

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 成人慢性好中球減少症の診療ガイドライン作成に向けた予後追跡調査
(英語) A nation-wide follow-up study toward publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia
- 研究開発担当者 (日本語) 筑波大学 医学医療系 教授 千葉 滋
所属 役職 氏名： (英語) Professor Shigeru Chiba, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査結果の解析および診療ガイドライン作成
開発課題名： (英語) Follow-up study and contribution to publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 教授 赤司 浩一
所属 役職 氏名： (英語) Professor Koichi Akashi, Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
- 分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査結果の解析および診療ガイドライン作成
開発課題名： (英語) Follow-up study and contribution to publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野 教授 宮崎 泰司

所属 役職 氏名 : (英 語) Professor Yasushi Miyazaki, Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の疫学調査結果の解析および診療ガイドライン作成
開発課題名 : (英 語) Epidemiological survey and contribution to publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia

研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学 医学部 教授 高見 昭良
所属 役職 氏名 : (英 語) Professor Akiyoshi Takami, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の疫学調査結果の解析および診療ガイドライン作成
開発課題名 : (英 語) Epidemiological survey and contribution to publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia

研究開発分担者 (日本語) 北里大学 医学部 教授 鈴木 隆浩
所属 役職 氏名 : (英 語) Professor Takahiro Suzuki, Kitasato University School of Medicine

分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の疫学調査結果の解析・統計学的検証
開発課題名 : (英 語) Statistical examination of epidemiological survey for adult chronic neutropenia

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人筑波大学 医学医療系 准教授 五所 正彦
所属 役職 氏名 : (英 語) Associate Professor Masahiko Goshō, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

分担研究 (日本語) 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査・疫学調査および診療ガイドライン作成
開発課題名 : (英 語) Follow-up study, epidemiological survey, and contribution to publication of a practice guideline for adult chronic neutropenia

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人筑波大学 医学医療系 講師 横山 泰久
所属 役職 氏名 : (英 語) Lecturer Yasuhisa Yokoyama, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究課題では、成人慢性好中球減少症の診療ガイドライン作成を目的とし、その基礎となる頻度・診断・治療・予後等のデータを得るため、予後追跡調査および疫学調査を行った。

①予後追跡調査

全国の医療機関にアンケートを送付し、68施設・125例について詳細な臨床データを得た。成人発症は98例、小児発症は24例であった。成人発症例の発症年齢中央値は50歳で、女性がやや多かった。成人発症例の診断名は慢性特発性が多くを占め、ついで自己免疫性、後天性周期性であった。成人発症例では重症(好中球数 $< 500 / \mu\text{L}$)、中等症($< 1,000 / \mu\text{L}$)、軽症($< 1,500 / \mu\text{L}$)がそれぞれ約60%、30%、10%であった。しかし、原因不明例の約70%は抗好中球抗体が未測定であり自己免疫性好中球減少症の精査が行えておらず、実際は自己免疫性好中球減少症が相当数含まれていると推察された。また重症例の約20%、中等症例の約30%は骨髄穿刺が未実施であり、非常に多くのケースで原因精査が十分に行われていなかったと判断された。

治療については、軽症・中等症例は無治療で発熱のエピソードはほとんどなく、これらの例では予防的な治療は不要と考えられた。一方で重症例の半数近くが過去3年間に入院を要する感染症をきたしていたが、感染症による死亡例はみられなかった。治療を受けた全例で顆粒球刺激因子が使用されており、治療への反応は良好であった。これらから、重症例でも予防的な顆粒球刺激因子や抗菌薬の投与は不要であり、原則として感染症発症時の治療で対応可能であると推察された。

②疫学調査

好中球数には人種差が知られており、慢性好中球減少症や再生不良性貧血における好中球減少は好中球数 $< 1,500 / \mu\text{L}$ と定義されることが多いのに対し、骨髄異形成症候群のWHO分類では $< 1,800 / \mu\text{L}$ とされ人種差について注釈がつけられているなど、疾患による定義の違いもみられる。したがって、日本人における好中球数の分布を知ることは、慢性好中球減少症のみならず他の血球減少をきたす疾患の診断のためにも重要である。また、予後追跡調査ではあまり軽症例は補足されず、本邦における成人慢性好中球減少症の軽症例まで含めた頻度を推測することは困難であった。これらの背景から、健診データを活用した疫学調査を開始した。まず約33,000名、75,000回からなる人間ドック受診データの解析を行った。単回の測定では、好中球数 $< 1,500 / \mu\text{L}$ は3%程度で、 $< 1,800 / \mu\text{L}$ は7%程度で認められた。基礎疾患の明らかでない好中球単独の減少について解析するために、約33,000名から血液疾患、膠原病などの好中球減少をきたす基礎疾患をもつ例、および貧血または血小板減少を伴う例を除外した約29,000名を対象としたところ、好中球減少($< 1,500 / \mu\text{L}$)は約4%に認められた。重症度の内訳はほとんどが軽症であった。好中球減少症の危険因子として、女性、飲酒習慣などが抽出された。このうち18,000名余りは複数回の受診歴があり、好中球減少が慢性か単回かの判定が可能であった。この集団のうち、約2%が複数回の受診で好中球が $< 1,500 / \mu\text{L}$ であり、慢性好中球減少と判定された。慢性好中球減少症の背景因子は現在解析中である。

今後、これらの研究成果や世界からの報告を参照し、疫学的背景、分類、診断、治療、予後の各章から構成されたガイドラインを作成する予定である。

The goal of this project is to establish a practical guideline of adult chronic neutropenia (CN). To accumulate fundamental data including frequency, diagnosis, treatment, and prognosis of adult CN, we started a nation-wide follow-up study and an epidemiological investigation.

1. Nation-wide follow-up study

Clinical data of 125 adult CN patients were collected from 68 institutes using a pre-prepared question sheet. The classification and severity of CN and patient characteristics were examined based on the given information. The onset of CN was at 20 years old or older in 98 and at childhood in 24 out of 125 patients. Median age of onset in the adult-onset patients was 50 years old. Female was predominant. Among these, chronic idiopathic neutropenia was the most prevalent, followed by autoimmune neutropenia and acquired cyclic neutropenia. Among the adult CN, severe (absolute neutrophil count $< 500 /\mu\text{L}$), moderate ($< 1,000 /\mu\text{L}$), and mild ($< 1,500 /\mu\text{L}$) neutropenia cases were found at approximately 60%, 30%, and 10%. However, anti-neutrophil autoantibodies were not measured in approximately 70% of the patients reported as idiopathic neutropenia or neutropenia of unknown cause, and thus, autoimmune neutropenia is likely to be underestimated. In addition, bone marrow aspiration had not been performed in substantial proportions of severe and moderate CN. These facts indicate that inspection system is not sufficient for the diagnosis of CN in Japan. Mild and moderate cases had very few experiences of fever in the last 3 years, thus prophylactic therapy is not recommended in these patients. Nearly half of the severe cases needed hospitalization due to infectious episodes, but none of them died of infection. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was used in all patients who received any treatments, and most of them responded to G-CSF. From these findings, it was postulated that the treatment is required only at the infectious events even in severe CN cases.

2. Epidemiological study

The prevalence of neutropenia is variable depending on the race. Neutropenia is often defined as neutrophil count less than $1,500 /\mu\text{L}$ in diagnosis of bone marrow failure such as CN or aplastic anemia, but $1,800 /\mu\text{L}$ is used in diagnosis of myelodysplastic syndrome. Thus it is important to elucidate the distribution of neutrophil count in Japanese for the diagnosis of not only CN but any other bone marrow failures. However, we found difficulty in collecting the data of the cases with mild neutropenia in the nation-wide follow-up study. These backgrounds encouraged us to start the epidemiological study. Data of approximately 75,000 medical-checks for 33,000 adults were collected. The analysis of single measurement of absolute neutrophil count (ANC) revealed that the subjects with $\text{ANC} < 1,800 /\mu\text{L}$ were 7% and those with $\text{ANC} < 1,500 /\mu\text{L}$ were 3% of the entire cohort. After exclusion of the cases with known causes of neutropenia and those with anemia and/or thrombocytopenia in order to analyze isolated neutropenic cases, about 4% in 29,000 cases had neutropenia. Most of them had mild neutropenia. Risk factors of neutropenia were female, drinking habit and so on. Among the 18,000 subjects who received at least 2 medical-checks, chronic neutropenia was seen in about 2%.

Being based on these results and referring the previous reports from other countries, the first practical guideline of adult CN in Japan will be established in the next year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 0 件）

1. 岸孝彦, 寺島舞, 榎本めぐみ, 後藤峰弘, 今井正人, 山本英督, 高見昭良. 血液形態診断のためのケースカンファレンス 緩徐に進行する汎血球減少. 日本検査血液学会雑誌. 2016; 17(2):239-245.
2. 高見昭良. 悪性腫瘍に合併する血栓止血異常 網血小板測定 of 臨床意義. 日本検査血液学会雑誌. 2016; 17(3):422-426.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 筑波大附属病院における成人慢性好中球減少症例の検討および原因遺伝子解析、ポスター、横山泰久、坂田(柳元)麻実子、小原直、加藤貴康、武藤秀治、栗田尚樹、真家紘一郎、長谷川雄一、千葉滋，第 113 回日本内科学会総会，2016/4/16，国内
2. 成人慢性好中球減少症の予後追跡調査（初回調査の報告）；口頭，横山泰久、小原直、坂田麻実子、加藤貴康、栗田尚樹、五所正彦、鈴木隆浩、高見昭良、宮崎泰司、赤司浩一、長谷川雄一、千葉滋，第 78 回日本血液学会学術集会，2016/10/14，国内
3. Analysis of the Prevalence and Risk Factors of Adult Neutropenia in a Large Cohort in Japan, ポスター，Yasuhisa Yokoyama, Masahiko Goshō, Takahiro Suzuki, Akiyoshi Takami, Yasushi Miyazaki, Koichi Akashi, and Shigeru Chiba, 58th annual meeting of American Society of Hematology, 2016/12/5, 国外
4. 血漿 FDP・D ダイマー新規測定試薬の基礎的検討，口頭，仲上祐也，榎本めぐみ，森谷裕司，末廣吉男，谷浩也，岸孝彦，若林宏和，後藤峰弘，高見昭良．日本臨床検査自動化学会会．2016/9/22，国内
5. 輸血診療のエビデンス Up-to-date.，口頭，高見昭良．日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会．2016/11/26，国内．

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし