

平成16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

「血友病等血液疾患の登録・評価・情報提供に関する研究」

小児慢性好中球減少症の登録・評価・管理に関する調査研究

研究分担者：上條 岳彦 信州大学医学部 小児科講師

研究協力者：小池 健一 信州大学医学部 小児科教授

研究要旨

我々は前年度の報告で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。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。これらの疾患についてはこれまで全国集計調査が行われておらず、諸外国の報告との比較が困難であった。また、小児血液学会再生不良性貧血委員会の調査でもKostmann症候群の症例数は20数例の登録があるとされている。そこで今回小児血液学会員を対象にアンケート調査を行い、小児慢性好中球減少症の登録・評価・管理に関する調査研究をおこなった。

背景：

これまでわが国では好中球減少症の全国的な疫学的調査は十分になされていない。文献を検索したところ、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見出されたのみであった。昭和54年から平成5年末までに小児例、成人例合わせて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1）。

小児慢性特定疾患治療研究事業はわが国において全国的に小児慢性疾患患者が登録される事業である。平成10年から14年に登録された小児期における好中球減少症として、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症候群をわれわれが把握できた新規登録者数は5年間でそれぞれ、409人、46人、12人、2人であった（文献2）。しかしながら小児慢性特定疾患治療研究事業の登録票では好中球数の正確な把握がこれまでは行えず、今年度以降に改善される予定となっている。

一方、世界的にはSevere Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)が1994年に設立され、2000年の1月の時点で853名の患者が北米、ヨーロッパ、オーストラリアから登録されている(文献3)。この登録では患者群をその発症年齢、原因などの臨床像から1. 先天性好中球減少症、2. 周期性好中球減少症、3. 特発性好中球減少症に分類している。その内訳は先天性好中球減少症が348名、周期性好中球減少症が145名、特発性好

中球減少症が 238 名であり、わが国と比較して先天性好中球減少症の占める頻度が非常に高いことが注目される。

以上から、わが国においても好中球減少症の全国規模の集計を行い、欧米諸国との間で差が実在するかどうかを検討する疫学的研究が必要と思われる。その手段として、毎年度患者の登録が更新され、かつ今後は管理病院への 2 次調査も可能となる小児慢性特定疾患治療研究事業の特質を用いて調査を行う。

目的：

全国規模の小児好中球減少症の登録を実施し、わが国における小児好中球減少症の実態を把握する。これを基に、小児好中球減少症の診断ガイドライン・標準治療法を確立する。

方法：

現在、小児好中球減少症患者を診断・管理しているのは小児血液専門医がほとんどと思われる。そこで小児血液学会員が所属する施設に対してアンケートを行う。

1 次アンケートとして患者イニシャル、性、発症年齢、診断名、診断時好中球数、小児慢性特定疾患治療研究事業への登録の有無と登録時の疾患名・受給者番号の調査を行う。この段階で小児血液専門医が把握している患者状況と小児慢性特定疾患治療研究事業への登録状況を比較する。さらに 2 次アンケートとして経過、治療、合併症、予後などを調査する。これらの結果から、小児慢性特定疾患治療研究事業における正確な患者登録を推進し、管理施設への 2 次調査依頼などによって治療法・予後などを十分に把握する。

近年、先天性好中球減少症の原因として、G-CSF レセプター異常症、顆粒球エラスターゼ異常症などが判明している。これらの的確な診断、病態把握、標準的治療法の確立を目指すためには遺伝子検査が必要であるが、これについては今回のアンケートの実施後に新たな計画書を提出する予定である。実施に当たっては“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針”の趣旨を踏まえた計画を立案し、患者または保護者の同意を得た上で慎重に行う。今年度は小児血液学会員を対象に一次アンケート調査を行った。

結果：

小児血液学会再生不良性貧血委員会にてアンケート内容を平成 16 年 11 月 22 日に審議いただき、承認された。同年 12 月 20 日に小児血液学会再生不良性貧血委員会からアンケート送付先資料をいただいた。平成 17 年 1 月初旬にアンケートを送付した(別紙参照)。アンケート送付数 218 通、内返信数 102 通、未返信数 112 通、宛先人不明 4 通(平成 17 年 3 月 10 日現在)となっている。返信 102 通の内、症例をフォローしている方が 54 人で 172 例フォローしている。現在症例をフォローしていない方は 48 人であった。

今回解析した患者総数は 172 例で、性別は男性 80 人、女性 91 人、性別未記入 1 人であっ

た。

先天性重症好中球減少症と診断されたのは 29 例（全体の 16.9%）で、小慢への登録有が 25 例、無が 4 例、発症時の好中球数が平均 $64.4/\mu\text{L}$ （29 例のデータ）と極めて重度の好中球減少を示し、現在の状態も約 5 割が不変であった。

周期性好中球減少症と診断されたのは 5 例（全体の 2.9%）で、小慢への登録有が 2 例、無が 3 例であった。発症時の好中球数は $0-3379/\mu\text{L}$ 、平均 $838/\mu\text{L}$ （5 例のデータ）で予想より高値であったが、1 例の好中球数が大きく変動していたためと思われる（好中球数は 2 回測定の平均を用いている）。

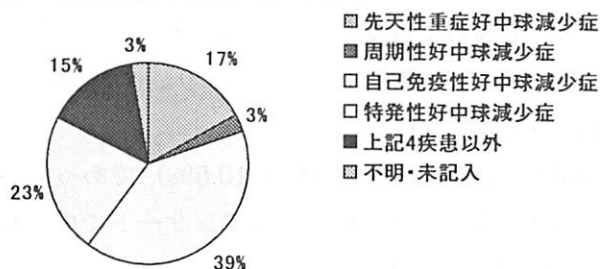
自己免疫性好中球減少症と診断されたのは 69 例（全体の 40.1%）で、小慢への登録有が 24 例、無が 44 例、不明が 1 例であった。発症時の好中球数が $0-2814/\mu\text{L}$ 、平均 $260.3/\mu\text{L}$ （69 例のデータ）であった。2814/ μL の例は初診時 $5600/\mu\text{L}$ と $28/\mu\text{L}$ と変動しており、周期性減少の可能性も否定できない。

特発性好中球減少症と診断されたのは 39 例（全体の 22.7%）で、小慢への登録有が 11 例、無が 26 例、未記入 2 例であった。発症時の好中球数が $0-1013/\mu\text{L}$ 、平均 $222.5/\mu\text{L}$ （37 例のデータ）であった。

上記 4 疾患以外の慢性好中球減少症と診断されたのは 25 例（全体の 14.5%）で、小慢への登録有が 12 例、無が 13 例であった。発症時の好中球数が $0-595/\mu\text{L}$ 、平均 $346.3/\mu\text{L}$ （25 例のデータ）であった。この群の中には Glycogen storage disease type Ib 1 例、Hyper IgM syndrome 1 例、Myelkathexis 1 例、Shwachman-Diamond syndrome 2 例が報告されている。

この他に診断不明・未記入例が 5 例あり（全体の 2.9%）、小慢への登録有が 1 例、無が 4 例であった。発症時の好中球数の平均 $234.4/\mu\text{L}$ （5 例のデータ）であった。

図1. 小児血液学会アンケート解析



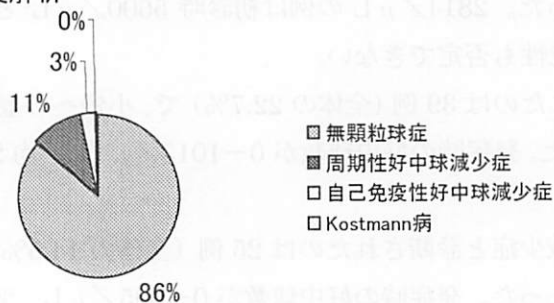
以上の結果を平成 14 年度の小慢電子データ（全国 89 箇所の実施主体のうち 85 箇所からのデータ：表）と比較した。

表 平成 14 年度小慢電子データによる小児慢性好中球減少症の登録状況

疾患\登録	総数	新規	転入	継続	不明・未記入
無顆粒球症 (D70.A)	396	83	1	302	10
周期性好中球減少症 (D70.B)	48	5	1	42	0
自己免疫性好中球減少症 (D70.C)	14	7	0	7	0
Kostmann 病 (D70.D)	1	0	0	1	0

無顆粒球症 (D70.A) には D70 と登録されていた 16 人を含むものである。上記 4 疾患全体の 459 人中、無顆粒球症 (D70.A) の 396 人は 86.2%、周期性好中球減少症 (D70.B) の 48 人は 10.5%、自己免疫性好中球減少症の 14 人は 3.1%、Kostmann 病の 1 人は 0.2% に相当する。

図2.14年度小慢解析



考案：

Kostmann 病 (D70.D) は小慢解析では 1 例の報告があるのみであったが、これに相当する先天性重症好中球減少症は今回の解析では 29 例 (全体の 16.9%) で、小慢への登録有が 25 例、無が 4 例であった。Kostmann 病 (D70.D) としてではなく、無顆粒球症 (D70.A) などとしての登録が小慢登録では行われていると考えられた。この群はやはり発症時好中球数平均 $64.4/\mu\text{L}$ (29 例のデータ) と極めて重度の好中球減少を示していた。また疾患として重篤であり、長期にわたるフォローが必要となることもあり、小満への登録率 (25/29 例、86.2%) が高いのではないかと推測される。

周期性好中球減少症 (D70.B) は小慢解析で 48 人 (全体の 10.5%) であったが、今回の解析では 5 例 (全体の 2.9%) であった。今後送付されてくるアンケートでの記載を期待したいが、小児血液学会員以外のフォローも考えられる。

自己免疫性好中球減少症は小慢解析で 14 人 (全体の 3.1%) であったが、今回の解析では 69 例 (全体の 40.1%) で、小慢への登録有が 24 例、無が 44 例、不明が 1 例であった。自己免疫性好中球減少症の好発年齢は、各自治体の乳幼児医療費補助を受けられる年齢が中心であり、また自己免疫性好中球減少症は基本的に数ヶ月から数年で軽快する確率が高いので、主治医と保護者の相談に基づいて小慢への登録を行っていない率が高いと思われる (今回の解析の 44/69 例、63.8%が小慢へ未登録であった)。

今後のアンケートの集計を待つてさらに本解析を充実させたい。また、小慢解析で登録が多かった無顆粒球症の実際の診断名が今回の解析では明らかにされなかった。小児血液学会員への2次調査の施行もしくは小慢登録医師への2次調査をさらに行って解析していきたい。

最後に今回の調査にご協力いただいた小児血液学会員の皆様に深謝いたします。

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

小児慢性好中球減少症に関するアンケートについてのお願い

小児血液学会会員の皆様へ

- ・ 6か月以上持続する慢性好中球減少症（末梢血の好中球の絶対数が2回以上1,500/ μ l未満を示した症例）
 - ・ 現在は治療などによって軽快しているが、過去に6か月以上持続した慢性好中球減少症（末梢血の好中球の絶対数が2回以上1,500/ μ l未満を示した症例）
 - ・ 6か月以上持続していないが、明らかに下記の病型にあてはまる症例
- についてお答えをお願いいたします。ただしMDS、再不貧、leukemiaは除外します。

1. 先天性重症好中球減少症：先天性に高度の好中球減少（500/ μ l未満）を持続的に（示す症例。骨髄は前骨髄球の段階で成熟抑制が見られるが、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。
2. 特発性重症好中球減少症：高度の好中球減少（500/ μ l未満）を持続的に示す症例で、病型1, 3, 4にあてはまらないもの。
3. 周期性好中球減少症：約3週間の周期で高度の好中球減少（500/ μ l未満）を示し、通常3-6日続いた後自然に好中球数が回復する症例。
4. 自己免疫性好中球減少症：抗好中球抗体が検出される好中球減少症。骨髄では通常後骨髄球までは正～過形成であるが、これ以降の成熟好中球が著減している。
5. 上記4病型以外の慢性好中球減少を示す症例。

慢性好中球減少症としては以下のような疾患が分類されています。

内因性欠陥による増殖・分化障害

重症先天性好中球減少症（Kostmann 症候群）（上記1に含まれます）

周期性好中球減少症（上記3に含まれます）

Myelkathexis（WHIM 症候群）

Glycogen storage disease type Ib

Hyper IgM syndrome

好中球減少を合併する症候群

Shwachman-Diamond 症候群

Dyskeratosis congenita

Cartilage hair hypoplasia（Short-limb dwarfism）

Chediak-Higashi 症候群

Hermansky-Pudlak 症候群

Griccelli 症候群

Barth 症候群

お名前： _____ ご所属： _____
ご役職： _____
ご住所： _____
Tel: _____ Fax: _____
メールアドレス： _____

1. 慢性好中球減少症（上述の“好中球の絶対数 1,500/ μ ℓ未満の症例”）を
主治医としてフォローしている いる いない
2. 「いる」とお答えの方に次ページの記入をお願いします。
該当症例のない方もこの用紙はご返送ください。

注：次ページアンケートの小児慢性特定疾患受給者番号は患者様が受診の再
持ってこられる医療受診券に記載されています。小児慢性特定疾患治療研究の
疫学調査上重要な項目となりますので、お手をかけますがよろしくお願い申
し上げます。この受給者番号からは患者様の個人情報（姓名、住所など）は検
索不能となっております。また、受給者となる時にデータの使用について同意
はいただいている方については今回の 1 次アンケートでは患者様もしくは保護
者の方からの同意書は必要ありません。

事務連絡先

信州大学医学部小児科 上條岳彦

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

T E L : 0263-37-2642

F A X : 0263-37-3089

E-mail : tkamijo@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

小児慢性好中球減少症アンケート返送用紙（当てはまるものに○をつけるか、ご記入をお願いします。）

患者イニシャル：____・____ 性：男性 女性 生年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

発症年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

診断時(根拠)好中球数：____ / μ l、____ / μ l

診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

現在の状態：不変, 寛解, 治癒, 死亡, 転院(転院先：____),

小児慢性特定疾患治療研究事業への登録(現在の状況)：有 無

以下“有”の方について。

小児慢性特定疾患受給者番号：____ (医療受診券をご確認ください)

登録時の診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

患者イニシャル：____・____ 性：男性 女性 生年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

発症年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

診断時(根拠)好中球数：____ / μ l、____ / μ l

診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

現在の状態：不変, 寛解, 治癒, 死亡, 転院(転院先：____),

小児慢性特定疾患治療研究事業への登録(現在の状況)：有 無

以下“有”の方について。

小児慢性特定疾患受給者番号：____ (医療受診券をご確認ください)

登録時の診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

患者イニシャル：____・____ 性：男性 女性 生年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

発症年月日(西暦)：____年 ____月 ____日

診断時(根拠)好中球数：____ / μ l、____ / μ l

診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

現在の状態：不変, 寛解, 治癒, 死亡, 転院(転院先：____),

小児慢性特定疾患治療研究事業への登録(現在の状況)：有 無

以下“有”の方について。

小児慢性特定疾患受給者番号：____ (医療受診券をご確認ください)

登録時の診断名：前述の1, 2, 3, 4, 5, その他(病名____)

記入者御所属：____ お名前：____

ご協力ありがとうございました。