

2. 患者レジストリの構築にむけての研究



**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担)研究報告書**

患者が主体となった患者レジストリ J-RARE.net の概要

- 研究分担者** : 森田瑞樹 (東京大学大学院情報理工学系研究科)
荻島創一 (知的財産研究推進機構, 東北大学東北メガバンク・メガバンク機構)
西村邦裕 (知的財産研究推進機構, 東京大学大学院情報理工学系研究科)
有馬隆博 (東北大学大学院医学系研究科)
森崎隆幸 (国立循環器病研究センター)
鈴木登 (聖マリアンナ医科大学)
森まどか (国立精神・神経医療研究センター病院)
緒方勤 (浜松医科大学小児科学)
平田恭信 (東京通信病院)
- 研究協力者** : 清水潤 (聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室)
今井靖 (東京大学医学部附属病院循環器内科)
織田友理子 (遠位型ミオパチー患者会)
猪井佳子 (日本マルファン協会)
永松勝利 (再発性多発軟骨炎患者会)
近藤健一 (シルバー・ラッセル症候群ネットワーク)
谷口佳久 (マルファン・ネットワーク・ジャパン)

研究要旨

実態が十分に明らかになっておらず研究者の数がきわめて少ない難病においては、患者自身が主体となって研究を支援する体制を整えることが、今後の研究を推進することにつながると期待できる。本研究では、そのための基盤として患者レジストリ(患者登録)が有効であるとの考え方の下、患者が主体となった患者レジストリのあり方と課題を、実際の患者レジストリの構築と運用を通して明らかにすることを目的としている。今年度は、患者が主体となった患者レジストリのあり方についての検討、および患者主体の患者レジストリ「J-RARE.net」の構築および運用を通した課題の検討を実施した。

A 研究目的

本研究では、患者もしくは患者支援団体等が、自ら疾患や日常生活の情報を蓄積し研究者へ提供することによって、難病の研究開発推進に主体的かつ継続的に関与することのできる環境を整備することを目指している。

難病は、長期に渡って患者の生活に支障が生じる。そのため、疾患による長期的な影響を把握するためには、患者の情報を継続的に蓄積することが重要である。また、難病では日常生活に支障を来すため、医療機関で得られる診療情報だけではなく、患者の日常生活における情報を得ることが大切であると考えられる。こうした情報を得るために、患者による自主的な研究参画が不可欠である。

そこで本研究では、患者が主体的に参加をする患者レジストリ(患者情報登録)を中心的な基盤とした研究支援体制を整えることで、下記の3点を達成することを目的とする：

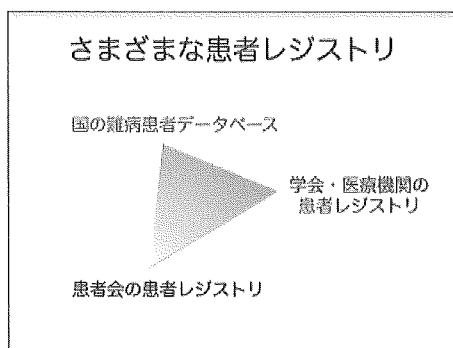
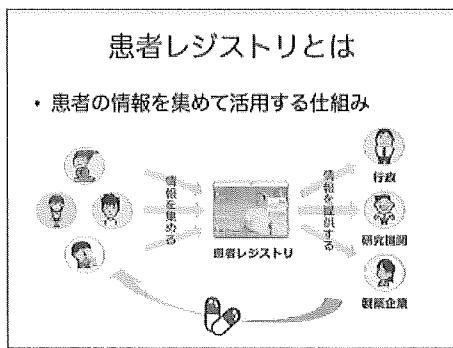
- ・ 患者を軸にした情報の継続的な蓄積
- ・ 患者の主観的な訴え (Patient

Reported Outcome, PRO) の収集

- ・ 患者による難病研究への関与 (Patient Involvement, PI) の深化

本研究の今年度の目標は、1つは、患者主体の患者レジストリのあり方を明らかにすることである。患者主体の患者レジストリはまだ前例がきわめて限られており、必要性や有効性などは十分に明らかではない。ここでは特に、運用主体が異なる複数のタイプの患者レジストリ(国主体、医療研究機関主体)がある中で、患者主体の患者レジストリがどのような位置づけになり、なぜ必要で、どのような成果が期待できるのかを明らかにすることを目標とする。

もう1つの目標は、実際の構築・運用を通して患者主体の患者レジストリを運用する際の課題を明らかにすることである。



B 研究方法

患者が主体となった患者レジストリのあり方を明らかにするために、昨年度に実施した国内患者レジストリの調査結果の分析、患者と研究者との話し合い、他の患者レジストリ関係者との話し合い、などを踏まえて考察した。

患者が主体となった患者レジストリの運用に際した課題を明らかにするために、患者レジストリ「J-RARE.net」（ジェイ・レア・ネット）の構築と運用を行い、登録者からの意見を収集した。構築に伴い、登録項目、運用体制、情報登録以外の機能、患者の登録のインセンティブ、広報活動などの検討を行った。また、このような「患者主体の患者レジストリ」は国内ではほぼ前例が無いため、認知度の向上や、意義や共通認識を広めることに向けて、患者や研究者、企業などへの説明の機会を設けた。

（倫理面への配慮）

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針（個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など）および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

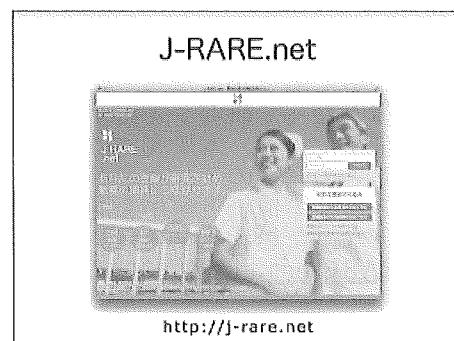
なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意（Dynamic Consent）と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした（動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である）。

C 研究結果

患者主体の患者レジストリ「J-RARE.net」の構築を行い、2013年9月25日に登録を開始した。J-RARE.netへの登録者はインターネット経由で情報の登録および閲覧をすることができる（<http://j-rare.net>）。

現在の登録対象は以下の4疾患である：

- ・遠位型ミオパチー
- ・再発性多発軟骨炎
- ・シルバー・ラッセル症候群
- ・マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病



J-RARE.netへの登録は患者の自由意思によって患者自身の手で行われる。ただし、登録の質を確保するために、登録の前に診療の際などに患者が自ら医師に病名を確認することになっている。

患者レジストリの構築にあたり、登録をする項目は疾患ごとに設定した（一部の項目は全疾患で共通）。この際、次のような基準で各疾患の専門医（研究分担者）および患者（研究協力者）と話し合い、決定した：

1. 疾患の研究に役立つ項目
2. 診療の際に役立つ項目
3. 患者の自己健康管理に役立つ項目

登録をする際には各項目は次のように分類されている：

- ・日々の記録（体温、血圧、服薬など）
- ・通院の記録（検査値、医療費など）
- ・病歴（診断に至るまでの状況など）

こうした疾患の医療・健康情報の登録以外に、J-RARE.net の機能として次のようなものを提供している：

- ・ニュースの配信（最新のニュース）
- ・お知らせの配信（治験情報など）
- ・アンケート調査（QOLなど）

構築にあたり、患者レジストリのあり方、特に患者が主体となった患者レジストリのあり方について、複数の患者（研究協力者）と研究者（研究分担者）による話し合いを繰り返し重ねた。これは全研究期間中（2年間）で計 26 回実施された。患者側からは、研究者と議論を重ねることで考えが深まり、この過程が非常に有意義であったとの声が寄せられた。

国内の患者レジストリ同士の交流を深め、また患者レジストリへ興味がある関係者（患者、医師、研究者、企業）へ現状を報告するために、他研究班と共に「稀少疾患登録／国際ワークショップ」（2013 年 7 月 26 日、東京国際フォーラム、主催は「精神・神経疾患研究開発費・Remudy 木村班」および「難治性疾患等克服研究事業「今後の難病対策のあり方に関する研究」班」）を開催した。

本研究の登録対象となっている疾患の患者向けに患者レジストリの説明をするために、また、患者レジストリに興味のある研究者や企業関係者に説明をするために、報告の機会を設けた：

- ・患者・患者家族を対象とした医療講演会や説明会などを開催（4 回）
- ・学会や研究会などの発表（5 回）

広報活動としてはこれら以外に、リーフレットを作成し、患者会の会員への配布、医療機関での配布、学会での配布などを行った。

広報活動

- ・患者会からの呼びかけ
- ・医師（研究分担者）からの呼びかけ
- ・医療講演会＆説明会
- ・学会ブース（患者会）

J-RARE.net の登録開始後に、登録者（患者）から感想や意見を聞く機会を複数回設けた。登録者からは、病歴、投薬、体調などの情報がフォローできること、転勤や引越しなどで主治医が変わったときに説明する情報として使いやすいといった、ポジティブな反応を得た。一方で、患者レジストリに自分のデータを登録するモチベーション、継続のためのインセンティブ、具体的な意義に関する意見・要求も寄せられた。特に、難病患者は手術や進学などの重大な意思決定をしなくてはならない局面において情報が不足していることが共通の悩みであり、そのため、患者が知りたいことを収集して登録者が閲覧できるようにすることで、登録をするインセンティブになるのではないかといった意見が目立った。こうした「知りたい情報」は疾患ごとに異なるため、疾患ごとに収集することになる。

患者の知りたいこと

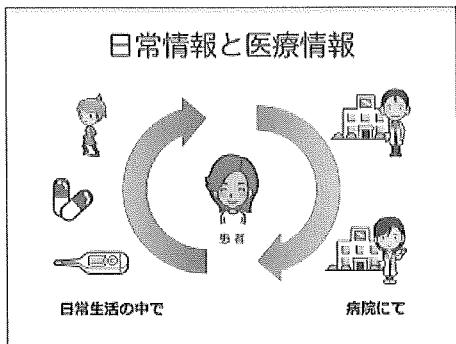
- ・マルファン症候群の例
 - 大動脈基部の直径が何mmのときにペントール手術をしたか
 - 僧帽弁逆流がどれくらい起こるようになってから手術をしたか
 - 手術の後遺症として何があったか
 - 手術から退院までどれくらいかかったか
 - 退院から職場復帰までどれくらいかかったか

患者の知りたいこと

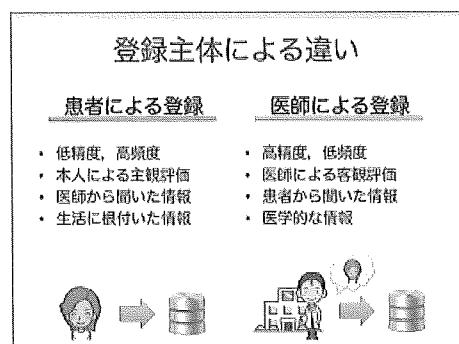
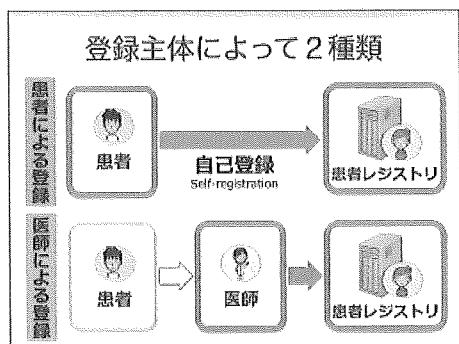
- ・シルバー・ラッセル症候群の例
 - 成長ホルモン治療の時期や効果
 - 歯科矯正治療の時期や方法、効果
 - 腳長差の対処法（手術や補装具について）
 - 学校の体育の時間の過ごし方について
 - 保育園・幼稚園・学校・就学・就労・結婚など、人生の節目でどうしているか

D 考察

主な患者レジストリを運用主体ごとに整理すると、国、医療研究機関、患者会によるものがある。収集できる情報の種類や収集頻度、期待される登録率、登録患者の偏りなどに特徴があり、これらは相補的な関係にあると考えられる。これらを統合して一本化を図ることは現実的ではなく、それぞれの利点を補い合うように相互に連携をすることが望ましい。



現在、国の難病患者データベースの整備が進んでいる。今後、この難病患者データベースによって多くの難病（特定疾患）はカバーされるようになる予定であるが、特定疾患には指定されない難病も残る。こうした疾患は（少なくとも特定疾患に指定されるまでは）他の患者レジストリによって情報を収集する必要がある。また、国の難病患者データベースで取得できる情報以外の情報を、患者主体の患者レジストリでは取得できる。こうした事情により、国の難病患者データベースが稼働した場合でも、それと並行して患者主体の患者レジストリの整備は進めるべきである。



患者情報を収集してわかること

福祉的なこと

- ・どのような生活状況にあるのか
- ・何に困っているのか
- ・何を必要としているのか

医学的なこと

- ・どんな人がなりやすいのか
- ・その疾患になったらどうなるのか
- ・どんな治療が効果的なのか



患者の抱えている問題は、生活の質 Quality of Life (QOL) などの指標によって数値化することによって明確になる。そのため QOL を含めた患者の様々な主観情報を Patient Reported Outcome (PRO) として数値化するための指標作りは重要な課題である。一方で、数値化できない情報も数多くあり、特に医療は言語による情報の共有や蓄積が多い分野である。患者が自らの言葉で訴えたことを自然言語処理技術によって解析することも重要な課題である。こうした取り組みによって、患者がレジストリに登録した文章から様々な情報が取得できるようになると期待される。

患者による患者レジストリへの自主的なデータ登録が継続するには、患者自身がこうした研究基盤の意義や目的を知り、かつ、短期的・長期的なインセンティブが容易に感じ取れるようになることが重要であろう。たとえば、蓄積されたデータから得られる具体的な知見、病歴の解析から明らかにされる診断や治療につながるストーリー、研究者や医師がデータを医学研究や診療に利用する流れなどを、患者が把握しやすいようにわかりやすく説明できる仕組み作りが必要となる。

患者主体で何ができるか？

- ・患者の生活に根付いた情報の収集



- ・患者の知りたいことの共有

- ・患者の訴えたいことの集積

- ・他の患者レジストリと補い合うことでより多くのことがわかる



患者主体データベース

データ・貢献型

モニタリング

分析

予測

治療

予防

研究

教育

政策

倫理

法律

社会

文化

経済

環境

技術

境整備」の基盤が構築できた。また、今後の運用に向けた課題として、登録をする患者に対するインセンティブや意義の普及などがあることがわかった。これらは今後の患者レジストリ構築や展開の際に基礎となる知見である。そのため、本研究によって得られた知見を学会等の様々な場で発表し、成果の普及還元に努めた。

一方で、患者レジストリに蓄積された情報をどのように研究開発につなげていくかはこれからのが課題である。また、他のタイプの患者レジストリや難病患者データベースと連携することで、医学面、日常生活面といった多面的で詳細な患者像を捉えることができるようになり、医学的な研究や診療への貢献のみならず、国や自治体による難病対策にも貢献できると期待できる。

これと並行して、患者レジストリの登録患者数を増やすこと、対象疾患を増やすこと、それらのために登録のインセンティブを明らかにし、わかりやすく説明をできるようにすること、などが運用上の課題として重要と考えられる。今後もこれらを、これまでと同様に患者と研究者が慎重に議論を重ねながら着実に進めていくことで、患者による研究支援についての理解もさらに深まり広がるものと期待できる。

F 平成 25 年度研究発表

1. 論文発表

(英語論文)

1. Arima T. ART and imprinting errors. *Reproductive Medicine and Biology*. In press
2. Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys*. 2013; 304: H740-8
3. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of AP2S1 Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022–2027.
4. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
5. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M,

Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.

6. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.

7. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.

8. Ogawa N, MD, Imai Y, Nishimura H, MD, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β -1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6

9. Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the FBN1 gene and the ABCC6 gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.

10. Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).

11. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.

12. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)

13. Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J,

- Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013
19. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One* 8 : e75264, 2013.
14. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp·Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
15. Nishio Y, Ogishima S, Ichikawa M, Yamada Y, Usuda Y, Masuda T, Tanaka H. Analysis of l-glutamic acid fermentation by using a dynamic metabolic simulation model of Escherichia coli. *BMC Syst Biol.* 2013 Sep 22;7:92.
16. Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J. A map of Alzheimer's disease-signaling pathways: a hope for drug target discovery. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 May;93(5):399-401.
17. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2013 Sep 18. doi: 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print].
18. Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels.* 2013 Nov 8. [Epub ahead of print]
19. Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations. *Am J Med Genet A* 161:856-859, 2013.
20. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels.* 2013 Jul 14. [Epub ahead of print]
21. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
22. Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855-859, 2013.

(日本語論文)

1. 井原基公、有馬隆博、生殖細胞と酸化ストレス、医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社、247(9), 851-855, 2013.
2. 大山建司, 深見真紀, 緒方勤: 性分化疾患の性自認に関する調査研究. 日小児会誌 117 (9): 1403-1409, 2013.
3. 樋浦仁、有馬隆博、生殖補助医療とエピジェネティクス、エピジェネティクス・基礎研究から産業応用への展望-、シーエムシー出版 印刷中.
4. 千葉初音、有馬隆博、生殖医療と児の奇形、エピジェネティクス異常、医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 印刷中.
5. 千葉初音、岡江寛明、有馬隆博 ヒト生殖補助医療(ART)とエピジェネティクスの異常、遺伝子医学 MOOK25 号 178-183, メディカルドウ 2013. Implications of Epigenetics in ART.
6. 濱田裕貴、岡江寛明、有馬隆博、ARTとエピジェネティックな異常、臨床婦人科産科 医学書院 印刷中.
7. 森崎隆幸、森崎裕子: マルファン症候群(類縁疾患) 最新医学・別冊 診断と治療のABC42 大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版 p77-84, 2013
8. 森崎裕子、森崎隆幸: マルファン症候群-診断と治療に関する最近の話題- 小児科臨床 66:1368-1374, 2013
9. 森崎裕子、森崎隆幸: Marfan 症候群とその類縁疾患- 診断・健康管理・治療薬に関する最近の話題 小児科診療 76:1117-1122, 2013
10. 森田瑞樹, 荒牧英治.マイノリティのための情報処理-難病支援を題材に-.情報処理, 54, 834-840 (2013)
11. 荒牧英治, 増川佐知子, 宮部真衣, 森田瑞樹.患者と医師が使う言葉の違い 一闘病記の医学的な応用に向けてー.人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)
12. 森田瑞樹.患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント.情報管理, 印刷中

2. 学会発表

(国外)

1. International Human Epigenome Consortium (IHEC) Annual Meeting Single-base resolution DNA methylomes of human germ cells and blastocysts」 Arima T. Berlin, Germany. (11/12/2013)
2. Morisaki H, Morisaki T: Phenotypes of Marfan syndrome and other related aortopathies with distinct genetic disorder. The 21st Annual meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2013.4.4-7.
3. Y. Nishimura and M. Dunkle, GLOBAL COLLABORATION WITH / AMONG RARE DISEASE PATIENT ASSOCIATIONS -THEORY AND PRACTICE-, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia
4. Y. Nishimura, Y. Mori, S. Nagamori, H. Oguro, Y. Yamazaki and T. Ito, National Survey of NANBYO patient groups in Japan, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia
5. Y. Nishimura, CURRENT SITUATION REGARDING NANBYO POLICY IN JAPAN-, International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs, 2013, St. Petersburg, Russia (invited presentation)

(国内)

1. 森まどか, 林由起子, 西野一三, 村田美穂, 木村円. GNEミオパチー(縁どり空胞を伴う遠位型ミオパチー)患者登録システムの設立と運用 第110回日本内科学会総会・講演会、2013年4月12日-14日、東京。
2. 有馬隆博、第116回日本小児科学会学術集会「生殖補助医療と小児科医療の接点」2013年4月20日（招待講演）、広島。
3. 有馬隆博、第54回日本卵子学会「生殖領域におけるエピジェネティクス研究の最前線」2013年5月25日、東京。(招待講演)
4. 有馬隆博、第31回日本受精着床学会総会・学術講演会「基礎から臨床へ、ARTとエピゲノム」2013年8月9日、別府。
5. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会、2013年10月30日、東京。
6. 大黒宏司, 森幸子, 永森志織, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査. 第1回日本難病医療ネットワーク学会学術集会、2013年11月9日、大阪。
7. 永森志織, 森幸子, 大黒宏司, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究

班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査(第2報)、全国難病センター研究会第20回研究大会、2013年11月10日、東京。

8. 有馬隆博、第58回日本生殖医学会 学術講演会・総会「ARTとゲノムインプリントイング」、2013年11月16日、神戸。(教育講演)
9. 森崎隆幸、山中 到、吉田晶子、Razia Sultana、白石 公、市川 肇、古庄知己、園田拓道、森崎裕子: フィラミン異常法による大動脈瘤・解離 日本人類遺伝学会第58回大会 2013年11月20日-23日
10. 有馬隆博、日本人類遺伝学会 第58回大会「ARTと先天異常」2013年11月22日、仙台(招待講演)
11. 森幸子, 永森志織, 大黒宏司, 西村由希子, 山崎洋一, 伊藤たてお. 患者会と研究班間の研究協力に関する現状及び意識に関する実態調査. 平成25年度 厚労科研費『稀少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究』(西澤班) 分科会(Ⅲ) 患者支援のあり方グループ(糸山分科会)、2013年12月13日、東京。
12. 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会、2013年12月6日、東京。
13. 大黒宏司、森幸子、永森志織、西村由希子、山崎洋一、伊藤たてお、患者会と研究班間の研究協力に関する現状および意識に関する実態調査 第3報、全国難病センター研究会 第21回研究大会、2013年3月9日、京都。
14. 西村由希子、海外希少・難治性疾患患者会・協議会の他組織間協力・連携状況について、全国難病センター研究会 第21回研究大会、2013年3月9日、京都。
15. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会(2013年10月30日、東京)。
16. 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会(2013年12月6日、東京)。

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
特願2010-126487, 特開2011-252784. 鈴木登 他、再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担)研究報告書**

患者が主体となった患者レジストリ J-RARE.net の機能

研究分担者: 西村邦裕 (NPO 知的財産研究推進機構, 東京大学大学院情報理工学系研究科)
荻島創一 (NPO 知的財産研究推進機構, 東北大学東北メディカル・メンタル・ヘルス機構)
森田瑞樹 (東京大学大学院情報理工学系研究科)

研究要旨

本研究課題では、患者が主体となった患者レジストリ J-RARE.net を構築し、患者の主観的な訴え (Patient Reported Outcome, PRO) を収集する仕組みを実装した。そして遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について運用を行った。本項目では、J-RARE.net の機能について述べる。登録時には患者の個人情報、医師による診断の情報などを記入し、事務局が認定した患者のみが患者主体の患者レジストリの J-RARE.net に登録される仕組みである。また、登録後のデータとして具体的には、患者の病歴（発症から診断がつくまで、そして経過、就業情報などを含めた情報）を入れる「わたしの病歴」、患者の体重・血圧といった計測値、服薬情報、体調や症状など主観的な訴え PRO を入れる「日々の記録」、医療費や交通費、また医師による診察結果を入力する「通院の記録」を入れる仕組みとなっている。また、事務局からのお知らせやアンケート、定期 QOL 調査などが行え、また、希少疾患や難病に関するニュースを見ることができる機能を実装している。

A 研究目的

本研究課題では患者が主体となった患者レジストリの構築および運用に際した課題と活用の可能性を明らかにするために、実際に患者レジストリの構築および運用を行い、患者主体の患者レジストリ（名称：J-RARE.net(ジェイ・レア・ネット)）を構築している。登録の対象としているのは以下の4疾患（群）である：

- 遠位型ミオパチー
- 再発性多発性軟骨炎
- シルバー・ラッセル症候群
- マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病

患者レジストリ構築研究の最終目標は、患者レジストリを中心に据えた研究支援体制を整え、下記の3点を達成することである：

- 1) 患者の主観的な訴え (Patient Reported Outcome, PRO) の収集する仕組みの構築
- 2) 同じ患者の経過を長期的かつ継続的に追跡可能とするための患者を軸にした情報の蓄積する仕組みの構築
- 3) 患者や市民による難病研究への関与 (Public Involvement, PI) の深化ための体制づくり

これらの最終目標に向け、本研究期間中には、患者、研究者によるディスカッションをすることから患者主体の患者レジストリ自体を構築し、運用することを目的とする。

B 研究方法

昨年までの患者レジストリの調査結果および患者・研究者による議論を踏まえ、患者レジストリ J-RARE.net を構築した。1年目にパイロット版の患者レジストリを開発しテスト運用を実施した。2年目にはテスト結果を踏まえ議論を重ね、正規版を開発し、運用を開始した。構築にあたっては、登録項目、運用体制、情報登録以外の機能、広報活動の検討をおこなった。

J-RARE net ウェブサイト；
<https://j-rare.net/>

また、本研究班で構築した「患者主導型患者レジストリ」は国内では前例がほぼないため、認知度の向上、意義や共通認識を広めるため患者や研究者、企業などへの説明の機会を設け、普及をはかった。

**C 研究結果
(患者レジストリの背景)**

スマートフォンやポータブルなデバイスの普及に寄って、日常生活の情報をデジタル化して記録しておくことは容易となった。さらに通信機能がついているため、クラウド上にデータを置くことも可能となった。生活をデジタル化してデータとして取得することはライログと呼ばれている。ライログを適切に取得し、他のデータと合わせることで、医学用途としては、何が原因で病気になるのか、あるいは、病気の発症や悪化を変更するパラメータは何か、とい

うことが分かると考えられている。ある疾患について、患者の症状や日常の情報を貯め、研究に活かす事で、その疾患の原因の解明、創薬、仕組みの解明、治療への手がかりの発見が可能となると考えられる。

このある疾患の患者の情報を集める仕組みが「患者レジストリ」である。ある疾患の症例集とも言える。ログ情報の観点から考えると、患者レジストリ、時系列情報のために情報の蓄積に時間がかかるとともに、情報量が多くなればそれだけ価値が高まる情報である。そのため、現段階において蓄積できるデータから貯めて行く方が、後から解析するときの価値があるデータとなる。つまり、患者レジストリは一定人数、一定時間、蓄積されることが重要である。

また、データの解析の侧面だけに注目すると、データ自体の情報が正規化され(言葉のゆらぎなどがなく)、統計的に解析できる量、蓄積され、整った時系列のデータになっていること、そして適切な粒度で属性情報がついていること、さらに一箇所に整理してまとまっており後から利用できること、が解析の条件となってくる。そのため、それだけデータが揃っていない時には研究者らが解析を十分にできない可能性があり、多くの患者の協力が不可欠となるものである。このデータを揃える面では、入力時に患者が異なったデータを入れる事ができないように制限する仕組みを入れる事で解決できる。例えば体重を入れる所には、小数点を含んだ数値データが入り、生年月日には自然数、月は1から12までが入る、という制限を設けることにより正規化をすることができる。

この患者レジストリ以外にも患者向けの情報サービスは提案されており、ソーシャルネットワークサイト(SNS)、医療情報サイト、日常情報データ管理サイトなどが存在する。病気や治療の情報共有、病気の進行状況の共有、心理学的なサポート、体験記・闘病記などは、SNS型の患者向け情報サービスがあり、PatientsLikeMe(アメリカ)、LifePalette(日本)に代表されるサービスが増えて来ている。医療情報サイトは病院や病気の情報、電子カルテをオンラインで共有するシステムである。日常情報データ管理サイトは、簡単なものは健康のための運動やフィットネス、健康管理があげられ、Nike社のNike Plusやタニタ社の「からだグラフ」などサービスが増えてきている。このように自分のデータ自身を取得し、管理することは身近になりつつあると言え、患者が日常情報を入れることの負担も減りつつある。

(患者レジストリ J-RARE.netについて)

希少疾患のための患者が主体となった患者レジストリの構築の研究を昨年度から始め、パイロット版を経て、今年度、正式に

運用を行った。

患者レジストリ J-RARE.net の特徴として、患者主導で疾患に関する情報を集めて行くレジストリであり、かつ、医師による診断の結果や診断日、医師の所属する医療機関を入力し、事務局が確認する、という仕組みと儲けることとしている。これにより患者でない人が入ることを防ぎ、データの質を保持する工夫を行っている。

また患者レジストリには病気の概要だけではなく、日常生活情報を入れることやアンケートを取る機能などが含むこととしている。ただ、ソーシャルネットワークサービス(SNS)や患者同士のコミュニケーションについては機能を省き、レジストリとしては機能する事を目指して、J-RARE.net を構築した。

(患者レジストリの背景の考え方)

患者レジストリ設計の際に、背景にある考え方の一つに、カナダ オンタリオ州情報&プライバシーコミッショナー(the Office of the Information and Privacy Commissioner)のAnn Cavoukian博士が提唱する「Privacy by Design」(プライバシーバイデザイン)がある。患者レジストリに代表される個人情報、プライバシーを扱うシステムを構築する際に、予めプライバシー侵害などに対して考慮し、実装から運用、保守まで一貫した取り組みを行うことである。そのため、患者レジストリに対するユースケースを想定して構築を行っている。

(患者レジストリのユーザ毎の機能)

希少疾患向けの患者主体の患者レジストリ J-RARE.net では、患者向けの機能、医師向けの機能、事務局向けの機能に分けています。セキュリティの管理、患者、医者の登録承認、事務局のデータ管理やアンケート編集などをできるようにしている。また、通信は SSL で暗号化し、サーバ自体もセキュリティを高くしている。

(患者レジストリの構築時のメンバー)

この希少疾患レジストリの構築において特徴的な点は、構築するメンバーのチーム構成である。患者会が中心であるとともに、医学系の研究者、情報系の研究者、さらに法律系の研究者が一緒にになり、患者レジストリの構築に当たっている。上述するように、患者レジストリの場合、個人情報、プライバシーの問題も含み、かつ、医学的に意味があるデータを取得するべきであり、そして情報系、コンピュータを使ったシステムである。そのため、これらの専門家が能力を発揮し、それぞれの立場から患者レジストリの構築に取り組むのが重要であるためである。本研究グループの特徴ともなっている。

(患者レジストリの登録情報)

患者レジストリに登録した情報は、研究者らが解析をする際には、データ自体は匿名化される。匿名化としては、連結不可能匿名化(名前などを ID にしてしまい、ID と名前はデータとしては渡さずわからない状態にする)、k-匿名化(あるカテゴリには k 人以上になるまで丸めておく)などを行い、個人を特定できない状態で提供される。その他、通信の暗号化やデータ開示時に情報操作をすることによってプライバシーを守る仕組などがある。そのためシステムとしては、暗号化、匿名化は基本的に守るように作られている。ただ、情報を登録する際に、個人を特定できる情報を入力することを行うと匿名化の意味がなくなるので注意が必要である。

また、日常情報についても、毎回、同じカテゴリを登録していくことが解析データとしては望ましく、自分で登録する情報を決めて、同じように登録していくと自らの身体データの異常値の発見にも繋がり、データの価値が向上する。

(患者レジストリに登録する項目)

患者レジストリの構築にあたり、患者レジストリのあり方、特に患者が主体となつた際のあり方については、患者（研究協力者）と研究者（研究分担者）で話し合いを密に行つた（2年間で26回）。その中で登録をする項目は疾患ごとに決めた（一部は共通項目）。この際、次のような基準で各疾患の専門医（研究分担者）および患者（研究協力者）と話し合い、決定した：

1. 疾患の研究に役立つ項目

2. 診療の際に役立つ項目

3. 患者の自己健康管理に役立つ項目

パイロット版のテスト運用は 2013 年 1 月に開始した。また、テスト運用における意見を踏まえ議論を重ね、2013 年 9 月に正式版を公開した。登録は患者の自由意志によって行われるが、登録の前には必ず、診療の際などに患者自ら医師に病名を確認することになっている（確定ではなく疑いで登録は可能）。登録者は 2014 年 2 月 18 日時点で 47 名である。

(J-RARE.net の登録の流れ)

J-RARE.netの登録の流れを図1に示す。特徴としては、個人情報と医師による病気の確認が必要な点である。

インターネット経由で Web ブラウザを利用して J-RARE.net (<https://j-rare.net>) にアクセスし、患者が直接登録することを前提にしている。登録後も継続をして情報の入力をする(任意)。登録時には氏名・生年月日・メールアドレス・郵便番号などの個人情報、病名、病名を確認した医師の氏名、医師の医療機関、確認した年月日、確認方法、そしてパスワードのための秘密の質問の設定を行う。ここで登録されたメールアドレスにメールが届いて、認証することにより登録申請ができる。その後、患者からの申請を受けて J-RARE.net の事務局が認証し、その後、サービスを利用することができるようになる。

疾患名、病院名、診療科、国籍、都道府県などはデータベースから選択して登録で

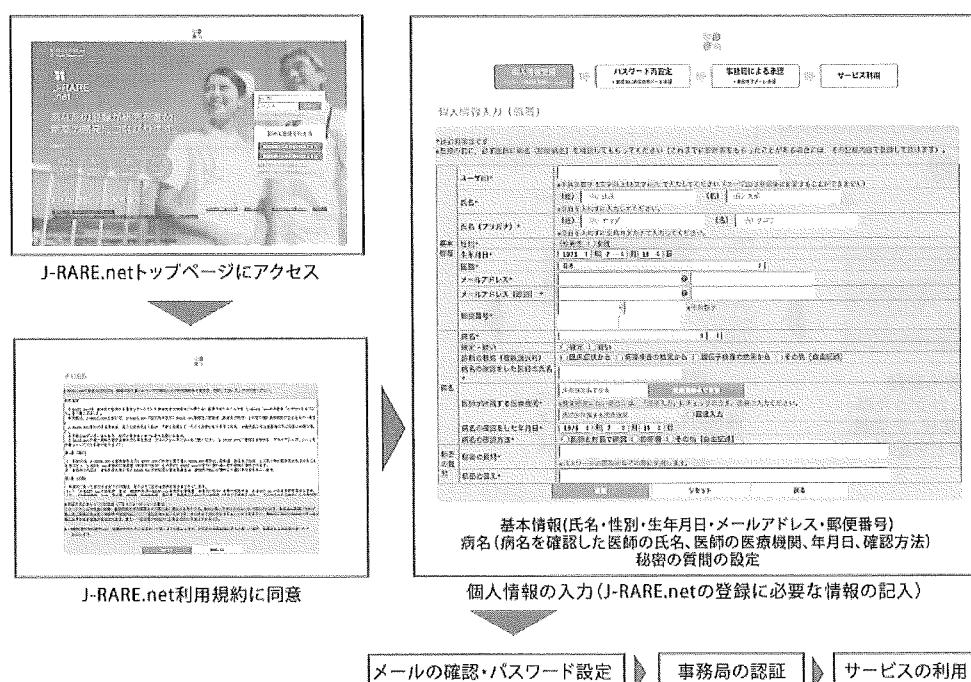


図 1. J-RARE.net の登録の流れ

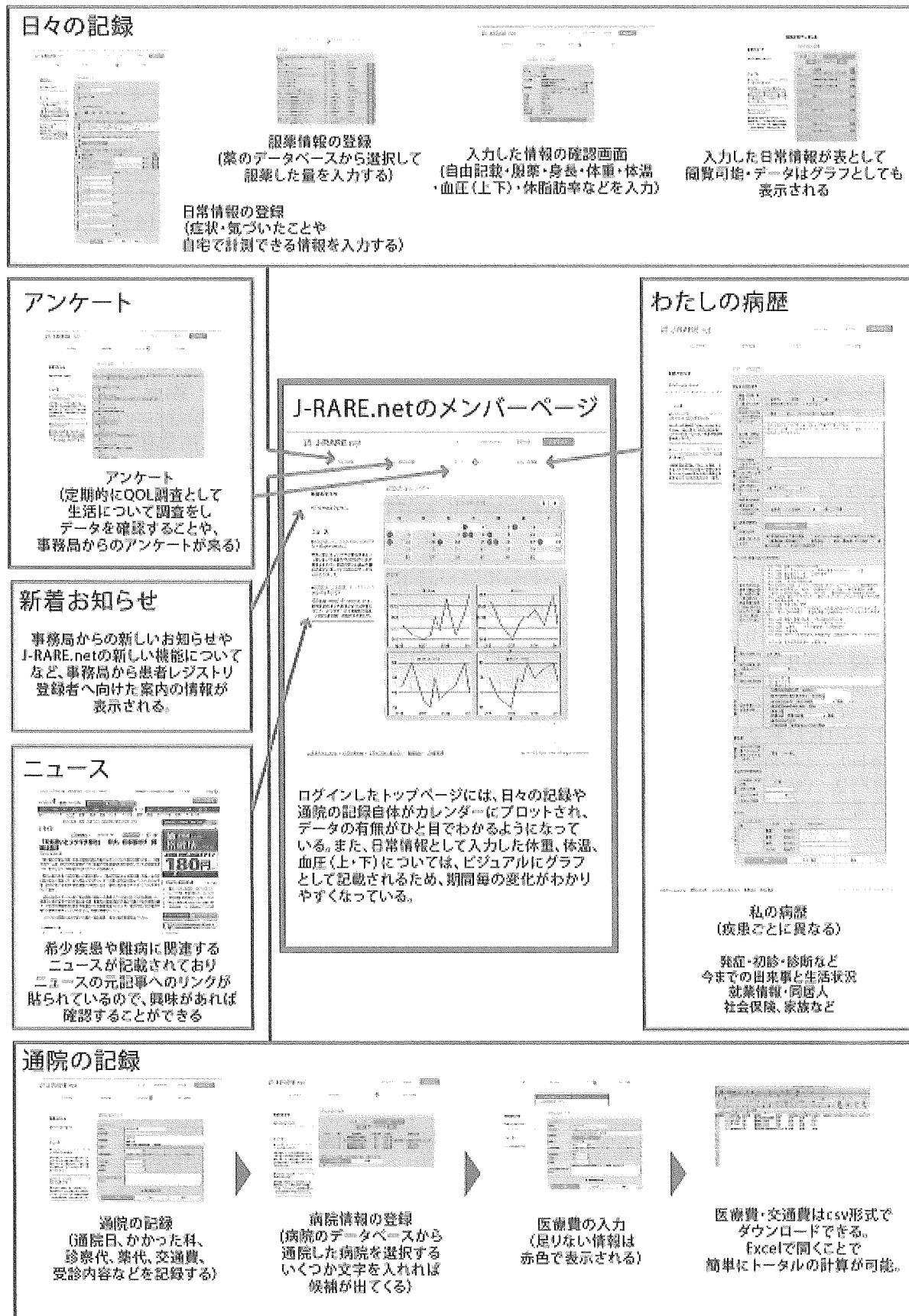


図 2. J-RARE.net の機能一覧

きる仕組みにし、データの表記揺れが無いような仕組みを実装している。

(J-RARE.net の機能について)

J-RARE.net に登録後、入力できる情報は下記となっている。

患者の病歴、つまり、発症から診断がつくりまで、そして経過、就業情報などを含めた情報を入れる「わたしの病歴」である。この部分は疾患により異なる部分と共通部分からなる。希少疾患、難病であると長期にわたる闘病生活になることが多い。そのため、記述をしておかないと、何年前の出来事であったかなどを忘れてしまいやすい。また引越などで病院を転院した際、再度、医師に説明をする必要がある。それらのために病歴をまとめておくことは便利な機能であると考える。

疾患名については、疾患名自体をデータベースに登録しており、その中から選ぶことができるようになっている。

また、患者の体温・体重・血圧(上・下)といった計測値、服薬情報、体調や症状など主観的な訴え(PRO)を入れる場所が「日々の記録」である。体温・体重・血圧(上・下)については、グラフとして表示され、変化がすぐにわかるようになっている。

薬についても薬品の情報をデータベースに登録しており、薬名を3文字程度入れる事で候補が表示されるようになっている。そのため、薬を選び、飲んだ量を登録するだけで良いようにしている。また前回の薬が残る設定になっているため、定期的に飲む薬は、服薬量をいれるだけで良いように工夫している。

その他、医療費や交通費、また医師による診察結果を入力する部分が「通院の記録」である。医療費や交通費を年間を通じてまとめるために、csv出力の機能を持っており、Excelを用いてまとめて計算することができるようになっている。

病院についても病院の情報をデータベースに登録しており、病院の名前を入力すると候補が表示され、病院名を選択することで入力ができるような仕組みを実装している。

患者レジストリの情報を入力する部分とは別に事務局からアンケートや定期QOL調査ができる機能も備えている。これは、疾患の状態を定期的にQOLとして数値化するためである。この調査は定期的にパターンを登録しておくことができるものである。

患者レジストリの運営のための事務局からのお知らせ機能も作っている。

また、希少疾患や難病に関するニュースをリンクとして配信することができる機能を実装しており、患者がレジストリにログインすると情報が得られる仕組みを構築した。

患者の機能とは別に、医師の機能として、主治医の機能が存在する。J-RARE.net に登

録している患者が、J-RARE.net に登録している医師を主治医(マイドクター)として登録し、主治医に情報閲覧を可能とさせると、患者が登録した情報を主治医が閲覧できるという機能を有している。これは患者の日常情報が何らかの参考になり得る可能性があるためである。

最後に事務局の機能として、ニュースの配信、お知らせの通知、アンケートの実施、ユーザ数の確認などが実装されている。事務局は、独自のSSLによる暗号化された証明書をインストールしたコンピュータからしかアクセスできないようにしており、セキュリティを高い状態で運用している。

D 考察

今後、国の難病患者データベースによつて多くの難病はカバーできるようになると考えられるものの、特定疾患に入らない病気も存在する。これらを患者主体の患者レジストリの対象とすることもできる。また、国の難病患者データベースでは医師や病院が取得した情報がメインであるため、患者の主観的症状や服薬情報など患者自身が登録できる情報は患者主体の患者レジストリにしか入らない。この点からも患者主体の患者レジストリ構築に意義があることは明らかである。

主な患者レジストリを運用主体ごとに整理すると、国、医療研究機関、患者会によるものがある。収集できる情報の種類や収集頻度、期待される登録率、登録患者の偏りなどに特徴があり、相補的な関係にある。そのためこれらを統合して一本化を図ることは非現実的であり、それぞれの利点を補い合うように相互に連携をすることが望ましい。

患者の抱えている問題は、QOLなどの指標によって数値化することによって明確になる。そのため患者の主観情報をPatient Reported Outcome (PRO)として数値化するための指標作りは重要な課題である。J-RARE.net では定期的にQOLを聞くアンケートを実施する機能を持たせている。

また患者が継続的に患者レジストリにデータを蓄積するためには、意義や目的を知り、かつ、短期的・長期的なインセンティブが見えることが重要であろう。そのためには、患者が本当に主体的に関わり患者レジストリの構築・運営に関わっていくこと、さらにデータを蓄積していくことで、研究や医療の進歩につながると期待できる。

E 結論および今後の展望

患者が主体となった患者レジストリの構築では、希少・難治性疾患(難病)分野全で展開できるプラットフォームづくりを目的とした。本研究によって実際に患者レジストリの構築および運用を行うことができた。患者レジストリは4疾患を対象とし

患者がデータの蓄積を始めている。患者からは病歴、投薬、体調などの情報がフォローできること、転勤や引越しなどで主治医が変わったときに説明する情報として使いやすいという感想を得ている。

患者レジストリに自分のデータを登録するモチベーション、継続のためのインセンティブ、具体的な意義に関する意見も寄せられた。データから具体的にわかった事例や発見、診断、治療につながるストーリー、研究者や医師が利用する流れがきちんと患者が把握できることが必要であることがわかった。

患者主体の患者レジストリの意義を検討するところからはじまり、関連法規の検討、構築、先行患者レジストリの分析、情報解析およびそれに伴う機能改良など、着手すべき項目が多岐にわたった結果、対象疾患は当初からの4疾患から増やすことはできなかった。しかしながら、患者が主体となった患者レジストリ自体を、患者と共同して構築・運用することにより、同意の仕方、ガイドラインの整備、実際の運用による課題の洗い出しが出来たことは、今後の患者レジストリ構築・発展の際に基礎となる知見であり、社会的な意義がある。

長期に渡って生活に支障が出る難病においては、同じ患者の長期的な経過を追跡することが重要である。本研究で構築をした患者レジストリを継続的に運用し、蓄積されていく情報を研究者や製薬企業などに提供することによって、医学研究や医薬品の開発に貢献していくものと期待できる。また、自ら様々な切り口から解析することで、今までに知られていなかった、特に患者の立場から捉えた疾患や患者の実態が明らかにされると期待できる。

他の医学的な指向の患者レジストリや国の難病患者データベースと連携することで、患者の医学的な背景を踏まえた生活上での困難などの、多面的で詳細な患者像を捉えることが可能となる。このことは、医学的な意義はもちろんのこと、難病政策を発展させていくうえでも重要である。本研究ではモデル疾患として4疾患を選んで患者レジストリを構築した。ここでの経験を踏まえて、今後はより多くの疾患の登録へと広げていく。

また、国が今後主導する医師主導型患者レジストリ・データベースとの連携を見据えた設計をおこなうことができたことで、医師-患者主導型患者レジストリ(データベース)間連携可能性を広げることができた。研究者と患者が連携したことにより、これらの活動を通して得た知見を学会等の様々な場で発表し、成果を普及還元できたことも成果の一つである。

患者情報データの利活用を目的とした患者レジストリは、全世界で一斉に検討されているまさにホットトピックであり、この潮流の中で「患者(=当事者)が持つ情報

の利活用」の価値が検討されていることは間違いない国内状況にも影響をおよぼすであろう。

F 平成25年度研究発表

1. 論文発表

- 森田瑞樹, 荒牧英治. マイノリティのための情報処理 -難病支援を題材に-. 情報処理, 54, 834-840 (2013)
- 荒牧英治, 増川佐知子, 宮部真衣, 森田瑞樹. 患者と医師が使う言葉の違い -闘病記の医学的な応用に向けて-. 人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)
- 森田瑞樹. 患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント. 情報管理, 印刷中

2. 学会発表

- 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会 (2013年10月30日, 東京).
- 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会 (2013年12月6日, 東京).

G 知的所有権の出願・取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書

J-RARE.net の法的検討・整備

研究分担者 : 安念 潤司 (中央大学法科大学院, NPO 知的財産研究推進機構)
森田瑞樹 (東京大学大学院情報理工学系研究科)
西村邦裕 (NPO 知的財産研究推進機構, 東京大学大学院情報理工学系研究科)
荻島創一 (NPO 知的財産研究推進機構, 東北大学東北メテイカル・メガパンク機構)

研究要旨

本研究課題は、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用し、難病研究支援を実施するための体制構築を目的としており、そのための法的検討・整備をした。

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の運用を想定し、平成24年度の患者レジストリに関連する法律・ガイドラインの調査結果を踏まえて、患者団体のヒアリングを実施し、患者が納得するプライバシーポリシーおよび利用規約を策定した。

A 研究目的

本研究課題は、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用し、難病研究支援を実施するための体制構築を目的としており、そのための法的検討・整備をした。

B 研究方法

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の運用を想定し、平成24年度の患者レジストリに関連する法律・ガイドラインの調査結果を踏まえて、患者団体のヒアリングを実施し、患者の立場に立ってプライバシーポリシーおよび利用規約を策定した。

(倫理面への配慮)

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針(個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など)および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意(Dynamic Consent)と

呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした(動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である)。

C 研究結果

1 J-RARE.net の利用規約

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の利用規約を策定した。全文は資料3 J-RARE.net の利用規約を参照されたい。

J-RARE.net に登録する患者は、本利用規約に同意する必要がある。本利用規約は Web サイト上で説明し同意いただき、情報収集することになり、対面でのそれはない。Web サイト上の説明と情報収集は、対面でのそれと比べて、双方向性がなく、不十分になりやすいという問題点がある。

J-RARE.net

**WEBを通じた情報の収集
- 同意の取り方**

WEBを通じた情報収集は対面による説明(同意取得)に比べて…
双向性がなくポイントが伝わりにくい、説明が不十分になりやすい
という問題点がある
そこで以下のよう工夫をすることが望ましい

☆配置の工夫や要約などで説明文をなるべく分かりやすくする

☆情報の利用目的・方法などについてあらかじめ詳しく説明する(匿名化するから説明は不要という考え方ではない)

☆第三者提供時に、改めて提供者に対し「提供について確認のお知らせ」を行う
(脱退の機会を与える)

担当: 安念潤司

そこで、説明文がわかりやすくするように、配置の工夫や要約などをすることが望ましい。

また、個別の情報の分譲にあたっては、情報の利用目的・方法などについてあらか

じめ詳しく説明することが望ましい。匿名化を実施するので説明は不要という考え方ではない。分譲にあたっては、すなわち第三者提供時には、改めて提供者に対し「提供について確認のお知らせ」を行い、個別に分譲からの脱退の機会を与えることが望ましい。包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意（Dynamic Consent）となっているため、患者により情報の分譲について個別に提供を忌避することができる。

上記の点に留意し、平成24年度の患者レジストリに関する法律・ガイドラインの調査結果を踏まえて、患者団体のヒアリングを実施し、患者が納得する利用規約を策定した。

2 プライバシーポリシー

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net のプライバシーポリシーを策定した。全文は資料4 J-RARE.net のプライバシーポリシーを参照されたい。

患者団体のヒアリングを実施し、患者が納得するプライバシーポリシーを策定した。

D 考察

プライバシーの保護に対する法制度について、総務省のパーソナルデータに関する検討会での検討、内閣官房にパーソナルデータ関連制度担当室の設置など、見直しが進んでいるため、注視する必要がある。そして、患者レジストリはそもそも難病研究支援を実施するために、患者日常情報をはじめとした情報を分譲し、利活用するためのものであり、プライバシー保護と情報の利活用のバランスについては今後も検討していく必要がある。

E 結論および今後の展望

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net のプライバシーポリシーおよび利用規約について、患者の視点に立って策定し、患者主導の患者レジストリにふさわしい、プライバシーポリシーおよび利用規約を策定した。

F 平成25年度研究発表

1. 論文発表

1. 森田瑞樹、荒牧英治. マイノリティのための情報処理 -難病支援を題材に-. 情報処理, 54, 834-840 (2013)
2. 荒牧英治、増川佐知子、宮部真衣、森田瑞樹. 患者と医師が使う言葉の違い 一闇病記の医学的な応用に向けて-. 人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)
3. 森田瑞樹. 患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント. 情報管理, 印刷中

2. 学会発表

1. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大

会（2013年10月30日、東京）.

2. 森田瑞樹、荻島創一、西村邦裕、伊藤たお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会（2013年12月6日、東京）.

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担)研究報告書**

シルバー・ラッセル症候群からみた患者レジストリ J-RARE.net に関する研究

研究協力者：近藤健一（シルバー・ラッセル症候群ネットワーク 代表代行）

研究要旨

本報告では、希少難治性疾患のひとつである「シルバー・ラッセル症候群(SRS)」の患者・家族からみた患者レジストリ J-RARE.net について検討した結果を述べる。

シルバー・ラッセル症候群(SRS)とは、米国のヘンリー・シルバー医師と英国のアレックス・ラッセル医師が約60年前に症例を報告した疾患である。本邦の患者数は約500～1000名とされている。症状には、出生前後の成長障害、相対的大頭、骨格の左右非対称、特徴的顔貌、第5指短小・内弯、その他多彩な小奇形などがある。

SRS患者・家族にとって最大の問題は、疾患に関する情報が不足していることである。情報の不足は、①希少疾患であるため患者も研究者も少なく「情報は有るが情報が入ってこない」、②「そもそも情報が無い」の2つに分類できる。

「情報は有るが情報が入ってこない」状況は、克服することが可能であり、本研究班とシルバー・ラッセル症候群ネットワーク(患者会)との共催で、「医療講演会」を開催した。

一方、「そもそも情報が無い」状況に対しては、医師・研究者へのヒアリング等の結果、医師・研究者の力だけでは限界があることがわかり、SRS 患者・家族の積極的な関与の必要性を感じ、「J-RARE.net」への参画を決めた。SRS 患者・家族として、J-RARE.net に期待することは、①「患者・家族の不安の軽減」、②「診察の質の向上」、③「研究への貢献」の3つである。

J-RARE.net構築の最大の成果は、研究者、法律の専門家、そして対象疾患患者が横断的に「J-RARE.net構築までに議論を重ねてきたプロセス」ではないかと考える。①情報の持ち主に関する議論、②個人特定への懸念と対策に関する議論、③患者・家族の負担に関する議論、④収集する情報の重さに関する議論、⑤患者・家族の意思表示に関する議論などそれぞれの論点について患者・家族、専門家、法律の専門家の立場から深い議論がなされた。

近年、多種多様な患者レジストリの構築、運用が検討されているが、本研究班において議論された内容は、恐らくどのレジストリにおいても検討される課題であり、その意味では将来に繋がる議論が行われたと思う。また、患者・家族が、自分たちの情報をどう位置付け、どう取り扱っていくべきか、主体的に議論に参加し、その産物として、J-RARE.net という患者主導型患者レジストリが構築された。この点で、大変意義のある研究であると考える。

A 本疾患について

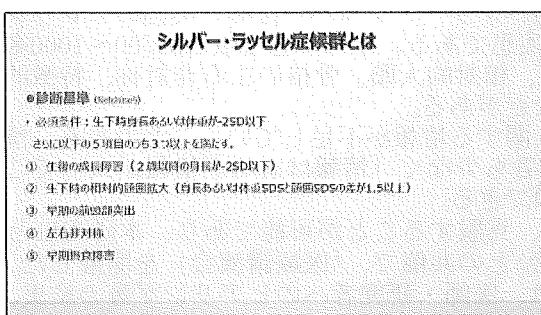
1. 疾患の概要

シルバー・ラッセル症候群(SRS)とは、米国のヘンリー・シルバー医師と英国のアレックス・ラッセル医師が約60年前に症例を報告した疾患である。本邦には、約500～1000名の患者がいるとされている(平成23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野インプリントティング関連疾患調査研究班報告)。

症状は、出生前後の成長障害、相対的大頭、骨格の左右非対称、突出した前額と小顎を伴う逆三角形の特徴的な顔貌、第5指

の短小・内弯などを主な特徴とし、その他多彩な小奇形を呈する。第7番染色体母親性ダイソミーを原因とする症例では、言語発達遅延や新生児期の摂食障害・多汗などが多くみられることが知られている(平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立班報告)。合併症も、発達、胃腸、嚥下障害や心疾患など症候群の名の通り症状の有無や程度も多岐に及んでいる。

原因は、約半数が、エピジェネティック変異もしくは、第7番染色体母親性ダイソミーとされている。しかし、詳細な機序は解明されておらず、残り半数に至っては原因も解明されていない。根治療法も見つかっておらず、対症療法が中心である。対症療法には、新生児期、乳児期の哺乳不良に対する経管栄養、出生後の成長障害に対しての成長ホルモン療法、小顎症に対する歯科矯正・骨延長手術、脊椎側湾症に対する矯正手術などがある。



2. 難病対策との関係

先天性の疾患であり成人後も治らない疾患であるが、小児慢性特定疾患治療研究事業や特定疾患治療研究事業（56疾患）、臨床調査研究分野（130疾患）対象疾病ではない。なお、平成21年度より設けられた「研究奨励分野」にて、インプリンティング関連疾患調査研究班や先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした情報・検体共有のフレームワークの確立班において研究が進められている。

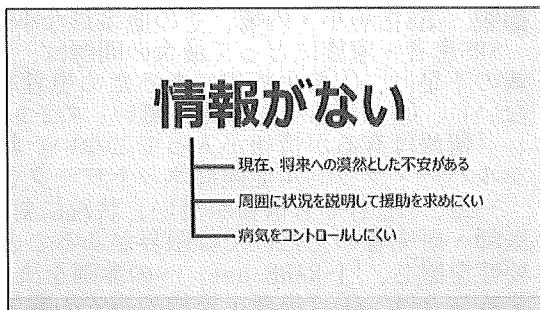
B 患者・家族の抱える不安

1. 疾患に関する情報の不足



この写真は、あるSRS患者の生後3カ月の写真である。患者の家族にとって、我が子の誕生は、大変喜ばしいものである。一方で、研究途上で未解明なことが多いSRSを抱えることで、生涯に渡りの疾患に関する「情報が無い」という現実に直面し、不安を抱えなければならない。

「情報が無い」。SRS患者・家族にとってこれは最大の問題である。情報が無いと、①常に漠然とした不安が胸にあり続け、②周囲に疾患の状況を説明して援助を求めるにくい状況にもなり、③自分自身の病気のコントロールが難しい状況にもなる。



「情報が無い」ことは大きく2つにわけることができる。1つ目は、希少疾患であるため患者も、研究者も少なく、「情報は有るが情報が入ってこない」。2つ目は、「そもそも情報が無い」ということある。

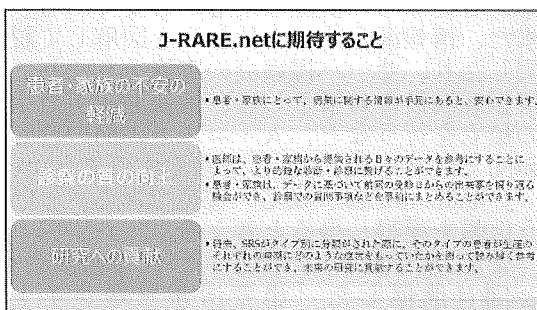
2. 情報不足の克服への模索

「情報は有るが情報が入ってこない」ことに対しては、本研究班とシルバー・ラッセル症候群ネットワーク（患者会）との共催で、「医療講演会」をこどもの城研修室（東京）で開催した。講師には、本研究班研究分担者であり、平成25年度研究班分担研究者である緒方勤先生（浜松医科大学小児科教授）を招き、最新の研究や各種対症療法について講演をいただいた。遠方から駆けつけた参加者もあり、会場からは数多くの質問が挙がるなど、真剣な眼差しで最新の情報を得ようと聴講した。



一方、「そもそも情報が無い」ことについては、どのように対処したらよいか。「情報を創るしかない」。しかし、複数の医師からのヒアリングの結果、SRS にも、トランジション（移行期）の問題が存在し、また、複数の受診科にまたがる疾患であることなどから、医師・研究者だけの力だけでは難しいとの回答を得た。そこで、SRS に毎日直面している患者・家族こそが中心となって、情報を記録・共有し合う必要性を感じ、「J-RARE.net」への参画を決めた。

C J-RARE.net に期待すること

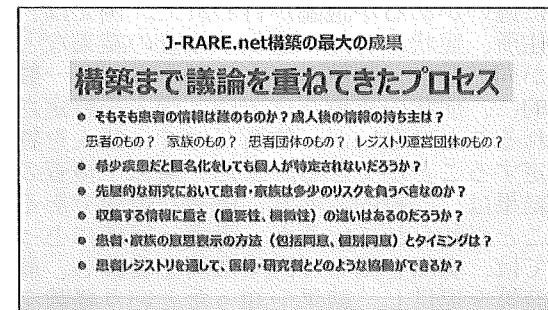


SRS 患者・家族として、J-RARE.net に期待することは、3つある。1つ目は、「患者・家族の不安の軽減」である。患者・家族にとって、病気に関する情報が手元にあることはなによりも安心に繋がる。2つ目は、「診察の質の向上」である。医師は、患者・家族から提供される日々のデータを参考にすることによって、より的確な診断・診察に繋げることができる。また、患者・家族は、データに基づいて前回の受診日からの出来事を振り返る機会ができ、診察での質問事項などを事前にまとめることができる。3つ目は、「研究への貢献」である。将来、

SRS がタイプ別に分類がされた際に、そのタイプの患者が生涯のそれぞれの時期にどのような症状をもっていたかを遡って読み解く際の参考となり、未来の研究に貢献することができる。この件について、本研究班研究分担者である有馬隆博先生(東北大大学院医学系研究科教授)からも有意義なデータとして活用できるとヒアリングで伺っている。

D J-RARE.net 構築の成果

SRS 患者本人、そして、患者会の役員の視点から、J-RARE.net 構築の最大の成果を考えると、「J-RARE.net 構築までに議論を重ねてきたプロセス」ではないかと考える。構築されたシステム本体は勿論であるが、J-RARE.net 構築までには、1回／1週～2週の頻度で、研究者、法律の専門家、そして対象疾患患者が横断的にインターネット会議で、様々な議論を重ねてきた。



1. 情報の持ち主に関する議論

そもそも患者の情報は誰のものかという問い合わせに対し、当然患者のものとする意見、家族のものとする意見、患者団体のものとする意見、レジストリ運営団体のものとする意見、医療機関のものとする意見など様々な観点から意見が挙がった。また、SRS のように先天性であったり、小児期に発症する疾患の場合、意思表示のできる年齢について(15歳、18歳、20歳)や成人後の情報の持ち主(親もしくは患者)などについても議論された。

2. 個人特定への懸念と対策に関する議論

希少疾患(SRS も含む)の場合、仮に匿名化をしたとしても、個人が特定されないだろうかという懸念の声も挙がった。疾患によっては、都道府県に数名程度しか報告されていないケースもあり、慎重を期す必要

があるためである。この問題に関しては、専門家の参加者より、収集したデータの提供の際に、様々な手法で特定のリスクを軽減できる方法があることを提示された。

3. 患者・家族の負担に関する議論

これまで、多くの疾患の患者・家族にとって、主治医の指示通りに、医療機関を受診し、処方通り服薬し、指示通りの生活を送ることのみが患者・家族にできる最善のことであるとされてきた。しかし、今回のように、患者・家族が自ら、先駆的な研究に携わることができる時代が到来したことにより、全てを医師任せ、医療機関任せにするという時代も終わろうとしている。それに伴って、患者・家族も、データ入力の手間や時間、諸々のリスクなど一定程度の負担を担う必要があるのではないかという議論がなされた。

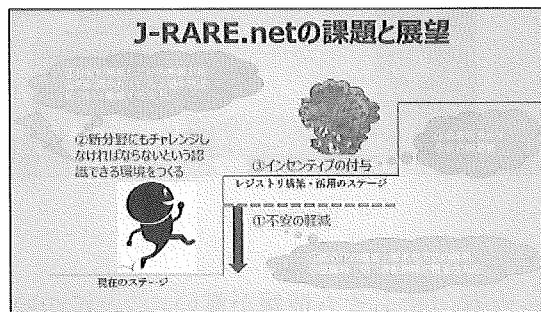
4. 収集する情報の重さに関する議論

J-RARE.netでは、様々な種類の情報を収集するが、その項目の重さ(重要性、機微性)に違いがあるか議論が行われた。例えば、住所、症状の有無、遺伝子検査の結果などが同じ重さ、価値といえるだろうか。一般的に、症状の有無だけでは、個人を特定されることはないが、住所だけで、個人を特定することができる。また、遺伝子検査の結果は、非常に機微な情報であることが知られているが、患者・家族にとっては、勇気を出して医療機関を受診し、血液等を提供し、結果を知ったという経験を考慮すると、その結果は、単なる数値や記号ではなく、特別な思いが詰まっており、重要性が高い情報といえる。議論の結果、情報に重要性、機微性の違いはあるが、その重さは、患者・家族によって異なるという結論を得た。

5. 患者・家族の意思表示に関する議論

J-RARE.netは、製薬企業や行政など第三者に情報を提供して、創薬や研究、福祉に役立ててもらうことを目的として構築しているが、提供の際の患者・家族への同意の取り方にも議論がなされた。患者・家族に過度な不安を与えないようにする点から「包括同意」と、4. でも述べた情報の重さ(重要性、機微性)の違いを尊重して、その都度、項目ごとに同意をとる「個別同意」、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意などが挙げられた。

E J-RARE.net の課題と展望



J-RARE.netに携わって、2年間の議論では收まりきれない課題も認識した。特に、J-RARE.netの情報の質を左右する登録者数の向上は、2年間で成し遂げられなかつた課題であり、今後、より一層力を注ぐ必要性を感じた。具体的には、次の3点について議論を深める必要がある。

1. 不安の軽減

第1に、「患者レジストリ」という仕組みや「J-RARE.net」に対する不安を軽減することが重要である。そのためには、①匿名化の徹底や匿名化方法の説明、②登録時・第三者提供時の慎重な対応が必要である。また、情報漏洩防止の仕組みを図解して説明したり、サーバ視察会の実施をしたり、情報漏洩後の対策として、情報漏洩引当金の積立を行うなど、人・コストの面の許容範囲ではあるが、これらを強化することで、「J-RARE.netは、安心・安全である」という信頼を獲得し得ると考える。

また、本年度B-2で述べた「医療講演会」と同日開催した「患者情報登録サイトJ-RARE.net説明会」(講師:森田瑞樹氏・荻島創一氏(本研究班研究分担者))のような説明会を定期的に開催することにより、Face To Face のコミュニケーションが図れ、より一層周知徹底が図れると思われる。

2. 新分野にもチャレンジできる環境をつくる

第2に、「患者レジストリ」という新分野にもチャレンジしなければならないという認識できる環境をつくることが重要である。

SRS 患者・家族は、難病対策の対象疾患にも該当せず、疾患を以って、各種障害者手帳が取得できるわけでもない。また、研究途上の疾患のため、主治医からのアドバ

イスも限られたものとなっている。

しかし、「SRS のことは全て主治医に任せている」、「目の前の生活や対症療法に追われて忙しい」、「苦労をしてきた分、今のささやかな平穏な日々を大切にしたい」などの理由から、長期的な難病対策や疾患の研究については、関心が薄い SRS 患者・家族が多い。

難病対策や最先端の研究に関する勉強会などを定期的に開催することにより、疾患に関する関心を喚起し、SRS も J-RARE.net というツールを通してより良く変わっているのだという認識を共有することが大切である。

3. インセンティブの付与

第 3 に、患者・家族が J-RARE.net に登録し、継続して記録をするメリット（インセンティブ）を付与することが重要である。複数の医療機関、受診科、教育機関、職場などの間で生きる SRS 患者・家族にとって、疾患の説明や治療経過、配慮事項などが簡単に記載しており、周囲の理解や協力を得やすくなるような「患者版カルテ」や、數カ月～1 年に 1 度の貴重な受診時間に、前の受診日からの出来事を主治医に伝える手助けになるような「自己問診票」は、あれば嬉しいものであり、J-RARE.net を通して、これらが作成できるようになれば、SRS 患者・家族にとってのインセンティブとなると考えられる。

F 倫理面への配慮

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針（個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など）および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意（Dynamic Consent）と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした（動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、

さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である）。

G 結論

近年、研究機関や民間企業、産学官連携プロジェクトのような形で、多種多様な患者レジストリの構築、運用が検討されているが、本研究班において議論された内容は、恐らくどのレジストリにおいても検討される課題であり、その意味では将来に繋がる議論が行われたと思う。また、障害者権利条約作成過程で頻繁に用いられた“Nothing about us without us”（私たち抜きに私たちのことを決めないで）ではないが、本研究班では、患者・家族が、自分たちの情報をどう位置付け、どう取り扱っていくべきか、主体的に議論に参加し、その産物として、J-RARE.net という患者主導型患者レジストリが構築された。この点で、大変意義のある研究であると考える。

H 平成 25 年度研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

I 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書**

マルファン症候群における患者レジストリ J-RARE.net に関する検討

研究協力者：猪井佳子（NPO 法人日本マルファン協会）

研究要旨

マルファン症候群 (MFS : Marfan Syndrome) は、5000人に1人の発症率と言われる遺伝性疾患である。細胞と細胞をつなぐ結合組織が弱くなるため、柔らかい関節、脊柱側弯、漏斗胸もしくは鳩胸、水晶体偏位や亜脱臼、近視、自然気胸、大動脈拡張、大動脈の解離、大動脈弁や僧帽弁の閉鎖不全などの症状がいくつか現れる。MFS患者全体の約75%は親からの遺伝で発症するが、約25%は突然変異の結果として発症するため、どの家庭からも生まれる可能性がある。以前は平均死亡年齢は30～40歳と言われていたが、現在は医療技術の進歩により、平均寿命を全うできるようになってきた。しかし、患者自身が「自分はMFSである」と知らない場合、生命の危険は以前と変わらない。

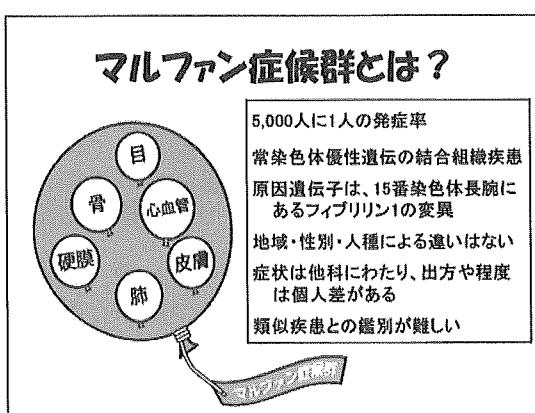
患者・家族はMFSについて、「大動脈が解離して死んでしまうのではないか」と命に関わる状況で悩み、手術は命がけでもあり、できれば、一刻も早く、内科的な治療ができることが望まれている。また、日常生活のQOLについても悩んでいる。こうしたなか、マルファン症候群においては患者レジストリへの期待として、(1)個人個人が研究協力できる、(2)患者自身の覚書になる、(3)類似疾患の鑑別が進み、より適切な治療時期・方法がわかつてくることが期待できる、(4)医療者と研究者と患者会同士が近づく、ことが挙げられる。そこで、患者レジストリのマルファン症候群患者への啓蒙活動を行ってきた。当初は、J-RARE.netを登録し利用する患者は少なかったが、啓蒙活動を行うなかで、患者の理解度があり、さまざまな意見が出された。今回、まだ登録数は少ないが、期待度の高い患者レジストリであるため、今後も継続した研究が必要と考える。

A 本疾患について

マルファン症候群 (MFS : Marfan Syndrome) は、5000人に1人の発症率と言われる遺伝性疾患である。細胞と細胞をつなぐ結合組織が弱くなるため、柔らかい関節、脊柱側弯、漏斗胸もしくは鳩胸、水晶体偏位や亜脱臼、近視、自然気胸、大動脈拡張、大動脈の解離、大動脈弁や僧帽弁の閉鎖不全などの症状がいくつか現れる。高身長、やせた体格、細くて長い指が特徴的と言われているが、必ずしも当てはまるとは限らず、各症状の出方や程度には個人差がある。

MFS 患者全体では、約 75% は親からの遺伝であるが、約 25% は突然変異として発症するため、どの家庭からも生まれる可能性がある。

大動脈解離は、一般的には高齢者の疾患と認識されている。しかし、MFS の場合、10 代から働き盛りという若い世代にあらわれる。



平均死亡年齢は、以前は 30～40 歳と言われていたが、現在は医療技術の進歩によって、平均寿命を全うできるようになってきた。しかし、患者自身が「自分は MFS である」と知らない場合、生命の危険は以前と変わらない。なぜなら、大動脈に変化が始めても、痛みなどの自覚症状がないために、知らない間に変化が進み、対処が遅れるためである。

「大動脈解離前の待機手術」と「大動脈解離後の緊急手術」では、命の危険やその後の QOL が違う。大切なことは、重篤な症状があらわれる前に正しい診断がなされ、定期検診を行い、適切な治療を行うことである。

B 患者・家族の抱える不安

大動脈瘤が膨らんできたり、いったん解離を経験した患者は、「大動脈が破裂してしまうのではないか」「解離してしまうのではないか」「死んでしまうのではないか」と不安になる。家族にMFSがいて死別を経験している場合のみならず、家族には誰もMFSがない場合でもインターネットで突然死や闘病を知る機会は少なくない。

手術の必要性を認めながらも、命がけの手術や合併症の危険、回復までの辛さを想像すると、恐怖と逃げたい気持ちにもなる。従って、一刻も早く、内科的な治療ができることが望まれる。

MFSは希少疾患のため、医療者であっても実際に患者を診る機会・経験は少なく、診断や類似疾患との鑑別は時に容易でない。

症状が他科にわたるため、個々の症状に主治医が必要となり、患者自身をトータルに診てくれる医師をみつけるのは困難である。そのため、患者は、「いつどこでどんな症状が出て何をした」と、それぞれの医師に、その都度説明をしなければならない。症状の関連性を見逃されたり、医師同士の見立てが違ったり、相互連携がスムーズでないと、患者は困惑し、適切な治療機会を失うこともある。

MFSは、命に関わる症状や遺伝の他にも、患者を悩ませる状況がある。目が見えなくなったり、身体の痛みやしづれは、日常生活のQOLを下げる。整形の症状（高身長や側弯症や痩せ型や漏斗胸など）や、手術痕など、個性的な見かけも、患者によっては悩みが非常に深い。

また、MFSは、食事などで改善する疾患ではない。注意して定期検診をしていても症状が進むことがあり、患者は「手術になるのだろうか」と不安を抱え、検査結果が気になる。

身近な人に知ってもらうことで、日常生活の配慮や緊急時の対処につながるが、無理解や偏見を恐れ、言い出せない患者は少なくない。

C 研究結果

患者レジストリへの期待として、下記4点が考えられた。

- (1)患者会所属の有無・居住地・通院先に関わらず、個人個人が研究協力できる。
- (2)時系列の個人データが蓄積され、患者自身の覚書になる。セカンドオピニオンの経過説明にも使える。
- (3)症状の違いや経過の違いがわかれば、類似疾患の鑑別が進む。創薬に至らないまでも、今ある治療の中で、より適切な治療時期がわかつてくることが期待できる。
- (4)医療者と研究者と患者会同士を近づける。

ホームページや会員専用SNSおよび患者会経由での研究班からのダイレクトメー

ルにて、患者レジストリへの登録協力を呼び掛けた。しかし、登録し利用する患者は少なかった。

11月2日大阪大学中之島センターにて、マルファン症候群と類縁遺伝性結合織疾患医療講演&患者レジストリ説明会を行った。小さな動きではあったが、研究者に実際に会って説明を聞き、質疑応答を行うことで患者の理解度があがった。

当会会員内外の患者に伺った、患者レジストリについての感想や意見を下記する。

- 患者レジストリで、自分の経験を次世代のために役立てたいと思う。
- 個人情報の管理面がどうなっているのか、もれないのかが不安。
- 登録にあたって医師の診断が必要というところで、主治医に言い出しにくい。
- 医師とのリンクがよくわからない。
- うまくできない。(やり方がわからない、見にくい、見えない、まとまった時間ががないなど)
- 意義は感じるが、面倒くさそう。
- 患者レジストリがいつまで継続されるのか不透明。無駄になってしまう心配はないのか。
- 自分の知りたい情報をフィードバックしてほしい。
- 大いに期待している。がんばってほしい。
- パソコンがなくても利用できる方法はないか。(代理入力など)
- 登録や利用方法の動画があれば助かる。
- 登録のみ、誰かに頼むことは可能か。
- 自分が元気な時には、あまり病気のことを考えたくない。
- 他の患者さんの様子は知りたいが、自分の情報は大した経験もないで載せたくない。

D 考察

インターネットの登録サイトに、患者自身が、自分の通院治療歴や体調を入力することに抵抗がある者は少なくない。期待があるものの登録に至らなかつたのは、自分の提供した情報が、どのように効果的に安全に取り扱われるかがわからないこと。そして、研究主体であるJPAや研究者や患者会がどんな集団であるのかがわからっていないからと考えられる。一患者にとっては、始まって間もない研究が、自分にとっての直接的なメリットが遠く、研究主体への理解が薄ければ、登録には至らない。患者に知っていただき、信頼していただくことが大事である。

また、患者レジストリへの登録と、入力を継続してもらうためには、登録患者のモチベーションを上げ、維持させることが大事である。そのためには、他の患者や研究者とつながっているという実感となるよう、

登録患者へのフィードバック（例えば、疾患の最新ニュース）が必要となる。

海外の成功事例を提示し、「日本の成功例になろう！」という呼びかけをすることで、患者は、自分の登録が役に立つことが想像できるであろう。

登録サイトや研究班のホームページは、視覚障害者など、どなたにも利用しやすいユニバーサルデザインが望ましい。

2年間の研究を振り返り、私自身の反省や感想を下記に述べる。

- 研究協力者という立ち位置ではあったが、「患者主体の研究」というところで、医療者や研究者や私自身も、患者の積極的な関わりを求めていたと思う。しかし、難病対策の変わり目で、通常よりも大変な時期に初めての研究協力ということで、あまり戦力になれなかつた。
- 自分の体調不良時や、患者仲間の急変や死などは、精神的に辛くなる状況があった。が、だからこそ、「治療研究につながる有益な患者レジストリを作りたい！」という、さらに強い気持ちにもなった。
- 登録の項目決めや病名確認シートについては、研究者、患者会、医療者の三位一体で、進められたらよかったです。どこまでが研究者の提案で、医療者のチェック済なのかよくわからず、お互いに、見逃した点や遠慮してしまった部分があつたと思う。
- 研究者と患者の毎週のスカイプ会議は、患者レジストリに限らず、運営面でも参考になり、非常に勉強になった。

E 結論および今後の展望

難病対策が変わる機会に、患者レジストリを通じた啓発を、患者はもちろん一般社会にも行い、疾患や難病への理解につなげる。患者レジストリの啓発を行うことで、自分がMFS患者だと未だ知らない群への働きかけができ、重篤な症状が出る前に適切な対処ができる患者が増えることを期待する。

疾患ごとの関係者同士、患者会など立場同士、地域登録説明会で集まった人同士などが、情報を共有し、意見交換が必要である。グループワークや交流の機会があるといい。意見交換によって、レジストリをさらにプラッシュアップできる。

地域での登録説明会では、実例を基に、登録サイトがどのようにになっているのかを知ってもらう。希望者にはその場で一緒に登録作業を行い、日々の更新作業の説明をするとよいのではないだろうか。

今回、登録数は少なかったものの、期待度の高い患者レジストリであるため、今後も継続した研究が必要と考える。

H 平成25年度研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

I 知的所有権の出願・取得状況

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担)研究報告書**

再発性多発軟骨炎からみた患者レジストリ J-RARE.net に関する研究

研究協力者：永松勝利（再発性多発軟骨炎(RP)患者会 代表）

研究要旨

再発性多発軟骨炎(RP: Relapsing Polychondritis)は、耳介、鼻、気道軟骨をはじめ、全身の軟骨に再発性の炎症を繰り返す、原因不明の、比較的まれな自己免疫疾患である。米国の疫学調査から推定される本邦の患者数は400～500人とされており、平成21年度に行われた本邦での疫学調査では、国内239例の症例が報告された。RPは、気道軟骨や気管支軟骨に炎症が起きると、呼吸困難に陥り、気管切開術やステント留置手術が必要になるなど、非常に深刻な疾患であるにも関わらず、その希少性から治療法確立に関する治療ガイドラインも未だ作成されていない。希少疾患の治療法確立のためには、全国各地に散在する患者データを収集・分析することが重要である。患者データの収集方法として最も一般的なのは、医師主導による診療情報の収集であるが、診療情報のみならず、患者が日常生活の中で感じている症状などを収集・分析することで、RPという疾患の全体像の詳細を把握できることが期待される。本研究では、こうした患者自身によるレジストリの構築、登録項目、などを他の対象疾患の患者会とともに検討し、実際にレジストリの運用開始に向けて、登録促進のための広報活動を実施したので報告する。

A 本疾患について

再発性多発軟骨炎(RP: Relapsing Polychondritis)は、耳介、鼻、気道軟骨をはじめ、全身の軟骨に再発性の炎症を繰り返す、原因不明の、比較的まれな自己免疫疾患である。

RPは、気道軟骨や気管支軟骨に炎症が起きると、呼吸困難に陥り、気管切開術やステント留置手術が必要になるなど、非常に深刻な疾患であるにも関わらず、その希少性から治療法確立に関する治療ガイドラインも未だ作成されていない。そのため診断までに時間を要することも少なくなく、重症化すれば生命予後に関わるため、早期診断・治療が望ましく、治療法確立のための第一歩となる疾患像の把握は急務であると考える。

RPは、全身の軟骨に炎症を起こすことから、発現する症状は多岐にわたる。代表的な症状は、耳介・鼻・関節の炎症であるが、生命予後や患者のQOLに大きく影響を及ぼす要因となる気道病変（咽頭・気管・気管支軟骨の炎症）についても、全経過において約半数に出現しており、重症化した際、また重症化しないための治療法確立が求められている。

再発性多発軟骨炎の《疫学》

1) 患者数

米国の疫学調査: 人口100万人あたり3.5人



我が国の症例数は、400～500症例前後と推定

平成21年度難治性疾患克服研究事業: 研究奨励分野
(RP研究班(鈴木登班長)調査)

239例の報告

2) 生存率

1986年報告～10年生存率55%

1998年報告～8年生存率94%

我が国疫学調査～90%以上の生存率



再発性多発軟骨炎《症状》

▶ 全身の軟骨・軟骨組織に炎症を起こす
自己免疫疾患

症状	全経過	症状	全経過
耳介軟骨	82.9%	関節	70.4%
鼻軟骨	61.4%	眼症状	54.0%
咽頭・気管・気管支	48.3%	聴覚症状	32.7%
胸郭	25.2%	皮膚	24.4%
前庭障害	17.4%	全身性血管炎	14.4%
骨筋異形成症候群	11.0%	心臓弁膜症	10.3%
動脈瘤	5.1%		

症状の中でも気道病変は致死的で、
日常生活に大きな支障が出ます



米国の疫学調査から推定される本邦のRP患者数は400～500人とされており、比較的稀な疾患といえる。また、平成21年度に行われた本邦での疫学調査では、国内239例の症例が報告された。

希少性によるRPの課題

- ◆症例データが少なく、診断及び治療が遅れ重症化することも少なくない
- ◆継続した研究がなされていないため、治療ガイドラインが確立されてなく、医師の経験によって治療法が異なる
- ◆活動性の評価が困難なため、患者の主張が受け入れられず、患者と医師との関係悪化や重症化することも



希少疾患に共通の課題でもあるが、症例数が少ないとから治療研究が進まず、治療ガイドラインの整備もされていないことが多い。RPも同様であり、診断の遅れから重症化を招く恐れがある。また、患者は全国に点在しており、情報の集約が難しく、研究が進みにくい要因の一つになっていると思われる。

また、診断後も、疾患の活動性の評価が難しいために、患者の主訴と主治医が重視する症状とが必ずしも一致しない場合もあり、患者側が把握しているRPの症状に関する情報も、臨床現場で反映されにくいのが現状である。

B 本疾患における患者レジストリ構築への研究協力

本研究における患者主体のレジストリ構築では、RP患者の抱える不安を解消するための新たな試みとして、患者が自身の気づきを積極的に記録することで、疾患に関する情報の集約につながるものと考えた。そこで、当患者会では、以下の点について期待し、研究協力を行った。

レジストリへの期待

- ①端末の種類に関係なく、患者の大半が登録
- ②患者と医師とがつながる安心感
- ③同病患者同士がつながる連帯感
- ④研究協力への喜び



患者主体のレジストリでは、研究に資する疾患の情報を患者が主体的に登録、蓄積していくことが重要である。RP研究の促進を実現するためにも、多くの患者が参加することが必要であり、PCに限らず、さまざまな媒体からアクセスしやすいレジストリの構築に期待する。

そして、継続的に情報登録を行うための動機づけとして、自分の疾患情報だけでなく、同病の患者の経験や情報が閲覧できる

ような仕組みの構築についても他の患者会とともに検討した。

また、患者は、日常生活の中で感じながらも、通常の診療では医師に伝えきれない疾患に関する情報を持っている。このような情報をレジストリに登録することにより、情報が集約され、研究の促進につながる、という動機づけができるようなレジストリが構築されること、そして、患者の積極的な研究参加への意識が高まり、研究促進への一助となることも期待している。

患者レジストリの構築・運用開始に向けて、当患者会では、次のような取り組みを行った。

患者レジストリ:HORPの取り組み

- ①総会に分担者を招き講演
- ②会報・HP・MLでお知らせ
- ③リウマチ学会総会、呼吸器学会総会で、医師・研究者へ広報
- ④運用開始後、フィードバックのヒアリング実施

本研究で構築する患者主体のレジストリとは、患者が自身の情報を登録するという、これまでにない取り組みであることから、当患者会では、登録主体である、患者への広報活動、レジストリへの動機づけが重要であると考えた。そのための取り組みとして、患者会総会に研究分担者を招いてのレジストリに関する講演、また、会報や患者会HP、メーリングリストなどの媒体を用いた広報を行った。運用開始後は、使用者の意見をフィードバックすべく、患者会独自に聞き取りを行うなどして、フォローアップを行っている。

その他にも、より多くの患者に参加を促すため、RPの診療を行っている医師への広報として、リウマチ学会総会や呼吸器学会などのPR活動も行った。

C 患者主体のレジストリの研究協力の成果

本研究班では、当疾患の他に3つの疾患が対象疾患とされており、レジストリ構築を進めるにあたっては、当該疾患の患者会関係者との会議を重ねてきた。領域の異なる疾患ということもあり、通常の患者会活動では交流する機会のない疾患患者会との意見交換は、患者会運営に関する課題も共有をすることができた。

また、希少疾患の研究は、限られた研究者によって行われ、患者はその検体提供による協力者でしかなかったが、研究の対象とはなりえないと考えていた日常の慢性的

な症状・主訴が治療研究に資するものとの考えに至り、希少疾患治療研究が遠い存在ではなく、自身の足元に存在することに多くの患者が気づくことが出来たと考える。

JPA研究班で学んだこと

- ①各疾患患者会との議論を通して、患者会の課題を共有出来た
- ②患者自身が疾患の未来を拓く事が出来ると実感
- ③医療研究が遠い存在ではなく自身の足元から始まり、自分が研究の主体であると実感



D 今後について

これまで、疾患に関する情報が集約されることのなかったRPにとって、患者レジストリという仕組みが構築されたことは非常に有意義で、患者会の期待も大きい。これは、患者数が少なく、疾患の全体像が分かりにくいうからこそそのニーズであるが、一方で、患者数が少ないからこそ、患者の掘り起しが難しい、という課題もまた存在する。

患者会を中心とした広報活動はもちろん、RPを診療する医師にも情報提供することによって、より価値の高いレジストリになることを期待する。

同時に、レジストリへの最初のゲートを広げる、つまり、入力のための媒体ができるだけ多くし、アクセスがよくなるための工夫、ならびに、患者が継続して入力したいと思うような機能についてもさらなる検討の必要性があるのではないかと考える。

また、多くの患者にとって、レジストリの実体、その利活用についての理解は十分ではないことが多い。継続的なデータ入力・データの蓄積を促進するためには、研究者や患者会が中心となり、その意義について、より具体的な情報提供を行うことも有益ではないかと考える。

本研究班では、「患者主体のレジストリ」の実現に向け、従来、それぞれの領域を超えることのなかった医師・研究者・患者が一体となって研究に取り組むこととなった。患者レジストリの構築が、これまで受身の姿勢で研究協力をを行うことの多かった患者の、研究に対する主体的な参加への意識づけとなり、研究の促進につながることを期待する。

(倫理面への配慮)

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針(個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関

係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など)および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意(Dynamic Consent)と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした(動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である)。

E 平成25年度研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

F 知的所有権の出願・取得状況

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書

遠位型ミオパチーにおける患者レジストリ J-RARE.net に関する検討

研究協力者：織田友理子（NPO 法人 PADM 遠位型ミオパチー患者会）

研究要旨

患者主体によるレジストリ構築は、患者の意見を取り入れ患者が主体となり進めた新しい試みであり、その意義及び期待される効果は大きく、今後の希少疾患の治療薬開発においては必要不可欠なものとなる。希少疾患である遠位型ミオパチーは進行性の疾患で治療法や治療薬が一切存在しない。遠位型ミオパチーのうちの GNE ミオパチーには対象となるレジストリが複数ある中、いかにして各レジストリが特徴を生かしつつ他のレジストリとの連携を結ぶか、いかにして資金面でのシステムの継続性を確保するかが今後の課題と言える。

A 本疾患について

遠位型ミオパチー (Distal Myopathy: DM) は、通常の筋疾患が近位筋有意に進行・分布するのに対して、遠位筋有意（相対的に障害の程度が強い）に進行・分布する筋疾患の総称である。従って、確立した疾患概念ではなく、いくつかの代表的疾患を含む、遠位優位の分布を示しうるミオパチー・筋ジストロフィーを包括する概念になる。希少疾患の集合と考えられるので、患者数は多くないと予想される。人種によって好発疾患が異なっていて、本邦では GNE ミオパチー（縫どり空胞を伴う遠位型ミオパチー）、三好ミオパチーなどの患者数が多い。疫学調査は行われていないが、GNE ミオパチーは 300～400 人程度と考えられており、三好ミオパチーもほぼ同程度と推察される。症状の進行は遠位型ミオパチーの原因となる遺伝子変異によって異なっていて、通常は成人発症・生命予後は良好だが、一部のミオパチーでは嚥下障害や呼吸障害を合併して死に至ることもある。

関連情報

●専門外来など

○国立精神・神経医療研究センター病院
筋疾患センター
http://www.ncnp.go.jp/hospital/disease/center_02.html

●患者会・患者支援団体

○遠位型ミオパチー患者会（PADM）
<http://enigata.com/>

●厚労省研究班

○遠位型ミオパチー（平成 22 年度）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/704>

●参考資料

○Distal myopathy – Orphanet
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=35

28

○Distal Myopathy – NORD
<http://www.rarediseases.org/rare-diseases-e-information/rare-diseases/byID/1180/viewAbstract>
(執筆：国立精神・神経医療研究センター 神経内科森まどか医師)

B. 治療法開発

このうちの GNE ミオパチー（縫どり空胞を伴う遠位型ミオパチー/DMRV/HIBM）については、国立精神・神経医療研究センター(National Center of Neurology and Psychiatry 以下、「NCNP」とする。)の西野一三医師グループにより、マウス実験において N-アセチルノイタミン酸等が有効であることが証明された。(Nature Medicine , June 2009) しかし、超希少疾病であるため簡単には製薬企業は見つからなかった。そこで、主に患者会関係者が製薬企業を回り、その結果日本のベンチャー企業が製薬に名乗りを上げた。2010 年 11 月から 2011 年 6 月、東北大学にて医師主導により第 I 相治験を実施。その結果を受け米国において第 I 相治験が開始、現在第 II 相実施中。そして、日本においても米国と同形状の薬剤による追加第 I 相追加試験が 2013 年 10 月東北大学にて開始された。

C. PADM 遠位型ミオパチー患者会

遠位型ミオパチー患者会（Patients Association for Distal Myopathies 以下、「PADM」とする。）は 2008 年 4 月に発足。正会員(患者)は 38 名から活動を開始し、2014 年 1 月末現在、正会員 135 名である。発足当初より現在まで役員/理事は患者である当事者、学術顧問や相談役等は多彩な専門家により構成される。

D. PADM 活動内容

(1)患者交流

超希少疾病である遠位型ミオパチーは日常生活の中では同病者と語らいの場を持つことは難しい。交流会の場で日頃の悩みを共有し、改善する機会を定期的に開催している。

(2)陳情・要請活動

発足当初 2008 年 4 月より全国で署名活動を開始。署名では以下の項目を求めている。①「遠位型ミオパチー」の研究費増額による更なる研究推進 ②稀少疾病の新薬開発を促進・支援する新たな制度確立 ③「遠位型ミオパチー」の難病指定及び特定疾患の認定

要望書とともに集めた署名は平均年 1 度のペースで厚生労働省の大蔵・副大臣・政務官に提出している。署名数は 2014 年 1 月末現在で累計 201 万筆を超えた。

さらに、PADM は自分たちの病気に限らず、超希少疾患における創薬のモデルケースとなることを目標としている。たとえ患者数が少くとも患者の手元に一日でも早く薬が届くことを願い、全国の地方議会から、「特に患者数が少ない希少疾病用医薬品（ウルトラオーファンドラッグ：対象患者数が 1000 人未満に対する治療薬）開発促進のための法整備等を求める意見書の提出」に取り組んでいる。その意見書は 2013 年 11 月末現在 84 の地方議会で採択されるに至り、現在も継続中である。

(3)研究推進

本 JPA 研究班のみならず橋本班とも研究協力した。また、治験推進を積極的に進めた。特にクラウドファンディング等を活用し、2013 年 10 月開始された東北大学における第 I 相追加試験からは参加する被験者・同行者の交通費を負担できることとなった。

(4)理解促進

希少疾病の創薬が抱える現状を、医師・研究者・学者・行政・企業・議員等多岐に渡る関係者を招き、過去 6 度のシンポジウムを開催するなど、社会における遠位型ミオパチーの認知度向上と希少疾病的創薬に向けた情報発信を積極的に取り組んでいる。

(5)海外連携

2008 年にはアメリカ患者会が来日し、京都・大阪にて交流会を開催した。2010 年には熊本にて、世界の DMRV/HIBM 研究者と交流会を開催。また 2013 年 9 月には、JPA 研究班研究協力者の西村由希子氏に同行して頂き、米国 NIH を訪問。

HIBM 研究グループ、ORDR 部門を訪問し、ディスカッションをした。さらにはサンフランシスコにて、世界の GNE ミオパチー研究者が集結する Closed のミーティングに患者団体代表として参加。今後も希少疾病だからこそ重要視されるであろう世界連携は続くと考える。

E. 研究目的

本研究は、患者主体によるレジストリ構築の意義・期待される成果が何かをテーマに研究をしてきた。

F. 研究方法

専門医による医師との会議を行い、調査項目内容を検討した。また、平均月 2 回の skype を利用して、研究協力者となっている患者団体 4 疾患が参加し、テーマに基づいた議論を行うかたちで実施してきた。

G. 研究結果—期待される効果

(1)治験実施に向けて

難病の多くは希少疾患であり、専門とする研究者も少ない。そんな中でも研究は世界中で行われており、稀ではあるもののシーズとなりうる研究成果が見い出されることもある。その時に問題となるのが、治験薬の有効性を示すためのバイオマーカーの選定である。特に問題となるのが進行性の疾患であり、治験薬の投与によって治療効果があるかどうかを判断する上で自然歴は欠かせないものと言える。よって、自然歴の蓄積は治療薬開発にとって大前提と言つてもいいほど重要と言える。

GNE ミオパチーは治験実施段階に入った際、一番の課題はバイオマーカーの選定が非常に困難であることが挙げられる。病態として緩やかに進行する病気であることが一番の原因ではあるが、病気の発症から現在に至るまでの自然歴が蓄積されていないことも原因であると考える。治療法がなく、治療薬も存在しない患者にとって、積極的な通院を年々遠ざけてしまいがちである。福祉制度の申請のためやむなく病院へ行くというのがほとんどであろう。治験段階になって、どのように進行していくかを患者の記憶を頼りにするのではなく、治験開始以前から患者レジストリにデータを蓄積しておく必要がある。

(2)患者の声（PRO）の蓄積

次に、期待される成果としては、疾患概念の確立、患者の治療法開発への寄与である。

難病の多くは、その病態の解明がなされていない疾患がほとんどである。病態を解明していくうえで絶対に必要なのが、患者の声（以下、「PRO」とする。）を集積であり、まさにこれは本研究のレジストリである。

PRO を集積していくことは、今まで埋も

れていた患者の声を拾い上げ、各疾患の正確な病態を把握するために有効だと考える。例えば GNE ミオパチーは長年、心肺機能は衰えないとされてきたが、人工呼吸器が必要とする PADM 正会員が数名見られたことから、GNE ミオパチーにおいても呼吸機能が衰え肺活量が減少するのではないかとの推測が生まれた。その後、NCNP の森まどか医師により病気の進行が深刻な一定程度の患者には呼吸機能の衰えが起りうることが確認された。このことは、患者が生活をしていく中で知っておくべき、注意喚起に重要な項目である。まさに、今まで埋もれていた重要な病態を、PRO が集まるこことによって疾患概念を深めるきっかけになった一つのケースと言える。

病院の診察でも問診が行われているが、患者の記憶に頼っている点でその正確性に問題を孕んでおり、患者自らが日々の出来事を記録していくレジストリはその正確性は相対的に信頼できると言えよう。病院では主に客観的データの蓄積を重視しており、短時間の診察で PRO を集積するには限界がある。病院に集積された客観的データを正確に理解する上ではやはり PRO との比較検討も非常に重要であり、本研究によつてより多くのレジストリが集積されることが望ましい。

(3)その他

今まで患者は治療法開発をひたすら待つてはいたものの、患者にはそのために何もできることはないと考えていた。しかし、本研究はまさに患者にしかできない治療法開発への貢献である。患者自身が自分の疾患と正面から向き合い、データ蓄積こそが医学の発展へ寄与し治療に結びつけるきっかけになると知ることができる。これは患者にとって病気と闘う中で一つの大きな生きがいともいえることであり、そういう意味でも本研究は非常に重要と言える

H. 考察

(1)他レジストリとの連携

これまで述べてきたように、本研究は重要な役割をもっているのは確かであるが、問題は継続性、経済性、治験に資するエビデンス集約となりえるかどうかという点が問題である。

GNE ミオパチーは、医師が主導となった患者登録システム Remudy がある。この事業は厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費 23-4 「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」、障害者対策総合研究事業「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの治療効果最大化のための研究」等の研究費により運営されている。Remudy の GNE ミオパチー患者登録者数は 2014 年 1 月末現在 148 名。[\(http://www.remudy.jp/dmr/\)](http://www.remudy.jp/dmr/)

上記に加えて PADM は厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関する研究班」橋本操班にも参加している。

このような状況により、PADM 内レジストリ乱立は不要な混乱を招く恐れがあるとし、積極的な PR には理解を得ることができなかった。しかし、その状況は徐々に改善しつつある。

それぞれのレジストリが持つ特質が異なり、幅広い情報が集まる点では利点があるが、体の自由がきかない患者にとってすべてのレジストリに参加することは困難であり、一つの疾患について複数の患者レジストリが存在することは、データ収集に最適だとは考えにくい。特に患者数が少なくなればなるほど患者レジストリの乱立は、データの分散を招きそもそも患者レジストリを実行する意味が薄れるおそれも否定できない。

現在、他のレジストリとの連携を模索されているが、当レジストリの特質性、またはいずれ他のレジストリとの統合等の場合による整合性等、まだまだ議論の余地があると感じる。

(2)モチベーションの維持

また、いかにして登録患者が継続してデータを蓄積するモチベーションを維持できるか、また、維持できるように運用側が担保できるかが重要な鍵となる。

患者は日々病状が変化し、進行する疾患においては特にその継続性が困難になる。

いかに当該患者レジストリが有用であるかを登録者へわかりやすく提示すべきである。

患者自身が研究へダイレクトに貢献できるイメージが明確となり透明性が確保できれば、苦労もいとわない患者は多いはずである。逆に患者もシビアであるため、時間労力を使い登録するレジストリが、研究に役立てるシステムであるかどうかの評価は手厳しい。

しかし一方で実績の浅いレジストリにそこまでの価値を求めるのは運営開始段階では酷であるかもしれない。それは実績を積み重ねてこそ説得力が増すからだ。どのようなレジストリが新薬開発へ有用なデータとなりうるかを常に求め探し問い合わせ続けるべきである。

(3)継続性の前提

最低限必要なこととして、安定的な運営環境を確立することである。運営主体が財源的に安定していれば、信頼性が担保されることへも繋がると考える。患者は多少項目が多くとも入力し、継続して利用しようとするものである。如何に財源を担保できるかを示せないうちは、せっかく入力してもいつか運用がストップし無駄になってし

まうのではないかという不安が付きまとふ。本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する以上、安心して患者がデータを提供できる環境を整備しなければならない。

決して少なくはない運営費を厚労科研費で半永久的に貽えるとは一般人にとっても想像に難い。どう安定的に恒久的なシステムとして成り立つか、運営側に非常に悩ましい問題では有るが、その問題を解決することこそが登録者へのモチベーションアップとインセンティブにつながると考える。

I. 結論および今後の展望

本研究の画期的な点は、患者が主体となり治療薬開発に貢献しようと目指す点にある。希少疾患の治療薬開発にとって今後PROを集結し、研究に反映させるということは必要不可欠であるとの点では疑いの余地はない。

また、医療の現場にあらゆる波及効果があると考える。

これまで医療においては、血液検査やレントゲン等、患者の体に起きていることを数値化、ないし可視化して客観的側面が最重視されてきたのではなかろうか。これは決して間違いではなく、医療技術の発展とともにその精度も増し、診断・治療においてますます重視されるものである。

一方で、痛みや辛さといった患者の病気に対する主観的側面はあまり重視されず、むしろ軽視されてきたと言っても過言ではない。その主な要因は、医療は客観的であるべきとの大前提と、その背景にある病気のことは医師らの方が患者より詳しく、患者は何もわかつていないという先入観である。

しかし、希少疾病においては医師らにもわからないことが多い、先にも述べたように患者の日々の生活状況から初めてわかることが多くあるはずである。研究が進んでいない希少疾病においては、PROを軸に治療法開発を行っていく可能性も十分にありえることであり、そういう意味において、本研究が行っている患者主体のレジストリ

の構築がいかに重要かをうかがい知れる。

治験においても同じことが言えると考える。これまで有効性の判断は客観的指標を重視し、患者の主観的指標はあまり用いられてこなかった。確かに主観は患者によってバラバラで、それを有効性の判断において評価指標とすることは困難な面があるが、客観的指標を補足する上で活用することは十分に可能である。そもそも本来、効いているかどうかは被験者が一番わかりやすいはずで、治験薬を服用している患者の声を一切排除するというのもおかしな話である。

以上のように、本研究は医療における患者軽視とも言える現状を変えていくうえでも効果が期待できるものと言え、さらなる医療の発展を図る上で、医療従事者・行政・患者が一体となる大きな役割を有しているはずである。

日本の患者団体は、多額の研究費を捻出して研究を促進させるという面では米国やEU諸国と比べると財政面で弱く、患者会が抱える重大な問題といえる。患者レジストリの構築及び継続には多額の運用費が必要であり、この問題は最大にして最も克服が困難ともいえる。

この点については今後も更に、如何にして乗り越えていく方策を多方面における関係者が知恵を絞りだし集約し問題解決に向けて挑戦していくかなければならない。

J 平成25年度研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

K 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担)研究報告書**

患者レジストリにて想定される患者記述文章の解析可能性に関する研究

研究協力者：荒牧英治（京都大学学際融合教育研究推進センター 特定准教授）

研究分担者：森田瑞樹（東京大学大学院情報理工学系研究科）

研究要旨

患者レジストリへのデータ登録を患者自身が行なった場合、ラボデータのような数値情報だけでなく、自然文での記述が想定される。しかし、医学教育を受けていない患者の記述した自然文がどのようなものになるか、不明な点も多い。そこで、本研究では、患者の記述する自然文として、Web上の闘病記を扱い、それらにどの程度、医学的に標準的な用語を用いているかを調査した。調査結果、一定の割合で医学用語が使用されていることが認められた。また、医学用語も用いられないケースについて一定の傾向があることも判明した。

A 研究目的

近年、新たな試みとして、患者が自ら発する文章から臨床情報を抽出する試みが注目を集めはじめている。患者の記述する文章はブログ、ソーシャルメディアからメールまで膨大な種類と量があり、医療者の文章量を遥かに凌駕する。これらの医学的な応用を試みた研究としては、検索クエリ[Ginsberg09] やソーシャルメディア上の発言[Aramaki11] を材料に感染症の流行を推定する研究や、ソーシャルネットワーキングサービス(SNS)として疾患情報を

共有／収集するPatientLikeMeなどがある。これらは、患者自身の力で治療をサポートする Self-Management の一種とも考えられ、今後ますます発展すると予想される[Ellis 13]。これら患者テキストを用いたサービスの利点は 2 点ある。

(1) 量の膨大さ：患者自身がデータを記述するため膨大なデータ量が得られる。

(2) 質的な新しさ：従来、看護記録に記録されるにとどまっていた精神面や QOL に関する記述が豊富に得られる。

これらの性質は、大規模な調査が困難な難病や、対応の迅速性が求められる感染症などと相性がよく、今後の応用が期待されている。その一方で、医学的な専門知識のない患者が記述するため信頼性の問題がある。例えば、何による痛みか勘違いして記述することや薬を飲み忘れていたのを隠して飲んだように記述することも考えられる（信頼性の問題）。さらに、問題となるのは、いくら正確に記述したとしても、医学的な用語との乖離が大きく、医学的な利用が困難な場合がある（用語の差異の問題）。例えば、「指先がピリピリ痺れています」という記述は、副作用報告としては「末梢神経障害」と言い換えて集計する必要がある。

ここで前者の信頼性の問題は真の症状との対比調査が必要となりその実態調査は困難であるが、後者の用語の差異の問題は患

化学療法、始まりました

2011年2月25日

ついに抗癌剤が2月20日に投与されました。

本当は15日に始める予定だったのですが、投与前の血液検査で白血球の数値が低かったため、延期となっていたのです。

後日の血液検査では問題なかったため、20日スタートです。

お薬の名前は「タキソール」というもの。

そして心配していた副作用が、やはり出ています。

まず発熱、38度近く出ました。

あとは関節痛や筋肉痛があり、とにかく全身倦怠感。

だいたい予想していた症状が出た感じです。

それから昨日あたりから、指先がピリピリ痺れています。

びっくりして看護師さんに聞いてみると、これも副作用のひとつだそうです。

いろいろあるんですね…。

何だか憂うつですが、頑張って耐えようと思います。

図 1 : 闘病記の例

者文章を大量に収集することで検討が可能である。そこで、闘病記を材料に、患者が用いる言葉はどのように医学用語から逸脱するのかを調査した。

B 研究方法

闘病記の抽出方法

日本人の死因の主要な疾病から、闘病が長く続き闘病記が得られやすい癌、認知症、鬱を対象とした。ここで先の闘病記の検索サイトにて検索を行い、上位に表示されたものから無作為に収集した。この結果、計 167 の闘病記が得られた。

次に、各闘病記から、罹患時から 5 記事を無作為に抽出した。ただし、多テーマの

闇病記については、疾病と無関係な記事は除いた。この結果、835 記事(=167*5)、24,715 文が得られた。

用語の抽出方法

抽出した文に対して 2 名の医療従事者（検査技師と治験レポート集計者）が人手でこれを精査し、患者の症状が読み取れる箇所についてマークアップ（以降、アノテーションと呼ぶ）を行った。アノテーションは 2 名が分担して（重複なく）行なった。アノテーションの例を図 1 に太字で示す。太字となっている部分について、さらに、副作用報告レポートとしてどのような用語が適切か、MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) での分類を行った。この結果、8943 表現がアノテーション／分類された。

次に、これらの用語の二次利用の容易さという観点から以下の 4 つのカテゴリに分類した。

- (1) **基本医学用語**: 副作用レポートで用いられる Med-DRA/J の基本語がそのまま用いられる場合。
- (2) **標準医学用語**: 基本語とは異なるものの MedDRA/J に収載されている用語が用いられる場合。
- (3) **非標準医学用語**: 基本医学用語や標準医学用語以外の用語が用いられる場合。
- (4) **症状文**: 名詞として表現されず、句や文として症状が表現される場合例えば「食欲不振」が「少ししか食べられない感じです」と表現される場合。

C 研究結果

結果を表 2 に示す。基本医学用語の割合は 39.7%，標準医学用語においては、19.6% であった。非標準医学用語の割合は 40% 以上であった。

D 考察

これらが医学用語から逸脱する理由は以下のように考えられる。

- (1) **難解であるケース**: 難解な語は闇病記に記述されない。例えば、「悪性新生物」は闇病記では、「ガン」のようにカタカナ表記される。基本語「疼痛」「恶心」なども同様のケースである。
- (2) **羞恥心を喚起するケース**: 羞恥心を喚起し、ネットで公開する文章に記述するのがはばかられる場合は、言い換えが行われる。例えば、「下痢」は「下り気味」「ピー」などと柔らかい表現に変換されている。また、「嘔吐」は「リバース」などと言い換えられている。
- (3) **擬態語／擬音語などで表現するケース**: 「感覺鈍麻」は「ビリビリ」や「ピリピリ」など擬態語で表現されている。また、「倦怠感」は「ダルさ」と表現されている。

表 2 : 結果

分類	闇病記
症状句・文リソース	9.0% (=2247 文/24715 文)
基本医学用語	39.7% (=1299 語/3269 語)
標準医学用語	19.6% (=643 語/3269 語)
非標準医学用語	40.6% (=1327 語/3269 語)

E 結論および今後の展望

今後、闇病記を扱う際には、これらの変換辞書が必要となるであろう。

最後に、用語の種類（異なり／タイプ）は闇病記 773 種類であり、決して多くはない。

F 平成 25 年度研究発表

1. 論文発表

荒牧 英治, 増川 佐知子, 宮部 真衣, 森田 瑞樹: 患者と医師が使う言葉の違い～闇病記の医学的な応用に向けて～, 人工知能学会特集号, 2013.

2. 学会発表

なし

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書

J-RARE.net の今後の運営についての検討

研究分担者 : 荻島創一 (NPO 知的財産研究推進機構, 東北大学東北メガバンク・メガバンク機構)
西村邦裕 (NPO 知的財産研究推進機構, 東京大学大学院情報理工学系研究科)
森田瑞樹 (東京大学大学院情報理工学系研究科)

研究要旨

本研究課題により、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用した。患者レジストリは長く運用することで、難病研究支援の意義をもつものである。そこで、J-RARE.net の今後の運営について検討した。

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の継続的な運用のための体制および中長期的な展望について検討した。また、そもそも患者が J-RARE.net に継続して患者日常情報等の情報を提供がなされるように、難病研究支援のために利活用するのみならず、患者にとって意義のある利活用について検討し、今後の改善点について検討した。

J-RARE.net の継続的な運用のための体制として、運営委員会、運営事務局、患者団体、倫理審査委員会、外部評価委員会、情報分譲審査委員会からなる体制とした。運営のための費用について概算し、その財源についても検討した。中長期的な展望として、4 疾患から対象疾患を拡大し、そのうえで、平成 27 年度から運用開始が予定されている、国の難病患者データベースとの連携を目指す。また、J-RARE.net に継続して患者日常情報等の情報を提供がなされるように、患者にとって意義のある利活用について検討し、機能の拡充を検討した。

A 研究目的

本研究課題により、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用した。患者レジストリは長く運用することで、難病研究支援の意義をもつものである。そこで、J-RARE.net の今後の運営について検討した。

B 研究方法

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の継続的な運用のための体制および中長期的な展望について検討した。また、そもそも患者が J-RARE.net に継続して患者日常情報等の情報を提供がなされるように、難病研究支援のために利活用するのみならず、患者にとって意義のある利活用について検討し、今後の改善点について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針(個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情

報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など)および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意 (Dynamic Consent) と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした(動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である)。

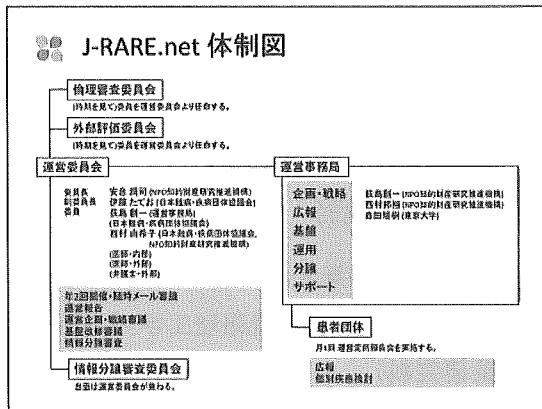
C 研究結果

1 J-RARE.net の継続的な運用のための体制

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net の継続的な運用のための体制は下図の通りとした。

運営委員会

J-RARE.net の運営委員会。年2回開催し、随時メール審議をする。運営事務局からの運営報告を受けて、運営企画・戦略審議をし、運営事務局からの 基盤整備・改修についての審議、外部機関への情報分譲の審査を実施する。



運営事務局

J-RARE.net の運営事務局。企画・戦略立案、広報、基盤整備・改修、運用、分譲、サポート等の運営を実施する。患者団体と月1回の運営定例報告会を実施して、運営する。

患者団体

J-RARE.net の対象疾患の患者団体として、運営事務局と月1回の運営定例報告会を実施する。患者団体の患者等への広報、個別疾患検討を実施する。

倫理審查委員會

J-RARE.net における倫理的、法的、社会的問題(Ethical, Legal, Social Issues)について検討する委員会。(時期を見て)委員を運営委員会より任命する。

外部評価委員会

J-RARE.net の運営について外部評価する委員会。(時期を見て)委員を運営委員会より任命する。

情報分譲審査委員会

情報分譲審査委員会
外部機関への情報分譲の審査を実施する。
当面は運営委員会が兼ねる。

運営のための費用についても概算し、その財源についても検討した。

2 中長期的展望

中長期的な展望として、現在、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用しているが、対象疾患を拡大する。

連携しているが、対象疾患を拡大する。
そのうえで、平成27年度から運用開始が予定されている、国の難病患者データベースとの連携を目指す。J-RARE.netは患者日常生活情報を収集しており、一方、国の難病患者データベースは、医師とくに難病指定医が収集した臨床情報を収集する。したがって、相補的なものとなりえる。J-RARE.netは患者主導型の患者レジストリとして日本においては唯一個人情報をもつ患者レジストリであるため、原理的には、国の難病患者データベースとの名寄せによる連携が唯

一可能な患者レジストリである。中長期的には、国の難病患者データベースとの連携を目指す。

3 患者による継続した患者日常情報等の情報提供

そもそも患者が J-RARE.net に継続して患者日常情報等の情報を提供がなされるよう、患者にとって意義のある利活用について検討した。本検討内容は、4 患者団体による検討を参照されたい。この検討に基づき機能の拡充を検討しており、たとえば、患者間での情報の共有のため、掲示板等の新たな機能について検討した。

D 考察

J-RARE.net の今後の運営についての検討するにあたって、他の患者レジストリとの連携についても検討が必要である。本検討内容については、患者レジストリ間の連携についての研究報告の、患者レジストリ間の連携のあり方の検討を参照されたい。

E 結論および今後の展望

患者レジストリは長く運用することで、難病研究支援の意義をもつものであり、J-RARE.net の継続的な運用のための体制として、運営委員会、運営事務局、患者団体、倫理審査委員会、外部評価委員会、情報分譲審査委員会からなる体制とした。中長期的な展望として、4疾患から対象疾患を拡大し、そのうえで、平成27年度から運用開始が予定されている、国の難病患者データベースとの連携を目指す。また、J-RARE.net に継続して患者日常情報等の情報を提供がなされるよう、患者にとって意義のある利活用について検討し、機能の拡充を検討した。

F 平成 25 年度研究登表

論文發表

1. 森田瑞樹, 荒牧英治. マイノリティのための情報処理 -難病支援を題材に-. 情報処理, 54, 834-840 (2013)
 2. 荒牧英治, 増川佐知子, 宮部真衣, 森田瑞樹. 患者と医師が使う言葉の違い 一闘病記の医学的な応用に向けて-. 人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)
 3. 森田瑞樹. 患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント. 情報管理, 印刷中

3 学会登事

2. 子云先表

 1. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会(2013年10月30日, 東京).
 2. 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会(2013年12月6日, 東京).

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書

患者レジストリの連携のあり方についての検討

研究分担者：荻島創一（NPO 知的財産研究推進機構、東北大学東北メガバンク・メガバンク機構）

西村邦裕（NPO 知的財産研究推進機構、東京大学大学院情報理工学系研究科）

森田瑞樹（東京大学大学院情報理工学系研究科）

研究要旨

本研究課題により、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用した。希少・難治性疾患では患者数が少ないとから、これらの患者レジストリ間で連携することは非常に重要となる。そこで、患者レジストリの連携のあり方について検討した。

患者レジストリは本研究課題で構築した患者主導の患者レジストリ J-RARE.net 以外に国内に35程度、国外では欧州に588の患者レジストリがあり、国外では患者レジストリの連携が進んでいることがわかった。国外での患者レジストリの連携においては、共通データ項目(CDEs)によるデータ連携が検討されている。米国においては個人情報を含んだORDRの75の共通データ項目(CDEs)と、個人情報を含まないGRDRの49の共通データ項目(CDEs)がある。個人情報を含んだ共通データ項目での連携は、個別の患者レジストリにおいて患者に対するプライバシー保護の責任があることからむずかしい。そこで、わが国において患者レジストリの連携を実現するには米国NIHのGRDRのような、日本版GRDRが国内の患者レジストリの連携のあり方として適切であると考えた。

A 研究目的

本研究課題により、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用した。患者レジストリは本研究課題で構築した患者主導の患者レジストリ J-RARE.net 以外に国内に35程度、国外では欧州に588の患者レジストリがある。希少・難治性疾患では患者数が少ないとから、これらの患者レジストリ間で連携することは非常に重要となる。そこで、患者レジストリの連携のあり方について検討した。

B 研究方法

患者レジストリの連携のあり方について検討するにあたり、国内外の患者レジストリの状況について調査した。そのうえで、国外での患者レジストリ間の連携の動きについて調査し、国内における患者レジストリの連携のあり方について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究での患者レジストリでは、難病患者の非常に機微性の高い情報を収集・蓄積する。そのため、収集にあたっては、関連法規・指針(個人情報の保護に関する法律、疫学研究に関する倫理指針、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン、個人情

報の保護に関する法律についての経済産業分野を対象とするガイドライン、など)および「医療等分野における情報の利活用と保護のための環境整備のあり方に関する報告書」を参考にし、分担研究者でもある法律系研究者らとともに内規を作成した。

なお、本研究班の患者レジストリへの登録は患者の自由意志に基づいている。登録にあたっては、包括同意と個別同意を組み合わせた動的同意(Dynamic Consent)と呼ばれる方法によってインフォームドコンセントを得るようにした(動的同意とは、登録の際に情報取得と利用について説明し、さらに実際に登録情報を利用する際にあらためて説明を行う手法である)。

C 研究結果

1 国内外の患者レジストリの状況

国内では35程度、国外では2013年のOrphanet Report Series の Rare Disease collection “Disease Registries in Europe”によると欧州に588の患者レジストリがあることがわかった。欧州の588の患者レジストリのうち、43は国際患者レジストリであり、このことからわかるように患者レジストリ間の連携が進んでいる。

そもそも患者レジストリの連携のまえに、希少・難治性疾患の患者団体間の連携が進んでいる。米国希少疾病協議会(NORD)と欧州希少疾患協議会(EURORDIS)、加国希少疾病協議会(CORD)の連携がなされている。そうしたなか、日本難病・疾病団体協議会

(JPA)も米国希少疾病協議会(NORD)と、2013年1月8日に、患者の生活改善に関する活動に関する連携覚書(MOU)に署名した、また、欧州希少疾患協議会(EURODIS)と、2013年に5月26日に、国際医療重点分野における希少疾患領域の発展に向けた日欧患者支援に関する連携覚書(MOU)に署名した。

米国希少疾病協議会(NORD)と欧州希少疾患協議会(EURODIS)、加国希少疾病協議会(CORD)はEURODIS-NORD-CORD Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registriesの宣言を発表している。

The document cover features logos for NORD (National Organization for Rare Disorders), EURODIS (Rare Diseases Europe), and CORD (Canadian Organization for Rare Disorders). The title is "EURODIS-NORD-CORD Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries". Below the title is a numbered list of 10 principles:

- Patient Registries should be recognised as a global priority in the field of Rare Diseases.
- Rare Disease Patient Registries should encompass the widest geographic scope possible.
- Rare Disease Patient Registries should be centred on a disease or group of diseases rather than a therapeutic intervention.
- Interoperability and harmonization between Rare Disease Patient Registries should be consistently pursued.
- A minimum set of Common Data Elements should be consistently used in all Rare Disease Patient Registries.
- Rare Disease Patient Registries data should be linked with corresponding biobank data.
- Rare Disease Patient Registries should include data directly reported by patients along with data reported by healthcare professionals.
- Public-Private Partnerships should be encouraged to ensure sustainability of Rare Disease Patient Registries.
- Patients should be equally involved with other stakeholders in the governance of Rare Disease Patient Registries.
- Rare Disease Patient Registries should serve as key instruments for building and empowering patient communities.

At the bottom, it says "Joint Declaration 10 Key Principles of Rare Disease Patient Registries" and has a small logo for the European Union.

このなかで、5番目には、「すべての希少・難治性疾患の患者レジストリにおいて、共通データ項目の最小セットが一貫して利用されなければならない。」というものがある。このように、患者レジストリ間の連携にあたっては、共通データ項目(common data elements)という考え方がなされている。

2 国外での患者レジストリ間の連携の動き

国外での患者レジストリ間の連携は、前項で述べたように、共通データ項目(CDEs)によるデータ連携が検討されている。米国ではNIHのORDR(Office for Rare Disease Research)がORDR Registry Model Common Data Elementsで、

- 識別番号(ID)
- 患者基本情報
- 同意情報
- 社会人口統計学的情報
- 診断情報
- 家族歴
- 身体計測情報

- 臨床研究・生体試料情報
- 連絡方法・管理情報
- 他患者レジストリ連携情報

について75の共通データ項目を策定している。

NIH ORDR Office of Rare Disease Research 患者レジストリ 共通データ項目(CDE)

- 75の共通データ項目(CDE)

1. 識別番号(ID)	7. 身体計測情報
2. 患者基本情報	8. 臨床研究・
3. 同意情報	生体試料情報
4. 社会人口統計学的情報	9. 連絡方法・管理情報
5. 診断情報	10. 他患者レジストリ
6. 家族歴	連携情報
- 共通のコードや語彙で記述
ISOやHL7、SNOMED-CTなどに準拠

共通のコードや語彙で記述し、ISOやHL7、SNOMED-CTなどに準拠することが求められる。

The table shows the 75 common data elements (CDEs) for the GRDR. It includes columns for element ID, name, description, and required status. Some rows are highlighted in yellow.

ID	名	説明	必須
1.1	姓		必須
1.2	名		必須
1.3	姓		必須
1.4	姓		必須
1.5	姓		必須
1.6	姓		必須
1.7	姓		必須
1.8	姓		必須
1.9	姓		必須
1.10	姓		必須
1.11	姓		必須
1.12	姓		必須
1.13	姓		必須
1.14	姓		必須
1.15	姓		必須
1.16	姓		必須
1.17	姓		必須
1.18	姓		必須
1.19	姓		必須
1.20	姓		必須
1.21	姓		必須
1.22	姓		必須
1.23	姓		必須
1.24	姓		必須
1.25	姓		必須
1.26	姓		必須
1.27	姓		必須
1.28	姓		必須
1.29	姓		必須
1.30	姓		必須
1.31	姓		必須
1.32	姓		必須
1.33	姓		必須
1.34	姓		必須
1.35	姓		必須
1.36	姓		必須
1.37	姓		必須
1.38	姓		必須
1.39	姓		必須
1.40	姓		必須
1.41	姓		必須
1.42	姓		必須
1.43	姓		必須
1.44	姓		必須
1.45	姓		必須
1.46	姓		必須
1.47	姓		必須
1.48	姓		必須
1.49	姓		必須
1.50	姓		必須
1.51	姓		必須
1.52	姓		必須
1.53	姓		必須
1.54	姓		必須
1.55	姓		必須
1.56	姓		必須
1.57	姓		必須
1.58	姓		必須
1.59	姓		必須
1.60	姓		必須
1.61	姓		必須
1.62	姓		必須
1.63	姓		必須
1.64	姓		必須
1.65	姓		必須
1.66	姓		必須
1.67	姓		必須
1.68	姓		必須
1.69	姓		必須
1.70	姓		必須
1.71	姓		必須
1.72	姓		必須
1.73	姓		必須
1.74	姓		必須
1.75	姓		必須

ところで、これは個人情報を含めた共通データ項目である。個人情報を除去し、匿名化した患者レジストリ間での共通データ項目も策定されている。

NIH ORDR Global Rare Diseases Patient Registry and Data Repository (GRDR)

- 米国のNIH Office of Rare Disease Research(ORDR)による患者レジストリの連携のパイロットプロジェクト
- 匿名化した患者データを標準化した方法で集積
- 多種の希少・難治性疾患を横断した解析を可能にして多様な研究を促進
- 匿名化した患者レジストリの49の共通データ項目(CDE)

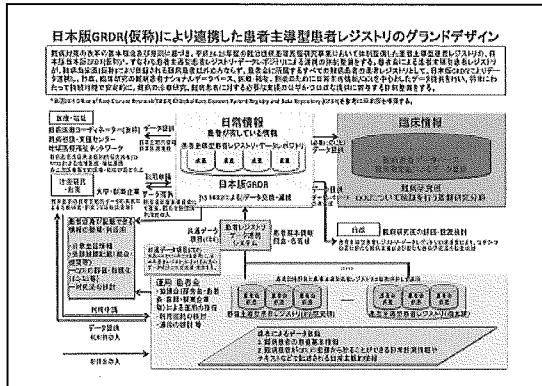
米国ではNIHのORDR(Office for Rare Disease Research)がGlobal Rare Diseases Patient Registry and Data Repository(GRDR)で49の共通データ項目(CDEs)を策定している。

3 国内における患者レジストリの連携のあり方

それでは、国内において、患者レジスト

り間で連携するにはどのようにすればよいだろうか？

米国においては個人情報を含んだORDRの75の共通データ項目(CDEs)と、個人情報を含まないGRDRの49の共通データ項目(CDEs)がある。個人情報を含んだ共通データ項目での連携は、個別の患者レジストリにおいて患者に対するプライバシー保護の責任があることからむずかしい。そこで、わが国において患者レジストリの連携を実現するには米国NIHのGRDRのような、日本版GRDRが適切と考えた。



患者主導型患者レジストリ間で共通データ項目により連携し、この際に名寄せを行い、日本版GRDRとして患者日常情報を取り扱う患者主導型患者レジストリ間で連携する。

D 考察

患者レジストリの連携にあたっては課題も多く、下にその課題を挙げる。

1. 共通データ項目の交換
共通データ項目の策定と共通データ項目の交換ストレージの仕様検討
2. 共通のコードや語彙での記述
ISOやHL7、SNOMED-CTなどに準拠
3. 同一患者の名寄せ
個人情報の取り扱いをどうするか?
とくに名寄せは大きな課題である。

E 結論および今後の展望

本研究課題により、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について、運用した。患者レジストリは本研究課題で構築した患者主導の患者レジストリ J-RARE.net 以外に国内に35程度、国外では欧州に588の患者レジストリがあるが、希少・難治性疾患では患者数が少ないことから、これらの患者レジストリ間で連携することは非常に重要となる。そこで、患者レジストリの連携のあり方について検討した。

F 平成25年度研究発表

1. 論文発表

1. 森田瑞樹、荒牧英治、マイノリティのための情報処理 -難病支援を題材に-. 情報処理, 54, 834-840 (2013)

2. 荒牧英治、増川佐知子、宮部真衣、森田瑞樹. 患者と医師が使う言葉の違い、一闇病記の医学的な応用に向けて-. 人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)

3. 森田瑞樹. 患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント. 情報管理, 印刷中

2. 学会発表

1. 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第2回生命医薬情報学連合大会 (2013年10月30日、東京).

2. 森田瑞樹、荻島創一、西村邦裕、伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第34回日本臨床薬理学会学術総会 (2013年12月6日、東京).

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
(分担) 研究報告書**

患者主導の患者レジストリ J-RARE.net と WE ARE HERE との連携に関する研究

研究分担者:西村邦裕(NPO 知的財産研究推進機構, 東京大学大学院情報理工学系研究科)
荻島創一 (NPO 知的財産研究推進機構, 東北大学東北銀行・メガバンク機構)
森田瑞樹(東京大学 大学院情報理工学系研究科ソーシャルICT研究センター)

研究要旨

本研究課題では、患者主導の患者レジストリ J-RARE.net を構築し、遠位型ミオパチー、再発性多発性軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病の4疾患について運用を行った。国内外には先行する患者主導の患者レジストリ、またその他の医師や行政主導などによる患者レジストリが複数存在する。また、現在、国による難病患者データベースの整備が進められているところである。こうした状況を踏まえると、複数の患者レジストリが連携をすることによって、全体としてより多くの難病の情報を収集し、また各疾患においてより多様な情報を収集することが可能となると考えられる。理想的に複数の患者レジストリの連携の際には、データの重複を避け、効率的な連携を行う必要がある。

本研究では、別の患者主導の患者レジストリとの連携をデータの視点およびユーザの視点から行うこととする。上述のデータの重複を避けることがデータの視点とすると、ユーザの視点とは利用者が複数の患者レジストリを簡単に利用できる仕組みを構築することである。本課題では技術的な面からの検討を行った。

具体的には、患者主導型の患者レジストリ J-RARE.net と、他の厚生労働科学研究費により構築されているWE ARE HEREとの間で、技術的に連携する方法を決めた。ユーザが同じIDで両方の患者レジストリを行き来できるSingle Sign Onという仕組みの導入を行うことで、一方の患者レジストリにアカウントを持っていれば、もう一方に入りやすくなる、という仕組みである。

A 研究目的

本研究課題では患者が主体となった患者レジストリの構築および運用に際した課題と活用の可能性を明らかにするために、実際に患者レジストリの構築および運用を行い、J-RARE.net を構築している。登録の対象としているのは以下の4疾患(群)である：

- 遠位型ミオパチー
- 再発性多発性軟骨炎
- シルバー・ラッセル症候群
- マルファン症候群および関連する遺伝性大動脈病

国内外には J-RARE.net 以外にも、先行する患者レジストリが複数存在する。また現在、国による難病患者データベースの整備が進められているところである。こうした状況を踏まえると、複数の患者レジストリが連携をすることによって、全体としてより多くの難病の情報を収集し、また各疾患においてより多様な情報を収集することが可能となる。一方でこのためには、データの重複を避け、効率的な連携を行う必要がある。

本研究では、別の患者主導の患者レジストリとの連携をデータの視点およびユーザの視点から行うことを目的とする。上述の

データの重複を避けることがデータの視点とすると、ユーザの視点とは利用者が複数の患者レジストリを簡単に利用できる仕組みを構築することである。本課題では技術的な面からの検討を行う。

B 研究方法

研究自体を具体的に進めるために、対象となる患者主導型の患者レジストリを具体的に2つに限定し、2つの患者レジストリ同士をユーザの視点から連携する仕組みを検討した。

患者主導型の患者レジストリ J-RARE.net と、他の厚生労働科学研究費(橋本班)により構築されている WE ARE HEREとの間で、技術的に連携する方法を検討した。また、それ以外の国内患者レジストリの関係者と交流し、今後の連携について可能性を検討した。

C 研究結果

(データの視点)

複数の患者レジストリの連携に当たっては、データの視点からの連携とユーザの視点からの連携が考えられる。

図1. J-RARE.net

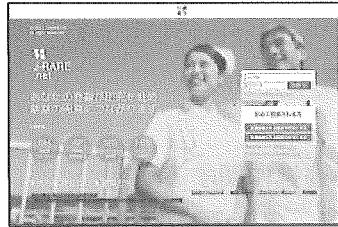


図2. WE ARE HERE



データの視点からの連携としては、

(1)個人情報や国民医療 ID 等による患者の名寄せ、(2)用語やコードの共通化、(3)収載項目の共通化、(4)収載情報の交換ストレージ、が必要となる。これらの技術的な視点からの検討を行った。

(1)個人情報や国民医療 ID などによる患者の突合では、名寄せのレベルに応じた連携方法がある。完全に同一人物のデータとして ID を突合する場合は、個人情報を持ち、名寄せをする必要がある。その場合、各レジストリが個人情報を保持している必要がある。

(2)、(3)、及び(4)については、情報の正規化という部分でレジストリのデータ入力をする際に制御することで共通化は可能である。既存のレジストリと連携する場合、概要で記載した SS-MIX2 で共通化することや、医療情報という観点からは XML での定義がなされている HL7 (医療情報システム間の ISO-OSI 第 7 層アプリケーション層: Health Level Seven)を利用することで連携が可能である。ただ、連携する共通データを決定した後に技術的観点から決めた方が良いと考える。

レジストリのデータレベルの連携では、技術的には、1) ストレージ自体の共通化、2) API を用いた共通化、3) 出力データフォーマットの共通化とそのデータのインポート機能の実装、などが考えられる。

1) のストレージ自体を共通化するには、各レジストリから共通のデータベースにアクセスできるようにし、同じデータを読みに行く仕組みを作ることである。別組織がレジストリを作っている場合はシステム上、連携しにくいため、現実的ではないが、国が主導的にレジストリを構築する場合には可能であると考える。

2) の API を利用したデータ連携であるが、各レジストリ自体に共通の API を作成し、それぞれのレジストリから他のレジストリへデータレベルでアクセスができるようになる方法である。各レジストリ自体が他のレジストリ自体にアクセスし、その規約に

則ったデータ共有が可能であると考える。もちろん、個人情報を持つ名寄せができなければ共通化できず、あるレジストリから他のレジストリへの一方通行の API によるデータ共有もあり得る。

3) の出力データフォーマットの共通化では、XML や SS_MIX といった共通のフォーマットでレジストリのデータを出力できるようにする。患者個人が共通フォーマットで出力し、他のレジストリにインポート機能があれば患者自らのデータを他のレジストリに入れることができる。患者個人が自分のデータ自体を、入れたいレジストリに入れて連携していく方法である。各レジストリがそれぞれ共通データフォーマットで出力できるようにし、逆にインポート機能を実装すれば実現するため、現実的な方法であろう。

(ユーザの視点)

次にユーザの視点からの連携について検討を行った。

複数のレジストリがある際、同じ疾患を対象にしたレジストリも存在し、その中で蓄積されるデータ自体が異なることもある。それらのレジストリ間を患者が簡単に行き来できる仕組みも連携の一つと言える。患者がある一つの ID で、複数のレジストリを簡単に行き来できる仕組みとしては、同じ ID で複数のサービスにログインできる Single Sign On(SSO)という認証方法があり、患者は一つの ID とパスワードを管理するだけで良くなる。つまりログイン ID としての連携である。

図3.通常のログインの場合

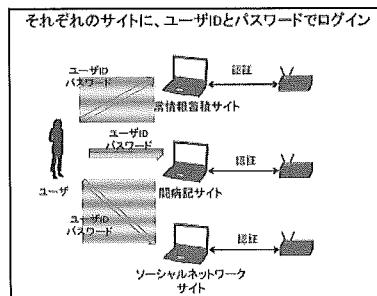


図4.Single Sign Onでログインをした場合

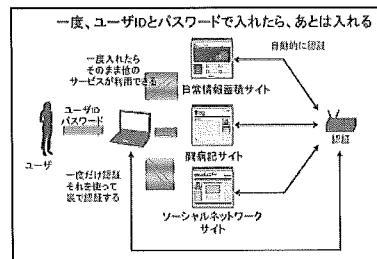
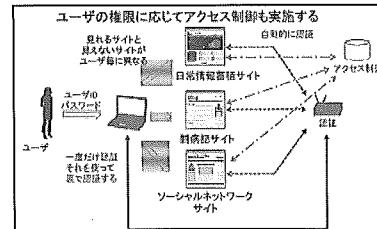


図5.Single Sign Onとアクセス制御があるときの仕組み



本年度は、ナラティブな患者情報を主に集めている橋本班のレジストリ WE ARE HERE と、個人情報を持ちナレーティブ以外の情報も含めている本研究班の J-RARE.net の統合について、主に検討した。機能や蓄積情報が異なるため、上述した ID のみを共有する Single Sign On の方法が短期的には適切と考え、技術的方法の検討を行った。

技術的方針としては、(a) SAML 方式、(b)OpenID 方式、(c)SOAP 方式、(d)リバースプロキシ方式、の 4 つに大きく分けて考えることができる。

(a)の SAML とは Security Assertion Markup Language の略で、ID やパスワード等を交換するための XML 仕様である。ただ、実際に運用するためには SAML オーソリティーと呼ばれる認証をするためのサーバなどが必要となり、コストが高くかかる方法である。

(b)の OpenID 方式は、OpenID 財団が標準化している認証方法であり、商用サービスでも利用されている方法である。既に既存のライブラリが存在しており、各レジストリへの導入の敷居は低いと言える。それぞれのレジストリが OpenID に則った ID 認証方法を実装することで実現できる。ただ、OpenID の認証局に問い合わせる必要がある。

(c)の SOAP 方式は、対象のレジストリ間で、ID やパスワードの認証の方法を独自に取り決めて行う方法である。この場合、独自に決めるため、必要な情報だけ交換するなど自由度は高まるものの、将来の複数のレジストリの連携を考慮すると長期的には標準化されている方法を用いた方がとしては良いと考える。

(d)のリバースプロキシ方式では、ある特定のプロキシサーバを必ず通るようにして認証をする仕組みである。アクセス制御なども可能である。主に企業などの入り口に設けられることがあるが、組織間をまたがって行うためには、管理や運用の調整の面から難しいことも考えられる。

上記を踏まえ、今回の橋本班のレジストリと本研究班のレジストリの連携では認証局、実装方法の関係から OpenID 方式と SOAP 方式の間を取り、RESTful な実装をし、Single Sign On を実現することとした。

(連携のイメージ)

J-RARE.net と WE ARE HERE の連携のイメージとしては、図 6 から図 9 のよくなる。J-RARE.net は患者レジストリに登録する際に個人情報と医師からの疾患名の確認などを入力することになっている。また、J-RARE.net の事務局が、人手により患者レジストリへの登録者を判断し、事務局が確認した人のみがレジストリに登録することができるという仕組みになっている。つまり、J-RARE.net の場合は、認証の仕

組みが厳しく、簡単にレジストリに疾患者以外が入りにくい仕組みを採用している。一方、WE ARE HERE はメールアドレスとパスワードを入れ、疾患名を選択することでアカウントは作ることができるレジストリである。個人情報を入力する必要はない。この双方の患者レジストリの連携において、上記の Single Sign On にて一つのログイン ID にて行き来できることを検討した。

基本的には双方の患者レジストリに ID を持っている際には、両方を行き来することができ、片方のレジストリに ID を持っている際にはもう一方のレジストリに ID を作成するという形式になる。両方ないときには、両方とも ID を作る、という流れである。

図 6.J-RARE.netからの遷移をする際のリンク

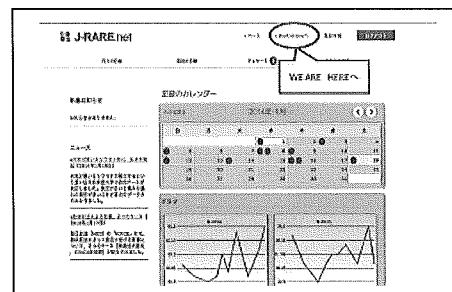


図 7. WE ARE HEREからの遷移をする際のリンク



図 8. WE ARE HEREにアカウントを作る際の流れ

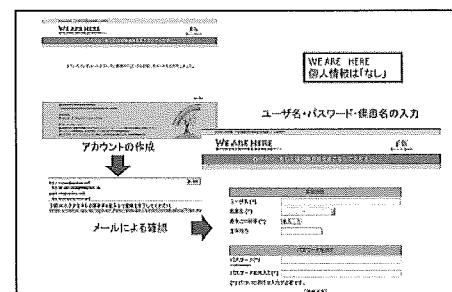
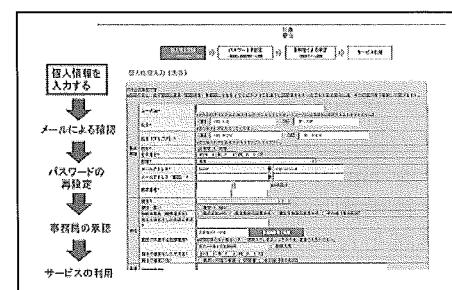


図 9. J-RARE.netにアカウントを作る際の流れ



技術的に検討したシステムの流れを図 10 から図 13 の間に示す。双方のレジストリを行き来する際にログイン時は確認するもののログアウト時は確認しない仕組みを採用している。

図10.J-RARE.net、WE ARE HERE双方にIDがある際のシステムの流れ

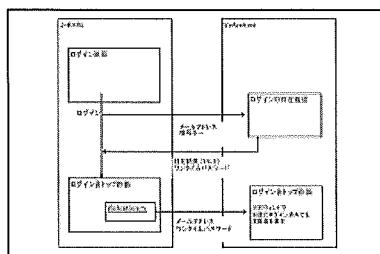


図11.J-RARE.net、WE ARE HERE片方にIDがある際のシステムの流れ（もう一方のIDを作成する）

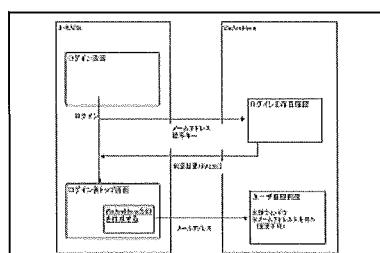


図12.J-RARE.net、WE ARE HEREともにIDがない際のシステムの流れ（両者ともIDを作成する）

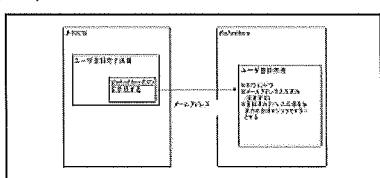
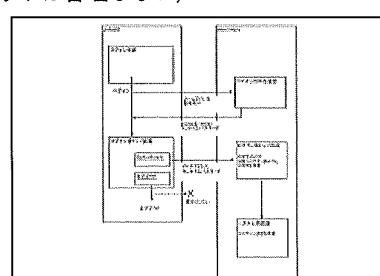


図13.J-RARE.net、WE ARE HEREの片方からログアウトした際のシステムの流れ（ログアウトは管理しない）



D 考察

わが国の主な患者レジストリを運用主体ごとに整理すると、国、医療研究機関、患者会によるものがある。これらは収集できる情報の種類や収集頻度、期待される登録率、登録患者の偏りなどにそれぞれ特徴があり、相補的な関係にあると考えられる。そのため、これらを統合して一本化を図ることは非現実的であり、それぞれの利点を補い合うように相互に連携をすることが望ましい。そのため、本研究では、データの視点とユーザの視点から検討を行った。特にデータの視点から二つの患者主導型のレジストリを Single Sign On にて連携させることを技術面で具体的な実装まで落とし込んで検討を行った。

E 結論および今後の展望

他の医学的な指向の患者レジストリや国の難病患者データベースと連携することで、患者の医学的な背景を踏まえた生活上の困難などの、多面的で詳細な患者像を捉えることが可能となる。このことは、医学的な意義はもちろんのこと、難病政策を発展させていくうえでも重要である。

本研究では本研究の患者主導型の患者レジストリ J-RARE.net、他のナラティブな患者情報をを集めるレジストリ WE ARE HERE の連携を、一つのログインで双方ともログインし、シームレスに行き来することができる仕組みが短期的に良いことを示し、Single Sign On を技術的にも良いと結論づけた。今後、様々な患者レジストリ同士が連携し、ユーザ自身も使いやすくなるとともに、データとしても充実していくことが期待される。

F 平成 25 年度研究発表

1. 論文発表

- 森田瑞樹, 荒牧英治. マイノリティのための情報処理 -難病支援を題材に-. 情報処理, 54, 834-840 (2013)
- 荒牧英治, 増川佐知子, 宮部真衣, 森田瑞樹. 患者と医師が使う言葉の違い 一闘病記の医学的な応用に向けて-. 人工知能学会誌, 28, 857-861 (2013)
- 森田瑞樹. 患者中心の情報管理とそれを可能にするインフォームドコンセント. 情報管理, 印刷中

2. 学会発表

- 森田瑞樹. 患者中心の患者情報登録の設計と課題. 第 2 回生命医薬情報学連合大会 (2013 年 10 月 30 日, 東京) .
- 森田瑞樹, 荻島創一, 西村邦裕, 伊藤たてお. 患者が主体となった希少疾患の患者レジストリ. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013 年 12 月 6 日, 東京) .

G 知的所有権の出願・取得状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

III JPA研究班－橋本班 連携報告



患者レジストリの連携

「患者及び患者支援団体等による研究支援体制の構築に係る研究」(橋本班)

研究代表者：橋本操（NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会）

研究協力者：山本 晃 株式会社R102

「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究」(略称 JPA 研究班)

研究代表者：伊藤建雄（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会）

研究分担者：森田瑞樹（東京大学大学院情報理工学系研究科）

荻島創一（NPO知的財産研究推進機構、東北大学東北メガバンク・メガバンク機構）

西村邦裕（NPO知的財産研究推進機構、東京大学大学院情報理工学系研究科）

研究要旨

平成23年度より、難治性疾患克服研究事業の横断的基盤研究分野において、患者主体のレジストリ構築を一つの目的に、「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究」(略称 JPA 研究班)、及び「患者及び患者支援団体等による研究支援体制の構築に係る研究」(橋本班)として活動を行ってきた。

それぞれの研究班で成果物として、JPA 研究班では患者主体の患者レジストリ J-RARE.net を平成25年9月に、橋本班としては、患者登録サイト WE ARE HERE 平成24年12月にそれぞれ開設し、運用を行っている。J-RARE.net では対象疾患が4疾患（遠位型ミオパチー、再発性多発軟骨炎、シルバー・ラッセル症候群、マルファン症候群）を対象としている。WE ARE HERE では対象疾患を平成23年度は7疾患（脊髄性筋萎縮症、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、多発性硬化症・視神経脊髄炎、進行性骨化性線維異形成症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、筋萎縮性側索硬化症）、平成24年度は対象疾患の限定をなくし運用している。難治性疾患克服研究事業として取り組まれている患者主体のレジストリとして、同一疾患の患者を双方のレジストリ対象者としており、将来的に分野を横断して他の患者レジストリとの連携も検討がされている。そのためユーザの視点として、双方の患者レジストリ利用者における利便性の向上を目的に、平成24年度12月に双方のレジストリをシームレスに行き来するための連携を行った。

共同研究団体

一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会、
SMA 家族の会（脊髄性筋萎縮症）、CMT 友の
会（シャルコー・マリー・トゥース病）、PADM
患者会（遠位型ミオパチー）、MS キャビン（多
発性硬化症、視神経脊髄炎）、FOP 明石（進

行性骨化性線維異形成症）、ほっと Chain（フ
ォン・ヒッペル・リンドウ病）、日本 ALS 協
会近畿ブロック（筋萎縮性側索硬化症）TIL
ベンチレーターネットワーク、NPO 法人
ALS/MND サポートセンターさくら会、株式
会社バイトルヒクマ

こととした。

A. 研究目的

患者レジストリにおける当事者の主体的かかわりは、患者の患者自身の主観的症状や報告 PRO(Patient Reported Outcome)を収集する上で重要であり、患者の絶対数が少ない疾患において、調査や研究のための患者母数を確保するために、国内はもちろん、海外の患者団体との連携もまた重要である。患者レジストリの仕組みを当事者が作ることにより、患者同士の連携から派生して各国の患者レジストリの連携がしやすくなるという波及効果も期待される。患者自信の悩みを救いあげることで患者の意識の底上げにつながり、患者レジストリを運用することの意義が出てくる。今後はさらに新薬や医療機器の開発を期待、企業との連携も視野に入れ連携をして充実していくことが必要である。

本研究では、2つのレジストリを対象に連携を行い、実際の技術的な実装を行うことを目的とする。連携に当たってはユーザの視点から、2つのサービスをスムーズに行き来できることを目指す。

B. 研究方法

J-RARE.net、WE ARE HERE 間での連携方法について検討の上、2つのレジストリ間での連携機能の実装を行った。

C. 研究結果

1.接続方式について

J-RARE.net と WE ARE HERE の接続については、様々な接続方式について検討した結果、2つのレジストリ間で連携機能を実現することと、開発期間、およびセキュリティ要件を満たすものとして下記仕様に基づき行う

【前提条件】

- 1) 各システムにて一意となるメールアドレスをキーとして認証連携を行う。
- 2) 他方のシステムへ遷移する際は別ウインドウでオープンする。
- 3) ログイン状態は各システムがそれぞれで管理することとし、他方のログイン状態は意識しない。

【システム間連携方式について】

1) ID 存在確認

リクエストパラメータにて連携されたメールアドレスがシステム内に存在するか確認を行う。確認の結果、メールアドレスが存在していれば、ワンタイムパスワードを発行し要求元サーバに結果を通知する。

①リクエスト

HTTP リクエストに以下に記すパラメータを付加し、POST にて送信する。なお、セキュリティを保持するため、下記対策を行なう。

- ・ GET でのリクエストはエラーとする。
 - ・ リクエスト送信元の IP アドレスを取得し、連携先サーバからのリクエストでなければエラーとする。連携先サーバの IP アドレスについてはあらかじめ通知し、お互いのサーバで設定しておくものとする。
 - ・ パラメータについては表 1 : ID 存在確認リクエストパラメータの通りとする。
 - ・ IP アドレス
- HTTP ヘッダより『HTTP_CLIENT_IP』、『HTTP_X_FORWARDED_FOR』のいずれかを取得する。REMOTE_ADDR はプロキシサーバのアドレスが設定されたため使用しな

い。

②レスポンス

ID 存在確認のリクエストを受けたシステムは、各々のシステム内に対象メールアドレスが存在するか確認し結果を返却する。判定結果は HTTP レスポンスマッセージボディに XML 形式にて設定し、返却するものとする。

- ・パラメータについては表 2：レスポンスパラメータの通りとする。

③暗号キー

下記に定める方式により、リクエストパラメータ、暗号キーを確認し、一致しない場合はエラーとする。

・暗号方式

AES-2056-CBC

・共通鍵

・元データ

判定結果が TRUE の場合のみ設定する。有効期限は双方にて取り決めこととするが長くとも数十分程度までとする。上記（3）と同様の方式にて AES 暗号化を行なったものを返却する。

2) ログイン連携

1)の ID 存在確認にて双方のシステムにログイン ID を保持していることが確認できた場合、リンク、ボタン等をクリックすることにより、他方のシステムを、ログイン済みの状態で表示する。画面は新規ウィンドウで開くこととする。

①リクエスト

リクエストにおける制約事項は 1) と同様とする。

- ・パラメータは表 3：ログイン連携リクエストパラメータ の通りとする

3) ユーザ登録画面連携

リクエストパラメータにてメールアドレスを連携する。連携先システムでは、ユーザ登録画面のメールアドレス入力欄に表 4：ユーザー登録画面連携パラメータを設定し変更不可状態として表示する。

表 1：ID 存在確認リクエストパラメータ

論理名	物理名	未設定時	
メールアドレス	mailAdrs	エラー	各システム内で一意となるメールアドレス。 両システムで同一のものを登録することが前提。
暗号キー	encKey	エラー	AES による共通鍵暗号を用いる。 復号した値が事前に取り決めた値と異なる場合はエラーとする
SALT	salt	エラー	AES 暗号化を行なう際に使用したランダムな文字列

表 2 : ID 存在確認レスポンスパラメータ

論理名	物理名	未設定時	
判定結果	chkResult	エラー	1: 対象アドレスが存在する 0: 対象アドレスが存在しない
ワンタイム パスワード	pswd	エラー	要求されたサーバが発行するワンタイムパスワード AES 暗号化を行い、返却する
SALT	salt	エラー	AES 暗号化を行なう際に使用したランダムな文字列

表 3 : ログイン連携リクエストパラメータ

論理名	物理名	未設定時	
メールアドレス	mailAdrs	エラー	各システム内で一意となるメールアドレス。 両システムで同一のものを登録することが前提。
暗号キー	encKey	エラー	AES による共通鍵暗号を用いる。 復号した値が事前に取り決めた値と異なる場合は エラーとする
SALT	salt	エラー	AES 暗号化を行なう際に使用したランダムな文字列

表 4 : ユーザ登録画面連携

論理名	物理名	未設定時	
メールアドレス	mailAdrs	エラー	各システム内で一意となるメールアドレス。 両システムで同一のものを登録することが前提。

【ユースケース】

連携時のユースケースについて下記に示す。
以下、各ユースケースについては J-RARE.net、
WE ARE HERE は可逆とする。

1) 双方の ID を保持している場合 (図 1)

①ログイン済のシステムから暗号化されたメールアドレス、及び暗号キーを相手側システムに対して ID 連携リクエストとして送信する。

②相手側システムは受けとったリクエストに

含まれる暗号化されたパラメータを復号した後、同一のメールアドレスが存在しているかを確認し、レスポンスとして判定結果、及び当該ユーザに対するログイン認証を許可するためのワンタイムパスワードを暗号化の上返答する。

③ログイン済のシステム側でユーザ画面に暗号化したメールアドレス及び再度復号、暗号化したワンタイムパスワードを利用した相手側システム用ログインリンクを表示する。

④相手側システムで、再度受け取ったパラメ

ータを復号した後に、元の②の ID 存在確認時に発行したワンタイムパスワードとの合致を確認し、ログインを許可する。

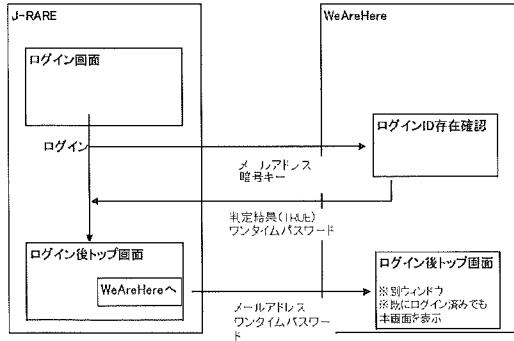


図 1：双方の ID を保持している場合の流れ
(ユースケース 1)

2) 片方の ID のみ保持している場合（図 2）

- ①ログイン済のシステムからメールアドレス、及び暗号キーを相手側システムに対して ID 連携リクエストとして送信する。
- ②相手側システムは同一のメールアドレスが存在しているかを確認し、レスポンスとして判定結果となるメールアドレスが存在しない旨をレスポンスとして返答する。
- ③ログイン済のシステム側でユーザ画面にメールアドレスを利用した相手側システム用登録リンクを表示する。
- ④相手側システムで、③のリクエストを受け、メールアドレス設定済の登録画面を表示する。

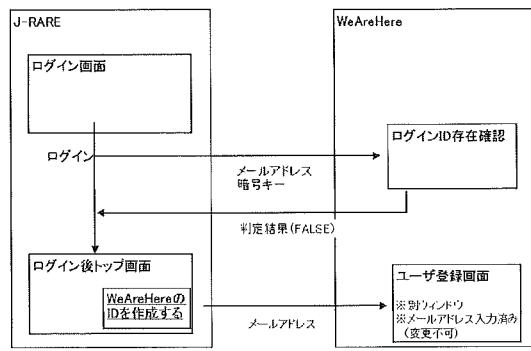


図 2：片方の ID のみを保持しているときの流れ(ユースケース 2)

3) 双方とも ID を保持していない場合

- ①双方のシステムの ID を保有していない場合、片方のシステムから新規アカウントの登録を行い、完了した上でログイン状態となつた後に 2) にあるもう一方のアカウント発行の機能を利用可能とする。

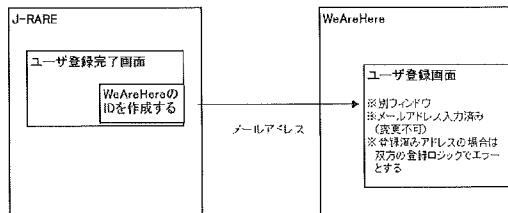


図 3：双方とも ID を保持していない場合の流れ(ユースケース 3)

4) 片方のシステムからログアウトした場合 (図 4)

- 1) のケースで双方のシステムにログインがされている状態から、片方のシステムでログアウトした場合について、ログアウトした旨は相手側には通知せずにログアウトしたシステムのみで未ログイン状態となる。この場合、もう一方のログアウトを行なっていないシステムでは、ログイン状態となっており、

再度1)の通りの処理を行うことにより、一旦ログアウトしたシステムへの再ログインが可能となる。

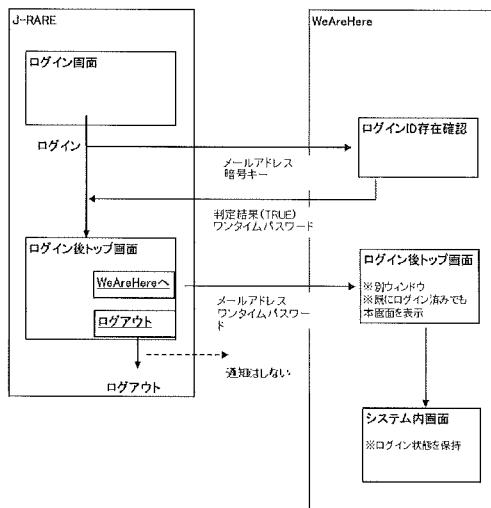


図4 片方のシステムからログアウトした場合の流れ(ユースケース4)

2.各レジストリにおける機能について

1) J-RARE.net (<https://j-rare.net/>)

提供機能は下記の通り。

- 日々の記録
服用した薬の量や体調（体温や血圧など）の記録
- 通院の記録
通院した際の診察結果、医療費・交通費や検査値などの記録
- アンケート
アンケート調査や定期 QOL 調査の実施
- わたしの病歴
発症や診断がつくまでの病歴、症状の変化の記録
- お知らせ
治験の案内やアンケート調査の結果など

のお知らせ

- ニュース
希少疾患・難病や医療関連のニュースの配信

活用例としては、「日々の記録」に毎日の血圧を入力することによる血圧などのモニタリング、登録したデータを診察の際に医師に見せる、「通院の記録」に医療費や交通費を入力し医療費の計算をする、「わたしの病歴」をご利用しこれまでの病歴を整理する、ニュースをチェックする、などをユースケースとして想定している。

登録時には、氏名、性別、生年月日、国籍、メールアドレス、郵便番号、病名、病名の確認をした医師の氏名、医療機関等の情報を必須として、個人情報を含めたデータを患者レジストリとして登録する形態となっている。

2) WE ARE HERE (<http://nambyo.net>)

提供機能は下記の通り

- お知らせ
難病や医療関連のニュースの配信、レジストリからのお知らせ
- 難病知恵袋
登録者が他の登録者に知ってほしい知識の登録、共有
- 病のライフヒストリー
登録者の疾患にかかる時系列での出来事を登録、共有

活用例としては、患者自身が疾患を通して得た知識・知恵や、患者自身の病の履歴情報を他者と共有することにより、自分のデータを治療研究に役立てたい、病気に関する経験や知識を共有したい、自分と似た症状をもつ人と交流したい、といった要望を満たすことで

利用促進を図っている。

登録時にはメールアドレス、性別、生年月日、疾患名が主な情報で、個人情報に係る内容は収集せず、データ登録に際しての労力を省く目的で属性情報のみで利用可能な形態となっている。

それぞれで登録者に対して提供される機能に違いはあるが、いずれも、患者の PRO を研究に活かすものとして、患者自身が情報を登録することを想定して構築されている。従来の国・医療従事者主体の登録システムでは、断続的・間接的なデータ、個人情報保護のため手続きが煩雑な仕組み、客観的評価として正確性のあるデータ、であるという特徴に対して、患者主体の登録システムとして、連続的・直接的なデータ、情報の公開権限を患者が保有したこと、主観的評価としてのデータ、であるという特徴があり、相互に補完する関係にある。

3. 患者レジストリの連携機能実装

2013 年 12 月、J-RARE.net、WE ARE HERE 双方の患者レジストリ間での連携機能の実装を完了した。

1) J-RARE.net ログイン後に WE ARE HERE へ連携

J-RARE.net にログイン画面（図 5）よりログインすると、上部メニューの一つに「WeAreHere へ」というリンクが表示される。（図 6）この表示がなされる時点で、ユースケース 1、ユースケース 2 にあるシステム間での ID 存在確認が行われ、連携時の処理として相手側システムでログインとなるか登録となるかが決定された上でリンクが設置されて

いる。

リンクをクリックした際にユースケース 1 の ID 存在確認の結果レスポンスがとして存在確認がとれている場合には図 7 の通り WE ARE HERE へのログインが行われ、ID 存在確認の結果レスポンスとして存在確認が取れなかった場合には図 8 に示す通り、J-RARE.net 側で登録されている E-mail アドレスが挿入され、変更不可な状態で WE ARE HERE の初期登録のフローに入る。



図 5 : J-RARE.net ログイン画面

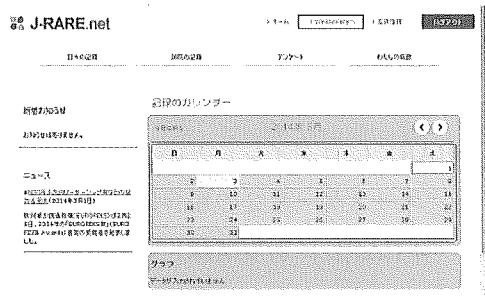


図 6 : J-RARE.net ログイン後



図 7 : J-RARE から WE ARE HERE 連携ログイン



図 8 : J-RARE から WE ARE HERE
連携登録

2) WE ARE HERE ログイン後に
J-RARE.net へ連携

WE ARE HERE にログイン画面（図 9）より
ログインすると、TOP 新着メニューの一つに
「J-RARE.net」へのリンクが表示される。ユ
ースケース 1 の場合には、図 10 の通り
「J-RARE にログイン」というリンクが設置
され、ユースケース 2 の場合には、図 11 の
通り「J-RARE に新規登録」というメッセージ
とともにリンクとして通知ボックスが設置
される。こちらもログイン時にシステム間
での ID 存在確認が行われ、連携時の処理と
して相手側システムでログインとなるか登録と
なるかが決定された上でリンクが設置されてい
る。

リンクをクリックした際にユースケース 1 の
ID 存在確認の結果レスポンスがとして存在
確認がとれている場合には図 12 の通り
J-RARE.net へのログインが行われ、ID 存在
確認の結果レスポンスとして存在確認が取
れなかった場合には図 13 に示す通り、

J-RARE.net の初期登録のフローに入る。

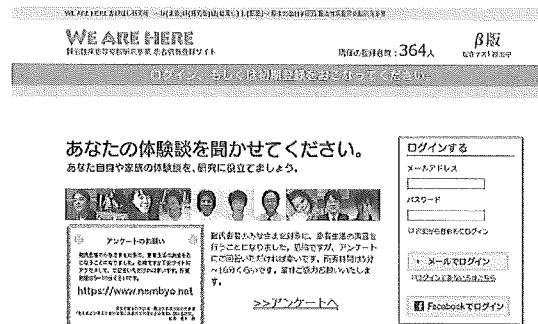


図 9 : WE ARE HERE ログイン画面



図 10 : WE ARE HERE ログイン後
ユースケース 1



図 11 : WE ARE HERE ログイン後ユースケ
ース 2

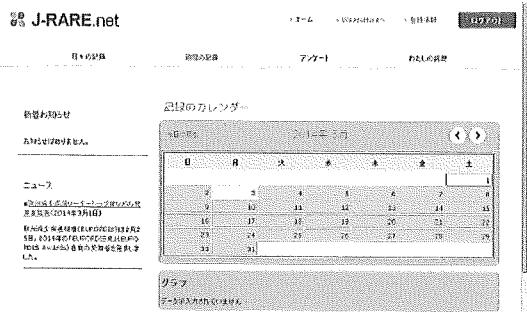


図 1-2 : WE ARE HERE から J-RARE 連携
ログイン

図13：WE ARE HERE から J-RARE 連携登録

上記通り、連携において、ユースケース1、
ユースケース2でのID存在確認、およびログ
イン連携が行える機能を実装した。

D. 考察

日本国内において難治性疾患関連団体、患者会や支援団体が複数存在しているがそれぞれの独自に患者レジストリを開発、運営している現状がある。また、それらのレジストリにおいては初期登録やログイン認証からはじまり、類似の機能を持っている部分も多い。しかしながらそれらの仕様は未だ統一されておらず、連携に際しては別途連携のための開

発が必要である。

今回の連携の実施により、ユーザの視点から複数の患者レジストリをスムーズに行き来することが可能となり、また記録できる内容が異なるレジストリであっても利用することが簡単になることが示せた。今後は、他のレジストリとの入り口(ログイン)部分での連携、さらにはデータ同士の連携を考えていく必要がある。

E. 結論

今回の患者レジストリの連携においては、患者主体レジストリとして将来的な構想に基づいたルール整備と仕組みづくりが必要であることが明確となった。今後は研究内容として、横断的な患者主体の患者レジストリとしてどのような仕組み、仕様、システムが必要であるかを研究者、患者の視点を十分に入れれた上で検討していく必要がある。

E 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

