

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 大阪公立大学・大学院医学研究科 医療統計学・教授
研究分担者 鶴田大輔 大阪公立大学・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臨床研究計画の科学性、倫理的妥当性及びデータの信頼性が重要になる。データの信頼性保証の為に、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。大阪公立大学では高品質・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担を軽減する為にも「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

（令和5年度）本研究班で対象としている「コケイン症候群」の入力画面について登録時の情報のみではなく追跡情報を追加できるように改修を行った（図1、図2）。本疾患は倫理委員会の承認を得てデータ入力を行った。「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が、今年度これらのデータについてデータマネジメントの観点を取り入れ改修を行った（図3、図4、図5）。また、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と収集項目の再検討を実施し素案を改修した。「掌蹠角化症」についても同様に素案を作成した（図6、図7、図8）。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案の改修を行った。

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担を軽減する為に「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

▼	Data Collection Instrument	診断 依頼 時 - reg	追跡 情報 - fu
登録フォーム / Registry Form	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
病歴 / Medical History	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

一部の病歴については、
経時的にデータを入力可能に変更。

図 1. 「コケイン症候群」の入力画面（追跡時）

登録時

病歴	
遺伝子異常	Yes No reset
成長障害	Yes No reset
精神運動発達遅延	Yes No reset
早老様徴候	Yes No reset
光線過敏	Yes No reset
大脳・脳幹の石灰化	Yes No reset
感音性難聴	Yes No reset
網膜色素変性	Yes No reset
皮膚がんなど	Yes No reset
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
早老様徴候	Yes No reset
感音性難聴	Yes No reset
網膜色素変性	Yes No reset
皮膚がんなど	Yes No reset
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

⑨ Gorlin 病の重症度について、あてはまる項目に☑をお願いします。

(Gorlin 病 重症度基準)

1 基底細胞癌の個数 (☑0-4 : 0点、□5-9 : 1点、□10以上 : 2点)

2 掌蹠小陥凹の個数 (☑0-4 : 0点、□5-9 : 1点、□10以上 : 2点)

3 顎角化嚢胞の有無 (□無 : 0点、☑有 : 2点)

4 □大脳鎌二層性石灰化、□肋骨異常、□巨頭症、☑卵巣線維腫、□髄芽腫のいずれかが見られる (□無 : 0点、☑有 : 3点)

5 □レントゲン上トルコ鞍ブリッジング、□脊柱異常、□掌蹠形成異常、□火炎状透過像のいずれかが見られる (□無 : 0点、□有 : 2点)

6 □口唇口蓋裂、□前頭隆起、□粗野な顔貌、□両眼分離、□スプレングル変形、□著明な鳩胸、□著明な合指趾症のいずれかが見られる (□無 : 0点、□有 : 1点)

重症度 : 1-6 の合計 合計点数 (5) 点

□3 点以下 : 軽症
 ☑4-7 点 : 中等症
 □8 点以上 : 重症

(重症度)

1. 基底細胞癌の個数 0-4 : 0点 5-9 : 1点 10点以上
 * 必須入力 / must provide value

2. 掌蹠小陥凹の個数 0-4 : 0点 5-9 : 1点 10点以上
 * 必須入力 / must provide value

3. 顎角化嚢胞の有無 無 : 0点 有 : 2点
 * 必須入力 / must provide value

4. 大脳鎌二層性石灰化、肋骨異常、巨頭症、卵巣線維腫、髄芽腫のいずれかが見られる 無 : 0点 有 : 3点
 * 必須入力 / must provide value

5. レントゲン上トルコ鞍ブリッジング、脊柱異常、掌蹠形成異常、火炎状透過像のいずれかが見られる 無 : 0点 有 : 2点
 * 必須入力 / must provide value

6. 口唇口蓋裂、前頭隆起、粗野な顔貌、両眼分離、スプレングル変形、著明な鳩胸、著明な合指趾症のいずれかが見られる 無 : 0点 有 : 1点
 * 必須入力 / must provide value

重症度 : 1-6 の合計 View equation
 (4)

重症度 軽症 中等症 重症
 (4)

図 4. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面 (重症度の入力)

(詳細) 5. 肋骨異常の詳細										(詳細) 2. 先天奇形の詳細										
1-1. 2歳以上の基底細胞癌 diag_1_1_yn	1-2. 20歳未満で1個以上の基底細胞癌 diag_1_2_yn	2. 顕著的に顎角化嚢胞の存在 diag_1_2_yn	3. 3個以上の掌蹠小陥凹 diag_1_3_yn	4. 大脳鎌二層性石灰化 diag_1_4_yn	5. 肋骨異常 diag_1_5_yn	6. 基底細胞癌症候群の第1位の悪性腫瘍 diag_1_6_yn	二分骨 diag_1_5_cat_1	外へ開いた肋骨 diag_1_5_cat_2	透視肋骨 diag_1_5_cat_3	欠測 diag_1_5_cat_na	1. 巨頭症 (身長標準偏差が2SD以上) diag_2_1_yn	2. 尖奇形 diag_2_2_yn	3. その他の骨格異常 diag_2_3_yn	4. レントゲン異常 diag_2_4_yn	5. 卵巣線維腫 diag_2_5_yn	6. 髄芽腫 diag_2_6_yn	口唇・口蓋裂 diag_2_7_1	前頭隆起 diag_2_7_2	粗野な顔貌 diag_2_7_3	中等症から重症の両眼分離 diag_2_7_4
いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)
はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	いいえ (0)	いいえ (0)	はい (1)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	いいえ (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)	Unchecked (0)

図 5. 「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の画面 (データセット)

診断基準項目（「臨床調査個人票」の記載と同じ項目）				
	該当	非該当	不明	
A. 掌蹠の角質肥厚 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
B. 乳幼児期に発症し長期間にわたり症状が持続する * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
C. 明かな鶏眼・胼胝・ウイルス性疣贅の除外 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
D. 病理学的事項：1. 病理組織学的検査で過角化・表皮肥厚をみとめる * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
D. 病理学的事項：2. 病理組織学検査で顆粒变性をみとめる * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	あり	なし
E. 他臓器病変なし * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
F. 他臓器病変あり * 必須入力 / must provide value	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
他臓器病変がある場合の具体的疾患名 * 必須入力 / must provide value	<input type="text"/>			
G. 増悪因子の存在：高温・多湿、機械的刺激 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
H. 局所の合併症の存在：細菌・真菌・ウイルスによる二次感染 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
I. 掌蹠の皮疹の分布パターン * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	びまん性	限局性
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	点状	いずれにも分類できないパターン

図 6. 「掌蹠角化症」の画面素案（その 1）

<診断のカテゴリー>			
病名診断 * 必須入力 / must provide value			
<input checked="" type="radio"/> 診断確定; A, B, C のすべてを満たし、かつ D を満たすもの <input type="radio"/> A, B, C, D のすべてを満たし、かつ原因遺伝子が同定されているもの			
Transgrediens * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
土踏まずの病変 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
爪甲肥厚症 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
巨大鶏眼 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
遺伝子検査 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/> 実施 <input type="radio"/> 未実施		
病因遺伝子同定 * 必須入力 / must provide value	<input checked="" type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
病因遺伝子が同定できた場合の具体的遺伝子名 * 必須入力 / must provide value	<input type="text"/>		
重症度： 掌蹠角化症診療の手引き別表2に基づき判定			
重症度 * 必須入力 / must provide value			
<input type="radio"/> 軽症 <input type="radio"/> 中等症 <input type="radio"/> 重症			

図 7. 「掌蹠角化症」の画面素案（その 2）

治療その他

・実際にを行った治療のみを選択して下さい。
 ・治療を選択すると、該当の治療に対しての「効果あり/なし」を選択する項目が表示されます。
 ・ここに列挙した治療をいずれも実施していない場合は、「いずれの治療も実施なし」を選択して下さい。

実施した治療【複数選択可能】

* 必須入力 / must provide value

== いずれの治療もなし

レチノイド内服

活性型ビタミンD3軟膏外用

サリチル酸ワセリン外用

アダバレン軟膏外用

ステロイド外用

抗生物質軟膏外用

抗真菌剤外用

切除法

遠伝カウンセリング

その他治療

* 治療内容を選択すると、治療の詳細を入力するための項目が表示されます。

	効果あり	なし	
レチノイド内服 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
活性型ビタミンD3外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル含有活性型ビタミンD3外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	reset
サリチル酸ワセリン外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
アダバレン外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
ステロイド外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
抗生物質軟膏外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
抗真菌剤外用 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
切除法 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
遠伝カウンセリングの実施 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/> あり	<input type="radio"/> なし	reset
その他の治療内容、及び効果 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	reset
疼痛 * 必須入力 / must provide value	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 軽症 <input type="radio"/> 中等症 <input type="radio"/> 重症		reset

図 8. 「掌蹠角化症」の画面素案（その3）