

分担研究課題 免疫疾患の登録、評価、情報提供に関する研究：法制化前後の登録状況の解析と評価

分担研究者 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野教授

研究要旨 平成10年から平成18年までに小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された免疫疾患患者について解析し、法制化前後の登録状況を比較検討した。最近の申請者数は400～450人／年程度ではほぼ一定の傾向であったが、法制化前より減少傾向となっていた。新規・継続申請患者ともに減少しており、登録者数が最も多い抗体欠乏症患者が2～3割減少していた。疾患別にみると、非家族性低 γ グロブリン血症の著減（6～7割減）と対照的に遺伝性無 γ -グロブリン血症の著増（4～5倍）が示された実際に継続申請者で照合すると、遺伝子診断可能なブルトン型無 γ -グロブリン血症への病名変更が法制化前後に多数確認された。いずれの分類にも属さない原発性免疫不全症で登録されていた「その他の免疫不全症」患者も、平成17年度以降には全く認めなくなったことが特筆される。また、診断に重要な検査項目の記入率や記載内容の妥当性についても、平成17年度以降明らかに改善傾向を認めた。

以上の解析結果より、法制化前後から診断病名の正確性ととも登録内容の信憑性・精度が向上してきている傾向が再確認された。登録医への最新の情報提供等により、本登録データが今後さらに精度の高い統計資料となることが期待される。

研究協力者 川村 信明 北海道大学
大学院医学研究科小児科学分野准教授

A. 研究目的

平成17年度より小児慢性特定疾患治療研究事業が法律に基づく安定的な制度とされるとともに、血液疾患群に新たに「免疫疾患」が追加された。昨年度は、平成17年度とそれ以前の登録データを比較検討し、法制化前後の変化について予備的解析結果を報告した。そこで、本研究では今後の有効な登録システムの構築とデータベースの有効利用を検討することを目的に、平成17年度以降の登録データを追加して法制化前後の登録状況の変化についてより詳細に再検討した。

B. 研究方法

平成10年から平成18年までに小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された症例の医療意見書等の電子データを基に、免疫疾患患者の登録データを抽出してその登録状況について解析した。さらに、平成17年の法制化後の変化についてそれ以前のデータと比較検討した。

疾患の分類は基本的にはICD.10に準拠した。免疫機構の障害をきたす疾患群を大きく5つに分類して、各々に含まれる疾患のうち以下に示す主要なものについて集計し解析した。

1) 好中球機能異常症：怠惰白血球症候群、慢性肉芽腫症、2) 主として抗体欠乏を伴う免疫不全

症（抗体欠乏症）：遺伝性無 γ グロブリン血症、非家族性低 γ グロブリン血症、選択的IgA欠乏症、IgGサブクラス欠乏症、選択的IgM欠乏症、分類不能型免疫不全症、その他、3) 複合免疫不全症：細網異形成症、X連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）、ADA欠乏症、詳細不明、4) その他の大きな欠損に関連する免疫不全症（特徴的症候群）：ウイスコット・アルドリッチ症候群（WAS）、ディジョージ（DiGeorge）症候群、高IgE症候群（HIES）、その他、5) その他の免疫不全症：補体欠乏症、その他

C. 研究結果

1) 登録患者数の年次推移

免疫疾患の全登録患者数は平成10年度より増加傾向にあったが、平成13年度からは400～450人／年で横ばいとなり、その後平成16年度にはやや減少したが、その後は350～400人／年程度で推移している（図1-1）。その中で新規申請患者数は平成14年度以降減少したが、その後は50～90人／年程度で推移している。

全申請患者数の推移を疾患群別にみると、全体の半数以上を占めていた抗体欠乏症患者が平成16年度に急に減少（27%）したが、その後は大きな変動は認めていない（図1-2）。また、その他の免疫不全症での申

請者が、平成17年度から激減していた。

継続申請者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者が16年度に減少(25%)しており、全申請患者とほぼ同様の傾向であった(図1-3)。また、その他の免疫不全症患者も全申請患者と同様に平成17年度から激減していた。

新規申請患者の疾患群別推移では、平成13年度の抗体欠乏症患者が例外的に多かったが、全体的にはやや減少傾向である(図1-4)。また、その他の免疫不全症は平成16年度から既に減少していた。

2) 疾患別登録患者数の年次推移

抗体欠乏症患者の約半数を占めていた非家族性低ガンマグロブリン血症患者数が、平成16年以降激減(6-7割)した(図2-1)。それとは対照的に遺伝性無 γ グロブリン血症患者数が平成17年度に急増(4-5倍)して、患者数が逆転した。また、IgA欠乏症患者数が、平成16年度から減少傾向にある。

好中球機能異常症の中では最も多い慢性肉芽腫症患者は、平成14年度まで上昇傾向にあったが、その後はほぼ一定している(図2-2)。これとは反対に怠惰白血球症候群患者は平成13年度をピークに以後減少傾向にある。

複合免疫不全症申請患者は若干増加傾向にあるが、そのほとんどが詳細不明例であり、病因が確定されている疾患の登録患者が極めて少ない状況に変化はなかった(図2-3)。

特徴的症候群の中では、最近常に増加傾向にあったウイスコット・アルドリッチ症候群患者数が、平成17年に初めて減少した(図2-4)。DiGeorge症候群も最近やや減少傾向であるが、高IgE症候群患者はむしろ増加傾向であった。

その他の免疫不全症では、いずれの分類にも属さない原発性免疫不全症での登録患者が、平成17年度に全くいなくなったことが特筆される(図2-5)。

3) 遺伝性無 γ グロブリン血症への登録変更の状況(表1)

非家族性低ガンマグロブリン血症患者数と遺伝性無 γ グロブリン血症患者数が平成17年度以降に逆転していたため、実際に継続申請者ごとに病名を照合した。その結果非家族性低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 γ グロブリン血症への病名変更者を多数認めたと、それ以外の分類不能型などからの変更者も確認された。そして、これらの変更時期が、平成17年度前後に集中していることが明らかとなった。

4) 検査項目の記入状況

免疫疾患の診断において重要な検査項目の記入状況を、平成17年度以降とそれ以前の結果とを比較検討した(表2)。抗体欠乏症と複合免疫不全症における血清IgG値、好中球機能異常症における白血球数はいずれも診断に必須の検査であり、平成17年度以降の記入率は明らかに改善していた。

しかし、抗体欠乏症と複合免疫不全症における白血球数の記入率については、平成16年以前と著明な変化はなかった。

次に主要疾患の新規登録患者における血清IgG値の分布について、平成17年度以降とそれ以前の結果を比較検討した(図3)。以前は抗体欠乏症申請患者の約20%で1,000 mg/dl以上の高値を示し、500 mg/dl未満の患者は37%であったが、平成17年度以降の新規抗体欠乏症申請者では500 mg/dl未満の患者が64%を占めていた。

D. 考察

全免疫疾患患者の登録状況については、平成13年度までは全体的に増加傾向にあったがその後横ばいとなり、平成16年度にはむしろ減少傾向に転じていた。ちょうど法制化の時期に合わせて新規および継続申請者ともに減少傾向にあったことから、本制度開始前後の変化について種々の解析を行った。

まず、疾患別の年次推移を分析した結果では、最も患者数の多い抗体欠乏症患者が法制化前年の平成16年度に急に減少していた。この傾向は継続申請者の解析でもほぼ同様であったが、

新規申請患者では既に平成14年頃から減少傾向であった。そこで、さらに詳しく主な疾患の年次推移を比較検討した。その結果、平成16年度から原因のはっきりしていない非家族性低ガンマグロブリン血症患者の登録が著減していることが明らかとなった。それと対照的に抗体欠乏症の中で原因の明確な遺伝性無 γ グロブリン血症患者がこの時期に急増していたことは特筆すべき結果と考えられる。これらの多くは遺伝子診断の可能なブルトン型無 γ グロブリン血症として登録されており、実際に継続申請者で照合すると、遺伝性無 γ -グロブリン血症への病名変更がちょうどこの時期に多数認められた。その他の疾患群でも、慢性肉芽腫症やWASなどの診断法が確立している疾患の登録患者数が増加傾向にある。これらは、遺伝子診断などの診断技術の向上に伴って正確な診断がなされてきている結果と考えられる。

さらに特定の病名をつけられずに「その他の免疫不全症」として登録されていた患者も、平成17年度以降には全く認められなくなったことが特筆される。これも、より正確な病名での登録がなされてきている結果と考えられる。

また、病態の不明瞭な怠惰白血球症候群や実際に治療対象となることの少ないIgA欠乏症などは平成14年以降明らかに減少傾向にある。これは、実際の医療の必要性に即して登録されてきていることを反映していると思われる。

一方、複合免疫不全症では依然として詳細不明例が圧倒的に多く、最も頻度の高いX連鎖重症複合免疫不全症患者数が極めて少なかった。この正確な理由は不明であるが、他の補助制度等を利用している可能性も考えられた。また、これらの登録医師に対して適切な情報を提供することにより、確定診断可能な患者も存在すると考えられる。

新規登録時の診断の正確性に関連して、診断に重要な検査項目の記入状況を解析した結果から、法制化された平成17年度に改善傾向を認めたため、さらにその後のデータを追加して再確認した。その結果、血清IgG値や末梢血中白血球（リンパ球）数が診断に必須と考えられる疾患での記入率については、平成17年度の結果とほぼ同様に明らかな改善が認められた。

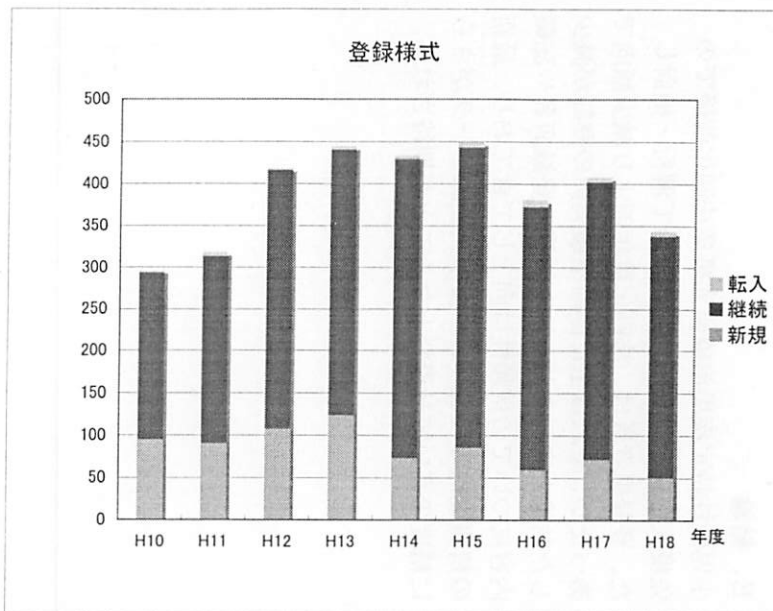
さらに、登録患者で血清IgG値の分布を比較した結果、抗体欠乏症や複合免疫不全症患者でIgG 500 mg/dl未満の患者比率が平成17年以降にはほぼ倍増していた。診断の正確性ととも治療の必要性についてもより確実な患者が登録されてきていることを示唆する結果と考えられる。

今回の解析結果から、免疫疾患の登録状況が法制化の時期に合わせて大きく変化していることが再確認された。曖昧な病名での登録が減少したこと、登録時の診断病名の精度が向上したことが特筆される。これは登録医自身の意識・知識の向上を反映した結果とも考えられ、今後さらに有効な情報を提供することで本データベースの信頼性・重要性をさらに高められる可能性をも示唆している。原発性免疫不全症候群では新たな責任遺伝子が次々に同定されてきており、早期から確定診断が可能な疾患も年々増加している。そして、治療法の進歩に伴って予後も明らかに改善しており、早期診断・早期治療の重要性がさらに高まっている。したがって、最新の情報を現場の臨床医に広くかつ確実に伝達するシステムの構築が非常に重要と考えられる。特に、新規登録時点での登録医への情報提供は有用と考えられた。また、本データベースを統計資料として有効利用するために、意見書の記載項目の再検討も必要と思われる。

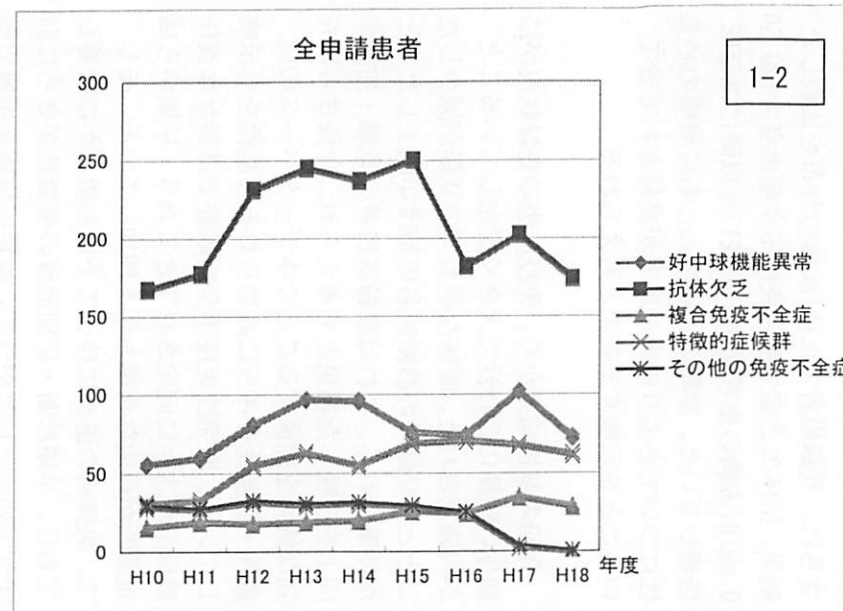
E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業法制化前後での免疫疾患患者の登録状況について解析・検討した。登録患者数は、法制化数年前より減少傾向であったが、それは主に診断不確実例の登録が減少した結果と考えられた。全体的に登録病名や記載内容についての信頼性は向上してきており、最新の情報提供等により、小慢事業登録データがさらに精度の高い統計資料となることが期待される。

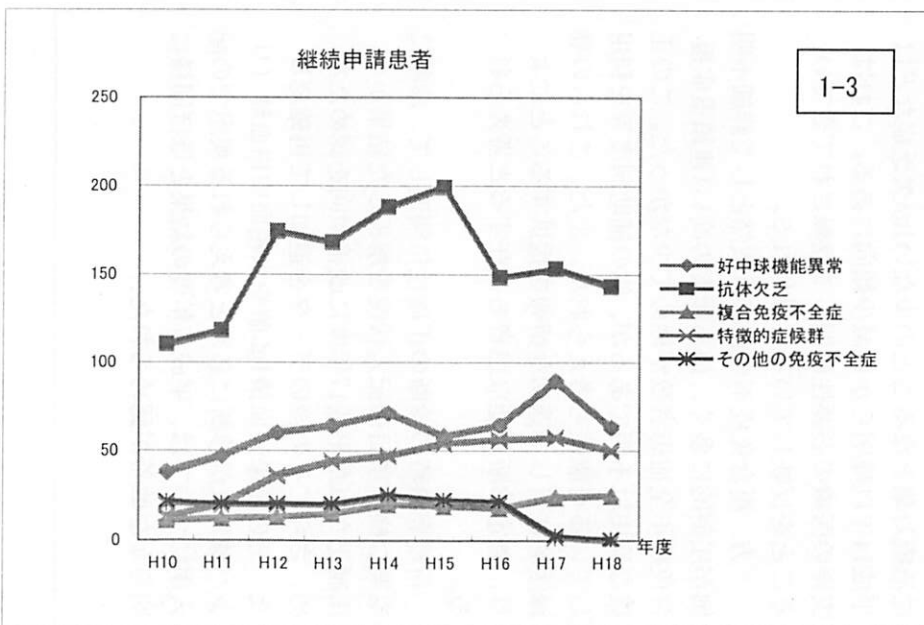
図1-1～4：登録患者数の年次推移



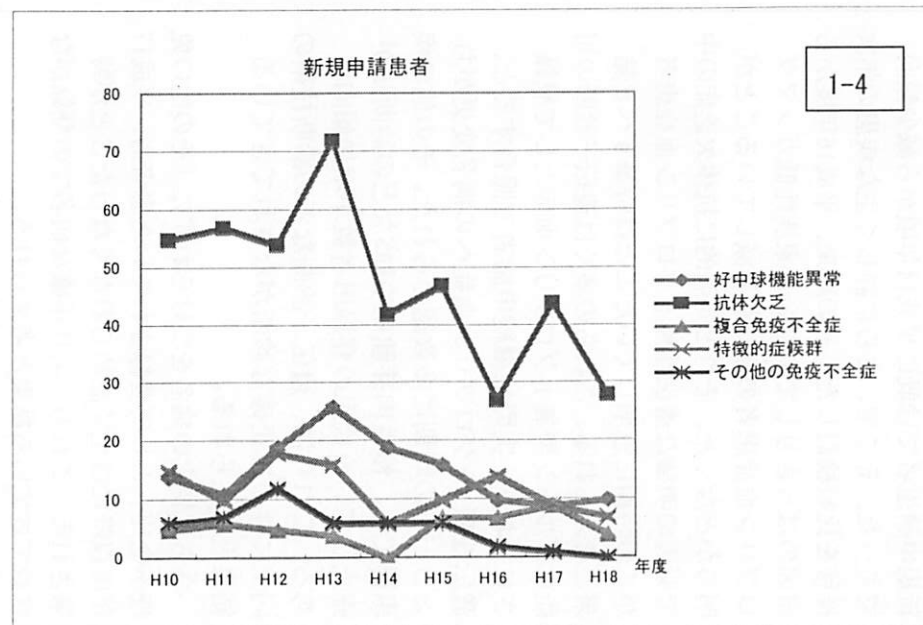
1-1



1-2



1-3



1-4

図2-1～5：疾患別登録患者数の年次推移

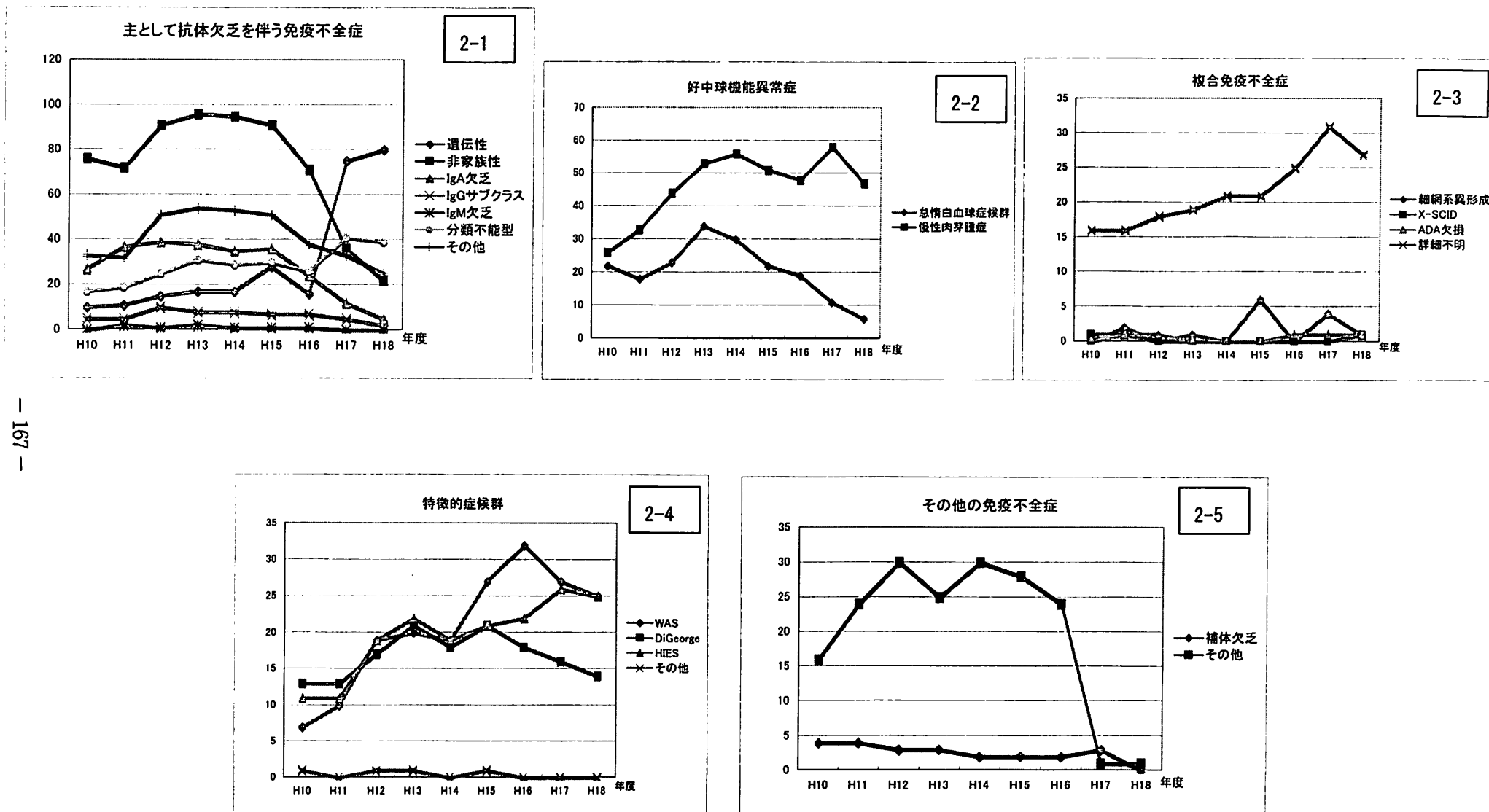


表1：遺伝性無 γ -グロブリン血症への登録変更者数（継続申請者）

	H14年	H15年	H16年	H17年	H18年
非家族性低 γ -グロブリン血症から	2名	3名	3名	21名	4名
その他（分類不能型を含む）から				3名	1名

表2：検査項目の記入状況（新規申請患者）

		H10年～H16年	H17年～
抗体欠乏症	IgG値 記入率	87%	93%
	白血球数 記入率	74%	85%
複合免疫不全症	IgG値 記入率	71%	94%
	白血球数 記入率	82%	81%
好中球機能異常症	白血球数 記入率	80%	100%

図3：血清IgG値の分布（新規申請患者）

