

2012年11月29日(木)慶應義塾大学医学部  
平成22-24年度厚生労働科学研究(医療技術実用化総合研究事業)  
「漢方の特性を利用したエビデンス創出と適正使用支援システムの構築」  
報告会

# 医療情報科学の未来

井元清哉

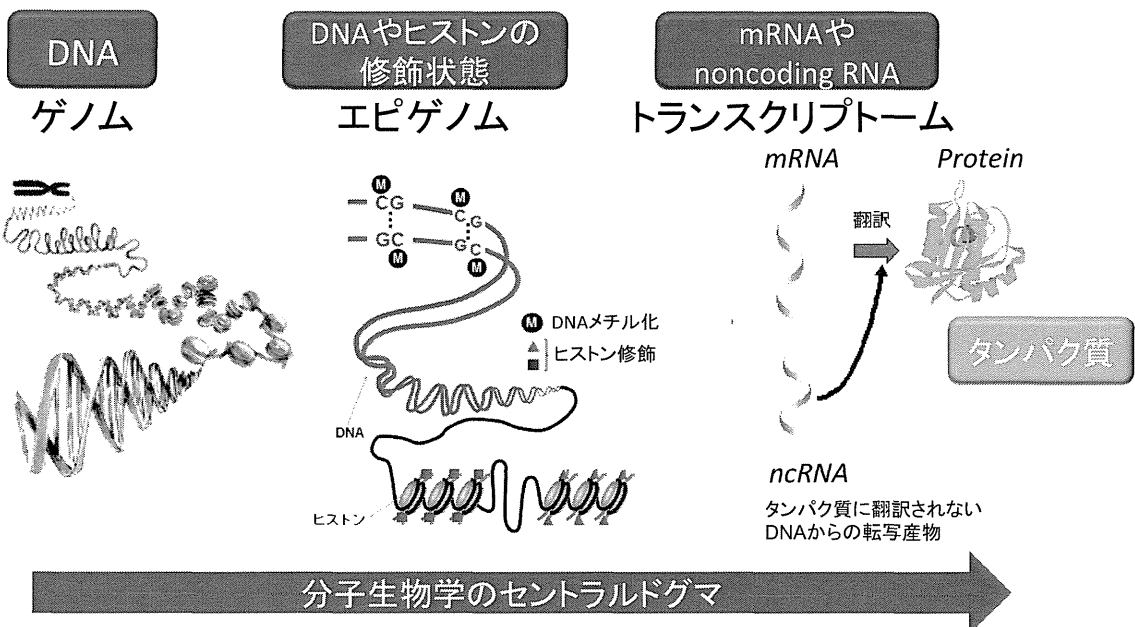
東京大学医科学研究所  
ヒトゲノム解析センター

imoto@ims.u-tokyo.ac.jp

<http://bonsai.hgc.jp/~imoto>



私たちの人生(誕生、成長、結婚、子育て、そしてやがてやってくるボケ、がん、死)とは切ってもきれない「退屈な話」が分子生物学のセントラルドグマです



DNA  
ゲノム

DNAやヒストンの  
修飾状態  
エピゲノム

mRNAや  
noncoding RNA  
トランスクリプトーム

あなたのゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、  
シーケンサーで読めます

## My DNA を「シーケンス」

生物のDNA情報を読み取る装置は一般にシーケンサーとよばれます。

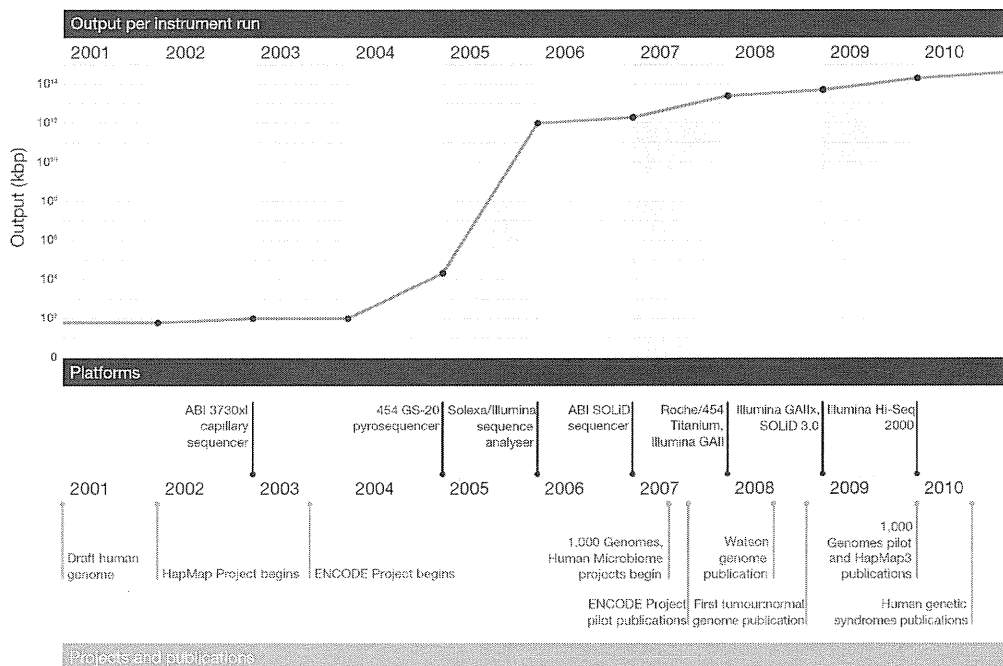
A T C G の文字で綴られるDNA情報(ヒトの場合30億文字の情報)をコンピュータで読めるように取り出すことを「シーケンス」とよんでいます。

# ILLUMINA Hi-Seq 2500



標準モードで、600 G base を 11 日間でシーケンス 約360万円  
 Fast ランモードで、180G base を 1 日でシーケンス 約110万円

## シーケンサーの性能向上(10年間)



Mardis (2011) A decade's perspective on DNA sequencing technology, *Nature*, 470, 198-203.

# 2013年、「私」のDNAシーケンスを 10万円で数時間で得られる時代が始まる

と言っていた。

参考: ヒトゲノム計画は1000億円、13年を費やした

だれもが自分のDNA情報を  
利用できる時代が到来

半導体シーケンサーの登場

2013年

2012年



Illumina HiSeq2500

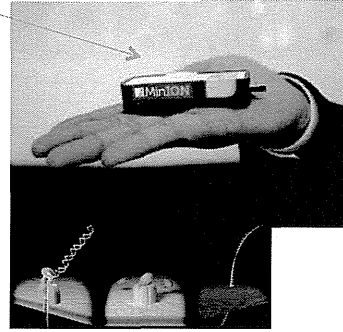
Innovative  
semiconductor  
sequencing chip



State-of-the-art  
probe access



Ion Proton



Oxford Nanopore Technologies

Ion Proton PI chip 10G base 4時間 12万円

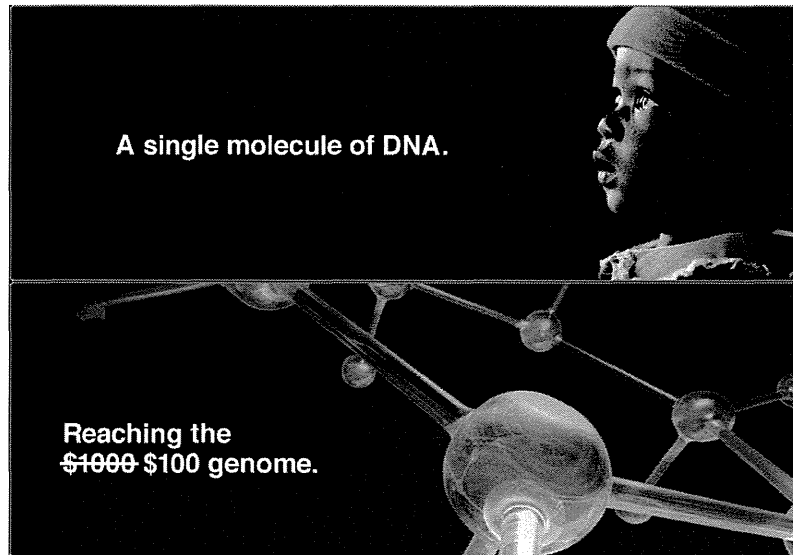
P11 chip 60G base 6時間 12万円

Oxford Nanopore Technologies は 15分でゲノムを決定できる量の  
シーケンスができると発表。

## Genia Technologies, Inc.

2013年ヒトゲノムは100ドル以下、1時間以内

と言っていた。



# データ処理

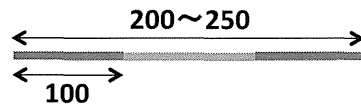
- キーワード

x40

シーケンサーで読んだDNA配列にはエラーが含まれます。  
そこで、40コピー分(30GB×40=120GB)程度読みます。

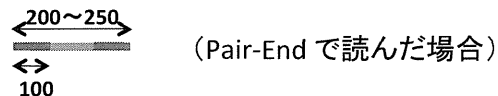
## ショートリード (Short Read)

先ほどの HiSeq では、染色体をつくる塩基がずらっと長〜く一度に読めるわけではありません。実際は、200~250bp 程度の長さ  
に裁断された DNA の両端100 b ずつが読めます。

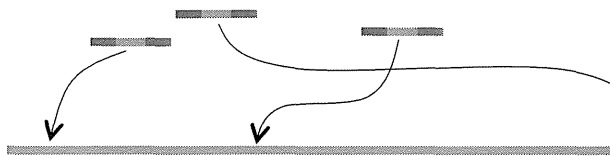


# データ処理

1run 当たり数十億 read (100bp) の断片が出力される



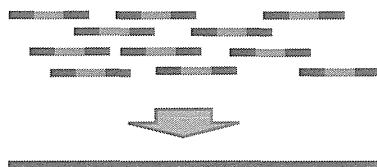
ヒトゲノムリファレンス配列へのアライメント



100文字をエラーを考慮しつつ  
30億塩基対のヒトゲノム上に  
アライメント

数十億ピースのジグソーパズルを  
出来上がりの絵の上で作る作業。  
出来上がりに無いピースもある。

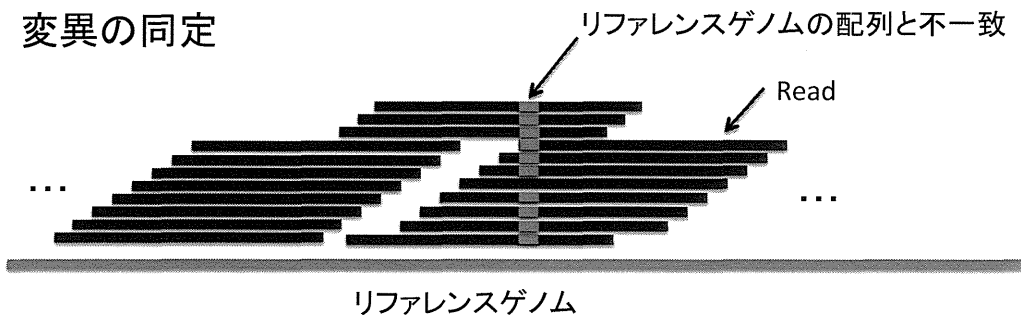
アライメントできなかった配列を de novo アセンブリ



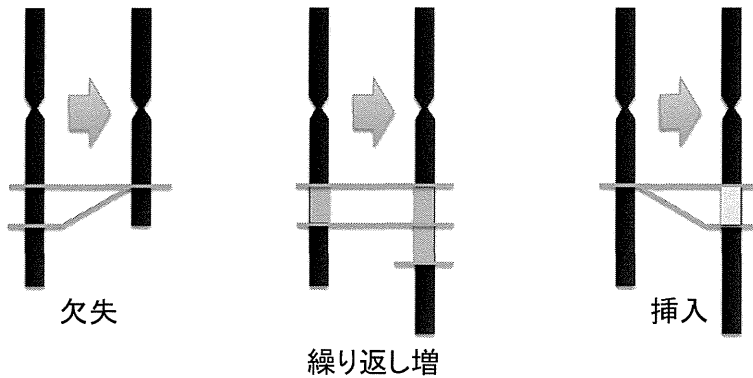
正常組織ゲノムにはないがんゲノム特有  
の配列を同定

数万ピースのジグソーパズルをどんな  
絵が出来上がるのか、それともなにも  
出来ないのかも分からないまま作る作業

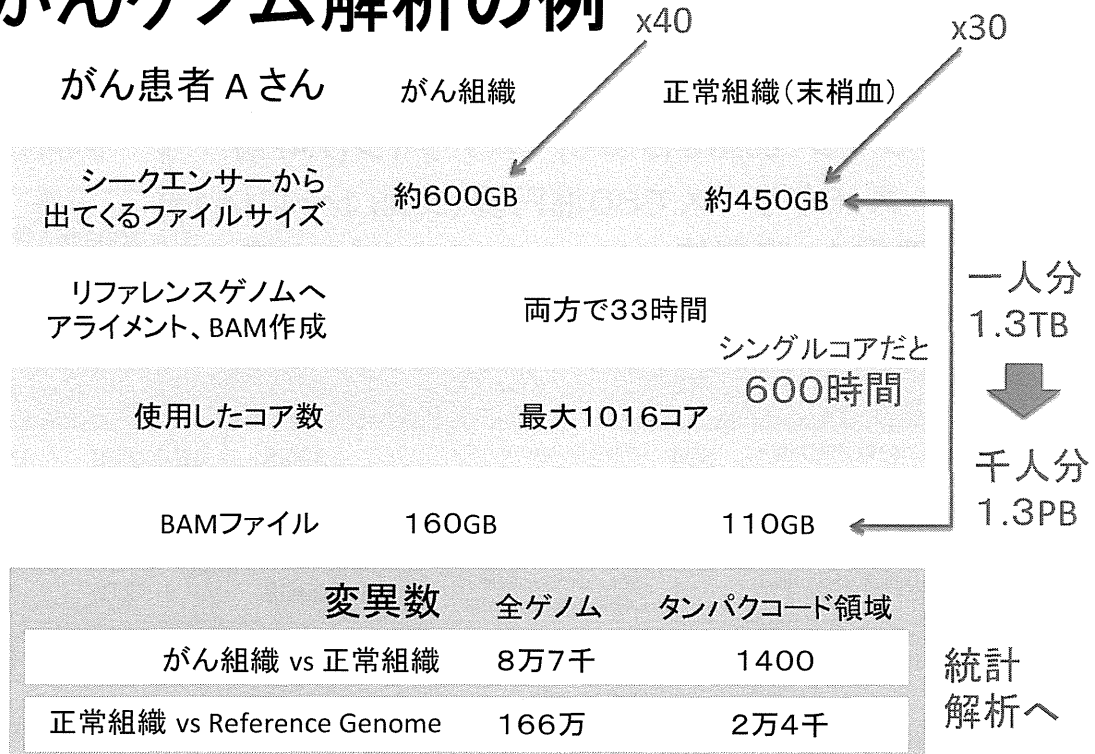
## 変異の同定



## さまざまな変異



## がんゲノム解析の例



# 東大ヒトゲノム解析センターの スーパーコンピュータ

ハードディスク 3.3ペタバイト=330万GB

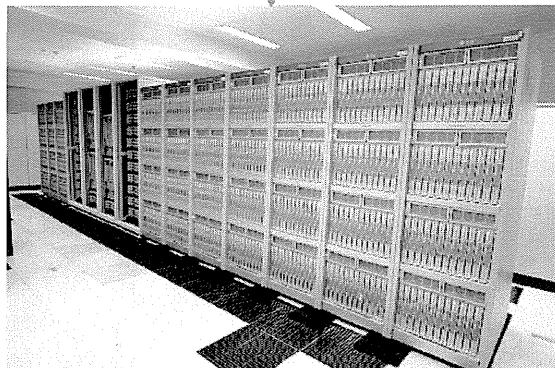
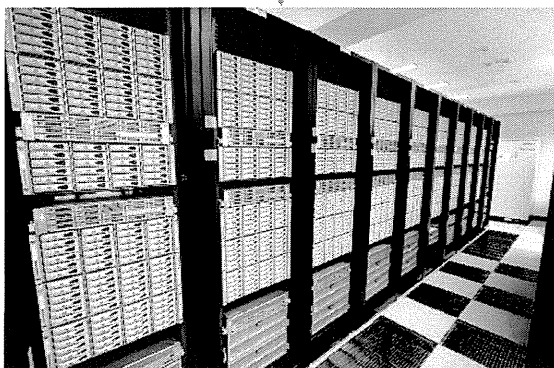
225 テラフロップス 22,000 コア

100GBのハードディスク  
3万台分の記憶装置

パソコン10,000台  
以上の計算能力



Human Genome Center  
Institute of Medical Science, University of Tokyo



## ヒトゲノム解析センタースパコン

ライフサイエンスに特化した我が国最大規模のスパコン

- 計算能力: 225 TFLOPS (ピーク性能)
- ストレージ: Lustre (3.3PB) + ニアライン (1.4PB)
- リース: 6年リースで60億円弱 (2009.1~2014.12)
- 消費電力: 実測値450KW~550KW (ピーク値1200KW)
- 多様なライフサイエンスアプリに対応: 22,704コア

2012年6月18日  
世界183位

2009年6月26日  
世界69位  
ライフサイエンス特  
化: 世界2位

	ノード数	CPU	メモリ/ノード	総メモリ	総コア数
Shirokane 2(分散メモリーサーバ)	504	CPU:AMD Opteron 6276 2.3GHz (16cores) × 2	32GB	16.128TB	16,128
Shirokane2(分散メモリーサーバ)	12	CPU: Intel Xeon X5675 3.06GHz (6cores) × 2	144GB	1.728TB	144
Shirokane2(共有メモリーサーバ)	1	CPU: Intel Xeon E78837 2.66GHz(8cores) × 16	2,000GB	2TB	128
Shirokane1(分散メモリーサーバ)	764	CPU: Intel Quad Core Xeon E5450 3.0GHz (4cores) × 2	32GB	24.448TB	6,112
Shirokane2(分散メモリーサーバ)	12	CPU: AMD Quad Core Opteron 8356 2.3GHz (4cores) × 4	128GB	1.536TB	192





# 医療情報科学のこれから

- ゲノムビックデータとの格闘
  - データ解析の方法
  - スパコン
  - クラウドコンピューティング
  - 結果の見える化
- 診療情報と紐づけられた患者情報: パーソナルゲノム情報を如何に医療に結びつけるか
- 個別化された治療の有効性を如何に示すか
  - 漢方薬効のエビデンスと同じ問題

# 医療技術実用化総合研究事業

## 漢方の特性を利用したエビデンス創出と 適正使用支援システムの構築

### 研究の経緯

2012.11.29

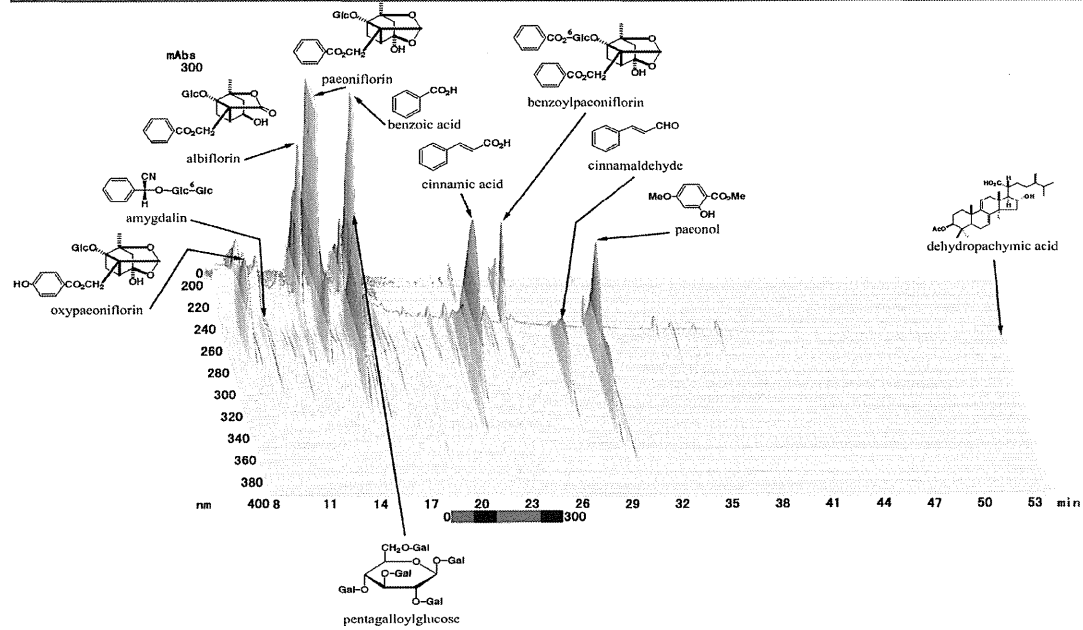
慶應義塾大学医学部漢方医学センター  
渡辺賢治

## 漢方薬は複数生薬から成る

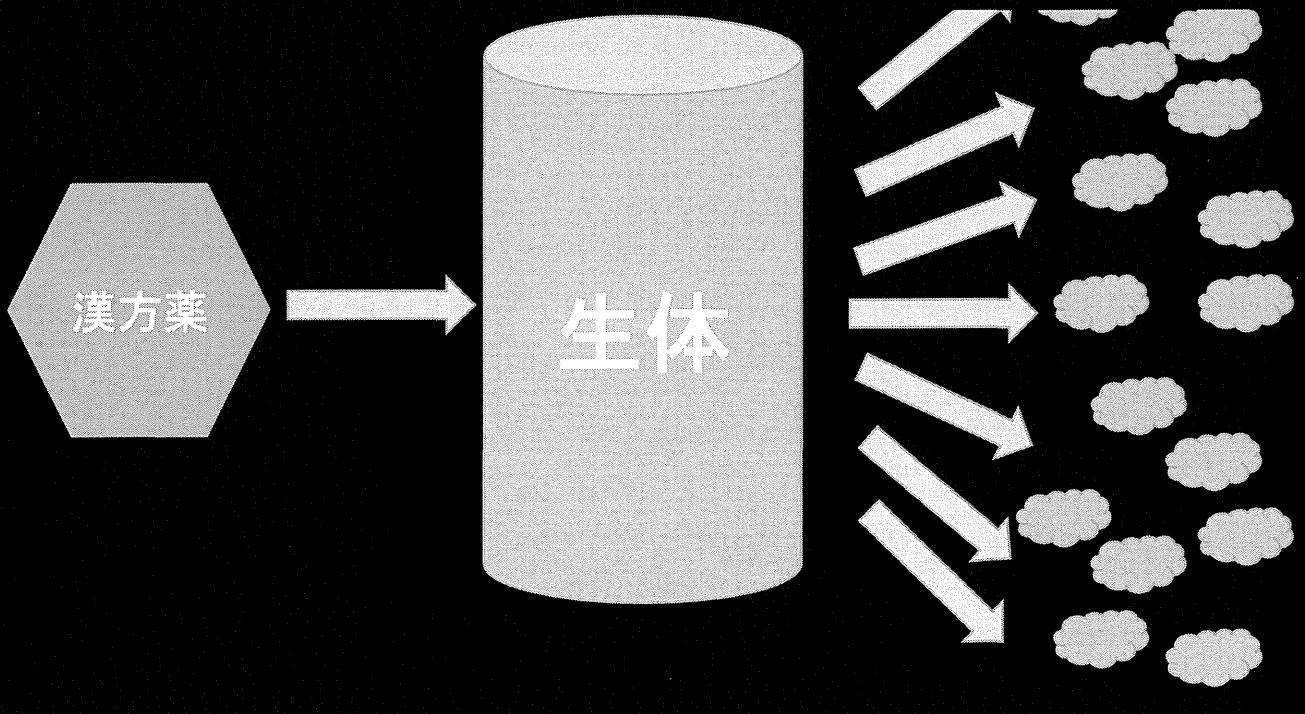


# 漢方薬の成分は低分子だけでも複雑

## 3D-HPLC Fingerprint of TJ-25 (Keishi-Bukuryo-Gan)



複雑計である生体に複雑な漢方薬を投与したら複雑な反応が起こるのは当然



## 漢方に臨床的エビデンスの必要な理由

- 医師の90%が日常診療で漢方を用いているが漢方専門医以外は使用処方限定されている。
- また漢方医学的診断「証」は経験知であり、科学的・統計学的な解明が為されていないため、どう使っていいかわからない。
- 漢方の治療のエビデンスが不足している。

臨床的エビデンス(診断・治療)が得られるようになれば一般総合医もある一定のレベルで効果的な漢方治療ができる。

## 漢方・鍼灸のエビデンス

伝統的医学の経験則を科学的に実証する必要性

2005年日本東洋医学会篇  
「漢方治療におけるエビデンスレポート」

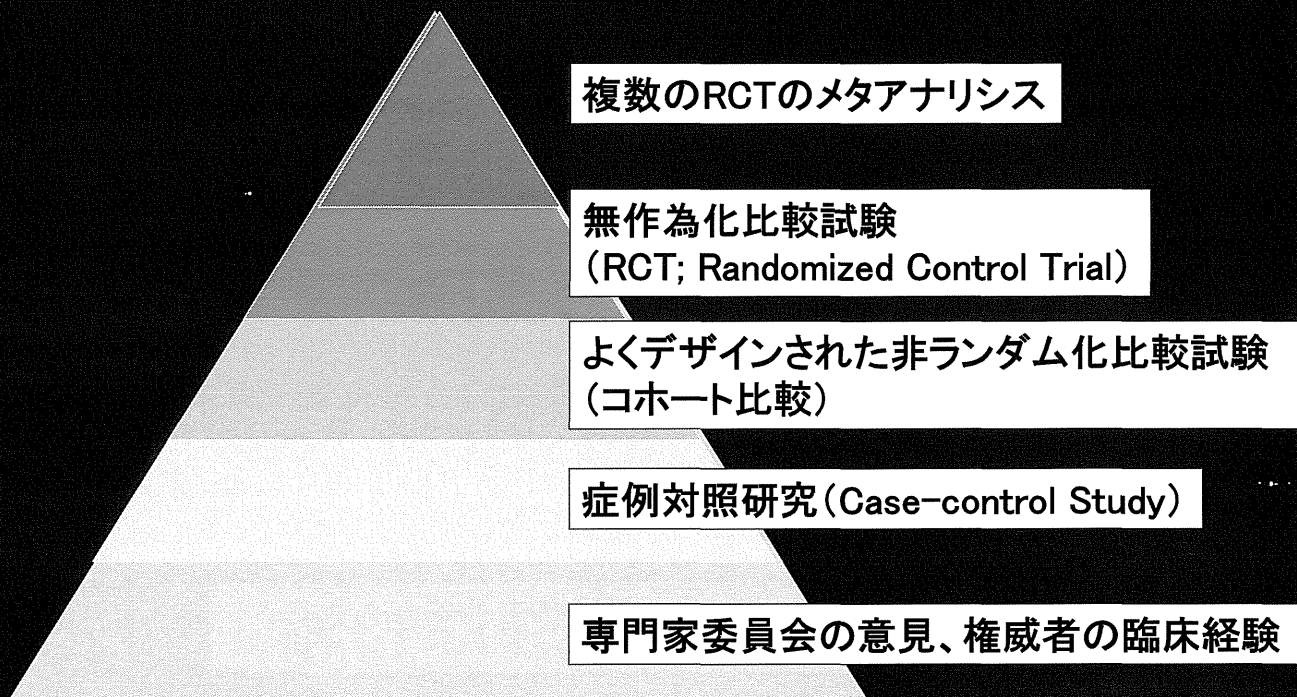
1986年以降の10症例以上を扱った全論文903報  
中対象がきちんとしている報告95報を収録

うち無作為化比較試験は13報

## 伝統医療は無作為化比較試験(RCT)に向かないか？

- 1) 個別化治療である(同病異治・異病同治)
  - 研究デザインが困難である
  - N of 1などの提案
- 2) 患者の主観を重視した医療である
  - 検査値などの客観的指標では評価しにくい
- 3) 証を元にして治療方法を決定
  - 西洋病名をもとにしていない
  - 漢方研究でよくあるのが層別化により有意差を出す
- 4) 医療用になっているものをいまさらRCTが必要か？

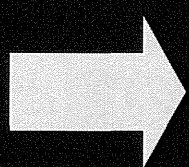
## エビデンスレベルのピラミッド



## 無作為化比較試験のデメリット

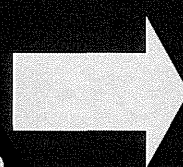
- 膨大な労力と時間と費用を有する
- 研究精度を上げようとするほど一研究室で行うことは不可能である
- 入口と出口は明らかだが途中のデータは解析される機会は少ない

患者登録

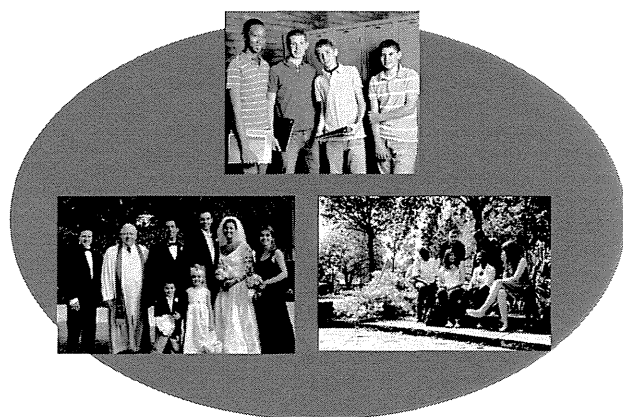


膨大なデータ

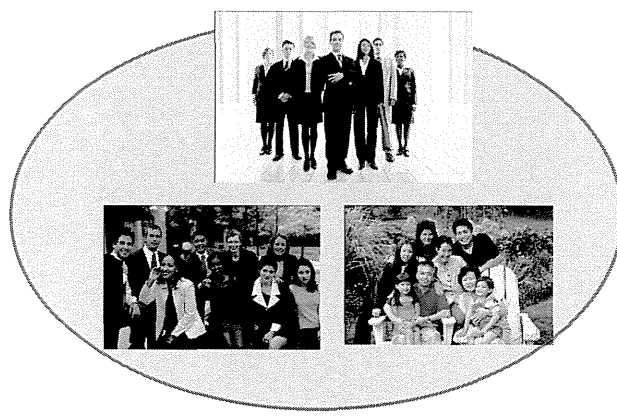
結果



## 西洋医学の根拠である無作為化比較試験



薬A



薬B

集団としてのエビデンス

## 伝統医療は何故無作為比較試験に向かないか？

1) 個別化治療である(同病異治・異病同治)

→ 研究デザインが困難である

これらの問題を解決するためには

1) 愁訴を中心とした個々のデータの集積化を行い

2) 経時的データマイニングにより解析

3) 証を元にして治療方法を決定

→ 西洋病名をもとにしているわけではない

→ 漢方研究でよくあるのが層別化により有意差

**漢方・鍼灸治療の新たな臨床研究の手法の創出**

## データマイニング(Data Mining)

### データからの知識発掘

大規模なデータベースから発見されたパターンやルールを知識ベースとして蓄積・学習し、新しい知識を新たな知識の生成を達成

平成22年度厚生労働科学研究費補助金  
(臨床応用基盤 研究事業)研究

## 漢方の特性を利用したエビデンス創出と 適正使用支援システムの構築

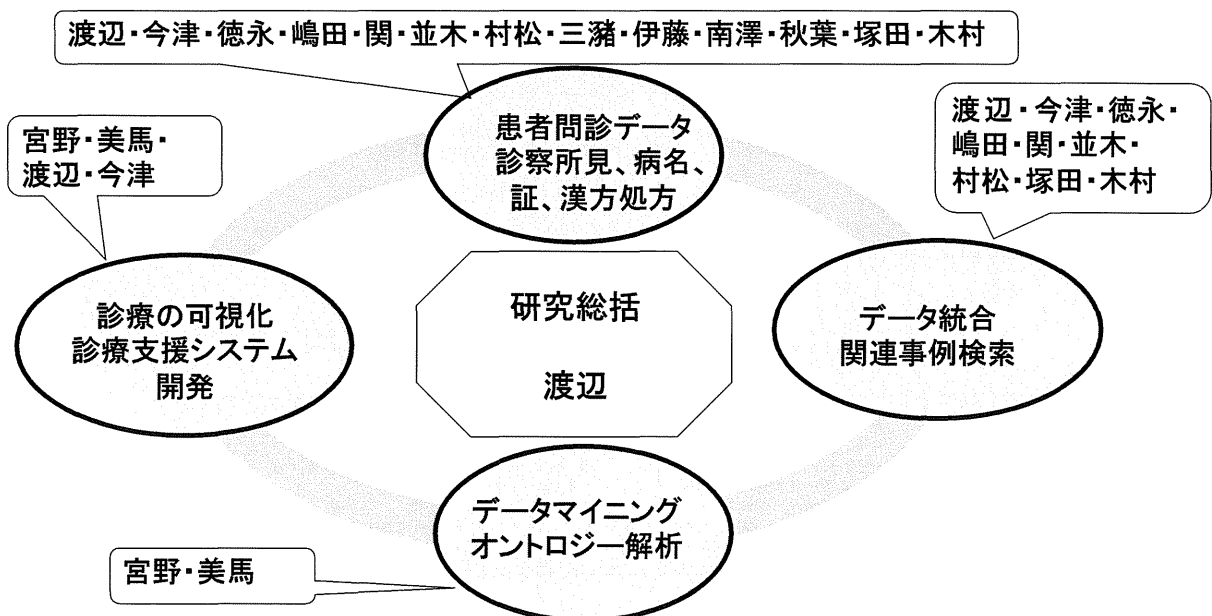
研究代表者 渡辺賢治 (慶應義塾大学医学部)

分担研究者 今津嘉弘 (慶應義塾大学医学部)、嶋田 豊(富山大学医学部)、  
関隆志(東北大学)、塚田信吾(日本伝統医療大学院大学)、村松慎一(自治医科大学)、並  
木隆雄(千葉大学)、木村容子(東京女子医科大学)、  
宮野悟(東京大学医科学研究所)、美馬秀樹(東京大学)

## オールジャパンの漢方エビデンス創出体制

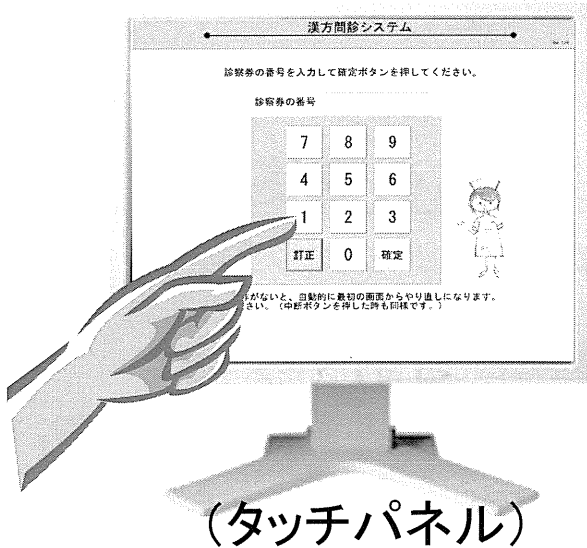
7大学 慶應義塾大学・富山大学・東北大学・千葉大学・自治医大・  
東京女子医大・伝統医療大学院大学

4病院 麻生飯塚病院・鹿島労災病院・亀田総合病院・秋葉クリニック



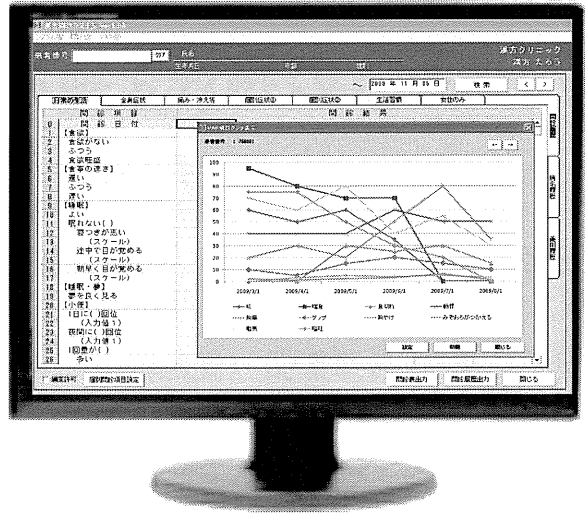


## 自動問診システム



(タッチパネル)

## ドクター側管理システム



漢方外来をどうやって知りましたか？

日付 平成 年 月 日

( ) 漢方外来問診表

**お名前**

現在、困っている症状 \_\_\_\_\_ 今までにかかった病気 \_\_\_\_\_

今までに飲んだ漢方薬 \_\_\_\_\_

当てはまるものには、○、特にひどいものは◎で囲んでください

- 【食欲】 食欲はある ふうふう あまりない いつも食欲がない
- 【睡眠】 よい 眠れない (寝つきが悪い・途中で目が覚める・朝早く目が覚める) 夢をよく見る
- 【小便】 1日に( )回位 夜間に( )回位、1回量が 多・普通・少、排尿困難 尿もれ 夜尿症
- 【大便】 ( )日に( )回位、硬い ころころしている 普通 軟らかい 下痢 出にくい 痔がある
- 脱肛 出血 下剤を服用しているならその名称 ( )
- 【あたま】 頭痛 頭重 めまい 立ちくらみ ふけがやすい 髪が抜けやすい
- 【目】 視力低下 目が疲れる 目がかすむ 目がしょぼしょぼする 目のクマができる
- 【耳】 耳鳴り 耳閉感 難聴 耳だれ
- 【鼻】 くしゃみ 鼻汁(白 黄) 鼻汁がのどにおりる 鼻づまり 鼻血
- 【口腔】 口が苦い 生唾がでる のどが痛む のどがつかえる のどが渇く 口の中が乾燥する
- 唇が乾く 水分をよくとる
- 【胃腸】 ゲップ 胸やけ みぞおちがつかえる 嘔気 嘔吐 乗り物酔い 腹が張る 腹がゴロゴロ鳴る
- ガスがよく出る 食後眠くなる 腹痛(空腹時・食後、上腹部・下腹部)
- 【胸部】 咳 痰(白 黄) 喘鳴 息切れ 動悸 胸痛
- 【手足】 手がこわばる 足に力が入らない 足がふらつく 足がつる しもやげができる
- 【精神状態】 気分が憂うつになる もの忘れをする イライラする
- 【皮膚】 皮膚がかさかさする 皮膚のかゆみ にきび しみ じんましん いぼ 水虫 爪がもろい
- 【その他】 疲れやすい 汗をかきやすい 寝汗のぼせ 暑がり 寒がり 性欲の減退 インボテツ
- こる (首 肩 背中 腰 その他) ( )
- 痛む (手 足 肩 膝 腰 その他) ( )
- しびれる (手 足 その他) ( )
- ふるえる (手 足 その他) ( )
- 冷える (手 足 腰 全身 その他) ( )
- ほてる (顔 手 足 その他) ( )
- むくむ (顔 手 足 その他) ( )

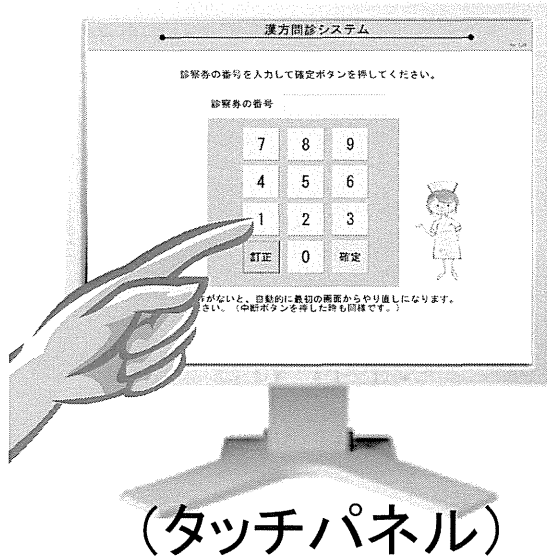
図で症状のあるところに  
○印をつけてください

- 【好きな飲食物】 甘いもの 塩辛いもの 辛いもの すっぱいもの 油っこいもの 冷たいもの 温かいもの
- 肉 魚(焼・煮・刺身) 野菜(生・温) 海藻 卵 乳製品 果物 菓子 炭酸飲料
- 【嗜好品】 アルコール: 飲まない 飲む 週に( )日 アルコールの種類と量 ( )
- タバコ: 吸わない 吸っていた( 才~ 才) 吸っている( 才から) 本/日
- コーヒー・紅茶・日本茶・その他( ) 1日( )杯
- 【家族構成】 未婚・既婚 同居人(配偶者 父 母 祖父 祖母 兄弟 姉妹 子供 その他) ( )
- 【月経】(女性のみに) 初経( )才 閉経( )才 最終月経( 月 日) 妊娠の可能性(なし・あり)
- 順・不順 月経周期( )日 出血期間( )日 出血量(多・普通・少) おりもの ビル内服
- 月経痛 排卵痛 分娩( )回 自然流産( )回 人工流産( )回 妊娠中毒症

その他、気になる症状があればお書きください

# データプラットフォーム 患者さんは診察ごとの症状をコンピュータ入力

## 自動問診システム



漢方問診システム  
日興 夢子様

【月経】  
初経(14)才 閉経( )才 最終月経( )年( )月

全身症状  
月経周期(25)日 出血期間(5)日 出血量(普通)

痛み・冷え等  
おりもの 月経痛

個別症状①  
【妊娠の可能性】  
なし あり

個別症状②

生活習慣  
【月経不順】  
なし あり

女性のみ  
【その他】  
ピル使用 分娩( )回 自然流産( )回  
人工流産( )回 妊娠中毒症 不正出血

中断 戻る 登録

## 症状をVAS(ビジュアル・アナログ・スケール)で定量化(0-100)

漢方問診システム  
日興 夢子様

【月経】  
初経(14)才 閉経( )才 最終月経( )年( )月

全身症状  
月経周期(25)日 出血期間(5)日 出血量(普通)

痛み・冷え等  
おりもの 月経痛

個別症状①  
【妊娠の可能性】  
なし あり

個別症状②

小便について  
排尿困難の度合いについて選択して下さい。  
(顔のボタンを押して症状の程度を選択して下さい。)

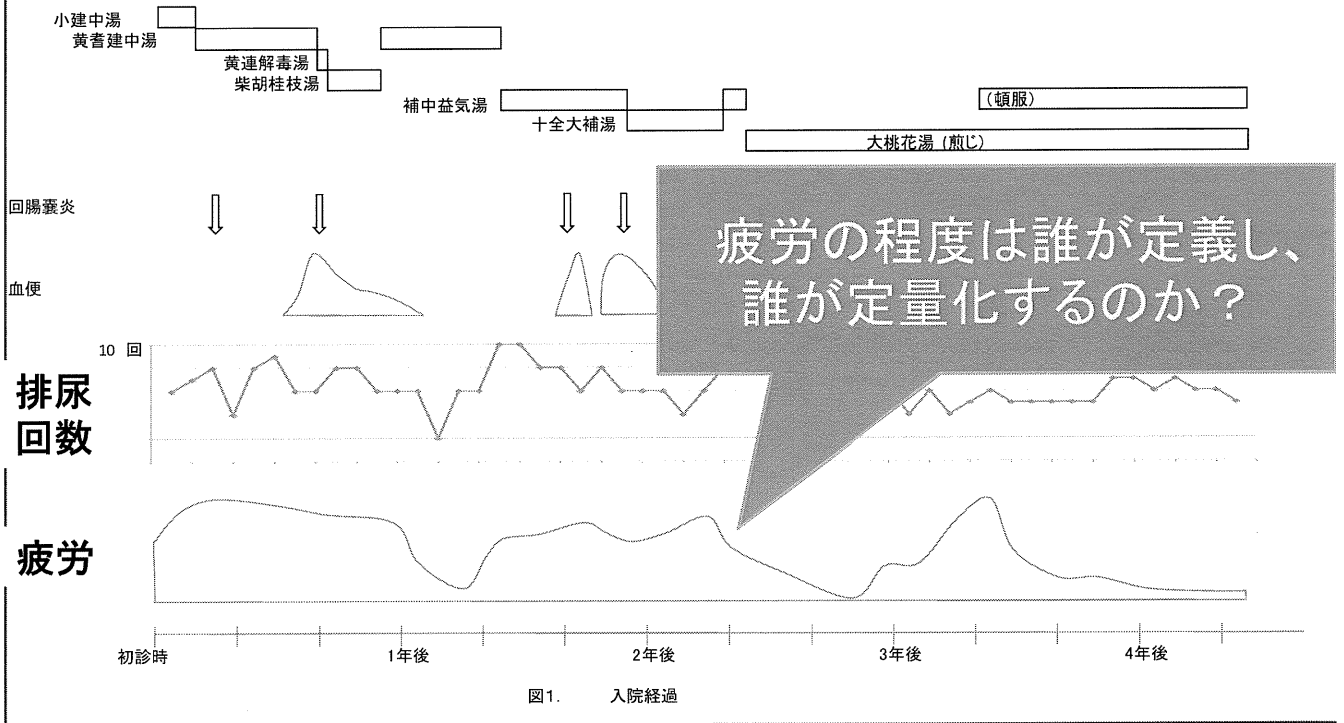
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

😊 全くない | 非常にある ☹️

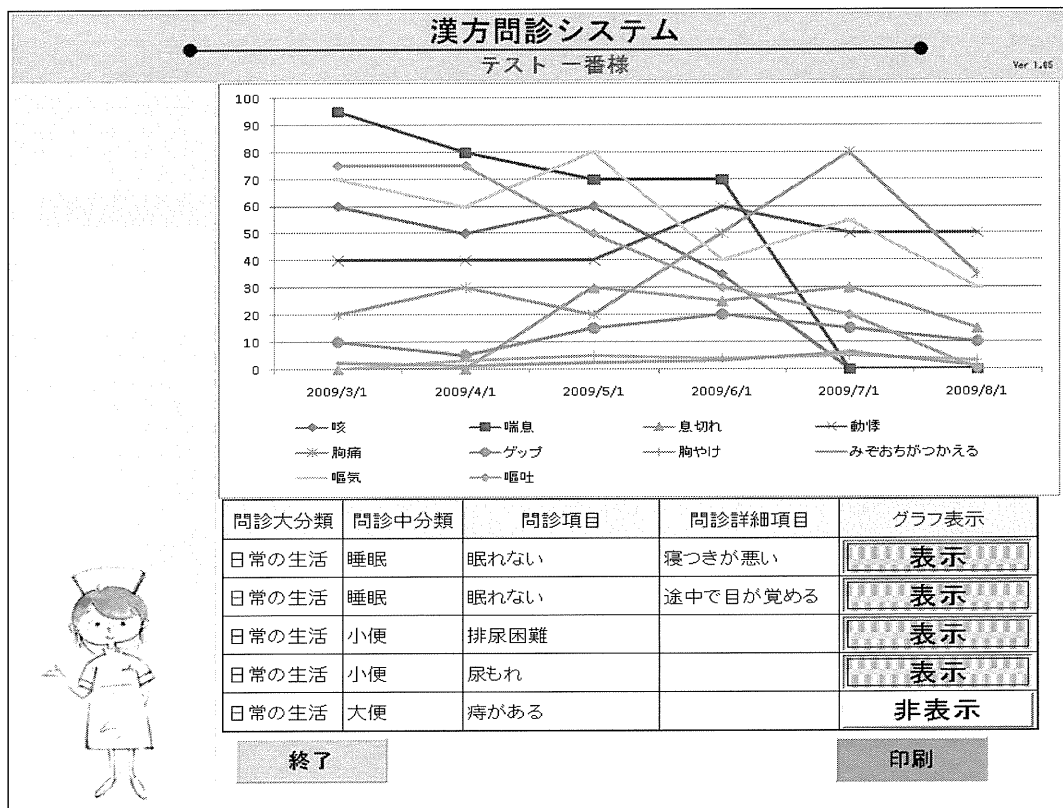
取消 初めから 確定

中断 戻る 登録

# よくある経過表の一例



## 気になる症状の変化をグラフ化



# 医師側画面の入力 漢方診断(証)・西洋病名(ICD-10)・処方

The image displays three overlapping windows from a medical software application:

- Top Window (Prescription Input):** Shows a list of prescriptions with columns for drug name, quantity, and unit. A dropdown menu is open, listing various traditional Chinese medicine ingredients like 'ツムラの生薬'.
- Bottom-Left Window (TCM Diagnosis Input):** A form for entering traditional Chinese medicine diagnoses, including fields for '証' (Syndrome), '脈' (Pulse), and '舌' (Tongue).
- Bottom-Right Window (ICD-10 Code Input):** A form for entering ICD-10 codes, with a list of codes such as '肥満', '気管支炎', and '糖尿病'.

Three callout boxes with arrows point to these windows:

- 処方薬剤の入力** (Prescription Drug Input) - points to the top window.
- 漢方診断(証)の登録** (Registration of TCM Diagnosis) - points to the bottom-left window.
- ICD10病名の登録** (Registration of ICD10 Disease Name) - points to the bottom-right window.

## 漢方の証のロジック

