

厚生労働省科学研究費補助金
政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築事業）

I . 総括研究報告

病理デジタル画像・人工知能技術を用いた、病理画像認識による術中迅速・ダブルチェック・希少がん等病理診断支援ツールの開発（H28-ICT-一般-009）

研究代表者 佐々木毅 東京大学医学部附属病院 准教授

研究要旨：人工知能（AI）を活用した病理診断支援ツールの開発の3年計画の1年目。本年は病理デジタル画像（Whole Slide Images：ヴァーチャルスキャナ機器で取り込んだ病理画像：以下 WSI）を用いて、病理医不在病院および1人病理医病院の術中迅速診断およびダブルチェックを支援するための、「リンパ節転移」の見逃し等を指摘する AI の開発に着手した。十分な WSI の症例数が提供でき、なおかつ AI 学習用のための「画像加工ツール（画像切り出しツール）」の開発にも成功し、また高速のディープラーニングマシンの装備により画像切り出し時間、学習時間の大幅な短縮が可能となった。その結果、当初の計画では平成 29 年 8 月末に AI 病理画像認識精度 90%を目指したが、既に 95%程度となっており大幅に予定を前倒しして実地（臨床検体）で試験運用することが可能な見通しとなった。現在は、画面の WSI 画像に、癌の確率を色の濃淡で mapping するソフトの開発に着手している。

A . 研究目的・研究目標

(1)術中迅速病理診断の見逃しやダブルチェック等をデジタル画像で行う人工知能（Artificial Intelligence：以下 AI）を活用した病理画像認識診断支援ツールの開発を行う。平成 28 年度はセンチネルリンパ節検体の WSI を用いて、AI 病理診断支援ツールの開発に挑む。具体的な目標値として認識精度を平成 29 年 3 月末までに 80%以上、平成 29 年 8 月までに 90%以上の認識精度をめざした。

(2)WSI は 9 億画素から 36 億画素。一方で AI の学習のためには 9 万画素程度が限界である。そのために画像加工ツールの開発が必要である。その画像加工ツールの開発も研究課題として行う。

(3)希少がんの病理診断困難症例の画像認識診断支援ツールの開発については、

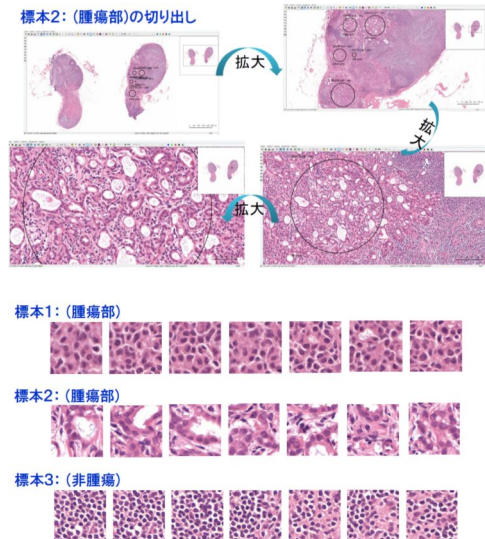
SNOMED-CT による診断名のマッピングを検討し、SNOMED-CT の階層構造や運用状況の調査を行い、SNOMED-CT の使用の要否について検討する。また、2017 年 5 月施行の、改正個人情報保護法に関連して、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針が改訂されたため、本研究課題における希少がん患者の症例データの取り扱いについて検討を行う。

(4)平成 29 年 4 月より開始する「希少がん」の画像使用に関して、データベースの整理および臨床情報、病理情報、画像情報の紐付とデータベースの整備を行う。

B . 研究方法等

(1)：AI に活用可能な病理デジタル画像（Whole Slide Images：ヴァーチャルスキャナ機器で取り込んだ病理画像：以下 WSI）の加工法の開発について

* WSI は 9 億画素から 36 億画素。一方、AI に活用する画素数は 9 万画素程度。効率よく画像を切り出すツールの開発：



* 上図は画像中よりマニュアルにより、腫瘍部を選択し、画像切り出し部位を選定

* 下図は実際に切り出した画像

* 上記トライアルより、研究の効率化のために「画像自動切り出しツール・アプリケーションソフト」の開発が必要と判断（平成 28 年 12 月 14 日「第 2 回 AI 進捗状況確認会議」）

12 月より作成に着手．平成 29 年 1 月 11 日「第 3 回 AI 進捗状況確認会議」にて「半自動画像切り出しアプリケーションソフト」の報告

(2)：深層学習の具体的な手順と AI「リンパ節転移病理診断支援ツール」開発：

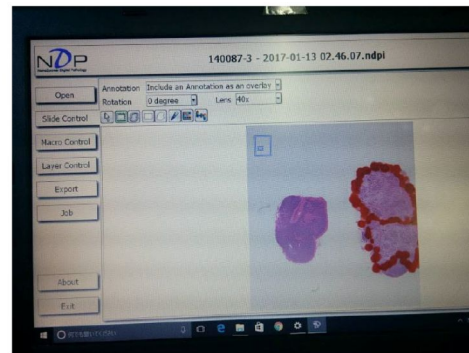
- ・ 9 億画素の現画像 1 枚を、256pix 四方の正方形タイル 数万枚 ~ 20 数万枚に分割（上記ツール使用）

- ・ 元標本上で腫瘍の領域、非腫瘍領域、空白域（脂肪細胞）の 3 種に識別（正解データの作成）

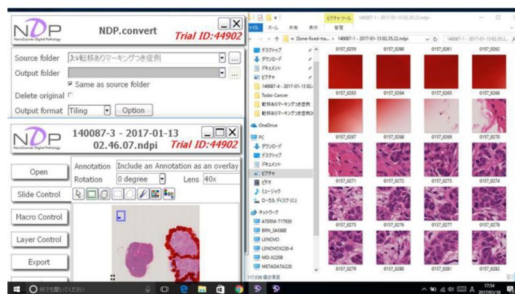
- ・ 汎用の Deep Learning エンジン Caffe,

TensorFlow（未）を使用

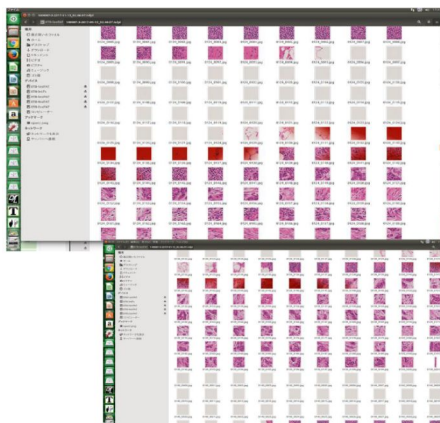
- ・ パイロットとして約 1 万枚の正方形タイル正解データセットから、ランダムに選んだ 5561 枚で学習。途中、自動でチューニングするための評価用画像 2318 枚を使用
- ・ 上記により、AI リンパ節転移病理診断支援ツールの開発



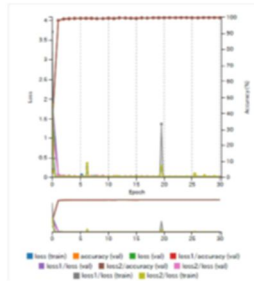
（上記）画像取り込み時に腫瘍部を赤ペンでマーキングした WSI を領域別に識別



周縁 32dots の重なりで、256dots 四方の「タイル」約 10 万枚を切り出し



「タイル」より正解データをミニスパコンで作成中の画面



トレーニング中の精度向上曲線。収束が非常に速いツールの開発に成功

(3) : 生物統計学的な研究、研究デザイン的设计

* 術中迅速病理診断や病理診断の見逃し等をチェックする AI 深層学習を活用した病理画像認識診断支援ツールの開発の研究デザインの設定

* 生物統計および臨床データマネジメントの専門家の立場から「希少がん、肉腫(サルコーマ)」等の病理診断困難症例の画像認識診断支援ツールの開発については、要配慮個人情報の取り扱いについて、個人情報保護法等の規制の整備状況を確認し、希少がんの病理画像の取り扱い方針の検討を行った。

(4) : 平成 29 年より開始する「AI による難解症例等の病理診断支援ツール」開発のための骨軟部腫瘍データベース(DB)を更新

・更新・再整理が必要な理由としては、骨軟部腫瘍は近年蓄積されている分子病理学的知見により、分類、疾患名が変化している。また ICD10、SNOMED-CT などでは多種多様な骨軟部の腫瘍、特に希少がんを 1 対 1 対応でコード付けできない。

・統計学専門家からの助言により、現在、

最も標準的な分類である WHO 分類 (2013) で再分類をおこなった

・必要に応じて、遺伝子検索を追加し、診断の再確認をおこなった

・希少がんの病理組織のデジタル画像化 (WSI) に関してはデータベースから各疾患例を抽出 : 組織像の確認と各症例ごとに最も典型的な部分の組織プレパラートを選択し、バーチャルスライドスキャナーで読み込み、WSI を HDD(NAS)に保存

C . 研究結果と考察

< 画像切り出し >

デジタル病理標本の表示画面上で、操作者が指定する任意の正方領域を半自動にて切り出し、解像度 (画素) : 64x64, 128x128, 256x256, 512x512、記録形式 : BMP, JPG, PMG, TIFF のいずれかにて保存するツールを開発し、人工知能が学習するための画像作成ツールを開発した (宮越)。さらに AI による自動画像判断から「自動的」に腫瘍部、非腫瘍部を認識して画像を切り出す LINUX 上で作動するアプリケーションソフトの開発を行い、プロトタイプの前まで完了している状況である。

< AI リンパ節転移自動病理診断支援ツール >

「リンパ節転移自動病理診断支援ツール」のプロトタイプを作製。当初の目標値は認識精度 80%であったが、同一データセット内からランダムに選んだ別タイル 1,390 枚でテストした結果、認識精度 = 100%であった。その後症例を増やしても 95%の認識精度を保持している (平成 29 年 3 月現在)。今後は「がん」の部位を WSI の画面上に色の濃淡で「確率」を mapping するツ

ル(アプリケーション)を作製し、実用頒布を目指す。

<SNOMED-CT 使用の要否>

*SNOMED-CT の導入については、本邦では十分に活用されておらず、臨床現場への一般化可能性を考慮し、導入を見送った。

<改正個人情報保護法>

*人を対象とする医学系研究に関する倫理指針が改訂されたため、本研究課題における希少がん患者の症例データの取り扱いについて検討を行った。

<研究デザインの確定>

*開発された病理システムについては、妥当性の検証のための Validation 研究を計画することになるため、研究デザイン上考慮すべき事項(エンドポイント、データのサンプリング等)について、助言を行った。

*今後の課題としては、開発されたシステムの妥当性および信頼性の検証のための Validation 研究の実施計画書を作成し、Validation 研究で得られたデータの解析を実施する。また、改正個人情報保護法および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に対応した希少がん患者の症例データの取り扱いに関する倫理規範の策定を継続して行う(稀な症例ゆえに病名で患者が特定できないような匿名化の倫理規範)こととした。

<希少がん症例等に関して>

*骨軟部腫瘍約 23,000 例のうち、約 1,500 症例の更新作業が終了(約 20 症例で FISH 等の追加検索を施行し、診断を確認・確定した)

*約 500 例の WSI データを NAS に保存完了

*今後の課題としては、希少がんの症例選択を行うこととした。全身諸臓器の希少がんをがん研の 60 万症例の中からさらに抽出、順次 WSI 化し NAS に保存することとした。

E . 結論とまとめ

*4 回の対面による進捗状況確認会議の開催し、(第 1 回 平成 28 年 11 月 15 日、第 2 回 同 12 月 14 日、第 3 回 平成 29 年 1 月 11 日、第 4 回 同 3 月 28 日(希少がん) 相互の連携がうまく取れた。その結果として、いずれも平成 28 年度の 6 か月間で予定していた計画よりも、かなり前倒しで順調に計画が進行した。

F . 健康危険情報

特記するもなし

G . 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表: 佐々木毅「病理分野の人工知能 AI 構築のアプローチ」
第 2 回 PathCare 学術セミナー「~病理診断と人工知能 AI の現状と未来を展望する~」2016.3.2 東京
3. その他: 著書 野村直之「人工知能が変える仕事の未来」日本経済新聞出版, 2016 年 11 月, 全 486 ページ