

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

急性脳炎・脳症 Web 登録システムの構築に向けた基盤的研究

研究分担者 佐久間 啓

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

急性脳症の研究を効率的に推進するために、Web 登録システムによる症例レジストリ・試料レポジトリの構築を試みた。稀少難病研究のためのレジストリ/レポジトリに関する現状について調査した結果、難病プラットフォーム事業のシステムが最適であるもののコスト面での問題が残り、実現可能な方法を模索する必要があることがわかった。また試験的に小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリを構築した。今後はシステムに関する技術的な問題を解決しつつ、持続可能な急性脳症 Web 症例登録システムの構築を目指したい。

A . 研究目的

急性脳症の罹患率は1年あたり400～700人と推定されている。急性脳症はいくつかの症候群に分類され、その中ではけいれん重積型急性脳症の頻度が比較的高いが、難治頻回部分発作重積型急性脳炎は年間発症が20人前後と推定され極めて稀である。このような稀少難病の研究を効率的に推進するためには、全国規模のレジストリを構築して症例の集積をはかる必要がある。さらに試料レポジトリを有機的に関連させることで病態解明に向けた研究が進むと期待される。しかし急性脳症においてはこのようなシステムはなく、これが大規模な臨床研究を行う際の障壁となっている。そこで本研究では急性脳炎・脳症 Web 登録システム

を構築することを念頭に、問題点を整理して最適な方法を検討した。また試験的に小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。

B . 研究方法

稀少難病研究のための症例レジストリと試料レポジトリに関する現状を調査し、厚生労働省と日本医療開発研究機構の考え方を基本としていくつかの方法について長所/短所や実現可能性について検討した。また我々が実施している小児の炎症性神経疾患に関する臨床研究で症例登録システムを改変し、急性脳症の Web 登録システムへの発展が可能な形での症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東京都医学総合研究所の倫理審査を受け承認されている(承認番号 18-3)。

C . 研究結果

1) 稀少難病研究のための症例レジストリと試料レポジトリに関する現状

現在の稀少難病に関する研究は、厚生労働省による難治性疾患政策研究事業(約100班)と日本医療研究開発機構による難治性疾患実用化研究事業(約200班)が中心となり、両者の連携をはかることで疾患の実態把握から病態解明・新規治療法開発まで一貫性を持った研究を行うための基盤が整備されている。これらの研究基盤の一環として難病プラットフォーム事業が行われており、難病に関する膨大な情報を統合することで臨床研究を支援しようとする取り組みが行われている。レジストリ研究に対する支援としては、RAre Disease DAta Registry of Japan (RADDAR-J)があり、研究計画の策定からレジストリの立ち上げ・運用までを一貫してサポートするシステムが提唱されている。症例登録システムは登録作業の効率化やデータの質の向上という観点からWebベースのシステムが望ましいが、セキュリティ等の問題から個別にシステムを立ち上げるのは非効率的である。このことからRADDAR-Jというシステムは非常に有効と考えられるが、現時点ではコスト等の問題から全ての研究班が導入可能という状態にはなっていない。そこで代替法として大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)のインターネット医学研究データセンター - Internet Data and Information Center

r for Medical Research (INDICE) による症例登録システムなどを活用することが考えられた。このシステムは100症例以下の予定症例登録件数でも利用可能であり、フリーソフトで利用登録手続き等が不要など利便性という点でも優れている。

2) 小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築

我々は全国約60の医療機関との多施設共同研究により小児の炎症性神経疾患に関する臨床研究を行っている。具体的には該当する症例を共同研究機関から集積し、血液や脳脊髄液などの試料を用いて自己抗体や各種バイオマーカーの解析を行い、臨床診断の補助を行うとともに病態解明を目指すというものである。本研究は全国の主要な医療機関のうちかなりの割合を網羅していることから、症例登録システムを確立することで急性脳症を含めた全国規模のレジストリを構築するための土台になりうると考えた。現時点ではWebシステムは導入していないものの、入力/ラベル出力システムを自動化することにより効率化が図られた上、検索・症例と試料の照合等が容易に行えるようになった。

D . 考察

本研究により稀少難病研究のためのWeb症例登録システムの構築に向けた課題が整理され、実現可能な方法が見出された。今後は現在の小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリを発展させる形で急性脳症Web症例登録システムの確立を目指したい。

今後解決すべき課題もいくつか存在する。

臨床研究を進める上で重要な情報の一つとして、画像データ等の集積を可能にすることが望まれる。Web 症例登録システムと試料レポジトリとの連関についても技術的な問題が残っている。システムの継続性を担保するためには、データシェアリングと二次利用についても考慮しなければならない。また将来的な難病プラットフォームレジストリへのデータ移行も念頭に置いたシステムの構築が望まれる。

E . 結論

稀少難病研究のための Web 症例登録システムの構築に向けた課題を整理し、第一段階として小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。今後はこれらの成果を基盤として急性脳症 Web 症例登録システムの構築を目指す。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura R, Yamazaki S, Ohashi T, Magara S, Tohyama J, Sakuma H, Hayashi M, Saitoh A. Neuropsychiatric Disorder Associated with Group G Streptococcus Infection. Case Rep Pediatr. 2018; 6047318.
- 2) Takanashi JI, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev. 2018; 40: 947-951.
- 3) Omae T, Saito Y, Tsuchie H, Ohno K, Maegaki Y, Sakuma H.

Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. Brain Dev 2018; 40: 361-365

- 4) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma H, Tada H, Takanashi JI. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC 0-157 infection. Brain Dev. 2018; 40: 357-360.

2. 学会発表

- 1) Sakuma H. Autoantibodies and Pathogenic Mechanisms in Autoimmune Epilepsy. 16th Asian and Oceanian Congress of Neurology. 2018.11.8-11 (11.9). Seoul, Korea.
- 2) Sakuma H. Diagnostic laboratory testing for immune-mediated neurological disorders. The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26-27 (5.26). Taipei, Taiwan
- 3) Sakuma H. Pediatric demyelinating disorders associated with autoantibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26-27 (5.27). Taipei, Taiwan
- 4) 佐久間啓. 急性脳炎・脳症とてんかん発生機序 . 企画セッション「急性脳炎・脳症への対応」. 第52回日本てんかん学会学術集会 2018.10.25-27 (10.27). 横浜
- 5) 佐久間啓. 「小児急性脳症診療ガイドラ

イン」を読み解く .第32回日本小児救急医学
会学術集会 2018.6.1-3 (6.3). つくば

6) 佐久間啓 .脳症と神経炎症-難治頻回部
分発作重積型脳炎を中心に：シンポジウム
「急性脳症の最新知見」.第60回日本小児神
経学会学術集会 2018.5.29-31 (5.31). 幕
張

G . 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
特記事項なし