

# 乳癌における遺伝子変異を FHIR で表現 する方法の検討

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 岡田 昌史

第43回医療情報学連合大会 2023.11.23

- 電子カルテ情報を用いた臨床研究における入力負担について
  - 手入力負担
  - 情報確認負担
- 解決方法
  - 電子カルテテンプレートによるデータ収集
  - 電子カルテのオーダー情報の取り込みによるデータ収集
- Cyber Oncology<sup>®</sup>による解決例
- Cyber Oncology<sup>®</sup>とFHIR
- 遺伝子情報のFHIR構造化の可能性検討結果

## • 臨床研究におけるデータ入力

- 日々行われている診療で蓄積された情報の一部を選んでデータとして入力する
- カルテはCRFのようにフォーマットが決まっていない
  
- まず、必要な情報がカルテのどこに記録されているかを探索する
- 入力項目定義に、発見された情報が合致するかを確認する
- カルテの情報に従ってEDCに入力する
- 定義と少し異なる情報が記載されていたり、判断に迷う誤字等があったら問い合わせする

## 臨床研究におけるデータ入力

- 日々行われている診療で蓄積された情報の一部を選んでデータとして入力する
- カルテはCRFのようにフォーマットが決まっていない

• まず、必要な情報がカルテのどこに記録されているかを探索する

• 入力項目定義に、発見された情報が合致するかを確認する

• カルテの情報に従ってEDCに入力する

• 定義と少し異なる情報が記載されていたり、判断に迷う誤字等があったら問い合わせする

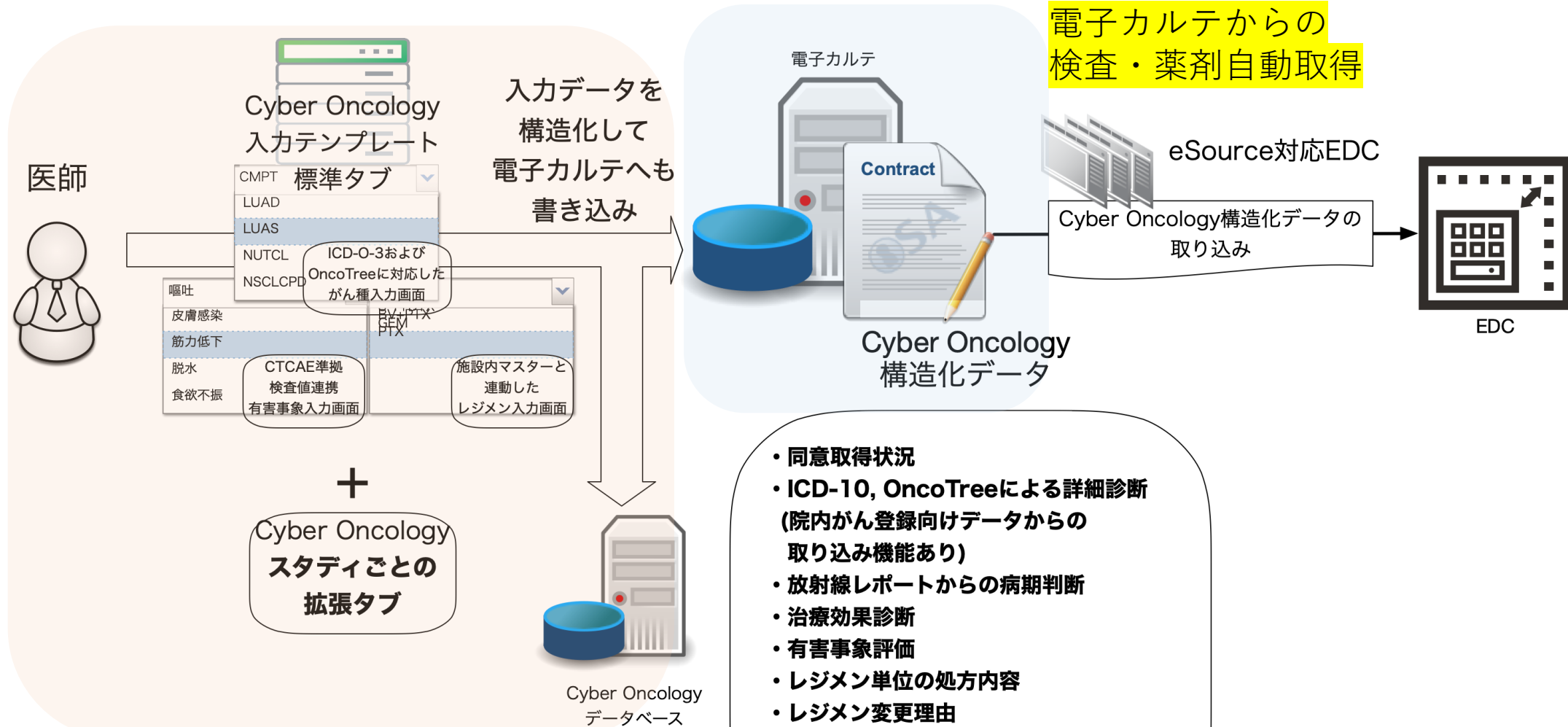
• フリーテキストの場合、書き方が医師によって異なる  
• 手術と病理レポートの対応関係などを追う必要がある

• 多数の読影記録の中から、プロトコルに則った評価日に撮像された記録を探し出す必要がある  
• 投薬歴から、収集対象薬剤のみを選んで記録する必要がある

• 手動転記なのでまれに転記ミスがある  
• EDC上で連続している項目でもカルテでは多数の画面を往復しなければならない場合が多々ある

• カルテ記載者とデータ入力者の知識背景の違いや患者の状況に関する認識の差異で、問い合わせが必要になるケースは多い

- ㊦ フリーテキストの場合、書き方が医師によって異なる
- ㊦ 手術と病理レポートの対応関係などを追う必要がある
- ㊦ 多数の読影記録の中から、プロトコルに則った評価日に撮像された記録を探し出す必要がある
- ㊦ カルテ記載者とデータ入力者の知識背景の違いや患者の状況に関する認識の差異で、問い合わせが必要になるケースは多い
- ㊦ EDC上で連続している項目でもカルテでは多数の画面を往復しなければならない場合が多々ある
- 医師がカルテを記載する段階で、決まったフォーマットの「**テンプレート**」に、診療に寄与した情報のみを**構造化して**記載いただく
- ㊦ 投薬歴から、収集対象薬剤のみを選んで記録する必要がある
- ㊦ 手動転記なのでまれに転記ミスがある
- **電子カルテ内のオーダー情報から処方・注射記録、検査値などを自動取得して自動転記**する

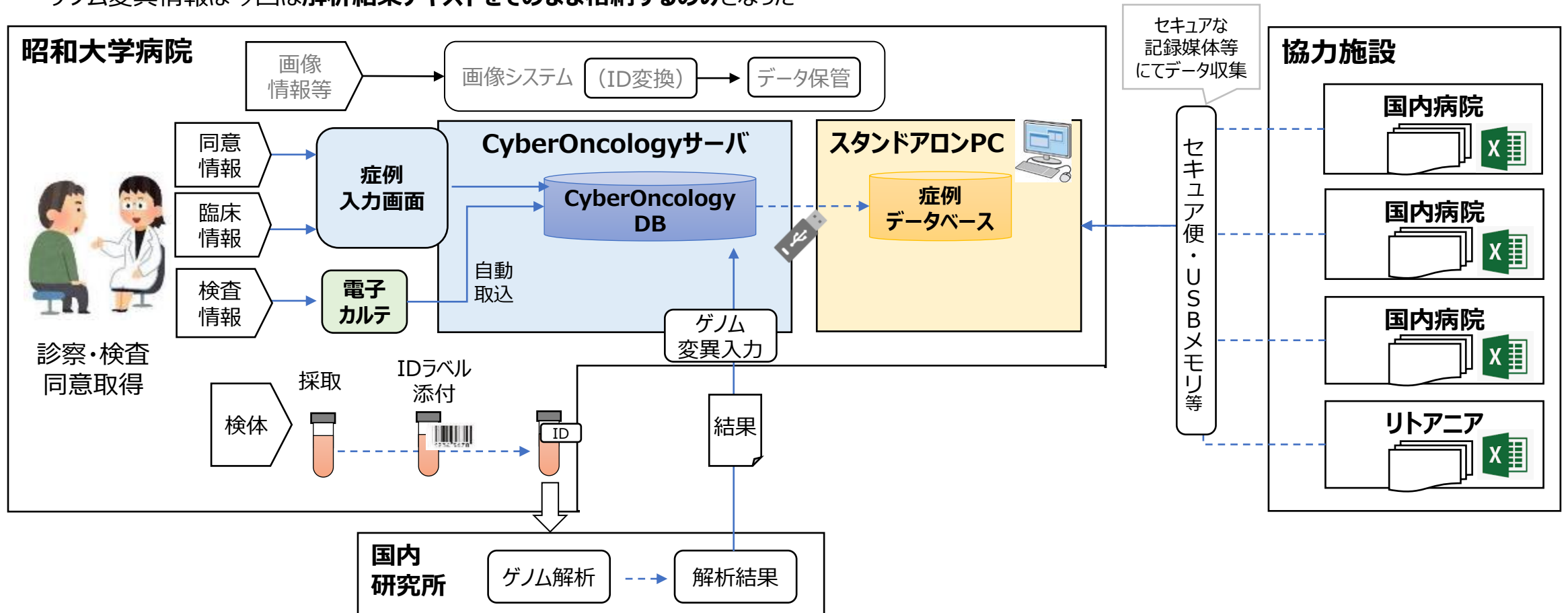


医師がテンプレートを使用して、  
構造化してカルテを入力

- 同意取得状況
- ICD-10, OncoTreeによる詳細診断  
(院内がん登録向けデータからの  
取り込み機能あり)
- 放射線レポートからの病期判断
- 治療効果診断
- 有害事象評価
- レジメン単位の処方内容
- レジメン変更理由
- バイオマーカー(免疫染色, シーケンサ)
- 臨床検査結果(カルテから自動取り込み)
- 処方/記録(カルテから自動取り込み)

# 乳がん遺伝子研究の概要

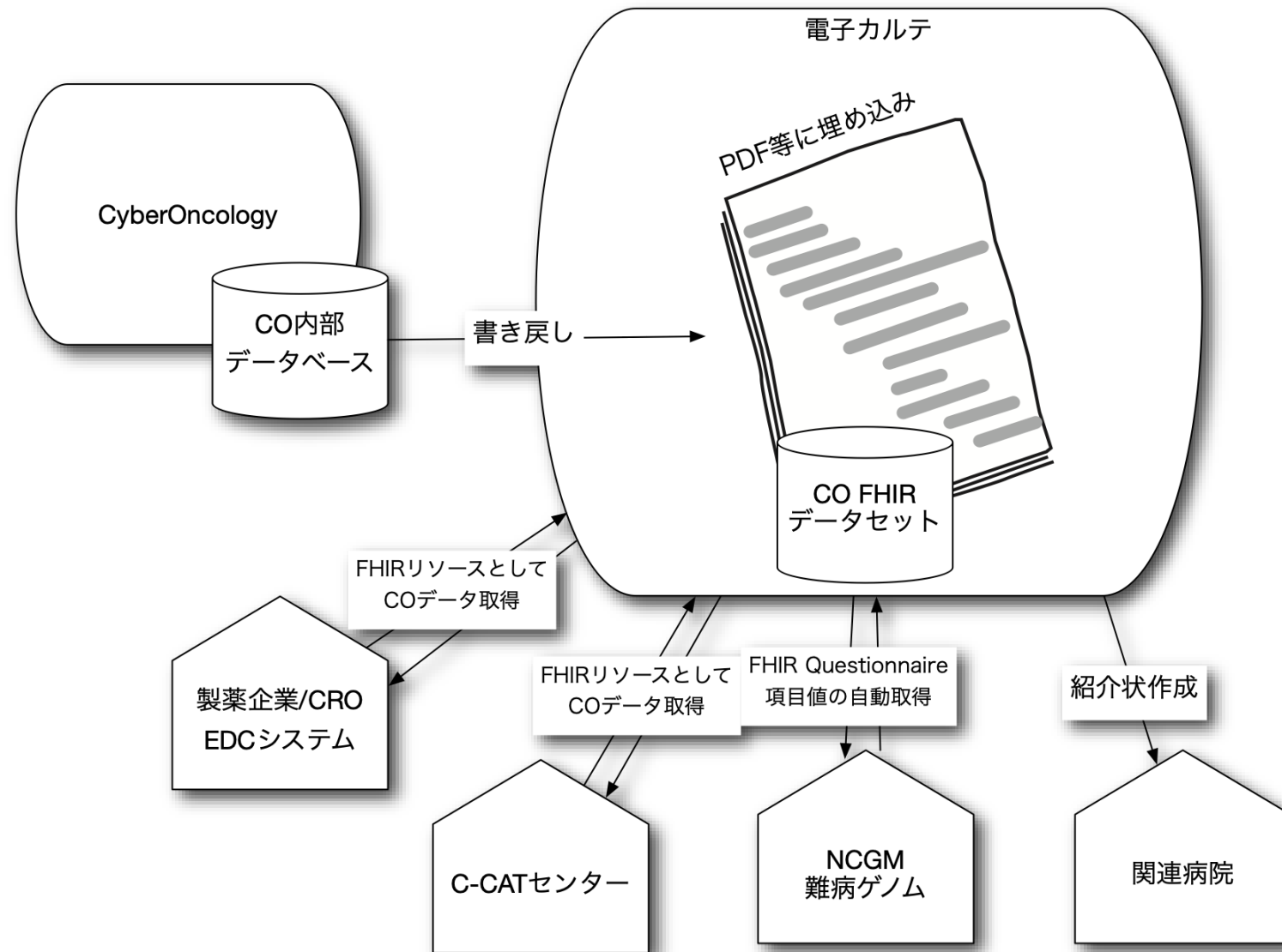
- 昭和大病院様が進める乳がん遺伝子研究において、CyberOncologyをご利用いただいた
  - 昭和大病院…乳がん遺伝子研究専用の入力画面（CyberOncology BGSタブ）に対象のデータを入力
  - 協力施設…CyberOncology BGSタブと同じ項目を入力可能なExcel様式に対象のデータを入力
- 昭和大学病院および協力施設が入力したデータをスタンドアロンPCに構築した症例データベースに蓄積
- ゲノム変異情報は今回は解析結果テキストをそのまま格納するのみとなった



- 現在の制約
  - 電子カルテからのデータ取得は主にSS-MIX2と院内DWH
  - **Cyber Oncologyに入力された項目は独自データベースに保存**
  - **画面追加は独自開発**
- 今後の方向性
  - 電子カルテ側のFHIRインターフェースから情報取得
    - 電子カルテ側の対応が軽減・取得可能項目増加
  - **Cyber Oncologyに入力されたデータもFHIRで出力**
    - **入力した情報の再利用が容易に**
  - FHIR Questionnaire (JASPEHR) 対応
    - 臨床研究のCRFをユーザが定義可能に



# FHIR+Cyber Oncology<sup>®</sup> のイメージ



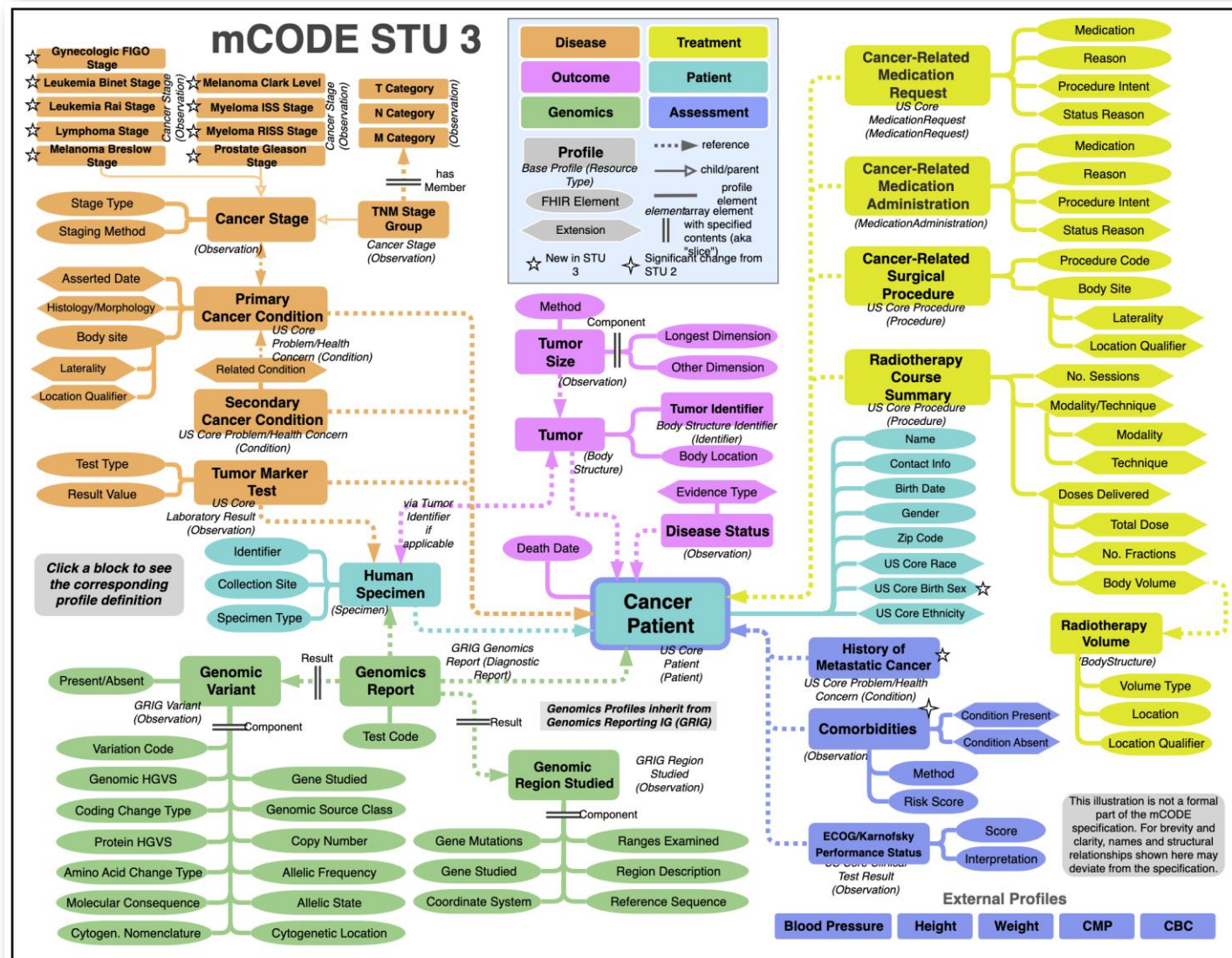
- 昨年の連合大会ワークショップ「多施設臨床研究を加速する診療録共通基盤の進展 —FHIR Questionnaireによる診療テンプレートの定義とJASPEHR—」にて「Cyber R®システムと FHIR リソースとのマッピング — テンプレートへの自動入力実現のために」として発表
- Cyber Oncology®バージョン4.0.2で採用されている癌治療に関する質問票の入力項目(合計264項目)のうち、フラグなどシステム内部で使われる項目24, 電子カルテからの自動取得項目28, C-CAT関連項目30を除く 182項目のうち、125項目(68.7%)について、FHIRリソースとの対応付けが可能であった。

- Cyber Oncology<sup>®</sup>の標準項目にあるバイオマーカー項目は主にC-CAT対応の際に追加されたものであり、免疫染色結果を有無だけで入力する項目が中心なので、研究用途では不十分な場合もある
- 今回の日・リトアニア研究のように項目追加をしても、FHIR対応が維持できるかどうか不明確であったため、今回検証した

CyberOncologyタブ	項目数	マッピング可能項目数 (%)
標準タブ バイオマーカー	27	25 (93%)
標準タブ 遺伝子パネル検査	8	6 (75%)
乳癌タブ 遺伝子変異情報	81	52 (64%)

# mCODE

- minimal Common Oncology Data Elements
- American Society of Clinical Oncologyによって策定された、がんの研究に最低限必要とされるデータセットの定義
- 30程度のプロファイルを含むImplementation Guideとして作成されている
- Cyber OncologyのFHIR出力時に採用することを検討中



# マッピングができなかった例

- 標準タブ バイオマーカー

CyberOncology

戻る 00000090 テスト 90 男 1978/02/02 43才5ヶ月  アクティブエピソード  削除 変更

ホパテスト

がん種 患者基本情報 治療歴 有害事象 **バイオマーカー** 検体情報 カルテデータ 臨床試験 転帰 同意

免疫染色・コンパニオン診断 等

EGFR  陰性  陽性  判定不能  不明or未検査

EGFR-TKI耐性後EGFR-T790M  陰性  陽性  判定不能  不明or未検査

TKI耐性獲得後のT790M変異だけを格納する: 測定タイミングが項目名に含まれる

PD-L1 (IHC)  陰性  陽性  判定不能  不明or未検査

PD-L1 (IHC) -検査方法  Nivolumab/Dako28-8 (BMS/小野)  Pembrolizumab/Dako22C3 (Merck)  その他  不明

陽性率(%)

IHC 陽性率 (Tumor Proportion Score / Combined Positive Score) はLOINCに見つからない

- 標準タブ 遺伝子パネル検査

(C-CATから返される解析結果ファイルを読み込む機能)

入力項目/選択肢 (ファイルから読み込み)	
TYPE	←HGVS表現の一部の情報なので導出可能
遺伝子名	
変異情報	
アレル頻度	
ToMMoアレル頻度	←ToMMoに限定しているので日本独自
サイトバンド	
コピー数変化値	
遺伝子座標	

- 乳癌タブ 遺伝子変異情報

検査機関による表記をそのまま記録

CDKN2A

なし あり 不明・未入力

病的バリエーション

HGVS表記 (塩基) (アミノ酸)

← FHIR mCODEで採用されているHGVS表記

CHEK2

なし あり 不明・未入力

病的バリエーション

HGVS表記 (塩基) (アミノ酸)

EOPCAM ← EPCAMの誤字

なし あり 不明・未入力

病的バリエーション

HGVS表記 (塩基) (アミノ酸)

HOXB13

なし あり 不明・未入力

病的バリエーション

HGVS表記 (塩基) (アミノ酸)

MLH1

なし あり 不明・未入力

病的バリエーション

- SICORP日・リトアニア共同研究において使用されたCyber Oncology 乳癌遺伝子変異記録タブ、ならびにCyber Oncology標準タブのバイオマーカータブ、遺伝子パネル検査タブの検査項目を対象として、FHIR mCODE 実装ガイド STU3 へのマッピング可能性を検討した。
- 免疫組織化学法による検査結果の記載が中心である従来のCyber Oncologyのバイオマーカー項目についても、今回の研究で採用された遺伝子パネル検査の項目のどちらについても、ほぼすべての項目がFHIR mCODEに準拠した形式で記録が可能と考えられた。
- mCODEでの遺伝子変異の表現は、Genomics Region Studied Profileで定義される Observation.component:gene-studied リソースにHGNC Value set で定義される値で遺伝子名を記録し、Genomic Variant Profile で定義される Observation.component:coding-hgvs リソースに HGVS Nomenclature Value set を用いて変異内容を記録するとされている。Genomic Variant Profile では、**ひとつの遺伝子変異に対して、単に陽性/陰性のように表記される検査結果も、HGVSで詳細な塩基ごとの変異情報も、Observationリソースのcomponentとして表現できる。**例えば、ある変異をLOINC 69548-6: Genetic variant assessment のcomponentとして記録すれば**陽性/陰性/判定不能**という結果が表現でき、同じ変異をLOINC 81290-9: Genomic DNA change (gHGVS) として記録すればHGVS記法により**1塩基の変化**まで記録することができる。この特徴により、たとえば免疫組織化学染色法による結果、FISH法による結果、RT-PCRによる結果、あるいは次世代シーケンサによる遺伝子パネル検査の結果までを柔軟に記載することが可能となっており、免疫染色により検査されてきたタンパク質レベルでの変異情報と、遺伝子パネル検査の結果のどちらに対してもよくマッピングができたものと考えられる。



# FHIRサンプルより

```
<Observation xmlns="http://hl7.org/fhir">  
  <id value="genomic-variant-jenny-m"/>
```

...(中略)

```
<method> LA26398-0: Sequencing
```

```
  <coding>  
    <system value="http://loinc.org"/>  
    <code value="LA26398-0"/>  
    <display value="Sequencing"/>  
  </coding>
```

```
</method>  
<component> 48018-6: Gene studied [ID]
```

```
  <code>  
    <coding>  
      <system value="http://loinc.org"/>  
      <code value="48018-6"/>  
    </coding>  
  </code>
```

```
<valueCodeableConcept>  
  <coding>  
    <system value="http://www.genenames.org"/>  
    <code value="HGNC:26144"/>  
    <display value="PALB2"/>  
  </coding>  
</valueCodeableConcept>  
</component>
```

HGNC:26144: PALB2(partner and localizer of BRCA2)

```
<component> 81252-9:Discrete genetic variant
```

```
  <code>  
    <coding>  
      <system value="http://loinc.org"/>  
      <code value="81252-9"/>  
    </coding>  
  </code>  
<valueCodeableConcept>  
  <coding>  
    <system value="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar"/>  
    <code value="128144"/>  
    <display value="NM_024675.3(PALB2):c.3549C>A (p.Tyr1183Ter)"/>  
  </coding>  
</valueCodeableConcept>  
</component>
```

Clinvar Variation ID 128144: single nucleotide variant

```
  <coding>  
    <system value="http://loinc.org"/>  
    <code value="81290-9"/>  
  </coding>  
</code>  
<valueCodeableConcept> 81290-9: Genomic DNA change (gHGVS)  
  <coding>  
    <system value="http://varnomen.hgvs.org"/>  
    <code value="NC_000016.10:g.23603471G>T"/>  
  </coding>  
</valueCodeableConcept>  
</component>
```

```
<component>  
  NC_000016.10: Homo sapiens chromosome 16, GRCh38.p14  
  g: genomic reference sequence used  
  23603471G>T: Nucleotide Position 23603471 is substituted from G to  
  T
```

- システム開発の初期の段階から遺伝子名称の誤記が発生していたにもかかわらず、リリース時まで誤記が残存していた点については、大変申し訳ございませんでした。
- 遺伝子名称は非常に専門的な情報であるため、開発チームの知識では誤記に気付くことが難しかったという体制の問題が考えられた。仮に当初から遺伝子をHGNCのコードで管理していれば防ぐことができた問題と思われ、特にユーザーと開発側の専門領域に大きな隔たりがある医療情報システム開発においては、標準化が専門知識のギャップによるエラーを予防するために役立つ可能性が示唆された

- 電子カルテ情報を用いた臨床研究では、ロジカルチェックの導入やオンラインCRFなどによりデータ収集の効率は上がったが、データの探索の負担や転記の負担が残った
- Cyber Oncology<sup>®</sup> は、電子カルテの入力テンプレートとして、カルテに記載される情報を記載と同時に取り込むことで探索の負担を軽減し、電子カルテ上のオーダー情報を取り込むことで、転記の負担を軽減する
- 一度入力された貴重な情報の再利用のためにFHIR対応を進めており、今回の検討で次世代シーケンサによる遺伝子変異情報についても従来の免疫染色結果と同様にFHIR mCODEでの出力がほぼ可能であることが明らかとなった

# 入力された診療情報を多目的に活用へ

