

2004年2月17日 CBI公開講座

# ゲノム情報の臨床情報への応用

---

東京大学大学院 医学系研究科  
臨床バイオインフォマティクス研究ユニット  
臨床情報工学部門

橋詰 明英



# 講義内容

- ゲノム情報と臨床情報を組合せて、臨床診療を支援するテーラーメイド医療等、医療情報システムの先行事例を取上げる
- データベースシステム構築と解析手法
- データ解析システムの事例



# 目次

## 1 背景

---

## 2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図

---

## 3 データ解析方法

---

## 4 データ解析システムの事例

---

## 5 東大CBIシステムの概要

---

## 6 今後の方向

---

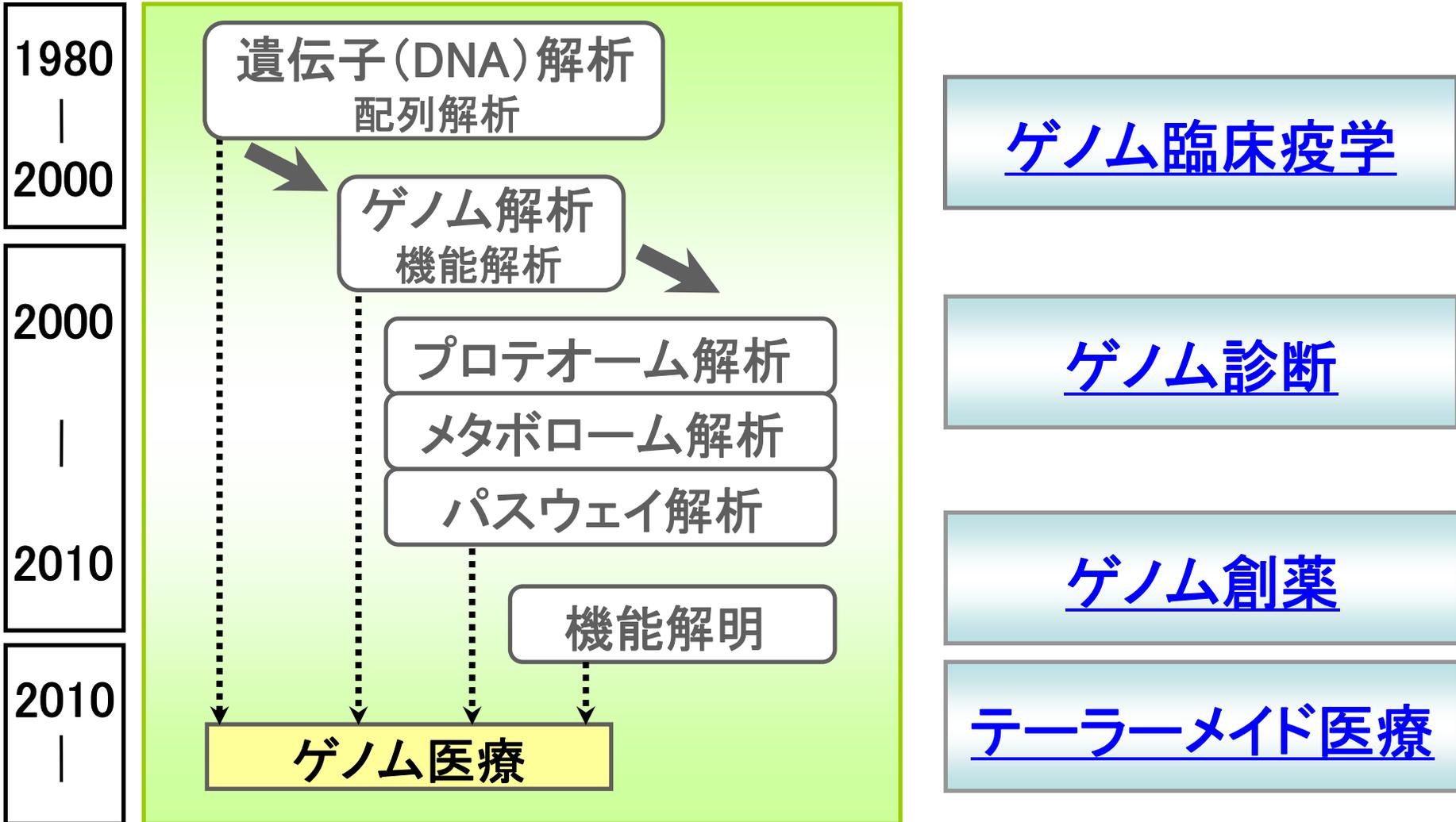


# バイオ関連の研究開発の歴史と今後

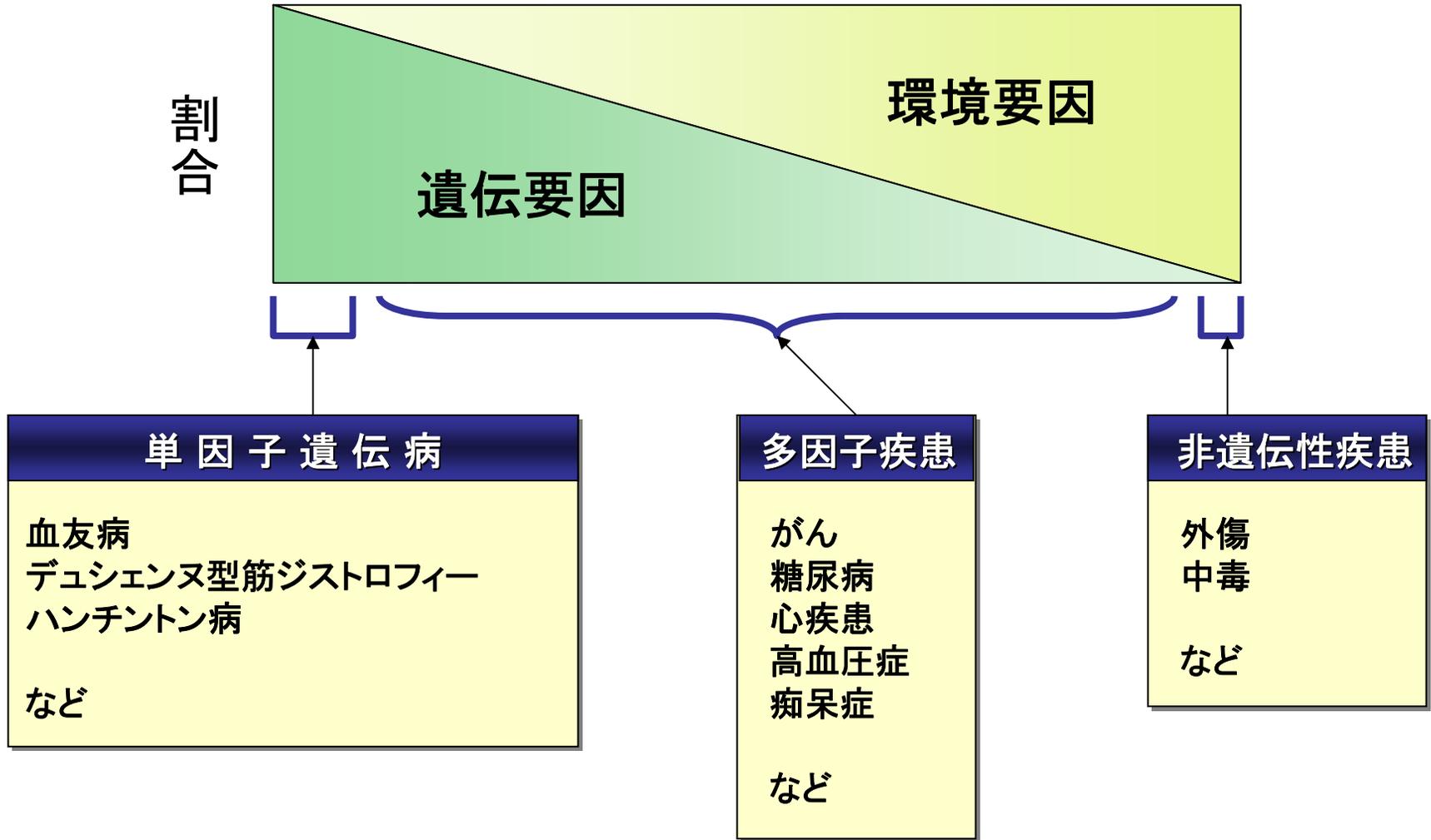
【年代】

【技術】

【臨床応用】



# 疾病と遺伝要因・環境要因

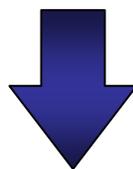


(1. ヒトゲノム)



# 多因子疾患の機序解明へ

複数の遺伝子と環境要因の相互作用により  
発症すると考えられている



遺伝子多型等を蓄積した遺伝子情報データベースと  
生活習慣、診療歴等を蓄積した診療情報データベース  
をもとに、データを匿名化した上で穴合して解析



# 目次

1 背景

---

2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図

---

3 データ解析方法

---

4 データ解析システムの事例

---

5 東大CBIシステムの概要

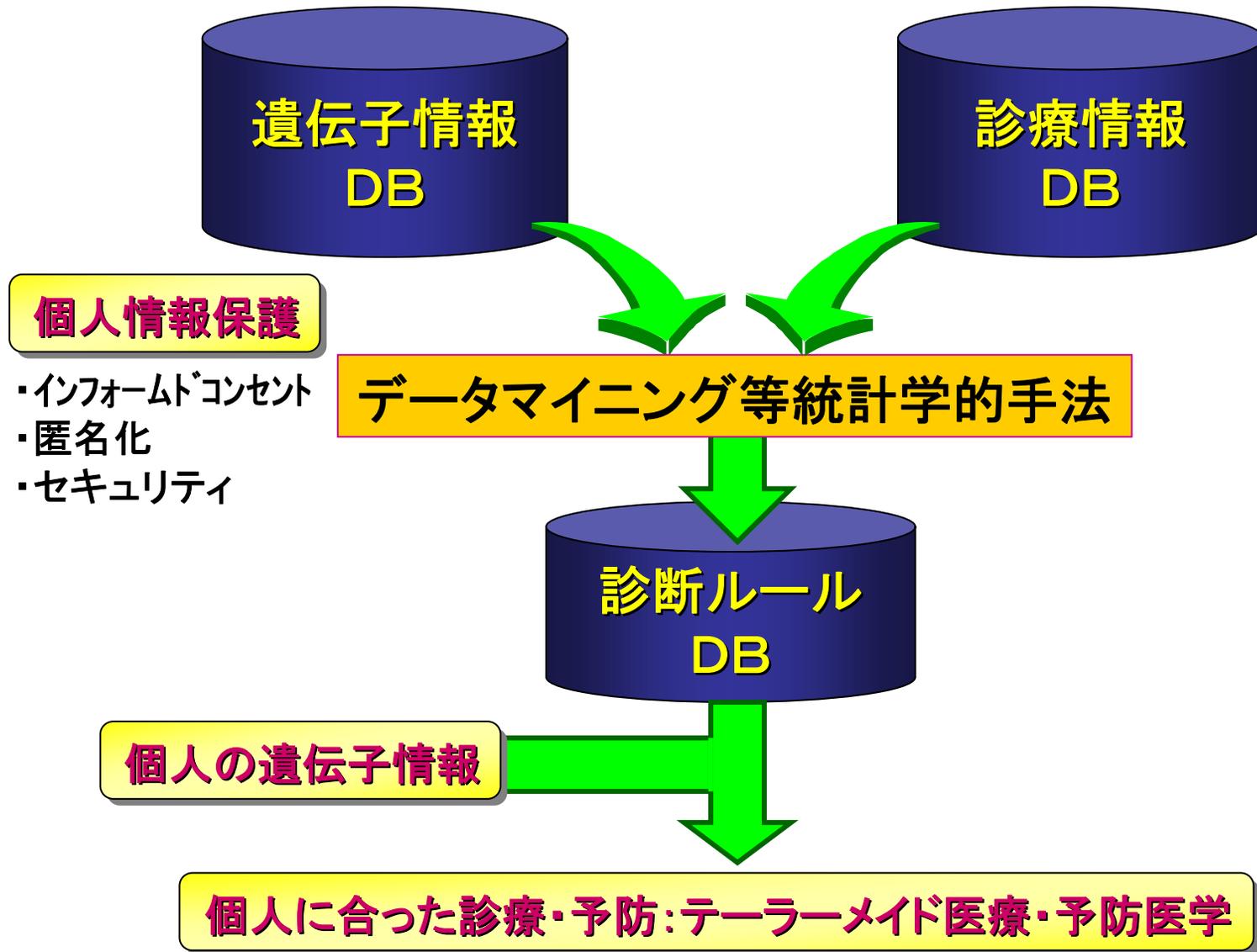
---

6 今後の方向

---



# 臨床・遺伝子統合データベース



# 目次

1 背景

---

2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図

---

3 データ解析方法

---

4 データ解析システムの事例

---

5 東大CBIシステムの概要

---

6 今後の方向

---



# データマイニング

## KDD (Knowledge Discovery in Database)

- ・データから知識を抽出するプロセス全体

### データマイニング

- ・KDDのプロセスの中の発見の段階

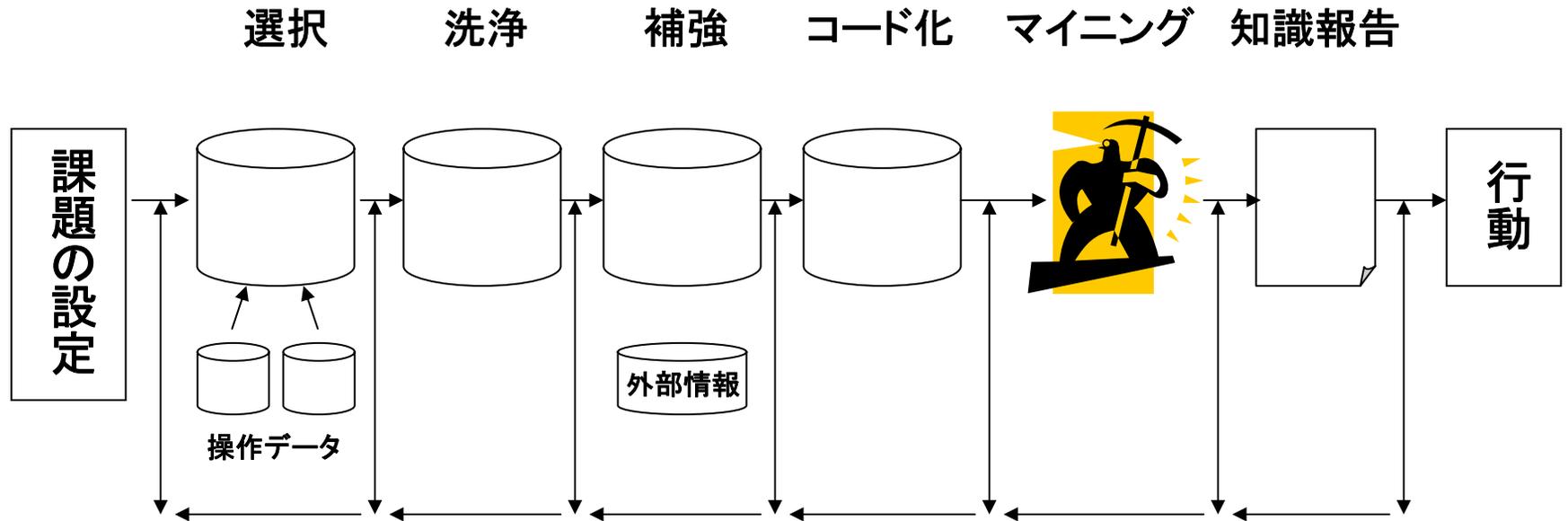
### 機械学習

- ・アソシエーション・ルール
- ・決定木
- ・ニューラルネットワーク
- ・クラスタ分析                    等

(4. データマイニング)



# KDDの全体とデータマイニング



マイニングまでのデータ準備が全工程の  
80%の工数がかかると言われている！

(3. データマイニング)



# 相関ルールの簡単な例ー1

 「目玉商品Aと日用品Bを購入した顧客は、同時に高級品Cも高い確度で購入する」という事実が見出されたとする

$$X = \{ \text{目玉商品A, 日用品B} \}$$

$$Y = \{ \text{高級品C} \}$$

としたとき

$$X \Rightarrow Y \quad (\text{相関ルール})$$

と記述する。

(4. データマイニング)



## 相関ルールの簡単な例ー2

		データベース D				
TID \ Item	A	B	C	D	E	
0001	1	0	1	1	0	
0002	0	1	1	0	1	
0003	1	1	1	0	1	
0004	0	1	0	0	1	

Item : 商品

TID : Transaction ID

Transaction : 売買取引

(4. データマイニング 改変)



## 相関ルールの簡単な例ー3

 医療情報システムでのルール抽出のためのデータベース

TID : 患者ID

Item: 患者基本属性 i、疾患 i、日常行動 i、検査値 i、  
遺伝子情報 i etc.

 上記データベースをもとに、相関ルールを抽出



# アソシエーションルール(相関ルール) - 1

■ アソシエーションルール:  $X$ (前提部)  $\Rightarrow$   $Y$ (結論部)

■ 確信度 (confidence) とサポート (support)

・データベース  $D$  の全トランザクション中の  $X$  を含むトランザクションのうち、 $Y$  を含むものの割合が  $C\%$  の時、「 $X \Rightarrow Y$  は  $D$  において確信度が  $C\%$ 」という

$$\text{conf}(X \Rightarrow Y) = C\% = \frac{\text{support}(XUY)}{\text{support}(X)}$$

・全トランザクション中の  $XUY$  を含むトランザクションの割合が  $S\%$  のとき、「 $X \Rightarrow Y$  は  $D$  においてサポートが  $S\%$ 」という

$$\text{support}(X \Rightarrow Y) = S\% = \text{support}(XUY)$$

■ データベース  $D$  の全トランザクション中の、 $X$  を含むトランザクションの割合を  $\text{support}(X)$  と表す

(4. データマイニング)



# アソシエーションルール(相関ルール) - 2

## アプリオリアルゴリズム(1)

- ・確信度のしきい値(最小確信度)とサポートのしきい値(最小サポート)を与えて、最小確信度以上の確信度と最小サポート以上のサポートを持つ相関ルールを全て発見する

- ・条件を満たすルールを求めるためには

$$\text{support}(XUY) \geq \text{最小サポート}$$

$$\text{support}(XUY) / \text{support}(X) \geq \text{最小確信度}$$

であるようなアイテム集合XUY、Xを生成し、そのサポートを求める

(4. データマイニング)



# アソシエーションルール(相関ルール) - 3

## アプリオリアルゴリズム(2)

アイテム集合のサポートは逆単調つまり

$$\text{support}(I) \geq \text{support}(J) \quad \text{if } I \subset J$$

それゆえ

$$\text{support}(X) \geq \text{support}(XUY) \geq \text{最小サポート}$$

となるXUY、Xを全て見出し、

$$\text{conf}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{support}(XUY)}{\text{support}(X)} \geq \text{最小確信度}$$

を満たすXUY、Xの組合せを求める

(4. データマイニング)



# アソシエーションルール(相関ルール)－4

## アプリオリアルゴリズム(3)

- ・ユーザが与えた最小サポート以上のサポートをもつアイテム集合を**頻出アイテム集合**と呼ぶ

- ・具体的な手法としては

1. 頻出アイテム集合を全て見出し、サポートを求める
2. 手順1. で求めた頻出アイテム集合を使って最小確信度以上の相関ルールを用いる

(4. データマイニング)



# 目次

- 1 背景
- 2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図
- 3 データ解析方法
- 4 データ解析システムの事例
- 5 東大CBIシステムの概要
- 6 今後の方向



# 遺伝子診療データベースの解析 & 活用事例

診断ルール等の抽出	疾患関連遺伝子の解析 疾患リスク解析
	薬剤感受性等の解析
	特定疾患の関連遺伝子多型と治療効果
診断ルール等の活用	遺伝子診断ルールに基づいた治療
	遺伝子診断ルールに基づいた予防医療



# 薬剤と疾患感受性遺伝子の関係

---



# 薬剤応答性と遺伝子多型

薬剤応答性

作用 + 副作用



遺伝子多型

薬剤代謝

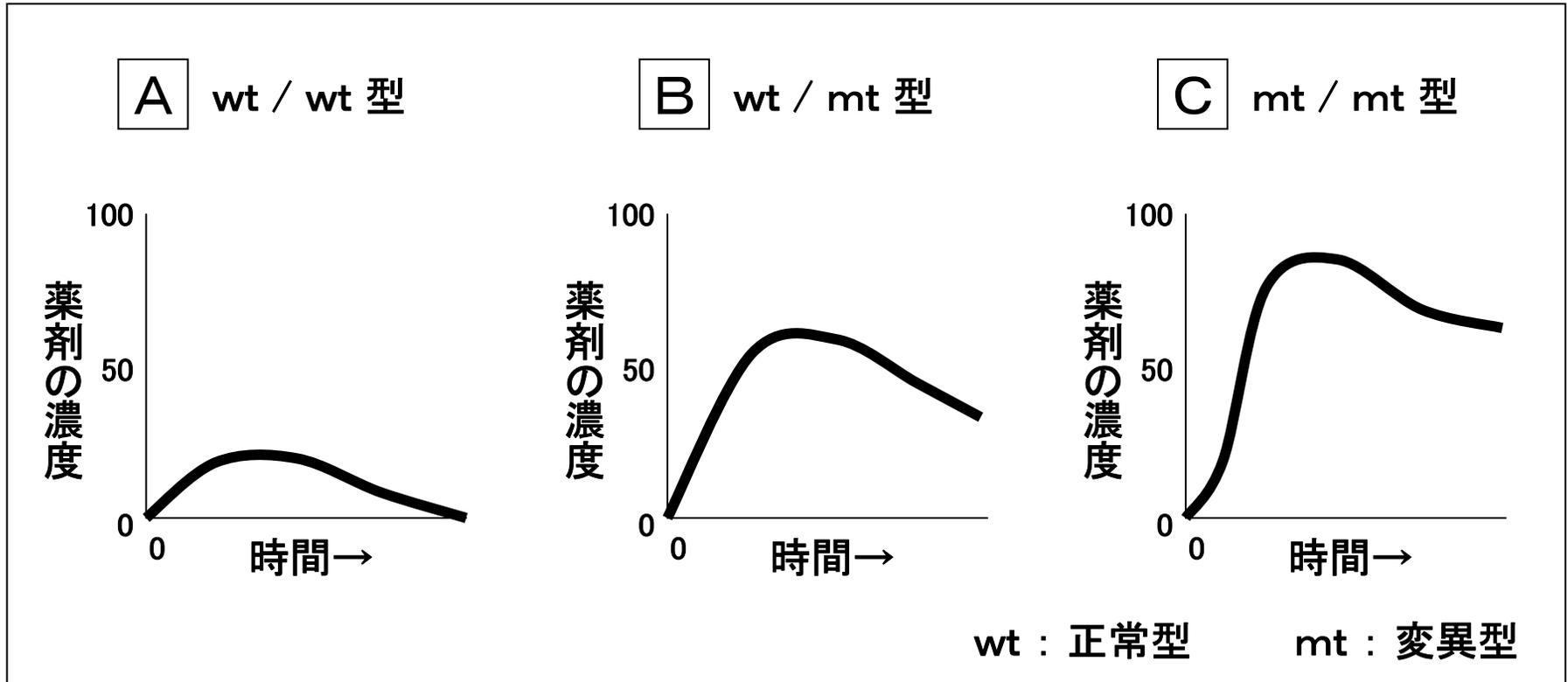
薬剤輸送

薬剤レセプター

(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る)



# 薬剤応答性に対する遺伝子多型(薬剤代謝)



Rapid  
metabolizer

Intermediate  
metabolizer

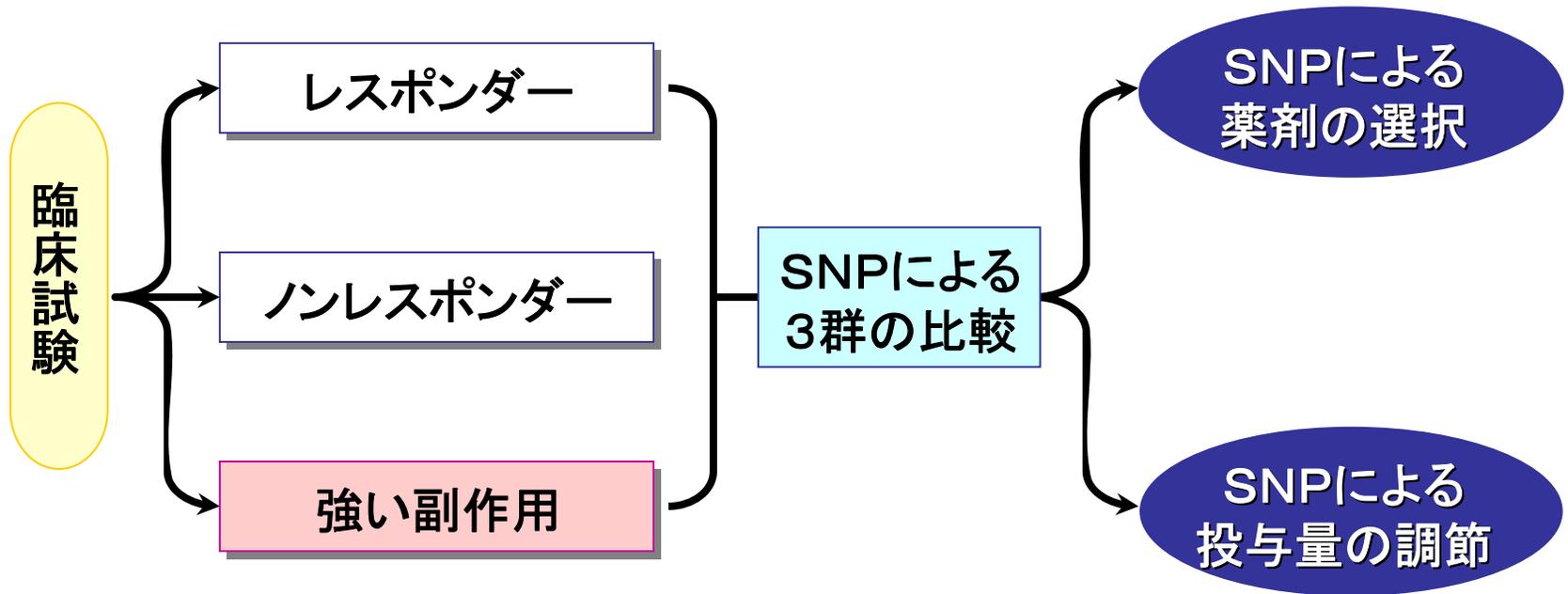
Slow  
metabolizer

Slow metabolizerでは、通常量を投与すると副作用が発生する

(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る 引用改変)



# 薬剤感受性・副作用



(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る)



# 遺伝子多型と抗癌剤の代謝

抗癌剤	代謝酵素	個人の活性の差	多型の遺伝性
5-フルオロウラシル (5-FU)	ジハイドロピリミジン脱水素酵素 による不活化	10倍	(+)
6-MP, 6-TG, アザチオプリン	TPMTによる不活化	>30倍	(+)
アモナフィド	N-アセチルトランスフェラーゼに よる活性化	>3倍	(+)
ブスルファン	グルタチオンS-トランスフェラーゼ による不活化	10倍	?
イリノテカン	ウリジン2リン酸グルクロン酸転 移酵素による不活化	50倍	(+)
シクロフォスファミド	チトクロームP450による活性化	4~9倍	(+)

(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る)



# MTXによる副作用

 MTX(メトレキサート)により副作用のあった患者と無かった患者の群間のハプロタイプ頻度の違い

	副作用のあった患者数(%)	p
677C-1298A(n)		
with(63)	11(17.5)	0.89
without(39)	10(25.6)	
677C-1298C(n)		
with(31)	6(19.4)	0.53
without(71)	15(21.1)	
677T-1298A(n)		
with(67)	18(26.9)	0.22*
without(35)	3( 8.6)	

677T-1298Cというハプロタイプはほとんど存在しない

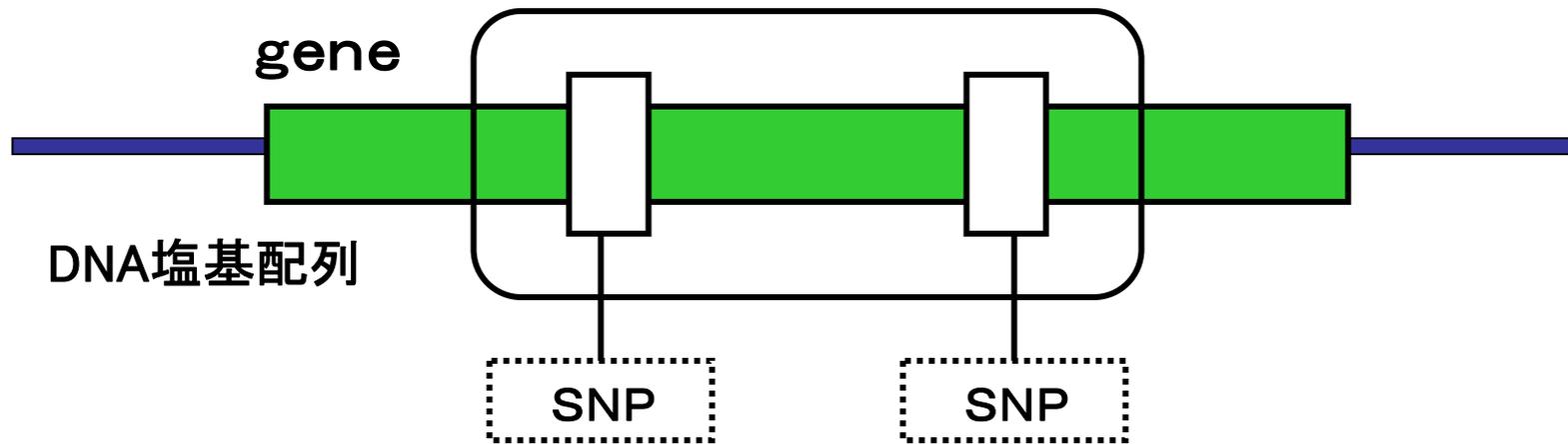
(Urano et al. Pharmacogenetics 2002)

(6. ゲノムカルテに関する検討報告書:東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センタ 鎌谷直之所長)



# ハプロタイプ Haplotype — gene, SNPとハプロタイプの関係

- 1本の染色体において、連鎖する複数の遺伝子座位について、個体の対立遺伝子(アレル)を由来親ごとにまとめた組合せ

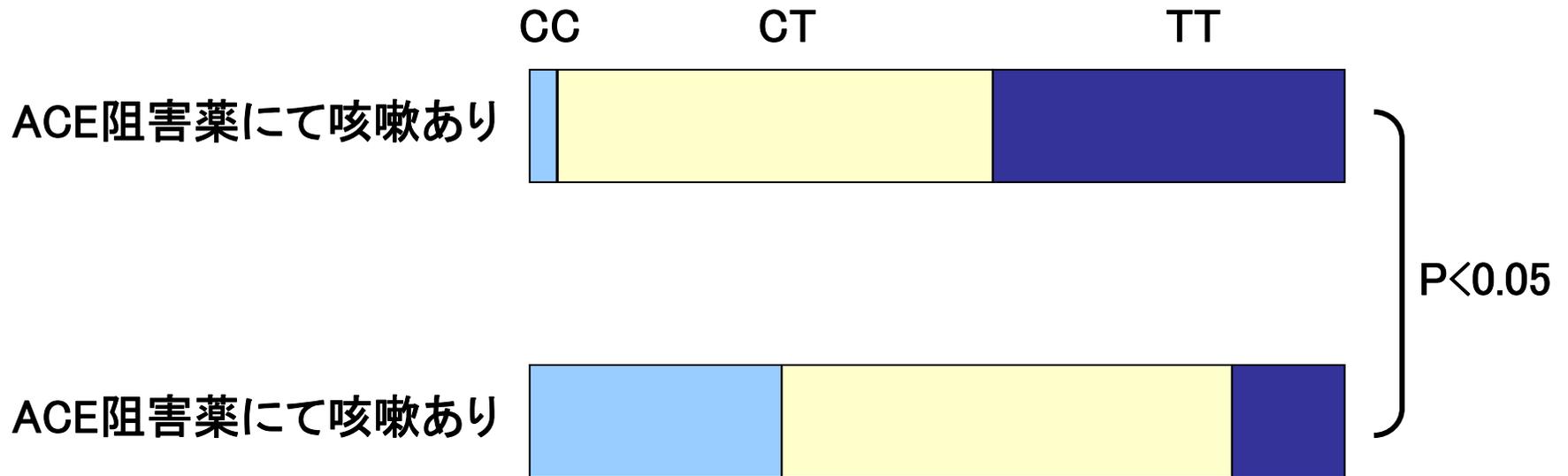


- 個体の親は二人なので、二つのハプロタイプを持つ。  
この二つのハプロタイプの組合せをディプロタイプ(diplotype)という。



# ACE阻害薬の副作用と遺伝子多型

ACE阻害薬の主たる副作用である咳嗽にはBradykinin receptorの遺伝子多型が関与する



(Mukae S et al. Hypertension 2000;36:127)

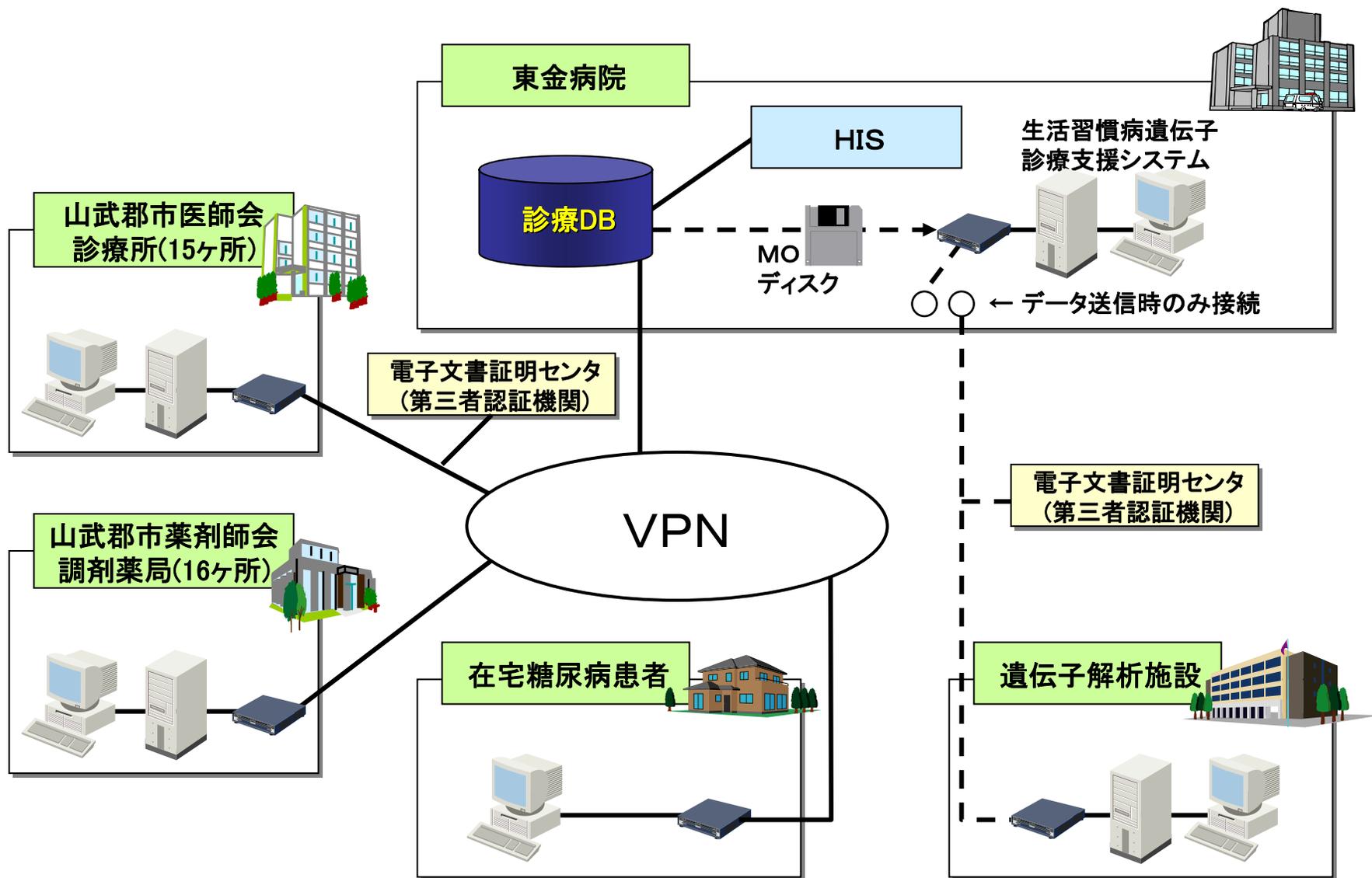


**[事例]千葉県立東金病院における  
電子カルテネットワークシステムと  
遺伝子診療支援システム  
(千葉県立東金病院 平井愛山院長)**

---



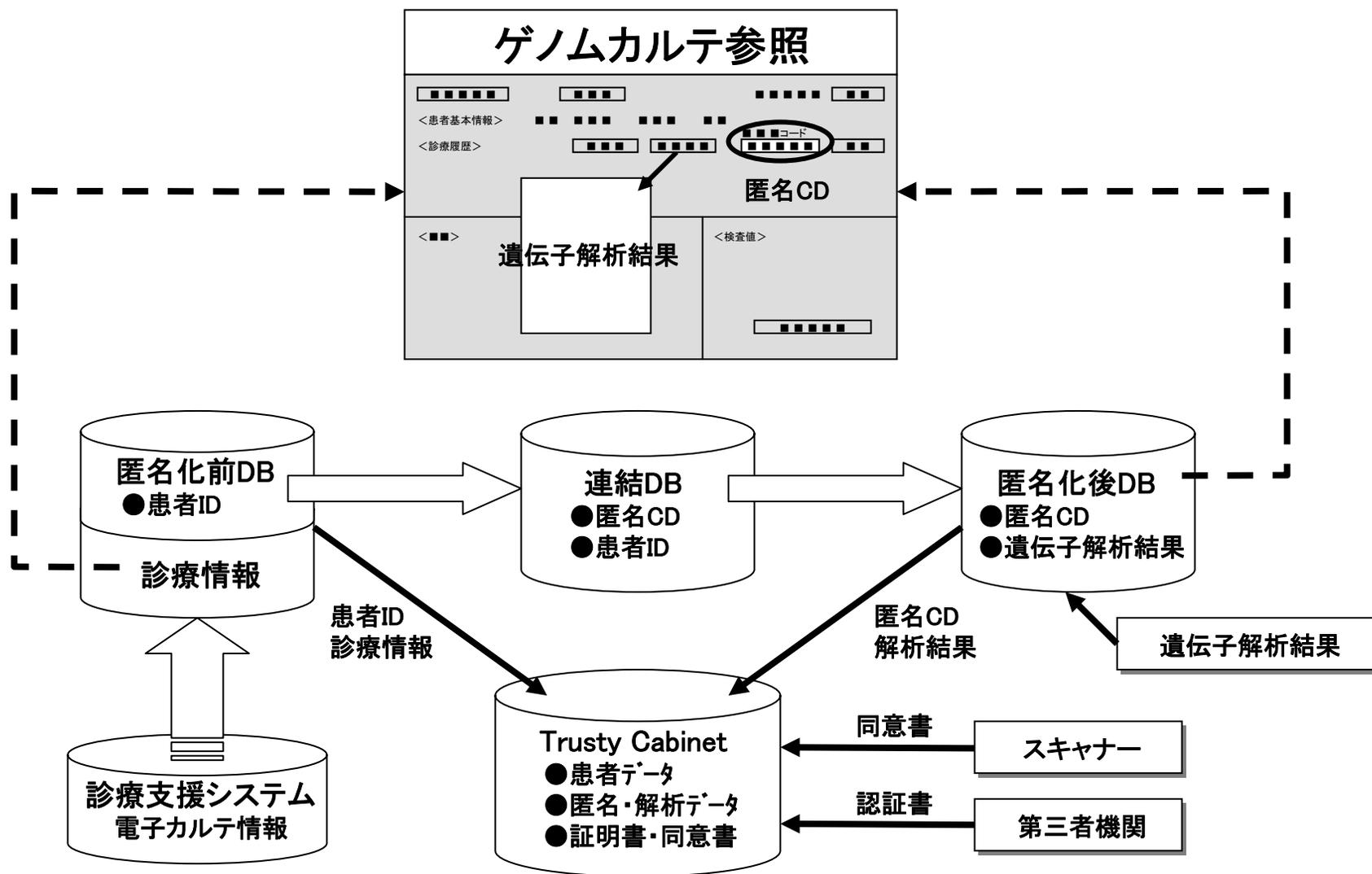
# システム構成概要



(6. ゲノムカルテに関する調査報告書改変)



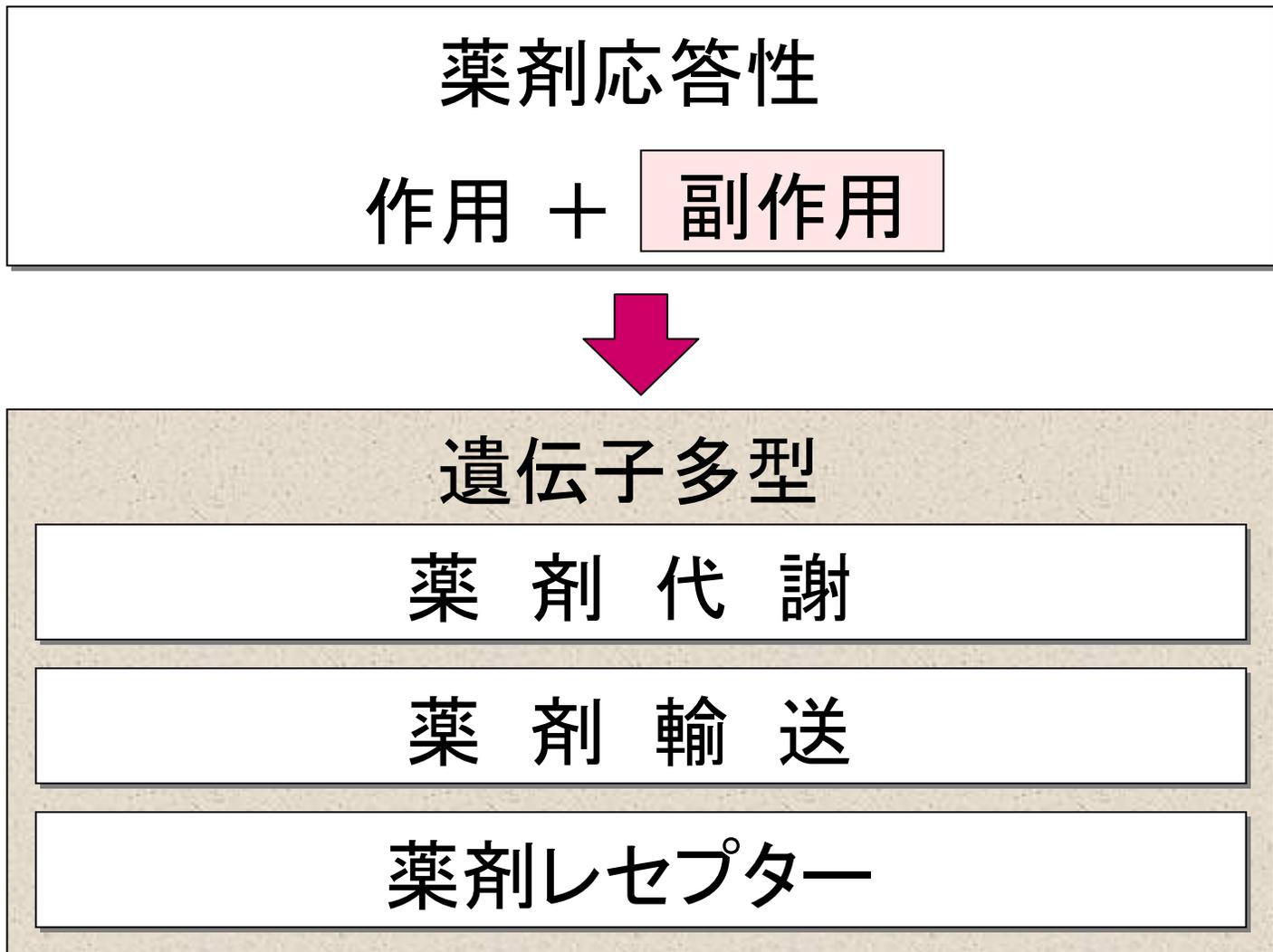
# 遺伝子情報とカルテ情報の融合化



(6. ゲノムカルテに関する調査報告書)



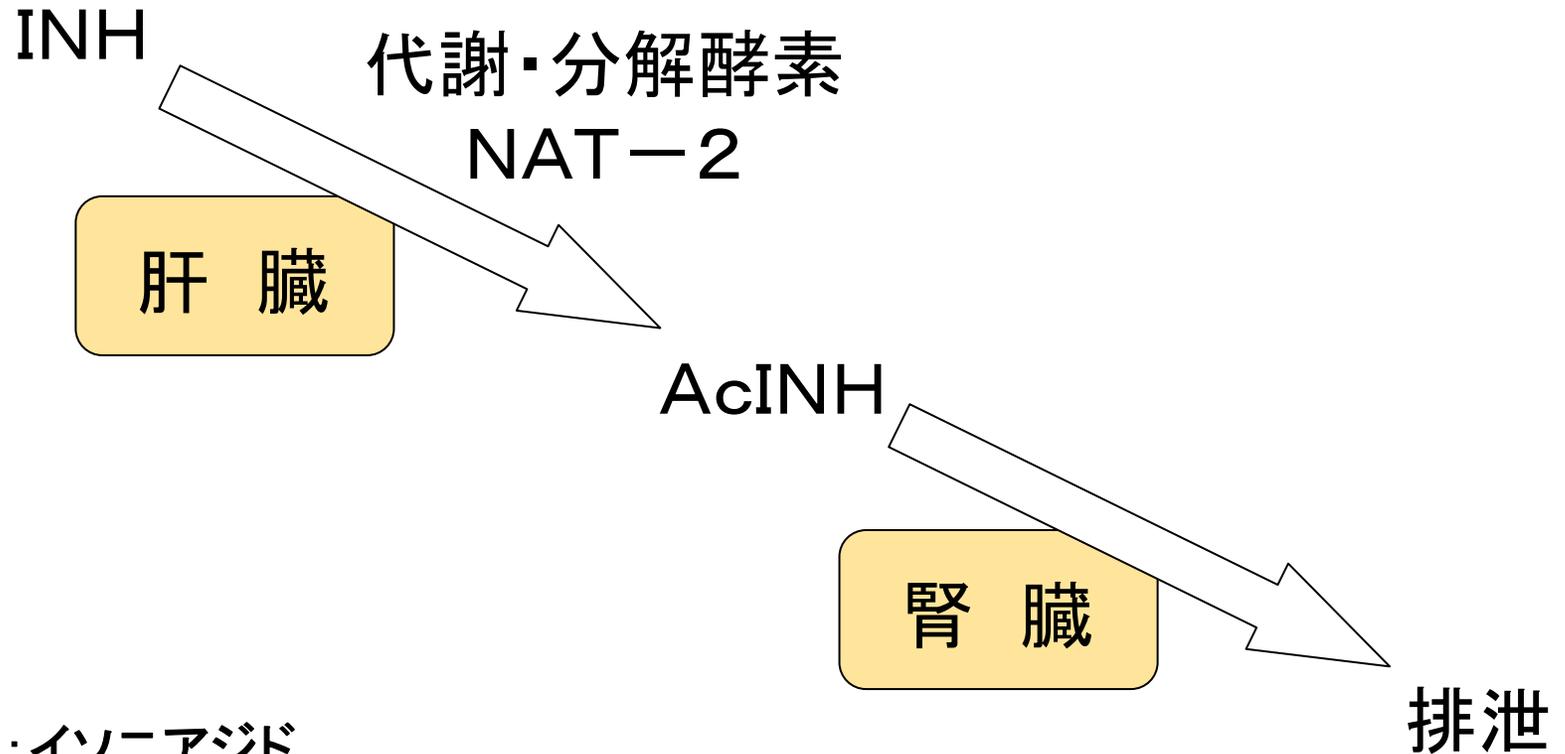
# 薬剤応答性と遺伝子多型



(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る)



# 抗結核薬INHの代謝・分解経路



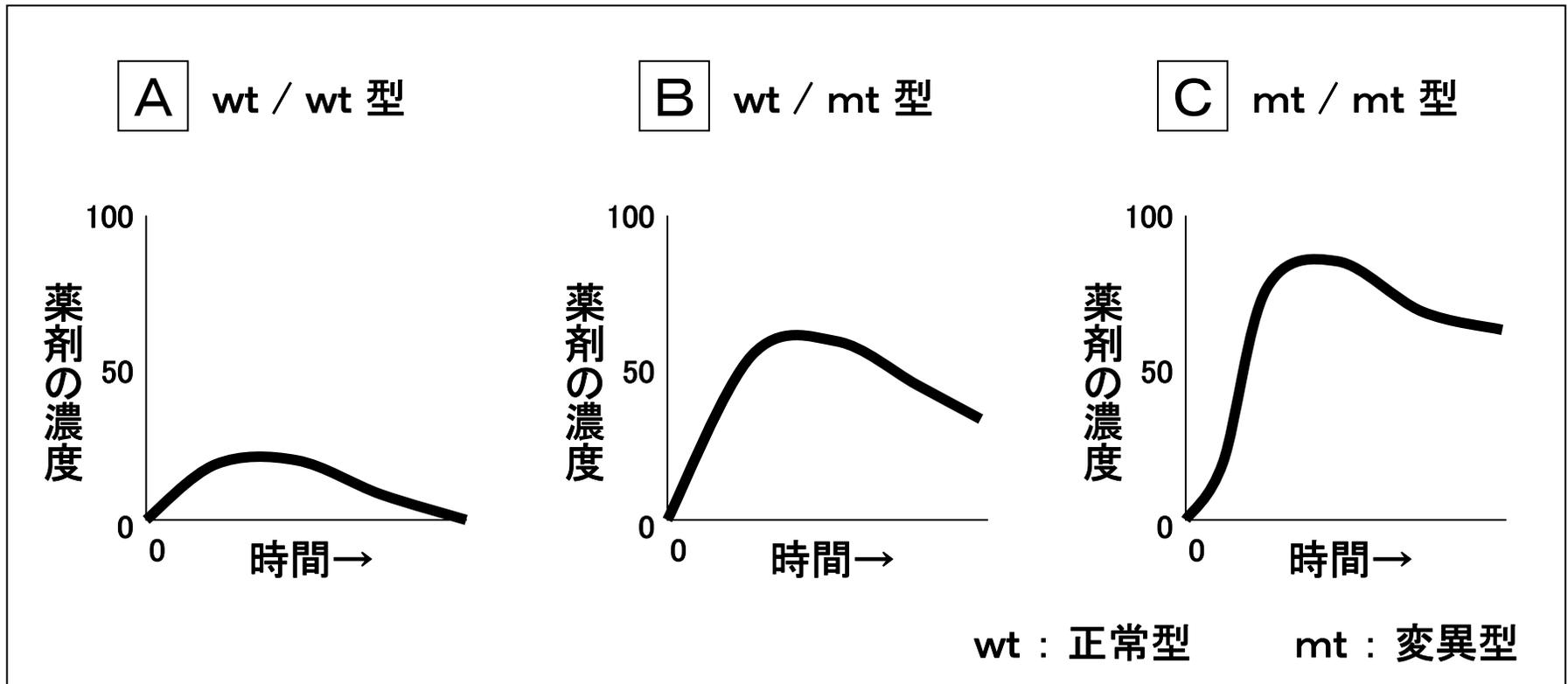
INH: イソニアジド

AcINH: アセチルイソニアジド

(6. ゲノムカルテに関する調査報告書)



# 薬剤応答性に対する遺伝子多型(薬剤代謝)



Rapid  
metabolizer

Intermediate  
metabolizer

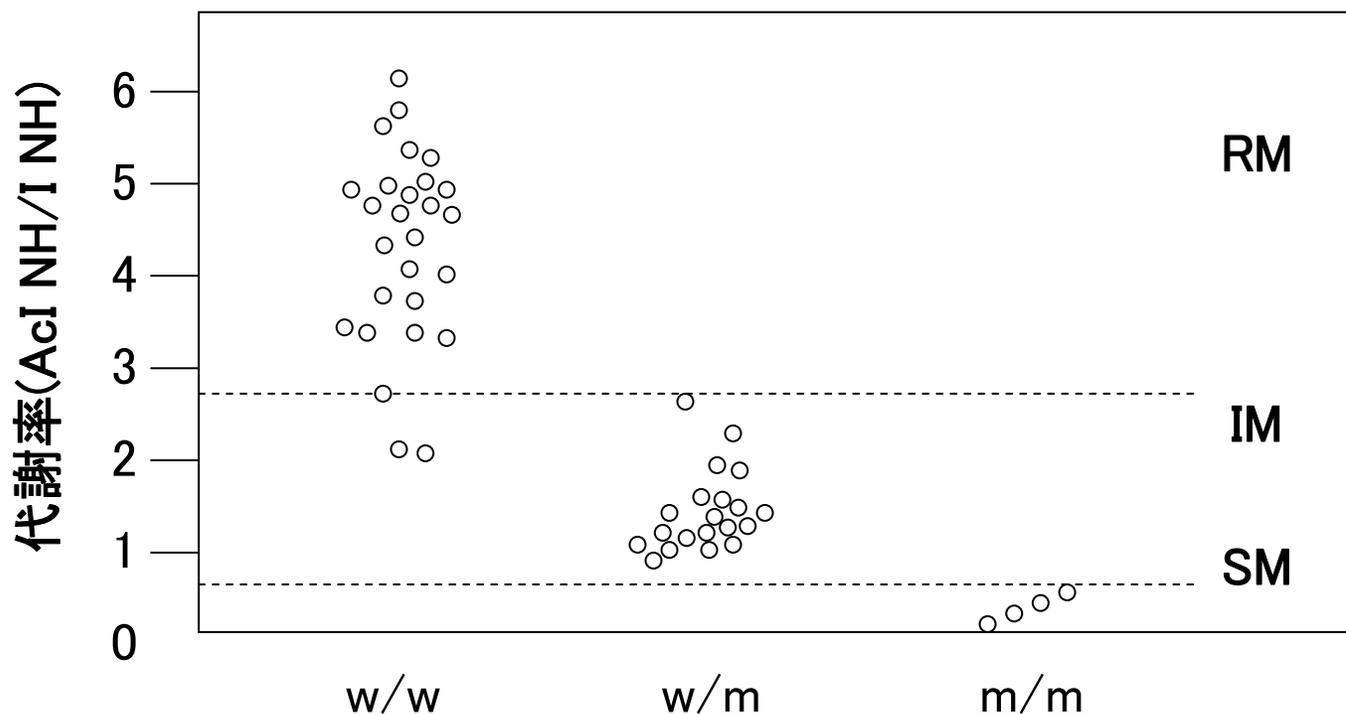
Slow  
metabolizer

Slow metabolizerでは、通常量を投与すると副作用が発生する

(2. 改訂 先端のゲノム医学を知る 引用改変)



# NAT-2の遺伝子型と表現型の関係



INH: イソニアジド、AcINH: アセチルイソニアジド

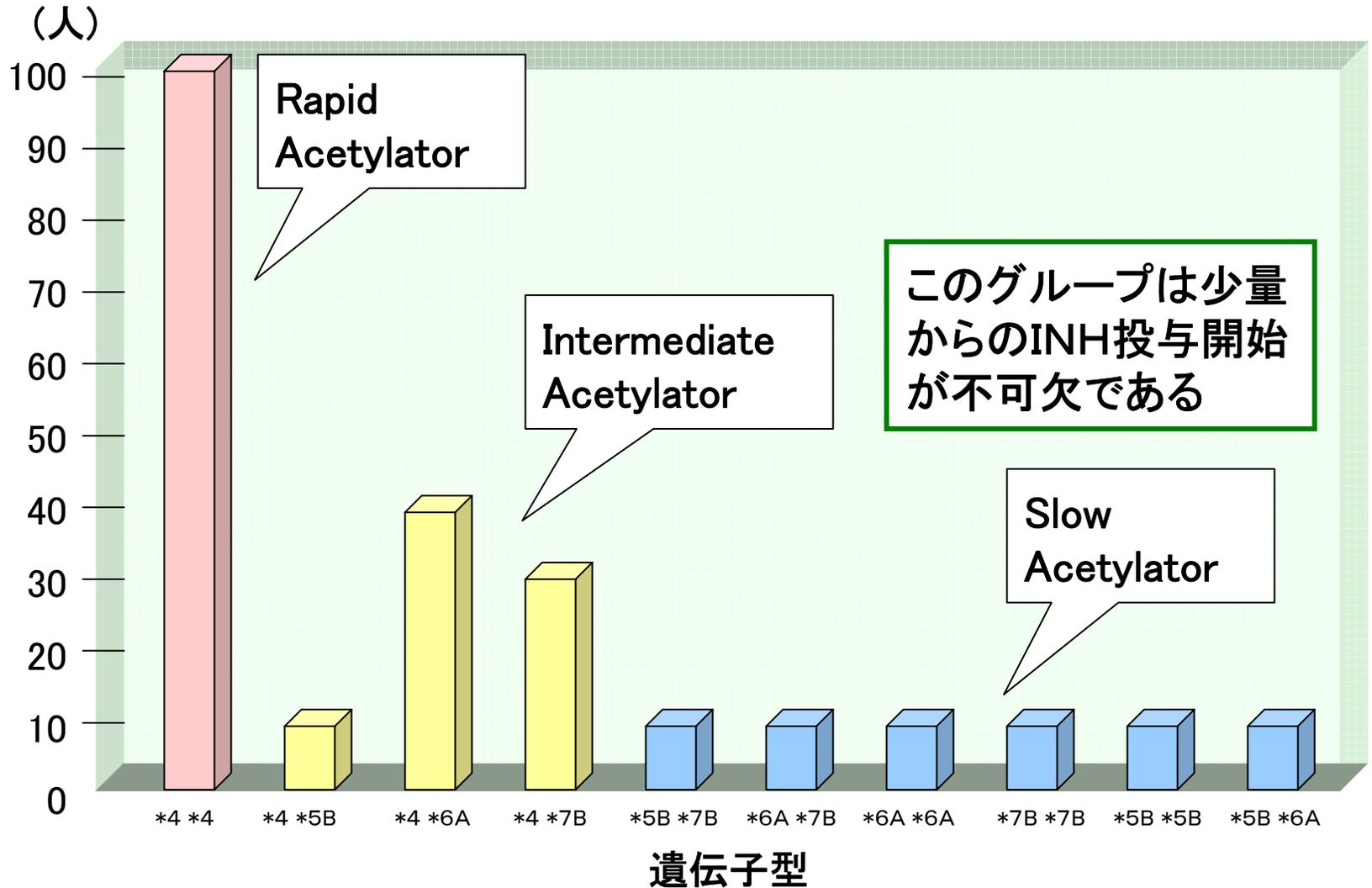
INHの代謝の遅い人は少量から投与開始すれば副作用が防げる

Masimo, M. et al Hum, Genet. 90: 139-143, 1992.

(6. ゲノムカルテに関する調査報告書)



# 健常ボランティア(258名)におけるNAT-2遺伝子解析結果



(6. ゲノムカルテに関する調査報告書)



# 目次

1 背景

---

2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図

---

3 データ解析方法

---

4 データ解析システムの事例

---

5 東大CBIシステムの概要

---

6 今後の方向

---



# 背景と目標

---



# 背景

- 日本人において生活習慣病を基盤とする致死性脳心血管系疾患は年間発症率は約1%未満。しかし予備軍は数千万人以上と最大の患者予備軍がいる。
- 臨床的有効性・安全性評価に関する研究は日本では立ち遅れており、人種差、疾病発生頻度、生活環境、薬剤代謝等の違いを持つ欧米の臨床データを日本人に外挿している。
- ポストゲノム解析によって各遺伝子の機能を意味づける時期。日本人を対象とし、さらに遺伝情報を加味した新しい診断支援情報の探索が必要。



# 目標

- ❁ 心血管系疾患など生活習慣病患者の診療記録をデータベース化し、知識発見型のデータマイニングシステムを構築
- ❁ 治療効果の正しい評価、副作用及び合併症の経時的かつリアルタイムな同定が可能なシステム構築
- ❁ ゲノム情報と臨床情報をマッチさせた遺伝子多型別の医療判断を可能とするデータマイニングシステム構築



統計機能付電子カルテシステム

- ❁ これを基に各患者個人の遺伝素因や体質に応じた治療法 (personalized medicine, 個別化医療) を選択できるシステム構築



診療ナビゲーションシステム



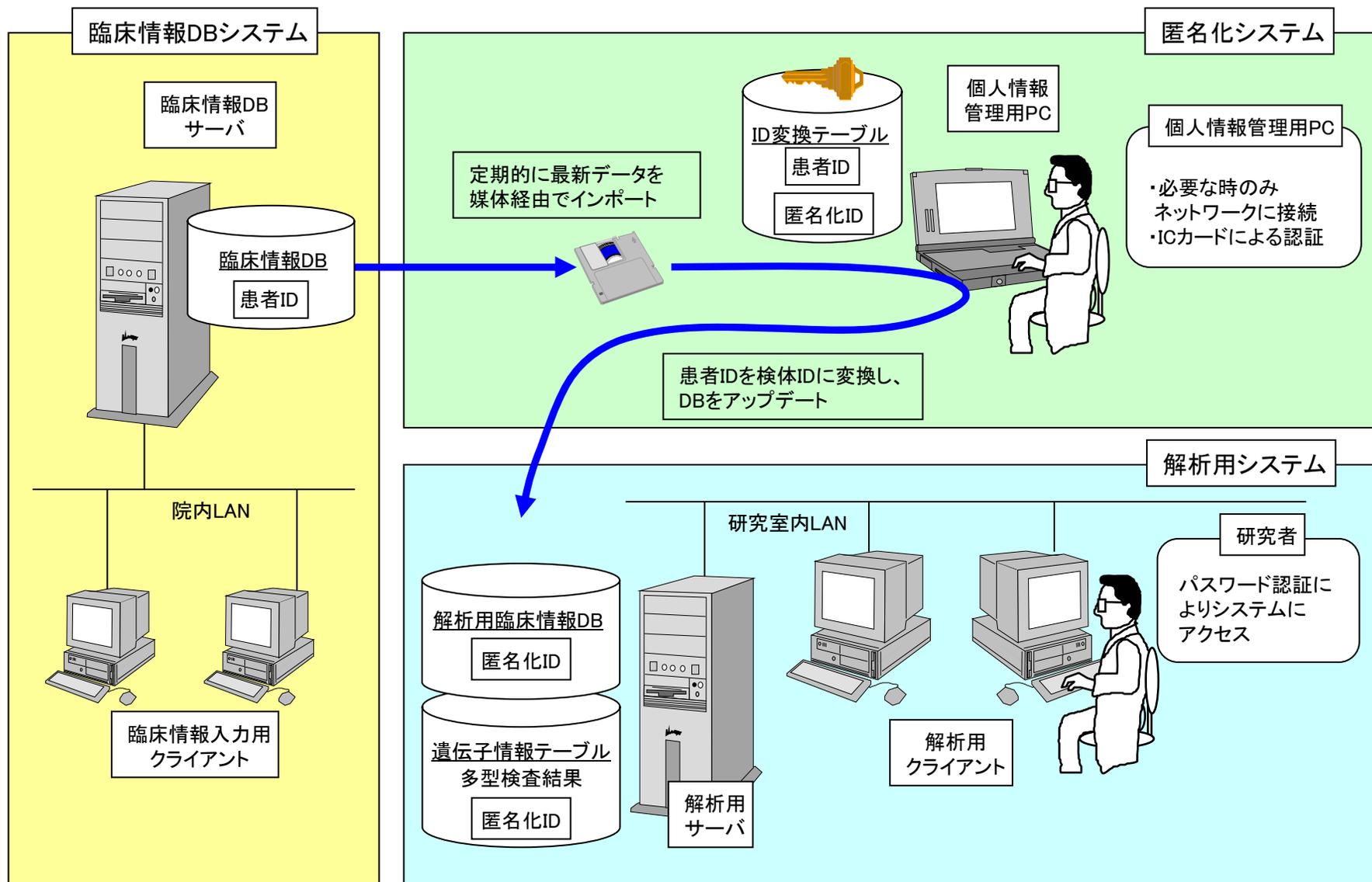
## システム概要

---

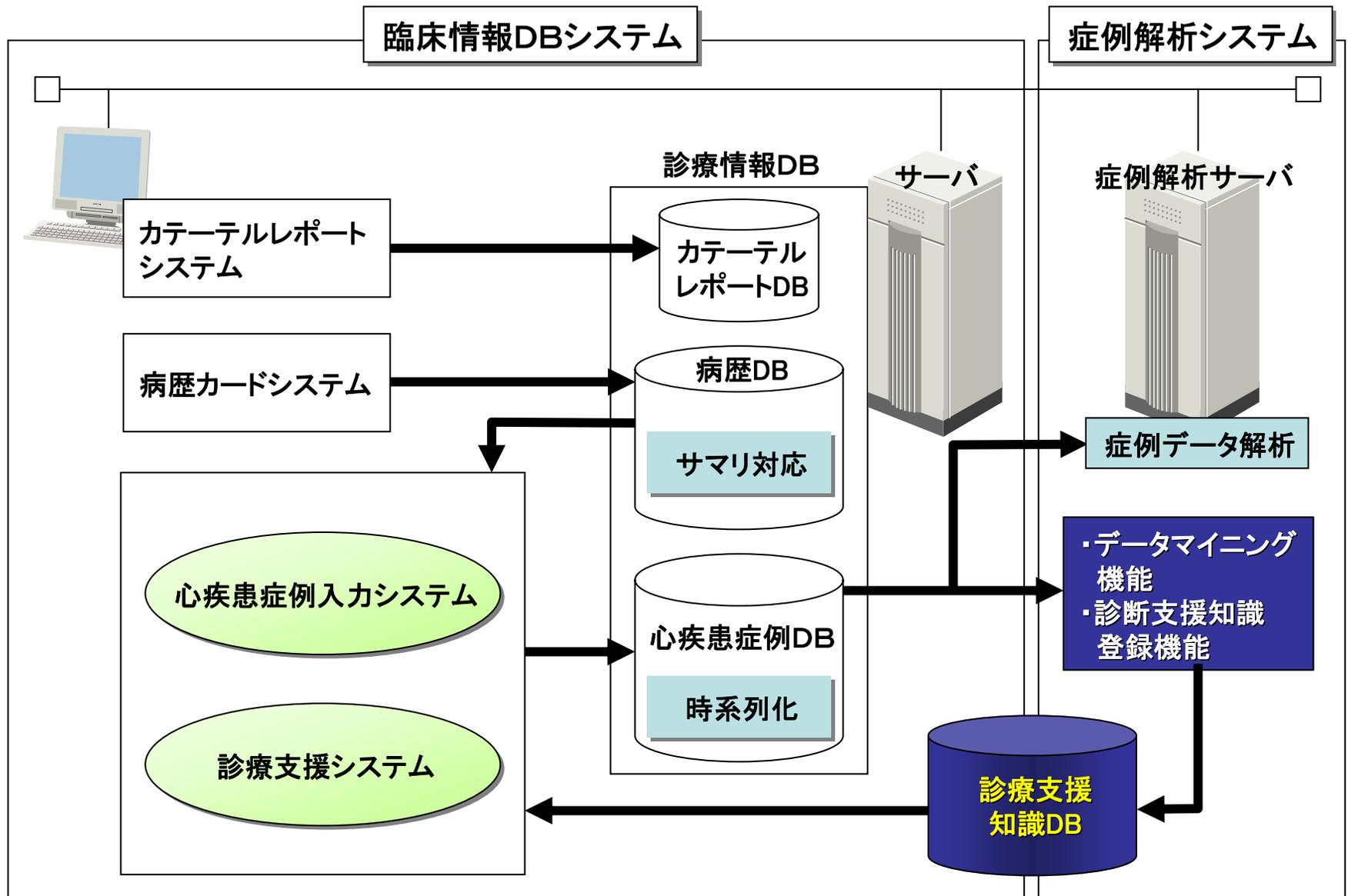
NEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)  
委託事業にて一部開発



# 全体システム構成概要



# 臨床情報DBシステムの構成概要

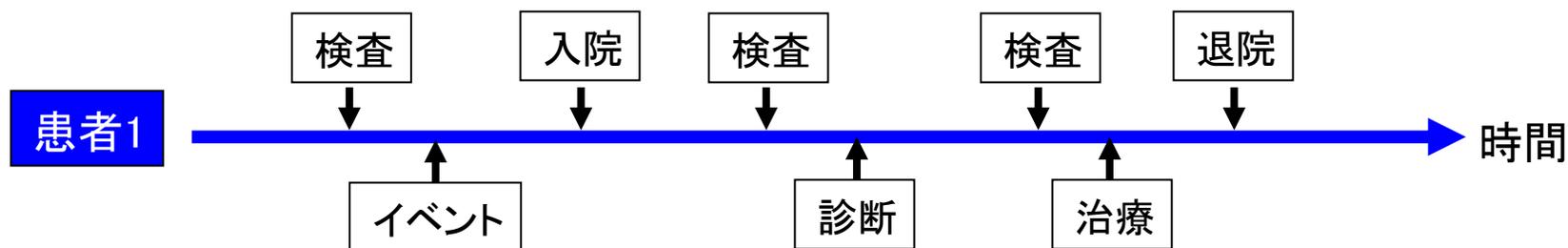


# データ入出力画面例

---



# 時系列データの参照



## ○臨床データの特徴

- ・多項目（イベント，検査，診断，治療等）
- ・様々な表現形式（定量値，定性値，定型文，自由文）
- ・時間的な要素（データの順序，間隔）が重要な意味を持つ
- ・時間的な要素が患者ごとに大きく異なる（不規則）

複雑な時系列データを効率良く参照するには？

年表形式の診療情報参照方式



# 臨床情報DBシステムの画面例(病歴一覧表示)

時系列データ1行表示

循環器内科症例 時系列データ 1ヶ月1行表示

時系列3行表示 戻る

開始年月  終了年月  表示

通常 帳票 フォルダ 血液検索

患者ID +C7lduJ 氏名 3]TM7IA)zz 性別 F 生年月日 1933/02/02 血液型

日付	臨床症状	他院入院	入院		外来受診	合併症	血液検査	非侵襲的検査	ホルター心電図	胸部X線	心エコー	検査負荷心電図	カテーテル		手術既往歴	ニトロールR	フェロミア	ニニロタン	処小児用パファリン
			イベント入院	検査入院									診断カテーテル	インターベンション					
1998/06			新規	新規															
1998/07																			
1998/08																			
1998/09																			
1998/10																			
1998/11																			
1998/12																			
1999/01																			
1999/02																			
1999/03																			
1999/04																			
1999/05																			
1999/06																			
1999/07																			
1999/08	23:急性心筋						23		13		13					24:60			
1999/09																			22:1錠
1999/10				22: OMI															
1999/11				17: OMI			17	17											
1999/12				01:												17:	17:50	17:50	
2000/01																			
2000/02																			
2000/03											03					03:20			
2000/04																			
2000/05																			
2000/06	17:狭心症			22: OMI			22		22	22	23								



# 臨床情報DBシステムの画面例(病歴イベント詳細表示)

時系列データ1行表示

循環器内科症例 時系列データ 1ヶ月1行表示

開始年月 [ ] 終了年 [ ]

患者ID +C7lduJ 氏名 [ ]

Microsoft Access - [イベント履歴表示画面]

イベント発生日 1999/08/23 イベント発生時刻 [ ]

イベント 急性心筋梗塞 発生施設 西村病院

発症時胸痛  Y  C  N 安静時胸痛  Y  C  N 動悸  Y  C  N

NYHA分類  0  1  2  3  4

息切れ  Y  C  N 呼吸困難  Y  C  N 心不全合併  Y  C  N

前回と原因一致  Y  C  N  ? 終結年月日 [ ] 終結時刻 [ ]

狭心症 ISFC/WHO分類  de novo  stable  worsening  spontaneous

CCS分類  0  1  2  3  4

不安定狭心症 CCS分類  安静  新規  増悪型 Braunwald分類  1A  1C  2B  3A  3C  1B  2A  2C  3B

急性心筋梗塞 発症前胸痛  Y  C  N 発症前胸痛開始日 [ ] Killip分類  1  2  3  4 Forrester分類  I  II  III  IV

peakCK [ ] 163200 U/mL peakCK経過時間 [ ] 24.00 時間後 梗塞領域  中隔  前壁  側壁  後壁  下壁  心尖

診断根拠

血液検査 検査日 1999/08/23 時刻 [ ]

胸部X線 検査日 [ ] 時刻 [ ]

心電図 検査日 1999/08/13 時刻 [ ]

心エコー 検査日 1999/08/13 時刻 [ ]

ホルター心電図 検査日 [ ] 時刻 [ ]

負荷心電図 検査日 [ ] 時刻 [ ]

心筋シンチグラフィ 検査日 [ ] 時刻 [ ]

虚血証明  Y  C  N

クリック

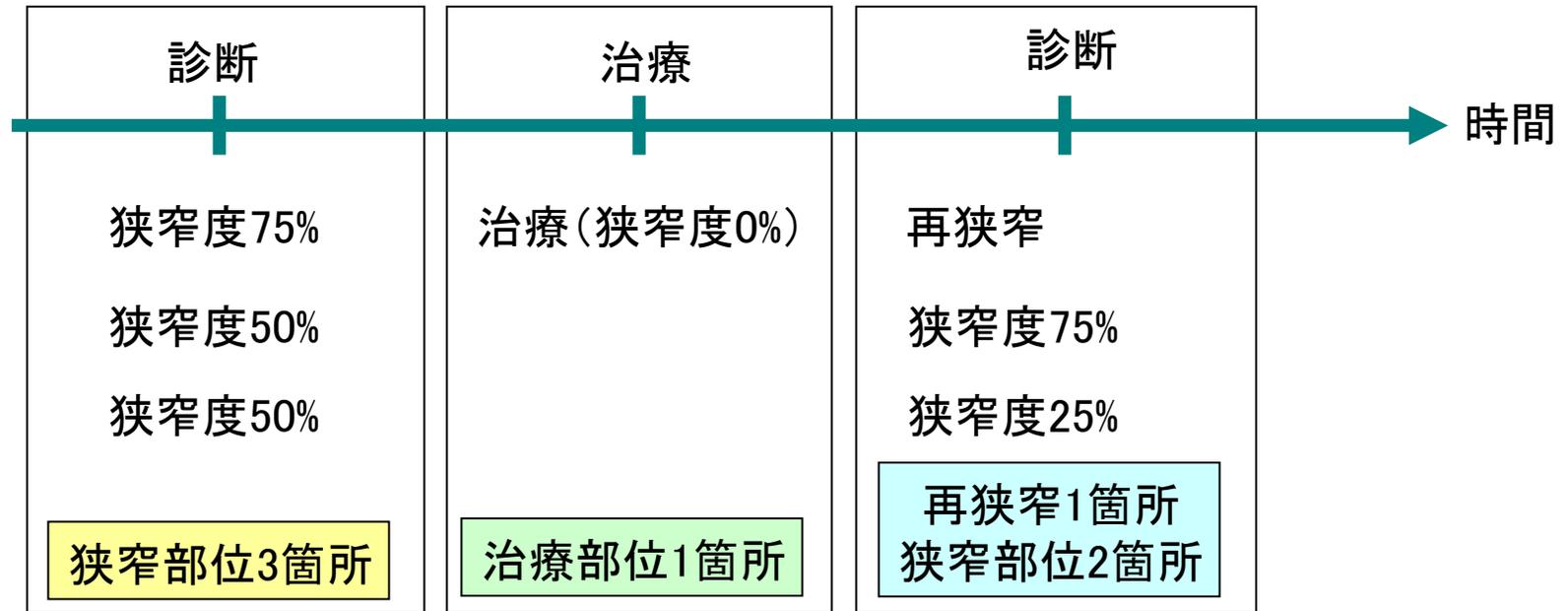
詳細な情報を参照可能

日付	臨床症状	他院入院	入院	イベント入院	その他														
1998/06																			
1998/07																			
1998/08																			
1998/09																			
1998/10																			
1998/11																			
1998/12																			
1999/01																			
1999/02																			
1999/03																			
1999/04																			
1999/05																			
1999/06																			
1999/07																			
1999/08	23:急性心筋																		
1999/09																			
1999/10																			
1999/11																			
1999/12																			
2000/01																			
2000/02																			
2000/03																			
2000/04																			
2000/05																			
2000/06	17:狭心症																		



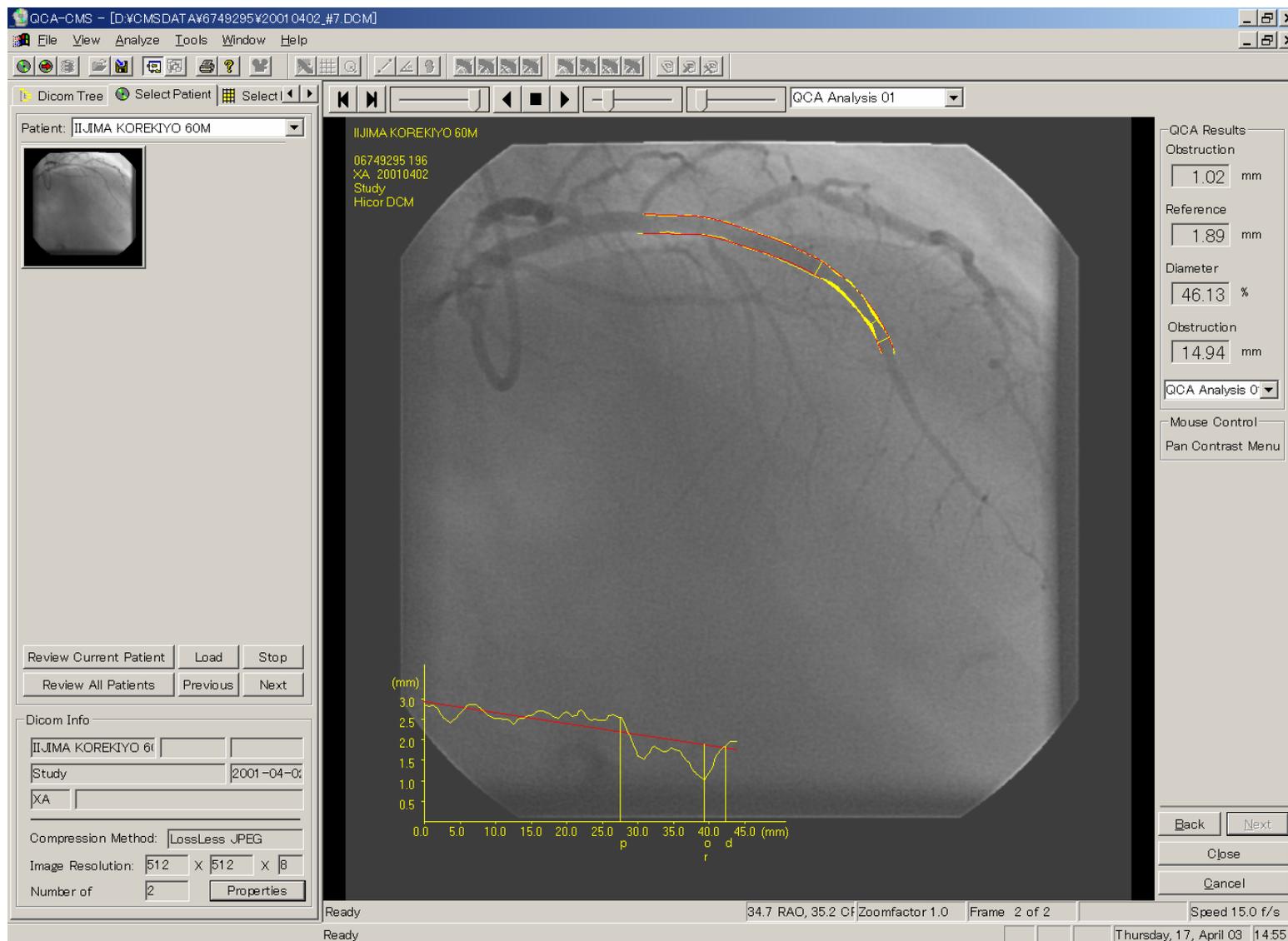
# 病変の経時変化を追跡可能なデータ入力・参照方式－1

## 虚血性心疾患の診断－狭窄部位の数, 程度





# QCAを用いた動脈硬化病変の定量的データの取得



QCA: 定量的冠動脈造影法 (Quantitative Coronary Angiography)



# 診断カテーテル履歴表示登録画面例

診断カテーテル履歴表示登録画面

検査日 2002/02/20 検査施設 東大病院 シネ番号 20136 保存 戻る

全体の合併症  Y  N

PCWP  CI  LVEF  .66 EDVI  69 病変枚数 2

治療方針 PCI

壁運動1 normal 壁運動2  壁運動3  壁運動4

壁運動5 normal 壁運動6 normal 壁運動7

特記事項 #4PDIについては再狭窄を認めず。#13は不変だが、症状を起してないことから、medical followとし入力例：冠動脈以外の所見：例 MRIV度、AAA径5cmなど

#1 0 #2 0 #3 0 #4 PD 25 #4AV 0

#5 0 #6 90 #7 0 #8 0 #9 0 #10 0

#11 50 #12 0 #13 75 #14 0 #15 0

バイパス部位リスト

全病変表示

新規病変の登録 編集 削除 病変履歴参照

1	過去の病変									
2	前日付	部位	病変コメント	狭窄度(AHA)	過去最大狭窄度(AHA)	狭窄度(QCA)	過去最大狭窄度(QCA)	病変形態	部位	病
3	2001/08/01	#4PD		90	90		0	B1	#4PD	
4	2001/08/01	#6		75	75		0	B2	#6	
5									#13	

過去の病変表示

部位 #6

病変コメント

狭窄度(AHA)  75 狭窄度(QCA)

過去最大狭窄度(AHA)  75 過去最大狭窄度(QCA)  0

病変形態 B2

Length  10 Shape  concentric  eccentric

Angulation  Occlusion

Tortuosity  none or minimal  moderate  excessive

Calcification  none or minimal  moderate to heavy  ostial  Y  N

Bifurcation  Y  N Thrombus  none  some

Contour  smooth  Irregular 再狭窄有無  Y  N 再狭窄回数  0

標的血管血行再建の必要性  Y  N 原因病変  Y  N

コメント

今回のカテーテル内容 病変データ取り込み 確定 キャンセル

部位 #6

病変コメント

狭窄度(AHA)  90 狭窄度(QCA)

過去最大狭窄度(AHA)  90 過去最大狭窄度(QCA)  0

病変形態 A

Length  Shape  concentric  eccentric

Angulation  Occlusion

Tortuosity  none or minimal  moderate  excessive

Calcification  none or minimal  moderate to heavy  ostial  Y  N

Bifurcation  Y  N Thrombus  none  some

Contour  smooth  Irregular 再狭窄有無  Y  N 再狭窄回数  1

標的血管血行再建の必要性  Y  N 原因病変  Y  N

コメント



# 病変履歴参照画面例

病変履歴参照画面

検索開始日  検索  戻る

検索終了日

部位 #6

過去最大狭窄度(AHA)  過去最大狭窄度(QCA)

75  0

	区分	日付	シネ番号	狭窄度(AHA)	狭窄度(QCA)
1	診断病変	2002/02/20	20136	90	
2	治療病変	2001/08/06	010501	0	
3	診断病変	2001/08/01	010490	75	

診断カテーテル病変データ

部位 #6

病変コメント

狭窄度(AHA)  90 狭窄度(QCA)

過去最大狭窄度(AHA)  90 過去最大狭窄度(QCA)  0

病変形態  A

Length  Shape  concentric  eccentric

Angulation  Occlusion

Tortuosity  none or minimal  moderate  excessive

Calcification  none or minimal  moderate to heavy Ostial  Y  N

Bifurcation  Y  N Thrombus  none  some

Contour  smooth  Irregular 再狭窄有無  Y  N 再狭窄回数  1

標的血管血行再建の必要性  Y  N 原因病変  Y  N

コメント

シネ番号 20136  保存  戻る

I  69 病変枚数 2

壁運動3  壁運動4

壁運動7

こしてないことから、medical followとし入力例：冠動脈以外の所見：例 MR IV度、AAA径5cmなど

#4PD  25 #4AV  0

#8  0 #9  0 #11

#14  0 #15  0

全病変表示  病変履歴参照

過去最大狭窄度(AHA)	狭窄度(QCA)	過去最大狭窄度(QCA)	病変形態	部位	病
90		0	B1	#4PD	
75		0	B2	#6	
				#13	

今回のカテーテル内容  病変データ取り込み  確定  キャンセル

部位 #6

病変コメント

狭窄度(AHA)  90 狭窄度(QCA)

過去最大狭窄度(AHA)  90 過去最大狭窄度(QCA)  0

病変形態  A

Length  Shape  concentric  eccentric

Angulation  Occlusion

Tortuosity  none or minimal  moderate  excessive

Calcification  none or minimal  moderate to heavy Ostial  Y  N

Bifurcation  Y  N Thrombus  none  some

Contour  smooth  Irregular 再狭窄有無  Y  N 再狭窄回数  1

標的血管血行再建の必要性  Y  N 原因病変  Y  N

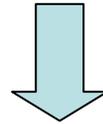
コメント

クリック

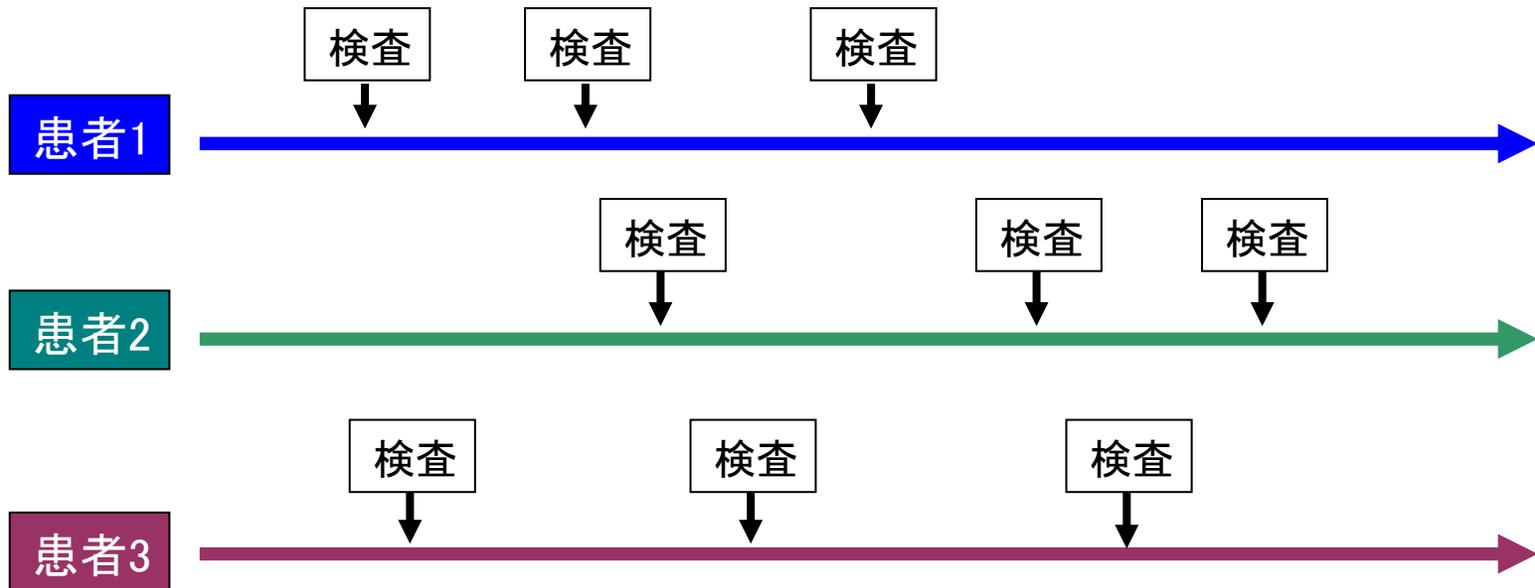


# 検査結果参照方式－1

同一患者の複数の検査結果をどのように参照するか？  
複数の患者の検査結果を同一基準で比較するには？

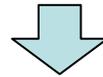


検査結果の代表値表示

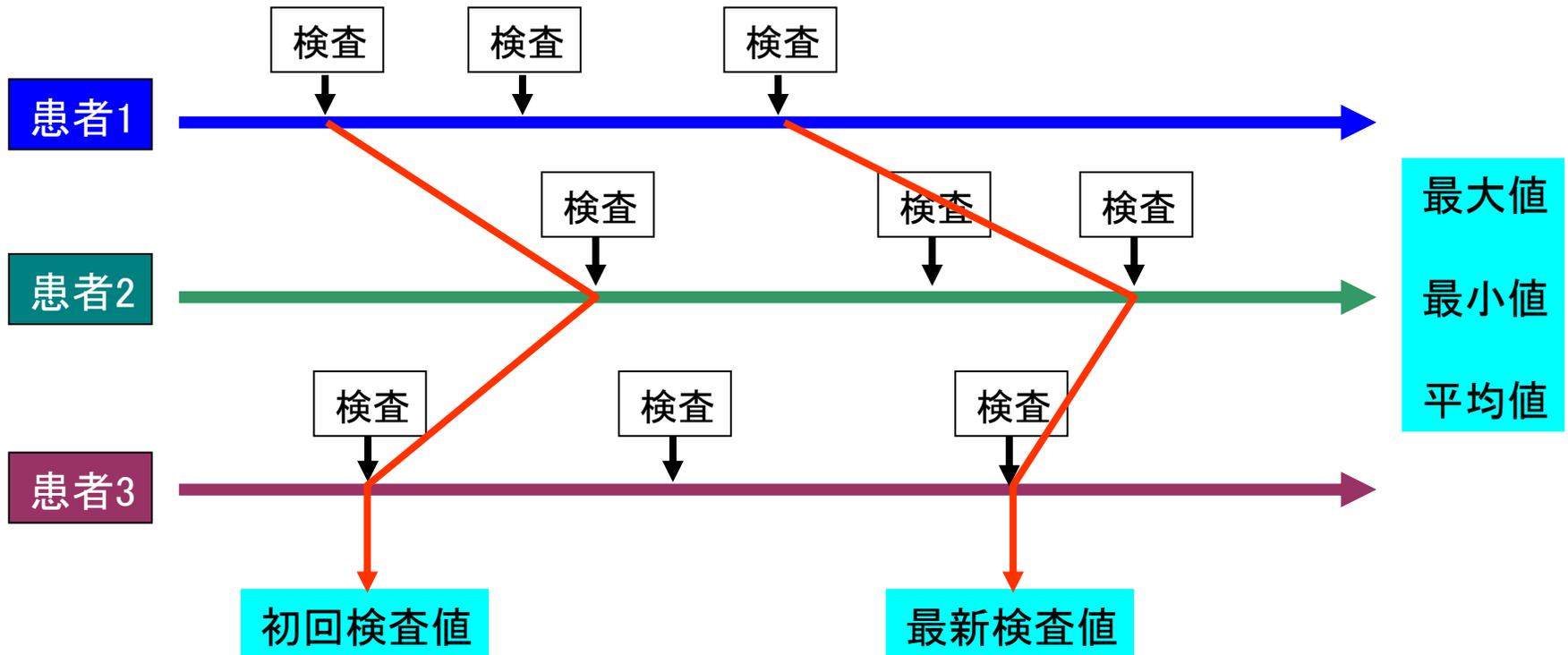


# 検査結果参照方式－2

同一患者の複数の検査結果をどのように参照するか？  
複数の患者の検査結果を同一基準で比較するには？



## 検査結果の代表値表示



# 血液検査検索表示画面例

血液検査検索表示

検索方法  
 最新値  最大値  最小値  平均値  初回入院  完全初回入院

検索期間  
 開始日付  ~ 終了日付

検査日 1999/11/17 検査時刻 不明 検査施設 東大病院

閉じる

血液算定		血糖		生化学検査					
WBC	6 / $\mu$ L	FBS		GOT	25	IU/L	Na	142	mEq/L
RBC	375 $\times 10^4$ / $\mu$ L	HbA1C	5.3 %	GPT	21	IU/L	K	4.4	mEq/L
Hb	11.6 g/dL	インスリン		ALP	235	IU/L	UA	4.8	mg/dL
Ht	35.9 %			$\gamma$ GTP	40	IU/L	BUN		mg/dL
PLT	18.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L			T.Bil	0.4	mg/dL	Cr	0.6	mg/dL
Reti				D.Bil	0.0	mg/dL	CCr		mL/min/m <sup>2</sup>
Neu				CK	105	IU/L	Cl		mEq/L
Seg				CK(MB)		IU/L	TP		g/dL
Stab				MB		IU/L	Alb		g/dL
Lym				LDH	196	IU/L			
Eo									
Bas									
Ely									

コレステロール		感染症		その他	
Tchol	239 mg/dL	HbCag		ANP	31 pg/mL
TG	153 mg/dL	HBeAg		BNP	330 fmol/mL
HDL	66 mg/dL	HBsAg	-	葉酸	
LDL計算値	142.40 mg/dL	HBsAb		ACE	
LDL実測値		HBeAb		レニン	
Lp(a)		HCVAb	-	アルドステロン	
ApoA1		クラミジア抗体		ノルアドレナリン	
ApoB		サイトメガロウイルス		アドレナリン	
		HIV		ドーパミン	
				心筋ミオシン軽鎖	10.0 ng/mL
				トロポニンT	0.1 ng/mL
				ホモシステイン	
				OxiLDL	

凝固	
PT	100.0 %
トロポテスト	
ProteinC	
ProteinS	
PT(QNR)	0.99
APTT	
Fib	
ループス抗凝固物質	

CAPS  
KANJI



# 血液検査検索最大値表示画面例

血液検査検索表示

検索方法  
 最新値  **最大値**  初回入院  完全初回入院

検索期間  
 開始日付 [ ] ~ 終了日付 [ ]

検査日 1999/11/7

**クリック**

**過去最大値を代表値として表示**

血液測定			感染症			化学検査									
	現在値	最大値		現在値	最大値		現在値	最大値							
WBC	67	7	/μL	FBS	109	109	mg/dL	GOT	25	25	IU/L	Na	142	144	mEq/L
RBC	375	388	×10 <sup>4</sup> /μL	HbA1C	5.3	5.9	%	GPT	21	21	IU/L	K	4.4	4.5	mEq/L
Hb	11.6	11.8	g/dL	インスリン			μIU/mL	ALP	235	253	IU/L	UA	4.8	5.1	mg/dL
Ht	35.9	37.3	%					γGTP	40	40	IU/L	BUN			mg/dL
PLT	18.9	22.9	×10 <sup>4</sup> /μL					T.Bil	0.4	0.4	mg/dL	Cr	0.6	0.8	mg/dL
Reti			%	HBcAg				D.Bil	0.0	0.0	mg/dL	CCr			mL/min/m <sup>2</sup>
Neu			%	HBeAg				CK	105	147	IU/L	Cl			mEq/L
Seg			%	HBsAg				CK(MB)			IU/L	TP			g/dL
Stab			%	HBsAb				MB			IU/L	Alb			g/dL
Lym			%	HBeAb				LDH	196	236	IU/L				
Eo			%	HCVAb											
Bas			%	クラミジア抗体											
Ely			%	サイトメガロウイルス											
				HIV											

コレステロール			凝固			その他					
	現在値	最大値		現在値	最大値		現在値	最大値			
Tchol	239	239	mg/dL	PT	100.0	100.0	%	ANP	31	40	pg/mL
TG	153	153	mg/dL	トロンボテスト			%	BNP	330	330	fmol/mL
HDL	66	72	mg/dL	ProteinC			%	尿酸			ng/mL
LDL計算値	142.40	142.40	mg/dL	ProteinS			%	ACE			IU/L
LDL実測値			mg/dL	PT(QNR)	0.99	0.99		レニン			ng/mL/時
Lp(a)			mg/dL	APTT			秒	アルドステロン			pg/mL
ApoA1			mg/dL	Fib			mg/dL	ノルアドレナリン			pg/mL
ApoB			mg/dL	ループス抗凝固物質				アドレナリン			pg/mL
								ドーパミン			pg/mL
								心筋ミオシン軽鎖	10.0	10.0	ng/mL
								トロポニンT	0.1	0.1	ng/mL
								ホモシステイン			μmol/L
								OxiLDL			mg/dL



# 症例データの解析

---



# 蓄積された症例データの解析－1

症例検索システム

前提条件 2群化条件 参照項目 検索 集計

参照項目 全選択 全選択解除

テーブル名	項目名	表示名	削除
患者基礎情報	患者ID	患者情報<表紙>, 患者ID	<input type="checkbox"/>
患者基礎情報	喫煙	危険因子, 喫煙	<input type="checkbox"/>

条件選択

危険因子: 糖尿病 有無とコントロール 確定

- 高脂血症 有無とコントロール
- 糖尿病 治療
- 糖尿病 経口血糖降下剤
- 糖尿病 インスリン
- 糖尿病 有無とコントロール
- 高尿酸血症 内服治療
- 高尿酸血症 有無とコントロール
- 慢性維持透析
- 家族歴 虚血性心疾患 なし
- 家族歴 虚血性心疾患 祖父
- 家族歴 虚血性心疾患 祖母

インタラクティブに検索条件を設定

16:31



# 蓄積された症例データの解析－2

症例検索システム - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

症例検索システム-集計結果 - Micros

2群間の分布を容易に比較可能

<糖尿病\_有無とコントロール>

Case群

	poor	good	なし
件数	247	295	483
相対度数(%)	24.10	28.78	47.12

Control群

	poor	good	なし
件数	30	53	150
相対度数(%)	12.88	22.75	64.38

糖尿病の有無とコントロール

虚血性心疾患あり

虚血性心疾患あり

虚血性心疾患なし

虚血性心疾患なし

グラフ種別

- 円グラフ
- 縦棒グラフ
- 横棒グラフ

クリック

集計

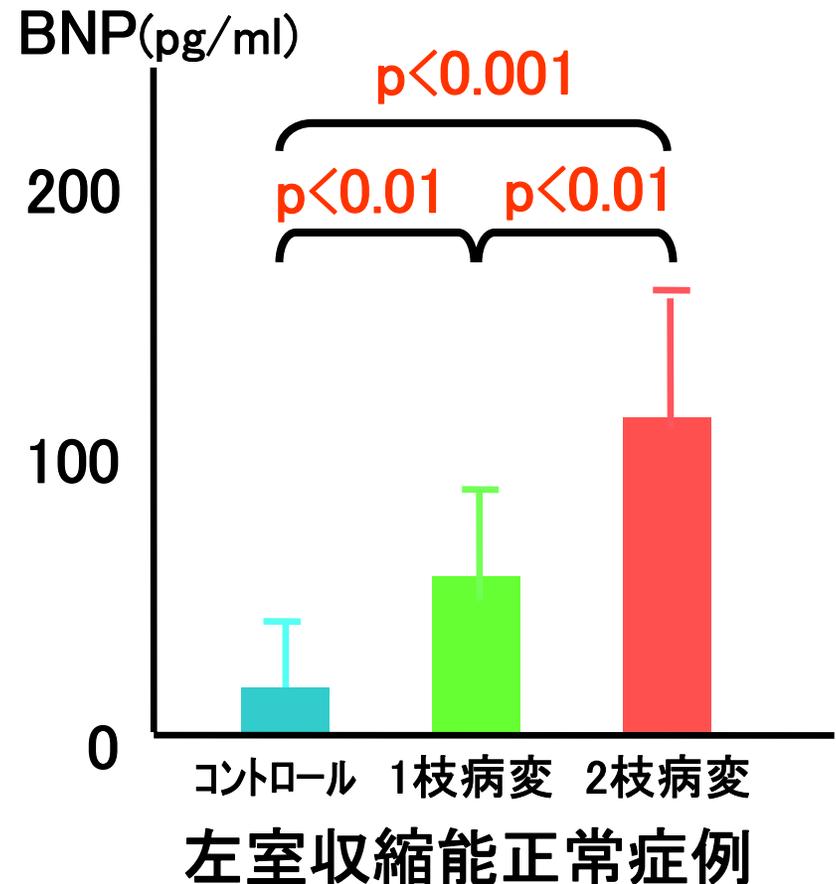
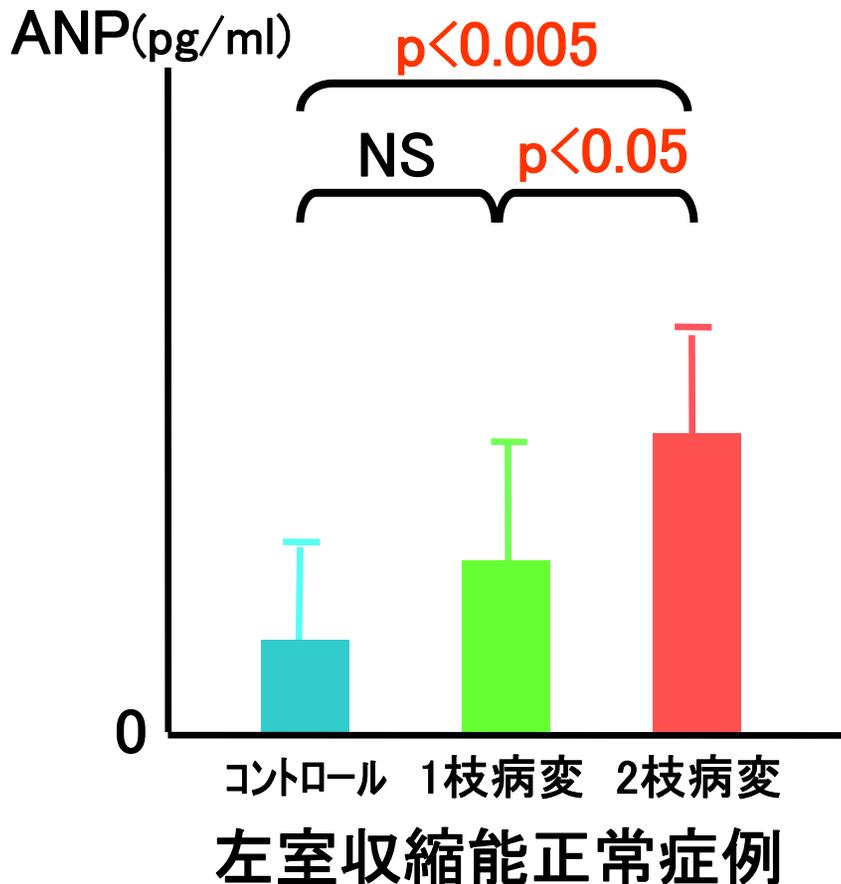
削除

16:31



# 冠動脈疾患診断に有用な生化学検査値

利尿ペプチドは左室収縮能が正常な症例に限定した場合、冠動脈疾患の重症度と相関する



# 冠動脈形成術の再狭窄規定因子－1

	糖尿病あり	糖尿病なし
再狭窄率	HbA1c 7.0以上	39.2
	HbA1c 7.0未満	27.5

 コントロール不良の糖尿病では高率に再狭窄を来す



## 冠動脈形成術の再狭窄規定因子－2

使用薬剤	再狭窄率
SU剤	33.6
グルコシダーゼ阻害薬	29.7
<b>ピオグリタゾン</b>	<b>25.0</b>
インスリン投与	36.5

 ピオグリタゾンは再狭窄率が低い傾向にある



# 遺伝子多型の関連解析

---



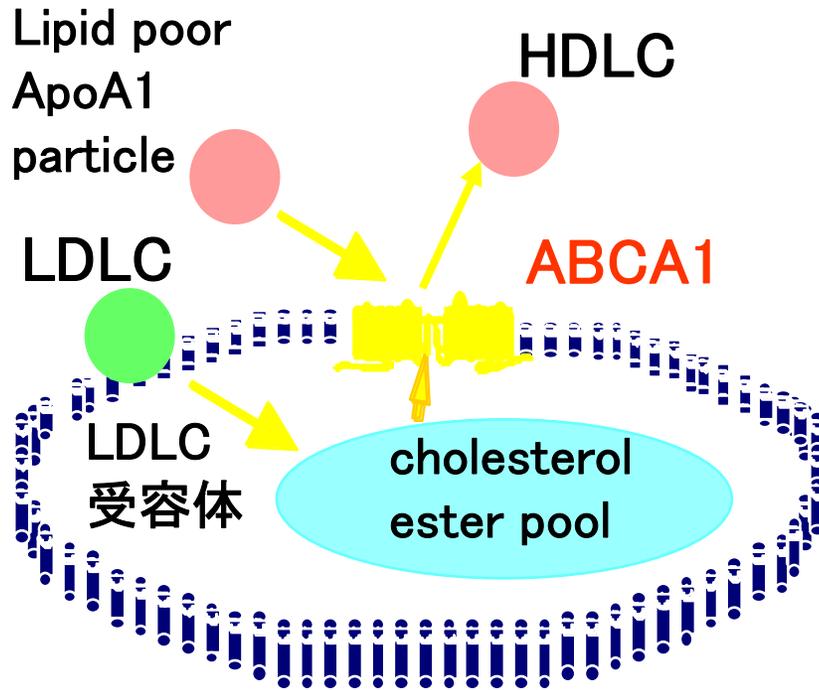
# データクレンジング(データマイニングのための前処理)

- 欠損データ、エラーデータを解析対象から除外
- 頻出パターン、相関ルールマイニングでは離散値を解析対象とする → 検査値と離散値に変換

ID	疾患1	疾患2	検査値1	...	性	喫煙	...	遺伝子1	遺伝子2	...
1	+	+	High	...	M	?	...	A/T	C/C	...
2	+	-	Low	...	F	+	...	A/A	C/C	...
3	-	-	Low	...	F	+	...	?	C/G	...
4	+	?	?	...	M	-	...	A/A	C/G	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...



# ABCA1



コレステロールエステルをApoA1含有 lipid particleへ担送するトランスポーターであるが、遺伝子異常により、Tangier病、低HDL血症がもたらされる。本遺伝子にはすでに10箇所以上の遺伝子多型が報告されており、Inuitでは **Ile823Met多型** がHDL濃度と関連しフランス系カナダ人では **Arg219Lys** がHDL濃度と関連しかつ冠動脈疾患発症に関連すると報告されている。

遺伝子多型の民族差および食生活などの環境の相違から、日本人を対象とした研究が必須と考え、本遺伝子多型の疾患への寄与について、スタチン、フィブラートなど **高脂血症治療薬投与を受けていない症例** を検討した。



# Ile823Met多型と各種因子の関係

	Ile/Ile	Ile/Met+Met/Met	Statistics
人数	96	169	
男性	80 (83.3)	149 (88.2)	NS
年齢	64.3±10.8	65.5±10.3	NS
<b>HDL-C</b>	<b>44.9±11.5</b>	<b>49.0±15.1</b>	<b>P=0.04</b>
BMI	23.5±3.7	23.1±3.3	NS
Tchol	180.9±31.8	183.5±36.4	NS
TG	125.7±65.1	129.4±87.9	NS
LDL-C	115.1±32.7	114.9±37.9	NS
喫煙	59 (61.5)	115 (68.0)	NS
高血圧	65 (67.7)	120 (71.0)	NS
糖尿病	20(20.8)	46.0(27.2)	NS



# 遺伝子Yの多型と冠動脈疾患(CAD)・心筋梗塞(MI)の関係

	CAD(-)	CAD(+)	
C/C	56 (49%)	114 (38%)	<b>p=0.03</b>
C/A + A/A	58 (51%)	189 (62%)	
C allele freq.	0.67	0.62	
A allele freq.	<b>0.33</b>	<b>0.38</b>	
	MI (-)	MI (+)	
C/C	150(47%)	44 (31%)	<b>p=0.001</b>
C/A + A/A	171 (53%)	99 (69%)	
C allele freq.	0.66	0.58	
A allele freq.	<b>0.34</b>	<b>0.42</b>	



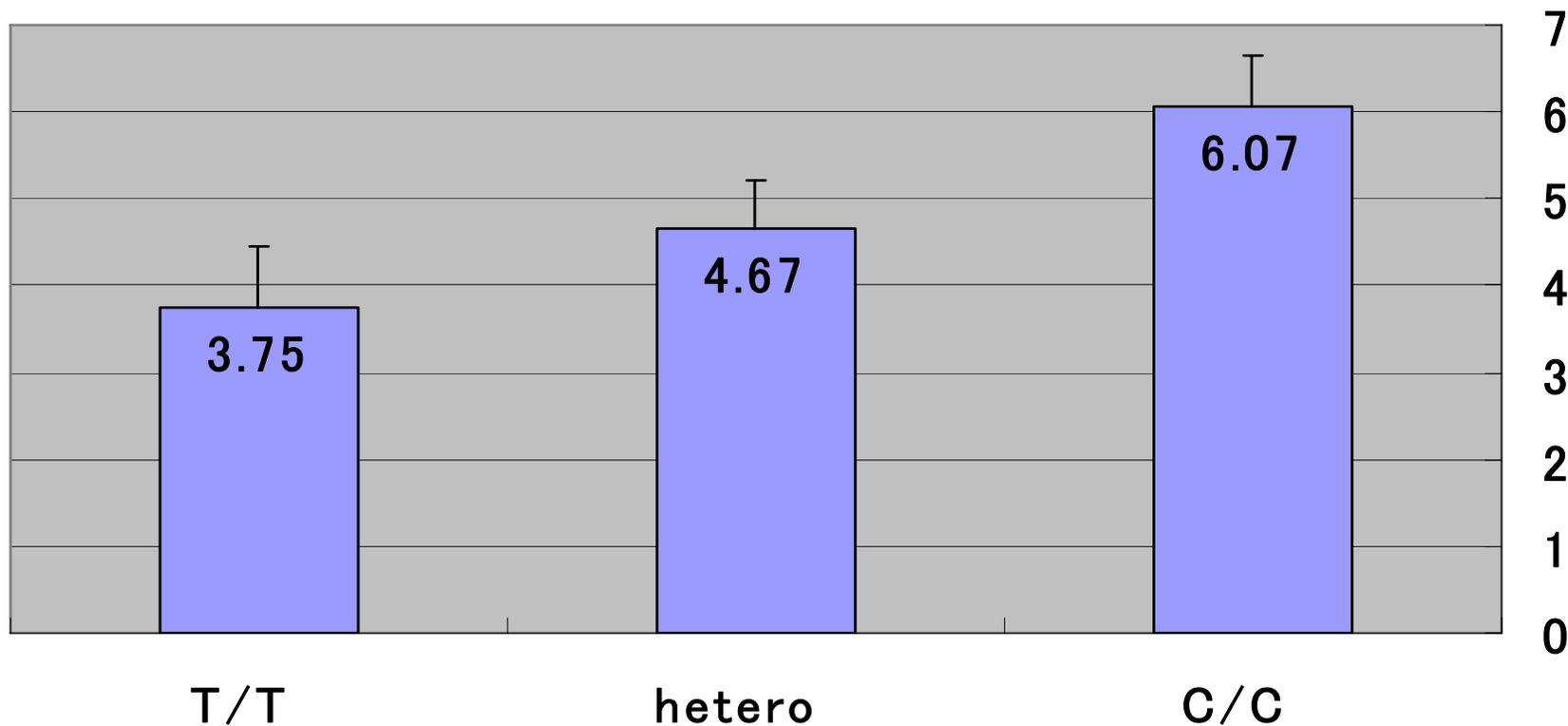
# 遺伝子Yの多型と高血圧(HT)・肥満(obesity)・糖尿病(DM)の関係

	HT(-)	HT(+)	
C allele freq.	0.62	0.65	NS
A allele freq.	0.38	0.35	
	obesity(-)	obesity(+)	
C allele freq.	0.62	0.65	NS
A allele freq.	0.38	0.35	
	DM (-)	DM (+)	
C allele freq.	0.64	0.60	NS
A allele freq.	0.36	0.40	



# 遺伝子Zと冠動脈硬化症の重症度の関係

Gensini Scoreの平均値



遺伝子Zの多型に含まれるCアレルの数が多いほど、冠動脈硬化症の重症度が高い傾向が見られる



# Gencini Score定義

- 冠動脈主要部位(#1,#2,#5,#6,#7,#8,#11,#13)について、狭窄度が  
1%～49%(AHA/ACC分類で25%または50%)のとき1点、  
50%～74%(AHA/ACC分類で75%)のとき2点、  
75%～90%(AHA/ACC分類で90%)のとき3点、  
91%～100%(AHA/ACC分類で99%または100%)のとき4点  
としてその総和を求める。  
理論的には最大値が32点(4点×8部位)となる。  
ちなみに、狭窄度と点数の配分はバリエーションがある。

AHA: American Heart Association

ACC: American College of Cardiology



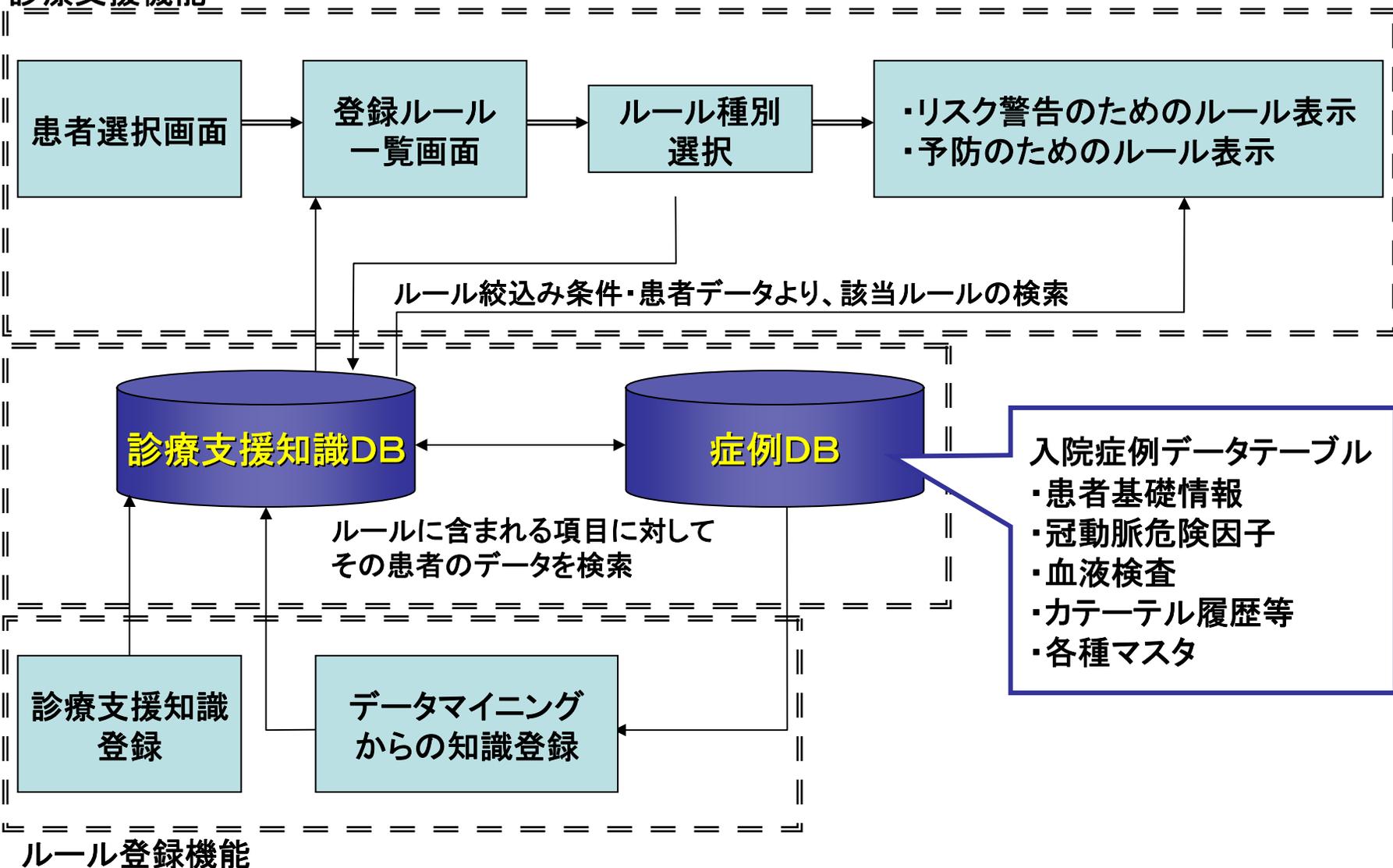
# 診療支援システム

---



# 診療支援システムの構成

## 診療支援機能



# 診断支援UIF

## 診断支援情報画面: 疾患

患者ID: 10005 入院日: 2003/6/30

### 患者データ

性別: M

CK1: XXX 病名: XX, XX 薬剤名: XXX, XXX

喫煙: XXX 糖尿病: XX 高血圧: XX 高脂血症: XX 虚血性心疾患家族歴: XX

### 疾病リスク

	リスク警告ルール	支持度	確信度	オッズ比
<input type="radio"/>				
<input type="radio"/>				

### 疾病予防

予防項目:

予防対象:

	予防ルール	支持度	確信度	オッズ比
<input type="radio"/>				
<input type="radio"/>				
<input type="radio"/>				



# 目次

1 背景

---

2 臨床遺伝子統合データベースシステム概要図

---

3 データ解析方法

---

4 データ解析システムの事例

---

5 東大CBIシステムの概要

---

6 今後の方向

---

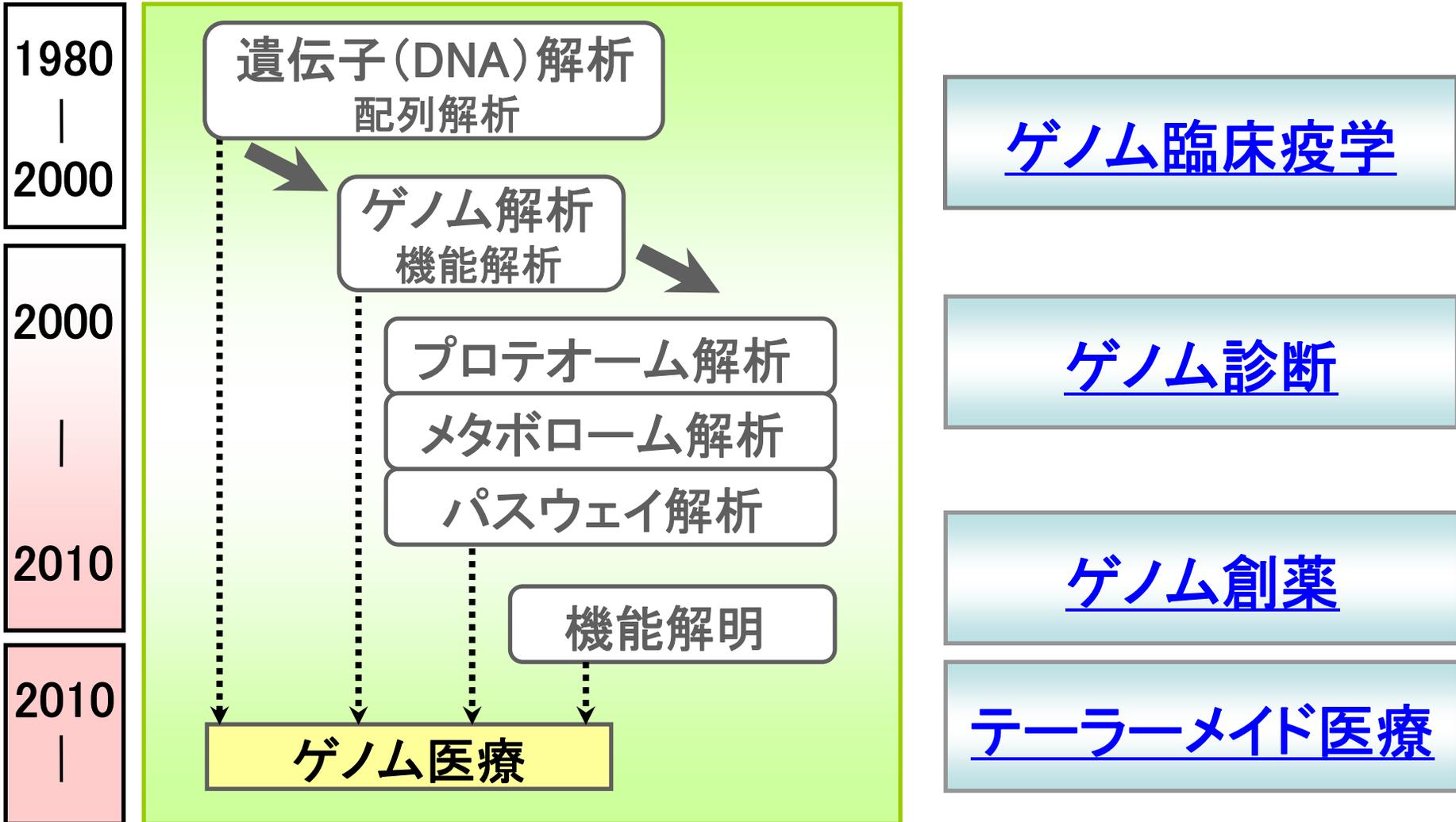


# バイオ関連の研究開発の歴史と今後

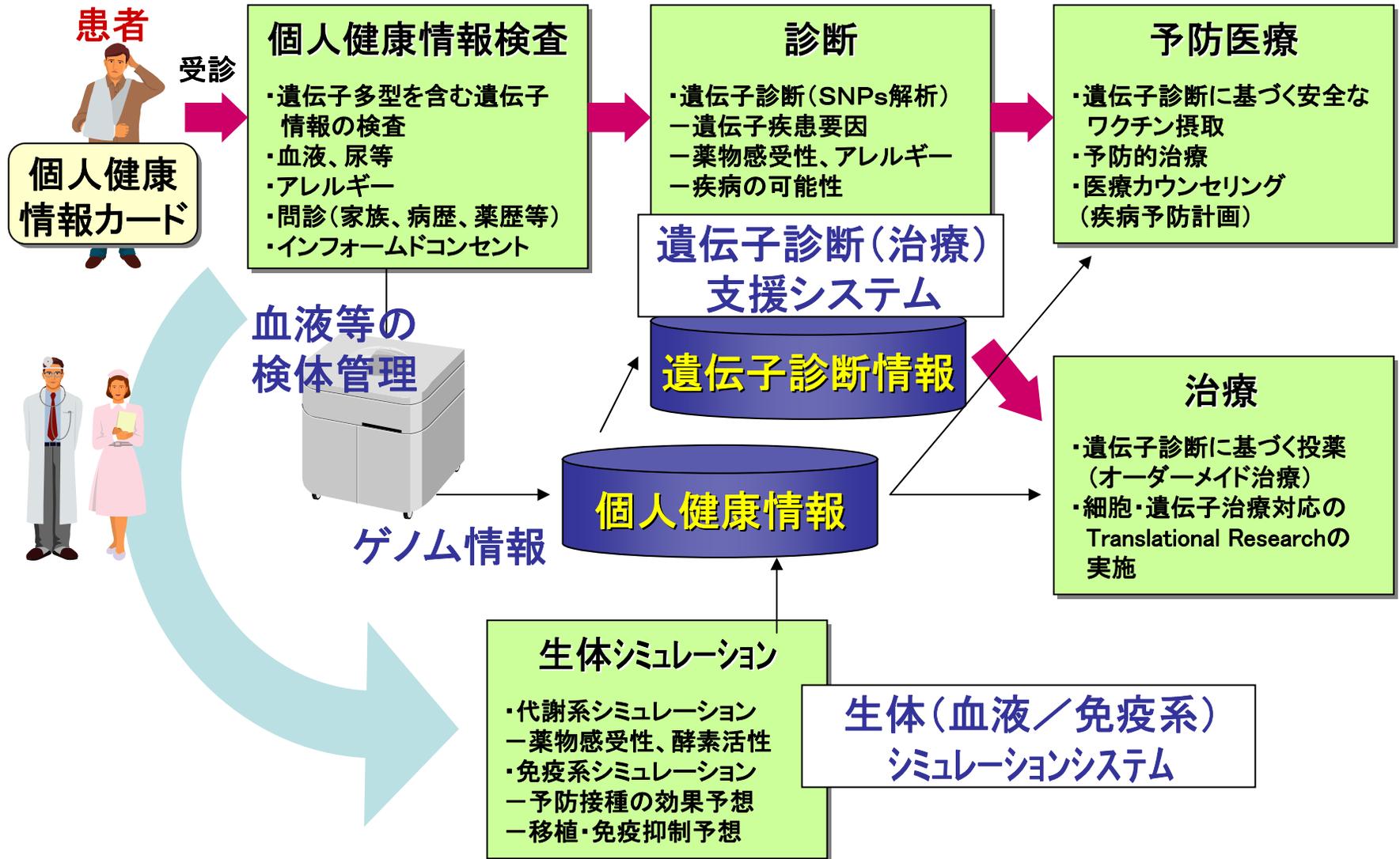
【年代】

【技術】

【臨床応用】



# ゲノム医学を応用した新たな医療情報システムイメージ



(6. ゲノムカルテに関する検討報告書: 東大医科研 先端医療研究センタ 清水哲男)



# 今後の方向

- 複数医療機関の連携による大規模症例DBの構築
- 症例DBを活用した診療に有用な遺伝子情報の探索
- 症例DBをもとに大規模臨床試験DBの構築
- データマイニング・パスウェイ解析等を用いた治療モデルの構築と検証



より医学的な内容については、  
3月の公開講座「バイオメディスン」  
を！



# 引用資料&参考文献

1. ヒトゲノム(2001, 榊佳之著;岩波新書)
2. 改訂 先端のゲノム医学を知る(2002, 中村祐輔著;羊土社)
3. データマイニング(1998, Pieter Adriaans 他著、山本英子他訳)
4. データマイニング(2001, 福田剛志他著)
5. ゲノム解析によるリウマチ性疾患の病因・病態解明へのアプローチ  
(2003, 土屋尚之, Jpn. J. Clin. Immun. 26(3))
6. ゲノムカルテに関する検討報告書  
(2003.3, 財団法人 医療情報システム開発センタ)
7. 医療安全に資する診療情報の体系化と先端情報処理技術の適用  
(2003, 渡部他 社会技術研究論文集)  
<http://www.ristex.jp/kenkyuukai/kenkyuukaiindex.html>

