

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究分担者 新谷 歩 大阪市立大学・大学院医学研究科 医療統計学・教授
研究分担者 鶴田大輔 大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学・教授

質の高い研究の実施の為には臨床研究研究計画の科学性、倫理的妥当性及びデータの信頼性が必要になる。データの信頼性保証の為には、ITシステムの活用としてEDCを活用する事が非常に有用である。大阪市立大学では高品質・セキュアな世界標準の電子データ集積システムであるEDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負荷を軽減する為にも「REDCap」を使用した希少疾患レジストリ構築運用体制を確立することを目的とする。

A. 研究目的

世界標準とされているResearch Electronic Data Capture「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理することを目的とする。

B. 研究方法

本研究班で対象としている疾患のデータ収集のため、EDC「REDCap」を使用したデータ収集画面を作成する。

C. 研究結果

本研究班で対象としている「コケイン症候群」の入力画面が完成した（図1、図2）。本疾患は倫理委員会の承認も得ている為、データの入力も可能となった。「ゴーリン症候群、カウデン症候群」は次フェーズでのデータ収集のことも考慮し、以前に実施した紙アンケートの画面構築及びデータの電子化を実施した（図3、図4、図5）。以外に、倫理委員会への申請前の疾患についても素案作成を実施した。「家族性慢性良性天疱瘡」は研究班の担当の医師が改訂ポリシーを決定し収集項目の再検討を実施し素案を作成した（図6）。「掌蹠角化症」も同様に素案を作成した。また、今後、疾患が増えていくことも考慮し、複数の疾患のレジストリを同時に実施する時の症例共通の一次調査画面の素案を作成した（図7、図8）。

D. 考察

複数の希少疾患であっても構築は可能であったが「家族性慢性良性天疱瘡」のように「臨床調査個人票」データ収集している対象患者と重複する場合には二重の手間をいかに減らすかが重要であることが示唆された。

E. 結論

希少疾患の場合であっても、Web上でデータの入力可能なREDCapを使用したデータ収集システムを構築することが可能ではあることが分かった。疾患によっては難病の「臨床調査個人票」でデータ収集している症例も存在する為、二重の手間を減らす為に「臨床調査個人票」を提出させるといった工夫も重要である。

また、希少疾患のレジストリとして複数の疾患のレジストリを同時に実施する時の症例共通の一次調査画面を活用することも有用であると考えられる。症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負荷を軽減する為に「REDCap」を使用したデータ収集を行う事は非常に有用であると言える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

登録時:背景、診断情報

検体情報など

検体No.

細胞名

受付日 Today 19:00

生死 死亡 生存 不明

病院

主治医

紹介時年齢

紹介時年齢 (月)

性別 男性 女性

紹介時臨床診断

最終診断

最終診断 (組織性試験など)

- CS
- XP
- COPS
- XPA
- CSA
- CSB
- CSA/CSB digenic
- XPD/CS
- XPG/CS
- NER低下なし
- 他疾患(AGS)
- 検査中

図 1. 「コケイン症候群」の入力画面（登録時）

登録時

病歴

遺伝子異常 Yes No

成長障害 Yes No

精神運動発達遅延 Yes No

早老様顔貌 Yes No

光線過敏 Yes No

大腸・膵臓の石灰化 Yes No

感音性難聴 Yes No

網膜色素変性 Yes No

皮膚がんなど Yes No

既往歴 備考

追跡時:4項目のみ追跡時の情報を入力可能に。

病歴

登録日 Today 19:00

早老様顔貌 Yes No

感音性難聴 Yes No

網膜色素変性 Yes No

皮膚がんなど Yes No

既往歴 備考

図 2. 「コケイン症候群」の入力画面（追跡時）

二次アンケート調査での収集項目

【Gorlin症候群】

- ・ 年齢、性別
- ・ 家族歴(家系図)
- ・ 遺伝子検査の実施、詳細
- ・ 臨床医の判断による**重症度**
- ・ 病変部位、治療法
- ・ 臨床的診断基準：大項目、小項目
- ・ 臨床診断基準への適合、適合しなかった項目
- ・ **重症度**:重症度基準の項目、
合計点数、**重症度**

【Cowden症候群】

- ・ 年齢、性別
- ・ 家族歴(家系図)
- ・ 遺伝子検査の実施、詳細
- ・ 臨床医の判断による**重症度**
- ・ 臨床的診断基準：
疾患特異的項目、大項目、小項目
- ・ **臨床診断基準への適合**、適合しなかった項目
- ・ **重症度**:重症度基準の項目、
合計点数、**重症度**

→ 赤字の部分が、橋本班で検討予定の内容

→ REDCapでの工夫:家系図の取り込み、自由記載からのカテゴリ化、重症度の自動計算

図 3. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の収集項目

家族歴・家系図の入力例)

② 本症例に家族歴がありますか？ある場合は家系図をご記入ください。または、
写真している家系図を教えてください。

写真
[画像]

家族歴

家族歴あり なし

※ 入力、の番号、詳細を入力する項目が異なります

家族歴の詳細

※ 必須入力 / must provide value

家族歴の詳細：家系図の画像の有無

※ 必須入力 / must provide value

家系図の記載あり なし

家族歴の詳細：家系図の画像

生々ブチヤ.PNG (0.01 MB)

or or

図 4. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面（家族歴・家系図）

臨床的診断基準の入力例)

④ Gorlin 病の臨床的診断基準のうち、本症例についてあてはまる項目に印を付
置します。

[Gorlin 病 臨床的診断基準]

大項目

- 2個以上の基底細胞癌 あるいは □20歳未満で1個以上の基底細胞癌
の存在
- 組織学的に嚢角化嚢胞の存在 10点
- 3個以上の掌跖小陥凹
- 大陥凹二層性石灰化
- 肋骨異常 (□二分肋骨/□外へ湾した肋骨/□過剰肋骨)
- 基底細胞癌症候群患者の第1近親者

小項目

- 口紅腫隆 (身長増正が必要)
- 先天奇形 (□口唇裂・口蓋裂、□前顔地陥、□眶野な眼瞼、□中等症から重症の両眼瞼陥)
- その他の骨格異常 (□スプリンクル変形、□著明な鳩胸、□著明な合併
症)
- レントゲン異常 (□トルコ鞍ブリッジング、□脊柱異常：□半椎、□癒
合椎、□椎体の延長、□掌蹠形成異常あるいは□大血管交通瘻)
- 抑癌剤経歴
- 結紮経歴

Gorlin病 臨床的診断基準		はい	いいえ	不明
大項目				
1-1. 2個以上の基底細胞癌	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
1-2. 20歳未満で1個以上の基底細胞癌	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. 組織学的に嚢角化嚢胞の存在	*必須入力 / must provide value	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. 3個以上の掌跖小陥凹	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. 大陥凹二層性石灰化	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. 肋骨異常	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. 基底細胞癌症候群患者の第1近親者 経歴	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

小項目		はい	いいえ	不明
1. 口紅腫隆 (身長増正が必要)				
1.1. 口唇裂、口蓋裂、口唇地陥、口唇野な眼瞼、口中等症から重症の両眼瞼陥	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. その他の骨格異常 (□スプリンクル変形、□著明な鳩胸、□著明な合併 症)				
2.1. スプリンクル変形、著明な鳩胸、著明な合併症	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. レントゲン異常 (□トルコ鞍ブリッジング、□脊柱異常：□半椎、□癒 合椎、□椎体の延長、□掌蹠形成異常あるいは□大血管交通瘻)				
3.1. トルコ鞍ブリッジング、脊柱異常、椎体の延長、掌蹠形成異常、大血管交通瘻	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. 抑癌剤経歴				
4.1. 抑癌剤経歴	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. 結紮経歴				
5.1. 結紮経歴	*必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

【診断基準】大項目の数 view explanation

【診断基準】小項目の数 view explanation

図 5. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面（臨床的診断基準）

診断基準項目（「臨床調査個人票」の記載と同じ項目）

A. 症状

1. 主要項目

A. 顔部や顔面、鼻唇部、口唇部などの関節部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし湿性慢性紅斑病変を
形成する

*必須入力 / must provide value

該当 非該当 不明

B. 青年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する

*必須入力 / must provide value

該当 非該当 不明

C. 常染色体優性遺伝を示す

*必須入力 / must provide value

該当 非該当 不明

「臨床調査個人票」の診断基準項目は、
画面上で入力も可能。

2. 参考項目

D. 増殖因子と合併症の存在：高温・多湿・多汗（夏季）、機械的刺戟、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染

*必須入力 / must provide value

あり なし 不明

E. その他の病変の存在：爪甲の白色縦線、掌蹠の点状小陥凹や角化性小陥

*必須入力 / must provide value

あり なし 不明

B. 病理所見

a. 光顕上、表皮マルビジギ一層の基底層上で中心に棘細胞による表皮内裂隙を呈

*必須入力 / must provide value

あり なし 不明

b. 直接免疫蛍光法で自己抗体が検出されない

*必須入力 / must provide value

該当 非該当 不明

C. 遺伝学的検査

*必ず遺伝子検査でも実施可能（保険点数5,000点）です

遺伝子検査の実施

*必須入力 / must provide value

実施 未実施

遺伝子検査：ATP2C1

*必須入力 / must provide value

実施 未実施

コメント：
「遺伝子検査の実施」という項目の
ところに、「必ず遺伝子検査室で
も実施可能（保険点数5,000点）」な
どと記載するのはいかがでしょ
うか？
診断基準から遺伝子検査を除外する
のは賛成ですが、同時に遺伝子解
析を行う環境が整備されていることも
伝えるような内容になると良いので
はと感じました。

<診断のカテゴリー>

確定診断 ★ 上記で自動判定に変更する

*必須入力 / must provide value

診断確定1：A、B、Cを全て満たし、かつBのa、bの両方を満たすもの

診断確定2：AとBのa、bの両方を満たし、かつ遺伝子異常陽性なもの

未確定

図 6. 「家族性慢性良性天疱瘡」の画面素案

一次調査の画面の案

- 対象疾患が異なり、一次調査の実施タイミングも異なる場合であっても調査項目が似通っている場合は、共通の画面で運用する事が可能。
- QRコード、URLを記載した紙を配布し、回答はREDCap上に入力していただく運用が可能。

Record ID	base 回答者 設情報 - site info	[HHD] ヘイリー ヘイリー 病 一次調査 画面 - anq	[PPK] 掌蹠角化 症 一次調査 画面 - anq
1 大阪公立大学医学部附属病院 皮膚科	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 岐阜大学医学部附属病院 皮膚科	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

図 7. 「症例共通の一次調査画面」の入力イメージ

一次調査画面 - anq

大阪公立大学医学部附属病院 皮膚科 ご担当者様

[HHD] ヘイリーヘイリー病についての一次調査の画面です。

自施設での年間総例数を教えてください
[例年] *複数でも構いません

今回の調査は皮膚科に送付させていただきます。本疾患の患者さんを他の診療科でも診療されている場合は、その診療科について教えてください。

皮膚科でのみ対応 他の診療科でも対応している

二次調査にご協力いただく事は可能でしょうか？
協力可能 今回は見合わせる

(登録者) 部署
(登録者) ご担当者氏名
(登録者) メールアドレス
(登録者) 電話番号

一次調査画面 - anq

大阪公立大学医学部附属病院 皮膚科 ご担当者様

[PPK] 掌蹠角化症についての一次調査の画面です。

自施設での年間総例数を教えてください
[例年] *複数でも構いません

今回の調査は皮膚科に送付させていただきます。本疾患の患者さんを他の診療科でも診療されている場合は、その診療科について教えてください。

皮膚科でのみ対応 他の診療科でも対応している

二次調査にご協力いただく事は可能でしょうか？
協力可能 今回は見合わせる

(登録者) 部署
(登録者) ご担当者氏名
(登録者) メールアドレス
(登録者) 電話番号

図 8. 「症例共通の一次調査画面」の画面素案