

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** 昨年度までの研究で小児慢性特定疾患治療研究事業法制化前後に認めた免疫疾患患者の登録状況の大きな変化について、引き続き解析し検証した。その結果、登録時の診断病名や記載内容の正確性が法制化以前よりも明らかに向上しており、その後も維持されていることが再確認された。法制化後の本登録データの信憑性が安定して維持されてきていることから、本データベースが本邦の疾患統計資料として十分な精度を保持していると考えられた。今後、疾患統計以外にも種々の有効活用が十分に期待される。さらにその精度を維持するために、有効な情報提供システムの整備や他事業との機能的連携も進めていく必要もあると考えられる。

研究協力者 川村 信明  
(市立札幌病院 小児科部長)

#### 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たが、その後の登録状況を正確に把握することが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活用を進める上で重要である。昨年度は、平成17～19年度とそれ以前の登録データを比較検討し、法制化前後に明確な変化があったことを報告した。そこで、その変化の有意性・恒常性を確認するために本研究では平成20年度までの登録データを追加して法制化後の登録状況と登録内容の精度について再評価した。

#### B. 研究方法

平成10年から平成20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、Chediak-東、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、高IgM症候群、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）、Ataxia telangiectasia（AT）、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13年度まで増加傾向にあったが、その後減少傾向となり、平成17年度以降は350人/年程度でほぼ変動なく推移している（図1-1）。継続登録患者、新規登録患者ともにほぼ同様に推移していた。

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13年度をピークに減少傾向であったが、平成17年以降は大きな変動は認めない（図1-2）。また、確定診断されていない「その他の免疫不全症」での申請者が、平成17年度から引き続き激減していた。

継続登録患者の疾患群別推移でも、全登録患者とほぼ同様に法制化前から抗体欠乏症患者の減少傾向と「その他の免疫不全症」患者の著減を認めたが、平成17年度からはほぼ変動なく推移している（図1-3）。

新規登録患者の疾患群別推移では、平成14年度以降の抗体欠乏症患者と「その他の

免疫不全症」の減少傾向がさらに顕著であった（図1-4）。また、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が、その後は大きな変動は認めていない。また、臨床的重要性の少ないIgA欠乏症や選択的免疫グロブリン欠損症患者数は平成16年度から減少傾向であるが、分類不能型免疫不全症は増加傾向にあった。

好中球機能異常症の中で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）。これとは反対に病態が曖昧な怠惰白血球症候群患者は平成13年度をピークに以後急激に減少し続けている。

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ィスコット・アルドリッチ症候群や高IgE症候群患者が、平成16年度をピークとして以後やや減少傾向にある（図2-4）。DiGeorge症候群も平成17年以降減少傾向にあるが、Ataxia telangiectasia患者数はほぼ変動なく推移している。

「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年度以降ほとんどいなくなっ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。さらに、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、その変更時期が平成17年度前後に集中していたが、その後はほとんど認められなくなってきている。

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再確認された。

## 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ることが再確認された。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、昨年までの結果と同様に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65%を占めていた。

#### D. 考察

昨年度まで免疫疾患患者の登録状況についてその年次推移を検討してきた結果、ちょうど法制化された平成17年度前後に登録状況の大きな変化を認めた。今後、本事業の登録データを用いた疾患統計等の解析を行う上でその変化の恒常性を確認することが重要と考えられる。そこで、本研究では法制化前後の変化について昨年と同様の方法で解析し検証した。

まず、全登録者の年次推移をみると、平成13年度までは増加傾向にあったがその後はやや減少し、平成17年度以降はほぼ大きな変動を認めていない。これは法制化以降の登録システム自体の安定化を示す結果とも考えられる。

疾患別の年次推移では、昨年報告したように患者数が最多の抗体欠乏症患者や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の減少が再確認されたが、いずれも平成17年以降の登録者数は一定レベルで推移し大きな変化は認めていない。特に「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。また、抗体欠乏症の新規登録患者数が引き続き著明に減少しており、これらは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。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欠乏症なども平成14年以降明らかに減少傾向にあるが、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。

昨年までの研究で劇的な変化を認めた非家族性低ガンマグロブリン血症患者と遺伝性無 $\gamma$ グロブリン血症患者の登録状況についても、平成17年以降はほぼ一定の登録者数で推移している。非家族性低ガンマグロブリン血症やその他の低ガンマグロブリン血症から遺伝子診断が可能な遺伝性無 $\gamma$ -グロブリン血症（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集中して認められていたが、その後の病名変更者は明らかに減少してきている。これは病名が不明確だった継続申請患者のほとんどで、診断技術や認知度の向上によって確定診断された結果と考えられる。同様に診断法が確立してきた慢性肉芽腫症や特徴的症候群等では、法制化後に登録患者数の大きな変動は認められていない。

一方、複合免疫不全症は法制化後も増加傾向にあるが、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。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、重症患者が診断確定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、他事業への登録変更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や新規登録時の血清IgG値の分布を比較した結果では、法制化後に認められていた改善傾向が昨年までの研究結果と同様に再確認された。これらについても、診断の正確性ととも治療に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。

今回の研究結果から、法制化前後に認められた登録状況の大きな変化が一応安定してきていることが確認された。つまり、曖昧な病名での登録が減少し、登録時の診断病名の精度が向上した状況が維持されていることが再確認された。そして、法制化前後に多く認められた継続登録者における病名変更もほとんどなくなり、大部分の患者で以前より正確な病名で登録されてきていると考えられる。したがって、本事業の登録データの信憑性は法制化以前よりも格段に向上してきているものと考えられる。そこで、本データベースが有用な統計資料として十分に活用可能と考えられるが、今後は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。さらに、重症複合免疫不全症などの予後不良例で早期診断・早期治療ができるように、有効な情報提供システムについても検討が必要である。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症例への情報提供は有用と考えられ、本年度は予備的な検討を行った。また、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、小慢事業以外の特定疾患治療研究事業との連携も重要な課題である。そこで、まずは継続中止例の転帰あるいは他事業への移行の有無を把握することが大切である。具体的には、詳細不明からの複合免疫不全症やX連鎖無ガンマグロブリン血症などで継続申請されなかった症例についての追跡調査が必要と考えられ、その準備を進めているところである。

#### E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業法制化前後で認められた免疫疾患患者の登録状況の大きな変化について引き続き解析・検証した。法制化前後より登録病名や記載内容についての信頼性は明らかに向上し維持されていることが再確認された。本データベースが本邦の疾患統計資料として十分な精度を保持していると考えられ、今後疾患統計以外にも種々の有効活用が期待される。さらにその精度を維持するために、有効な情報提供システムの整備や他事業との機能的連携も進めていく必要もあると考えられる。