

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

研究分担者 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 10～23 年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、その登録状況を昨年度に引き続き検討した。その結果、平成 17 年度以降本事業における免疫疾患患者の登録データの精度が明らかに向上し維持されていることが再確認された。次に、平成 22 年度に継続申請されなかった症例の転帰を把握するために、アンケート調査を行った。約半数の患者は転居や転院のため非継続となっていたが、その後登録されていることが確認された。最終的な非継続者では症状の改善、死亡、年齢要件などの理由が多かった。死亡例のほとんどは造血幹細胞移植後の患者であったが、一方で移植後寛解状態の非継続者も確認された。これらの予後調査は疾患統計上重要であるが、現在の本事業システムでは得られないデータであり、これを本事業にどの様に組み入れるかが今後の課題である。インターネット等による情報提供により、本登録データが今後も精度の高い疾患統計資料となることが期待される。

**研究協力者：**

川村 信明（市立札幌病院 小児科部長）  
掛江 直子（国立成育医療研究センター研究所）

**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（以下、小慢事業）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。昨年度までの研究では、平成 17～21 年度とそれ以前の登録データを比較検討し、法制化前後における登録状況の変化について報告してきた。そこで、本年度は平成 23 年度までの登録データを追加して、法制化以降認められた登録データの精度の向上について引き続き検証した。さらに、平成 22 年度に継続申請されなかった症例の転帰を把握するために、アンケート調査を実施・解析した。

**B. 研究方法**

まず初めに、平成 10 年～23 年度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（2012 年 11 月現在）をもとに、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経年的に解析した。

次に、平成 21 年度まで登録されていた患者で平成 22 年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために、昨年と同様に申請医師に質問票を送付しアンケート調査を実施した。その際、免疫疾患の診断・治療に関する情報源や現在不足している情報内容等についてのアンケート調査も同時に行った。質問内容は、平成 22 年度の申請・登録の再確認、転帰、最終診断名、死亡例の時期・死因・治療内容、非継続となった理由、免疫疾患の診療で困っていること、診断・治療のための情報の入手先、等である。

疾患の分類については、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つの群に分類して、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、Chediak-東症候群
- 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 $\gamma$ グロブリン血症、非家族性低 $\gamma$ グロブリン血症、分類不能型免疫不全症、選択的IgA欠乏症、IgGサブクラス欠乏症、高IgM症候群、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): ウィスコット・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)、Ataxia telangiectasia(AT)その他
- 5) その他の免疫不全症: 補体欠乏症、その他。

#### (倫理面への配慮)

本調査研究は、国立成育医療研究センター倫理委員会の審査、承認(受付番号629)を受けて実施した。

### 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年度から増加傾向にあったが平成13年度からは横ばいとなり、法制化後に一時的な減少を認めたものの400~450人/年程度で漸増傾向にある(図1)。その中で新規登録患者は平成14年度頃からむしろ減少傾向にあり、継続登録患者が増加傾向にあった。

全登録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年度に一度減少した後に漸増傾向にある(図2)。複合免疫不全症患者も同様に漸増傾向にあるが、好中球機能異常症・特徴的症候群ではほぼ一定の登録者数で推移し

ている。また、「その他の免疫不全症」での申請者が、平成17年度から激減し全く登録されていない状態が続いている。

継続登録患者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者・複合免疫不全症患者および「その他の免疫不全症」患者の推移は全登録患者とほぼ同様の傾向であった(図3)。

新規登録患者の疾患群別推移では、平成14年度以降全体的に減少傾向であるが、抗体欠乏症患者の変化が著明であった(図3)。また、「その他の免疫不全症」は平成17年度から新規に登録される患者はほとんどいなくなった。

#### 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法制化後に激減し、その後は横ばい状態にある(図4)。それとは対照的に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者数が法制化後に急増して、ちょうど非家族性低ガンマグロブリン血症患者数と逆転した様相であった。実際に、平成17年以降に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症へ病名変更された登録患者が多く確認された。また、IgA欠乏症や選択的免疫グロブリン欠損症の患者数が法制化後に減少傾向にあるが、分類不能型の患者は増加傾向にある。

特徴的症候群の中では、増加傾向にあったウィスコット・アルドリッチ症候群や高IgE症候群患者が、法制化後には一定のレベルを維持している(図5)。一方、DiGeorge症候群患者は法制化後に減少傾向にある。

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、法制化前後を通じて常に増加傾向にある(図6)。これとは対照的に怠惰白血球症候群患者は平成13年度をピークとして以後急激に減少し、最近はほとんど登録されなくなっている。

複合免疫不全症患者は法制化前後を通じて常に増加傾向にあるが、そのほとんどが詳細不明として登録され、確定診断名での登録患

者は極めて少ない状態が続いている(図7)。記載病名が確認できる平成16年以降のデータでは、それらの8~9割は重症複合免疫不全症となっていた。

「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年度以降に激減し全く登録されなくなったことが特筆される(図7)。

### 3) 平成20年度非継続者の転帰調査(図8)

平成21年度まで登録されていた患者で平成22年度に継続申請手続きがされていなかった症例の転帰を把握するために、申請医師に質問票を送付しアンケート調査を実施した。58症例について調査票を発送し、44症例で回答が得られ、75.8%の回答率であった。小児慢性特定疾患事業のデータベースでは未登録になっていた患者のうち、約半数はその後登録されていることが判明した。

非継続となった理由は、転院、転居、死亡、年令要因(小慢事業の年令制限)、軽快などであった。最終的な未登録者では、死亡例や、自然経過で改善して適応外になったり、造血幹細胞移植で寛解した患者が多かった。死亡例では造血幹細胞移植後の患者が多く、自然経過で改善した患者はすべて低ガンマグロブリン血症であった。臨床経過が不変ながら未登録になった患者では、本事業の対象年齢を超えて、難病特定疾患事業などへ変更されたものが多かった。

### 4) 免疫疾患の診断・治療に関する情報の入手状況(図9)

診断のための検査法や特殊検査の実施施設などについての情報を求めている回答も多かったが、特に治療法の選択に関する情報を希望する回答が昨年よりも増えていた。

公的助成制度それ自体に関する情報については、特に問題はなさそうであった。

情報の入手先については、各種テキスト(教科書など)や文献(論文・総説など)の検索

などととも、インターネットの利用も増えてきていた。しかし、インターネットのホームページについては、厚生労働省等のホームページの活用はまだ少なかった。

## D. 考察

昨年までの解析結果から、ちょうど小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化された平成17年度前後で疾患別の登録患者数に大きな変化を認めていた。つまり、1) 抗体欠乏症の新規登録患者が法制化前年頃から減少していたこと、2) 原因不詳の非家族性低ガンマグロブリン血症患者数が平成17年度に激減し、それと対照的に遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者が急増していたこと、3) 遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者の多くは遺伝子診断が可能なブルトン型無 $\gamma$ グロブリン血症として登録されていること、4) 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が、平成17年度以降に激減したこと、5) 病態の不明瞭な怠惰白血球症候群や治療対象になることの少ないIgA欠乏症等が平成14年以降減少傾向にあること、などの変化である。今回は平成23年度までの集計をまとめることができたが、法制化前後に認められた上記の大きな変化はその後にも維持されていることが確認された。これらは遺伝子診断などの診断技術や各疾患の認知度向上に伴って正確に診断されてきている結果と考えられ、不確実あるいは病態が曖昧な病名や治療対象となることの少ない病名での登録が明らかに減少してきている。これは登録内容の正確性・信憑性の向上と共に本事業が適正に運用されていることを示す結果と考えられる。

一方、複合免疫不全症の登録患者は毎年増加傾向にあるが、依然として詳細不明例が圧倒的に多い。その臨床データからは重症複合免疫不全症と考えられる症例も多いが、遺伝子診断の可能なX連鎖重症複合免疫不全症やADA欠損症などの確定診断患者が極端に少

なかった。実際には造血幹細胞移植を施行される重症例も多いが、最終的にはどの程度確定診断されているかが不明である。したがって、これらの登録医師への適切な情報提供によって、確定診断可能な患者も相当数存在すると考えられる。

平成 22 年度に継続申請手続きがされていなかった症例は 58 例で全登録の 1 割程度であったが、その転帰を把握するために行ったアンケート調査では 75.8% の回答率であった。小児慢性特定疾患事業のデータベースで非継続になっていた患者のうち約半数はその後登録されていることが判明し、今回のアンケート調査でも、データベースへの登録までのタイムラグが明らかとなった。

転院・転居例ではその後登録されている場合が多いが、最終的に非継続となった患者では症状の改善、死亡、年齢要件などの理由が多かった。死亡例のほとんどは造血幹細胞移植後の患者であったが、その一方で移植後寛解状態の非継続者も確認された。これらの予後調査は疾患統計上重要であるが、現在の小慢事業のシステムでは得られないデータであり、これを本事業にどの様に組み入れるかは今後の課題である。また、本邦全体の正確な疾患統計を出すためには、小慢事業以外の特定疾患治療研究事業との連携も考慮する必要があると考えられる。

免疫疾患の情報源に関するアンケート調査では、特に治療法の選択・特殊治療の実施施設等に関する情報を望む声が昨年よりも多かった。これは、確定診断された症例が増えていることを反映した結果とも考えられる。テキストや文献などが主な情報源となっており、インターネットの活用も昨年より増えていたが、特に厚生労働省のホームページの活用は非常に少ないという結果であった。これらの情報入手の可否は本事業で登録されるデータの精度にも直接関係することであり、本事業でインターネット等を通して提供可能な情報についても考慮していく必要があると思われる。

る。

## E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業が法制化された平成 17 年度以降免疫疾患患者の登録データの精度が向上し維持されていることが、本研究によって再確認された。本事業データベースの疾患統計資料としての信憑性が次第に高まってきているものと考えられるが、さらにインターネット等による情報提供により本事業登録データが今後も精度の高い統計資料となることが期待される。

## 謝辞

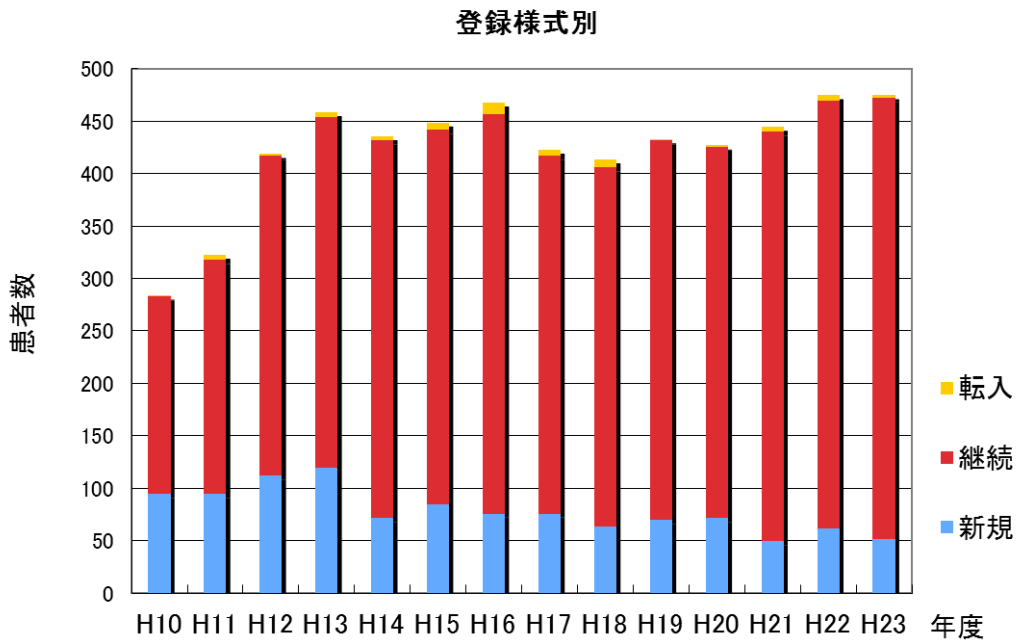
お忙しい中、本調査にご協力くださいました各医療機関の皆様に、心から感謝申し上げます。

## F. 研究発表

該当なし

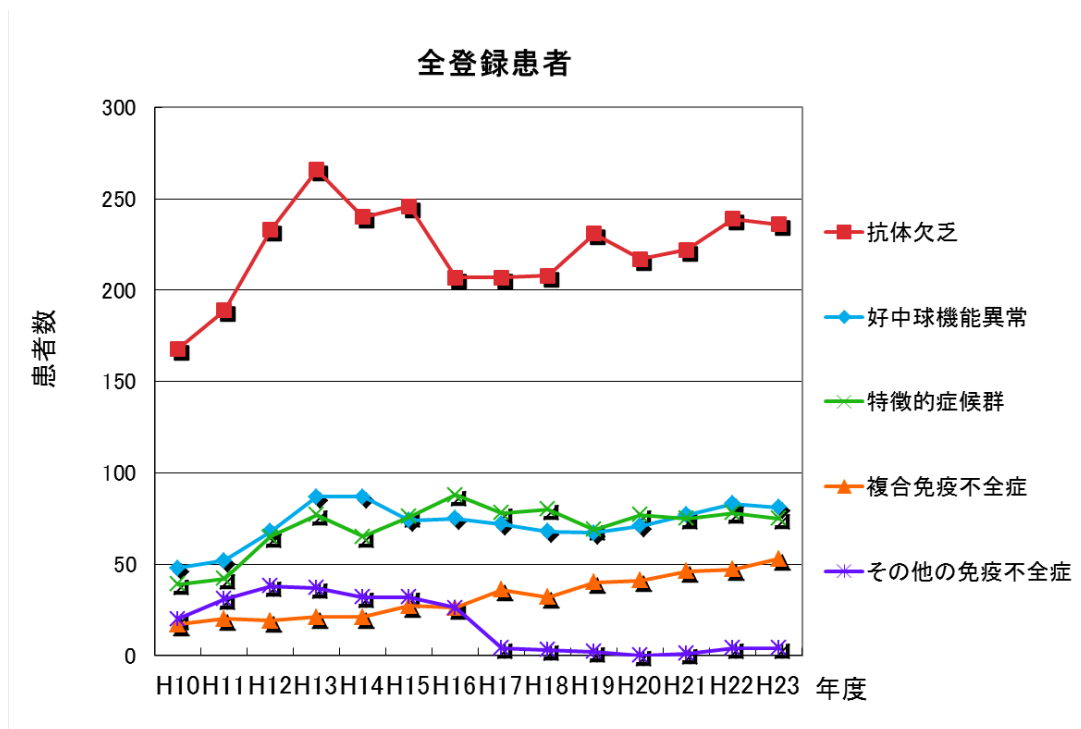
## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



**図1. 登録患者総数の年次推移**

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用



**図2. 疾患群別登録患者数の年次推移**

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

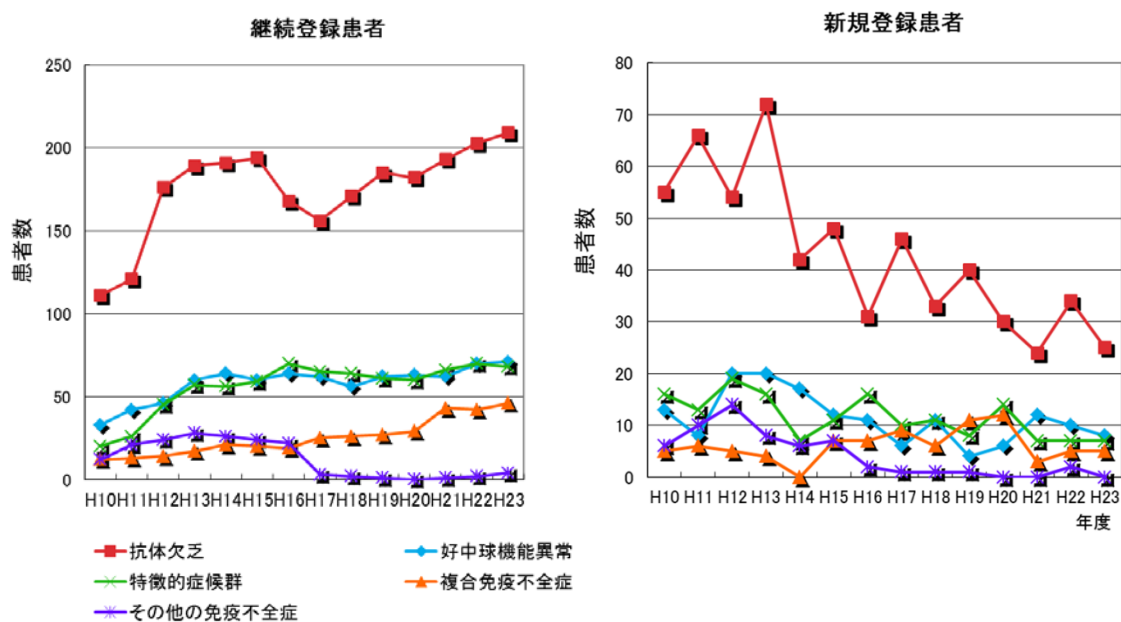


図3. 疾患群別登録患者数の年次推移

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

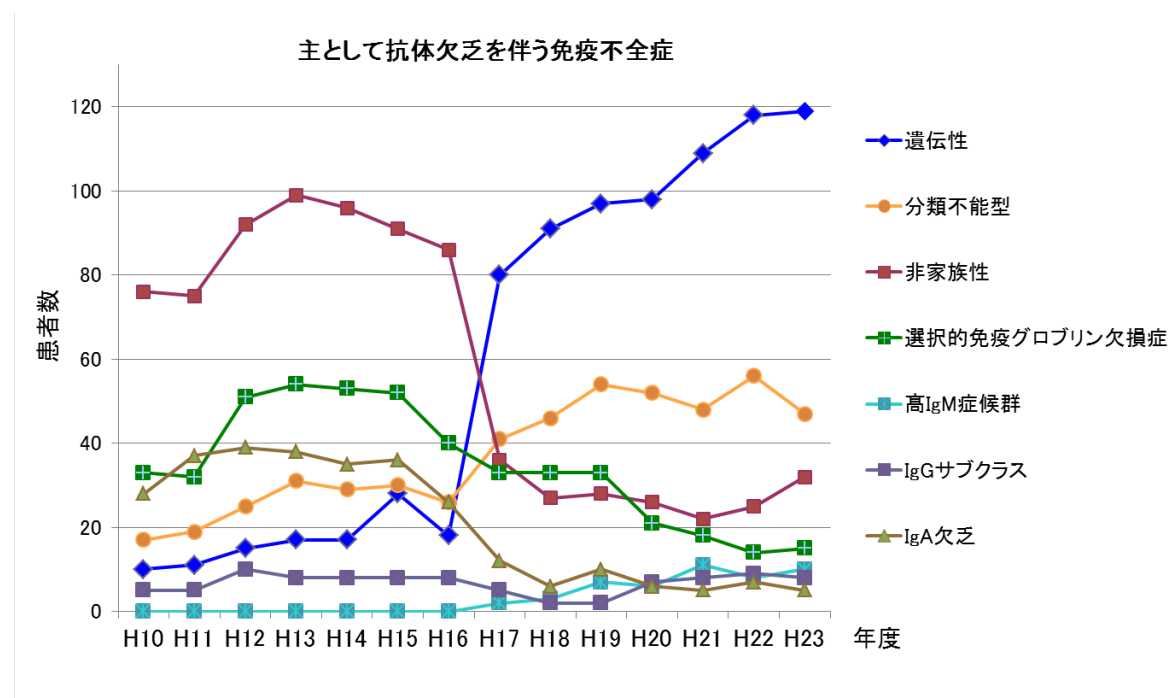


図4. 疾患別登録患者数の年次推移(全登録患者)

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

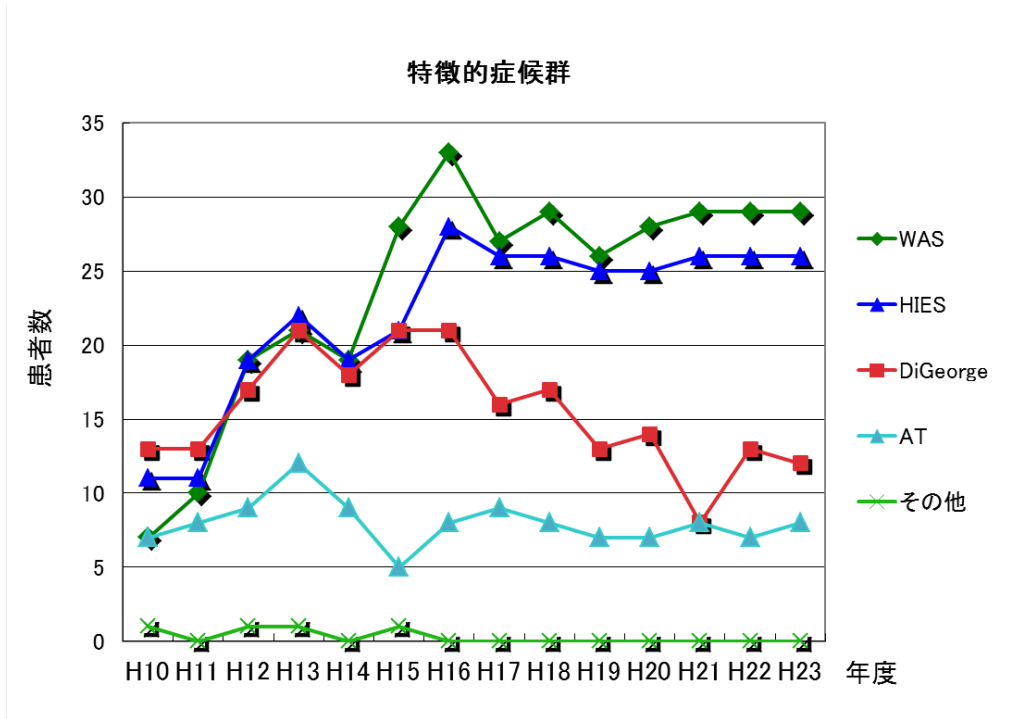


図5. 疾患別登録患者数の年次推移(全登録患者)

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

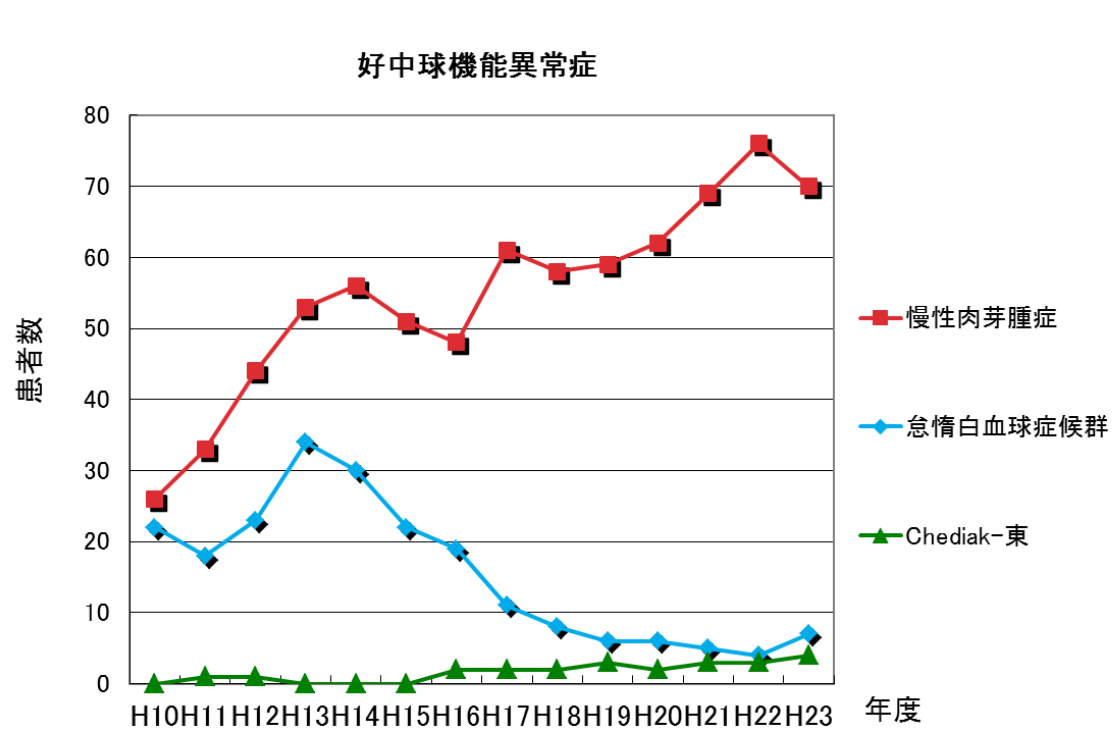


図6. 疾患別登録患者数の年次推移(全登録患者)

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

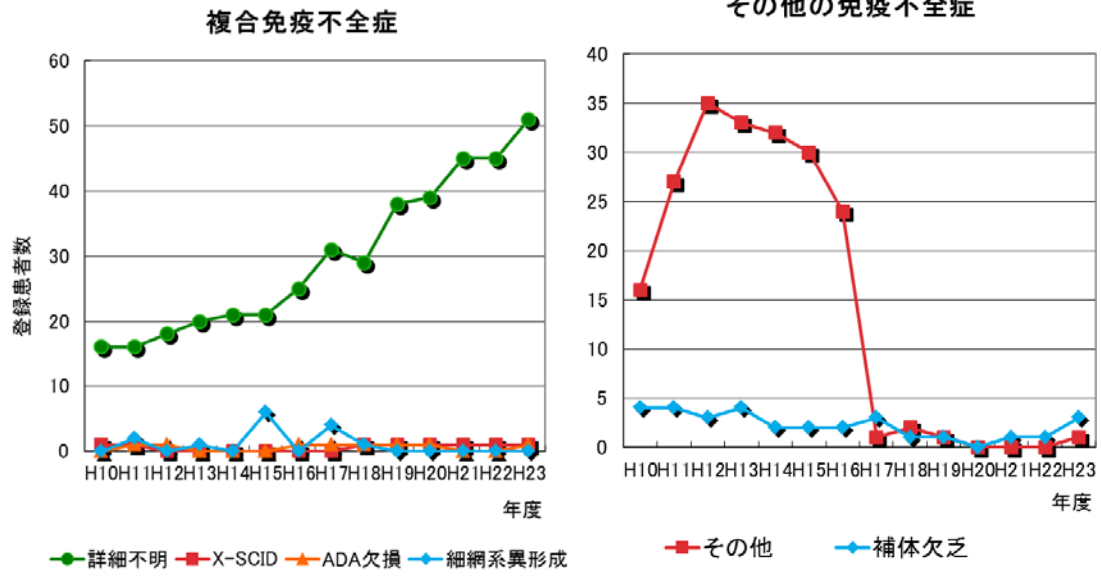


図7. 疾患別登録患者数の年次推移(全登録患者)

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用



(回答率 : 75.8% ; 44 例/58 例)

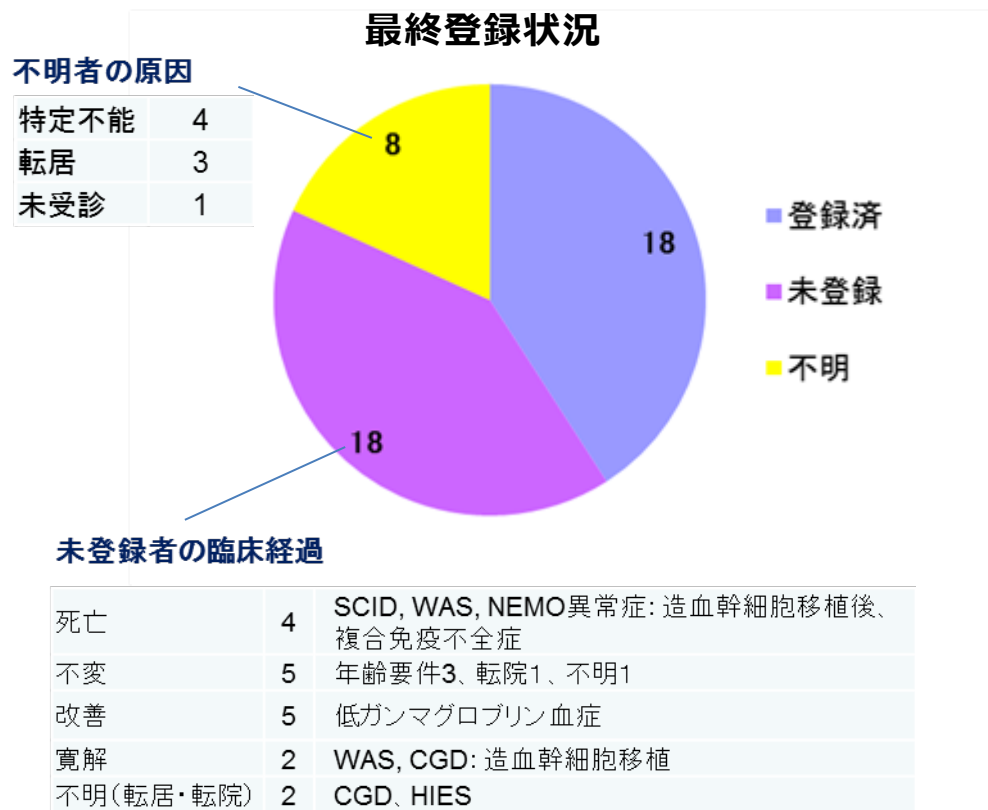
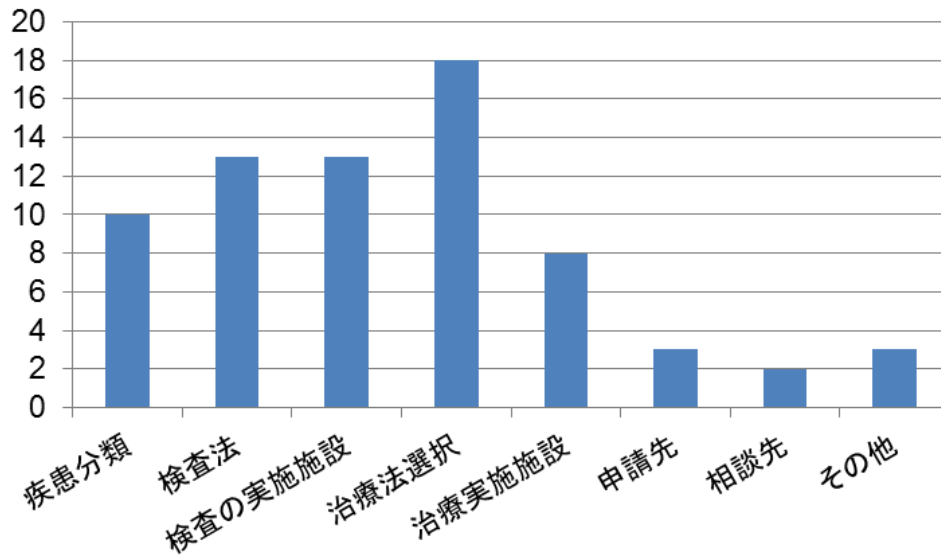


図8. 非継続申請者(H22年度)の転帰に関するアンケート調査

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

(回答率：75.8%；44例/58例)

### 不足している情報



### 情報の入手先

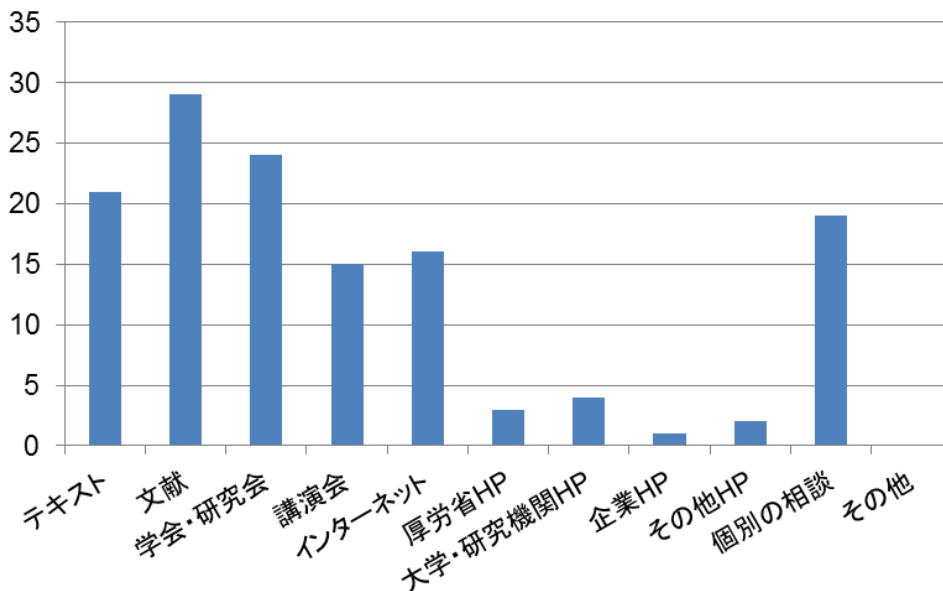


図9. 免疫不全症の情報源に関するアンケート調査

※ 2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用