

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価情報提供に関する研究」  
分担研究報告書

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10～19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法制化前後の登録状況を比較検討し、その変化を昨年度に引き続いて再度確認した。最近の登録総数は法制化前よりやや減少し400人／年程度で推移している。新規・継続登録者ともに減少しており、登録者数が最多の抗体欠乏症患者が2～3割も減少していた。疾患別にみると、非家族性低 $\gamma$ -グロブリン血症の著減と対照的に遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症の著増が示された。実際に継続登録者で照合すると、遺伝子診断可能なブルトン型無 $\gamma$ -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。詳細不明で「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年度以降には全く認めなくなったことも特筆される。また、診断に重要な検査項目の医療意見書へ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17～18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19年度まで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さらに詳細に再検討した。

#### B. 研究方法

平成10年から平成19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 $\gamma$ グロブリン血症、非家族性低 $\gamma$ 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年度から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年度にやや減少し、以後350～400人／年程度で推移している（図1-1）。その中で継続登録患者は平成16年度から減少していたが、新規登録患者は平成14年度から既に減少していた。

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。継続登録患者の疾患群別推移でも抗体欠乏症患者が16年度に減少（約25%）しており、全登録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」患者も全登録患者と同様に平成17年度から激減していた。

新規登録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おり、好中球機能異常症患者も平成14年度以降減少傾向であった。

## 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16年度以降激減（6～7割）した（図2-1）。それとは対照的に遺伝性無 $\gamma$ 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年度まで増加傾向にあったが、その後はほぼ一定レベルを維持している（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明らかに減少傾向にある。

複合免疫不全症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）。しかし、記載病名が確認できる平成16年度以降のデータでは、それらの8～9割は重症複合免疫不全症となっていた（図3）。また、新規登録患者の約半数は翌年以降に継続申請されていなかった。

特徴的症候群の中では、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が、平成16年度をピークとして以後減少傾向にある（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年度以降に激減したことが特筆される（図2-5）。

## 3) 遺伝性無 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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、実際に継続登録患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 $\gamma$ グロブリン血症への病名変更者を多数認めた。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改めて再確認された。さらに、それ以外の分類不能型などからの変更者も、平成17年度以降新たに確認された。

一方、継続登録患者の中で18歳未満であるにもかかわらず継続中止となる症例が、最近目立つようになってきていることも明らかになった。

## 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医療意見書への記入状況を、平成17年度以降とそれ以前の結果を比較検討した（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、以前に比べて若干の改善に留まっていた。

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4）。以前は抗体欠乏症登録患者の約20%で1,000 mg/dl以上の高値を示し、500 mg/dl未満の患者は37%のみであったが、平成17年度以降の登録患者では500 mg/dl未満の患者が64%を占めていた。

## D. 考察

免疫疾患登録患者総数の年次推移を検討した結果、ちょうど法制化された平成17年度前後に登録患者数の減少を認めたことから、法制化前後の変化について多面的に解析を進めた。

まず、疾患別の年次推移を分析した結果では、患者数が最多の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。この傾向は継続登録患者の解析でもほぼ同様であったが、新規登録患者では平成14年頃から明らかに減少していた。そこで、さらに詳しく主要疾患の年次推移を比較検討した。その結果、原因不詳の非家族性低ガンマグロブリン血症患者の登録が平成16年度から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遺伝性無 $\gamma$ 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

筆すべき変化と考えられる。これら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おり、実際に継続登録患者で照合すると、非家族性低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 $\gamma$ -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。さらに、平成17年からはその他の低ガンマグロブリン血症から遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症への病名変更も確認された。これは、遺伝子診断などの診断技術や認知度の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る。同様に診断法が確立してきた慢性肉芽腫症やWASなどでも登録患者数が増加傾向であった。

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が、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。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。これらは、医療の実態に即した登録状況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、遺伝子診断も可能なX連鎖重症複合免疫不全症やADA欠損症などの患者数が極端に少なかった。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。

また、詳細不明の複合免疫不全症のほとんどが臨床データからも重症複合免疫不全症であり継続申請されるはずの疾患であるが、その新規登録患者の約半数は登録更新されていなかった。これは、重症患者が確定診断前に死亡している可能性や、確定診断された患者が小慢事業以外の特定疾患治療研究事業に登録されている可能性も示唆している。さらに、遺伝子診断が可能な遺伝性無ガンマグロブリン血症で18歳未満に継続中止している患者においても、他事業への登録の可能性が考えられる。この問題は、今後本邦全体の正確な疾患統計を出す上で重要な課題になると考えられる。

新規登録時の診断に重要な検査項目の医療意見書への記入状況を法制化前後で比較した結果では、平成17年度以後に明らかな改善を認めた。さらに、新規登録時の血清IgG値の分布を比較した結果でも、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年以後に

はほぼ倍増していた。これらは、診断の正確性ととも治療の必要な患者が適切に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、新規登録時や詳細不明で「その他の免疫不全症」等で継続申請されているような症例への情報提供は有用と考えられる。

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は、診断病名の正確性とともデータベース化すべき病名と記載項目の再検討も必要と思われる。原発性免疫不全症候群の分類は、国際免疫学会連合において定期的に改訂されており、できるだけそれと整合性のとれた病名を疾患統計に使用するのが望ましいと思われる。

さらに、本事業登録者で早期から他の特定疾患治療研究事業へ登録を変更している可能性のある患者も相当数認められたことから、本邦全体の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。

## 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

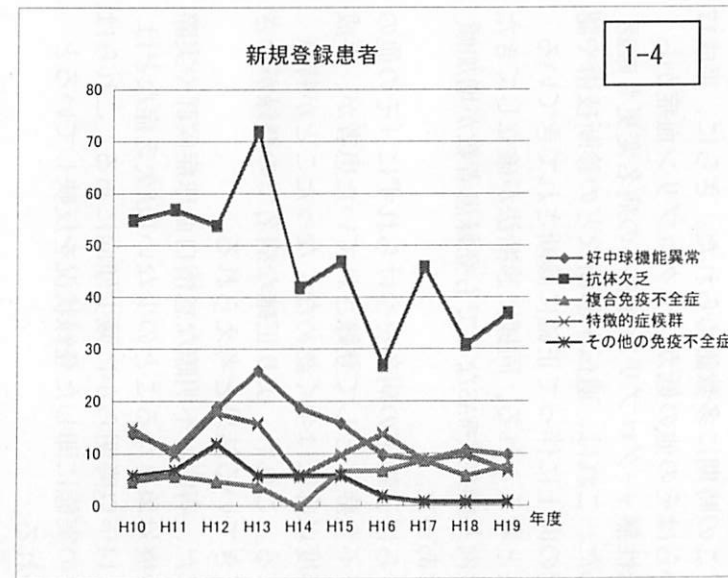
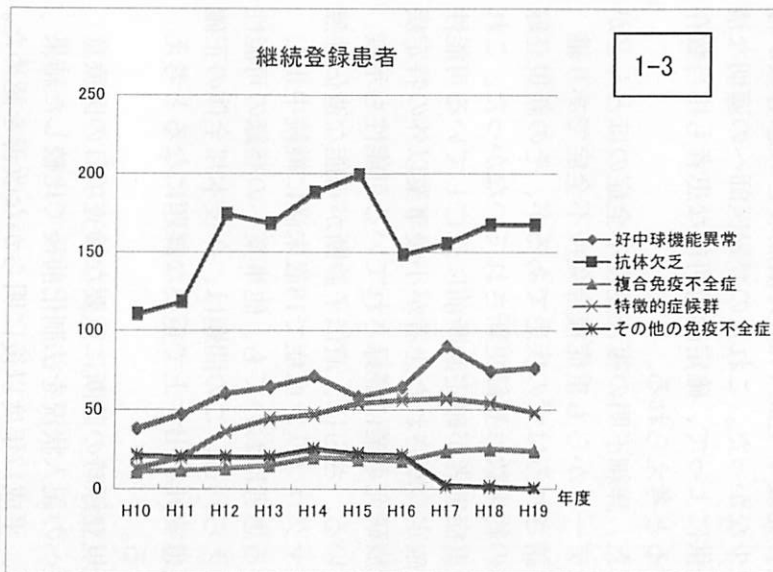
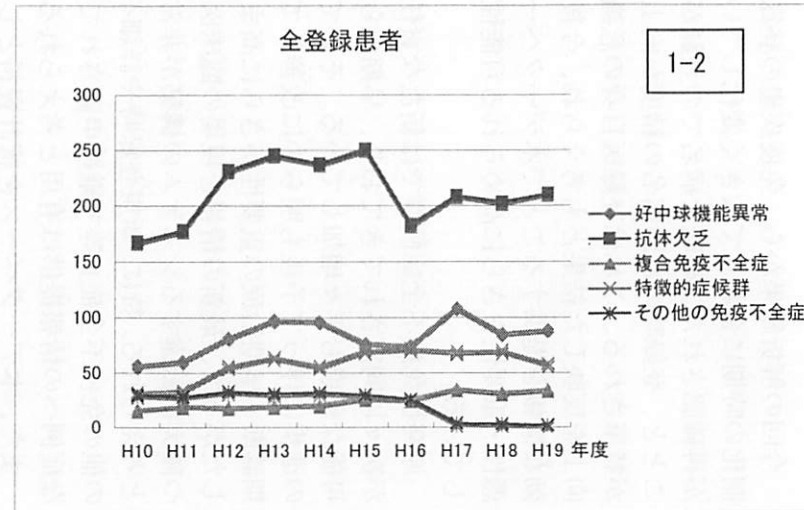
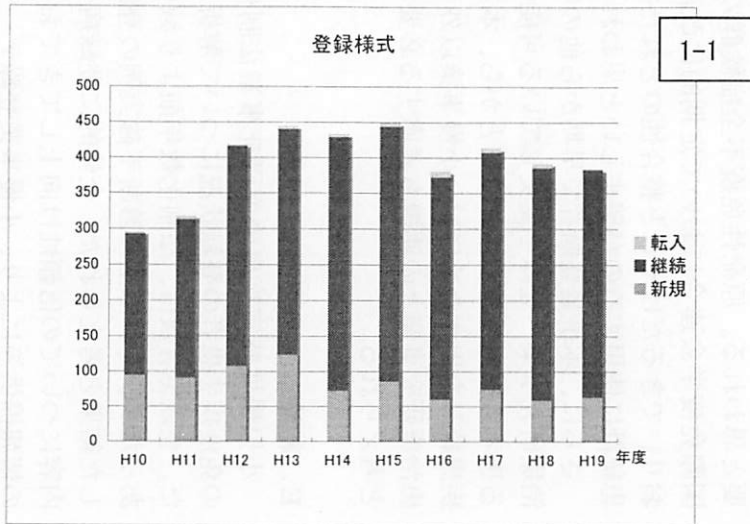


図2-1～5：疾患別登録患者数の年次推移（全登録患者）

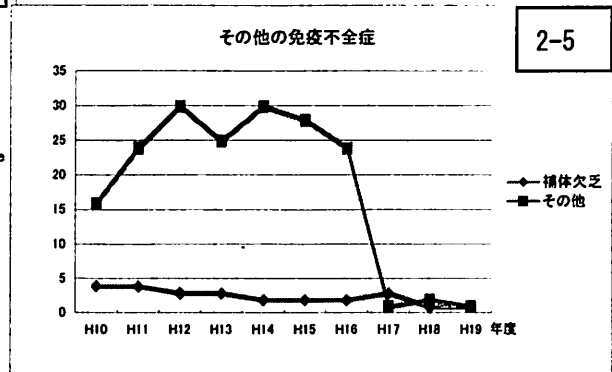
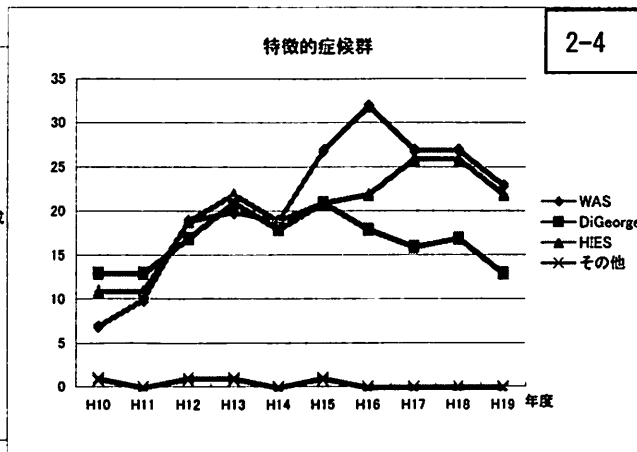
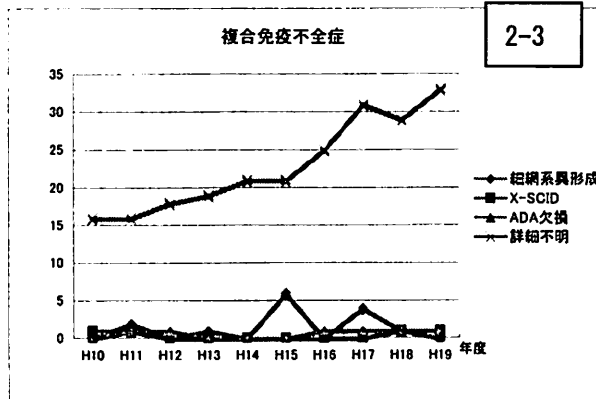
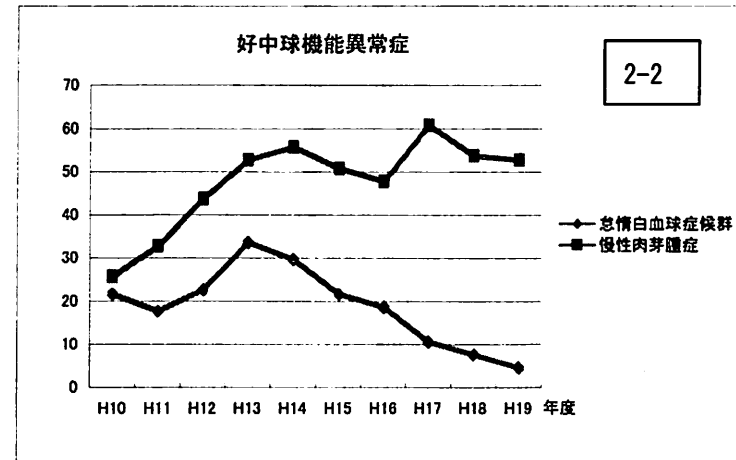
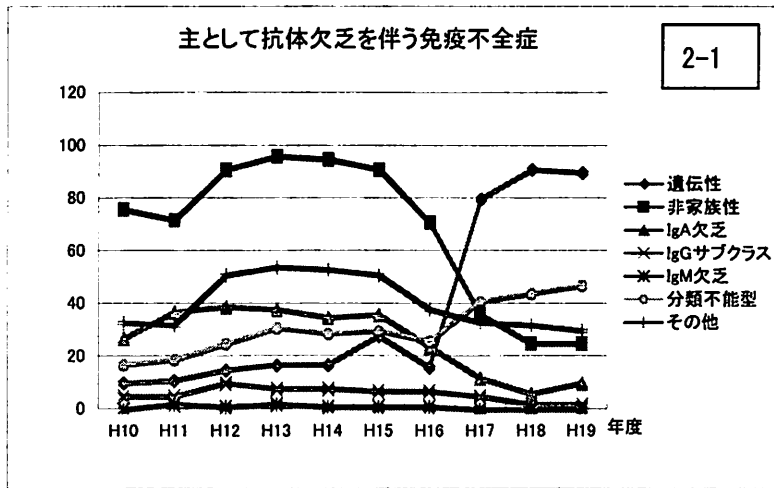


表1：遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症への登録変更者数  
(継続申請者)

	非家族性低 $\gamma$ グロブリン血症から	その他(分類不能型を含む)から	遺伝性無低 $\gamma$ グロブリン血症での登録が最終の患者
H11年	0名	0名	1名(18歳未満患者:1名)
H12年	1名	0名	3名(1名)
H13年	0名	0名	0名
H14年	2名	0名	1名(1名)
H15年	3名	0名	6名(4名)
H16年	3名	0名	8名(7名)
H17年	21名	7名	2名(0名)
H18年	6名	3名	24名(19名)
H19年	0名	1名	

表2：検査項目の記入状況(新規登録患者)  
数値記入率

		H10~16年	H17年~
抗体欠乏症	IgG値	87%	92%
	白血球数	74%	85%
複合免疫不全症	IgG値	71%	93%
	白血球数	82%	89%
好中球機能異常	白血球数	80%	97%

図4：血清IgG値の分布(新規登録患者)

図3：詳細不明の複合免疫不全症

