

## 研究計画書

<b>1. 課題名（公開）</b>	人工知能を用いた腎生検画像診断の標準化研究
<b>2. 研究の目的及び実施計画の概要</b>	腎生検は腎臓病の診断に必須の検査で、組織学的な所見が腎予後を予測するとされている。しかしながら、腎病理診断は未だ診断医の経験によるところが大きく、組織評価結果に診断医間のばらつきがあるといわれている。近年の画像解析技術の進歩は目覚ましく、医療現場でも artificial intelligence(AI)を用いた画像診断補助が普及しつつある。本研究では AI を用いた腎生検組織の評価方法を確立し、腎生検における診断を均質化し、腎疾患患者の腎予後予測能の向上を目指す。
<b>3. 研究責任者（公開）</b> 氏名・所属・職	横山 仁・腎臓内科学・嘱託教授
<b>4. 研究実施予定期間</b>	・実施承認後 ~ 西暦 2027 年 4 月 30 日
<b>5. 研究分担者</b> 氏名・所属・職	古市 賢吾・金沢医科大学腎臓内科学・主任教授 藤本 圭司・金沢医科大学腎臓内科学・臨床准教授
<b>6. 研究協力者</b> 氏名・所属・職	和田 知子・金沢医科大学腎臓内科学・研究補助員
<b>7. 研究の実施場所と役割</b>	
単施設 単施設でも、講座外で実施する場合は下記に記載してください 多施設共同研究	
代表施設	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
研究代表者 氏名・所属・職	猪阪 善隆 腎臓内科学・教授
事務局	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
データセンター	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
検体の測定	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
解析	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
モニタリング	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
監査	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
その他	金沢医科大学（既存試料・情報の提供のみを行う機関）
共同研究機関	大阪大学、大阪労災病院、地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院、市立豊中病院、市立東大阪医療センター
効果安全性評価委員会を設置している場合はチェックをいれてください 効果安全性評価委員会を設置している	
<b>8. 研究の背景</b>	
腎生検は腎臓病の診断およびそれに基づく治療方針の決定に必須の検査である。現在、腎生検の病理標本は hematoxylin eosin (HE) 染色、periodic acid schiff (PAS) 染色、Periodic acid-methenamine-silver (PAM) 染色、Masson-Trichrome 染色、Elastica-Masson 染色といった多量の染色が用いられており、これに免疫蛍光抗体法による評価を併せて評価される。組織は、専門知識を持つ	

た腎臓内科医や腎病理医の経験に基づき糸球体病変や全体に占める間質病変の割合などによって総合的な診断がなされている。診断の精度と一様性を高める目的で、例えば lupus 腎炎における ISN/RPS 分類、IgA 腎症における Oxford 分類など、組織分類の作成や改訂が行われ、これらの分類と予後との相関が報告されている(Kidney Int. 2014 Apr;85(4):779-93)。しかしながら、現在の腎生検組織評価においては、「糸球体病変」「尿細管間質線維化」「炎症細胞浸潤」などを視覚的に半定量的に評価しているため、同一組織を複数人で診断した場合の一致率(interobserver reproducibility)は決して高いとは言えない(Am J Surg Pathol. 2006 Aug;30(8):1030-5) (Kidney Int. 2009 Sep;76(5):546-56)。このため、診断のばらつきにより治療内容に差が生じ、腎予後に影響している可能性が否定できない。

近年様々な画像解析技術の発展が目覚ましく、AI による画像認識においてもその精度が向上している。AI を用いれば一定の規則に則った大量の画像の解析が可能となるため、現在、医療領域においても放射線画像診断や悪性腫瘍の病理診断の補助として AI を活用することが検討されている(JAMA. 2016 Dec 13;316(22):2353-2354)。腎病理診断においても、AI を応用することで糸球体病変および尿細管間質病変の程度をより正確に把握することができる可能性があるため、本研究では AI を用いた腎病理画像取得および解析システムの構築を目指す。

## 9. 研究計画

実施計画書(プロトコル)に要約がある場合は、「0. 実施計画書参照」にチェックしてください  
1~6の記載を省略することができます

### 0. 実施計画書(プロトコル)参照(1~6省略)

#### 1. 目的

AI を用いた腎生検組織の評価方法を確立し、組織診断を標準化する。また AI による腎組織診断の腎予後予測能を後方視的観察研究で明らかにする。

#### 2. 対象

2009年1月1日から研究承認日までに当院および大阪大学腎臓内科、大阪労災病院、地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院、市立豊中病院、市立東大阪医療センターにて腎生検を受けた満16歳以上の患者。

#### 3. 健康人の募集方法 複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

健康人を対象としない

インターネット、ポスター掲示等による公募

その他(具体的に: )

#### 4. 予定症例数と設定根拠 申請システムの入力数と揃えてください

予定症例数: 当院 150 例 全体(多施設の場合) 7000 例

予定症例数の設定根拠:

過去に当院腎臓内科にて腎生検を施行し、画像の電子データの取得が可能な過去5年間の腎生検症例を対象とし、ホームページ上でオプトアウトおよび個別同意を行う。

## 5. 方法

本研究では、臨床診断に用いたプレパラートを用いてデジタル化した腎生検組織画像（バーチャルスライド）を取得し、この画像を AI に学習させる。教師データは腎臓内科医の診断結果を用いる。さらに、AI による腎生検サンプルの評価により、腎予後の予測が可能であるか否かを検討する。腎生検を行い、その後血液検査や尿検査を施行している症例の検査データや、腎代替療法導入や死亡など臨床情報を電子カルテから収集し、後方視的観察研究として予後との関連を明らかにする。

登録時に収集するデータ:(1) 患者年齢、(2) 性別、(3) 病理診断（分類）、(4) 推定罹病期間、(5) 初診日、(6) 身長、(7) 体重、(8) 浮腫の有無、(9) 血圧、(10) 血清総蛋白、(11) 血清アルブミン、(12) 尿蛋白量、(13) 血尿、(14) 血清クレアチニン、(15) BUN、(16) ヘモグロビン、(17) 血清総コレステロール、(18) LDL コレステロール、(19) HDL コレステロール、(20) 中性脂肪 (21) HbA1c の 21 項目。

予後に関し収集されるデータ:(1) 生死、(2) 最終確認日（死亡日）、(3) 最終確認日での寛解状態、(4) 血清クレアチニン値の 1.5 倍化、2 倍化の有無と確認日についての情報を収集する。

## 6. プラセボ又は非治療群を対象とする場合の倫理性

対象としない（プラセボ、非治療群の設定なし）

対象とする ありの場合、以下の空欄にその場合の倫理性を記載してください

## 10. 医薬品・機器情報等

未承認医薬品、医療機器などを使用する場合は、当該医薬品、医療機器の概要（安全性に関するデータを含む）を申請システムに添付してください

既承認医薬品、医療機器を使用する場合は、添付文書を申請システムに添付してください

添付文書の用法用量と異なる場合は、適応外にチェックをつけてください

使用する医薬品 又は医療機器名	製造・販売会社名	研究対象における承認状況			
該当なし		適応内	適応外	国内未承認	海外未承認
		適応内	適応外	国内未承認	海外未承認
		適応内	適応外	国内未承認	海外未承認

## 11. 研究対象者の安全に関する事項

### 1. 重篤な有害事象の定義と報告方法

該当なし

プロトコール参照

当院の重篤な有害事象の手順書参照 手順書を申請システムに添付すること

([http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/person\\_concerned/pdf/clinical\\_list/sae\\_flow.pdf](http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/person_concerned/pdf/clinical_list/sae_flow.pdf) 参照)

その他 〃の場合、以下の空欄に具体的に記載してください

### 2. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び負担とリスクを最小化する対策

該当なし

あり	ありの場合、以下の空欄に問題とその対策を具体的に記載してください
<b>12. モニタリング・監査の実施体制・手順（侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う介入研究の場合）</b>	
<b>1. モニタリングについて</b>	
実施しない（理由：侵襲を伴う介入研究ではないため）	
プロトコール参照	
その他	の場合、以下の空欄に具体的に記載してください
<b>2. 監査について</b>	
実施しない	
プロトコール参照	
その他	の場合、以下の空欄に具体的に記載してください
<b>13. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法</b>	
研究の変更申請、実施状況報告、逸脱報告、安全性報告、終了報告等について記載してください	
当院の手順書に従い、自主臨床研究電子申請システムを用いて申請・報告を行う	
その他	
<b>14. 個人情報の保護</b>	

## 1. 匿名化の方法

「連結可能匿名化」を行い、個人情報保護する

( 研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する 多施設共同研究の場合は各施設で管理する )

( 対応表の管理方法 )

- 1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体 ( USB など ) あるいは筆記等による紙媒体を、鍵をかけて厳重に保管する
- 2) その他 ( 具体的に : )

「連結不可能匿名化」を行い、個人情報保護する

( 研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は作成しない )

匿名化せず個人情報を利用する

( 理 由 : )

( 管理方法 : )

その他 ( 具体的に : )

## 2. 郵送・FAX 等にて情報又は試料を提供する際の対策について

該当なし又は対策不要

マスキングを行う

( 具体的に : 郵送可能なハードデスクにパスワード管理したデータを格納し、共同研究者指定で届ける。 )

その他 ( 具体的に : )

**15. 個人情報管理者** 当院・医学部の研究責任・分担者から選択してください

氏名	横山 仁	所属・職	腎臓内科学・嘱託教授
----	------	------	------------

## 16. 情報 ( 診療情報・症例報告書・実験ノート等 ) の利用と保管

### 1. 情報の利用について

1) 情報の分類 複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

通常の医療において、取得された・あるいは取得される予定の診療情報 ( 既存情報 )

他の研究で、取得された・あるいは取得される予定の情報 ( 既存情報 )

研究開始後に本研究の為に、新たに診療・検査等で収集される情報 ( 新規情報 )

2) 情報の提供について ( 共同研究の場合 )

他施設に ( 提供する 提供しない )

提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください  
当院・医学部以外の学内  
他施設（共同研究機関・大阪大学）  
企業（具体的に： ）  
その他（具体的に： ）

他施設から（ 提供を受ける 提供を受けない）

## 2. 研究終了後の診療情報より得た情報（症例報告書、対応表等）の保管について

論文等の発表から10年

研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年の  
いずれか遅い日まで保管する

その他（具体的に： ）

## 3. 情報の2次利用について

2次利用しない

2次利用する可能性がある（具体的に： ）

他施設へ提供する可能性がある（提供先： ）

## 17. 試料（検体）の利用と保管

### 1. 試料の利用について

1) 試料の種類 血液の場合は1回量と回数を記載してください

臨床診断に用いた腎生検病理組織のバーチャルスライド

2) 試料の分類 複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

過去に採取された試料を利用する

包括同意あり（承認番号： ）

その他（詳細：診断のための腎生検病理標本および臨床検査情報）

研究開始後に採取する試料を利用する

複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄に具体的な試料名を記載してください

残余検体（診断・治療等に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余（医療廃棄物として処分されるもの）を使用する）

余分検体（試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う）

研究検体（試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う）

### 3) 試料の提供について

他施設に（ 提供する 提供しない）

提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください  
当院・医学部以外の学内

他施設（共同研究機関・大阪大学）

検査機関

企業（具体的に： ）

その他（具体的に： ）

他施設から提供を（ 受ける 受けない）

## 2. 研究終了後の試料の保管について

論文等の発表から5年

研究終了後廃棄する（理由： ）

その他（具体的に： 臨床診断材料であるため試料の保管期間は特に定めない。）

## 3. 研究終了後の試料の2次利用について

2次利用しない

2次利用する可能性がある（具体的に： ）

他施設へ提供する可能性がある（提供先： ）

## 18. インフォームド・コンセントの手続き（インフォームド・コンセントの有無）

複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄にその対象を記載してください

### 1) 研究対象者本人から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う

文書にて説明し、文書にて同意

口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す

その他（具体的に： ）

### 2) 代諾者等から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う（19.20.記入）

文書にて説明し、文書にて同意

口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、説明方法・内容・同意の記録をカルテ等に残す

その他（具体的に： ）

### 3) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う（21.へ）

### 4) 他の研究機関から既存試料・情報を受けて研究を行う（22.へ）

## 19. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

### 1. 代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）

代諾者等として選定可能な者については、以下 ~ より選択してください

死亡した研究対象者の代諾者は、以下 を選定してください

配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者

研究対象者が未成年者である場合、親権者又は未成年後見人

研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）

### 2. 代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由を記載してください

通常診療で経験が少ない希少疾患の解析に必要な

## 20. 未成年等、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者に対する手続き

### 1. インフォームド・コンセント及びアセントの手続き

複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

研究実施中に、中学校等の課程を修了あるいは16歳に達し判断能力を有すると判断された場合や、研究実施中に傷病等でインフォームド・コンセントを与える能力を欠くに至った場合等も、それぞれ適切な対応が必要であることに注意すること

代諾者及び研究対象者のインフォームド・コンセント

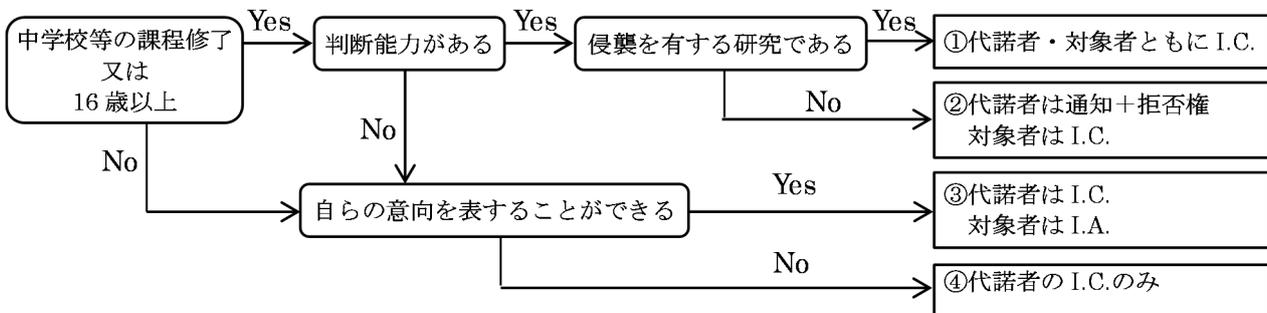
研究対象者のインフォームド・コンセント及び代諾者に通知し拒否権を与える

(代諾者へ拒否権を与える方

法：

代諾者のインフォームド・コンセントと研究対象者のインフォームド・アセント(20.2へ)

代諾者のインフォームド・コンセントのみ



I.C.: インフォームド・コンセント/I.A.: インフォームド・アセント

### 2. インフォームド・アセントの説明方法について(20.1にて にチェックがある場合のみ記載)

複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

文書にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

年齢等に応じたアセント文書作成し(小学校低学年用、高学年~中学生用等)添付してください

口頭にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す

その他(具体的に：

)

## 21. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

該当するすべての項目を としてください(複数選択した場合は、空欄にその対象を記載してください)

1) 研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

研究概要(対象・目的・方法)、 研究の開示、 個人情報の扱い、 研究機関名、 研究責任者名、 相談窓口 研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法  
(HP URL : <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html> )

2) 情報を公開しない(理由: )

3) その他(具体的に: 金沢医科大学病院に掲示 )

## 22. 他の研究機関から既存試料・情報を受けて研究を行う場合

他の研究機関のインフォームド・コンセントの方法について該当するすべての項目を としてください  
匿名化されていない既存試料・情報の提供を受ける場合は、当院でも 21.-1) の対応をとってください

1) 他の研究機関にて、研究対象者本人からインフォームド・コンセントを得る

2) 他の研究機関にて、研究開始前に以下の情報をホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

研究概要(対象・目的・方法)、 研究の開示、 個人情報の扱い、 研究機関名、 研究責任者名、 相談窓口 研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

3) 法令の規定により提供をうけるので該当しない

4) その他(具体的に: )

## 23. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

説明文書への記載事項を としてください

研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

研究機関の名称及び研究責任者の氏名(共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む)

研究の目的及び意義

研究の方法(研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む)及び期間

研究対象者として選定された理由

研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨

研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨

研究に関する情報公開の方法

研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む)

試料・情報の保管及び廃棄の方法



その他（具体的に： ）  
 別途、利益相反自己申告書（教室用・個人収入用）を臨床研究利益相反審査委員会へ提出してください

**27. 研究結果の公表**

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する  
 公表しない（理由： ）  
 その他（具体的に： ）

**28. 研究対象者への対応**

**1. 研究結果により得られた最善の医療の提供について**  
 未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用等について  
 該当なし  
 研究結果により得られた最善の医療（予防、診断、治療）の提供が可能（現時点の予定で可）  
 研究結果により得られた最善の医療（予防、診断、治療）の提供が困難  
 （理由： ）

**2. 研究対象者の健康、子孫に受け継がれる遺伝的特徴等の重要な知見が得られる場合の結果の取扱**  
 がんや遺伝病への罹患等生命に重大な影響をおよぼすおそれのある情報等について  
 該当なし  
 開示しない（理由： ）  
 原則として、開示する（方法： ）

**29. 当院における研究対象者の相談窓口** 当院・医学部の研究責任・分担者から選択してください

氏名	横山 仁	所属・職	腎臓内科学・嘱託教授
内線	3451	E-Mail	h-yoko@kanazawa-med.ac.jp

**30. 本研究課題についての他機関等による審査状況（多施設共同研究の場合）**

**1. 他機関等による審査状況**  
 代表施設を含む他施設で承認済み 代表施設の審査結果通知書等を添付  
 当院承認後、各施設で審査予定  
 他施設の審査を当院で行う（当院が代表施設の場合のみ可能） 別途他施設審査依頼が必要  
 その他（具体的に： ）

**2. 国外の他機関等と共同で研究を実施する場合の審査状況**  
 当該機関にて承認済み  
 当該機関にて審査予定  
 その他（具体的に： ）

**31. その他参考となる事項（ある場合に記入）**

該当なし