

免疫疾患の登録、評価、情報提供に関する研究

：医療意見書の解析とその問題点

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 助教授

「研究要旨」

平成10年から平成16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の登録データベースを基に、その登録状況・疫学・臨床像等について解析した。最近申請者数は400～450人／年程度でほぼ一定の傾向であったが、本制度改正直前に初めて減少していた。新規申請者の7割以上が6歳以下の早期に登録しており、6歳以下の継続申請者も約5割を占めていた。登録疾患名としては、主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数が全体のほぼ半数を占めていたが、そのほとんどが原因不明の疾患群であり、病因が確定された疾患名での登録は極めて少なかった。新規登録患者の診断に直接関係する検査項目・症状の記入状況を調べた結果、各疾患の診断に必須と考えられる項目でも未記入者が相当数確認された。全体的には免疫疾患に対する小児慢性特定疾患治療研究事業は有効に運用されていると考えられるが、登録データを有効に広く活用していくためにはさらなる改善が必要と考えられた。

「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。そこで、特に免疫疾患のこれまでの登録状況およびその内容について確認し、今後の研究の方向性を決定することが当面の重要な課題と考えられる。本研究では、これまでの登録データベースを基にして免疫疾患の登録内容の評価・分析を行い、データベースの有効な活用法を検討することを目的とした。

「研究対象と方法」

平成10年から平成16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・疫学・臨床像等について解析した。

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：好中球機能異常症、慢性肉芽腫症、好中球遺伝性異常、2) 主として抗体欠乏を伴う免疫不全症（抗体欠乏）：遺伝性低 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。

「結果」

1) 登録患者数の年次推移 (図 1-1-4)

免疫疾患の登録患者数は平成 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/年で横這いとなり、平成 16 年度にはむしろ減少していた。この傾向は継続申請患者数とほぼ同様の傾向にあったが、平成 13 年度以降新規申請患者数は若干の減少傾向を認めた。疾患群としては、主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数が全体のほぼ半数を占めていた。好中球機能異常症、その他の大きな欠損に関連する免疫不全症の患者がそれぞれ 20%、14%を占めていたが、いずれも少しずつ増加傾向にあった。特に平成 16 年度の抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数は、新規・継続申請ともに著明に減少していた。

2) 疾患別登録患者数の年次推移 (図 2-1-5)

主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者の中では、非家族性低ガンマグロブリン血症・分類不能型免疫不全症などの原因不明の疾患が 7 割を占めていた。好中球機能異常症の中では、病因が明らかになっている慢性肉芽腫症患者数の増加が目立っていた。その他の大きな欠損に関連する免疫不全症の中では、ウイスコット・アルドリッチ症候群患者数の増加が顕著であった。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かった。

3) 登録患者の年齢分布 (図 3-1-3)

新規申請患者の発症時年齢について調べてみると、約 7 割は 3 歳以下で発症しており、6 歳以下で 8 割以上の患者が発症していた。次に新規申請患者の登録時年齢について調べてみると、約 6 割の患者は 3 歳以下に登録申請をしており、7 割以上の患者が 6 歳までに新規登録していた。継続申請者の年齢に関しては、6 歳までの幼小児の継続申請者が約 5 割を占め、それ以上の年齢帯では年齢とともに次第に減少していた。

4) 検査項目の記入状況 (図4-1-6)

各免疫疾患の診断において重要な検査項目についてその記入状況を調べた。複合免疫不全症・抗体欠乏症においては、血清 IgG 値が診断に必須の検査であるが、それぞれ 29%および 13%の新規登録患者で記入されていなかった。また、これらの疾患では末梢血中白血球数特にリンパ球数も重要な検査であるが、複合免疫不全症・抗体欠乏症の新規登録患者中それぞれ 18%および 26%の申請者で白血球数が記入されていなかった。なお、データベースではリンパ球数が確認できなかったが、今後の改善が望まれる。また、選択的 IgA 欠損症においては血清 IgA 値が必須の検査であるが、約 15%の登録患者で記入されていなかった。これらの結果は、診断そのものの信憑性にも関わる問題である。

新規登録患者における血清 IgG 値の分布を調べたところ、複合免疫不全症・抗体欠乏症患者の約 23%で 1,000 mg/dl 以上の高値を示していた。これも、診断そのものに疑問を投じる結果となった。

5) 易感染性の有無 (図5-1-3)

医療意見書の記入項目の中で診断に有用な臨床症状として「易感染性」が最も重要と考えられ、実際にほとんどの新規登録患者がこれを契機に診断されていると考えられた。しかし、約 2 割の新規登録患者で易感染性無しあるいは無記入であった。これらの患者の 6 割以上では、発熱や合併症なども無しあるいは無記入であり、医療意見書の記載では特別な症状はないという結果であった。

「考案」

まず、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這いとなり、平成 16 年度にはむしろ減少傾向に転じていた。これは継続申請者数の傾向とほぼ一致していたが、特に平成 14 年度以降は新規申請者数の減少傾向が著明であり、その中でも主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者数の減少が顕著であった。ちょうど本制度改正の直前であり、何らかの影響がでた結果とも推測される。

次に新規登録患者において、疾患別の登録状況を検討した。最も患者数の多い主として抗体欠乏を伴う免疫不全症患者では、非家族性低ガンマグロブリン血症・分類不能型免疫不全症・その他の低ガンマグロブリン血症などの原因不明の疾患がほとんどを占めていた。その他の大分類に属する疾患についても、全体的に病因のはっきりした単一疾患よりはむしろ確定診断されていない患者が非常に多いようである。単一疾患として登録されている疾患の中では、慢性肉芽腫症・IgA 欠乏症・ウイスコット・アルドリッチ症候群・ディジョージ症候群・高 IgE 症候群などが目立っていた。

新規登録患者において発症時及び登録時の年齢分布を解析した結果、ほとんどの患者は3歳未満で発症し、その後あまり時間をおかずに登録していると考えられた。とりあえず低ガンマグロブリン血症などを認めた段階で免疫不全症として登録し、正確な確定診断はついていない症例が多いものと推測される。一方、継続申請者においては、4-6歳をピークに以後申請者数が次第に減少していた。この理由については、次第に軽快してくる患者が多いためか、または年齢とともに診断が確定され難病特定疾患等の他制度を利用する患者が増えているためなのか確定できなかった。

新規登録時には診断の確実性も問題になるため、検査項目の記入状況について解析した。複合免疫不全症・抗体欠乏症の診断において必須の検査と考えられる血清 IgG 値や末梢血中白血球（リンパ球）数等の記入状況を調べた結果、新規登録患者の2割程度で未記入であった。同様に選択的 IgA 欠損症の新規登録患者でも血清 IgA 値の未記入例が相当数あり、今後のデータベースの活用において問題になると考えられた。また、複合免疫不全症・抗体欠乏症の新規登録者の中で血清 IgG 値が高い患者も2割程度存在することから、診断の信憑性に関して再考が必要かもしれない。さらに、免疫疾患の診断上重要と考えられる白血球機能検査や細胞表面抗原検査などについては、実際のデータベースでは利用不能であり、登録疾患の臨床的解析に有効に利用されるように今後の改善が望まれる。

臨床症状の解析では、「易感染性」がほとんどの患者の診断の契機になっていると推測された。しかし、易感染性・発熱・合併症などのない患者も1割程度存在し、特に低ガンマグロブリン血症などでは偶然の検査結果などから診断された一過性の患者である可能性も考えられた。

今回は免疫疾患に関しては初めての解析であったが、登録状況に関してある程度把握することができた。原発性免疫不全症候群に関係した研究は近年急速に進展しているが、一般臨床においてはまだ十分に認知されていないことが非常に多いと思われる。登録データベースを有効に活用して各疾患の臨床的解析を進めるとともに、登録医あるいは登録患者への教育的なフィードバックシステムなども考慮していくことも必要と思われた。

今回の解析結果に基づいた今後の課題として、特に以下の点が重要と考えられた。

1) 診断の根拠・治療法・経過等に関するデータベースの充実、2) 医療意見書内の診断の根拠となる項目の記入率の向上（特に新規申請者）、3) 他の研究事業のデータベースとの比較検討およびキャリーオーバーの検討。

図 1-1～4：登録患者数の年次推移

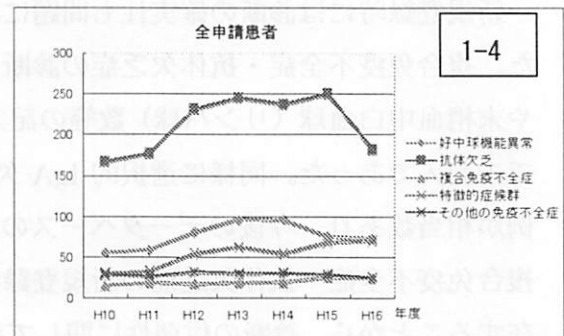
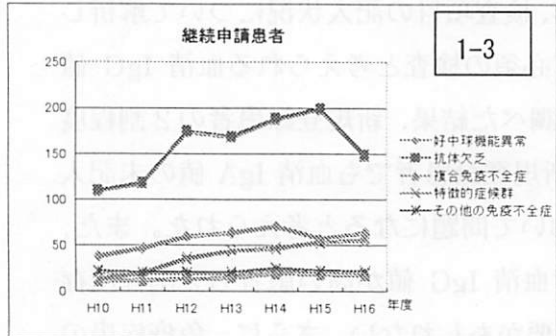
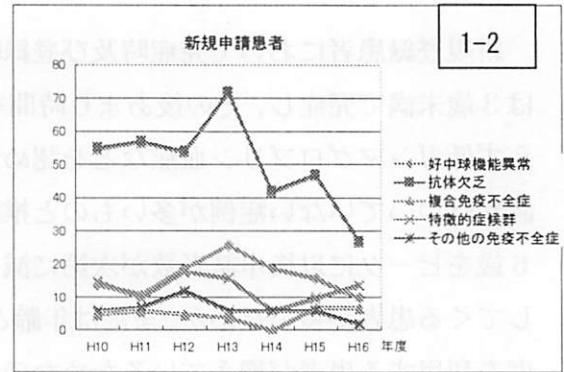
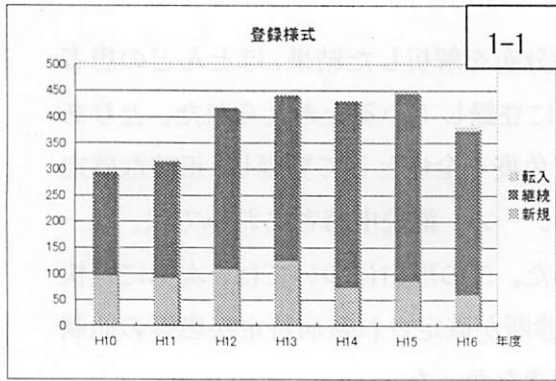


図 2-1～5：疾患別登録患者数の年次推移

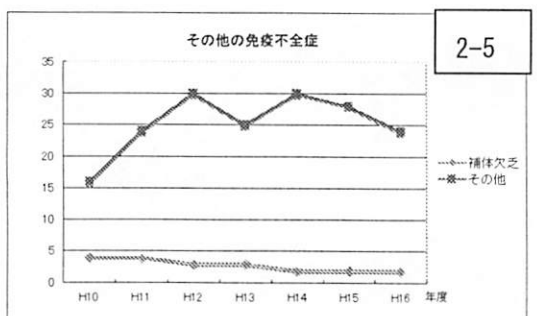
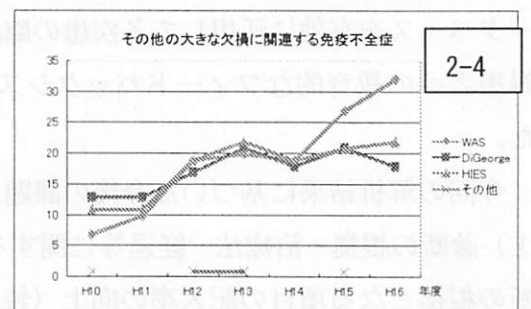
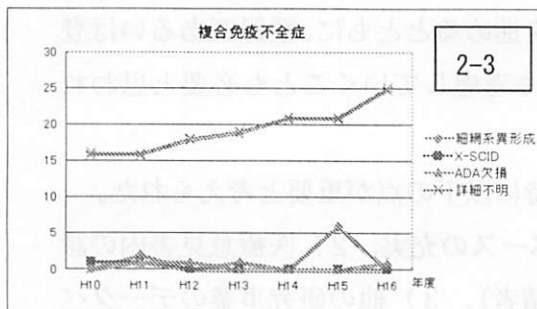
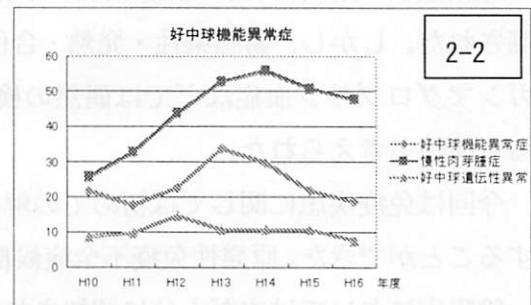
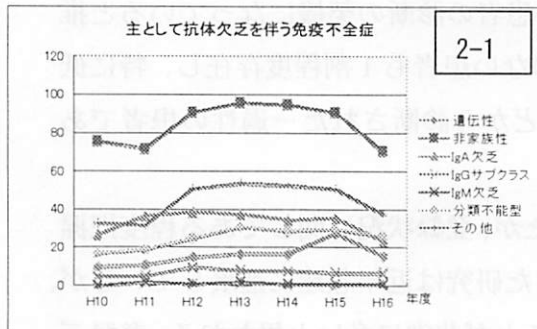


図3-1～3：登録患者の年齢分布

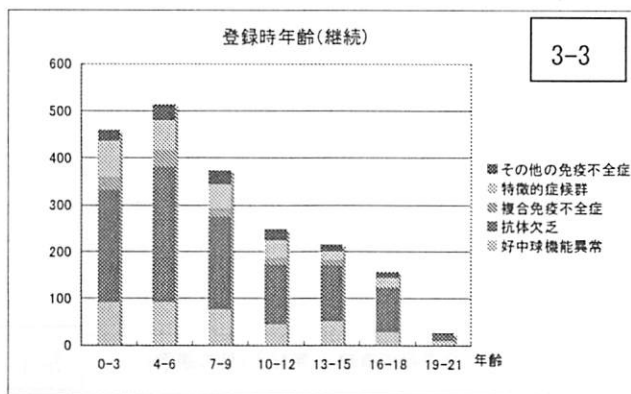
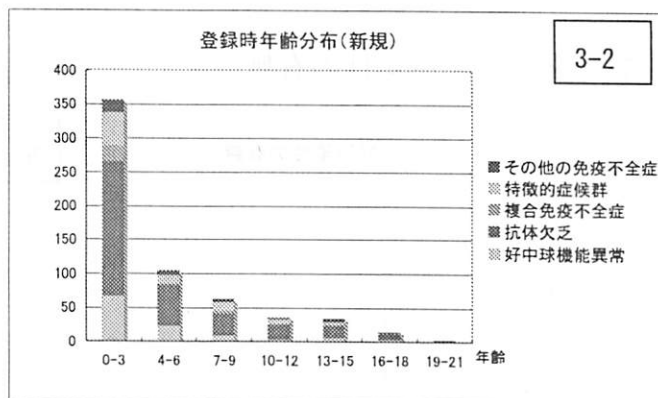
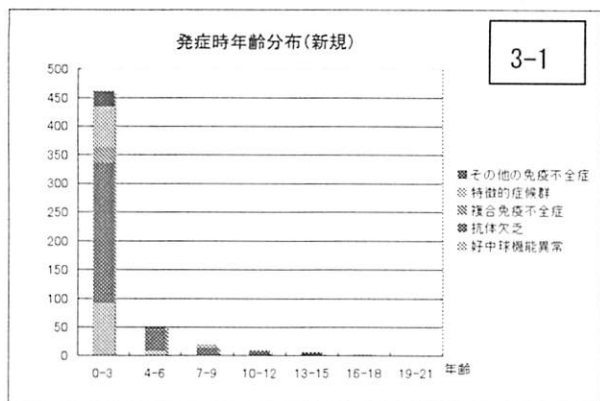


図4-1～6：検査項目の記入状況

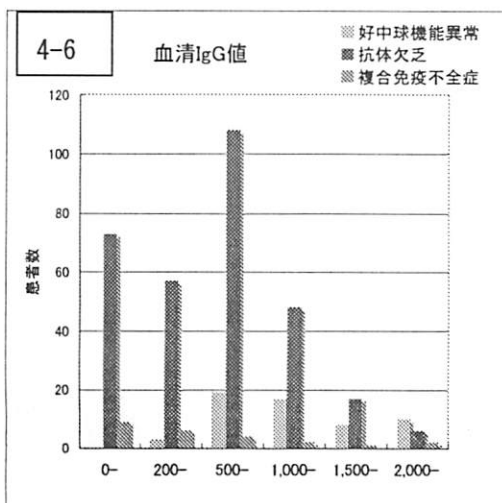
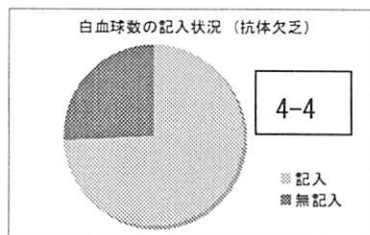
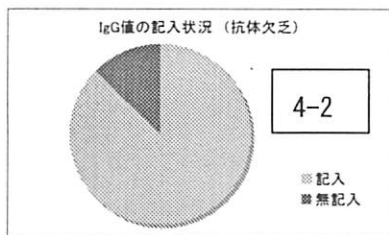
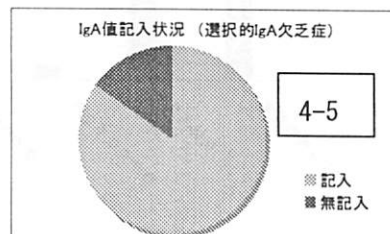
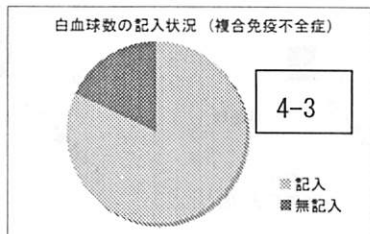
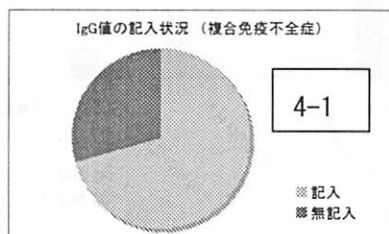


図 5-1～3：易感染性の有無

