

2009 36 222 A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

未分類疾患の情報集約に関する研究  
(H 2 1 - 難治 - 一般 - 1 6 7)

平成 2 1 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 林 謙治

平成 2 2 ( 2 0 1 0 ) 年 3 月

## 目次

I. 総括研究報告	1
未分類疾患の情報集約に関する研究 林 謙治	
II. 分担研究報告	
1. 特定疾患研究班からの情報収集方法の検討 —未分類疾患情報管理システムに関するニーズ調査—	19
横山 徹爾	
2. 特定疾患研究班からの情報収集方法の検討 —症例報告調査—	41
土井 由利子	
3. 小児専門病院からの情報収集方法の検討	47
新井 勝大、加藤 則子、瀧本 秀美、藤原 武男	
4. 病院ベースの情報収集方法の検討 —地域中核病院における情報収集方法—	51
神谷 俊明	
5. 病院ベースの情報収集方法の検討	57
川井 充	
6. 病院ベースの情報収集方法の検討	63
園田 至人	
7. 患者からの情報収集方法の検討	67
成木 弘子、武村 真治、松繁 卓哉	
8. 既存の情報・データを用いた情報収集方法の検討	77
緒方 裕光、奥村 貴史、岡本 悦司	
9. 病態解明に向けた原因不明先天異常バイオリソースの構築と 潜在的ゲノム構造異常解析	119
羽田 明、稲澤 譲治	
10. 境界領域の膠原病の疾患概念確立へのアプローチ	125
鈴木 元	

1 1. 疾病モニタリングシステムの構築	131
佐藤 元	
1 2. 希少情報のデータ分析手法の検討	227
大澤 幸生、西原 陽子、熊川 寿郎	
1 3. 未分類疾患の分類方法の検討	235
緒方 裕光、奥村 貴史	
1 4. 疾患同定支援ツールの検討	243
種田 憲一郎、高橋 理、大曲 貴夫	
1 5. 臨床オミックスデータベースとパーソナルヘルスレコード (PHR) を用いた症状データの集約	263
水島 洋	
1 6. 難治性疾患の疾患発見・疾患概念確立プロセスの分析	267
緒方 裕光、武村 真治	
1 7. 未分類疾患情報システムの国際比較研究	279
児玉 知子、武村 真治	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	563

## 未分類疾患の情報集約に関する研究

研究代表者 林 謙治（国立保健医療科学院院長）

### 研究要旨

本研究は、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関して、網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に情報を集約・分析し、疾患概念の確立のために必要な情報を提供するための方法を開発し、未分類疾患情報システムの構築のための具体的な方策を検討することを目的とした。

未分類疾患情報の収集に関する研究（特定疾患研究班からの情報収集方法の検討、小児専門病院からの情報収集方法の検討、病院ベースの情報収集方法の検討、患者からの情報収集方法の検討、既存の情報・データを用いた情報収集方法の検討、病態解明に向けた原因不明先天異常バイオリソースの構築と潜在的ゲノム構造異常解析、境界領域の膠原病の疾患概念確立へのアプローチ、疾病モニタリングシステムの構築）、未分類疾患情報の集約・分析に関する研究（希少情報のデータ分析手法の検討、未分類疾患の分類方法の検討、疾患同定支援ツールの検討、臨床オミックスデータベースとパーソナルヘルスレコード（PHR）を用いた症状データの集約）、難治性疾患の疾患発見・疾患概念確立プロセスの分析、未分類疾患情報システムの国際比較研究を実施した。

その結果、以下のことが明らかとなった。

- ・「未分類疾患」の概念が疾患の分類基準に依存すること、疾患の未知・既知に関わらず「未分類状態」が存在することを考慮すると、未分類疾患を、全く新しい未知の疾患だけでなく、既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションも含めて、「未分類状態」あるいは現在の医療技術や医療システムの制約による「誤分類状態」として幅広く捉えた上で、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に貢献する未分類疾患情報システムを確立する必要がある。
- ・未分類疾患の情報を収集する方法として、「既存の情報源・情報経路から収集する方法」と「新たな情報源・情報経路から収集する方法」に大別できる。
- ・「既存の情報源・情報経路から収集する方法」としてサーベイランスシステムが代表的であるが、その他に、国内外の論文、症例報告、学会発表（臨床系の学会の地方会の抄録など）、臨床調査個人票、レセプト、各種統計、電子カルテなども利用可能である。しかしこれらから収集されるデータは膨大であり、その中から希少な未分類疾患に関連する情報を抽出する、あるいは関係のない情報を排除する方法論は確立されていない。したがって未分類疾患情報を含めた広範な情報を定期的に収集するシステムを構築すると同時に、未分類疾患に関連する重要な情報を抽出するための方法を確立する必要がある。

- ・「新たな情報源・情報経路から収集する方法」は未分類疾患の可能性のある症例等に関する情報を選択的に収集する方法である。既存の情報源・情報経路と比較して、膨大な情報からの選別を行う必要はなく、ある程度標準化された情報を収集することが可能である反面、情報の提供やデータの输入の負担が大きいという問題がある。したがって未分類疾患情報システムを構築するにあたっては、「診断支援機能」、類似症例を検索できる「レファレンス機能」、研究の推進に活用できる「症例情報共有機能」、専門医からの助言を得られる「コンサルテーション機能」など、自発的なデータ入力を促進するためのインセンティブ、情報提供によって得られるメリットを導入する必要がある。
- ・情報システムに求められる機能は、一般臨床医、専門医、病院、学会、研究班、あるいは患者などによって異なるため、それぞれのニーズに適合した個別の情報システムを構築し、個々のシステムから必要な情報を収集する未分類疾患情報システムの「ネットワーク」を開発する必要がある。具体的には、国立高度医療センター、国立病院、大学病院、学会、研究班などが個々の情報システムを運営管理するとともに、既存のサーベイランスなどを含めたあらゆる情報システムから未分類疾患情報を集約・分析し、その結果を個々のシステムにフィードバックし、疾患概念の確立に活用してもらいような仕組みを構築する必要がある。
- ・情報システム間のネットワークを構築するにあたっては、未分類疾患情報の提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定めるとともに、「未分類疾患の疾患概念の確立」という各システムの個別のニーズを超えた共通の目的を十分に認識してもらい、多くの関係機関が無理なく参加できる仕組みを構築する必要がある。

#### 研究分担者

熊川 寿郎（国立保健医療科学院経営科学部長）  
 横山 徹爾（国立保健医療科学院人材育成部長）  
 成木 弘子（国立保健医療科学院公衆衛生看護部長）  
 加藤 則子（国立保健医療科学院生涯保健部長）  
 土井 由利子（国立保健医療科学院研修企画部長）  
 緒方 裕光（国立保健医療科学院研究情報センター長）  
 種田 憲一郎（国立保健医療科学院政策科学部安全科学室長）  
 岡本 悦司（国立保健医療科学院研経営科学部経営管理室長）

児玉 知子（国立保健医療科学院人材育成部国際保健人材室長）  
 瀧本 秀美（国立保健医療科学院生涯保健部母子保健室長）  
 藤原 武男（国立保健医療科学院生涯保健部行動科学室長）  
 武村 真治（国立保健医療科学院公衆衛生政策部地域保健システム室長）  
 鈴木 元（国際医療福祉大学教授）  
 羽田 明（千葉大学大学院医学研究院教授）  
 稲澤 譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所教授）  
 神谷 俊明（独立行政法人国立病院機構埼玉病院診療部医長）  
 川井 充（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院副院長）  
 園田 至人（独立行政法人国立病院機構南九州病院神経内科部長）

高橋 理（聖路加国際病院一般内科副医長）  
大曲 貴夫（静岡がんセンター感染症科部長）  
新井 勝大（国立成育医療センター第一専門  
診療部消化器科医長）  
水島 洋（東京医科歯科大学大学院疾患生  
命科学研究部教授）  
佐藤 元（東京大学大学院医学系研究科講  
師）  
大澤 幸生（東京大学大学院工学系研究科教  
授）  
西原 陽子（東京大学大学院工学系研究科講  
師）

## A. 研究目的

現在、難治性疾患の特定疾患として130疾患が指定され、研究が進められているが、それ以外にも難治性疾患の定義に該当する疾患は多数存在する。また既存の診断基準等を活用しても従来の疾患概念に該当しないような疾患も存在する可能性がある。これらの疾患は、極めて希少性が高く症例の集積が困難であるため、疾患概念が未だ確立しておらず、原因の解明や診断・治療に関する研究がほとんど進められていない。またこのような疾患に関する情報を膨大な臨床情報から収集・集約・分析するための方法論も確立されていないのが現状である。

そこで本研究は、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関して、網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に情報を集約・分析し、疾患概念の確立のために必要な情報を提供するための方法を開発し、未分類疾患情報システムの構築のための具体的な方策を検討することを目的とする。

本研究の結果、未分類疾患の情報の収集・集約・分析・提供に関して、実行可能で効果的な方法（または複数の方法の組み合わせ）が明らかとなる。具体的には、収集に関しては、情報源（医療機関、学会、患者等）や内容（人口学的・社会経済的特性、地域特性、

症状、徴候等）など、集約に関しては、症例抽出や疾患概念確立のためのアルゴリズム、提供に関しては、国民や医療機関からの問い合わせへの対応体制や情報提供ツールなどの詳細が明らかとなり、未分類疾患情報システムのモデルが構築される。また未分類疾患（症状、症候）の発見、疾患概念の確立、疾患の機序の解明、診断・治療法の開発のプロセスを同定することができ、難治性疾患克服研究事業の戦略・基本方針・新規課題の設定など、研究事業の円滑な推進に直接貢献することができる。

未分類疾患情報システムを全国レベルで運用することによって、極めて希少で原因不明の疾患の頻度や患者および家族の身体的・精神的・社会的・経済的な負担の程度を系統的に把握することができるとともに、診断困難症例の登録に応用することができる。さらに厚生労働省健康局疾病対策課や研究班に情報を提供することによって、認知度の低い疾患に対する一般臨床医の認識の向上、未分類疾患の疾患概念確立の早期化が可能となり、臨床における診断・治療の改善、患者の生活やQOLの向上等、難治性疾患対策の向上に貢献することができる。

## B. 研究方法

本研究は、未分類疾患情報の「収集」に関する研究と「集約・分析」に関する研究で構成される。未分類疾患情報の収集に関する研究では、様々な情報源や情報経路を用いた情報収集方法の未分類疾患への適用可能性を検討し、効果的かつ効率的な情報収集方法を開発するために、「特定疾患研究班からの情報収集方法の検討」、「小児専門病院からの情報収集方法の検討」、「病院ベースの情報収集方法の検討」、「患者からの情報収集方法の検討」、「既存の情報・データ（国内外の論文・学会発表（症例報告など）、レセプト、人口動態統計、保健衛生統計等）を用いた情報収集方法の検討」、「病態解明に向けた原

因不明先天異常バイオリソースの構築と潜在的ゲノム構造異常解析」、「境界領域の膠原病の疾患概念確立へのアプローチ」、「疾病モニタリングシステムの構築」を実施した。

未分類疾患情報の集約・分析に関する研究では、収集された情報やデータから未分類疾患に関する情報を抽出し、それらを集約・分析し、疾患概念の確立のために必要な情報を提供するための方法を開発するために、「希少情報のデータ分析手法の検討」、「未分類疾患の分類方法の検討」、「疾患同定支援ツールの検討」、「臨床オミックスデータベースとパーソナルヘルスレコード (PHR) を用いた症状データの集約」を実施した。

それ以外に、未分類疾患情報システムの開発に必要な情報を収集するために、「難治性疾患の疾患発見・疾患概念確立プロセスの分析」、「未分類疾患情報システムの国際比較研究」を実施した。

これらの分担研究項目を総括し、未分類疾患情報の収集・集約・分析・提供システムの構築のための具体的な方策を検討した。

#### (倫理面への配慮)

研究機関・医療機関等からの個人情報を含むデータの使用にあたっては、患者本人に対して、研究の目的・方法等の趣旨、及び個人情報が公表されることがないことを明記した文書を提示し、口頭で説明した上でインフォームドコンセントを得た。

また個人情報保護が確実に担保できる体制で研究を実施した。個人識別情報を有する元データは、パスワードを設定し、USBメモリに保存し、施錠される保管庫で厳重に管理した。解析用データは、個人識別情報を個人識別コード (ID) に変換したものを使用した。データはパスワードを設定したコンピュータに保存した。データを他のコンピュータに移動する場合は、ネットワークを介さず、特定のUSBメモリを使用した。データにはパスワードを設定し、研究組織 (研究代表者、研究

分担者、研究協力者) のみでパスワードを共有し、データへのアクセスを制限した。解析用データの分析結果は、度数、平均値、標準偏差など、個人情報特定されない様式で公表した。

本研究の実施にあたっては、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究の倫理指針」に従った。また各分担研究項目で研究倫理審査委員会の審査を経て、承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 未分類疾患情報の収集に関する研究

#### (1) 特定疾患研究班からの情報収集方法の検討 (横山、土井)

①臨床において「診断がつきにくい症例」をどの程度経験し、どう対処しているのかを明らかにして、また「診断がつきにくい症例」をデータベース化して診断に役立たせることの有用性およびニーズについて把握することを目的として、平成21年度難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野 (38分野) の研究者1,311人 (研究代表者38人、研究分担者732人、研究協力者541人) を対象にアンケート調査を行った。412人から回答が得られた (回収率42.6%)。

「診断のつきにくい疾患」の年間経験数の中央値 (第1-第4四分位) は10 (5-10) 例、平均は13.0例だった。そのような疾患の特徴としては、「類似の疾患はあるが、診断基準を満たさない、または定型例ではない」という回答が多く (87%)、「既知の疾患のいずれにも類似していない」という回答も約半数であった。最終的に確定診断が付くのは50%

(20%-75%) 程度であり、確定診断がつくまでに1年以上を要する症例は20% (5%-50%) 程度であった。

「診断のつきにくい疾患」の症例をデータベース化して、自験例と類似した所見を有する症例を検索できるシステムを作成した場合、「有用」という回答が81%、「利用したい」

が87%と、このようなデータベースに対するニーズが高いことが示された。

②これまでに診断のつきにくかった症例について、診断に至るまでの経緯や発症時の状況、診療経過・身体所見・検査所見等に関する情報を収集し、未分類疾患概念の確立に役立つ情報を抽出し、今後の未分類疾患情報システムの構築に活用することを目的として、臨床調査研究分野の研究者を対象として、過去5年間（2005年1月～2009年12月）に国内外の学術誌で発表された症例報告を収集した。収集された症例報告は1,213件、含まれていた症例数は1,354件であった。

症例報告が掲載されている雑誌の多くは学会誌であったが、和雑誌では、学会の地方部会、研究会、大学、病院、医師会の雑誌もみられた。また診断が確定している症例がほとんどであったが、極めて少数ではあるが、疑い例（確定診断がつかない）、分類が困難または不能な例（現行の診断基準に照らし合わせると診断が困難な非典型例）がみられた。

個別の症例報告のみでは希少疾患の1例報告で終わっていたものが、未分類疾患概念の確立に役立つ情報を抽出するという明確な目的を持って症例報告の情報を能動的かつ効率的に収集・集約・分析することによって、これまで未分類とされていた疾患が検出される可能性があることが示唆された。

## （2）小児専門病院からの情報収集方法の検討（新井、加藤、瀧本、藤原）

小児期に発症する疾患の中には、難病・未分類疾患に位置づけられ、診断・治療に苦慮するものが少なくない。たとえ診断がついた場合でも、乳幼児期発症例では、年長児もしくは成人期以降に発症した場合とは異なる病態と自然史をとることがあり、罹患患者数の希少性もあり、治療方針そして予後の評価が困難で、患者、家族、そして担当医にとって大きな問題となっている。それらの未分類疾

患に関して有効な情報収集システムを構築することは、その疾患群の小児期発症時の病態や自然史を解明することにもつながり、治療や患者のQOLの改善にも大きな影響を与える。

そこで、多彩な病態を呈し、その表現型や自然史が年長児期以降とは明らかに違うと考えられる小児の炎症性腸疾患に関して、オンラインによるデータベース登録システムを構築した。このシステムでは、小児炎症性腸疾患の診療が可能な全国の12の医療施設から情報を収集し、情報の登録と共有を可能にした。今後は情報の収集とそれに伴うシステムの問題点の検討を行う必要がある。

## （3）病院ベースの情報収集方法の検討（神谷）

「未分類疾患」に関して、地域中核病院としての位置付けから、想定される患者集団に対して網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に診断確定に至る方法論を検討した。

難病もしくは未分類症例が多いと考えられる神経内科の初診外来に受診した全症例を対象としたパイロット調査を実施した結果、地域中核病院神経内科における初診患者の未分類率は10数%前後と予測された。

未分類疾患の確定診断に必要な特殊検査情報（特殊抗体検査、遺伝子検査、生検など）に関する情報を収集した。そして臨床で遭遇する患者の症状や疾患名を入力することによって適切な特殊検査と検査機関（大学、研究機関、民間検査会社等）を検索することができる特殊検査検索のデータベースを構築した。

## （4）病院ベースの情報収集方法の検討（川井）

筋萎縮性側索硬化症および多系統萎縮症の発症から診断確定までの間に患者が経験する心理的葛藤を捉えることを目的として、当院を受診中で研究参加に同意を得られた患者に対して半構造化面接を行った。



初めて症状に気づいたときの気持ち、医療機関を受診したときの説明とそれについてどのように感じたか、最終診断の告知をどのように受けたか、現在の療養生活をどのように捉えているか等を自由に語ってもらった。初めて症状に気づいたときは、重大な病気の兆候としてとらえられることはなく、日常生活の取るに足らない変化として患者に認知されていた。またストレスや体の疲れが原因ととらえていた。受診時の説明は「わからない」ことが多いが、わからなさは説明そのもののわからなさに加えて、どのような質問にも「個人差」で答えられてしまい、自分自身の病気の実態がみえないこともあった。最終診断の告知のとらえ方の中には「あきらめ」が認知の中心にあると考えられた。

将来の見通しのなさや予想される周囲の負担が不安の要因になっていた。また、病気が人生観を大きく変化させるというよりは、人生観が病気の受け止め方やとらえ方に大きく影響していると考えの方が妥当であると考えられた。

#### (5) 病院ベースの情報収集方法の検討

(園田)

極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関して、旧国立病院ネットワークを利用し、想定される患者集団に対して網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に診断確定に至る方法論を検討した。

全国の国立病院機構 23 施設を協力病院として、国立病院機構神経内科メーリングリストを用いて、神経疾患（筋委縮性側索硬化症（ALS）、脊髄症小脳変性症（SCD））に関して未分類症例収集を実施し、今後の展望について検討を行った。その結果、未分類症例は、ALS のような比較的診断が付きやすい疾患

（未分類率 5%前後）と SCD のような非典型症状が伴う、もしくは遺伝子検査未実施による未分類（未分類率 10%前後）が存在するな

ど、神経難病の中においても疾患ごとに異なる可能性が示唆された。また、専門医の診断を受けてもなお未分類症例が実在することから、患者は未診断のまま医療機関を複数受診する可能性があり、患者や家族への説明には十分な配慮が必要であることが明らかになった。今後は、情報提供する側へのメリット、及び継続性のある情報収集のシステム構築の検討が必要である。

#### (6) 患者からの情報収集方法の検討

(成木、武村、松繁)

未分類疾患に悩まされている患者から情報を収集するための方法を検討するために、「長期にわたって診断が確定しなかった」、「診断が確定しないまま複数の医療機関を受診した」という条件に合致する、進行性核上性麻痺および多系統委縮症の診断を受けたことのある患者 3 名を対象に、半構造化の深層面接（in-depth interview）を実施し、疾患の発症から診断に至るまでの経緯等を分析した。

その結果、症状の発現から診断の確定までに数年を要する患者が、複数の異なる医療機関において診断が二転三転する経緯の中で症状が進行し不安感が増大する状況下に置かれる共通性が明らかとなった。さらに、その一連のプロセスにおいて、別々の医療機関のみならず同一の医療機関内のスタッフ間においても、不確実性に関わる情報のハンドリングに関する課題があることが明らかとなった。患者が訪れた複数の医療機関を結ぶ情報共有のラインを構築するためには様々な課題が残されているが、一人の患者に関する受療ヒストリーの詳細な記録を残すことは、当の患者にとってのみならず、その治療にあたる医師にとっても、極めて参照価値の高いデータになると考えられる。

#### (7) 既存の情報・データを用いた情報収集方法の検討 (緒方、奥村、岡本)

国内外の論文や学会発表、症例報告など、既存の情報やデータを用いた未分類疾患の情報集約方法の検討を行った。その結果、限られた予算の枠内で、症例情報の質、量と網羅性を同時に満足させることは困難であることが分かった。そこで、診断困難症例を抱える医師・患者・研究者を支援することにより自動的に集められる情報をスクリーニング目的に用いたうえで、詳細な検討が必要な患者を効率的にリクルーティングし、目的に応じた症例データベースに管理を移行するというモデルを検討した。

このモデルでは、臨床医に向けた診断困難症例に対する診断支援システムを運用することで、臨床医に対してデータ提供へのインセンティブを設けることが出来る。また、それぞれの患者は、自らの病歴等の情報を提供すればするほど診断の可能性が高まることから、情報提供に対するインセンティブが自然と働くことになる。さらに、医療機関で臨床医が日常的に利用している病院情報端末より安全にインターネット接続を行う手法について検討を行うことで、病院からの情報提供におけるコストも下げることが可能となった。このように個々のデータベースや手法を適切に併用し欠点を補いあうことで、コスト、情報の質、網羅性を両立しつつ未分類疾患の情報集約が可能となる可能性が示された。また、提案した情報集約モデルの有用性を実証する目的で、実際にプロトタイプシステムの開発を行い、小規模な運用試験を行った。

また特定疾患の診断が確定し、公費医療の対象になるまでにどのような医療機関を受診し、どのような診断や検査を受けてきたのか、という受療パスを、2008年度より稼働しているレセプト情報・特定健診等情報データベース (レセプトナショナルデータベース : NDB) を用いて把握する方法を開発した。

#### (8) 病態解明に向けた原因不明先天異常バイオリソースの構築と潜在的ゲノム構造異常解析 (羽田、稲澤)

外表奇形を伴う発達遅滞 (MCA/MR) の多くは原因不明であり、臨床診断にしばしば困難を伴う。そこで、この原因探索を目的として、全国の医療機関 23 施設とコンソーシアムを形成して症例収集を行い、ゲノム解析を行った。主たる解析手法はアレイ CGH である。既知の染色体異常症の原因領域と全染色体のサブテロメア領域に特異的な BAC クローンを収載した診断型アレイを用いて迅速な診断を行うとともに、陰性症例に対しては全ゲノムを 4523 個の BAC でカバーする MCG Whole Genome Array-4500 を用いた二次スクリーニングを行い、結果として全体の約 1/4 に疾患との関連が疑われるゲノム異常を検出した。また、検出されたゲノムコピー数異常を手掛かりとして、疾患に関与する遺伝子 CASK、BMP4、YWHAE を指摘することができた。

この成果は、診断が比較的困難であり病態の機序が不明であった MCA/MR 領域の臨床や研究に寄与することが期待できる。

#### (9) 境界領域の膠原病の疾患概念確立へのアプローチ (鈴木)

ウィルスや化学物質等に対する免疫応答を契機に自己免疫応答が惹起されたり、化学物質による直接的なシグナル作用により、膠原病類似の生体応答が誘導されたりすることが知られている。後者の機序による疾病は、公衆衛生的な対処が可能な疾病であるが、既知の膠原病あるいはその疑い症例として診断されている可能性がある。そこで公衆衛生的な対処が必要な化学物質による膠原病類似の疾病が出現した場合に備え、過去に欧米でアウトブレイクした例 (toxic oil syndrome, eosinophili-myalgia syndrome, EMS) に関して文献調査を行い、EMS と既存の疾患 (好酸球性筋膜炎) とのオーバーラップに関して検

討するとともに、そのような疾患をスクリーニングする手法に関して検討した。

### (10) 疾病モニタリングシステムの構築 (佐藤)

未分類・未診断疾患への対策は、①未分類・未診断疾患の個別調査・精査を進める施策(症例の診断・精査の向上を図るプログラム)と、②医療情報の共有・疾病の監視登録体制の強化施策(健康情報の交換促進、症候群サーベイランス等のプログラム)に分けられる。

この対策の現状について、米国および英国を対象として調査を行った。両国とも、試行錯誤を繰り返しながら、健康関連データの電子化の推進、即時的なデータ共有、自由度の高い解析を可能にするシステムの提供、さらに、統計的に非典型的な状態と評価された状況から(現場の)疫学的な調査・対応へと緊密に連携した公衆衛生活動を可能にする態勢整備を目指している。また、未診断症例・診断困難例に関して、米国では国立研究機関による診断サービスの提供を行い、英国では医療・公衆衛生関係者の診断技能の向上を通して解決を図っていることが明らかになった。これらは、我が国の今後の施策を考える上で、貴重な経験と考えられた。

## 2. 未分類疾患情報の集約・分析に関する研究

### (1) 希少情報のデータ分析手法の検討(大澤、西原、熊川)

未分類疾患を分類するために、医療者が普段考えないような疾患の分類基準を抽出するための支援システムを開発した。このシステムは、①疾患名を入力にとり、20個程度をランダムに選んでユーザに示す、②ユーザは同じ基準で分類可能な疾患名をまとめてグループを作り、グルーピング後、どのグループに含めるかを迷った疾患名とその理由を記述する、③システムはユーザにより記述された理

由を、未分類疾患を分類可能な新しい分類基準の候補として出力する、というものである。

評価実験の結果、①病名分類システムを用いた作業を繰り返し行わせ、可能な限り分類基準を考えさせることが分類に迷う疾患名と理由を取り出すことに効果を発揮すること、②眼科の医療者2名から普段考えない分類基準を2つ抽出することができたこと、③熟練した医療者がシステムを使用することにより、意味のある分類基準を取り出すことができること、④視線装置を用いた分類時指示作成システムを用いて、関連を見いだしていない病名を1つにまとめてグルーピングさせることにより、普段考えない分類基準を得ることができること、が明らかとなり、開発したシステムの有効性を確認することができた。

### (2) 未分類疾患の分類方法の検討(緒方、奥村)

未分類疾患に関する情報を体系的に収集し、未分類疾患を分類するための方法を開発することを目的として、症候に関する情報に基づいて未分類疾患を見出すための方法について、確率論的な観点から理論的な検討を行った。

症候(結果)から疾患(原因)を推定する際に、両者の関係にベイズの定理を適用したベイズ診断の方法がすでに提示されている。この考え方を未分類疾患発見プロセスに応用して、仮想データに基づいて、情報の蓄積と未分類疾患の確率(既分類疾患に分類されない確率)との関係について考察を加えた。

特定の症候パターンに対して特定の疾患名をつけることが難しい場合、その難しさの程度が大きいほど未分類疾患である可能性が高いこと、ある症候パターンが未知の原因によるものである可能性は、情報を蓄積することによって一般に減少すること、情報の蓄積によっても未知の原因によるものである可能性が減少しなければ、その症候パターンは未分類疾患である可能性が高くなることが示された

### (3) 疾患同定支援ツールの検討（種田、高橋、大曲）

未分類の疾患を発見するためには、まず既知の疾病であるかどうかの判断が不可欠である。したがって既存の疾病に該当するかどうかの「診断」を支援するツールやデータベースの開発が必要であり、それに資する以下のような調査研究を実施した。

①医師臨床研修病院において、退院時診断困難入院患者の症例を利用して、診断に至るプロセスの検討を行った。

②診断困難な事例が多い分野として、不明熱などに代表される感染症が挙げられる。本邦の感染症診療の問題点の一つとして、適切な診療過程が客観的に示されていないことがあると考えられ、感染症の診療において医療者が抱える問題について要因を分析した。

③既存の診療情報を活用する際に手掛かりとなる ICD の成立と内容・改訂過程に関する分析を行い、既存の診断基準等を活用しても従来の疾患概念に該当しないような未分類疾患の診断・疾患概念の確立に際して、疾患分類の発展の過程が一定の疾患像を整理する上で影響を与える可能性を検討した。

④患者の視点から、診断が適切になされるに至る課題を抽出した。具体的にはネット上の公開されている患者自身の記録から、病気の症状の発症から、病名の確定までの経緯を分析した。

これらの研究から、退院時の診断困難率は 1.1% (95%CI: 1.0 - 1.3) で、診療科としては一般内科・アレルギー膠原病内科・感染症科でその頻度が高いことが示された。とくに感染症の診断においては、現場の医師が(1)発熱の原因の質と所在が分からない状態、(2)感染を疑うが問題臓器が同定できない状態、(3)診断違いが想定される状態、の三つで問題を抱えることが明らかになった。また既存の ICD は死因統計への利用とその国際比較が目的であり、その用途・機能は発展してきてい

るが、未分類疾患の情報抽出に資するような理論的基盤に欠いている可能性が示唆された。そして難病に対する情報を医療者だけでなく、一般の人々に広く伝えることが早期の適切な診断につながることを示唆された。

### (4) 臨床オミックスデータベースとパーソナルヘルスレコード (PHR) を用いた症状データの集約（水島）

臨床オミックスデータを用いた未分類疾患の体系化を目的として、遺伝子発現データから関連する疾患を検索するためのシステムの構築を行った。また、生涯健康情報などの膨大なデータから未分類疾患に関する情報を集約するための方法として、生涯電子カルテを検討した。また、多くのユーザが自分の健康情報を随時入力して、それを集約するしくみとして、SNS を用いた健康情報集約サイトの開発を行い、試験的データの収集を行った。

## 3. 難治性疾患の疾患発見・疾患概念確立プロセスの分析（緒方、武村）

難治性疾患の症例の発見から疾患概念確立に至るプロセスの詳細を記述し、疾患概念確立に繋がる要因を明らかにするために、難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患 130 疾患に関して、「難病情報センター」などを用いて、最初の症例報告から疾患概念の確立に至る歴史的経緯を記述・分析した。

最初の症例報告に関する記載があった疾患の割合は 24.1%、疾患概念の確立に関する記載があった疾患の割合は 8.0%、いずれかの歴史的経緯の記載があった疾患の割合は 25.5%であった。最初の症例報告がなされた年代は、19 世紀が 21.2%、1930 年代が 15.2%、1950 年代が 21.2%、1960 年代が 18.2%で、約 5 割の疾患が 1950 年以前に、約 9 割の疾患が 1970 年以前に最初の症例報告がなされていた。

最初の症例報告から疾患概念の確立までの期間は、最小で 1 年、最大で 84 年と疾患によ

ってばらつきが大きかったが、平均値は 35.5 年で、全体としては疾患概念確立プロセスが長期間にわたっていることが示された。

#### 4. 未分類疾患情報システムの国際比較研究 (児玉、武村)

諸外国における未分類疾患情報システム及びその類似システムの実態を把握し、わが国への適用可能性を検討することを目的として、アメリカの National Institutes of Health が実施する「Undiagnosed Diseases Program (UDP)」の実態と最新の動向を把握するための文献調査及び現地訪問調査を実施した。

UDP の目的 (長期にわたって診断のつかない状態にある患者に回答を提供すること、rare disease や一般的な疾患に関する医学的知識を推進すること) は NIH 全体の目的 (患者を助けること、医学を前進させること) に合致し、また遺伝子に関連する疾患の多い rare disease や undiagnosed disease に取り組むことは NIH の現在の戦略目標の一つである「個別化医療 (personalized medicine) の推進」にも貢献することから、このプログラムは NIH における重要な研究開発プログラムとして位置づけられている。

プログラムは、2008 年 7 月から、rare disease の研究の調整と支援を行う NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR)、ゲノム・遺伝子疾患に関する研究を行う National Human Genome Research Institute (NHGRI)、臨床研究病院である NIH Clinical Center の共同で実施され、NHGRI がプログラム全体の指揮・管理、患者の募集、受付などの事務を行い、NIH Clinical Center が患者の診察・評価を行い、ORDR は資金提供を行う。

プログラムの特徴は、NIH Clinical Center の 25 以上の診療科目のほとんど全てが関与する集学的なケースカンファレンスと診察・評価である。現在実施されている臨床研究はプロトコルに適合する患者のみを対象として単一の診療科目のチームによって実施されて

いるが、このプログラムは、それらのプロトコルに該当しない患者を対象として複数のチームによって実施される。

患者がプログラムに参加するためには、患者への継続的なケアやフォローアップの責任をもつかかりつけの医療機関 (プライマリケア医師またはヘルスケア提供者 (看護師、physicians assistant)) の紹介が絶対要件となる。

NHGRI はプログラムへの参加の申請書類の書面審査 (トリアージ) を行い、基準を満たした症例は、NIH Clinical Center の全ての診療科目が参加するケースカンファレンスで検討され、患者の採択の可否が決定される。詳細な採択基準は決まっておらず、プログラムの目的に照らして総合的に判断される。

採択された患者は NIH Clinical Center に招待され、入院・外来を含めて 2~5 日間の診察・評価を受ける。診察・評価のための患者の自己負担は無料で、診察・評価の期間中の患者及びその付添い (親など)、計 2 名の旅費、食費、宿泊費も支給される。

プログラムの実績としては、2009 年 12 月現在までで、約 1,000 件の申請があり、212 件 (うち小児が 86 件) が採択され、160 人が診察・評価を受けた。そのうち数人の診断を確定することができている。

プログラムの予算は、2008 年度が 28 万ドル、2009 年度が 190 万ドルで、2010 年度は 350 万ドルに拡大され、2012 年度まで同額で継続する予定である。基本的には、現状のプログラムを拡大 (症例数を増加) する方向で、疾患や症状のターゲットを設定することは予定していない。

#### D. 考察

##### 1. 「未分類疾患」の概念

本研究を実施する上で最も困難であったのは「未分類疾患」の考え方であった。患者に治療やケアを行うためには何らかの疾患に分類しなければならず、また我が国の医療保険

制度上、診療報酬支払のためには何らかのレセプト傷病名をつけなければならない。さらに、医師の鑑別診断において「未分類である」と判断する基準も明確ではない。

疾患が未分類かどうかは、疾患をどのように分類するかに依存する。ICDなどの現在用いられている疾病分類は、治療に役に立つなどの実践的な理由により、病理、症状、遺伝子などの様々な基準が混在しているが、それは医療技術の進歩や医療システムの変化に影響されるため、未分類疾患の範囲もその影響を受けて変化していく可能性がある。

未分類疾患として捉えられる疾患として、これまでの疾患概念、診断基準に当てはまらない全く新しい未知の疾患が挙げられるが、アメリカでは、未診断疾患（Undiagnosed Disease）として、それ以外に、既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションも含めて考えられている。また多くの難病は、診断のために経過観察を必要とする場合や特殊な検査を必要とする場合など、診断が確定するまでに長期間を要するため、診断確定までは「未分類状態」として捉えることができる。

以上のように、疾患の分類基準の変容可能性、疾患の未知・既知に関わらず存在する未分類状態の可能性を考慮すると、単に未知の疾患だけでなく、既知の疾患も含めて、「未分類状態」あるいは現在の医療技術や医療システムの制約による「誤分類状態」を幅広く捉えて、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に貢献する未分類疾患情報システムを確立する必要がある。

## 2. 既存の情報源・情報経路から未分類疾患情報を収集する方法

本研究では様々な情報源、情報経路を用いた情報収集方法を検討したが、それらは「既存の情報源から収集する方法」と「新たな情報源から収集する方法」に大別できる。

「既存の情報源から収集する方法」として、疾患に関連する情報を定期的に収集するためのサーベイランスシステムが代表的である。アメリカ、イギリスなどの諸外国では、リスク暴露前の情報、リスク暴露に関する情報（消費者モニタリング、動物における疾患の発生など）、診断前情報（症候群サーベイランスなど）、診断情報、病原体（確定）情報、死亡・死因情報など、リスクから健康影響までの様々な段階における情報を把握するシステム、あるいはそれらを統合するシステムが開発・運用されている。それに対してわが国では、感染症サーベイランスは構築されているが、その他の疾患の把握あるいは届出のシステムは構築されていない。したがって今後は、特定の疾患の情報だけでなく、リスク、症状などの診断前の情報を把握するシステムを構築するとともに、既存の情報収集システムとの有機的な連携を促進し、未分類疾患に関連する情報を網羅的に収集・集約するシステムを構築する必要がある。

その他に、国内外の論文、症例報告、学会発表（臨床系の学会の地方会の抄録など）、臨床調査個人票、レセプト、各種統計、電子カルテなどの情報源が考えられるが、現在のところ定期的に情報を収集するシステムは確立していない。

またサーベイランスを含めて既存の情報源から収集できるデータは膨大であるため、その中から希少な未分類疾患に関連する情報を抽出する、あるいは関係のない情報を排除することは困難であり、諸外国においても未分類疾患や希少疾患に適用した例はほとんどない。今後は、未分類疾患情報を含めた広範な情報を定期的に収集するシステムを開発すると同時に、未分類疾患に関連する重要な情報を抽出するための方法を確立する必要がある。

### 3. 新たな情報源・情報経路から未分類疾患情報を収集する方法

この方法は未分類疾患に関連する情報、具体的には未分類疾患の可能性のある症例の情報を選択的に収集する方法である。既存の情報源・情報経路を用いた方法と比較して、膨大な情報からの選別を行う必要はなく、一定の様式を用いることによってある程度標準化された情報を収集することが可能である。

情報源としては、医師（医療機関）と患者（とその家族）に大別できる。医師の方が患者（症例）の診断・治療に関する情報を多くもっているが、患者が他の医療機関に受診した際の情報を保有していない。特に未分類疾患や難病の患者は複数の医療機関に受診することが多く、特定の医療機関のみの情報では十分ではない。一方患者は、症状や徴候が発生してから最初に医療機関に受診するまでの間の情報、これまでに受診した複数の医療機関での診察や説明に関する情報、その他日常生活における様々な情報をもっている。また未分類疾患や難病の患者は医療機関を受診した日時、その際の説明等に関して記録をとっていることが多く、医療機関が保有する情報がある程度補完することができる。したがって、未分類疾患の自然史（ナチュラル・ヒストリー）を包括的に把握するためには、複数の医療機関の医師の診療記録、患者の生活記録からの情報を収集・集約する必要がある。

この方法の問題点として、医師や患者から情報を提供してもらう必要があるため、その負担が大きい点が挙げられる。負担を軽減するための方策として、ウェブ、電子メール等を用いたオンラインによる情報入力、入力容易なインターフェイスの開発などが考えられるが、それだけでは不十分であり、自発的な入力を促進するためのインセンティブやメリットが必要となる。本研究では、国立病院機構ネットワーク、学会ネットワーク、一般臨床医の参加による情報収集システムなどを開発するにあたって、様々なインセンティブ

やメリットを導入した。例えば、一般臨床医を対象としたシステムでは、症状等のデータを入力すると考えうる診断名が出力される

「診断支援機能」を導入した。またデータを入力すると患者の状態の時系列データなどが出力され、症例管理や学会発表（症例報告）等に活用できるような工夫も行った。それ以外に、難病患者や未分類疾患患者を診察する専門医が類似症例を検索できる「レファレンス機能」、難治性疾患克服研究事業の研究班が研究の推進に活用できる「症例情報共有機能」、入力した症例に対して研究班や学会の専門医からの助言やコメントを受けられることができる「コンサルテーション機能」なども有用であると考えられる。

### 4. 未分類疾患情報システムの運用

本研究では、様々な情報源や情報経路を用いた未分類疾患に関する情報収集方法を検討し、いくつかの情報収集システムやデータベースを開発したが、これらを運用していくにあたってはいくつかの課題が残されている。

一つ目に、上述したように、個々の医療機関やネットワークにおいて運用が可能な、あるいは容易なシステムが構築されたが、それらの全てに共通して運用可能なシステムを開発することは困難である点が挙げられる。例えば、一般臨床医向けの診断支援システムは専門医にとっては有用ではなく、レファレンス機能やコンサルテーション機能の方が有用であると考えられる。また特定の診療領域や病態に限定した場合は比較的少ないデータの投入で運用できるが、全ての診療科目や病態に拡大した場合は膨大なデータ量が必要となり、入力の負担が大きくなる。さらに研究班のように、情報へのアクセスを特定の医師や医療機関に限定して情報共有し、研究推進に活用したい場合もある。このように、一般臨床医、専門医、病院、学会、研究班、あるいは患者などによってニーズが異なるため、それぞれのニーズに適合した個別の情報システ

ムを構築し、個々のシステムから必要な情報を収集する未分類疾患情報システムの「ネットワーク」を開発する必要がある。

二つ目に、国立保健医療科学院がどのように関与すべきか、という点が挙げられる。全てのシステムを国立保健医療科学院が運営するのは困難であるため、国立高度医療センター、国立病院、大学病院、学会、研究班などが個々の情報システムを運営管理するとともに、既存のサーベイランスなどを含めたあらゆる情報システムから未分類疾患情報を集約・分析し、その結果を個々のシステムにフィードバックし、疾患概念の確立に活用してもらうような仕組みを構築する必要がある。このような情報システム間のネットワークを構築するにあたっては、未分類疾患情報の提供・管理や費用負担などの具体的な手続きや規定を定めるとともに、「未分類疾患の疾患概念の確立」という各システムの個別のニーズを超えた共通の目的を十分に認識してもらい、多くの関係機関が無理なく参加できる仕組みを構築する必要がある。

三つ目に、未分類疾患情報の集約・分析・提供に関して、本年度は理論的枠組みを開発したが、研究期間内に未分類疾患情報を十分に収集できなかったため、それらを実際に検証することができなかった。今後は、未分類疾患に関する情報や症例の検討方法（専門家パネルなどによる症例検討など）、情報提供・公表の方法などを具体的に検討する必要がある。

## E. 結論

極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない未分類疾患に関して、網羅的かつ体系的に情報を収集し、効果的かつ効率的に情報を集約・分析し、疾患概念の確立のために必要な情報を提供するための方法を開発し、未分類疾患情報システムの構築のための具体的な方策を検討した。その結果、以下のことが明らかとなった。

- ・「未分類疾患」の概念が疾患の分類基準に依存すること、疾患の未知・既知に関わらず「未分類状態」が存在することを考慮すると、未分類疾患を、全く新しい未知の疾患だけでなく、既知の疾患の中の希少なサブタイプ（亜型）やバリエーションも含めて、「未分類状態」あるいは現在の医療技術や医療システムの制約による「誤分類状態」として幅広く捉えた上で、新しい疾患概念の構築と既存の疾患概念の再構築に貢献する未分類疾患情報システムを確立する必要がある。
- ・未分類疾患の情報を収集する方法として、「既存の情報源・情報経路から収集する方法」と「新たな情報源・情報経路から収集する方法」に大別できる。
- ・「既存の情報源・情報経路から収集する方法」としてサーベイランスシステムが代表的であるが、その他に、国内外の論文、症例報告、学会発表（臨床系の学会の地方会の抄録など）、臨床調査個人票、レセプト、各種統計、電子カルテなども利用可能である。しかしこれらから収集されるデータは膨大であり、その中から希少な未分類疾患に関連する情報を抽出する、あるいは関係のない情報を排除する方法論は確立されていない。したがって未分類疾患情報を含めた広範な情報を定期的に収集するシステムを構築すると同時に、未分類疾患に関連する重要な情報を抽出するための方法を確立する必要がある。
- ・「新たな情報源・情報経路から収集する方法」は未分類疾患の可能性のある症例等に関する情報を選択的に収集する方法である。既存の情報源・情報経路と比較して、膨大な情報からの選別を行う必要はなく、ある



程度標準化された情報を収集することが可能である反面、情報の提供やデータの入力  
の負担が大きいという問題がある。したが  
って未分類疾患情報システムを構築するに  
あたっては、「診断支援機能」、類似症例  
を検索できる「レファレンス機能」、研究  
の推進に活用できる「症例情報共有機能」、  
専門医からの助言を得られる「コンサルテ  
ーション機能」など、自発的なデータ入力  
を促進するためのインセンティブ、情報提  
供によって得られるメリットを導入する必  
要がある。

- ・情報システムに求められる機能は、一般臨  
床医、専門医、病院、学会、研究班、ある  
いは患者などによって異なるため、それぞ  
れのニーズに適合した個別の情報システム  
を構築し、個々のシステムから必要な情報  
を収集する未分類疾患情報システムの「ネ  
ットワーク」を開発する必要がある。具体  
的には、国立高度医療センター、国立病院、  
大学病院、学会、研究班などが個々の情報  
システムを運営管理するとともに、既存の  
サーベイランスなどを含めたあらゆる情報  
システムから未分類疾患情報を集約・分析  
し、その結果を個々のシステムにフィード  
バックし、疾患概念の確立に活用してもら  
うような仕組みを構築する必要がある。
- ・情報システム間のネットワークを構築する  
にあたっては、未分類疾患情報の提供・管  
理や費用負担などの具体的な手続きや規定  
を定めるとともに、「未分類疾患の疾患概  
念の確立」という各システムの個別のニー  
ズを超えた共通の目的を十分に認識して  
もらい、多くの関係機関が無理なく参加  
できる仕組みを構築する必要がある。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・新井勝大： 小児診療のピットフォール  
各種症状の診かたと対応 腹痛・嘔吐 臨  
床と研究 86：432-436, 2009.
- ・岡崎和一, 金城福則, 平井郁仁, 余田篤,  
新井勝大： 患者さんの立場に即した IBD  
診療の更なる追求 小児科との連携に向  
けて. IBD Research 3：92-106, 2009.
- ・新井勝大： 炎症性腸疾患による下痢 小  
児内科 41：1738-1742, 2009.
- ・新井勝大： 炎症性腸疾患の新しい治療法  
小児科 51：3-11, 2010.
- ・林深、稲澤譲治：アレイCGHによる先天  
異常の解析. 金原出版株式会社. 小児科.  
第50巻第7号:847-853, 2009.
- ・Yasen Mahmut, Hiroshi Mizushima, Kaoru  
Mogushi, Gulanbar Obulhasim, Ken  
Miyaguchi, Kazuhiko Inoue, Izumi  
Nakahara, Tsutomu Ohta, Arihito Aihara,  
Shinji Tanaka, Shigeki Arii, Hiroshi  
Tanaka.; Expression of Aurora B and  
their Alternative Variant Forms in  
Hepatocellular Carcinoma and the  
Adjacent Tissue. Cancer Science.  
100(3),p.472-480, 2009
- ・Hiroshi Mizushima, Yasen Mahmut, Kazuo  
Shimokawa, Kaoru Mogushi, Ken Miyaguchi,  
Masaya Itoda, Hiroshi Tanaka.  
Establishment and public release of  
integrated clinical omics database  
(iCOD) with clinical and molecular  
biologycail information for systems  
pathological research. Inteligent  
Systems for Molecular Biology 2009,  
E12.
- ・Afsaneh Eslami, Mayuko Ishikawa, Akiko  
Hatano, Ken Miyaguchi, Kaoru Mogushi,  
Hiroshi Mizushima, Hiroshi Watanabe,  
Norihiro Okada, Masahiko Miura, Hitoshi  
Shibuya, Hiroshi Tanaka. Gene

expression analysis of oral tongue squamous cell carcinoma between different macroscopic appearances. Intelligent Systems for Molecular Biology 2009, N04.

- Tsuyoshi Yoshida, Takumi Kobayashi, Masaya Itoda, Taika Muto, Ken Miyaguchi, Kaoru Mogushi, Satoshi Shoji, Kazuro Shimokawa, Satoru Iida, Hiroyuki Uetake, Toshiaki Ishikawa, Kenichi Sugihara, Hiroshi Mizushima, Hiroshi Tanaka. Clinical Omics Analysis of Colorectal Cancer Incorporating Copy Number Aberration and Gene Expression Data. Cancer Informatics 2010 (in press)
- Matsuyama T, Ishikawa T, Mogushi K, Yoshida T, Iida S, Uetake H, Mizushima H, Tanaka H, Sugihara K. MUC12 mRNA expression is an independent marker of prognosis in stage II and stage III colorectal cancer. Int J Cancer. 2010 (in press)
- Hideaki Takata, , Hiroki Nogawa, Hiroshi Tanaka. Developing an Automatic Diagnostic System Driven by Consumer-Generated Health Care Data. Internet Journal of Medical Informatics, 2010 (in press)

## 2. 学会発表

- 新井勝大、清水泰岳、肥沼幸：小児の難治性炎症性腸疾患におけるタクロリムスの有効性と安全性. 第112回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009. 4. 17
- 井口梅文、北岡照一郎、阪井裕一、清水泰岳、肥沼幸、新井勝大：クローン病と低身長を合併した自己免疫性肝炎の1女児例. 第568回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2009. 9. 21
- Katsuhiko Arai, Hirotaka Shimizu, Sachi Koinuma : The efficacy and safety of tacrolimus in children with inflammatory bowel disease. 11<sup>th</sup> congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Seoul, Korea, 2009. 9. 26
- 上野浩生、北岡照一郎、小穴慎二、阪井裕一、森川信行、新井勝大、熊谷昌明：慢性下痢で発症した神経芽腫の1例. 第569回日本小児科学会東京地方会講話会, 東京, 2009. 10. 10
- 清水泰岳、垣内俊彦、肥沼幸、新井勝大：小児クローン病におけるInfliximabの有効性と安全性に関する検討. 第36回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 北海道, 2009. 10. 10
- 青柳陽、大塚宜一、幾瀬圭、大谷清孝、藤井徹、鈴木竜洋、永田智、清水俊明、新井勝大：小児炎症性腸疾患における免疫調整薬の使用状況(第二報). 第36回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 北海道, 2009. 10. 10
- 垣内俊彦、柳忠宏、清水泰岳、肥沼幸、新井勝大、中川温子、松井陽：PSL+AZPに治療抵抗性を示すクローン病合併の自己免疫性肝炎の1女児例. 第41回武蔵野小児肝臓病懇話会, 東京, 2009. 12. 1
- 大竹耕平、内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、大竹喜基、吉山繁幸、荒木俊光、三木誓雄、楠正人、新井勝大：Lymphocytic intestinal leiomyositisの一例. 第10回日本小児IBD研究会, 東京, 2010. 2. 7
- 垣内俊彦、柳忠宏、清水泰岳、肥沼幸、新井勝大、野田雅裕、堀川玲子：自己免疫性多腺性症候群Ⅲ型に合併したCrohn病の1女児例. 第10回日本小児IBD研究会, 東京, 2010. 2. 7
- 清水泰岳、柳忠弘、垣内俊彦、肥沼幸、新井勝大：インフリキシマブ維持投与中にSAPHO症候群を合併したクローン病の1女児例. 第10回日本小児IBD研究会, 東京,

2010. 2. 7
- 柳忠宏、清水泰岳、垣内俊彦、肥沼幸、新井勝大：乳児期発症炎症性腸疾患の4症例。第10回日本小児IBD研究会，東京，2010. 2. 7
  - 掘内清華、永井章、垣内俊彦、新井勝大：診断までに長期間を要したクローン病の1例。第572回日本小児科学会東京地方会講話会，東京，2010. 2. 13
  - Hayashi S, Honda S, Mizuno S, Okamoto N, Makita Y, Hata A, Imoto I, Inazawa J. Analyses of 499 Cases of Multiple Congenital Anomalies with Mental Retardation using array-CGH for Investigation and Diagnosis. The American Society of Human Genetics 59th annual meeting, Honolulu, October 22, 2009.
  - 林深、岡本奈那、本田尚三、井本逸勢、蒔田芳男、羽田明、稲澤譲治：アレイCGHを用いた多発奇形を伴う精神遅滞症例解析の4年間の実績。日本人類遺伝学会第54回大会。2009年9月24日、東京。
  - 林深、岡本伸彦、水野誠司、小野正恵、小崎里華、奥山虎之、知念安紹、蒔田芳男、羽田明、井本逸勢、稲澤譲治：小頭症と小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞12例におけるCASK遺伝子の解析。日本人類遺伝学会第54回大会。2009年9月26日、東京。
  - 奥村 貴史、武村 真治、緒方 裕光、林 謙治、未分類疾患の情報集約、第3回保健医療科学研究会抄録集、埼玉、2009。
  - Mahmut Yassen, Hiroshi Mizushima, Kaoru Mogushi, Ken Miyaguchi, Gulanbar Obulhasim, Kazuhiko Inoue, Izumi Nakahara, Tsutomu Ohta, Shinji Tanaka, Shigeki Arii, Hiroshi Tanaka. International Symposium of Translational Informatics(Tokyo) 2009/3/23 The Significance of Up-Regulated Aurora B Kinase and Alternative Variant Forms in Hepatocellular Carcinoma
  - Hiroshi Mizushima, Hiroshi Tanaka International Symposium of Translational Informatics(Tokyo) 2009/3/24; Establishment and Public release of integrated Clinical Omics Database (iCOD) with clinical and molecular biological information for systems pathological research.
  - 水島 洋、田中博，インターネット技術研究委員会 (ITRC) meet25 2009/5/21. パーソナルヘルスレコード (PHR) の展望
  - Hiroshi Mizushima, Shigeki Arii, Kenichi Sugihara, Hiroshi Tanaka. Advanced Genomics Workshop 09 (Tokyo) 2009/6/16 Establishment of integrated Clinical Omics Database (iCOD).
  - Hiroshi Mizushima, Yassen Mahmut, Ken Miyaguchi, Kaoru Mogushi, Kazuo Shimokawa, Hiroshi Tanaka, Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB 2009, Stockholm) 2009/6/29. Establishment and public release of integrated clinical omics database (iCOD) with clinical and molecular biological information for systems pathological research
  - Afsaneh Eslami, Mayuko Ishikawa, Akiko Hatano, Ken Miyaguchi, Kaoru Mogushi, Hiroshi Mizushima, Hiroshi Watanabe, Norihiko Okada, Masahiko Miura, Hitoshi Shibuya, Hiroshi Tanaka. Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB 2009, Stockholm) 2009/6/29. Gene expression analysis of oral tongue squamous cell carcinoma between different macroscopic appearances.
  - 水島 洋. 第3回GFRG研究会 シンポジウム(札幌) 2009/8/25 網羅的臨床情報とオミックス情報を統合した、統合臨床オミックス

- クスデータベース (iCOD) の構築と、システム病態学への展望
- I. Nakahara, T. Shibata, M. Miyamoto, H. Mizushima, M. Ueno, N. Takakura, H. Tanaka, T. Ohta 第 68 回日本癌学会 学術総会 (横浜) 2009/10/1 PSF1 affected cell growth of breast cancer.
  - K. Miyaguchi, N. Uzawa, K. Mogushi, H. Mizushima, T. Amagasa, H. Tanaka 第 68 回日本癌学会 学術総会 (横浜) 2009/10/1 Identification of a copy number change as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma
  - Y. Mahmut, H. Mizushima, K. Mogushi, O. Gulanbar, M. Shireli, A. Maynur, S. Tanaka, S. Arii, H. Tanaka 第 68 回日本癌学会 学術総会 (横浜) 2009/10/2 Identification of vascular invasion associated gene expression profiling in HCC using cDNA microarrays.
  - H. Mizushima, M. Yasen, K. Mogushi, N. Uzawa, S. Tanaka, T. Ishikawa, M. Miura, S. Arii, T. Amagasa, K. Sugihara, H. Tanaka 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜) 2009/10/3 Public Release of integrated clinical omics database (iCOD) with clinical and molecular biological information.
  - H. Mizushima, H. Tanaka. CBI conference (Busan) 2009/11/4. Establishment of Clinical OMICS Database (iCOD) by Integrating Clinical and Molecular Biological Information, for Systems Pathological Research.
  - I. Nakahara, T. Shibata, H. Mizushima, M. Ueno, N. Takakura, H. Tanaka, T. Ohta 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/9 Up-regulation of PSF1 promotes the growth of breast cancer cells
  - K. Shimokawa, K. Mogushi, S. Shoji, A. Hiraishi, H. Mizushima, H. Tanaka 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/10 iCOD: an integrated clinical omics database based on the systems pathology view of disease.
  - S. Nemoto, K. Miyaguchi, K. Mogushi, Y. Mahmut, H. Mizushima, S. Tanaka, S. Arii, H. Tanaka 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/10 Integrated analysis of copy number variation and gene expression analysis of hepatocellular carcinoma.
  - K. Iijima, M. Yasen, H. Mizushima, H. Tanaka 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/10 Expression of the MAGE gene family in hepatocellular carcinoma.
  - T. Iwamura, Y. Fukuoka, T. Uchiyama, H. Inaoka, M. Yasen, H. Mizushima, S. Tanaka, S. Arii, M. Noshiro, H. Tanaka, I. Kohane 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/11 Relation between expressions of microRNAs and genes near microRNA in hepatocellular carcinoma.
  - Y. Mahmut, H. Mizushima, K. Mogushi, O. Gulanbar, M. Shireli, A. Maynur, S. Tanaka, S. Arii, H. Tanaka 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜) 2009/12/12 Identification of cascular incasion associated gene expression profiling in HCC using cDNA microarrays.
  - 桑原宏文、水島 洋、伊藤篤史、田中博、SNS アプリケーションを利用した生活習慣病改善システムの構築、IT ヘルスケア学会第 10 回年次総会、2010/5/23 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし