
一般口演 | バイオインフォマティクス

一般口演20

バイオインフォマティクス

2019年11月24日(日) 09:00 ～ 10:30 F会場 (国際会議場 3階中会議室302)

[4-F-1-04] がんゲノム情報登録システムの開発

○真鍋 史朗¹、武田 理宏¹、小西 正三¹、松村 泰志¹（1. 大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 医療情報学）

キーワード：Genome Sample Management, Clinical Information, Sample Identification

がんゲノム変異を検出する遺伝子パネル検査の保険診療が開始され、今後、がんに対する治療法の解析が進むことが期待される。そこで必要なのは検査結果だけでなく、患者の診療症状の情報である。そのため、医療者がいかに臨床情報を容易に入力可能とするかといったことが求められる。我々は電子カルテと連携した多施設臨床研究支援システム（CDCS）および、検体 ID を管理するサンプル情報管理システムを開発・運用している。今回、これらのシステムをがんゲノム医療に適用したので報告する。

本システムは、臨床情報を一元的に収集する臨床研究センターサーバー、臨床情報の一時保存や被験者 ID と患者 ID との関係情報を管理する臨床研究サイトサーバー、遺伝子サンプル ID やエキスパートパネル用の報告書などを管理するサンプル管理センターサーバー、および、サンプル管理 ID の管理と報告書などの閲覧を行うサンプル管理サイトサーバーから構成される。センターサーバーは大阪大学データセンターに、サイトサーバーは各医療機関に設置した。

がんゲノムパネル検査に同意した患者を CDCS で症例登録すると、被験者 ID が発番される。サンプル管理システムでは被験者 ID をベースにしたサンプル管理 ID が発行され、検体はその ID を用いて管理を行う。遺伝子検査用の検体はサンプル管理センターサーバーで遺伝子サンプル ID を発行することにより検査結果が管理される。遺伝子検査の結果は遺伝子サンプル ID で管理し、サーバーに登録する。サンプル管理センターサーバーに登録された検査結果はサイトサーバーで閲覧することが可能となり、臨床情報と合わせることでエキスパートパネル用の資料作成が可能となる。各種資料はユーザーの権限管理により担当医のみが閲覧可能とするなどの閲覧制限を行った。

これらの機能により、多施設でのがんゲノムパネル検査に関する運用およびデータの管理が可能となった。

がんゲノム情報登録システムの開発

真鍋史朗、武田理宏、小西正三、松村泰志

大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学

Development of Clinical Data Collecting System for Cancer Genome Informatics

Shirou Manabe, Toshihiro Takeda, Syozo Konishi, Yasushi Matsumura

Medical Informatics, Osaka University Graduate School of Medicine

On June 2019, the cancer genome panel test added to the Health Insurance Coverage list. It was possible to investigate the genetic information of many cancer patients, to the gene mutations, can be expected to provide therapy tailored to the individual constitution and condition. Therefore, it was necessary for clinical information in cancerous patients with oncogene mutation. A results of the cancer gene panel test containing the genetic information, it was necessary to perform browsing controls.

Previously, the authors have developed a sample information management system and a multi-center clinical study support system in collaborating with electronic medical records. This time, using these systems, where collected clinical information of cancer patients undergoing cancer gene panel test. In addition, using the sample management system, it was to be able to safely view the inspection results, including genetic information.

Keywords : Genome Sample Management, Clinical Information, Sample Identification

1 はじめに

がんゲノム変異を検出する遺伝子パネル検査(がん遺伝子パネル検査)の保険診療が開始され、今後、がんに対する治療法の解析が進むことが期待される。そこで必要なのは検査結果だけでなく、患者の診療症状の情報である。そのため、医療者がいかに臨床情報を容易に入力可能とするかといったことが求められる。また、がん遺伝子パネル検査の結果は遺伝子情報であるため、それを診療現場で電子カルテシステムから閲覧する際には、特別な閲覧制御が求められる。

保険診療に対応したがん遺伝子パネル検査は、現在 NCC オンコパネル (NCC-OP) と FoundationOne CDx (F1CDx) の2種類がある。¹⁾NCC-OPは血液検体と病理検体が、F1CDxは病理検体が必要とされる。これらの検査を行う際には、検体と患者の個人識別情報を記載した用紙、検査依頼書を検査センターに渡す。患者同意を得た後、診療に関する臨床情報を国立がん研究センター内のがんゲノム情報管理センター(C-CAT)に登録することになっている。臨床情報を登録する方法として、電子カルテシステムで入力した臨床情報を CDISC の ODM を用いて作成し、C-CATへ電子的に送信するものと、C-CAT が用意したウェブサーバへログインし、ウェブブラウザから臨床情報を入力するものがある。

がん遺伝子パネル検査の解析結果は、NCC-OPの場合、検査センターからC-CATに送付される。F1CDxの場合は、検査センターから依頼した病院に返却される。そのため、F1CDxの解析結果は病院からC-CATへ電子的に送信することとなっている。C-CATでは得られた解析結果および診療情報から調査結果を作成し、システムを通して依頼した病院に返却する。

我々は電子カルテと連携した多施設臨床研究支援システムおよび、検体IDを管理するサンプル情報管理システムを開発・運用している。^{2)~4)}今回、診療情報の登録を多施設臨床研究支援システムで、解析結果・調査結果の閲覧をサンプル情報管理システムを用い、がんゲノム医療に適用したので報告する。

2 方法

2.1 システムについて

2.1.1 多施設臨床研究支援システム³⁾

我々は2014年からClinical Data Collecting System (CDCS)という電子カルテシステムと連携した多施設臨床研究支援システムを開発し、運用している。このシステムは、センターサーバーと各施設に設置するサイトサーバー、電子カルテ端末で利用されるCRFレポーターで構成されている。

センターサーバーは、主に各施設で入力されたデータを収集・管理を行い、臨床研究で使われる入力フォーム(e-CRF)などのコンテンツを各施設に配信する。サイトサーバーは、センターサーバーから送られてきたコンテンツや、研究毎に患者を一意に特定する症例登録番号(被験者ID)と電子カルテIDとの対応表、CRFレポーターから入力されたデータなどを管理する。CRFレポーターは電子カルテシステムとは独立したコンポーネントとして設計されている。各社電子カルテシステムからデータを引用するための共通インタフェースを定義し、共通インタフェースを実装したデータ引用モジュールを電子カルテシステム毎に開発することにより、様々なベンダーの電子カルテシステムで利用可能となっている。また、この共通インタフェースを応用することにより、電子カルテシステムからレジメン情報などを取得することも可能である。

なお、病院のセキュリティポリシーなどの問題により、サイトサーバーやCRFレポーターと電子カルテシステム間で連携不可となる場合、電子カルテのデータ引用はできないが、データ入力端末として、サイトサーバーとCRFレポーターを1台のPCにインストールして、電子カルテシステムネットワークとは別の環境で利用することが可能である。

今回、がん遺伝子パネル検査用のスタディを用意し、他の臨床研究と同様の手順で症例登録およびデータ入力を行うこととした。

2.1.2 サンプル管理システム²⁾

一般的に、血液や体液などを収集し、がんのバイオマーカーとして解析を行う liquid biopsy や、がん患者の病理検体を用いた遺伝子解析を行う際は、特定の検査機関に検体を収集して解析を行う。その結果は非常にデリケートなものとなるため、検体管理を検体収集時・データ解析時のそれぞれで匿名化を行う二重匿名化(患者 ID→臨床サンプル ID、臨床サンプル ID→遺伝子サンプル ID)によって個人情報の保護が行われる。我々は、二重匿名化された状態のまま、臨床現場の医療従事者と遺伝子研究者の間で、ファイル交換を情報交換を行うことができるサンプル管理システムを開発し、運用している。

サンプル管理システムも、CDCS と同じく、センターサーバーと各施設に設置するサイトサーバーから構成されている。ただし、プログラムは Web アプリケーションとして開発されている。センターサーバーではエキスパートパネルで利用する解析結果や調査結果の登録・管理を行う。サイトサーバーでは、サンプル管理 ID の発行などを行う。

FICDx の場合、検査センターから返却された解析結果を C-CAT に送信しなければならない。また、NCC-OP、FICDx の両方で、解析結果や調査結果をサイトサーバーから閲覧制限をかけた利用者に対して閲覧可能にするなどの機能が必要となる。今回、本システムをがん遺伝子パネル検査に適應させるため、センターサーバーおよびサイトサーバーに、解析結果や調査結果などの情報をアップロードする機能および、サイトサーバーにログインしているユーザーの権限に応じて、解析結果や調査結果を閲覧するための機能を追加した。

サンプル管理システムでは、プロジェクトという単位で研究毎の情報を管理している。そのため、がん遺伝子パネル検査用のプロジェクトを新たに設定している。

2.1.3 C-CAT 入カツール

臨床情報を登録し、C-CAT へ送信する方法として、電子カルテシステムを利用する方法と、C-CAT が用意したウェブサービスを使う方法の2種類がある。電子カルテシステムを利用する方法は、C-CAT との間で常時接続の VPN 回線を用意することや、データを送受信するためのゲートウェイサーバーを用意するなど、いくつか費用面での負担が生じるため、現在は、厚生労働省が指定した、がんゲノム医療の提供に必要な機能を有し、がんゲノム医療の中核を担う「がんゲノム医療中核拠点病院」⁹⁾に対して導入されている。中核拠点病院の支援を受け、C-CAT にがん遺伝子パネル検査を依頼する連携病院に、このようなシステムを導入するかどうかは、各連携病院での判断が必要とされる。

ウェブサービスを使う方法は、電子カルテと連携していないため、多くの情報を手作業で転記しなければならないことや、病院毎に同時に利用できる端末数が限定されていることや、インターネット回線を介して VPN 接続を行うために、データ入力を行う場所に制限がかかるといった問題があるが、端末を用意すれば、ほぼ費用負担なく利用することが可能である。

2.1.4 構築したシステムについて

大阪大学医学部附属病院では OCR ネット(大阪臨床研究ネットワーク)という、多施設臨床研究を実施するために大阪府下および兵庫県下の一部の病院と閉域網を利用したネットワークを構築し、CDCS を運用している。⁶⁾ 今回、大阪大学医学部附属病院を中核拠点病院として連携している連携病院のうち、OCR ネットに参加している病院に対してサンプル管理システムを導入し、がん遺伝子パネル検査の受付および電子カルテからの臨床情報の入力に対応可能とした。

また、OCR ネットに参加していない連携病院に対しては、CDCS サイトサーバー、CRF レポーター、サンプル管理システムサイトサーバーおよび VPN 接続用のクライアント証明書をインストールしたノートパソコンを配布した。ノートパソコンから大阪大学医学部附属病院のデータセンターへ VPN 接続することで、電子カルテからのデータ引用はできないものの、OCR ネット参加病院と同様の手順で、データの入力やレポートの閲覧が可能となる。

2.2 ID の管理について

C-CAT で定義された ID と本システムで使われる ID についての定義を表 1 に示す。

表 1 利用する ID について

C-CAT ID名	CDCS ID名	桁数	型	内容
中核拠点病院ID	-	3	数字	C-CATで設定された中核拠点病院のID
施設ID	-	3	数字	C-CATで設定された連携病院・検査を依頼する病院のID
患者識別ID	(電子カルテID)	13	数字	施設内で患者を一意に識別するためのID
登録ID	被験者ID	10	英数字	がん遺伝子パネル検査の症例を一意に識別するためのID
検体識別番号	臨床サンプルID	20	英数字	がん遺伝子パネル検査で使われる検体を一意に識別するためのID

検査センターへ検査依頼を行う際は、これらの ID を表現したバーコードを印刷した用紙を添付する。解析結果に対して登録 ID と検体識別番号をキーとして管理される。

サンプル管理システムでは、二重匿名化に対応しているが、今回のがん遺伝子情報登録システムにおいては、遺伝子研究者が検査センター・C-CAT となるため、遺伝子サンプル ID は発行せず、データの管理には臨床サンプル ID (検体識別番号)を利用している。

2.3 全体の流れ

本システムを利用して、大阪大学医学部附属病院にてがん遺伝子パネル検査を行う場合の手順を記す。また、NCC-OP の場合に ID やデータ(ファイル)の移動を表現したものを図 1 に示す。

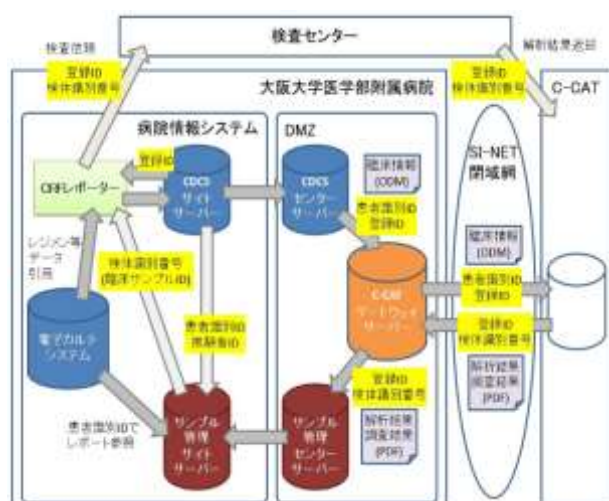


図1 NCC-OP の場合の全体の流れ

背景が黄色の矢印は、ID の流れを示している。

2.3.1 検査可否判定

診察時に、がん遺伝子パネル検査の適用と判断された場合、患者の病理検体から腫瘍率判定を行い、検査可能かを判断する。検査可能と判断された場合、検査に対する同意書を取得し、電子カルテ端末のCRFレポーターから、がん遺伝子パネル検査用のスタディに対して新規症例登録を行う。新規症例登録に対応してCDCSサイトサーバーで患者識別IDと被験者IDが発番される。新規症例登録後、CRFレポーターを用い、「症例基本情報」「検体情報」のイベント情報を登録する。

NCC-OPの場合、同時に血液検査オーダーを行い、血液検体を採取する。なお、CDCSサイトサーバーとサンプル管理システムサイトサーバーは連携しており、CDCSで新規症例登録があった場合、サンプル管理システムのがん遺伝子パネル検査用のプロジェクトに対して患者登録が行われる。サンプル管理システムで患者登録が行われると、臨床サンプルIDが発行される。

2.3.2 検査依頼

大阪大学医学部附属病院 がんゲノム医療センターのスタッフが、CDCSのサイトサーバーから、がん遺伝子パネル検査用のスタディに対して新規症例登録の有無を確認する。症例登録があった場合は、サンプル管理システムから臨床サンプルIDを確認し、臨床サンプルIDを検体識別番号として、検査センターに対して検査依頼を行う。その際、検査依頼に必要なC-CAT IDリストをCRFレポーターから出力する。

検査依頼後、医師は電子カルテ端末のCRFレポーターを用い、エキスパートパネル開催の際に必要な情報である「患者背景情報」「がん種情報」「薬物療法(EP前)」のイベント情報を登録する。

2.3.3 検査結果返却

NCC-OPの場合、解析結果は検査センターからC-CATに送られる。C-CATで調査結果が作成された後、解析結果と調査結果は、患者識別ID、登録ID、検体識別番号をキーとしてPDF形式のファイルで大阪大学医学部附属病院のゲートウェイサーバーに送られる。送られてきたファイルは、当該患者

のサンプル管理システムセンターサーバーのレポート用フォルダに登録される。

F1CDxの場合、解析結果は検査センターから大阪大学医学部附属病院に送られる。がんゲノム医療センターで受け取った解析結果を、サンプル管理システムセンターサーバーのレポート機能でアップロードすると、そのファイルが大阪大学医学部附属病院のゲートウェイサーバーを介して、C-CATに送信される。C-CATで調査結果が生成されると、NCC-OPと同様、大阪大学医学部附属病院のゲートウェイサーバーにファイルが送られ、当該患者のサンプル管理システムセンターサーバーのレポート用フォルダに登録される。

なお、検査依頼を行った連携病院のサイトサーバーでは、登録IDと検体識別番号をキーとして、センターサーバーの各患者のレポート用フォルダに登録された各種情報が有るかを確認し、有る場合はサイトサーバーに転送する。そのため、大阪大学医学部附属病院以外の連携病院で検査依頼を行った際も、同様の手順で運用することが可能である。

がんゲノム医療センターでは、大阪大学医学部附属病院だけでなく、大阪大学医学部附属病院にエキスパートパネルの開催を依頼してきた連携病院の患者に対しても、サンプル管理システムセンターサーバーのレポート機能を用いて解析結果・調査結果をダウンロードし、必要に応じてCDCSに登録されているエキスパートパネル前の診療情報をCDCSセンターサーバーからダウンロードして資料を作成し、エキスパートパネルを開催する。

サンプル管理システムサイトサーバーでは、サイトサーバー管理者が、レポート機能で閲覧可能な情報に対してユーザーの閲覧権限を設定する。

2.3.4 エクスパートパネル開催後

医師は、検査後に適用したレジメン情報や患者の予後情報を含む「薬物療法(EP後)」「転帰情報」のイベント情報をCRFレポーターを用いて入力する。入力したデータはそれまでのイベント情報と同じくODMに変換され、C-CATに送信される。

3 結果

CRFレポーターを用いた、テンプレートによるデータ入力例を図2に示す。



図2 CRFレポーターによるテンプレート入力画面

レジメン情報を入力する際、「レジメン選択」ボタンをクリックすると、電子カルテに登録されているレジメン情報が表示される。それを選択すると、テンプレートにデータが自動転記される。

エキスパートパネル用に生成されたレポート画面の例を図3に示す。



図3 レポート機能の設定・表示画面

上部はデータ検索を行うための条件入力欄になっている。レコード毎に機密度の設定が可能となっており、各ユーザの設定情報に基づいて、データの閲覧制御が行われる。

4 考察

臨床情報を入力する際、入力した情報には客観性を持たせるため、データソースとして患者の診療録に記載されてある内容を利用するべきである。診療録に記録がないことをe-CRFに記載して登録すると、後で研究用に収集した情報と診療録に記載されている内容に齟齬がないか、SDV (Source Data Verification) を行う際に問題となる。臨床情報の登録にWebベースのC-CAT入力ツールを使うと、記録の際に電子カルテの内容を転記しなければならない、どこにソースデータがあるのかを探さなければならない。特に、エキスパートパネル後のレジメン情報の定期的な入力などは、電子カルテシステムとの連動がないと、相応の不便が課せられることになる。本システムは、連携病院であっても、CDCSが運用されていれば、サンプル管理システムを追加で構築することで大阪大学医学部附属病院と同じような環境でデータ入力が可能になるという点で大きなメリットがあると考えられる。

臨床研究において問題となるのは、データ収集期間中に入力項目が変更になることである。例えば入力項目が増えた場合に、変更になる前に登録された症例に対して、遡ってその項目のデータを登録する必要があるかどうかは、研究毎に異なる。一般的に臨床研究の場合、解析を行うのは全症例のデータ収集が終わってからなので、必要に応じて遡ってデータを集めるかどうかを判断することができる。しかし、今回、CRF レポーターにより入力したデータ項目は、C-CAT から指定されたものを入力イベントに合わせて設定している。現在のCDCSは、収集項目が変更になった場合でも、症例登録時に設定されているテンプレートコンテンツを使ってデータ収集を行う設計となっているため、今後、入力項目が変更になった場合に、どのように対応すべきかを検討する必要がある。

5 結語

これらの機能により、多施設でのがん遺伝子パネル検査に関する運用およびデータの管理が可能となった。

参考文献

- 1) 厚生労働省保険局. 高額医薬品の保険収載等に係る最近の動向, 2019.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000517337.pdf> (cited 2019-Sep-01)].
- 2) 真鍋史朗, 武田理宏, 白月遼, 前田大地, 谷内田真一, 松村泰志. 多施設臨床研究に適用可能なサンプル管理システムの開発. 医療情報学 2018; 38(Suppl.); 482-485
- 3) Y Matsumura, A Hattori, S Manabe, et al. A strategy for reusing the data of electronic medical record systems for clinical research. Stud Health Technol Inform. 2016. 228:297-301
- 4) 真鍋史朗, 服部睦, 武田理宏, 三原直樹, 松村泰志. 電子カルテ連動型臨床研究データ収集システムの開発. 医療情報学 2016; 38(Suppl.); 1200-03.
- 5) 厚生労働省. がんゲノム医療中核拠点病院. [<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000203236.pdf> (cited 2019-Sep-01)].
- 6) 大阪大学医学部附属病院. OCR ネット. [https://www.hosp.med.osaka-u.ac.jp/home/chukaku/ocr_net/index.html (cited 2019-Sep-01)].