

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17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状況について解析し、法制化前後の状況を比較検討した。最近の申請者数は400～450人/年程度でほぼ一定の傾向であったが、法制化数年前より減少し始めて平成17年にはこれまでの最低レベルとなった。新規および継続申請患者ともに減少しており、登録数が最も多かった抗体欠乏症患者の減少が顕著であった。さらにその中でも、特に原因がはっきりし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おり、原因の明確な遺伝性無 γ グロブリン血症患者はむしろ増加していた。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数も、平成17年には激減していた。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年度にはそれ以前に比べて明らかに改善傾向が認められた。

以上のように法制化前後で登録状況が大きく変化していたが、全体的に登録診断名やその記載内容についての信頼性は高まってきていると考えられる。登録医への適切な情報提供システムの構築により、今後本登録データの信憑性・重要性をさらに一層高められる可能性が示唆された。

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、法制化以前の7年間の登録データについて登録内容の評価・分析を行い、問題点・課題を検討した。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、法制化初年度である平成17年度の登録データを評価・分析し、それ以前の結果と比較検討した。

B. 研究方法

平成10年から平成17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年度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、好酸球増加症、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年度には減少に転じ、平成17年度にはさらに減少していた（図1-1）。これは主に継続申請患者数の減少を反映していると考えられたが、新規申請患者では平成14年度以降既に減少傾向を認めていた。

全登録患者数の推移を疾患群別にみると、抗体欠乏症患者が全体の半数以上を占めていたが、平成16年以降急激に減少しており、平成17年度も同様の傾向が続いていた（図1-2）。

新規申請患者の疾患群別推移では、平成14年以降の抗体欠乏症患者の減少が顕著であった（図1-3）。好中球機能異常症、その他の免疫不全症も平成14年度以降減少傾向であった。

継続申請者の疾患群別推移でもやはり抗体欠乏症患者の減少を認めたが、新規申請患者よりも遅れて平成16年以降減少傾向となっている（図1-4）。しかし、好中球機能異常症の申請者数はほぼ横ばいであった。

最近増加傾向にあった特徴的症候群については、新規・継続申請者ともほぼ横ばいの状態であった。

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、平成17年に突然激減した（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同年に急増し、患者数が逆転した。

好中球機能異常症の中では最も多かった慢性肉芽腫症患者が、平成17年には明らかに減少していた（図2-2）。これとは反対に好酸球増加症患者が急増していた。

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）。

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全くいなくなったことが特筆される（図2-5）。

3) 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年度とそれ以前の結果とを比較検討した（表1）。抗体欠乏症における血清IgG値と白血球数、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年以前の平均とあまり変化はなかった。しかし、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の記入率についてはいずれも100%となっており、全体的に記入率の向上が認められた。

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年度とそれ以前の結果を比較検討した（図3）。以前は複合免疫不全症および抗体欠乏症申請患者の約23%で1,000 mg/dl以上の高値を示していたが、平成17年度の新規抗体欠乏症患者ではほぼ全員が1,000 mg/dl未満であった。

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、さらに平成17年にはその傾向が続いていた。ちょうど法制化の時期に合わせて新規および継続申請患者ともに減少していたことから、本制度開始に伴って何らかの影響がでた結果とも推測された。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の減少が著明で、平成15年から平成17年までに患者数がほぼ半減していた。抗体欠乏症の新規登録患者においてさらに疾患別の登録状況を検討したところ、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。逆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急増していたことは特筆すべき結果と考えられる。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数も、平成17年には激減していた。これらの結果から、次第に診断精度が向上して正確な診断病名で登録される症例が増えてきている可能性も推測された。しかし、その一方で複合免疫不全症の中では詳細不明例が圧倒的に多く、比較的発生頻度の高いX連鎖重症複合免疫不全症患者数が極めて少ない理由にははっきりしなかった。

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、

平成16年以前では未記入例が相当数存在することを昨年度に示した。そこで今回は、それらと法制化初年度である平成17年度のデータとを比較検討した。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年度には全体的に明らかな改善が認められた。さらに、主要疾患の登録患者で血清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 1,000 mg/dl以上を示す症例が明らかに減少していた。これらの結果から、登録時診断の正確性についても向上してきているものと推測された。

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明らかとなった。新制度に伴い曖昧な病名での登録が減少したことと、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憑性・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増え続けている。したがって、これら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有用な情報提供は早急の課題と考えられた。

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、法制化数年前より著明に減少してきているが、それは主に診断の不確実例の登録が減少した結果と考えられた。検査項目の記入率や記載内容の妥当性も改善傾向にあり、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いると考えられた。

図1-1～4：登録患者数の年次推移

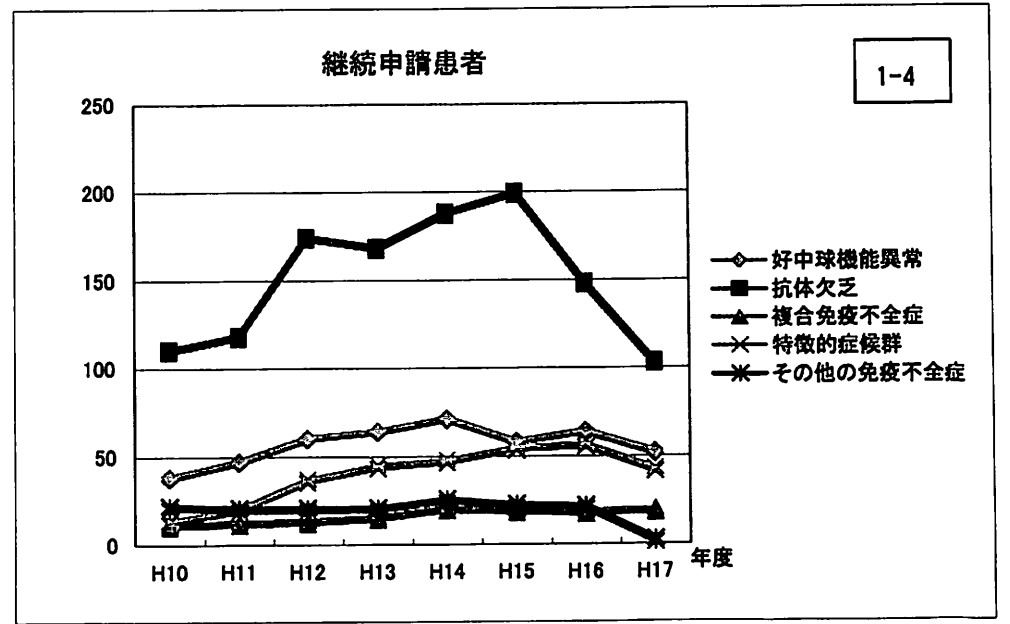
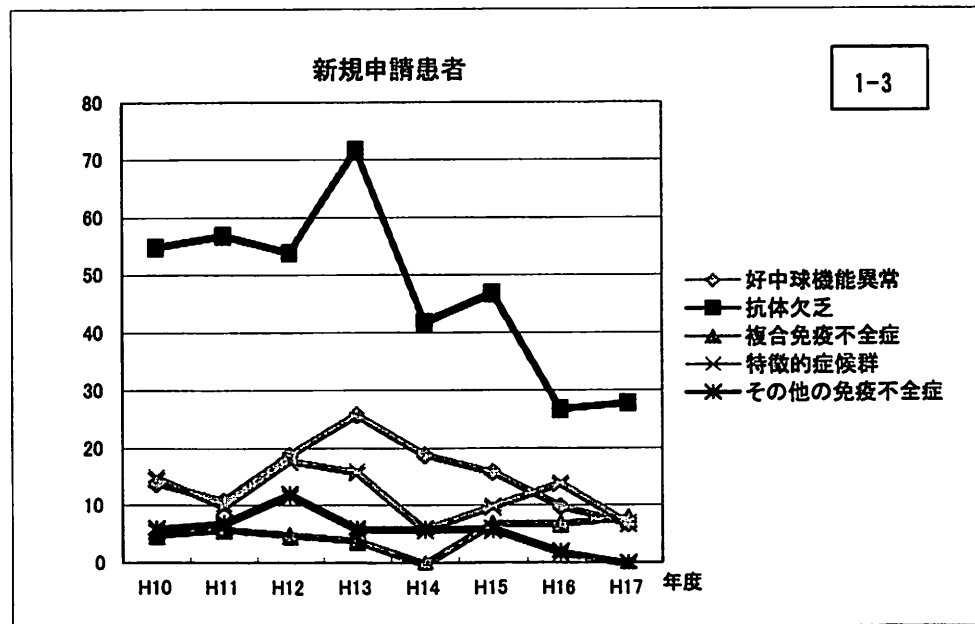
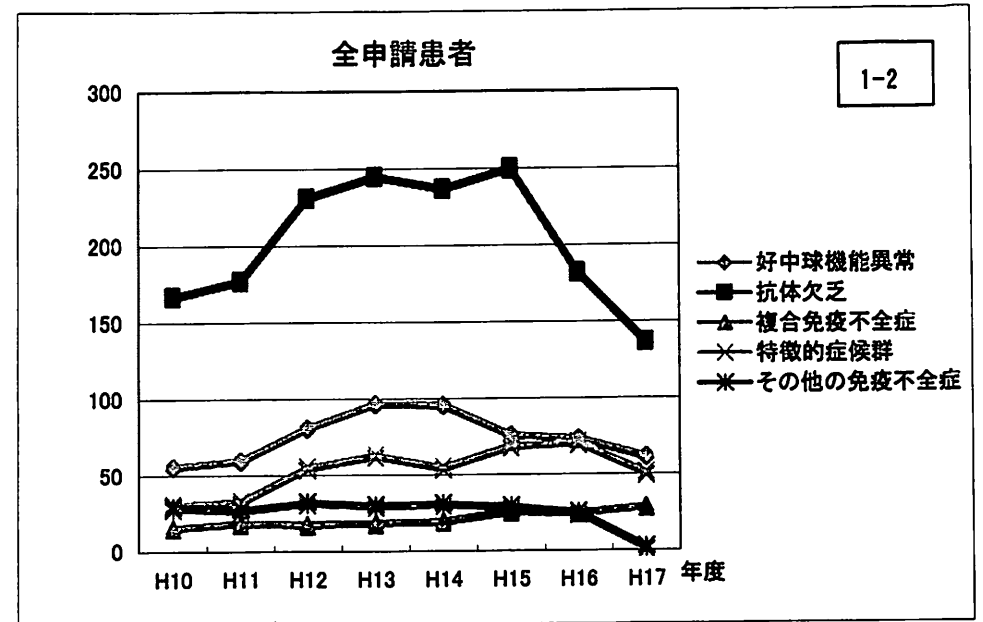
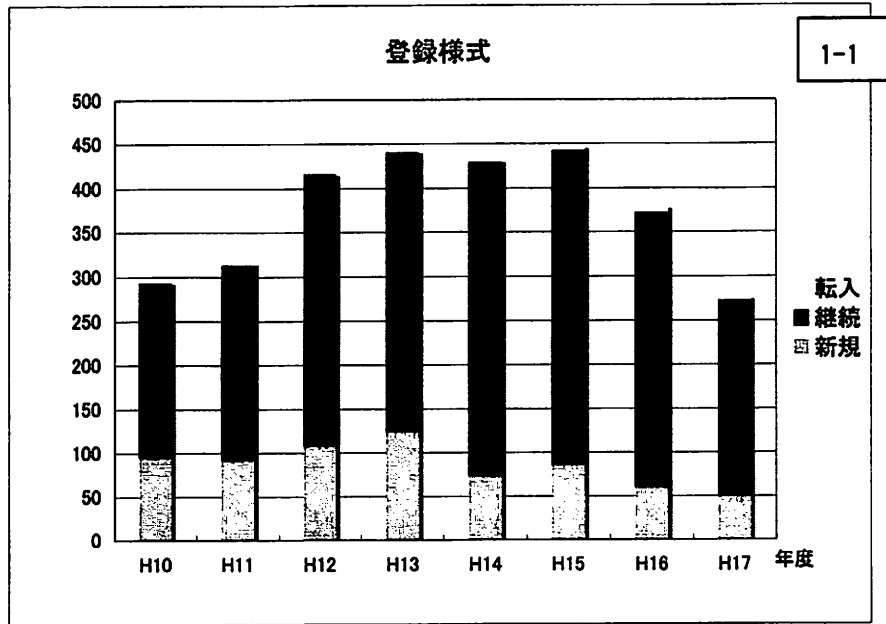


図2-1～5：疾患別登録患者数の年次推移

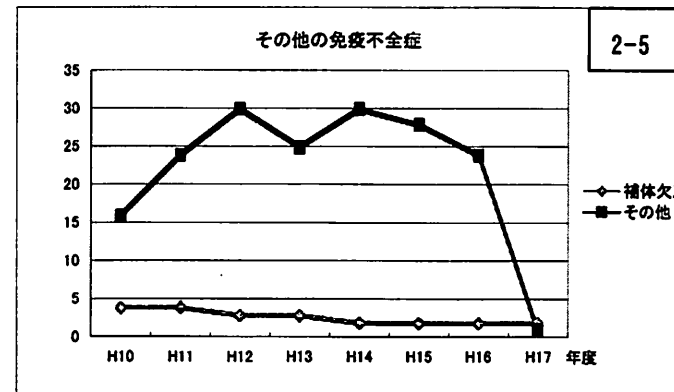
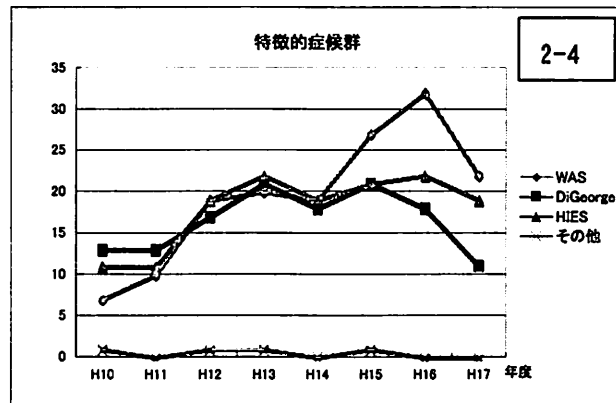
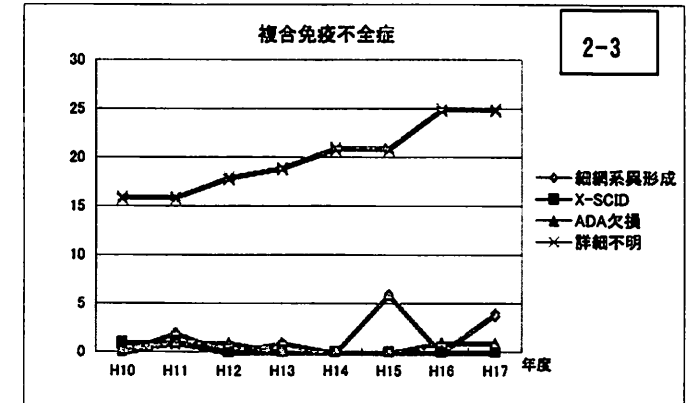
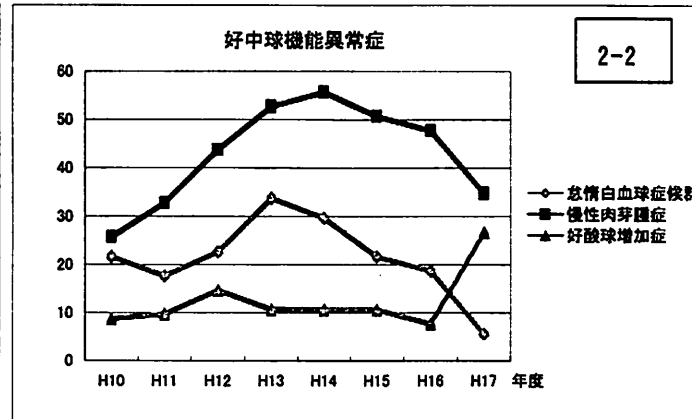
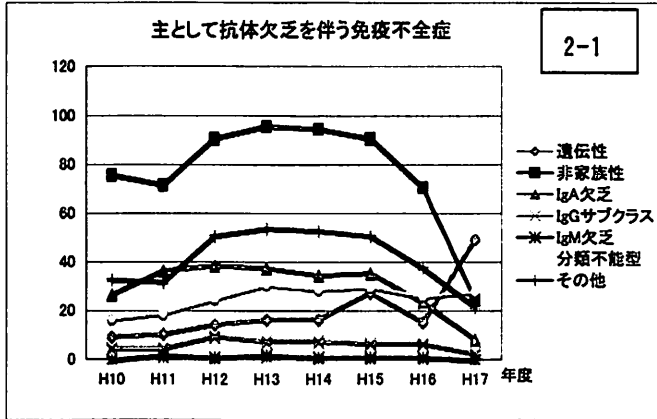


表 1 : 検査項目の記入状況 (新規申請患者)

抗体欠乏症	H10年～H16年	H17年
IgG値 記入率	87 %	86 %
白血球数 記入率	74 %	76 %

複合免疫不全症	H10年～H16年	H17年
IgG値 記入率	71 %	100 %
白血球数 記入率	82 %	87 %

好中球機能異常症	H10年～H16年	H17年
白血球数 記入率	80 %	100 %

図 3 : 血清 IgG 値の分布 (新規申請患者)

