

研究協力をお願い

昭和大学横浜市北部病院では、下記の臨床研究を行います。研究目的や研究方法は以下の通りです。この掲示などによるお知らせの後、臨床情報の研究使用を許可しない旨のご連絡がない場合においては、ご同意をいただいたものとして実施されます。皆様方におかれましては研究の趣旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

この研究への参加を希望されない場合、また、研究に関するご質問は問い合わせ先へ電話等にてご連絡ください。

AMED：8K等高精細映像データ利活用研究事業「腫瘍のサイズ推定システムの構築」

1. 研究の対象

2015年4月～2018年10月に昭和大学横浜市北部病院で大腸内視鏡検査を受けられた方

2. 研究目的・方法

1. 目的

本研究の目的は通常内視鏡下の大腸腫瘍の観察時にリアルタイムに腫瘍径（サイズ）を、高い精度で推定可能な医用人工知能（AI）システムを構築することである。本研究ではAIと内視鏡初学者との比較診断テストを実施する。

主要評価項目

大腸腫瘍のサイズカテゴリーの2択（9mm以下、10mm以上）における予測精度（正診率）

副次評価項目

大腸腫瘍のサイズカテゴリーの3択（5mm以下、6-9mm、10mm以上）における予測精度（正診率）

2. 背景

世界的な主要がん死因である大腸がん（がん種別死因3位、77万人/年）は、内視鏡による適切な検査・治療を行うことで根絶可能である。米国 National Polyp Study の長期コホート研究の結果、前がん病変である腫瘍性ポリープを内視鏡で全摘除し、その後、サーベイランスを継続することにより、大腸がん死亡が53%減少した（Zauber AG, et al. *N Engl J Med* 2012）。

大腸ポリープのなかで特に重要なのは腺腫であり、10 mm 以上の腺腫は進行腺腫(advanced adenoma)のひとつと分類される。Baseline colonoscopyにおける進行腺腫の存在はサーベイランス内視鏡時に発見される前癌病変(advanced neoplasia)の主要なリスクである（Lieberman DA, et al. *Gastroenterology* 2007）。初回、大腸内視鏡検査後の15年の長期コホート研究において、初回に進行腺腫を有する群は、有さない群の2.7倍大腸癌罹患率が上昇し、2.6倍大腸癌死亡率が上昇した（Glick B, et al. *JAMA* 2018）。

一方、適切なサーベイランスにより初回大腸内視鏡で進行腺腫を有する群では大腸癌死亡を約 1/4 に抑制できる (Cottet V, et al. *Gut* 2011) ので、サーベイランスの効果が最も発揮される対象といえる。そのため、US multi-society task force (Lieberman DA, et al. *Gastroenterology* 2012) および ESGE (Hassan G, et al. *Endoscopy* 2013) の大腸ポリープ摘除後のサーベイランス・ガイドラインにおいて進行腺腫は高リスク群と位置付けられており、3年後のサーベイランスが推奨される。これは 9 mm 以下の腺腫が 2 個以下の低リスク群の 5-10 年よりも短い設定である。以上より、大腸ポリープの大きさを正確に計測することは、その後のサーベイランスの方針決定において重要な意義がある。

近年、大腸ポリープの新たな摘除方法としてスネアを用いた非通電切除法である Cold snare polypectomy (CSP) について、簡便で安全性が高く (Repici A, et al. *Endoscopy* 2012)、組織学的な完全切除割合も通電法と同等 (Kawamura T, et al. *Gut* 2017) であることが報告され、本邦でも急速に普及しつつある。CSP の適応は腫瘍径 9 mm 以下と考えられており、10 mm 以上では Endoscopic mucosal resection (EMR) および Hot snare polypectomy (HSP) などの通電切除法が推奨される (Ferlitsch M, et al. *Endoscopy* 2017)。以上より、腫瘍径の正確な計測は治療法選択の観点からも重要である。

過去の大腸ポリープを扱った臨床研究においても腫瘍径は病変のカテゴリーを区分する重要な要素ではあるが、正確に客観的に計測された結果に基づいている保証はない。特に大規模な研究においては方法の欄に腫瘍径の計測方法が記載されていることは皆無である。内視鏡医の目測によるサイズ推定は性別、占居部位、ポリープの種類や形態などに影響を受け、誤差が大きい。腫瘍径のカテゴリーや病理結果別のデータで検討した結果、40-60%であった (Anderson BW, et al. *Gastrointest Endosc* 2016)。また、“Terminal digit preference” という 5, 10, 15 など区切りのいい数値を付けやすい傾向も指摘されている (Plumb AA, et al. *Endoscopy* 2016)。切除後の検体や病理標本の計測では貼り付け方法や固定に伴う収縮の影響が生じ、生体内での腫瘍径とは誤差を生じる可能性が高い。そこで、現状での腫瘍径測定 Gold standard は内視鏡下に大きさの分かるデバイスと比較する方法である (Hassan G, et al. *Endoscopy* 2016)。しかしながら実際の実臨床における内視鏡検査の中で、腫瘍径の測定のためだけにメジャーデバイスを挿入することは効率的ではない。そこで、本研究プロジェクトにおいて AI を用いて大腸ポリープのサイズ推定を行うシステムの開発を立案した。

本研究グループは現在までに、医療ニーズと情報学シーズの融合法を熟知した名古屋大学大学院情報科学研究科 森健策研究室との共同研究において、腫瘍性ポリープを 90%超の精度で診断する医用 AI を完成 (Misawa M, Kudo SE, et al. *Gastroenterology* 2016) させ、H30 年度の薬機法申請を目指し研究を進めている。(=AMED 採択課題「大腸がん抑制を可能とする、人工知能にもとづく内視鏡診断支援ソフトウェア[工藤進英 H28-H30]」)。また、AI を用いたポリープの自動検出においても有望な成果を得ている (Misawa M, Kudo SE, et al. *Gastroenterology* 2018)。

今回、国立研究開発機構 日本医療研究開発機構 (AMED) の 8K 等高精細映像データ利活用研究事業による研究支援を受け、「大腸ポリープのサイズ推定」を可能とするソフトウェアを、研究開発することとした。

3. 研究デザイン

本研究は後ろ向き研究である。具体的には 2015 年 4 月～2018 年 10 月までに集積された内視鏡画像を、後方視的に集積することにより、ソフトウェアを構築し、学習に使われていないテスト用画像を用いて、このソフトウェアを評価するものである。学習用画像の収集は、昭和大学横浜市北部病院および静岡県

立静岡がんセンターで行い、医用AIソフトウェアの構築は、名古屋大学およびサイバネット株式会社で行われる。また、比較診断テストは昭和大学横浜市北部病院および静岡県立静岡がんセンターの内視鏡画像を用いてテスト問題を作成し、画像収集を担当しない東京医科歯科大学およびがん研究会有明病院の医師（初学者4名、熟練医2名）が診断テストを受験する。なお、内視鏡初学者の定義は大腸内視鏡経験500例未満、熟練医師（初学者4名、熟練医2名）医の定義は大腸内視鏡経験3,000例以上とした。比較診断テストの解析を含めた研究期間終了は2022年12月31日とした。

3.1. 評価項目の設定根拠

本試験の主要評価項目は、大腸腫瘍のサイズカテゴリーの2択（9 mm 以下 vs 10 mm 以上）における予測精度（正診率）85%を目標とした。メジャーを用いない内視鏡医の目測によるサイズ推定が既報では最大限見積もって60%程度であることを考えれば十分な精度と考えられる。また、より実用性の高い大腸腫瘍のサイズカテゴリーの3択（5mm 以下、6-9mm、10mm 以上）における予測精度（正診率）を副次評価項目とした。こちらについてはプレリミナリーな検討であり目標精度は設定しない。

3.2. サンプルサイズ設定根拠

主要評価項目の達成には動画による病変サンプル数が1,000例程度は必要と考える。理由は先行研究では静止画を用いて10,000枚程度で良好な診断精度を達成できたが、本研究においては動画を用いるために学習用、テスト用合わせて1,000例で十分と判断した。ただし、静岡がんセンターの大腸腫瘍データベースから全体における病変サイズの分布は1-4 mm: 63%、5-9mm: 29%、10-20 mm: 8%であった。そのため、学習用画像としては10 mm 以上の病変が不足する可能性が高い。したがって学習精度を向上させるために10 mm 以上の病変の割合が20%を超えるように収集することとした。

H31には人工知能と医師の比較診断テストを実施する。診断テストは人工知能の診断と同一問題を医師（初学者4名、熟練医2名）に回答させ比較するデザインで計画する予定だが、現時点で人工知能の診断能力が不明なために詳細なサンプルサイズ確定は困難であり、アルゴリズム開発が進展した状況において、プロトコル改訂を行い、サンプルサイズ設定を明記する。

3.3. 学習用画像、および評価問題用画像の集積について

学習用画像と評価テスト用画像の確保のため、H30年度は昭和大学横浜市北部病院および静岡県立静岡がんセンターで2015年4月～2018年10月までに撮影された大腸ポリープ1,000例の動画を用いる。

【アルゴリズム開発および目標とする精度】

診断アルゴリズムは、名古屋大学にてConvolutional Neural Network(CNN)等のディープラーニングに基づいて構築、精度評価される。サイバネット社はユーザーインターフェイス開発を行う。H30年度に大腸腫瘍のサイズカテゴリー（9 mm 以下 vs 10 mm 以上）の予測精度（正診率）85%の達成を目標とした。

3.4. 集積した学習用画像、および評価問題用画像の付加情報および匿名化の方法・安全管理

1) 画像以外の診療情報の範囲：動画ファイルに付加される情報は使用スコップ機種名、アノテーション

情報として腫瘍サイズ、肉眼型、デバイスの有無。

2) 匿名化の手順：

学習用内視鏡動画の患者 ID、氏名、性別、年齢、検査日時などの情報は録画時に削除可能。

3) 各研究施設提供の際の記録の作成・保存の指針：

学習用画像集積期間終了後に、主任研究施設医師が回収する。その際、画像データの供与にあたっては、暗号施錠機能を備えたポータブルハードディスクドライブへ記録の後、研究事務局担当者へ直接手渡しするものとする。最終的には研究事務局を介して名古屋大学へデータ供与するものとする。研究期間終了後に学習画像は削除する。

4) 安全管理措置：

画像データと患者の個人情報の対応表は作成しない。個人情報には動画ファイルから復元不可能であり安全管理上の問題にならない。

3.5. 本研究の参加に伴って予想される利益と不利益

本研究は後ろ向き研究なので、患者への直接的な利益・不利益はない。

3.6. 本研究の意義

本臨床研究の意義は、通常内視鏡使用下に診断支援ソフトウェアを利用したときに、ポリープのサイズを自動診断することにより、適切な診断と治療法選択の補助となることが期待できる点にある。

4. 本臨床研究で用いる規準定義

4.1. 解剖学的事項

下記の大腸癌取扱い規約第9版の定義を用いる。

4.2. 大腸の定義

大腸とは、結腸および直腸からなる。

4.3. 肉眼型

0型：表在型

I：隆起型

Ip：有茎型

Isp：亜有茎型

Is：無茎型

II：表面型

IIa：表面隆起型

IIb：表面平坦型

IIc：表面陥凹型

注：肉眼型は内視鏡所見を優先とし、組織発生や腫瘍、非腫瘍の違いを考慮せず、病変の形を全体像として捉える。サイズについては腫瘍成分の有無にかかわらず、病変全体の長径とする。

5. 使用内視鏡システム

プロセッサ：オリンパス社製

EVIS LUCERA ELITE（認証番号：224ABBZX00117000）

内視鏡スコープ：オリンパス社製

CF-HQ290ZI

画像記録装置等

IMH-10（オリンパス社製）

HV0-1000MD（ソニー社製）

6. 研究の流れ

本研究は①機械学習用の画像収集とソフトウェアの作成②AI と内視鏡初学者の比較診断テスト（Validation test）から構成される。

①機械学習用の画像収集

H30年度は昭和大学横浜市北部病院および静岡県立静岡がんセンターで2015年4月～2018年10月までに治療された大腸ポリープ（原則、腺腫性ポリープ、早期癌を対象として白色光で病変の範囲の認識が困難な病変は除外する）の動画1,000病変分を撮影し、アノテーション情報を付与した教師学習用動画ファイルを集積する。自動診断の精度を向上させるために使用機器、動画撮影装置、撮影条件等が同一のものを選択する。また、同一ファイル内にサイズ測定用デバイスを病変にあてた画像が含まれたものを選択する（図）。それにより、内視鏡報告書を参照しなくてもサイズの推定値のゴールドスタンダードを確定可能とする。動画の中でポリープが撮影されていない画像や腸管内容物や蠕動の影響で観察条件が不良な画像を除外することおよび腫瘍サイズの教師データ提供目的でアノテーション作業を行う。

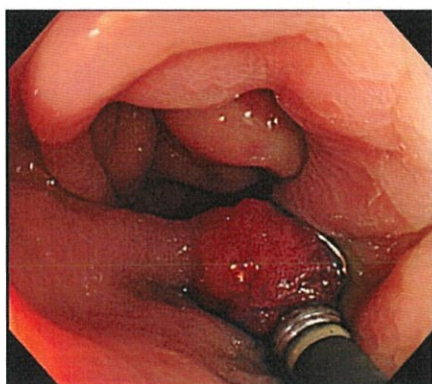


図. サイズ測定用デバイスをあてた画像

動画撮影条件：

- 1) 使用内視鏡 CF-HQ290ZI の白色光非拡大観察のみ
- 2) 画像サイズは Large 2 に限定
- 3) 動画記録装置 IMH-10 最高画質モード、HV0-1000MD 最高画質モード
- 4) サイズ測定用デバイスはスネアシース、局注針、NT チューブ等が適当である。サイズの正答はデバイスサイズと比較し、小数点以下切り捨ての整数で記載する。ただし、15 mm 以上の場合には「15 mm 以上」の記載で統一する。

5) 白色光非拡大、ポリープ全景の観察、デバイスなし、撮影条件良好なフレームのみを学習に用いるようアノテーション作業を行う。アノテーション作業のために臨時の研究補助員を雇用する予定である。

機械学習用から除外する動画ファイル

- ・非上皮性病変（カルチノイド腫瘍、悪性リンパ腫など）
- ・同一視野に複数の病変が存在する場合
- ・色素が粘膜に付着している場合
- ・残便等の腸管内の内容物のために観察条件が不良の場合
- ・ひだをまたいだ病変など全景の観察が困難な病変

②完成したソフトウェアでの精度評価

①で収集した1,000例の内視鏡画像を時系列に基づき、前半90%と後半10%に分割し前半90%で機械学習を行い内視鏡画像からサイズを予測するソフトウェアを構築し、その精度を後半10%で構成される画像をテスト画像として評価を行う。

診療情報の利用に伴う同意取得の方法：院内掲示又はホームページによるオプトアウトを行う。研究概要（研究目的・調査内容等）を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否機会を与える。

研究期間：2019年2月（予定）～2022年12月31日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

大腸内視鏡の動画画像・内視鏡レポート・病理レポートから、個人を識別できる情報（性別・年齢・氏名・ID・検査日等）を完全に削除した情報。

4. 外部への試料・情報の提供

個人情報の保護のため、診療情報は個人情報管理責任者が連結不可能匿名化します。すなわち、診療情報から個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）を完全削除し匿名化したのち、名古屋大学（およびソフトウェア構築目的にサイバネット株式会社）にデータが渡されます。その際、画像データの供与にあたっては、暗号施錠機能を備えたポータブルハードディスクドライブへ記録の後、研究事務局・研究分担者を介してデータ供与するものとします。画像データと患者の個人情報の対応表は作成しませんので、個人情報は動画ファイルから復元不可能であり安全管理上の問題にはなりません。

なお、本研究で取得された内視鏡画像に基づき開発されるアルゴリズムは、ソフトウェアとして企業により商用販売される可能性があります（2019年2月時点では、サイバネットシステム社が製造の可能性があります）。この際、内視鏡画像が個人情報と判断された場合は、次世代医療基盤法に基づく匿名化処理がされ、匿名加工医療情報として扱われるため、個人情報が外部に漏出することはありません。これに伴い、この研究から特許権、また、それを基として経済的利益が生じる可能性があります。その権利は研究を実施する研究機関や研究者に属し、本研究の研究対象者がこの権利を持つことはできません。また、成果公表の目的で、匿名化され個人を識別できない状態にした内視鏡動画画像が学術集会・市民公開講座・教科書・論文・医学生教育講義・医師教育セミナー・インターネット・テレビ等で公開される場合がございます。

個人情報管理責任者の責任のもと、診療情報と解析結果は各施設内の外部から切り離されたコンピュータ一内に保存されます。また、本研究終了時には、原則として研究の中止または終了後少なくとも5年間、あるいは研究結果発表後3年が経過した日までの間のどちらか遅い期日まで保存します。

5. 研究組織

研究責任者

昭和大学横浜市北部病院消化器センター 工藤 進英

分担研究者

名古屋大学大学院 情報科学研究科	森 健策
昭和大学横浜市北部病院 消化器センター	森 悠一
静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科	堀田 欣一
東京医科歯科大学 光学医療診療部	大塚 和朗
がん研究会有明病院 下部消化管内科	斎藤 彰一
サイバネットシステム株式会社	華原 革夫

個人情報管理責任者

昭和大学横浜市北部病院消化器センター 三澤 将史

* 利益相反について

本研究は公的研究費である国立研究開発法人日本医療開発機構（AMED）の8K 等高精細映像データ活用研究事業の支援によって実施されます。研究代表者は施設の倫理委員会及び利益相反委員会での承認を取得しております。また企業からは昭和大学横浜市北部病院及び所属する個人には本研究に関連する資金源の提供は行われず、かつ結果の取り扱いについても関与がございません。従って、本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反（conflict of interest）は、特定の企業との間にはありません。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭及び個人の間接的な関係を含むものです。

また共同研究施設における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設で行うものとしております。

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象といたしませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

所属：昭和大学横浜市北部病院消化器センター 氏名：森 悠一
住所：神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1 電話番号：045-949-7401

研究責任者：

所属：昭和大学横浜市北部病院消化器センター 氏名：工藤 進英
住所：神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1 電話番号：045-949-7000

研究代表者：

所属：昭和大学横浜市北部病院消化器センター 氏名：工藤 進英
住所：神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1 電話番号：045-949-7000