan	1970–2006	-4.12*							-4.1*	-4.1*
Canada	1970–1996	-7.91*	1996–2004	17.70*					14.5*	17.7*
United States	1970–1987	-5.46*	1987–2005	-1.73*					-1.7*	-1.7*
Italy	1970–2003	-4.91*							-4.9*	-4.9*
UK	1970–2005	-3.64*							-3.6*	-3.6*
New Zealand	1970–2004	-1.99							-2.0*	-2.0*
Malignant bone tumors										
Japan	1980–2006	-2.03*							-2.0*	-2.0*
Canada	1980–2004	-2.32*							-2.3*	-2.3*
United States	1980–1990	-4.41*	1990–2005	1.31					1.3	1.3
Italy	1980–2003	-4.43*							-4.4*	-4.4*
UK	1980–2005	-2.93*							-2.9*	-2.9*
New Zealand	1980–2004	-0.23							-0.2	-0.2

* $P < 0.05$.

APC is the annual per cent change; AAPC is average annual per cent change.

deaths, is consistent with improvements in survival, particularly for patients with acute lymphoblastic leukemia. This increase in survival is due to more effective antileukemic therapy, such as multidrug chemotherapy protocols, with a reduction in the number of relapses and resistant disease, but also due to improvements in supportive care, such as antibiotics, antifungal treatment, blood banking, transplant procedures and pediatric intensive care. In fact, the 5-year survival rate of acute

lymphoblastic leukemia increased from 20% to 30% in the 1960s to 60% to 75% in the 1980s in developed countries. Current survival rates are ~80% for acute lymphoblastic leukemia (ALL) [8] and 50%–70% for acute myelogenous leukemia. In Japan, a population-based study in Osaka prefecture indicated that the 5-year survival rate of childhood leukemia increased from 32.4% in 1975–1984 to 60.4 in 1985–1994 [1]. National incidence trends could not be