

免疫疾患の登録・解析・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 10～21 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いて検討した。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向上し維持されていることが再確認された。次に、平成 20 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、アンケート調査を行った。データベース上非継続となっていた患者の約半数はその後登録されていることが確認された。病状の軽快によって継続申請されなかったケースが多かったが、その中には造血幹細胞移植成功例等も確認された。その他、死亡例や病名変更・転居・登録事業の変更等も確認された。また、同時に行ったアンケートから、免疫疾患の診断・治療に関する情報が臨床現場ではまだ少ない状況が示された。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）

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。

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。昨年度までの研究では、平成 17～20 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 21 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 20 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。

次に、平成 19 年度まで登録されていた患者で平成 20 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。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行った。質問内容は、平成 20 年度の申請・登録の再確認、非継続となった理由、最終診断名、死亡例の時期・死因・治療内容、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。

B. 研究方法

まず初めに、平成 10 年～21 年に小児慢性

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 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、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

C. 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17年度からはほぼ400人/年前後で安定して推移している(図1-1)。その中で新規登録患者は平成14年度頃からほぼ一定した登録数で推移している。

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年度から減少したが、その後は大きな変動は認めていない(図1-2)。好中球機能異常症・特徴的症候群でも登録者数はほぼ一定に推移しているが、複合免疫不全症患者の登録者はやや増加傾向にある。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1-3)。

新規登録患者の疾患群別推移では、平成14年度以降に抗体欠乏症患者が激減したのが著明な変化である(図1-4)。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、平成17年から激減し、その後は横ばい状態にある(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平成17年度に急増して、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かたちである。実際に、平成17年以降に遺伝性無 γ グロブリン血症へ病名変更された登録患者が多かった。また、平成16年度からIgA欠乏症や選択的免疫グロブリン欠損症の患者数が減少傾向にあるが、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、平成17年度以降一定のレベルを維持している(図2-2)。一方、DiGeorge症候群患者は平成17年度以降減少傾向にある。

複合免疫不全症患者は全体として年々増加傾向にあるが、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。

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17年度以降も少しずつではあるが増加傾向にある(図2-4)。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急激に減少し最近ほとんど登録されなくなっている。

「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 年度以降に激減し全く登録されなくなったことが特筆される(図 2-5)。

3) 平成 20 年度非継続者の転帰調査

平成 19 年度まで登録されていた患者で平成 20 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。52 症例について調査票を発送し、30 症例で回答が得られ、57.7%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(図 3-1)。

非継続者についてその理由(図 3-2)を確認したところ、死亡は 1 例のみで、IgA 欠損症で登録されていた症例で最終診断は軟骨毛髪形成症・クローン病であった。6 例が軽快したため継続申請されなかったが、そのうち 2 例は造血幹細胞移植が施行されていた。申請手続きを忘れていた症例が 3 例あり、その他、転居・病名変更・登録事業の変更が各 1 例ずつあった。

4) 免疫疾患の診断・治療に関する情報の入手状況(図 3-3,4)

免疫疾患の診断・治療において困っていることや不足している情報についてアンケートを行った。最も多かったのは診断方法や特殊な検査法についての情報であった。その次に、疾患ごとの治療法や特殊な治療法についての情報を希望する回答が多かった(図 3-3)。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)の検索などが多かった。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比較的少なかった(図 3-4)。

D. 考察

昨年まで免疫疾患登録患者数の年次推移を検討してきた結果、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た。つまり、1) 患者数が最多の抗体欠乏症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 γ グロブリン血症患者が急増していたこと、3) 遺伝性無 γ 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 γ 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実際に治療対象となることの少ない IgA 欠乏症等は平成 14 年以降減少傾向にあること、などの変化である。平成 21 年度の総登録者数が前年度よりも若干減少していたが、登録作業の遅れ等で完全に集計されていない可能性がある。それを考慮すると平成 17 年度以降の登録者はほぼ一定レベルで推移していると考えられる。そして、平成 21 年度のデータを追加した今回の検討でも、法制化前後に認められた上記の大きな変化はその後と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、同様に診断法が確立してきた慢性肉芽腫症やウイスコット・アルドリッチ症候群、高 IgE 症候群などでも登録患者数が増加傾向であった。また、これらは新たな疾患分類や医療の実態に即した登録状況を反映しているものと思われる。

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、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、遺伝子診断も可能な 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。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 20 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行ったアンケート調査では 57.7%の回答率であったが、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た。これまでの研究では 2 年前までのデータを用いて解析していたが、その後遅れてデータベースに登録されていた症例も散見されていた。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。非継続者が継続申請しなかった理由については、単純に申請を忘れていた症例も約 2 割いたが、病状が軽快したためという理由が最も多かった。死亡例や、軽快症例中の造血幹細胞移植成功 2 例も確認されたが、これらは疾患統計上重要なデータであるが現在の小児慢性特定疾患事業のシステムでは得られないデータである。

免疫疾患の診断・治療に関して困っていることに関するアンケート調査では、診断のための検査法・特殊検査の実施施設・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多かった。実際の臨床現場では、疾患分類法や各疾患の確定診断法に関する情報がまだ十分に得られにくい現状を示していると考えられる。免疫疾患の診療に必要な情報源に関するアンケートでは、テキストや文献などからの情報が主であり、インターネットのホームページからの情報はあまり活用されていない現状が明らかになった。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。

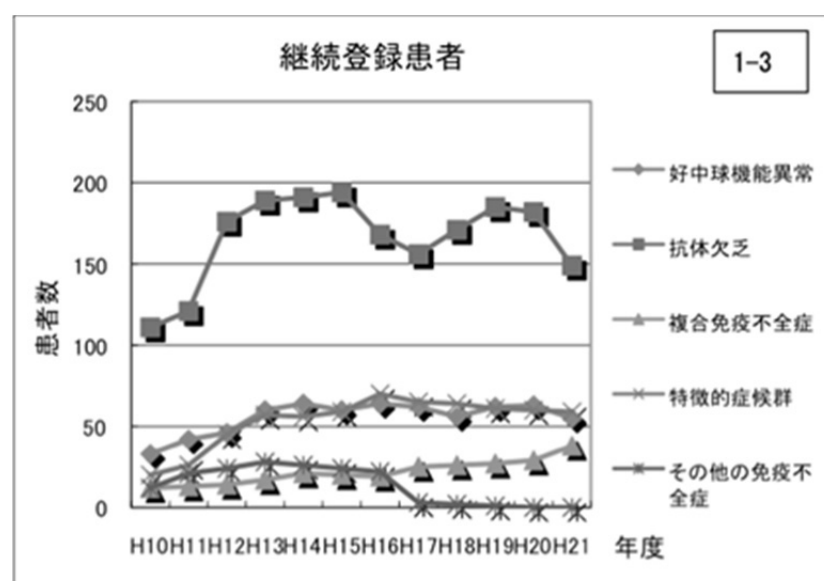
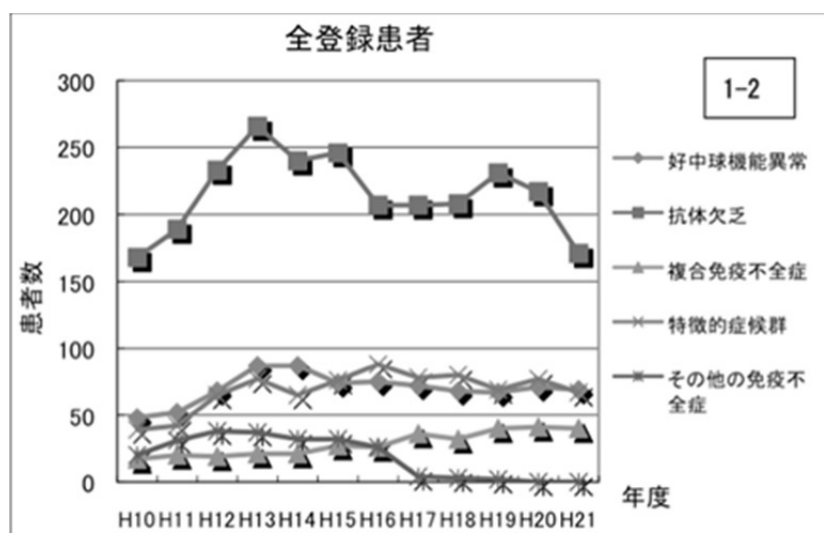
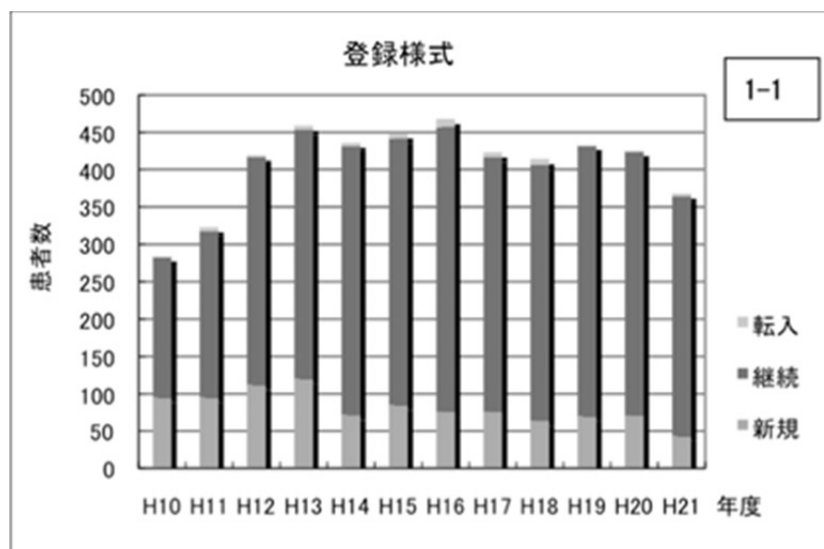
平成 17 年度以降免疫疾患患者の登録データの精度が向上し維持されていることが本研究によって再確認され、本事業データベースの疾患統計資料としての信憑性が次第に高まってきているものと考えられる。これは登録医自身の意識・知識の向上を反映した結果とも考えられるが、今回のアンケート結果からは免疫疾患の診断・治療に関する情報が臨床現場ではまだ少ない状況が窺われた。今後さらに有効な情報を提供することで、本データベースの信憑性・重要性をさらに高められる可能性が示唆される。また、免疫疾患に関する情報源として、インターネットのホームページがもう少し活用されるように整備していくことも必要と考えられた。さらに、予後調査は疾患統計上重要であるが、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。

E. 結論

小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化以後免疫疾患患者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が、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。

F. 健康危険情報／知的財産権

該当なし



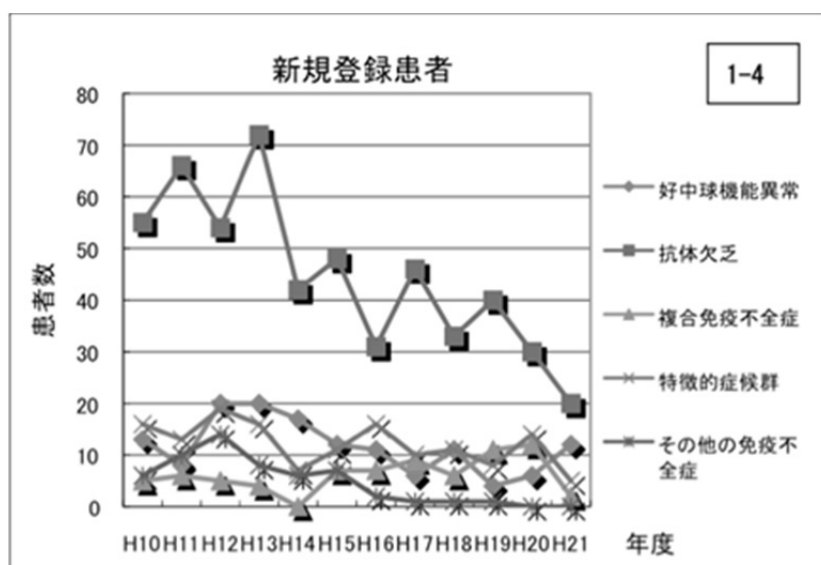
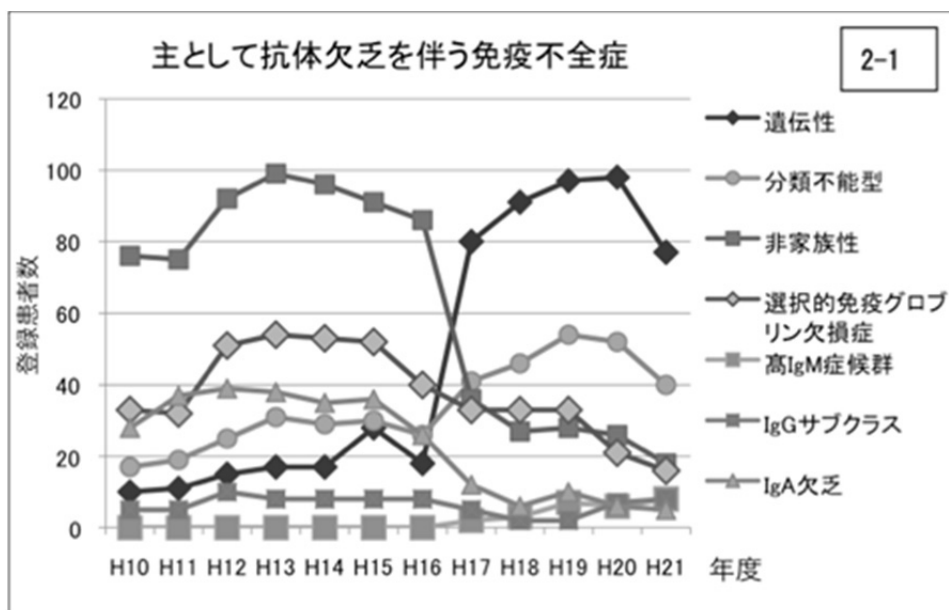


図 1-1～1-4： 登録患者数の年次推移



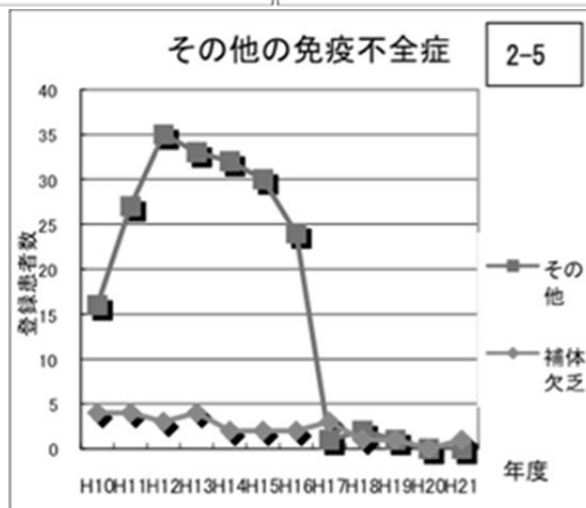
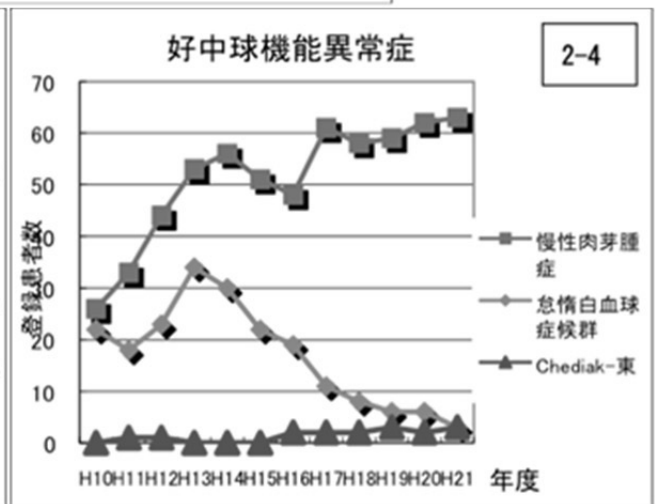
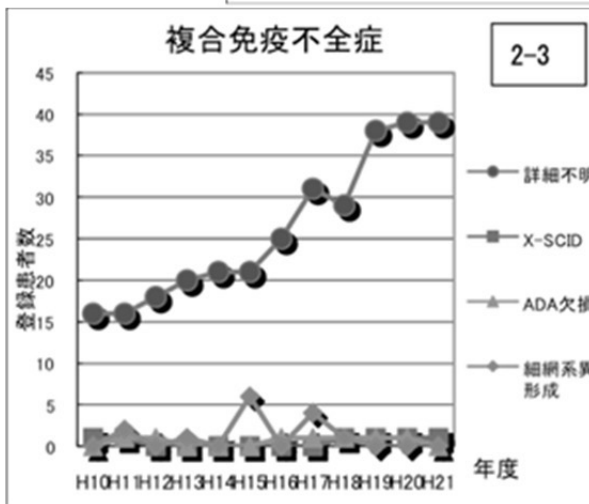
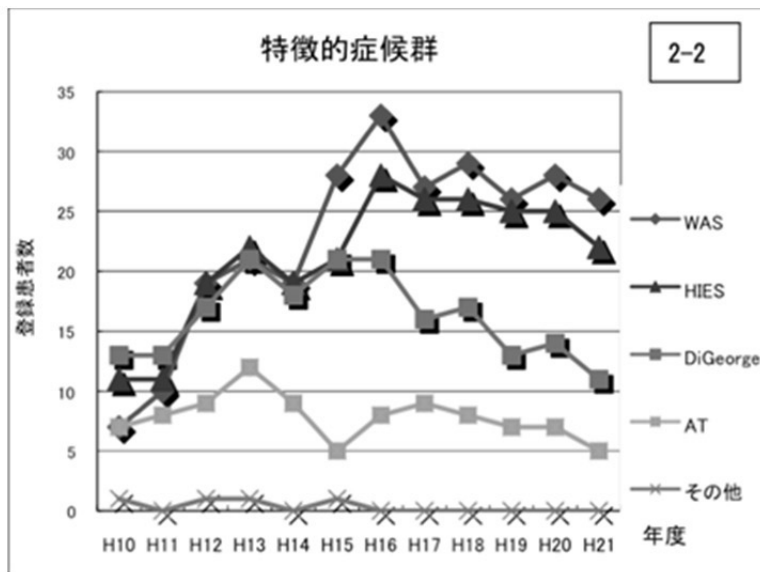
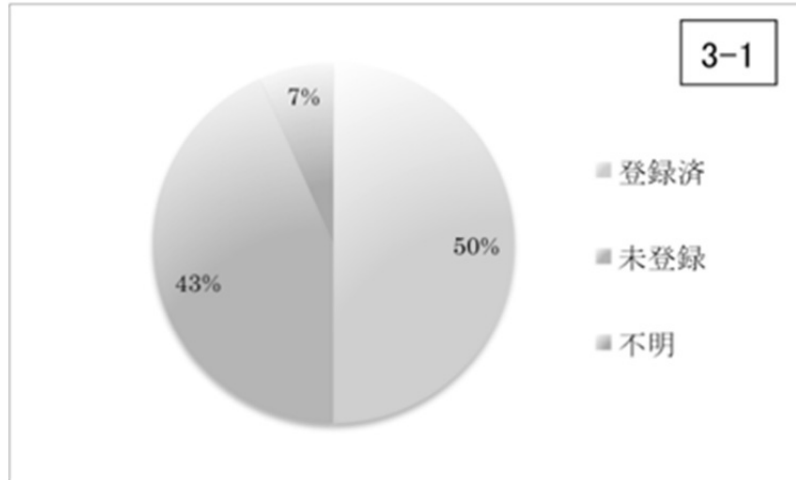
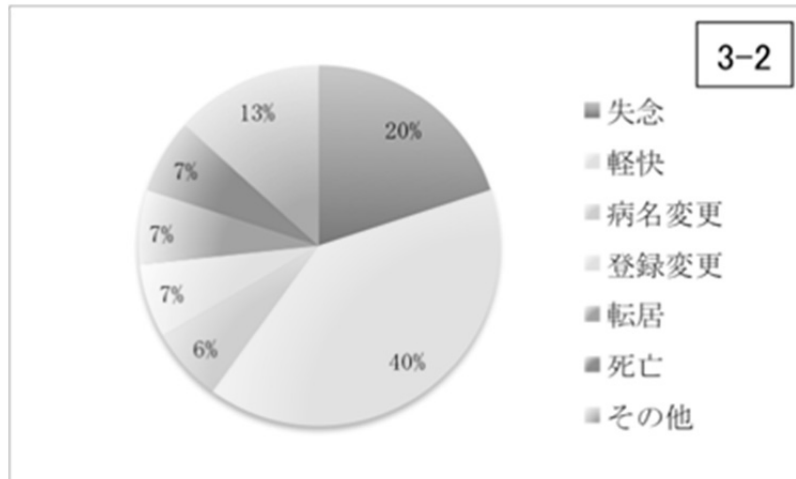


図 2-1～2-5 : 疾患別登録患者数の年次推移 (全登録患者)

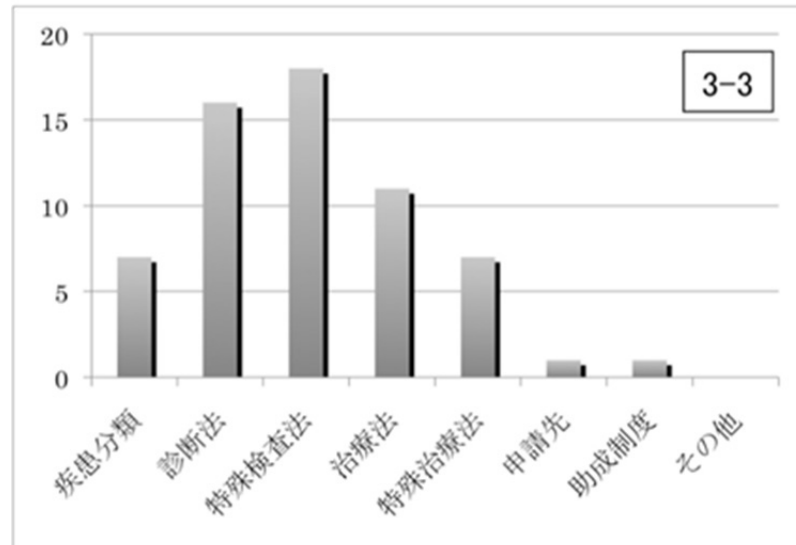
登録状況



未登録の理由



不足している情報



情報の入手先

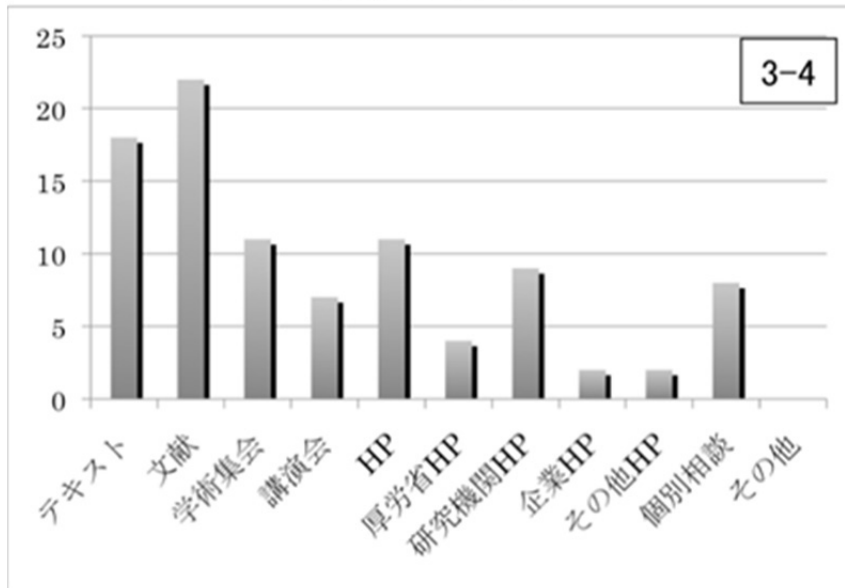


図 3-1～3-4：非継続者（H20 年度）の転帰に関するアンケート調査
 （回答率：57.7%；30 例/52 例）