

臨床情報収集項目の検討

研究分担者：山野 嘉久・聖マリアンナ医科大学 医学部

研究要旨

全ゲノム解析等実行計画（第1版）により、難病の全ゲノム解析等が進められこととなったが、このゲノム解析等により得られたデータを用いて、難病の病態解明や治療法の開発を推進させるためには、いかに、それぞれのゲノムデータに紐づく臨床情報が収集できるかが重要となる。

そこで本研究では、データの利活用に適した難病に関する臨床情報項目および収集方法、また、その収集した臨床情報の保管方法を検討することを目的とした。

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目を決定した。この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、集約した臨床情報の二次利用が促進するものと期待される。

A.研究目的

令和元年12月に策定された全ゲノム解析等実行計画（第1版）では、難病の全ゲノム解析等は、難病の早期診断、新たな治療法開発など、難病患者のより良い医療の推進のために実施し、全ゲノム解析等により、難病の病態解明、効果的な治療・診断方法の開発促進を進めていくこととされた。

このゲノム解析等により得られたデータを用いて、難病の病態解明や治療法の開発を推進させるためには、いかに、それぞれのゲノムデータに紐づく臨床情報が収集できるかが重要となる。

そこで本研究では、データの利活用に適した難病に関する臨床情報項目および収集方法、また、その収集した臨床情報の保管方法を検討することを目的とした。

B.研究方法

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要な項目を抽出し、収集項目を作成する。

さらに、臨床情報を電子システムで構造化して保管する方法について検討する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学

系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき臨床情報の収集方法、収集項目を検討する。

C.研究結果

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要な項目という観点で収集項目を抽出した。さらに抽出した項目について、登録時調査に必要な項目、追跡調査時に必要な項目に分けた。具体的には以下に示す通り。

【登録時調査】

1. 症例基本情報

生年月日、民族性（ethnicity）、出生地、喫煙歴、飲酒歴、血縁者採血の有無、近親婚の有無（小児）、死産・流産回数（小児）、出生前異常の有無（小児）、出生時以上の有無・黄疸（小児）、出生時医療介助の有無（小児）、死因、死亡日、身長、体重、頭囲

2. 病名・症状

病名（ICD-11）、症状（症候）（HPO）、診断年月、遺伝性疾患と考える根拠、小児慢性特性疾患の有無、疑い疾患の難病指定の有無、多系統疾患であるか

3. 既往歴
4. 合併症（併発疾患）
病名
5. 家族歴
家族内発症の有無
6. 現病歴
発症年月、経過、主訴
7. 重症度
疾患特異的な重症度分類（プライマリー エンドポイント候補）
8. 治療
治療内容
9. QOL
EQ5D5L
10. 検査情報（遺伝学的検査）
遺伝学的検査の種類（変異、染色体検査、コピー数検査、リピート病検査、HLA、その他）・遺伝学的検査の実施場所、異常の有無、異常の詳細
11. 検査情報（その他）
検査値（バイオマーカー候補）、画像データ
12. 検体情報
採取時年齢、検体DNAの由来（血液、唾液、組織、その他）
13. 同意取得情報
同意の有無、同意の範囲（公開データベース、共同研究、企業、第三国移転の可否）

【追跡調査】

1. 症例基本情報
喫煙状況、飲酒状況、死因、死亡日
4. 合併症（併発疾患）
病名
5. 家族歴
家族内発症の有無
7. 重症度
疾患特異的な重症度分類（プライマリー エンドポイント候補）
8. 治療
治療内容
9. QOL
EQ5D5L
11. 検査情報（その他）
検査値（バイオマーカー候補）、画像データ
12. 検体情報
採取時年齢、検体DNAの由来（血液、唾液、組織、その他）

また、これらの収集項目にて臨床情報を収集した

後、データを構造化し、すべてのデータを共通の構造定義のもと格納できるようなデータ入力システム構築の検討を進めた。

D. 考察

難病に関する臨床情報は、これまでにIRUDや臨床調査個人票、オミックス解析班、各難病研究班などにより、様々な情報が収集されている。本格解析では、すでに収集されている臨床情報を活用することで、効率よくかつ迅速に臨床情報を集約させることが可能となる。

しかしながら、ただ情報を集めたとしても、それらの臨床情報が整理されていなければ、二次利用の促進は期待できない。本研究では、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目比較検討し、共通して収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目とした。

今後は、この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、企業や研究者、社会にとって魅力あるプラットフォームとなり、二次利用が促進されるものと期待される。

E. 結論

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、共通して収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目を作成した。この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、集約した臨床情報の二次利用が促進するものと期待される。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yakushima N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly A, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y. Health-related quality

- of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Front Med*, 2022 in press.
2. Takao N, Yamano Y. Forefront studies on HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin. Exp. Neuroimmunol*, 13:34-41, 2022
 3. Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Ohta Y, Matsumoto N, Kono K, Yagishita N, Araya N, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Coler-Reilly ALG, Hasegawa Y, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. Efficacy of corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A randomized controlled trial (HAMLET-P). *Viruses*, 14(1):136, 2022
 4. Tamaki K, Mera H, Takeshita S, Fujioka S, Goto M, Matsumoto T, Yamano Y, Takamatsu Y, Tsuboi Y. A refractory human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patient with lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma: A case report and review of the literature. *Medicine(Baltimore)*, 100(40):e27450, 2021
 5. Iijima N, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Sato T, Takata A, Yamano Y. Clinical course of neurogenic bladder dysfunction in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A nationwide registry study in Japan. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1)355, 2021
 6. Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Kojima A, Chiwata M, Fujioka M, Kitanosono H, Horai M, Miyazaki T, Shiraishi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Yamano Y, Miyazaki Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-associated myelopathy. *Int J Hematol*, 113(5):765-769, 2021
 7. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-mtsui K. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis*, 21(4):578, 2021
 8. Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA*, 118(11):e2004199118, 2021
 9. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y. Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*, 11(1):49-56, 2021
 10. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sata t, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther*, 218:107669, 2021
 11. 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1 陽性臓器移植のエビデンス・プラクティスギャップに関する全国アンケート調査. *移植*, 56(4):377-387, 2021
 12. 佐藤知雄, 山野嘉久. 抗 CCR4 抗体モガムリズマブ. *CLINICAL NEUROSCIENCE*, 39 (12) 1515-1517, 2021
 13. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. *日本内科学会雑誌*, 110(8):1582-1587, 2021
 14. 山野嘉久. レトロウイルスによる神経疾患 — HTLV 関連脊髄症 (HAM) . *医学のあゆみ*, 277(1):71-77, 2021
 15. 山野嘉久, 櫻井謙三. HIV 関連神経認知障害. *脳神経内科学診断ハンドブック*, 225-226, 中外医学社, 2021
 16. 山野嘉久. HTLV-1-associated myelopathy(HAM). 最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指標 2021-'22. 186-192, 総合医学社, 2021

2.学会発表

1. Yamano Y. Pathogenesis and Genomic Changes during leukemic transformation in patients with HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases. 2021.7.29
2. 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 山内淳司, 高橋克典, 國友康夫, 長谷川由美子, 東久世裕太, 宮地恵子, 佐藤賢文, 直亨則, 斎藤益満, 山野嘉久. 全血を用いた改変HTLV-1プロ

- ウイルス量定量法に関する検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Hybrid/熊本, 2021.11.6
3. 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における神経障害機構の解析. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 4. 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1 陽性の臓器移植に関する全国アンケート調査. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 5. 太刀川慶史, 伊佐早健司, 柴田宗一郎, 菊池崇之, 飯島直樹, 鷹尾直誠, 柳澤俊之, 山野嘉久. HTLV-1 感染に合併した末梢神経障害 3 例の検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 6. 山徳雅人, 佐々木信幸, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄炎 (HAM) における歩行障害に対する経頭蓋磁気刺激療法 (r TMS) の有用性. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター・Web 発表. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 7. 佐々木信幸, 山徳雅人, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の歩行障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (r TMS) の効果. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 8. 飯島直樹, 山内淳司, 高梨世子, 太刀川慶史, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 口頭・ポスター. Hybrid/熊本, 2021.11.6
 9. 山野嘉久. HAM の病態に基づく個別化医療. 第 39 回日本神経治療学会. Hybrid/三重, 2021. 10.30
 10. 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1 による神経障害機構. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. Web, 2021.10.1
 11. 飯島直樹, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性. 第 62 回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都, 2021.5.22

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