

研究協力のお願

昭和大学横浜市北部病院では、下記の臨床研究（学術研究）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。

研究課題名：

AMED：8K 等高精細映像データ利活用研究事業「EndoBRAIN-00 性能評価試験」

1. 研究の対象および研究対象期間

2018年10月～2019年1月までの期間に昭和大学横浜市北部病院において大腸内視鏡検査を実施された方

2. 研究目的・方法

A) 研究の背景

世界的な主要がん死因である大腸がん（本邦では2015年度罹患数13万人/年で、全がん種中1位）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。すなわち、前がん病変である腫瘍性ポリープを内視鏡で全摘除すれば、大腸がんは抑制可能であり（Winawer, et al. N Engl J Med 1993）、たとえば早期がんが見つかったとしても、適切な治療を行えば再発率は5%未満に抑えられる（Ikematsu, et al. Gastroenterology 2013）。そのため、各内視鏡医の腫瘍性ポリープの検出率（Adenoma detection rate:ADR）や、非腫瘍性ポリープも含めたポリープ検出率（polyp detection rate:PDR）が大腸内視鏡検査の質を表す指標として注目されている（Corley DA, et al. N Engl J Med 2014., Francis DL, et al. Gastrointest Endosc 2011）。

しかし実臨床では、ヒューマンエラーにより高品質な診療が提供できていない。例えば、病変の検出率に目を向けるとポリープ（腫瘍性・非腫瘍性の両方）の21-40%が見落とされている（van Rijn JC, et al. Am J Gastroenterol 2006, Gralnek, et al. Lancet Oncol 2014）という報告がある。

この問題に対し、われわれは最新の「人工知能」を内視鏡に融合させることで解決するという着想の下、ディープラーニング（機械学習の手法の一つ）を用いた大腸ポリープ検出支援プログラム（以下、本プログラム）を2016年から構築し（Misawa M, et al. Gastroenterology 2018）、評価を行ってきた。

B) 研究の目的

大腸ポリープ検出支援ソフトプログラム（EB-00）の検出性能を評価する。目標とする有用性の判定基準である感度90%を上回ることを評価する。

D 研究の方法及び期間**D-1) 実施施設**

本研究は昭和大学横浜市北部病院 消化器センターで通常診療の範囲内で実施された大腸内視鏡検査動画で本プログラムの性能評価を行う。なお、本プログラムは名古屋大学大学院 情報科学研究科・森健策研究室がアルゴリズム開発を行い、サイバネットシステム株式会社が実装を行い開発された。

D-2) 評価項目**(1) 主要評価項目 (Primary endpoint) :**

大腸ポリープに対する EB-00 の感度が 90%を超えるかどうかを検証する。

(2) 副次評価項目 (Secondary endpoint)

大腸ポリープに対する EB-00 の特異度、陽性的中率、陰性的中率

5mm 以下の大腸病変に対する EB-00 の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率。

EB-00 の偽陽性率

平坦・陥凹型病変に対する EB-00 の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

隆起型病変に対する EB-00 の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

(3) 安全性評価項目

本研究は介入のない観察研究であるため安全性評価項目は設定しない。ただしソフトウェアに関する不具合の評価は別途サイバネット社の開発段階で実施する。

D-3) 研究における介入の概要

本研究は介入のない観察研究であるため、本項は該当しない。

D-4) 研究における介入の割付

本研究は介入のない観察研究であるため、本項は該当しない。

D-5) 研究の方法と情報の入手方法

本研究では通常診療の範囲内で得られた大腸内視鏡動画を匿名化し情報として収集する。従って、本研究のために、特定の手順をあらかじめ定めて撮影した動画ではない。その理由は通常診療で使用する場合の精度を評価することが、本研究の目的である。特定の手順を定めて撮影した動画は、高クオリティのものばかりとなり、本プログラムに有利となる可能性がある。

この動画は D-5-1 項以下の具体的な手法で、教師データ情報が付与され EB-00 の解析に使用される。なお、本研究によって動画提供いただく患者に新たな治療や追加の検査は一切実施しない。したがって本研究は介入のない観察研究である。

◆教師データ (用語の解説)

人工知能などの学習・性能評価の際に必要な動画に付与されるメタデータ。本プログラムの場合、動画に病変が映っているか否か、病変のサイズ、病変の肉眼型などの情報が教師データにあたる。

D-5-1) 学習用・試験用動画の取得方法

EB-00 の学習用と試験用の動画については別個の独立した症例を使用する。動画については、別研究課題「課題名：人工知能とデータ大循環によって実現する、大腸内視鏡診療の革新的転換 ー機械学習用ネットワーク構築ー、昭和大学横浜市北部病院臨床試験審査委員会 整理番号：17H075」で撮影しており、本研究で新たに動画は撮影しない。なお学習用動画は2018年4月からEB-00の試験開始前までの期間に昭和大学横浜市北部病院 消化器センター、国立がん研究センター中央病院 検診センター、静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科、国立大学法人東京医科歯科大学附属病院 光学医療診療部、公益財団法人がん研究会有明病院 下部消化器管内科で撮影された動画を使用する。

試験用動画は昭和大学横浜市北部病院で撮影された動画のうち学習に使用していないものとする。

なお使用する内視鏡システム、動画記録装置はD-10項参照のこと。

D-5-2) EB-00 の性能評価方法

試験用動画は白色光観察像（色素やフィルターを使用しない最もベーシックな画像）とし、まず各症例の動画の中から色素散布やNarrow-band imagingなどの画像強調観察像が撮影されている部分を削除する。白色光画像のみとなった動画は昭和大学横浜市北部病院の内視鏡専門医によって、i)各フレームに病変が映っているか否か、ii)病変の形態、iii)病変のサイズに関する情報がタグ付け（アノテーション）される。この動画をEB-00が解析することによって評価する。

D-5-4) EB-00 による試験用動画の解析

試験用動画はサイバネットシステム株式会社が構築した解析用ワークステーション解析を行い、昭和大学横浜市北部病院で本プログラムによって逐次解析される。解析結果は動画の各フレームに大腸ポリープの存在予測可能性がパーセンテージで出力される。この結果は表計算ソフト（EXCEL等）で読み取り可能なファイルとして出力される。

D-5-5) 結果の解析方法について

解析結果については、表計算ソフト（Excel等）で読み取り可能なフォーマットとして出力され、CNメディカル・リサーチ（西村千秋）に渡される。

D-5-6) 国際研究への利用

本研究で取得した昭和大学の匿名化済内視鏡動画およびそれに基づき構築されたAIアルゴリズムは、国外環境においても正常作動するかの確認および国際的評価用データベースの構築のために、オスロ大学に伝送され二次利用される可能性がある。その際は、安全性が確保された学術回線SINETを用いて伝送する。

D-6) 研究中止基準

研究担当医師は、研究期間中に下記に該当する研究対象者が発生した場合には、当該研究対象者に対する研究を中止する。また研究の中止又は中断を決定した時は、研究対象者に対する適切な対応をする。

(1) 研究対象者より中止の申し入れがあった場合

- (2) 研究開始後、研究対象者が対象症例ではないことが判明した場合
- (3) 本研究実施計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合
- (4) その他、研究担当医師が研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

D-7) 統計解析及び評価方法

◆EB-00 が検出したフレームの定義

EB-00 が検出したフレームとは、フレームを EB-00 で解析した際に出力される probability (100 分率) があらかじめ設定した閾値 (閾値は性能評価試験前の機械学習で決定) を超えたものと定義する。

- ・感度 = (EB-00 が検出した病変数) / 全病変数
- ・特異度 = (EB-00 が検出せず、かつ病変が映っていないフレーム数) / 病変が映っていない総フレーム数
- ・偽陽性 = (EB-00 が検出したが、病変が映っていないフレーム数 (偽陽性)) / 病変が映っていない総フレーム数

陽性的中率・陰性的中率にあたっては、以下の通り定義し算出する。

- ・真陽性 = EB-00 が検出し、かつ病変が映っているフレーム数
- ・偽陽性 = EB-00 が検出し、かつ病変が映っていないフレーム数
- ・偽陰性 = EB-00 が検出せず、かつ病変が映っているフレーム数
- ・真陰性 = EB-00 が検出せず、かつ病変が映っていないフレーム数

- ・陽性的中率 = 真陽性 / (真陽性 + 偽陽性)
- ・陰性的中率 = 真陰性 / (真陰性 + 偽陰性)

D-8) 研究期間

昭和大学横浜市北部病院臨床試験審査委員会承認後、病院長による研究実施許可を得てから 2024 年 3 月 31 日まで。

D-9) 本臨床研究で用いる規準定義

D-9-1) 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。

D-9-2) 大腸の定義

大腸とは、結腸及び直腸からなる。

D-9-3) 大腸の区分

大腸を次の 8 領域に分ける。

- G (盲腸) 回盲弁の上唇より尾側の嚢状部。上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さ。
 A (上行結腸) 盲腸に続き、右結腸曲に至る部分。
 T (横行結腸) 右及び左結腸曲に挟まれた部分。
 D (下行結腸) 左結腸曲からS状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分。
 S (S状結腸) 下行結腸に続く部分で、腸骨稜に対応する部分より岬角の高さまで。
 RS (直腸S状部) 岬角の高さより第2仙椎下縁の高さまで。
 Ra (上部直腸) 第2仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで。
 Rb (下部直腸) 腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁まで。

D-9-4) 肉眼型 (病変)

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1: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。

注2:二つの要素を有する腫瘍では、面積の広い病変を先に記載し、「+」でつなぐ。

注3: LST (laterally spreading tumor) は表層発育型腫瘍を表す用語であり肉眼型分類には含めない。

[LST: Granular (G) type (顆粒均一型 homogenous type または結節混在型 nodular mixed type)、Non-granular (NG) type (扁平隆起型 flat elevated type または偽陥凹型 pseudodepressed type)]

本研究では上記の規約に則り肉眼型を分類し、隆起・平坦・陥凹について以下のように取り扱う。

隆起型: 0-I s、I sp、I p

平坦型: 0-II a、II b

陥凹型: 0-II c

D-10) 使用内視鏡システム

(1) プロセッサ: オリンパス社製

EVIS LUCERA ELITE (認証番号: 224ABBZX00117000)

(2) 学習用動画を記録する際に使用した大腸内視鏡スコープ: オリンパス社製

CF-HQ290ZI /ZL (認証番号: 226ABBZX00094000)

CF-HQ290I /L (認証番号：224ABBZX00113000)
CF-H290I/L (認証番号：224ABBZX00107000)
PCF-H290ZI/ZL (認証番号：228ABBZX00014000)
PCF-H290DI/ DL (認証番号：226ABBZX00093000)
PCF-H290L/I (認証番号：224ABBZX00105000)
CF-H290ECI (認証番号：229ABBZX00088000)

(3) 試験用動画を記録する際に使用した大腸内視鏡スコープ：オリンパス社製

CF-HQ290ZI /ZL (認証番号：226ABBZX00094000)
CF-H290ECI (認証番号：229ABBZX00088000)

オリンパス社製大腸内視鏡スコープの画質はQ画質(SD*画質)、H画質(HD**画質)、HQ画質(HD**画質)の3種類の画像クオリティに分けられる。本プログラムはH画質とHQ画質の動画を学習しており、試験用動画は、H画質はCF-H290ECIの動画を、HQ画質はCF-HQ290ZI/Lの動画を各画質の代表スコープとして使用し記録する。

*SD：Standard definition、**HD：High definition

(4) 動画記録装置：

オリンパス社製 IMH-10 / 20

Sony 社製 HVO-1000MD / HVO-3300MT

(5) 大腸ポリープ検出支援プログラム：サイバネットシステム社製

EB-00 (性能評価試験開始前のバージョン)

E 研究対象者の選定方針

試験用動画は以下の選択・除外基準を満たす患者より取得する。

E-1) 選択基準

2018年10月から2019年1月までの期間に昭和大学横浜市北部病院 消化器センターで大腸内視鏡検査を実施された患者。

撮影時の年齢が18歳以上である患者。

動画データの利用について拒否の意思表示がない患者。

E-2) 除外基準

炎症性腸疾患（広義）患者

家族性大腸腺腫症などの遺伝性ポリポーシス患者

研究担当医師の判断により不適格と判断した患者

E-3) 目標症例数

目標症例数：300 病変

研究期間

昭和大学横浜市北部病院臨床試験審査委員会承認後、病院長の研究実施許可を得てから 2025 年 3 月 31 日まで

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：内視鏡画像および病変のデータ（大きさ、形）

4. 外部への試料・情報の提供

本研究で取り扱う内視鏡動画・情報等は、個人情報管理責任者が匿名化情報（個人情報を含む）にしたうえで、どの研究対象者の試料・情報であるか直ちに判別できないよう加工したうえで研究・解析に使用する。すなわち匿名化を行うため、内視鏡動画・解析結果から個人を識別できる情報（氏名、ID、性別、生年月日、年齢、検査時刻、検査した施設など：以下、個人情報）を削除する。

具体的な匿名化について述べる。昭和大学横浜市北部病院および機械学習用の画像提供施設（国立がん研究センター中央病院、東京医科歯科大学、静岡県立静岡がんセンター、がん研究会有明病院）で撮像された内視鏡動画は専用のマスキング装置を中継することで、個人情報が削除された状態で院内のネットワークを介して各実施施設のサーバーに一時的に蓄積される。蓄積された動画はサーバー内の処理及びアノテーション作業により、使用スコップ種類・観察条件・病変のサイズ・病変の肉眼型等の情報が付加される。なお、本プログラムの解析結果に関しては各フレームに対応する 100 分率の数値のみである。患者から本研究への参加拒否があった場合、遡って個人を照合できるように符号との対応表を作成する。対応表および解析結果は個人情報管理責任者の管理のもと外部から遮断されたコンピュータ内に保存される。データの国外利用については、提供者から提供拒否（オプトアウト）の意思表示があった試料については、提供を行わない。

なお解析結果については匿名化され統計解析目的に外部統計専門家（CN メディカル・リサーチ西村千秋氏を予定）に提供し解析がなされる。機械学習の際には匿名化した画像は名古屋大学（およびソフトウェア構築目的にサイバネット株式会社）に提供される。提供される画像データと患者の個人情報の対応表は作成しない。個人情報は画像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。

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る（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あり）。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ない。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るが、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ない。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ある。なお、個人情報管理責任者の責任のもと、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データは保存され、その後に破棄される。また、提供先の研究機関においては、研究終了後少なくとも 5 年間保管する。

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	三澤 将史
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 森 悠一

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：三澤 将史
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