

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する。


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《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%
胸部	25.2%	皮膚	24.4%
前庭障害	17.4%	全身性血管炎	14.4%
骨髄異形成症候群	11.0%	心臓弁膜症	10.3%
動脈瘤	5.1%		

気管狭窄例



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

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



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、症例数が少ないこ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末端の種類に関係なく、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、これまでになかった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での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、自身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にとっては、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、入力のための媒体をできるだけ多くし、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、これまでは受身の姿勢で研究協力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 (縁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-disease-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 (縁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-アセチルノイラ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希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臣・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。たとえ患者数が少なくても患者の手元にも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の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っ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ったかを患者の記憶を頼りにするのは意味がなく、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、人工呼吸器を必要とする 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こりうる事が確認された。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、本研究によっ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、そういった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/dmrv/)

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わる研究班」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、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、苦勞もいとわれ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かけ続けるべきである。

(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、せつ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う。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賄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のか、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られる。

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らうか。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の方が患者より詳しく、患者は何もわかっ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く、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、そういった意味において、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られる。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での発言[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クサービス(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、頑張る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記事が無作為に抽出した。ただし、多テーマの

闘病記については、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」と表現されうる場合。

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**: 難解な語は闘病記に記述されない。例えば、「悪性新生物」は闘病記では、「ガン」のようにカタカナ表記される。基本語「疼痛」「悪心」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**: 「感覚鈍麻」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	闘病記
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、闘病記を扱う際には、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)は闘病記 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 ~闘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, 東北大学東北メディカル・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も概算し、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)。

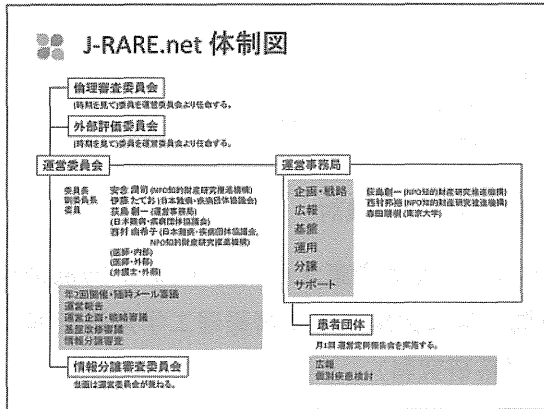
C 研究結果

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。

倫理審査委員会

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

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 中長期的な展望

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。

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に、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。

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

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, 東北大学東北メディカル・ジャパン機構)
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。

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。

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

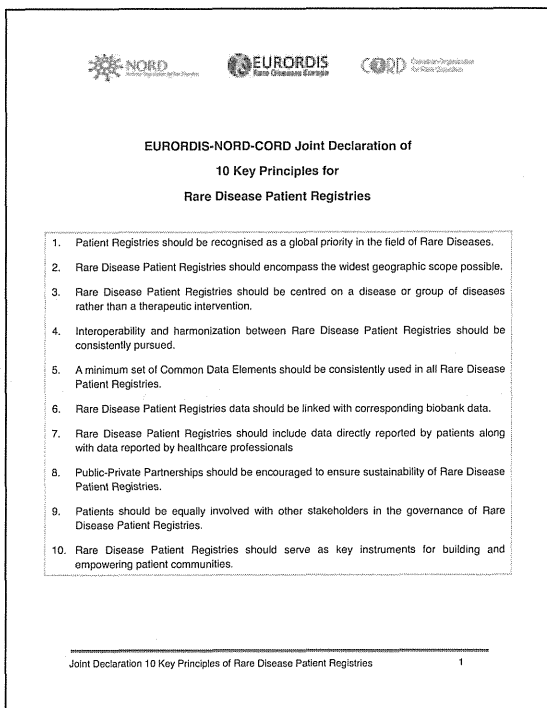
1 国内外の患者レジストリの状況

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



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、

1. 識別番号(ID)
2. 患者基本情報
3. 同意情報
4. 社会人口統計学的情報
5. 診断情報
6. 家族歴
7. 身体計測情報

8. 臨床研究・生体試料情報
9. 連絡方法・管理情報
10. 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・生体試料情報
3. 同意情報	9. 連絡方法・管理情報
4. 社会人口統計学的情報	10. 他患者レジストリ連携情報
5. 診断情報	
6. 家族歴	
- 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。

ORDR Registry Model Common Data Elements (CDEs)
CDEs collected for the GRDR are designated by a GRDR number e.g. GRDR001, GRDR002, etc. CDEs used by the registries to generate the GUID ID are designated GUID

項目名	必須	備考
患者名	必須	
患者姓	必須	
基本情報	必須	
住所(通り)	必須	
住所(市)	必須	
住所(州)	必須	
郵便番号	必須	75の共通データ項目
住所(国)	必須	
E-mail	必須	
電話番号	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)

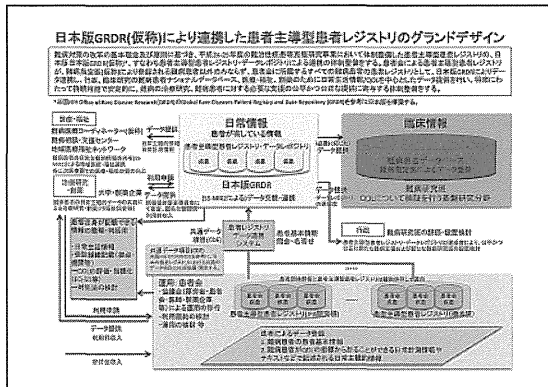
米国では NIH の ORDR(Office for Rare Disease Research)が Global Rare Diseases Patient Registry and Data Repository (GRDR)で 49 の共通データ項目(CDEs)を策定している。

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 - 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

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)
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

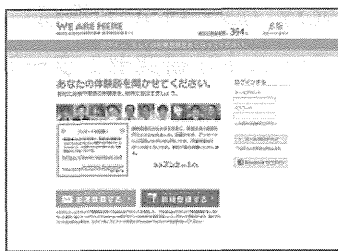
(データの視点)

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)記載項目の共通化、(4)記載情報の交換ストレージ、が必要となる。これらの技術的な観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く考える。

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、連携しにくいと、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られる。

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する方法である。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られる。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、入り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

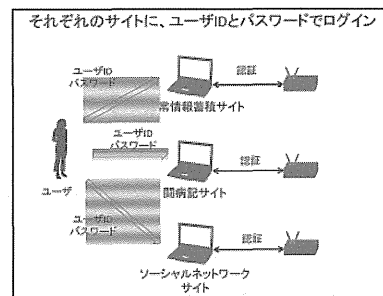


図 4. Single Sign On でログインをした場合

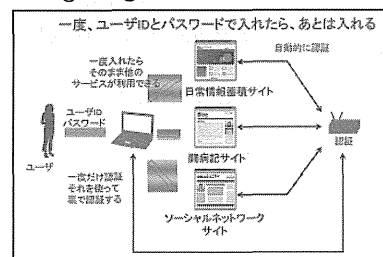
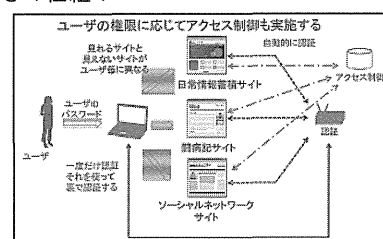


図 5. Single Sign On とアクセス制御があるときの仕組み



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、個人情報を持ちナラ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。

技術的方法としては、(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 オート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、コストが高くなる方法である。

(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 のようになる。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

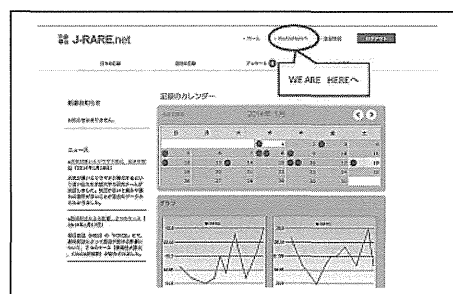


図 7. WE ARE HERE からの遷移をする際のリンク



図 8. WE ARE HERE にアカウントを作る際の流れ

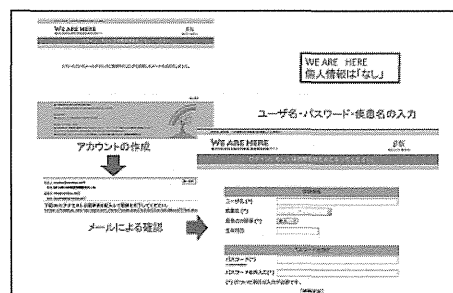
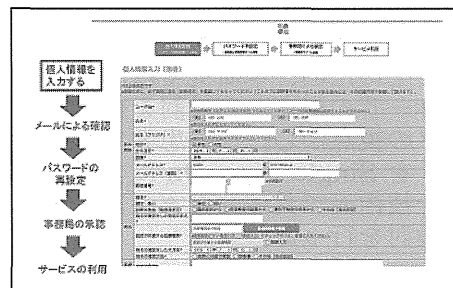


図 9. J-RARE.net にアカウントを作る際の流れ



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

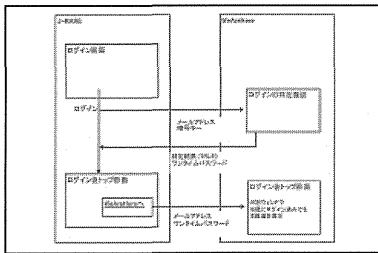


図11.J-RARE.net、WE ARE HERE片方にIDがある際のシステムの流れ（もう一方のIDを作成する）

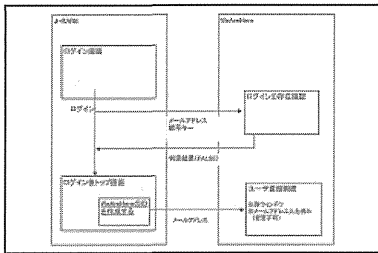


図12.J-RARE.net、WE ARE HEREともにIDがない際のシステムの流れ（両者ともIDを作成する）

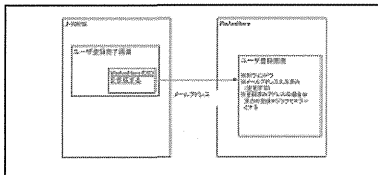
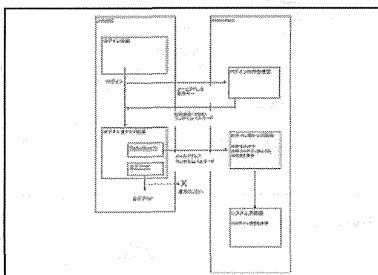


図13.J-RARE.net、WE ARE HEREの片方からログアウトした際のシステムの流れ（ログアウトは管理しない）



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

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

Ⅲ JPA研究班一橋本班 連携報告