

平成15年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書
「小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究」

無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、

Kostmann 症候群の登録・評価・管理に関する調査研究

研究協力者： 上條 岳彦 信州大学医学部 小児科講師
小宮山 淳 信州大学長

研究要旨

小児慢性特定疾患治療研究事業によって平成10年から14年に登録された小児期における代表的な好中球減少症：無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、Kostmann 症候群を解析した。4疾患共に発症年齢のピークは0-1歳未満の乳児期に認められた。新規登録者数は5年間でそれぞれ、409人、46人、12人、2人であった。性比はそれぞれ男性：女性＝1：1.19、1：0.87、1：1.5、1：1であった。新規診断時の症候については、発熱、易感染性がそれぞれ全登録者のうちで認められた率を解析した。初診時の検査では好中球数の登録を今後行っていく必要性が認められた。

A. 研究目的

無顆粒球症、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、Kostmann 症候群は小児期における代表的な好中球減少症であり、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患となっている。今回平成10年から14年の5年間に登録された症例について登録者数、初診時の症状、初診時の白血球数などの疫学的解析を行った。

B. 研究対象と方法

平成10年から14年に登録された症例を対象とした。男女別に登録者の解析を行い、発症時年齢と診断時年齢について各年齢の登録者数を検討した。新規診断例について関連が深い症状と思われる発熱と易感染性の有症率、検査項目としては白血球数を検討した。

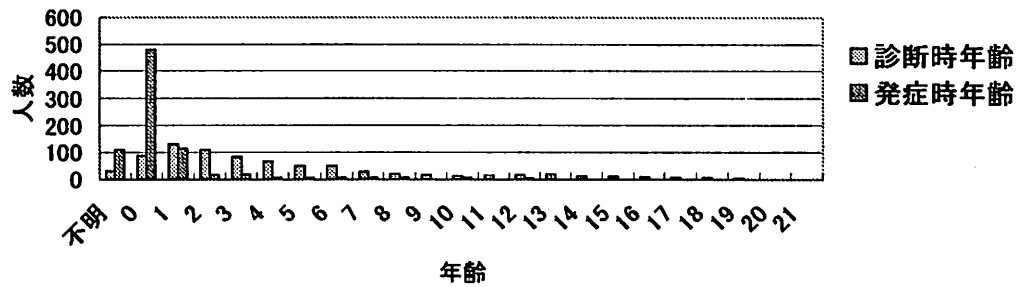
C. 結果

C-1 無顆粒球症 (ICD10: D70A)

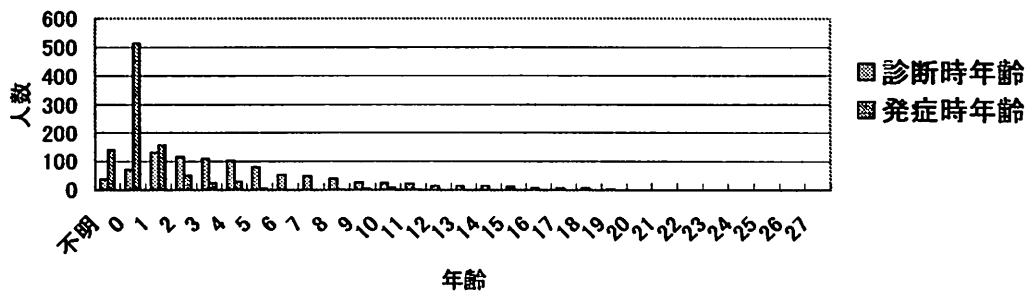
平成10年から14年に登録された無顆粒球症の登録内容は、新規診断：409人、転入：9人、継続：1,305人、無記入：25人であった。

登録者の発症時年齢と診断時年齢を男：789人、女：942人別々に解析した。

男性



女性



男女共に、発症時年齢別登録者数は1歳未満が大半を占めていた（男：1歳未満は全体の61%、女：1歳未満は全体の55%）。診断時年齢別登録者数は1歳以降ゆるやかに減少することから、乳児期に発症しているが、診断の確定にはある程度の時間を要していることが推測された。

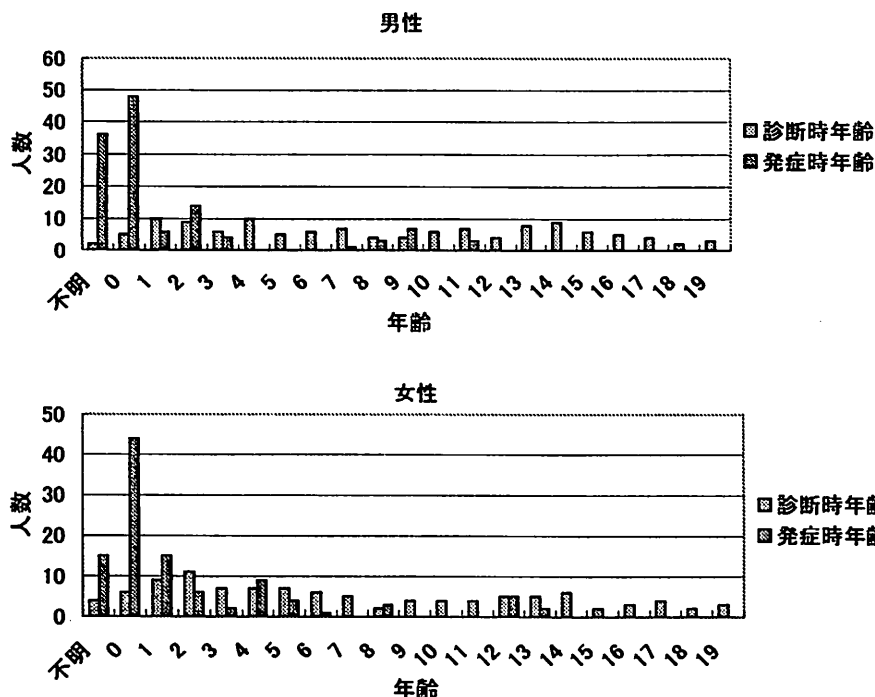
次に、平成10年から14年に登録された新規登録者409人について解析を行った。新規登録者の合併症“発熱”については、有：194例、無記入他：211例、空欄：4例であった。

“易感染性”については有：327例、無記入他：77例、空欄：5例であった。“発熱”と“易感染性”を2つとも示した例は152例、どちらか1つを示した例は216例、どちらも示さなかった例は36例であった。顆粒球の%は示されていないが、白血球数の記載は407例にされており、平均値は6603/ μ L、最低値は900/ μ L、最高値は13,100/ μ Lであった。

C-2. 周期性好中球減少症 (ICD10: D70B)

平成10年から14年に登録された無顆粒球症の登録内容は、新規診断：46人、転入：2人、継続：179人、無記入：2人であった。

登録者の発症時年齢と診断時年齢を男女別に解析した。男性122例、女性106例の登録が認められた。



男女共に、発症時年齢別登録者数は1歳未満が多くを占めていた（男：1歳未満は全体の39%、女：1歳未満は全体の41%）。診断時年齢別登録者数は1歳以降ゆるやかに減少することから、乳児期に発症しているが、診断の確定にはある程度の時間を要していることが推測された。

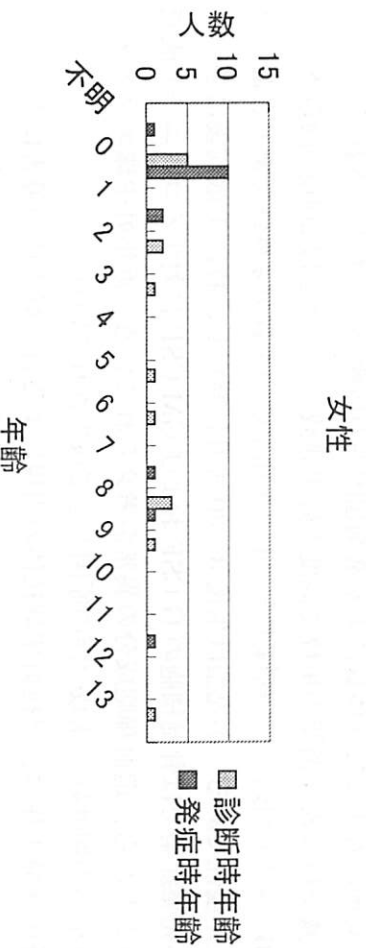
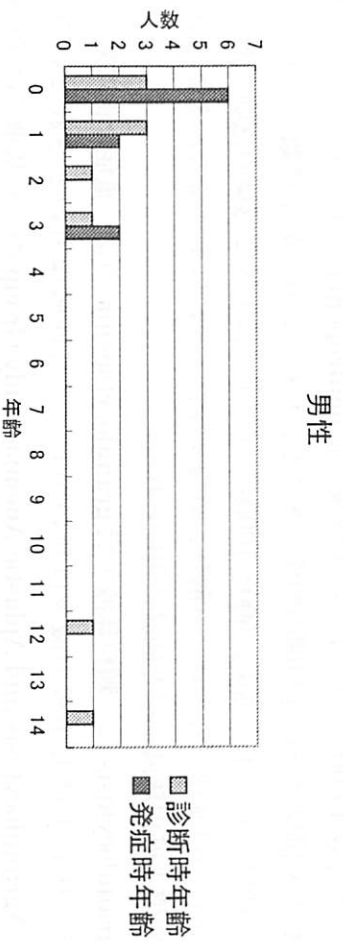
次に、平成10年から14年に登録された新規登録者46人について解析を行った。新規登録者の合併症“発熱”については、有：20例、無記入他：26例であった。“易感染性”については有：32例、無記入他：14例であった。“発熱”と“易感染性”を2つとも呈した例は14例、どちらか1つを示した例は24例、どちらも示さなかった例は8例であった。顆粒球の%は示されていないが、白血球数の記載は45例にされており、平均値は4,714/ μ L、最低値は81/ μ L、最高値は14,000/ μ Lであった。

C-3.自己免疫性好中球減少症(ICD10: D70C)

平成10年から14年に登録された無顆粒球症の登録内容は、新規診断：12人、継続：15人であった。

登録者の発症時年齢と診断時年齢を男女別に解析した。

登録者数は27例と予想より少なく、男性10例、女性15例の登録であった。発症は乳幼児期の発症が大部分を占めていた。



次に、平成10年から14年に登録された新規登録者11人について解析を行った。新規登録者の合併症“発熱”については、有：5例、無記入他：6例であった。“易感染性”については有：8例、無記入他：3例であった。“発熱”と“易感染性”を2つとも呈した例は3例、どちらか1つを示した例は7例、どちらも示さなかった例は1例であった。顆粒球の%は示されていないが、白血球数の記載は10例にされており、平均値は6,877/ μ L、最低値は63/ μ L、最高値は11,100/ μ Lであった。

C-4. Kostmann 症候群 (ICD10: D70D)

平成10年から14年に登録された Kostmann 症候群の登録内容は、新規診断：2人、転入：1人、継続：7人であった。

発病時年齢については男児0歳未満が5人、女児0歳未満が3人、0-1歳が2人であった。診断時年齢については、2歳以上での診断が男児で4例、女児で2例と診断に時間を要する例が認められた。

平成10年から14年に登録された新規登録者2人について解析を行った。新規登録者の合併症“発熱”については、有：1例、無記入他：1例であった。“易感染性”については有：1例、無記入他：1例であった。この2例は共に“発熱”と“易感染性”を2つとも示した。

D. 考案

血液中の好中球の絶対数が1,500/ μ L以下の場合を一般的に好中球減少症 neutropenia と

いう。好中球の絶対数 $1,000/\mu\ell$ 以下を好中球減少症 neutropenia とすべきという意見もある。好中球数と易感染性とは逆相関の関係にあるといわれており、好中球数が $500/\mu\ell$ 以下を数日以上持続すると重症感染、 $500\sim 1000/\mu\ell$ 以下では中等度感染の危険がある。顆粒球は顆粒を持つ白血球（好中球、好酸球、好塩基球、ときには単球まで）を本来意味していたが、習慣上好中球減少症と同義に用いられる。

無顆粒球症 agranulocytosis は、顆粒球減少症 granulocytopenia のより重症な例に対して用いられ、赤血球および血小板の減少は無いかあっても軽微なものとされている。International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group の診断基準では顆粒球（好中球） $500/\mu\ell$ 以下、Hb $10\text{g}/\text{dl}$ 以上、Plt $10\text{万}/\mu\ell$ 以上としている（文献1）。本症は狭義では薬剤に対する特異体質による薬剤起因性の病態をさすものとされている。

周期性好中球減少症は約3週間の単位で高度の好中球減少（しばしば $200/\mu\ell$ 以下）を示し、通常3-6日続いた後自然に寛解する。小児発症型の約半数が家族性であり、遺伝形式は通常常染色体優性である。小児型は生後3-30ヵ月に発症し、特に1歳前後に多いとされている。小児発症型では骨髄細胞のG-CSFおよびGM-CSFに対するコロニー形成能が低下していることから、造血細胞成分の異常が考えられている。近年好中球エラスターゼのヘテロの異常が周期性好中球減少症の原因として報告されている。

自己免疫性好中球減少症は自己抗好中球抗体の出現による自己好中球の障害によって起こる。特発性と続発性に大別され、特発性には小児型と成人型がある。小児型は生後3-30ヵ月で発症が多く、数年以内に自然治癒する例が多い。骨髄では通常後骨髄球までは正過形成であるが、これ以降の成熟白血球が著減している。

Kostmann 症候群は高度の好中球減少（ $200/\mu\ell$ 以下）を持続的に示し、予後不良とされる疾患である。好中性骨髄性細胞は前骨髄球の段階で成熟抑制を示すが、顆粒球・マクロファージ系前駆細胞CFU-GMは通常正常の増殖および成熟を示す。好中性骨髄性細胞の成熟異常の原因として、G-CSF リセプター遺伝子異常、顆粒球エラスターゼ遺伝子異常が近年報告されている。

これまで好中球減少症の疫学的解析については、厚生労働省特定疾患対策研究事業の特発性造血障害班において行われた調査結果が報告されている。平成5年度末時点での報告で、小児例、成人例合わせて昭和54年-平成5年で260例（男性112例、女性148例）が登録されている。性・年齢別発生頻度の解析では、乳幼児期と70歳代にピークが認められており、小児期では乳幼児期以降は急激に減少していた（文献2）。

今回の小児慢性特定疾患治療研究事業への登録・管理・評価に関する研究で明らかになった事項について以下に述べる。先に述べた文献2のデータ（約15年で小児例・成人例と合わせて260例）と比較すると、かなり多数の症例が無顆粒球症として登録されていること（約5年間で小児例のみの新規診断409例）、また好中球減少症が周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、Kostmann 症候群に細分化されて登録が行われていることから考えても本研究事業の疫学的価値は高いと思われる。

次に各疾患については、無顆粒球症がICD10コードでD70A-Dの好中球減少症のうち約87%を占めていたが、これは薬剤起因性の好中球減少の多くが薬剤の内服中止で軽快する

ことから慢性化するとは考えにくいので、今後は診断後の計時的な好中球数の把握が正確な評価に必要ではないかと思われる。また、小児慢性特定疾患治療研究事業対象外の好中球減少症：Schwachman 症候群、慢性特発性好中球減少症、myelokathexis などが無顆粒球症として登録されている可能性も示唆される。他の免疫不全症に好中球減少が合併する場合（無ガンマグロブリン血症、高 IgM 症候群など）や先天代謝異常症に好中球減少が合併する場合（糖原病 Ib 型、有機酸異常症の一部など）ではそれぞれの対象疾患名で登録されているであろうと考えられる。

周期性好中球減少症、Kostmann 症候群の全国的な疫学的調査は、今回医学中央雑誌刊行会等のデータベースを検索したが見出すことができなかった。近年、G-CSF リセプター遺伝子の Kostmann 症候群における異常、好中球エラスターゼ遺伝子の周期性好中球減少症、Kostmann 症候群における異常が報告されており、本研究事業への登録例の 2 次調査などによって GCF リセプター欠損症、好中球エラスターゼ欠損症の我が国における疫学的解析を試みる必要があると思われる。

自己免疫性好中球減少症の全国的な疫学的調査についても、医学中央雑誌刊行会等のデータベースを検索したが見出すことができなかった。本疾患は良好な経過を示す例が多いことから、都道府県の乳幼児医療補助の対象とされる場合や、未登録の例も多いのではないかと推測される。Bux らが 240 例について解析した報告（文献 3）では、発症年齢の平均は 8 か月であり、症例の 2/3 は 5 から 15 か月で発症していた。症例の 80% に軽症感染（皮膚化膿症、中耳炎、上気道炎など）が、12% に重症感染（肺炎、敗血症、髄膜炎など）が見出されていた。これは本研究での新規診断例の発症年齢が乳幼児期特に 1 歳以下に多いこと、発熱＋易感染性例が 3/11=0.27 と他の小児好中球減少症より比率が少なかったことと一致していた。

初診時の症状として発熱、易感染性について解析したところ、どちらか一方以上を示した率は無顆粒球症：373/409=0.911、周期性好中球減少症：38/46=0.826、自己免疫性好中球減少症：10/11=0.909、Kostmann 症候群：2/2=1.0 であった。症状を有した率が比較的高かったことから、相当な好中球減少を示している例が高率であることが予想されるが、これまでの医療意見書では好中球数の判定はできなかった。今後は好中球の白血球数における比率を新たな医療意見書に記載するよう呼びかけていく必要があると思われる。

文献

1. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA. 1986 Oct 3; 256(13): 1749-57.
2. 浜島信之、清水弘之、溝口秀昭、平成 6 年度特発性造血障害患者登録の状況、平成 6 年度厚生省特定疾患対策研究事業特発性造血障害班研究報告書：104-106
3. Bux J, Behrens G, Jaeger G, and Welte K, Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 cases. Blood, 91 : 181-186, 1998