

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 今井 耕輔

平成26年3月

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

目 次

I.	研究班名簿	7 頁
II.	総括研究報告	
	今井 耕輔	11 頁
	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 寄附講座准教授 NPO法人PIDつばさの会 理事	
III.	分担研究報告	
	野々山 恵章	19 頁
	防衛医科大学校 小児科学講座 教授 NPO法人PIDつばさの会 理事	
	宮脇 利男	22 頁
	富山大学名誉教授 富山市立富山市民病院 顧問 NPO法人PIDつばさの会 理事長	
	原 寿郎	24 頁
	九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学 教授 NPO法人PIDつばさの会 理事	
	小原 收	26 頁
	公益財団法人かずさ DNA 研究所 部長 ヒトゲノム研究部門 副所長	
	佐藤 弘樹	29 頁
	防衛医科大学校病院 医療情報部 助教	
	八木 かおり	31 頁
	NPO法人PIDつばさの会 理事	
IV.	関連資料	
	1. Pier 関係発表資料	35 頁
	2. NPO法人PIDつばさの会資料	70 頁
	3. Pier ホームページ構築検討資料	92 頁
V.	研究成果の刊行に関する一覧	124 頁

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の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プロトタイプの運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

平成 25 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
Pier と PIDJ の連携による患者情報把握の構築

研究分担者 野々山 恵章
防衛医科大学 小児科学講座 教授
NPO 法人 PID つばさの会 理事

研究要旨

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例の詳細なFACS解析、およびT細胞新生能のマーカーであるTREC、B細胞新生能のマーカーであるKRECを解析した。遺伝子解析も行った。抗体不全症が83例(56%)と最多で、複合免疫不全症20例(14%)、WAS6例、HIGE5例、食細胞異常症9例で、臨床診断未確定が14例(10%)だった。19歳以上の症例は26例(18%)、1歳以下の症例は43例(29%)だった。

また、CVID患者42例について、T cell receptor recombination excision circles (TREC)、およびsignal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC)の定量と、FACSを用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVIDの分類を行った。その結果TREC、sjKRECともに正常が19例(A群)、sjKRECのみ陰性が3例(B群)、TRECのみ陰性が5例(C群)、TREC、sjKRECともに陰性が4例(D群)の4群に分類できた。TREC、sjKRECとも陽性のA群は グロブリン定期補充療法により予後が良かった。一方、TREC、sjKRECとも陰性のD群は、臨床的に易感染性が強く、悪性腫瘍の合併もあり重症例が多く認められた。臨床的重症度はA群、B群、C群、D群の順に悪化した。以上の結果から、TREC、sjKREC、FACS解析の組み合わせにより、CVIDが大きく4群に分けられ、臨床像も異なることが示された。PIDJを介して紹介された患者の解析を以上のように行い、主治医に対し、感染症対策、移植適応を含め、治療法について随時アドバイスをを行った。

専門医と主治医をつなぐシステムとしてPIDJは有効であるが、患者の問題をよりの確に把握するシステムが必要と考えられた。そこで、Pierシステムについて患者に周知し、患者が抱えている問題点を明らかにし、経時的な変化を患者がデータ含め入力することにより、詳細な内容が得られるようにした。こPierデータをPIDJに移行し、PIDJのデータベースとしての内容をより充実させた。PIDJは3000例程度の症例が登録され、原発性免疫不全症の診断と治療について、一般医からの需要が大きいこと、PIDJプロジェクトの枠組みが有効に活用されていることが示された。PIDJにPierを連結させることで、より有効な患者レジストリーや患者情報の把握が構築できると考えられた。

A. 研究目的

原発性免疫不全症の中央診断登録システム(Primary Immunodeficiency Database in Japan, PIDJ)を活用して、日本における患者の実態を明らかにし、診断と治療に貢献すること、また新規に開発した TREC、KREC が臨床的な重症度マーカーとして活用できるかについて検討する事を目的とした。

B. 研究方法

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例を、無償でリンパ球および樹状細胞の詳細なFACS解析、およびT細胞新生能のマーカーであるTREC、B細胞新生能のマーカーであるKRECを解析した。遺伝子解析もかすDNA研究所ないし当科で行った。

また、CVID患者42例について、T cell receptor recombination excision circles

(TREC)、および signal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC) の定量と、FACS を用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVID の分類を行った。

(倫理面への配慮)

データは匿名化して取り扱う。臨床研究、遺伝子解析、PIDJ への登録に関しては、本人ないし親権者からの同意書を得た。

また、本研究は、小児感染症学会、防衛医大、理化学研究所、かずさ DNA 研究所で倫理委員会を通過している。

C. 研究結果

Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を介して当科に紹介を受けた原発性免疫不全症148症例の概要を報告する。抗体不全症が83例(56%)と最多で、複合免疫不全症20例(14%)、WAS6例、HIGE5例、食細胞異常症9例で、臨床診断未確定が14例(10%)だった。19歳以上の症例は26例(18%)、1歳以下の症例は43例(29%)だった。

当科にて、無償でリンパ球および樹状細胞の FACS 解析、T細胞新生能のマーカーである TREC、B細胞新生能のマーカーである KREC を測定している。遺伝子解析も行っている。

当科にて、FACS 111例(T細胞50%以下13例、メモリー T > 70%18例、CD4/8比逆転38例、B細胞系異常79例、NK細胞2%以下21例)、T細胞・B細胞新生能(TREC・KREC)の解析144例(異常所見64例)、CD40L発現11例(発現低下5例)、in vitro class switch 17例(異常所見7例)の解析を行った。また、RCAI、かずさDNA研究所に78例の原因遺伝子検索を依頼し、35例(23.6%)で遺伝子変異(15遺伝子)が同定された。

また、CVID患者42例について、T cell receptor recombination excision circles (TREC)、および signal joint Kappa chain recombination excision circles (sjKREC) の定量と、FACSを用いたリンパ球サブセット解析を組み合わせ、CVIDの分類を行った。その結果TREC、sjKRECともに正常が19例(A群)、sjKRECのみ陰性が3例(B群)、TRECのみ陰性が5例(C群)、TREC、sjKRECともに陰性が4例(D群)の4群に分類できた。TREC、sjKRECとも陽性のA群は グロブリン定期補充療法により予後が良かった。一方、TREC、sjKRECとも陰性のD群は、臨床

的に易感染性が強く、悪性腫瘍の合併もあり重症例が多く認められた。臨床的重症度はA群、B群、C群、D群の順に悪化した。以上の結果から、TREC、sjKREC、FACS解析の組み合わせにより、CVIDが大きく4群に分けられ、臨床像も異なることが示された。

PIDJを介して紹介された患者の解析を以上のように行い、主治医に対し、感染症対策、移植適応を含め、治療法について随時アドバイスをを行った。

Pierに患者が自ら記録したデータをPIDJに移行し、主治医、専門医が患者の経時的な状況を把握できるようにした。

D. 考察

原発性免疫不全症の診断と治療について、一般医からの需要が大きいこと、PIDJプロジェクトの枠組みが有効に活用されていることが示された。

PierのデータはPIDJに移行可能である。Pierに患者自身が入力したデータを見ることにより、患者の抱える問題点を主治医、専門医が的確に把握することができるようになると考えられる。

PIDJ、Pierによる患者レジストリーを通じて、より良い医療を提供できる体制構築につながると考えられた。

E. 結論

PIDJは、患者の病態と診断について、主治医にアドバイスし、これをもって患者治療、生活指導などの改善に有益なシステムである。すでに100例以上の原発性免疫不全症の解析を行っている実績もある。

PIDJと、患者自身が情報を入力できるPierを連結させることにより、患者、主治医、専門医のネットワークが構築でき、患者状況の把握とより良い医療の提供に貢献できると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki 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 k-deleting recombination excision circles. J Allergy

Clin Immunol. 131:1437-1440, 2013.

- 2) 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.
- 3) Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Factors Associated with Steroid Phobia in Caregivers of Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.*, 30:29-35, 2013.
- 4) Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Salivary Cortisol Response to Stress in Young Children with Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 30:17-22, 2013.
- 5) Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz, Conley M.E., Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco J.L., Geha R.S., Hammarström L, Nonoyama S, Ochs H.D., Roifman C, Seger R, Tang M.L.K., Puck J.M., Chapel H, Notarangelo L.D., Casanova J.L. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol.* 33:1078-1087, 2013.
- 6) Kojima R, Ohno T, Iikura M, Niki T, Hirashima M, Iwaya K, Tsuda H, Nonoyama S, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Galectin-9 enhances cytokine secretion, but suppresses survival and degranulation, in human mast cell line. *PLoS One.* 9:e86106, 2014.
- 7) Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh ZW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S. Analysis of somatic hypermutation in the IgM switch region in human B cells. *J Clin Allergy Immunol.* (in press)

2. 学会発表

- 1) Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin kappa deleting

recombination excision circles.

ICI 2013 (International Congress of Immunology). Milano, Italy. Aug. 2013.

- 2) Nonoyama S. KRECS assay for detecting Bcell deficiencies and other Primary Immunodeficiencies. Jeffery Modell Centers Summit. Berlin, Germany. July 2013.
- 3) Nonoyama S. Primary immunodeficiency electronic record (Pier) for the PID patients. Invited speaker. International Primary Immunodeficiency Congress. Estoril, Portugal, Nov. 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 25 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
患者臨床情報の収集と解析、患者会との連携

研究分担者 宮脇 利男

富山大学名誉教授 富山市立富山市民病院 顧問
NPO 法人 PID つばさの会 理事長

研究要旨

分担研究者は原発性免疫不全症（PID）患者支援団体NPO法人PIDつばさの会の理事長を務めている。本研究の目的である個人電子記録機能を有するPID患者レジストリーPierの構築を達成するために、患者会の総会、勉強会や医療相談会に参加し、患者・家族に研究の趣旨について理解を求めた。本年度は、世界的にPIDの一つとして認識されつつある「自己炎症性疾患」についての勉強会を開催し、従来のPID患者に加え自己炎症性疾患患者にもPierへの参加を促した。

A. 研究目的

PID 患者支援団体 NPO 法人 PID つばさの会の理事長として、個人電子記録機能を有するPID患者レジストリーPierの構築を目的に、患者・家族に本研究の趣旨について積極的に理解を求めた。

B. 研究方法

患者会の総会、勉強会や医療相談会に参加し、患者・家族にPID患者レジストリーPierの意義を説明した。本年度は、従来のPID患者に加え自己炎症性疾患患者にもPierへの参加を促した。また、患者相談では、最終診断や専門病院への連携について親身に当たった。

（倫理面への配慮）

採血を必要とする場合には、検体量および採取時の苦痛には十分な配慮を行った。遺伝子解析については各種指針を遵守して、患者個人情報保護について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

PID 患者に加えて自己炎症性疾患患者からPID患者レジストリーPierへの参加者が生まれた。未診断例の一部では、FACS解析や遺伝子診断により最終診断にこぎつけることができた。

D. 考察

PID はまれな疾患であり、専門家も少ないことから、患者・家族の不安は少ない。PID患者レジストリーPierを通じて、病歴、治療経過に関する情報を、患者・家族自ら収集、分析することができ、患者・家族に安心を届けることができる。

E. 結論

PID は早期診断と適切な治療の導入により長期生存が可能になってきている。しかし、成人に達した例では、PIDの主たる症状である易感染性に加え、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併もみられることがある。そのような多くの情報の共有をPID患者レジストリーPierで行うことができるものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanegane H., Taneichi H., Nomura K., Wada T., Yachie A., Imai K., Ariga T., Santisteban I., Hershfields MS., and Miyawaki T. Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase

deficiency. *Pediatr Transplant* 17: E29-E32, 2013.

- 2) Nomura K., Hoshino A., Miyawaki T., Hama A., Kojima S., and Kanegane H. Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 60:885-886, 2013.
- 3) Yang X., Miyawaki T., and Kanegane H. Lymphoproliferative disorders in immunocompromised individuals and therapeutic antibodies for treatment. *Immunotherapy*. 5: 415-425 2013.
- 4) Hoshino A., Shimizu M., Matsukura H., Sakaki-Nakatsubo H., Nomura K., Miyawaki T., and Kanegane H. Allogeneic Bone Marrow transplantation appears to ameliorate IgA nephropathy in a patient with X-linked thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) Clinical and genetic characterization of X-linked lymphoproliferative syndrome in Japan. Kanegane H., Yang X., Nishida N., Hoshino A., and Miyawaki T. The 4th JSH International symposium
5月24日, 2013年、愛媛.
- 2) B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a patient with X-linked agammaglobulinemia. Hoshino A., Kanegane H., Yang X., Ban H., Migita M., Kiyokawa N., and Miyawaki T. The 4th JSH International symposium
5月24日, 2013年、愛媛.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

なし

平成 25 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
患者臨床情報の解析、疫学調査、患者会との連携

研究分担者 原 寿郎

九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 教授
NPO 法人 PID つばさの会 理事

研究要旨

原発性免疫不全症候群の患者 QOL と医療水準の向上に貢献するために研究を重点的に行った。患者家族や医療者への継続的情報提供をするため、患者支援団体による患者レジストリの構築に協力し、PIDJ との連携をとりながら患者や主治医の登録は継続してオンラインで行い、原発性免疫不全症候群に関する最新の情報を研究会、ホームページなどで医師、患者家族に提供した。また概説書を作成して患者家族会との連携を深め、講演会・相談会を行った。

A . 研究目的

原発性免疫不全症には 200 種類以上の疾患があり、専門医が不足し、適切な医療を受けられない場合がある。診断には遺伝子検査などの特殊検査を要することが多い。本研究は、オンラインでの患者登録などによる患者実態の把握、診断や治療に関する患者や主治医からの相談に対する専門的アドバイスを含む情報提供等を介して原発性免疫不全症患者 QOL と医療水準の向上に貢献することを目的としている。

B . 研究方法

主治医に向けて患者の現状を Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) 上で update するよう依頼した。また、PIDJ に関する調査研究班では原発性免疫不全症候群の代表的な疾患の「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書」を PIDJ ホームページと PIDJ つばさの会ホームページに掲載した。

C . D . 研究結果および考察

2012 年には、531 例が登録され、前年の 431 例に比べ 23% 増加した。カテゴリ別では、自己炎症性疾患が 35%、抗体産生不全が 16%、免疫不全を伴う症候群が 12%、貧食細胞異常が 10%、免疫異常症が 7%、自然免

疫不全が 5%、複合免疫不全症が 5%、補体異常症が 0% であった。PIDJ プロジェクト開始以来 6 年を経過しており、引き続き、登録患者の生命予後、遺伝子診断の結果について確認、解析中である。

平成 24 年に作成した「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説書」を、引き続き PIDJ における つばさの会 などへの配布を行うのみならず、PIDJ ホームページ、PIDJ つばさの会 ホームページ に掲載を行い、ダウンロード可能なようにした。これにより、PIDJ の亜型について、それぞれの専門家の最新の情報をわかりやすく提供することで、患者も自身の病気への理解を深め、主治医とのコミュニケーションを促進することが可能になり、Pier の利用が増え、この疾患に対する医療水準を向上させることが可能になると考えられた。

E . 結論

平成 25 年度は引き続き患者とより多くの一般医に最新の情報を提供し、PIDJ および患者自身が情報を入力できる Pier への情報が充実することにより、患者、主治医、専門医のネットワークが構築でき、患者の QOL 向上に貢献すると考える。また説明書を update することにより、病気を正しく理解することに貢献できると考えられた。

F . 研究危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, Hara T: Two cases of partial dominant interferon- γ receptor 1 deficiency that presented with different clinical courses of bacille Calmette-Guérin multiple osteomyelitis. J Infect Chemother. 19:757-60, 2013
- 2) Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T: Thrombocytosis in asplenia syndrome with congenital heart disease: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. Int J Cardiol. 167(5):2259-63, 2013
- 3) Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. Mod Rheumatol. 23:425-9, 2013

学会発表

1. Hara T: Innate immunity and infection in the newborn. The 9th Congress of Asian Society for Pediatric Research, May 9-12, 2013, Kuching, Sarawak, Malaysia

国内学会・厚生労働省研究班会議

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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

研究分担者 小原 収

公益財団法人かずさ DNA 研究所 副所長
ヒトゲノム研究部門 部長

研究要旨

患者支援団体による患者レジストリの構築に協力し、将来的に貴重な臨床研究基盤としての役割も果たしうるように、一般医・専門医のための免疫不全症データベース (PIDJ) とのネットワーク化の可能性を踏まえたウェブサーバー系を立ち上げた。セキュリティー設定、データベース機能のバグ出し、外部サーバーの運用調整を実施し、患者レジストリーサイト Pier が安全に運用できるように維持管理を行った。また、このレジストリーと連携した免疫不全症の遺伝子検査も実施した。

A. 研究目的

本研究は、原発性免疫不全症 (PID) 患者支援団体 NPO 法人 PID つばさの会との連携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、一般医師および PID 専門医によって構築された PIDJ データベースとそれをハブにした PIDJ ネットワークに提供することで、PID 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する。

B. 研究方法

- 患者、主治医、PID 調査研究班、基礎研究者からのニーズを聞き取り、必要な機能の選定を行い、委託業者により Pier レジストリの構築を行う。
- 患者から同意が得られた場合、ID・パスワードが、PID つばさの会事務局より発行される。これにより通常のインターネットブラウザ (スマートフォン・タブレット端末を含む) を介して、かずさ DNA 研究所に設置されたセキュアサーバー内の Pier レジストリに登録し、その機能 (基本情報に加え、受診歴、症状の変化、検査歴、治療内容、など) を利用するこ

とが可能となる。Pier レジストリは、各患者本人のものしか閲覧・利用できず、お互いの情報は見ることができない。一方、匿名化したデータについては、統計解析等に利用可能である。

- このためのサーバーを設置し、それが一定のセキュリティーを保ちつつ、外部からの書き込みと閲覧が可能であり、適切にデータベースとして運用可能であるかどうかを確認する。

(倫理面への配慮)

当分担研究では、かずさ DNA 研究所には匿名化後の情報のみが蓄積されるが、それでも十分なセキュリティーが保たれるように、データ入力・閲覧にはパスワード・ID による制限を書けて公開サーバー上に設置することとした。今年度は、この状況をかずさ DNA 委員会での倫理委員会に諮り、運用についての承認とアドバイスを得た。

C. 研究結果

研究代表者と共同して、既に広く臨床医が利用している免疫不全症臨床アーカイブである PIDJ の構造を参考にして、患者利用を前提としたウェブサイト Pier が以

下の URL で公開された。

<http://pier.kazusa.or.jp/pier/jsp/>

このサイトの改良が今年度も継続して行われたが、この実運用のためのサーバー管理はかずさ DNA 研究所に委ねられており、サイト構築の外注企業と連携しながら、セキュアなサイト運用のための実務を分担した。さらに、PID 専門医からの求めに応じて、キャピラリー DNA シーケンシングと PCR 法の併用による通常の方法により遺伝子検査も継続し、Pier と PIDJ の間の今後のさらに有機的な連携のための基盤を強化した。

D. 考察

達成度について

予算的な制約により遺伝子検査については従来法での取り組みのみに留まったが、当初に予定していた課題はほぼ達成できた。

患者レジストリである Pier、専門医のための臨床アーカイブとしての PIDJ、遺伝子検査の中央施設であるかずさ DNA 研究所での遺伝子解析結果の蓄積の 3 者の統合により、免疫不全症のような希少疾患の診断と治療法開発のための重要な基盤となることが期待される。

E. 結論

発性免疫不全症 (PID) 患者支援団体 NPO 法人 PID つばさの会との連携より個人電子医療記録機能を持つ患者レジストリ Pier を安全に運用し、本邦の免疫不全症の遺伝子解析症例数の増加に貢献した。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Rawat A, Singh S, Suri D, Gupta A, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Vaiphei K, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsui N, Ohara O, Chan KW, Lau YL. Chronic Granulomatous Disease: Two Decades of Experience From a Tertiary Care Centre in North West India. J Clin Immunol. 2013 [Epub ahead of print]
2. Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid detection

of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry; useful screening tests for chronic granulomatous disease. J Clin Immunol. 2013 May;33(4):857-64.

3. 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-deleting recombination excision circles. J Allergy Clin Immunol. 2013 May;131(5):1437-40.e5.

2) 学会発表

1. 第 116 回日本小児科学会学術集会「ゲノミクスを基礎とした新しい病因探索法」分野別シンポジウム「原発性免疫不全症:新しい疾患、トピックス」小原收 広島 2013 年 4 月
2. 第 4 回関東甲越免疫不全症研究会「IgA 単独欠損症として紹介され、TREC/KREC の結果から RAG1 異常と同等しえた 1 例」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 2013 年 9 月
3. 第 41 回日本臨床免疫学会総会「本邦における ICF (Immunodeficiency with Centromeric instability and Facial anomalies) 症候群 5 例の検討」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 下関 2013 年 11 月
4. 日本人類遺伝学会第 58 回大会「次世代シーケンサーを用いて ICF (Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies) 症候群と診断した 2 例」釜江智佳子、満生紀子、小原明、林正俊、野口恵美子、本間健一、小原收、今井耕輔、久保田健夫、野々山恵章 仙台 2013 年 11 月
5. 第 41 回日本臨床免疫学会総会「BTK 変異をみとめた IgA 単独欠損の解析 (IgA deficiency caused by the missense mutation in the BTK gene)」満生紀子、今井耕輔、Xi YANG、金兼弘和、小阪嘉之、高田英俊、水谷修紀、小原收、森尾友宏 下関 2013 年 11 月
6. 15th International Congress of Immunology 2013 “Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles” C. Kamae, N. Nakagawa,

H. Sato, K. Honma, N. Mitsuiki, O. Ohara, H. Kanegane, T. Morio, K. Imai and S. Nonoyama, Milan, Italy, Aug,2013

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定も含む）なし

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

研究分担者 佐藤 弘樹

防衛医科大学校病院 医療情報部 助教

研究要旨

平成25年度は、Pierプロトタイプを実際に運用して挙げられた問題点を改良し、患者や患者家族からの要望や意見を聞き取った。その結果、ユーザビリティの向上が特に重要な課題であることが明らかとなった。レイアウトの統一や入力項目の整理などの改修を行い、原発性免疫不全症患者および患者家族にとって利用しやすいシステムとなった。

A. 研究目的

平成 24 年度に構築した原発性免疫不全症患者レジストリ Pier のプロトタイプを患者向けに公開、運用を開始し、患者や患者家族から実際に使用した意見や希望についてヒアリングを行い、Pier の登録内容や全体の構成について改良を行う。

B. 研究方法

Pier プロトタイプを実際に患者や患者家族に使用してもらい、意見や希望を調査した。また、医師側からの意見も合わせて聴取して、システム改修を行った。

C. 研究成果

従来は個人記録として、プロフィール、からだの記録、検査の記録、感染の記録、治療の記録の合計 5 個の大項目を設けていたが、原病に関連する合併症の記録を新たに設けて 6 個目の大項目からなる構成へ変更した。

「プロフィール」では、ユーザーID や病名、自己紹介など、プロトタイプをほぼ踏襲した。また、入力した情報の公開範囲について、「プロフィール」できめ細かい設定ができるようにした。主治医、研究班、他の患者たち、という 3 段階の公開範囲のカテゴリを作成した。6 個の大項目それぞれについて公開範囲をチェックボックス

形式で指定できるメニューを設置し、自分が希望する公開範囲を設定し、簡単に確認できるようにした。

「からだの記録」は画面レイアウトを大幅に変更した。プロトタイプでは、過去の入力履歴が日付順にリスト形式で画面の左端に常時表示されるように設定をしていたが、<一覧>ボタンを押すことで登録日ごとに全ての情報が時系列でリスト表示される画面が新たに開くような設定に変更した。履歴を閲覧する画面と新たな記録をする画面を分けて、目的に応じて参照できるようにした。登録項目については、「症状の記録」「体温と血圧を記録」「メモ・備忘録」の 3 個の小項目に集約した。

「検査の記録」については、従来は高値、正常値、低値の区分を自身で入力する形式であったが、項目ごとに基準値を表示し、数値を入力することで異常値を判定できる仕組みを導入した。ただし、一般成人の基準値であることを明記して注意するよう注意喚起している。メモ欄を新たに設けて検査に関連する備忘録の機能も設けた。

「感染の記録」は、感染年齢をプルダウン形式で年月日まで入力する形式であったが、感染日を入力すると自動計算で感染日時点での年齢が算出されるように改修した。感染症名は、プルダウンメニューの一覧から病名を選択する形式であったが、

自由に病名をテキスト入力できる形式へと変更した。

「治療の記録」については、「感染の記録」と同様に、治療日を入力することで治療時年齢が自動計算して表示されるように改修した。

新設した「合併症の記録」では、「感染の記録」、「治療の記録」に準じて、合併症を発症した日付、合併症、合併症の詳細、コメントを記録できるようにした。

画面デザインについても改修を行った。6 個の大項目の画面レイアウトや登録項目などを揃えて、操作者にとって戸惑いなく操作できるように努めた。基本的な画面構成としては、上部に過去の履歴、下部に入力項目が左揃えで並べた。登録項目は、ヒアリングによって絞り込みを行った。また、プロトタイプではプルダウンで該当するものを選択する形式の項目があったが、操作性が悪いとの指摘があり、自由にテキスト入力できるように変更した。削除ボタンについては、プロトタイプでは設置していたが、誤って削除することがあり、削除ボタンは表示しないようにした。利用頻度が低いインポートボタンは別メニューから参照するように変更した。

各大項目では、CSV ファイルで登録内容をダウンロードできる機能に加えて、プリントボタンを押すことで PDF ファイルとしての出力も可能とした。これにより、患者自身がパソコン上で自分の記録の管理をやすくした。病院などへ記録を持参する利便性も向上した。

一般患者、医師に加えて、患者周囲の家族や友人を Pier のユーザー登録の対象として、Pier の掲示板を使った患者とのコミュニケーションを行えるようにシステムを改修した。

統計情報を取り出すための仕組みとして、管理者権限で登録患者の主傷病名、出生地、現住所、主治医別の患者数を簡単な操作で抽出できるようなデータウェアハウス機能を設けた。これにより、従来よりも登録状況を速やかに把握できるようになった。

D. 考察

平成 25 年度は、Pier プロトタイプを実際に運用して挙げられた問題点を改良し、患者や患者家族からの要望や意見を反映させるよう改修を行った。入力項目を整理

するとともに、入力項目のレイアウトに統一的なコンセプトを設けて、使用感を統一するなど、入力のしやすさ、閲覧のしやすさ、すなわちユーザビリティの向上を特に重視して改修を行った。

E. 結論

プロトタイプの運用と、そのフィードバックにより原発性免疫不全症患者および患者家族にとって利用しやすい患者レジストリシステムを構築することができた。

原発性免疫不全症の中央診断登録システム (Primary Immunodeficiency Database in Japan, PIDJ) を活用して、日本における患者の実態を明らかにし、診断と治療に貢献すること、また新規に開発した TREC, KREC が臨床的な重症度マーカーとして活用できるかについて検討する事を目的とした。

平成 25 年度報告書
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
NPO 法人つばさの会としての pier との関わり

研究協力者 八木 かおり
NPO 法人 PID つばさの会 理事

平成 25 年度分(この一年を振り返って)

Pier 開発の 2 年目、サイト全体の完成が目標となる今年度は、

掲示板の付加

アンケートのシステムを起動

全てのコンテンツのクオリティの向上

の 3 つの点を重点的に研究・開発していただけるよう、会からの希望としてお願いしました。

これらの実現により、Pier が患者さんやご家族、医師、サポートに当たる周囲の人々等、誰にとっても利用価値の高い物になり、患者さんに一層「寄り添うサイト」となると確信したからです。

稀少難病である PID の患者さんにとって「寄り添う」とは、

医師といつもつながっていられるような安心感が得られること

病気そのものや、日々の症状を客観的にまた冷静に受け止めながら、不要な不安を増長させずに向き合っていけるようサポートされること

同病の患者にほとんど巡り合えない稀少難病である PID の患者さんが仲間同士つながったり、情報が入手しやすい環境にいられるようになり、抱える孤独が少しでも和らぐこと等

を意味します。

PID つばさの会では、その実現に向けて Pier 利用者の声や、未登録の患者さんの意見などに耳を傾け、出来る限りそれらの反映されたサイトとなるよう、研究班会議等で口述する他、メールや添付文書等を通じてサイトの改善案や新規機能の依頼を重ねました。その結果、次のような成果を見ることが出来ました。

医師との関係性に於ける安心感において

(1) サイトへの登録時に主治医の名前を入力しないで済むようにシステム変更を依頼。
これで、主治医に先に断りを入れる等の緊張する作業を踏まずに登録が出来るようになり、築いてきた信頼関係を安心して保った状態で Pier の利用登録が進むようになった。設定が整ったところで主治医に閲覧を頼むことが出来るようになり、登録への垣根を一つ取り除くことに成功。

(2) 「主治医に閲覧してもらいたいときは」のレクチャーを充実
情報を公開したい範囲に主治医を含めたい場合、閲覧を可能とするまでの手順を詳しく紹介。

また、主治医に Pier の紹介と PIDJ への登録依頼、当該患者さんの Pier 参加の報告が盛

り込まれたリーフレットを作成し、プリントアウトできるようにした。
新規登録の際、患者さんはそれを医師に見せるだけで、長い説明を診察室で行うことなく、スムーズに閲覧を願い出ることが出来るようになった。

自分の病気や症状を記録し客観的にみられるようにすることについて
様々なページに於ける機能の向上を依頼。

プリントアウト機能、利便性の高いボタンの設置等、希望や意見を提出するなど、システムエン

ジニアの方々や関連企業の方々によるご協力を得て多くの改善点に取り組んだ。

患者の不安と孤独を和らげることについて

(1) 掲示板の設置にあたり、希望する形式や使い良いシステムについて意見を提示。

直感で誰でも使えるような操作性、コミュニケーションのとりやすい形式を希望し、反映された。

(2) サポーター会員の利用をスタートさせてもらう

本人や代理の家族以外に、家族や周囲の人々が主役として Pier の掲示板に参加可能となった。

その他、当会では、上記 ~ の全てに関し開発の状況を会報等で会員に伝達し、Pier の効果をより多くの人に感じてもらえるよう努めた他、利用者のアップに向けて、地方での医療相談会でも実際の画面を抜粋した資料を配布するなど、会員外の患者にもこのシステムを紹介し、普及に努めました。

このようなアクションを起こすごとに、少しずつそれに対する患者さんの反応も広がり、利用者が増えて来たことを大変嬉しく感じています。もっと多くの患者さんやご家族、その周囲の色々な立場の人々に Pier を役立てて頂けるよう、会として出来ることを模索しながらこれからも Pier の運営に積極的に関わっていきたいと考えています。

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A.	Rapid detection of intracellular p47phox and p67phox by flow cytometry; useful screening tests for chronic granulomatous disease.	J Clin Immunol	33	857-864	2013
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 - deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol	131	1437-1440	2013
Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Hirata O, Minegishi S, Imai K, Hyakuna N, Muramatsu H, Kojima S, Ozaki Y, Imai T, Takeda S, Okazaki T, Ito T, Yasunaga S, Takihara Y, Bryant VL, Kong XF, Cypowyj S, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL, Morio T, Kobayashi M.	Simple diagnosis of STAT1 gain-of-function alleles in patients with chronic mucocutaneous candidiasis.	J Leukoc Biol	95	in press	2014
Rawat A, Singh S, Suri D, Gupta A, Saikia B, Minz RW, Sehgal S, Vaiphei K, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsui N, Ohara O, Chan KW, Lau YL.	Chronic Granulomatous Disease: Two Decades of Experience From a Tertiary Care Centre in North West India.	J Clin Immunol	34	58-67	2014
Zahn A, Eranki A K, Patenaude A M, Methot S P, Fifield H, Cortizas E M, Foster P, Imai K, Durandy A, Larijani M, Verdun R E, Di Noia J M.	Activation induced deaminase C-terminal domain links DNA breaks to end protection and repair in class switch recombination.	Proc Natl Acad Sci U S A		in press	2014
Kracker S, Curtis J, Ibrahim MAA, Sediva A, Salisbury J, Camp V, Debré M, Edgar JD, Imai K, Picard C, Casanova JL, Fischer A, Nejentsev S, Durandy A.	Occurrence of B-cell lymphomas in patients with Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ syndrome (APDS).	J Allergy Clin Immunol.		in press	2014
Horiuchi K, Imai K, Mitsui-Sekinaka K, Yeh TW, Ochs HD, Durandy A, Nonoyama S.	Analysis of somatic hypermutations in the IgM switch region in human B cells.	J Allergy Clin Immunol.		in press	2014
Hoshino A, Imai K, Oshima Y, Yasutomi M, Kasai M, Terai M, Ishigaki K, Morio T, Miyawaki T, Kanegane H.	Pneumothorax in patients with severe combined immunodeficiency.	Pediatr Int		in press	2014

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
今井耕輔	原発性免疫不全症における遺伝学的検査の取り扱いと諸問題について	日本小児血液・がん学会雑誌	50	415-417	2013
今井耕輔	原発性免疫不全症の最新国際分類(2011)	小児科	54	1491-1515	2013
今井耕輔	自然免疫について	チャイルドヘルス	16	608-613	2013
今井耕輔	TREC, KRECによる原発性免疫不全症のスクリーニング	小児内科	45	1148-1151	2013
今井耕輔	免疫グロブリンκスイッチ異常症(高IgM症候群)	日本臨床 別		237-241	2013
今井耕輔	新生児スクリーニン刷による原発性免疫不全症の診断	小児科臨床 別	66	1025-1032	2013
今井耕輔	PIDJと原発性免疫不全の新生児スクリーニング	小児科診療	23	367-375	2013
今井耕輔	免疫グロブリンκスイッチ異常症(高IgM症候群)	日本臨床 別	22	237-241	2013
今井耕輔	予防接種をする前に免疫不全児をスクリーニングする方法はありますか	小児内科	45	151-153	2013

・ 関連資料

1. Pier 関係発表資料

- 資料 1-1 • **1st International Primary Immunodeficiencies Congress**
2013 年 11 月 7 日～8 日開催(ポルトガル)
“ Primary immunodeficiency electronic record ”
for the PID patients in Japan
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)
- 資料 1-2 • **Pier 説明用リーフレット**
- 資料 1-3 • **国際原発性免疫不全症週間及び Pier 周知ポスター**
- 資料 1-4 • **第 2 回先天代謝異常症患者会フォーラム**
2013 年 8 月 11 日開催 (場所: TKP ガーデンシティ品川)
「PID つばさの会による電子医療記録 “ Pier ” : primary immunodeficiency
electronic record の構築」
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)

- 資料 1-5 ・**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 年 11 月 20 日開催(場所：産業技術総合研究所
生命情報工学研究センター)
「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 ”」
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）
- 資料 1-6 ・**「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規治療基盤の確立」班会議**
(研究代表者：平家俊男)
2014 年 1 月 31 日開催（場所：ベルサール八重洲）
「原発性免疫不全症患者電子医療記録：Pier 登録にみる自己炎症性疾患の臨床症状についての解析」
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）

2. NPO法人PIDつばさの会資料

- 資料 2-1 ・Wing No.16 2013 年冬号 2013 年 2 月 1 日発行
資料 2-2 ・Wing No.17 2013 年春号 2013 年 6 月 1 日発行
資料 2-3 ・Wing No.18 2013 年夏号 2013 年 8 月 1 日発行
資料 2-4 ・Wing No.19 2013 年秋号 2013 年 11 月 15 日発行
資料 2-5 ・**NPO法人PIDつばさの会総会・医療講演会**
・2013 年 4 月 28 日開催（場所：東京医科歯科大学）
・2013 年 9 月 28 日開催（場所：東京医科歯科大学）

3. Pier ホームページ構築検討資料

- 資料 3-1 Pier **画面イメージ**
・2014 年 3 月 20 日付
- 資料 3-2 Pier **掲示板機能**
・2013 年 11 月 27 日付
- 資料 3-3 **スマートフォン版機能**
・2013 年 11 月 27 日付
- 資料 3-4 Pier **構築検討資料**
・2013 年 12 月 13 日付