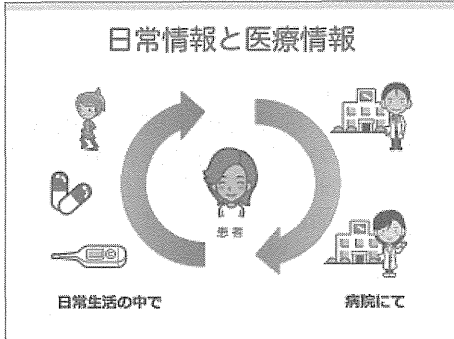
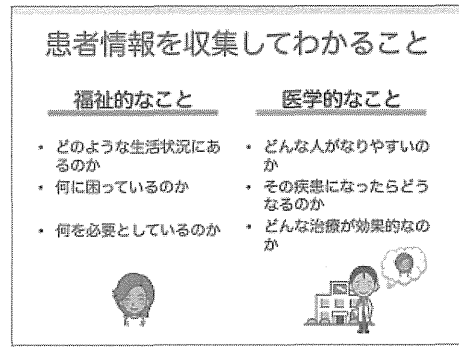
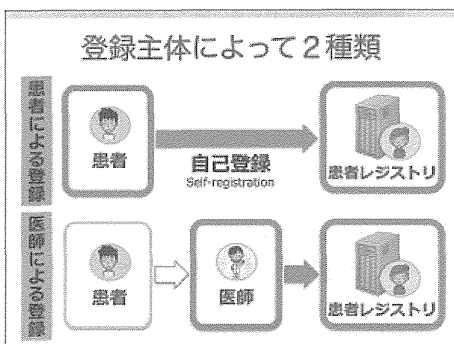


## D 考察

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。

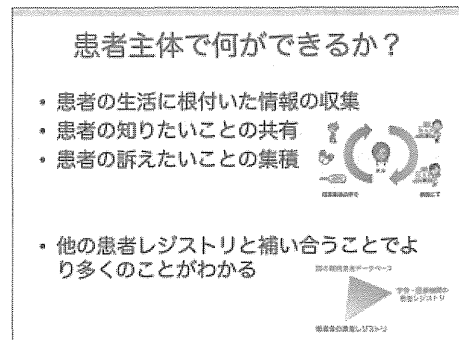


現在、国の難病患者データベースの整備が進んでいる。今後、この難病患者データベースによって多くの難病（特定疾患）はカバーされるようになる予定であるが、特定疾患には指定されない難病も残る。こうした疾患は（少なくとも特定疾患に指定されるまでは）他の患者レジストリによって情報を収集する必要がある。また、国の難病患者データベースで取得できる情報以外の情報を、患者主体の患者レジストリでは取得できる。こうした事情により、国の難病患者データベースが稼働した場合でも、それと並行して患者主体の患者レジストリの整備を進めるべきである。



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。



## E 結論および今後の展望

患者主体の患者レジストリである「J-RARE.net」の構築および運用の開始を行うことができ、そのあり方や課題について明らかにすることができた。これにより、本研究班が目指している「研究開発に主体的かつ継続的に関わることのできる環

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をすることで、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  $\beta$ -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 nucleotide 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, メディカルドゥ 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: マルフアン症候群 (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: マルフアン症候群-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 - 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)
  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ティング」、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)  
萩島創一(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)

**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出来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) の深化のための体制づくり

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事は容易となった。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フログと呼ばれている。ライフ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。ライフログ情報の視点から考えると、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、データの解析の側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き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にしている。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、レジストリとしてまず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る。セキュリティの管理、患者、医師の登録承認、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みなどがある。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なっている。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っ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った(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も登録は可能)。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可能となる。

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

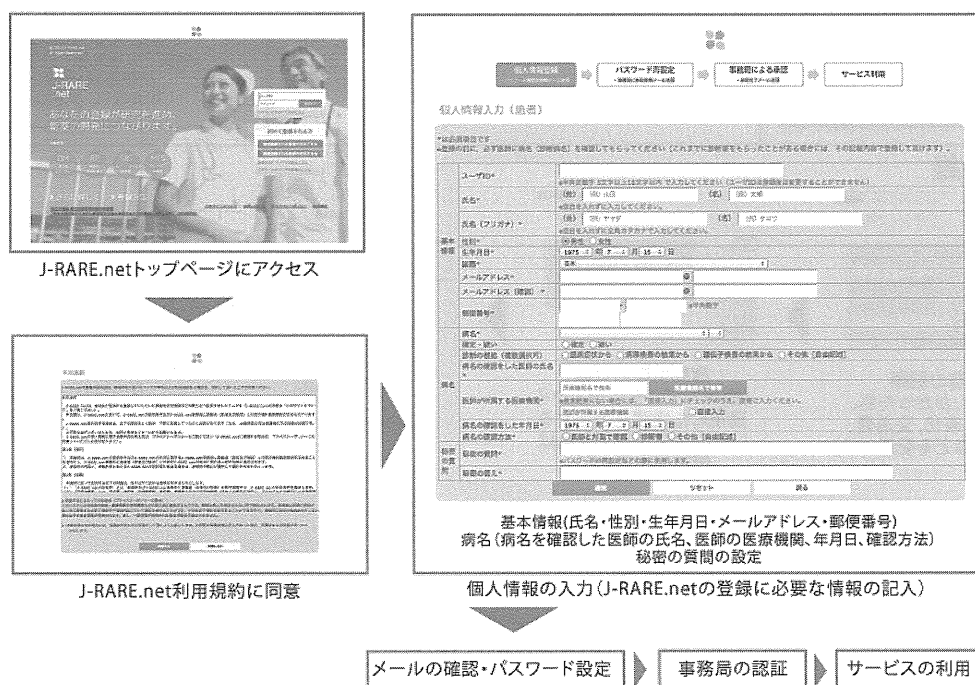


図1. J-RARE.netの登録の流れ



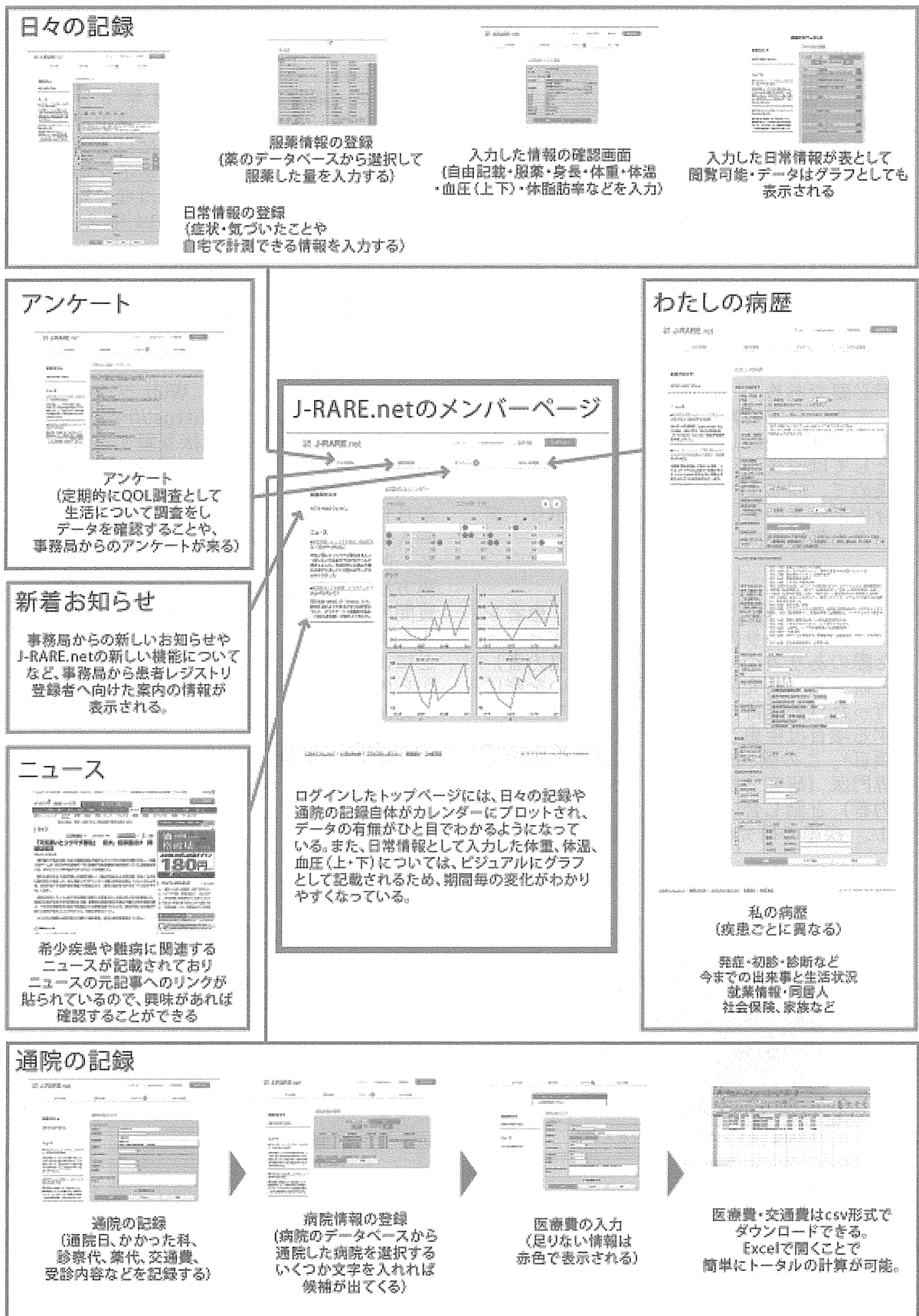


図 2. J-RARE.net の機能一覧



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られる。

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している。

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実装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っ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、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)分野全てに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をすることで、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がっていく。

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く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

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 -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

### 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

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, 東北大学東北メディカル・ジャパン機構)

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 サイト上で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…  
双方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  
そこで以下のような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はとらない)
- ☆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行うことが望ましい。

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はとらない。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ゆく必要がある。

## 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 - 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

### 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**

**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・内彎、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ている。

**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・内彎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。

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」という現実と直面し、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。

**シルバー・ラッセル症候群とは**

● 診断基準 (Nicholls)

- ・ 必須条件：生後時身長あるいは体面が 2SD 以下
- ・ さらに以下の 5 項目のうち 3 つ以上を満たす。
- ① 生後の成長障害 (2 歳以前の身長が 2SD 以下)
- ② 生後時の相対的顔面拡大 (身長あるいは体面 SDS と顔面 SDS の差が 1.5 以上)
- ③ 早期の前頭部突出
- ④ 左右非対称
- ⑤ 早期歯齦増大

**情報が無い**

- 現在、将来への漠然とした不安がある
- 周囲に状況を説明して援助を求めにくい
- 病気をコントロールしにくい

## 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。

「情報が無い」ことは大きく 2 つに分けることができる。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。

## B 患者・家族の抱える不安

### 1. 疾患に関する情報の不足

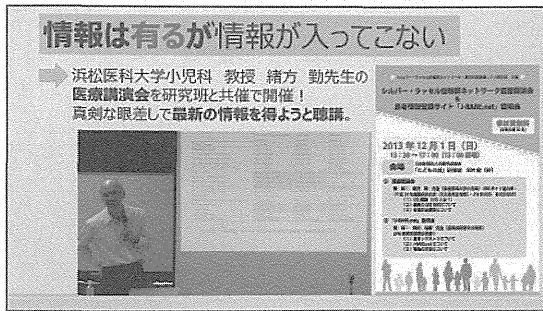
**シルバー・ラッセル症候群とは**

仮死状態などで生まれ、保育器に入り、色々な管で身体を繋ぐ不安な日々。



その上、疾患の情報が少なく、先が見えない不安な毎日。





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

**J-RARE.netに期待すること**

|             |   |
|-------------|---|
| 患者・家族の不安の軽減 | <ul style="list-style-type: none"> <li>●患者・家族にとって、病気に関する情報が手元にあると、安心できます。</li> </ul>  |
| 診察の質の向上     | <ul style="list-style-type: none"> <li>●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によって、よりの確な診断・診察に繋げることができます。</li> <li>●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ます。</li> </ul> |
| 研究への貢献      | <ul style="list-style-type: none"> <li>●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ます。</li> </ul>  |

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、よりの確な診断・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(東北大学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。

**J-RARE.net構築の最大の成果**

**構築まで議論を重ねてきたプロセス**

- そもそも患者の情報は誰のものか？ 成人後の情報の持ち主は？  
患者のもの？ 家族のもの？ 患者団体のもの？ レジストリ運営団体のもの？
- 希少疾患だと匿名化しても個人が特定されないだろうか？
- 先駆的な研究において患者・家族は多少のリスクを負うべきなのか？
- 収集する情報に重さ（重要性、機微性）の違いはあるのだろうか？
- 患者・家族の意思表示の方法（包括同意、個別同意）とタイミングは？
- 患者レジストリを通じて、医師・研究者とどのような協働ができるか？

#### 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。

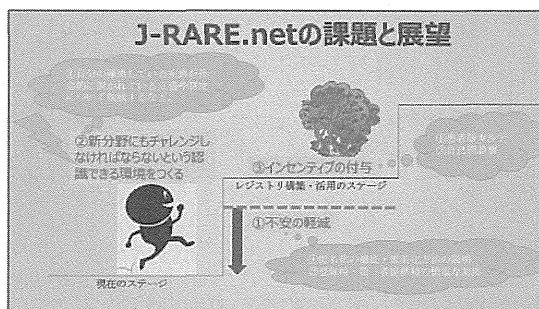
### 4. 収集する情報の重さに関する議論

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、一般的に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お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年間の議論では収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った課題であり、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のが重要である。

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」、「苦勞をしてきた分、今のささやかな平穩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・家族は多い。

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きけ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あり、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、数カ月～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りに用いられた“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られる。

### 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。

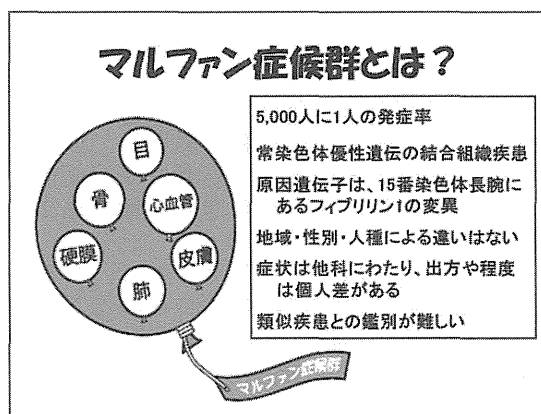
患者・家族はMFSについて、「大動脈が解離して死んでしまうのではないかと命に関わる状況で悩み、手術は命がけでもあり、できれば、一刻も早く、内科的な治療ができることが望まれている。また、日常生活のQOLについても悩んでいる。こうしたなか、マルファン症候群においては患者レジストリへの期待として、(1)個人個人が研究協力できる、(2)患者自身の覚書になる、(3)類似疾患の鑑別が進み、より適切な治療時期・方法がわかっていくことが期待できる、(4)医療者と研究者と患者会同士が近づく、ことが挙げられる。そこで、患者レジストリのマルファン症候群患者への啓蒙活動を行ってきた。当初は、J-RA RE.netを登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、大動脈に変化が出始めても、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 がい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、身体の痛みやしびれは、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っ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上がった。

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ので載せたくない。

## 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ったのは、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った。
- 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。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ったと思う。
- 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よい。意見交換によって、レジストリをさらにブ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なっているのかを知ってもらおう。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