

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。この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として試料とともに臨床情報を収集し、収集項目の妥当性を検証した。各共同研究機関より得られた意見をもとに収集項目の見直しを行い、未診断・既診断共通項目、臨床調査個人票の項目、疾患ごとの追加項目として分類した。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成した。さらにサンプルデータや構造定義書などを用いて電子システムを用いて構造化データを収集する方針、検体管理のあり方を検討した。

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、ゲノム解析に必要と

なる項目を抽出し、収集項目を作成する。また、収集項目の妥当性を検討するために、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より実際に臨床情報を収集するとともに項目について意見を聴取し、収集項目の見直しを行い、最終的な収集項目（案）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、ゲノム解析に必要となる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。

この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として臨床情報を収集するとともに項目について意見を聴取した。各共同研究機関からは項目が多い、診断には直接関係のない項目が多いといった意見があったため、収集する臨床情報項目を検討し、未診断・既診断共通項目、臨床調査個人票の項目、疾患ごとの追加項目として分類した。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成した。

収集項目(案)は以下のとおり。下線は必須項目。

1. 患者背景

性別、生年月日、民族／集団 (ethnicity / population)、出生地、身長 (登録時)、体重 (登録時)、頭囲 (登録時)、身長体重測定時期、身長 (出生時)、体重 (出生時)、頭囲 (出生時)、出生時の母親の年齢、出生時の父親の年齢、生殖補助医療の有無、生殖補助医療の種類、喫煙歴 (成人)、飲酒歴 (成人)、血縁者の研究参加の有無、就労の有無 (成人)、職業分類 (成人)、妊娠の有無と回数 (成人)、出産の有無と回数 (成人)、死産・流産の有無と回数 (成人)、出生前異常の有無、出生時の異常の有無、出産時医療介助の有無、死亡日、死因

2. 病名・症状

【診断済の場合】

診断名、指定難病認定の有無と申請した難病の病名、小児反省特定疾病認定の有無と申請した病名、遺伝性疾患への該当、遺伝性疾患と考える根拠、多系統疾患への該当と疾患領域、発症年月、診断年月、主訴、経過、症状

【未診断の場合】

発症年月、主訴、経過、疑い病名、症状、遺伝性疾患の疑い、家族性への該当、家系内に関連する症状、多系統疾患への該当と疾患領域

3. 既往歴

病名

4. 合併症 (併発疾患)

病名

5. 家族歴

家族内発症の有無、家系ID、家系図作成日、家系図、家系図における世代番号 (本人)、近親婚 (本人)、近親婚 (患者両親)、死産・流産の有無 (母親)、流産 (自然) 回数 (母親)、

流産 (人工) 回数 (母親)、親族名称、親族の統合ID、家系図における世代番号 (親族)、遺伝性がん検査実施の有無 (親族)、遺伝性がん検査結果 (親族)、がん罹患歴の有無とがん種・罹患年齢 (親族)、生活習慣病罹患歴の有無とその詳細 (親族)

6. 検体情報

検体採取時年月日、検体ID、採取時の治療薬の有無、検体種別、検体採取時の処方内容

7. 検査情報 (遺伝学的検査)

遺伝学的検査実施の有無、遺伝学的検査での異常の有無、検査実施日、検査会社・施設名、検査種別 (G-band法、サブテロメアFISH、マイクロアレイ、その他)、検査結果、検査結果ファイル

8. 検査情報 (その他)

検査値

9. 同意取得情報

同意の有無、同意書のバージョン

さらにサンプルデータや構造定義書などを用いて電子システムを用いて構造化データを収集する方針、検体管理のあり方を検討した。

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。この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として試料とともに臨床情報を収集し、収集項目の妥当性を検証した。各共同研究機関より得られた意見をもとに収集項目の見直しを行い、最終的な収集項目(案)を決定した。

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

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、実証事業により項目の見直しを行った。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

【論文（雑誌）】

1. Okayama A, Seiko K, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Zong Yuan, Yamano Y, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K. Updates on HTLV-1 Uveitis, *Viruses*, 14(4):794, 2022
2. Takao N, Yamano Y. Forefront studies on human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin Exp Neuroimmunol*, 13: 34-41, 2022
3. Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, 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(Lausanne)*, 9: 879379, 2022 (*corresponding author)
4. Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Momose H, Tanio M, Kuramitsu M, Sasaki D, Matsumoto N, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Tanabe K, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimar K, Miyazak Y, Konnai S, Yanagihara K, Morishita K, Watanabe T, Yamano Y, Saito M. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*, 5(1): 535, 2022
5. Tanaka Y, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Aratani S, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Kanda Y, Uchimar K, Morio T, Yamano Y*. Potential Role of HTLV-1 Tax-Specific Cytotoxic T Lymphocytes expressing a Unique T-cell Receptor to Promote Inflammation of the Central Nervous System in Myelopathy Associated with HTLV-1. *Front. Immunol*, 13: 993025, 2022.(*corresponding author)
6. Kikuchi T, Takao N, Sato T, Isahaya K, Hino S, Kaburagi M, Tachikawa K, Ko R, Shibata S, Kaburagi K, Iijima N, Mizukami H, Sakurai K, Yamauchi J, Kimura A, Shimohata T, Yamano Y*. The level of CSF CXCL10 is highly elevated and decreased after steroid therapy in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Clin Exp Neuroimmunol*, 14(1):61-68, 2022 (*corresponding author)
7. Puccioni-Sohler M, Poton AD, Cabral-Castro MJ, Yamano Y, Taylor G, Casseb J. Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: overview of HTLV-1/2 tests and potential biomarkers. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 38(12):924-932, 2022
8. Sasaki N, Sato T, Yamatoku M, Yamano Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait disturbance in HTLV-1 associated myelopathy. *NeuroRehabilitation*, 51(3): 519-526, 2022
9. Nozuma S, Matsuura E, Tashiro Y, Nagata R, Ando M, Hiramatsu Y, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Higashi K, Matsuzaki T, Kodama D, Tanaka M, Yamano Y, Moritoyo T, Kubota R, Takashima H. Efficacy of l-Arginine Treatment in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 10(2): 237-245, 2023
10. 山野嘉久. HTLV-1-associated myelopathy(HAM). *日本臨牀*, 80(suppl5), 340-346, 2022
11. 鷹尾直誠, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) . *Clinical Neuroscience*, 40(6): 798-800, 2022
12. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) . *Clinical Neuroscience*, 40(11):1406-1408, 2022
13. 鷹尾直誠, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) . *Clinical Neuroscience*, 41(1): 122-125, 2023

2. 学会発表

1. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. A randomized controlled trial on corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Japan (HAMLET-P trial). 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses(HTLV22), Melbourne, Australia, 2022. 5.8-11.
2. Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Takahashi K, Kunitomo Y, Hasegawa Y, Higashikuse Y, Miyachi K, Yamano Y. Evaluation of quantification method of HTLV-1 proviral load in white blood cells using whole blood. 20th

- International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses(HTLV22), Melbourne, Australia, 2022.5.8-11.
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) の病態形成機構. 第63回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.19.
 4. 伊佐早健司, 柴田宗一郎, 飯島直樹, 平川経晃, 伊藤歩, 西村直, 福田隆浩, 佐々木諒, 藤井伸治, 佐藤知雄, 山野嘉久. 成人T細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討. 第63回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.19 (ポスター)
 5. 山野嘉久. 難病の全ゲノム解析等実証事業の現状と展望. 第7回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム. 岡山, ハイブリッド開催, 2022.7.9.
 6. 山野嘉久. HAM病態研究の最近の知見と今後の展望. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.21.
 7. 山野嘉久. 難病領域におけるリアルワールドデータ活用の動向～難病プラットフォームを例に～. 第40回日本神経治療学会学術集会. 福島, 2022.11.4.
 8. 伊佐早健司, 柴田宗一郎, 飯島直樹, 平川経晃, 伊藤歩, 福田隆浩, 佐々木諒, 藤井伸治, 佐藤知雄, 山野嘉久. 成人T細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4 (ポスター)
 9. 鷹尾直誠, 佐藤知雄, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 山野嘉久. HAMの排尿障害における臨床症状評価と治療効果判定の標準化スケールの確立. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4 (ポスター)
 10. 菅田謙治, タン ベンジージェックヤン, ホサイン ベラル, ラジブ サミウルラジ, レダ オムニア, 徳永雅仁, 野村隼也, 増田曜章, 佐藤知雄, 植田光晴, 宇都宮與, 山野嘉久, 佐藤賢文. HAM 患者末梢血および脳脊髄液のシングルセル解析による HAM 病態解明と疾患サロゲートマーカーの探索研究. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4
 11. 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 鷹尾直誠, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の神経障害機構の解析. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4 (ポスター)
 12. 倉光球, 石塚賢治, 久保田龍二, 佐藤知雄, 山野嘉久, 橋倉悠輝, 梅北邦彦, 野坂生郷, 長谷川寛雄, 三浦清徳, 宇都宮與, 高起良, 相良康子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 浜口功. イムノクロマト法による新規 HTLV-1 抗体検査法の性能評価—多施設共同研究. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4
 13. 相良康子, 中村仁美, 堀部恵梨佳, 入田和男, 山野嘉久, 渡邊俊樹. ウェブサイト・トラフィック-HTLV-1 ウェブサイトの検証と解析-. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4 (ポスター)
 14. 堀部恵梨佳, 相良康子, 山野嘉久, 内丸薫, 浜口功, 渡邊俊樹. JSPFADアンケート調査によるHTLV-1 水平感染の現状. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.4 (ポスター)
 15. 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態生理に基づく治療. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.5 (ポスター)
 16. 松浦英治, 野妻智嗣, 田代雄一, 安藤匡宏, 平松有, 樋口雄二郎, 崎山雄介, 橋口昭大, 道園久美子, 東桂子, 松崎敏男, 兒玉大介, 田中正和, 山野嘉久, 久保田龍二, 高嶋博. HAM/TSPの運動障害に対するL-アルギニンの効果を評価する第2相臨床試験 (特定臨床研究) . 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.5
 17. 佐藤知雄, 斎藤益満, 和田悠作, 長谷川寛雄, 松平崇弘, 今泉芳孝, 内丸薫, 渡邊俊樹, 山野嘉久. HTLV-1 クロナリテイ定量検査 RAISING-CLOVA を用いた ATL 発症リスク評価法の開発. 第8回日本HTLV-1学会学術集会. 東京, 2022.11.5
 18. 山野嘉久. 難病領域におけるレジストリ活用の動向 ～難病プラットフォームについて～. 第43回日本臨床薬理学会学術総会. 横浜, 2022.11.30
 19. 山野嘉久. 患者レジストリを活用した医療イノベーションへの挑戦～治療そして予防まで～, 令和4年度第3回聖マリア病院特別講演会. 福岡, 2023.3.20
- 【その他講演会】
1. 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症. 第1回神経免疫疾患診療医育成セミナー. 東京, 2022.6.18
 2. 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援. 令和4年度山梨県HTLV-1母子感染予防対策研修会. Web開催/山梨, 2022.7.6.
 3. 山野嘉久. HTLV-1基礎知識と相談支援について. 令和4年度北海道HTLV-1母子感染予防対策研修会 (北海道主催) . Web開催/北海道, 2023.1.28
 4. 山野嘉久. HTLV-1母子感染の予防と対策. 令和4年度性と健康の相談支援者研修 (神奈川県主催) . Web開催/神奈川, 2023.2.8
 5. 山野嘉久. これからの難病医療と産学連携. RDD medU-netフォーラム (世界希少・難治性疾患の日) , 東京医科歯科大学湯島キャンパス, Web開催/東京, 2023.3.1
- 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