

研究実施計画書改訂

2020 年 2 月 25 日

1 研究課題名

AI を用いたピロリ感染背景胃粘膜の胃 X 線診断支援技術のための研究

2 研究体制

研究責任者

三浦行矣（明和病院医学研究所 主任研究員）

任務： 研究全体の統括

「背景胃粘膜診断の精度と一致率検定、及び診断支援技術の精度評価の研究会」
（以下研究会と略します）代表世話人

研究分担者

中島滋美（JCHO 滋賀病院 総合診療科部長）

任務： 「研究会」事務局長、並びに読影担当
（読影結果の取り纏め）

青木利佳（とくしま未来健康づくり機構）

任務： （「研究会」読影担当）
「研究会」で使用するすべてのデータ（DICOM 画像および個人識別データ）の匿名
化と保安全管理。その匿名加工したデータの明和病院への提供

安田貢（KKR 高松病院 健康医学センター長）

任務： 「研究会」読影担当

伊藤高広（奈良県立医科大学 放射線科講師）

任務： 「研究会」読影担当、

小林正夫（京都第二赤十字病院 健診部部長）

任務： 「研究会」法律関係担当

勢井雅子（とくしま未来健康づくり機構）

任務： 「研究会」疫学・統計担当

永尾朋洋（株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニット 診断支援ソリューション部 部長）

任務： 診断支援技術の作成担当

天明宏之助（株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニット 基盤技術開発部）

任務： 診断支援技術の作成担当

3 研究の背景

“*Helicobacter pylori* (以下本文では Hp と略します)は胃がんの Group1 definite carcinogen である”ことが認定されています。

しかしながら除菌しても胃がんリスクはゼロにはならず、30-40%低下するにすぎません¹⁻²⁾。

勿論感染即発がんでないことは明らかで、ウイルスが発がんの主たる原因である肝がんや子宮頸がんでも持続する炎症とそれに伴う組織の構造改築が遺伝子変異の蓄積を加速させ、発がんに至ると考えられています。

Hp も同様で、持続する炎症による慢性活動性胃炎と萎縮に代表される胃粘膜の組織改築が進むことで遺伝子変異の蓄積が加速され、がん化するものと思われます。

つまり Hp の持続感染が進み、胃粘膜の組織改築がある段階に達すると発がんがスイッチオンの状態となり、除菌しても発がんのリスクから逃れることが出来なくなるのです。

このことが「除菌療法により胃がんリスクは 30-40%低下する」が、決してゼロにはならない理由です。

それ故に胃がん死予防のためには「Hp の除菌」と共に「除菌後の定期検診」が必要となります。

予防医学の観点からは、Hp 感染の有無（未感染、現感染、既感染）を正確に診断し除菌に繋げると同時に除菌後の検診体制をどのように構築していくか、が重要となります。

胃がんリスク評価には血液データを用いた ABC 検診が有用ですが、しかしながら未感染で発がんリスクが低いと考えられている A 群でも萎縮が約 20%に認められるという報告もあります³⁾。

また Hp 抗体価が 3U/ml 未満の A 群でも既感染例が約 20%混入しているとの報告も見られます⁴⁾。

このように Hp 感染胃炎の診断には、血液検査だけではカットオフ値の問題や試薬による判定結果の違いの問題もあり不十分で、画像診断との併用が必要となります。

今後の胃がん検診の課題である未感染、現感染、既感染、除菌後群の胃がんリスクの層別化の検討には、単なる血液検査だけではなく胃粘膜の構造改築の組織学的進行度の程度を加味する必要があり、それにはやはり形態診断、画像診断が必要です。

ところで Hp の背景胃粘膜診断と除菌を国民の福祉と健康を目指す国家的事業にまで高めるためには国民の多くががん検診を受け易く、又各健診施設が人的資源の観点からも無理なく受け入れられることが必要で、キャパシティーを考慮すると胃 X 線検査が適切です。

“精密検査、或いは厳重な経過観察が必要な人に対しては内視鏡へ”といった検診業務の振り分

けが必要と思われます。

Hp 感染背景胃粘膜の画像診断は、実臨床では胃 X 線画像で描出される胃小区の性状、襞の性状と分布を基に読影をしています⁵⁾。

しかしながらこうした所見の各要素を組み合わせた読影は、画像的特徴が比較的是っきりとしている未感染、現感染の鑑別には一定程度の有用性が見られますが、しかしながら未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌後を含む）の背景胃粘膜の診断となると、背景胃粘膜診断の専門家でもなかなか困難です。

このように現在行われている診断方法は、画像所見の各要素の組み合わせが恣意的で、各読影医間でのばらつきが見られます。

こうした結果多施設共同研究に用いられるデータベースは信頼性に乏しく、精度に欠ける傾向にあります。

これからの胃がん検診が取り組まなければならない最も重要な課題は、Hp 感染を正確に、簡便且つ容易に、そして読影医間のばらつきなく拾い上げる診断システムを構築すると同時に、背景胃粘膜の未感染、現感染、（既感染、除菌後群）既感染（除菌後を含む）の胃がんリスクの層別化を多施設共同研究で検証することです。

多施設共同研究で発がんリスクの層別化がエビデンスとして認められれば、発がんリスクの低いグループに対しては逐年検診から除外したり、検診の間隔を伸ばしたりすることで、胃がん検診業務の効率化に貢献することが出来ます。

最近 Togo 等は、AI に深層学習させた診断支援ソフトウェアを用い Hp 感染胃炎の有無の診断を試み、AI を用いたソフトウェアが胃炎の診断に有用で ABC 分類の診断能と同等であった、と報告しています⁶⁾。

しかしながら胃 X 線画像の背景胃粘膜は、胃炎の有無だけで表現できるものではなく、正確には未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌後を含む）といった胃粘膜の状態を表現しているもので、Hp 背景胃粘膜診断を正確に行うと同時に、検診業務の効率化を果たすためにはこうしたグループ別の胃がんリスクの層別化の検証を科学的に明らかにする必要があります。

現在の喫緊の課題は、胃 X 線検査で背景胃粘膜を未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌後を含む）そして診断不能例と正確に、そして読影医間のばらつきなく診断できるシステムを構築することです。

そのためには複数の専門家が大量の症例を読影し、読影コンセンサスを実施し読影精度・一致率の高い背景胃粘膜診断法を確立すると同時に、確診された信頼性の高い大量のデータベースを構築し、教師用画像データとして AI を用いた背景胃粘膜の診断支援技術の研究に活用することです。

参考文献)

1. IARC Working Group Report Volume 8: Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.

2. Ford AC, et al: Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014; 348: g3174.
- 3,吉澤和哉；日本消化器病學會雑誌、Z 112(8),2015,1492-1502.
- 4、日本ヘリコバクター学会・胃がんリスクに資する抗体適正委員会による勧告；2017
- 5、関西消化管造影懇話会（中島滋美ら編集）：胃 X 線検査による H. pylori 感染診断アトラス 第 2 版、株式会社ジェー・ピー・シー（京都）、2014.
- 6、Journal of Gastroenterology , pp. 1-9, October, 2018.

4. 研究目的と意義

4-1 研究目的

研究目的です。

- ① 850 症例を基に、一次読影、二次読影、コンセンサスメETINGでの正解率、診断精度を求め一致率を検定し、胃 X 線による背景胃粘膜診断法を評価します。
- ②コンセンサスメETINGで、未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌後を含む）、診断不能例と確診された 700 症例を基にした信頼性の高いピロリ菌感染背景胃粘膜の胃 X 線診断データベースを構築します。
- ③ 匿名化された背景胃粘膜診断データベースを株式会社日立製作所に貸与し、教師用画像データとして診断支援技術の作成に利用します。
- ④ コンセンサスメETINGで最終診断された 850 症例の内、教師用画像データとして用いない残り 150 症例を基に胃 X 線背景胃粘膜の診断支援技術の診断精度を検証します。

4-2 本研究の意義

本研究の意義として、次の 4 点が挙げられます。

第一の意義としては、良質な胃 X 線画像、血液検査データ、既往歴が揃っている 850 症例で、画像単独での、血液検査データ・既往歴を併用した場合での、背景胃粘膜診断の正解率や診断精度を検討し、読影者間の一致率を検定し背景胃粘膜診断法の評価を行うことが出来ることが挙げられます。

このようにして得られた結果は学術的に大変有用な知見となり、胃 X 線を用いた背景胃粘膜診断の更なる普及に繋がります。

また得られた診断精度は背景胃粘膜診断支援技術の診断精度を客観的・科学的に評価するうえで非常に重要です。

第二の意義としては、高度の信頼性を保持したデータベースの構築にあります。

高精度・高品質の背景胃粘膜の診断支援技術としては、確診の付いた良質な画質で、大多数の症例からなるデータベースを教師用画像として、AI を使って深層学習させることが必須条件です。

本研究は、背景胃粘膜診断の専門家（４名）３名のコンセンサスミーティングで、未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌後を含む）、診断不能例と最終診断された700症例を基にした、信頼性の高いピロリ菌感染背景胃粘膜の胃X線診断データベースを教師用データとして利用予定で、教師用データベースとしては最適です。

第三の意義としては、AI を用いた Hp 感染胃粘膜の診断支援技術は背景胃粘膜診断をばらつきなく、正確且つ簡便・迅速に除菌に繋げることを目指すもので、国民の健康と福祉に大きく貢献するものと思われます。

また診断支援技術は、大量の画像データを自動で簡便且つ迅速に処理することが可能であることより、日々大量の胃X線画像の背景胃粘膜診断の読影に悩まされている検診業務に携わる読影医の負担を大きく軽減するものと思われます。

第四の意義としては、これからの胃がん検診が取り組まなければならない課題として、未感染群、現感染群、（既感染群、除菌群）既感染群（除菌後群を含む）の各群の胃がんリスクの層別化を多施設共同研究で検討することが重要で、この場合大量の画像データを基にした多施設共同研究を組織することが必要・不可欠となります。

その際大量の胃X線画像の読影を自動で簡便・迅速に、そして一定の正確さを持って処理出来る診断支援技術は、有力な診断補助道具となります。

ところが今までの診断方法では、読影医や施設間のばらつきは避けられなく、診断の精度や、解析データの精度・信頼性を損なうことは明かです。

これに対して AI を用いた画像診断支援技術は、背景胃粘膜診断を自動で、正確且つ簡便・迅速に行うことが可能で、個々の読影医間や施設間のばらつきをなくし、診断の精度、解析データの客観性を補うものです。

こうした多施設共同研究での発がんリスクの層別化により、胃がんリスクの低いグループに対しては逐年検診から除外したり、検診の間隔を伸ばしたりすることができ、胃がん検診業務の効率化は加速度的に進むであろうし、更には国民医療費の削減・適正な配分、更には国民総被ばく線量の逡減にも大きく貢献することが挙げられます。

以上、診断支援技術は、単に診断精度の向上と読影医間のばらつきの解消を目指すものだけではなく、国民の福祉、予防医学の発展に大きく貢献するもので、まさに社会的イノベーションそのものです。

5 研究対象及び期間

とくしま未来健康づくり機構の青木利佳が、画像・血液検査データ・既往歴等の個人情報を匿名加工し、1 被験者ごとに画像・血液検査データ・既往歴に同じ研究番号を付けて、明和病院に提供します。

この（対応表・無）の匿名化されたデータを基に、「研究会」での読影検討が行われます。

5-1 対象

対象は、平成 25 年にとくしま未来健康づくり機構で胃がん検診を受診された被検者のうち、850 症例の検査情報(X 線画像データ、及び問診結果及び血液検査データ)です。

教師用画像として利用されるデータベースは 700 症例を基に構築されています。

診断支援技術の精度評価は 150 症例で実施されます。

読影担当（4 名）3 名のコンセンサスが得られない症例は「診断不能症例」とし、未感染群、現感染群、（既感染群、除菌群）既感染群（除菌後群を含む）、診断不能群に分類します。

画質の不良例、術後症例は除外症例とします。

5-2 期間

2019 年 6 月 1 日から 2020 年 5 月 31 日の 1 年間。

診断支援技術の開発の期間を含みます。

6 研究

6-1 研究の方法

本研究は後ろ向きの観察研究です。

明和病院と研究分担者が所属する施設との間で多施設共同研究が締結され、「AI を用いたピロリ感染背景胃粘膜の胃 X 線診断支援技術のための研究」として「研究会」が開催されます。

「研究会」の代表世話人は明和病院の三浦行矣、事務局長は“JCHO 滋賀病院”の中島滋美です。

読影担当は中島滋美、（“とくしま未来健康づくり機構”の青木利佳、）“KKR 高松病院健康医学センター”の安田貢、“奈良県立医科大学”の伊藤高広の（4 名）3 名の背景胃粘膜診断の専門家です。

とくしま未来健康づくり機構の青木利佳は、画像・血液検査データ・既往歴等の個人情報を匿名化し、1 被験者ごとに「画像・血液検査データ・既往歴」に同じ研究番号を付けて（対応表・無）で、明和病院に提供します。

明和病院に提供された匿名加工された対応表・無の画像データを、中島滋美、（青木利佳、）

安田貢、伊藤高広の（４名）３名の背景胃粘膜診断の専門家が「研究会」で読影します。

まず各読影担当がそれぞれ別個に画像のみで読影します（一次読影）。

続いて血液検査データ・既往歴を参考にして再度読影します（二次読影）。

最後に読影担当（４名）３名で徹底的に討議し、（４名）３名が一致しコンセンサスが得られた
確診症例を、未感染、現感染、（既感染、除菌後）既感染（除菌を含む）と診断します。

尚、コンセンサスが得られなかった症例は参考資料として「診断不能症例」として登録します。

- ① 「研究会」でコンセンサスが得られ、最終的に確診された症例（診断不能症例も含みます）を
AI の教師用のデータベースとします（700 症例）。
- ② それぞれの背景胃粘膜診断での正解率、診断精度を求め、更に一致率を検定し、胃 X 線背
景胃粘膜診断法の評価を検証します(850 症例)。
- ③ 明和病院と株式会社日立製作所との間で共同研究が締結され「AI を用いたピロリ感染背景胃
粘膜の胃 X 線診断支援技術のための研究」を実施します。
「研究会」で構築される匿名化された教師用画像データベース（対応表・無）を、代表世話人
の三浦行矣が株式会社日立製作所の研究分担者である永尾朋洋に貸与します。
株式会社日立製作所の研究分担者である永尾朋洋、天明宏之助は、このデータベースをもと
に診断支援技術の作成に取り組みます。（700 症例）
- ④ 850 症例のうち教師用画像データとして用いない残り 150 症例を抽出し、画像だけで背景胃
粘膜の診断支援技術の精度評価に用います。

6-2 安全の確保

侵襲・負担は生じない後向き観察研究で、個人情報流出リスクもないため、特に必要なし。

6-3 健康被害の対応

特に必要なし。

7 解析方法、評価基準

7-1 データの評価と管理

画像データは、被験者名などの個人情報を持たない形で研究用に保存し利用します。

個人名と照合するための鍵は、とくしま未来健康づくり機構の青木利佳が自施設内の鍵の掛かった
部屋で厳重に保管管理します。

研究用のデータベースは明和病院の三浦行矣が自施設内の鍵の掛かった部屋で厳重に保管管
理します。

研究用で、正解率、診断精度、一致率のデータは「研究会」の事務局長である中島滋美が自施
設内の鍵の掛かった部屋で、厳重に保管管理します。

7-2 データ解析と評価基準

背景胃粘膜診断方法の正解率、診断精度、及び一致率の検定・解析は 勢井雅子（とくしま未来健康づくり機構）が担当します。

8 倫理的事項

8-1 倫理指針の遵守

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における「侵襲を伴わない研究」で、「介入を行わない研究」の「人体から取得された試料を用いない研究」であり「既存試料・情報」を用いる研究です。

本研究は、「ヘルシンキ宣言」並びに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づく倫理的原則および本研究実施計画書を遵守して実施されます。

8-2 倫理審査委員会

本研究の実施に際しては、明和病院および共同研究に参加する諸施設に設置された倫理委員会での承認を必要とします。また、研究責任者は、研究終了または中止後 1 ヶ月以内に「臨床研究終了（中止）報告書」を本審査委員会に提出します。なお、本研究実施計画書の変更（改訂）を行う場合は本審査委員会の承認を必要とします。

また研究期間中・終了時には、各研究担当者は所属長に研究結果及び進捗状況を報告しなければなりません。

8-3 被験者の同意取得の方法

倫理指針の規定に基づき、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、とくしま未来健康づくり機構の一般向けホームページに本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与えます。

8-4 個人情報保護について

①情報の提供に関する取り扱い

研究代表者である三浦行矣又は研究拠点である明和病院は、とくしま未来健康づくり機構から匿名化情報（対応表・無）の提供を受けます。提供方法については、セキュリティー保護された指定の USB メモリのみを用いて、紛失や情報漏洩のない確実な輸送手段で実施します。

更に明和病院は、とくしま未来健康づくり機構から提供を受けた匿名化情報（対応表・無）を、研究代表者である三浦行矣が明和病院内にて、鍵のかかった部屋及びパスワードロックのかかるパソコンで保管管理します。

（明和病院内で実施する）「研究会」では、DICOM 画像、及び血液検査データ、既往歴の

個人情報から患者 ID、氏名、性別、年齢の情報を削除し研究用被験者コードを付加した匿名化情報（対応表・無）のみを用いて実施します。

研究責任者三浦行矣より、「研究会」での一次読影、二次読影を円滑にするため各読影担当 4 名に必要なデータをロックの掛かった USB メモリに入れ、手渡します。

一次読影・二次読影に使用する USB データは、読影終了後に紛失や情報漏洩のない確実な輸送手段で明和病院三浦行矣へ返却します。

また株式会社日立製作所へのデータベース（対応表・無）の貸与については、研究責任者三浦行矣より、紛失や情報漏洩のない確実な輸送手段で実施します。株式会社日立製作所は本研究終了後 5 年間データを保管し、保管期間終了後に紛失や情報漏洩のない確実な手段で明和病院三浦行矣へ返却します。

②個人情報管理者名

個人情報管理者は、研究責任者である明和病院医学研究所主任研究員三浦行矣および症例提供施設である読影担当のとくしま未来健康づくり機構の青木利佳です。

③個人情報の保護および保管方法

データを取扱う際は、個人情報保護に十分配慮します。特定の個人を識別することができないように匿名化した DICOM 画像と個人識別符号を匿名化した問診結果及び血液検査データに研究登録番号を付与します。

匿名化データ（対応表・有）はとくしま未来健康づくり機構の青木利佳が鍵のかかった部屋で厳重に管理し、自施設外に情報の持ち出しは行いません（連結可能匿名化）。

研究に使用するデータは、研究終了後 5 年間までとくしま未来健康づくり機構の鍵の掛かった部屋及びパスワードロックのかかるパソコンで保管します。

研究に用いる匿名化データ（対応表・無）すべて及び研究に関するすべての記録・資料は、研究結果を再現できるよう、明和病院の鍵の掛かった部屋及びパスワードロックのかかるパソコンで研究終了後 5 年間まで厳重に保管されます。

背景胃粘膜診断の正解率、診断精度及び一致率に関するデータ（対応表・無）は事務局長である中島滋美が研究終了後 5 年間まで JCHO 滋賀病院の鍵の掛かった部屋及びパスワードロックのかかるパソコンで厳重に保管管理します。

使用するパソコンはパスワードでロックされているものを用います。

④研究終了後の取り扱い

とくしま未来健康づくり機構、明和病院、JCHO 滋賀病院に保管される研究に用いるデータは、研究の再現性を担保するため、研究期間終了後、5 年間保管します。

データの保管期限については、研究内容の変更申請、倫理審査委員会の審査ののち、必要であれば保管期限の延長が行えるものとします。

8-5 被験者のリスクとメリット

特になし。

8-6 負担軽減費

特になし。

9 研究の資金および資金提供機関との関係

日立製作所は、本研究の研究責任者の所属する明和病院と共同研究を締結し、データベースの使用許諾に係る費用として研究費 75 万円を支払います。

利益相反はありません。

明和病院は本研究実現のために研究分担者が所属する施設と多施設共同研究を結び、「研究会」を組織します。

明和病院は、「研究会」の運営費、会場費、「研究会」に属する研究分担者が被る諸費用等々を研究費として支払います。

本研究の母体である「研究会」は運営面でも財政面でも一切日立製作所とは関係がありません。

診断支援技術の作成後の精度の検証など派生する研究事項は、次年度に関わる問題であるので、別途協議していききたいと思います。

10 研究成果の発表

本研究で得られた医学上の重要な知見は、学術集会および学術論文等を通じ、広く世の中に公表する倫理的義務があるが、研究結果の公表においては、結果の正確性を保持します。

また、研究資料を研究組織以外の第三者に提供する場合には、資料の提供について改めて倫理審査委員会の承認を必要とします。

「研究会」での研究成果の帰属は、以下の通りです。

- ①「研究会」で得られる背景胃粘膜診断の診断精度、一致率の検定等の研究結果は、すべて、研究会、研究分担者に帰属します。
- ②コンセンサスで最終的に確診が得られた教師用データベースは、研究会、明和病院、とくしま未来健康づくり機構に帰属します。
- ③診断支援技術の作成等から生じる成果は、主に日立製作所に帰属しますが、知的財産権に係る事項が発生した場合は日立製作所と別途協議の上決めます。