

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)
総括研究報告書

原発性免疫不全症候群患者支援団体による患者レジストリの構築を通じた
研究支援体制の構築に関わる研究

研究代表者 今井 耕輔

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
小児・周産期地域医療学講座

研究要旨

本研究は、原発性免疫不全症(PID)患者支援団体であるNPO法人PIDつばさの会により個人電子医療記録機能を持つ患者レジストリPierを構築し、患者背景、病歴、治療経過に関する情報を、自ら収集、分析し、既存のPIDJネットワークに提供することで、研究を加速し、より効果的な診療に役立て、患者の予後を改善することを目的としている。昨年度、Pierを構築した上で、そのサイトを公開した(<http://pier.kazusa.or.jp/pier/jsp/>)。

今年度は、Pierサイトのデザイン変更を行い、患者、および患者家族が親しみやすいインターフェースを構築した。さらに、スマートフォン、タブレットでの入力が可能ないようにデザインを変更した。また、掲示板機能、アンケート機能の実装も行った。掲示板利用が可能な「サポーター」というユーザータイプを導入した。

これにより、Pierユーザーとして、58人の登録があり、サポーターユーザーも11人の登録があった。北海道から九州まで全国に分布しており、遠隔医療としての側面としても有用であると考えられた。

日々3回熱型、身体症状を登録している自己炎症症候群のユーザーもあり、その患者での解析を行ったところ、新しい薬剤の投与を境に高熱が減少し、登校が可能になっており、治療効果の判定にも半客観的基準として利用が可能になったことが明らかになった。

一方、PIDJには2854例が登録されていることから、まだまだPierの認知は低く、登録も不十分であると考えられる。来年度以降もPIDつばさの会を中心として、Pierの運用を継続し、PIDJと連携することで、患者のQOL向上に役立てていきたい。

研究分担者氏名

野々山 恵章：防衛医科大学校 小児科学
宮脇 利男：富山市立富山市民病院
原 寿郎：九州大学大学院医学研究院
成長発達医学
小原 収：公益財団法人かずさDNA 研
究所ヒトゲノム研究部門
佐藤 弘樹：防衛医科大学校病院 医療
情報部

1. 研究目的

本研究では、原発性免疫不全症(PID)患者支援団体であるNPO法人PIDつばさの会により個人電子医療記録機能を持つ患者レジストリPierを構築し、患者背景、病歴、治療経過に関する情報を、自ら収集、分析し、既存のPIDJネットワークに提供することで、研究を加速し、より効果的な診療に役立て、患者の予後を改善することを目的としている。昨年度、Pierを構築した上で、そのサイトを公開した(<http://pier.kazusa.or.jp/pier/jsp/>)。その上で、PIDつばさの会会員に対して広報を行い、意見聴取を行うための説明会を開き、そこで得られた要望を構築に利用した。昨年度末の時点で、登録者は25例と限定的なものではあった。

そこで、今年度は、Pierに必要な項目や画面機能を整理し、Pierプロトタイプの実用と改修を通じて継続的に運用できるシス

テムを構築すること、PID中央診断登録システムであるPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)の現状把握と今後改良すべき点を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

昨年度、NPO 法人 PID つばさの会の患者理事が中心となり、医師理事である研究代表者、分担者と共同で構築したPier について、PID患者支援団体「PIDつばさの会」の患者理事らとの会合などにより、患者や患者家族が感じている現状の問題点やニーズを調査した。

その中で、Pierに記載が必要な項目や画面構成、ユーザー権限などについて、検討を行った。

患者団体側からニーズの高かった掲示板機能、アンケート機能の実装、サポーターの追加を行った。

また、Pierに登録した患者のデータを分析することにより、治療効果について検討した。PIDJに登録された患者数、疾患種類など臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究では、診療施設あるいは患者より情報提供を受け、問題点の抽出等の作業を行うため、患者の人権擁護のために情報管理などに十分な配慮を行った。患者氏名などの個人情報情報は情報管理者のもと、連結可

能匿名化されて厳重に管理されている。

3 研究結果

Pierサイトのデザイン変更を行い、患者、および患者家族が親しみやすいインターフェースを構築した（関連資料3-1）。

さらに、スマートフォン、タブレットでの入力が可能ないようにデザインを変更した（関連資料3-3）。

Pierユーザーとして、58人の登録があった。北海道から九州まで全国に分布しており、遠隔医療としての側面としても有用であると考えられた。

日々3回熱型、身体症状を登録している自己炎症症候群のユーザーもあり、その患者での解析を行ったところ、新しい薬剤の投与を境に高熱が減少し、登校が可能になっており、治療効果の判定にも半客観的基準として利用が可能になったことが明らかになった。

掲示板機能を2013/12に実装した（資料3-2）。それに合わせて、新しいユーザータイプとしてサポーターを新設した。これは、掲示板機能が利用可能な患者家族、友人、医療関係者などからなるユーザータイプである。サポーターは、患者のからだの記録、プロフィールなどの患者情報にはアクセスできないが、掲示板を通し、患者を勇気づけたり、アドバイスを与えたりすることが可能である。すでに11人のサポーターの登録があり、掲示板機能も動き出している。

2014/1には、アンケート機能を実装した。これにより、QOL評価項目をユーザーに聞くことにより、リアルタイムにQOL調査等が可能になると考えられる。

PIDJには2854例が登録されていた。年齢では小児から成人まで、地域では日本全国から登録されていた。疾患種類も国際分類で示されている大分類がほぼ登録されていた。しかし必須入力項目が少ないため、入力されていないデータがあり、主治医に登録依頼を再度行うこともあった。

専門医から非専門医への診断、治療に関する助言も適切に行われていた。サンプル保存もされていた。

4 考察

患者とその家族において、患者の日常生活の記録を管理するのみならず、患者や患者家族同士での意見交換や交流の場としての機能の重要性が示された。

また、日々の入力の結果得られる情報をもとに解析することにより、客観的に患者の状態を把握することが可能になった。これにより、治療効果の判定に利用できた例もあり、今後、積極的に患者さんがデータを入れてくれることを促すことで、研究の促進と同時に臨床的な効果も上がることが期待された。

PIDJは原発性免疫不全症候群の中央診断登録システムとして活用されていると考え

られた。臨床情報、診断名、治療、予後などでソートできるシステムになっており、解析が容易である点も患者の把握という点でメリットが大きい。サンプルも保存されており、新規遺伝子が同定されたときに遺伝子診断が容易にできた例もあった。また、Exome解析などで新規遺伝子を同定することにも応用可能である。

ただし、入力漏れがあり、必須入力項目を増やす必要があると考えられた。また、患者情報の系時的な入力が必要であり、入力を促す新たな方式を考案する必要もあると考えられた。

患者が自身で入力するPierシステムからの入力の補完が可能になれば、より情報量が増え、有用性が高まると考えられた。

5 評価

1) 達成度について

順調に患者登録が進んでいて、達成度は高い。

新規遺伝子同定により遺伝子診断ができるようになれば、診断可能な疾患が増え、さらに患者情報から病態との関連も明らかにする事ができるため、社会的意義も大きい。今後は、Pierとの連携が進めばさらに有用な情報が増えると考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

患者および患者家族が経時的に患者臨床情報を入れていき、遺伝子解析情報と結合解析することができるのは、世界的にPierのみであり、その臨床像の解析と原因遺伝子の同定を組み合わせることにより、より詳細な記載、問題点の把握、治療への応用のヒントが得られるしくみである。

患者サンプルを保存するシステムは世界的にPIDJのみであり、Exome解析による遺伝子同定、遺伝子診断などに応用出来る点は国際的にみても優れている。

3) 今後の展望について

今後、Pierに記載された臨床情報の統計解析を行うために、Pier登録患者数の増加と継続的運用、PIDJとの連携が必要である。

4) 研究内容の効率性について

患者支援団体が中心となり、医師グループと連携することにより、開始当時から多くの患者登録が可能となり、大変効率的であった。

6 結論

本システムは、患者のQOL向上に向けて大変有用であると考えられ、今後も継続運営を行い、Pier登録者数の増加、利用頻度の増進、PIDJデータ、遺伝子解析データとの関係が重要であると考えられる。

7 研究発表

1) 国内
 口頭発表 26件
 原著論文による発表 3件
 それ以外(レビュー等)の発表 14件
 そのうち主なもの
 口頭発表

- 1) 今井耕輔, 佐藤弘樹, 野々山恵章, 宮脇利男, 原寿郎, 小原收. 原発性免疫不全症候群(PID)患者支援団体による電子医療記録:Pierの構築. 第116回日本小児科学会学術集会. 2013. 4, 広島
- 2) 佐藤弘樹, 今井耕輔. 原発性免疫不全症候群患者レジストリに求められる機能・役割に関する検討. 第71回日本公衆衛生学会総会. 2012. 10, 山口
- 3) 今井耕輔. クリニカルゲノミクスへの期待. 遺伝性小児疾患である 原発性免疫不全症解析の見地から. かずさ DNA 研究所/産総研 生命情報工学研究センター共催 ワークショップ バイオインフォマティクスとゲノム医療 その課題と将来展望. 2013. 11, 東京
- 4) 石村匡崇, 高田英俊, 土居岳彦, 平家俊男, 小林正夫, 有賀 正, 土屋 滋, 野々山恵章, 宮脇利男, 原 寿郎: 原発性免疫不全症全国疫学調査結果報告. 第115回日本小児科学会. 2012. 4, 福岡
- 5) 野崎高史, 高田英俊, 石村匡崇, 井原健二, 今井耕輔, 森尾友宏, 小林正夫, 野々山恵章, 原 寿郎: 原発性免疫不全症(PID)の合併症としての内分泌疾患: PIDの全国疫学調査結果より. 第115回日本小児科学会学術集会. 2012. 4, 福岡
- 6) 釜江智佳子, 中川紀子, 本間健一, 佐藤弘樹, 今井耕輔, 野々山恵章: 分類不能型免疫不全症(CVID)のTREC/KRECによる病型分類. 第116回日本小児科学会学術集会. 2013. 4, 広島
- 7) 釜江智佳子, 満生紀子, 小原明, 野口恵美子, 久保田健夫, 本間健一, 小原收, 今井耕輔, 野々山恵章: 次世代シーケンサーにより、原因遺伝子の同定に至ったCVIDの1例. 第3回関東甲越免疫不全症研究会. 2012. 9, 東京
- 8) 満生紀子, 大嶋宏一, 今井耕輔, 小原收, 森尾友宏, 水谷修紀: PIDJネットワークを介したPID患者の遺伝子解析(2007~2012年). 第3回関東甲越免疫不全症研究会. 2012. 9月, 東京
- 9) 加藤環, 釜江智佳子, 本間健一, 池川健, 横須賀とも子, 和田泰三, 谷内江昭宏, 西田直徳, 金兼弘和, 満生紀子, 小原收, 今井耕輔, 森尾友宏, 野々山恵章: IgA単独欠損症として紹介され、TREC/KRECの結果からRAG 1 異常と同定しえた1例. 第4

回関東甲越免疫不全症研究会. 2013. 9月, 東京

- 10) 加藤環, 釜江智佳子, 満生紀子, 小原明, 林正俊, 野口恵美子, 久保田健夫, 本間健一, 小原收, 今井耕輔, 野々山恵章: 本邦におけるICF (immunodeficiency with Centromeric instability and Facial anomalies) 症候群5例の検討. 第41回日本臨床免疫学会総会. 2013. 11月, 下関
 - 11) 石田宏之, 今井耕輔, 本間健一, 田村真一, 今村俊彦, 斎藤潤, 大嶋宏一, 伊藤雅文, 中畑龍俊, 野々山恵章: 白血球減少、骨髄異形成とリンパ浮腫を呈するGATA-2異常. 第115回日本小児科学会学術集会(一般口演). 2012. 4月, 福岡
 - 12) 釜江智佳子, 中川紀子, 本間健一, 佐藤弘樹, 今井耕輔, 野々山恵章: 分類不能型免疫不全症(CVID)のTREC/KRECによる病型分類. 第116回日本小児科学会学術集会(一般口演). 2013. 4月, 広島
 - 13) 加藤環, 釜江智佳子, 本間健一, 池川健, 横須賀とも子, 和田泰三, 谷内江昭宏, 今井耕輔, 森尾友宏, 野々山恵章: IgA欠損症の原因としてのRAG遺伝子異常についての検討. 第116回日本小児科学会学術集会(一般口演). 2013. 4月, 広島
 - 14) 本間健一, 今井耕輔, 加藤環, 釜江智佳子, 野々山恵章: 本邦におけるGATA2異常症の臨床症状, 免疫学的異常に関する検討. 第116回日本小児科学会学術集会(一般口演). 2013. 4月
- 2) 海外
 口頭発表 13件
 原著論文による発表 27件
 それ以外(レビュー等)の発表 1件
 そのうち主なもの
 口頭発表
- 1) Imai K, Yagi K, Sato H, Nonoyama T, Hara T, Ohara O, Miyawaki T, Primary Immunodeficiency electronic record; Pier, for the PID patients in japan. IPIC: First International Primary Immunodeficiencies Congress Estoril, Portugal, November, 2013
 - 2) Hara T, A critical role of the innate immune system to host defense in infants. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea, May, 2012
 - 3) Hara T, Ishimura M, Takada H: Autoimmune diseases in patients with primary immunodeficiency diseases. The 2nd International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Budapest, Hungary, Apr, 2013

- 4) Hara T: Innate immunity and infection in the newborn. The 9th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Kuching, Sarawak, Malaysia, May, 2013
 - 5) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor recombination excision circles (TREC) and Ig kappa-deleting recombination excision circles (KREC). 15th biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies (ESID2012). Florence, Italy, October, 2012
 - 6) Mitsui N, Oshima K, Imai K, Ohara O, Morio T, Mizutani S. Genetic Analysis for 207 Cases with Primary Immunodeficiency (PID) Consulted to A Single Center through PID Network in Japan (PIDJ) in 5 Years (2007-2011). 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies., Florence, Italy, October, 2012
 - 7) Honma K, Imai K, Kamae C, Ishida H, Ito Y, Kojima S, Yokosuka T, Kanegane H, Morio T, Sasahara Y, Fujiwara T, Harigae H, Hashii Y, Ohara O, Nonoyama S. Clinical features and immunological abnormalities of GATA2 deficiency in Japan. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Florence, Italy. October, 2012
 - 8) Oshima K, Niwa A, Imai K, Nakamura S, Jindai Y, Tanaka T, Yanagimachi M, Ohara O, Yabe H, Kojima S, Nakahata T, Nonoyama S, Saito M K. Induced Pluripotent Stem Cells derived from patients with Reticular Dysgenesis, 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Florence, Italy, October, 2012
 - 9) Honma K, Kamae C, Ishida H, Ito Y, Kojima R, Yokosuka T, Kanegane H, Morio T, Sasahara Y, Fujiwara T, Harigae H, Hashii Y, Ohara O, Nonoyama S. Clinical feature and immunological abnormality of GATA2 mutation in Japan. The 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Florence, France, Oct, 2012
 - 10) Kanegane H, Yang X, Nishida N, Hoshino A, Miyawaki T. Clinical and genetic characterization of X-linked lymphoproliferative syndrome in Japan. The 4th JSH International symposium. Ehime, Japan, May, 2013
 - 11) Hoshino A, Kanegane H, Yang X, Ban H, Migita M, Kiyokawa N, Miyawaki T. B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a patient with X-linked agammaglobulinemia. The 4th JSH International symposium. Ehime, Japan, May, 2013
- 論文発表
- 1) Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. Clin Endocrinol. 77:628-634, 2012
 - 2) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S: Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin kappa-deleting recombination excision circles. The Journal of allergy and clinical immunology. 131:1437-40 e5, 2013
 - 3) Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nuno H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O: A Dual Reporter Splicing Assay Using HaloTag-containing Proteins. Curr Chem Genomics. 6:27-37, 2012
 - 4) Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T: Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. J Immunol. 189:1521-6, 2012
 - 5) Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksenitjevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O: Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. DNA Res. 19:143-52, 2012
 - 6) Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M: Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1. J Clin Microbiol. 51:356-359, 2013
 - 7) Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundl

- es C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Roifman CM, Seger R, Tang ML, Puck JM, Chapel H, Notarangelo LD, Casanova JL: A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. J Clin Immunol.33:1078-1087,2013
- 8) Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, Miyawaki T: Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. J Clin Immunol.32:411-420,2012
- 9) Hoshino A, Shimizu M, Matsukura H, Sakaki-Nakatsubo H, Nomura K, Miyawaki T, Kanegane H: Allogeneic Bone Marrow transplantation appears to ameliorate IgA nephropathy in a patient with X-linked thrombocytopenia. J Clin Immunol, 2013
- 10) Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, Kawashima H, Kato F, Fujiwara S, Yachie A, Zhao X, Miyawaki T, Kanegane H: Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated

d hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. Herpesviridae 3:1, 2012

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし

3 その他

・平成24年度に、「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書」を作成し、患者家族会を介して患者家族に配布し、また診療を担当する医師へ配布するとともに、PIDJホームページ (<http://pidj.rcai.riken.jp/>) に掲載した。

・厚生労働省難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班 平成24年度 班会議総会にて発表をした「PIDつばさの会による電子医療記録：Pierの構築」2013年1月25日, 東京