

深層学習を応用した難治性腎疾患の階層化に関する研究

研究実施計画書

実施責任者・主任研究者

新潟大学 腎・膠原病内科学 教授 成田一衛

分担研究者

順天堂大学 腎臓内科学 教授 鈴木祐介

旭川医科大学 内科学 講師 中川直樹

筑波大学 腎臓内科学 教授 山縣邦弘

順天堂大学 泌尿器科学 特任教授 武藤智

群馬大学 腎臓・リウマチ内科学 廣村桂樹

医薬基盤・栄養・健康研究所 木村友則

作成日

2019年10月23日 第1版作成

目 次

| | |
|--|---|
| 1. 研究目的 | 2 |
| 2. 研究概要 | 2 |
| 3. 研究実施体制 | 2 |
| 4. 研究の対象患者の選定方法・対象数(症例数と統計解析) | 3 |
| 5. 研究方法 | 3 |
| 6. インフォームド・コンセントを受ける方法等について | 4 |
| 7. 個人情報等の取扱いについて | 4 |
| 8. 予想される対象者への利益及び不利益(侵襲の程度、重篤な合併症、副作用) | 4 |
| 9. 不測の事態の場合の処置と補償 | 4 |
| 10. 被験者の費用負担 | 4 |
| 11. 研究変更等への対応 | 5 |
| 12. 試料及び情報の保管及び破棄の方法 | 5 |
| 13. 研究資金及び利益相反 | 5 |
| 14. 情報開示について | 5 |
| 15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応 | 5 |
| 16. 記録の保存と研究結果の公表 | 5 |
| 17. 目的外使用について | 6 |
| 18. 研究機関の長への報告内容及び方法 | 6 |
| 19. モニタリング・監査について | 6 |
| 20. 参考資料・文献リスト | 6 |

1. 研究目的

難病・稀少疾患は鑑別や診断基準作成、重症度判定が困難であり、専門的な判断が求められることが多い。また臨床所見に基づいて一見同じ疾患を集めても、その病態や病因が一樣ではない、異なる疾患の集合体（疾患群）であることも多く、その場合薬剤に対する反応性も異なるため、創薬開発の妨げになることがある。したがって、難治性腎障害の各疾患群に含まれる病態の多様性・異質性を正しく理解し、適切な治療法を選択・あるいは開発することが求められる。そこで、わが国の指定難病症例の臨床調査個人票のデータを活用し、難治性腎障害の多様な病態を人工知能（AI）による深層学習、クラスター解析などを用いて明らかにすることを目的とする。

2. 研究概要

難治性腎障害のうち、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎（全身性血管炎を含む）、多発性嚢胞腎、全身性エリテマトーデスに伴うループス腎炎を対象とする。臨床調査個人票データを厚生労働省より提供を受け、それを活用して疾患頻度や重症度の調査、既存のレジストリーとの比較、人工知能を利用した重症度などのクラスター解析を実施する。各疾患の頻度や病態解析上の課題点は異なるため、研究方法の項目で各疾患別に研究の方法を記載する。

3) 研究実施期間

倫理委員会承認後～2023年3月31日

3. 研究実施体制

本研究は、日本腎臓学会進行性腎障害小委員会（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性腎障害に関する調査研究」班）が行う。本研究の代表者と分担者は以下の通り。

【研究代表者】

成田一衛（新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学）

TEL 025-227-2192、FAX 025-227-0775

E-mail: naritai@med.niigata-u.ac.jp

【研究分担者】

順天堂大学 腎臓内科学 教授 鈴木祐介

旭川医科大学 内科学 講師 中川直樹

筑波大学 腎臓内科学 教授 山縣邦弘

順天堂大学 泌尿器科学 特任教授 武藤智

群馬大学 腎臓・リウマチ内科学 廣村桂樹

医薬基盤・栄養・健康研究所 木村友則

4. 研究の対象患者の選定方法・対象数

下記の平成 27 年度～30 年度指定難病申請患者が対象となる。

平成 27 年度の概数は下記のとおり。

IgA 腎症 (3924 件)

多発性嚢胞腎 (9874 件)

急速進行性糸球体腎炎 (確認中)

抗糸球体基底膜腎炎 (107 件)

一次性ネフローゼ症候群 (確認中)

一次性膜性増殖性糸球体腎炎 (127 件)

紫斑病性腎炎 (確認中)

全身性エリテマトーデス (80223 件)

5. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン：横断研究

(2) 研究のアウトライン：各腎疾患で内容が異なるため下記に疾患毎に記載する。

IgA 腎症・紫斑病性腎炎：登録された対象患者の疫学データ（年度毎の登録者数、地域ごとの登録者数など）を収集し、日本腎臓学会の全国的レジストリーによる臨床・病理データベースである JKDR, JRBR との比較を行う。また、病理組織所見（半月体形成の有無、全節性硬化の比率、急性および慢性病変の有無、Oxford 分類）と、血尿、尿蛋白量、腎機能、CKD 重症度分類ヒートマップと実際に行われている治療内容との関連を解析し、わが国の IgA 腎症の診療における Oxford 分類の有用性なども検証する。併せて、AI を用いたクラスター解析を行う。

ネフローゼ症候群：臨床調査個人票のデータを元に、わが国の一次性ネフローゼ症候群および一次性膜性増殖性糸球体腎炎の診療実態を明らかにする。具体的には、病型診断（微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、半月体形成性糸球体腎炎、管内増殖性糸球体腎炎、不明・分類不能、一次性膜性増殖性糸球体腎炎では浜口分類）別の治療反応による分類（ステロイド抵抗性、依存性、あるいは頻回再発、難治性、長期治療依存型）、治療内容、CKD 重症度分類ヒートマップ、再発率（小児のみ）、感染症による入院、大腿骨頭壊死の有無を解析する。さらに AI を用いたクラスター解析を行う。

急速進行性糸球体腎炎：急速進行性糸球体腎炎、抗糸球体基底膜腎炎および免疫系疾患 3 疾患：顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎肉芽腫症の臨床調査個人票のデータを元に、わが国の急速進行性糸球体腎炎の疫学および診療実態を明らかにする。具体的には、病型診断、臨床重症度、腎組織評価を元に群分けし、尿蛋白量、腎機能、CKD 重症度分類ヒートマップ、治療内容、透析離脱に関して解析する。急速進行性糸球体腎炎に関する他の既存コホート研究からの既報（日本腎臓病総合レジストリー、全国アンケート調査）との比較検討を行い、指定難病申請患者の特徴を明らかにする。

多発性嚢胞腎：日本の常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の腎機能、腎容積、臨床症状、家族歴、合併症（肝嚢胞、脳動脈瘤）、治療効果などの詳細なデータを臨床調査個人票から AI によるクラスター解析を行い、明らかにする。

ループス腎炎:全身性エリテマトーデスの臨床調査個人票のデータをもとに、わが国の SLE 患者における腎障害の臨床病態や診療実態を明らかにする。具体的には、横断的な検討により、腎病変の有無による臨床データ（合併症を含む）や治療内容に差があるか検討を行う。腎病変のある患者においては、腎生検の有無、組織型、臨床病型（急速進行性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群）について層別化して解析する。さらに AI を用いたクラスター解析を行う。

6. インフォームド・コンセントを受ける方法等について

本研究は、過去に提出された匿名化された臨床調査個人票のデータのみを解析するものであり、対象者の同意やオプトアウトは不要・不可能であるため、個々に同意を得る予定はない。研究概要について、(社)日本腎臓学会および難治性腎障害に関する調査研究班ホームページにて公開する。

7. 個人情報等の取扱いについて

(1) 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

(2) 個人情報保護の体制

匿名化情報のみを解析するため、個人への不利益が生じる可能性は非常に低い。研究結果の発表においても、対象疾患の患者や家族の心情に十分な配慮を払う。

8. 予想される対象者への利益及び不利益(侵襲の程度、重篤な合併症、副作用)

(1) 予想される利益: 本研究によって対象患者に直接の利益は生じない。難治性腎障害の臨床調査個人票データを活用する初の試みであり、難治性腎障害の各疾患群に含まれる病態の多様性・異質性を正しく理解し、適切な治療法を選択・あるいは開発することに貢献できる。

(2) 予想される不利益(副作用): 本研究は既に登録されたデータを検証することが目的であり、対象患者への侵襲的かつ直接的な不利益は生じない。

9. 不測の事態の場合の処置と補償

本研究は既に登録されたデータを検証することが目的であり、本研究実施による治療上の不測の事態は発生しない。不測の事態に対して、添付のリスク分析・対応表に基づいて対策する。

10. 研究対象者の費用負担

あらたな費用負担は発生しない。

11. 研究の変更等への対応

(1) 研究実施計画書等の変更：

本研究の研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

(2) 研究の変更、中止・中断、終了：

①研究の変更：本研究の研究実施計画書や公示文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

②研究の中止、中断：実施責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに大学長にその理由とともに文書で報告する。

③研究の終了：研究の終了時には、実施責任者は速やかに研究終了報告書を大学長に提出する。

12. 試料及び情報の保管及び破棄の方法

本研究のデータは研究終了後速やかに廃棄する。(運用規定参照)

13. 研究資金及び利益相反

本研究は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「難治性腎障害に関する調査研究」を研究資金とする。

14. 情報開示について

本研究の対象患者から情報開示を求められた場合は、原則として、対象者に対して遅滞なく保有する情報を開示する。ただし、他の研究対象者などの個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内とする。

15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者及びその関係者からの相談窓口は、研究代表者とする(参照「3. 研究実施体制」)。相談内容により、研究者等で協議を行い、研究対象者へ回答を行う。

ただし、他の研究対象者などの個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内とする。

16. 記録の保存と研究結果の公表

実施責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書(申請書類の控え、医学部長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)を、研究の中止

または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

17. 目的外使用について

本研究では、新たな試料（検体）の収集は行わないため、情報の目的外使用は行わない。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

大学長への報告内容及び方法については以下のとおりとする。

- ① 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに臨床研究支援センターに報告する。
- ② 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに臨床研究支援センターに報告する。
- ③ 研究の進捗状況については、進捗状況報告書を毎年必ず提出する。
- ④ 研究が中止あるいは終了した際は、中止・終了後3ヶ月以内に中止・終了報告書を提出する。

なお、本研究の成果を学会や論文等を通じて発表した場合は、上記進捗報告書及び中止・終了報告書にその旨を記載する。

19. モニタリング・監査について

本研究は、別添運用規定、自己点検規定に則って行う。

20. 参考資料・文献リスト

なし