

I. 研究報告

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業（臨床研究等 I C T 基盤構築研究事業）

総括・分担研究報告書

（1）総括報告書

AI 病理診断支援ツールの開発

研究代表者 佐々木毅 東京大学医学部附属病院 准教授・病理部副部長

研究要旨：

平成 28 年度より「センチネルリンパ節」の AI 病理自動診断支援ツールを継続して開発してきたが、これを今年度はより幅広く「腺癌のリンパ節転移」に置き換え、約 1,000 個、約 1,000,000 枚のアノテーション付き深層学習用画像を追加して、リンパ節転移を検出する AI 病理診断支援ツールの開発を行った。大量画像の切り出しは、分担研究者宮越が担当し、これを実現するためのソフトウェアツールの開発も行った。またアノテーションに関しては、分担研究者野村が担当し、アノテーションツール ANNON を新規開発し、それを活用した。その結果、平成 30 年 3 月末に目標として掲げた正解率 99%の AI 病理診断支援システムの開発に、平成 29 年 12 月の時点で到達した（自施設標本でのテストセットの正解率は 99.8%）。また、開発したこの AI 病理診断支援システムを API でのネットワークを介した AI 遠隔診断システムの遠隔支援を計画し、がん部を検出したヒートマップ等の自動診断返却システムなどソフトウェアの開発も完了した。平成 30 年 2 月にインターネットを介した遠隔施設間での実装実験を行ったが、他施設の標本では、高い精度が得られない、画像転送の遅延の課題などが浮き彫りになり、診断支援ツールの改良が必要と考えられた。平成 30 年 8 月の実装に向けて、さらに研究を進める予定である。

また、同時並行して研究開発を進めている希少がんの AI 病理診断支援システムに関しては、主として癌研究会研究所の高澤が担当し、がん研有明病院に蓄積された約 23,000 例の骨および軟部腫瘍を WHO 分類（2013）に基づいて、亜型を含めて約 250 の組織型に分類し、各組織型の代表例を抽出し、組織像の確認をしたのち、病理組織デジタル画像を取得し、ファイルサーバ上に保存した（1000 症例）。希少がんのうちで比較的頻度の高い脂肪性腫瘍について AI 病理診断システムの開発に着手した。当初、深層学習のみで行っていたが、精度がなかなか上がらず、野村の助言により、他の学習方法も追加してシステムを開発中である。また、新たに線維性腫瘍も加えて、平成 30 年度の完成を目指す。

A. 研究目的

本研究は「病理デジタル画像データの深層学習・人工知能（以下 AI）による病理画像認識診断支援ツールの開発研究」である。現在日本の病理専門医は約 2,400 名で、人口 10 万人当たりアメリカの 3 分の 1 以下である。さらに常勤病理医勤務病院の約 50% が 1 人病理医である。このような状況下で最終診断である病理診断の W-check が行えない、または病理医不在のため患者が術中迅速病理診断を受けられないなどの問題が生じている。さらに希少がんでは診断の不一致などの問題が生じている。希少症例はがん研有明病院に症例数が多く、これらの症例を用いて AI 活用による病理診断支援ツール開発を行う。なお、この分野での AI 支援ツールの成功事例はまだ少なくまた他施設が共通で使用できるプラットフォームの構築は世界的に見てもまだない。世界に先駆けて API による AI 病理診断支援システムのプラットフォーム構築を行うことが本研究の目的である。

（倫理面への配慮）

個人情報保護法改正に伴う、匿名加工に関しては、当研究開発分担者である山口、宮路が担当し、「個人情報の保護に関する法律施行規則（平成 28 年 10 月 5 日個人情報保護委員会規則第 3 号）」による)によって個人が特定されないように匿名加工を行った。

研究代表機関である東京大学大学院医学系研究科の人体病理学分野のホームページに、研究からの辞退を保証するオプトアウトの文章を掲載している。

さらに、ヘルシンキ宣言、厚生労働省・

文部科学省および経済産業省より平成 29 年に発出された「個人情報保護法の改正に伴う研究倫理指針の改正」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）」も遵守し研究を遂行している。

なお、脂肪性腫瘍アーカイブ化症例に関しては、検体の研究や教育使用に関する患者本人の承諾を得られている症例を使用し、デジタル画像については個人情報を含まないように匿名加工を施している。また遺伝子検索は腫瘍組織の体細胞遺伝子変異に限って行い、通常の診断過程で検索されるものを解析した。

B. 研究方法

当初は、乳癌のセンチネルリンパ節のみであったが、新たに腺癌のリンパ節、約 1,000 個を追加して、アノテーション付き病理デジタル画像（P-WSI）を作成し、約 1,000,000 枚の人工知能用アノテーション付き画像を作成し、深層学習に用いることとした。また、脂肪性腫瘍に関しては、がん研有明病院に蓄積された約 23,000 例の骨および軟部腫瘍を WHO 分類（2013）に基づいて再分類し、希少がんの抽出を行った。さらに脂肪性腫瘍に加えて、線維性腫瘍も行うこととし、効率よく学習させるための症例の絞り込みを行った。

C. 研究結果

大量のアノテーション付き画像をデジタル画像から切り出すため、病理デジタル画像（Whole Slide Image : WSI）をモニター上で切り出すためのツールを開発した。具体的には指定した矩形領域内の座標

を設定された解像度で一枚ずつ画像を自動で切出すソフトウェアツールを開発し、効率的に大量の深層学習用画像を取得することができるようになった。さらにデータセットの大規模化、トレーニング・パラメータセットの多種化、繰り返し(epoch)数を増やすため、アノテーション付き教師データを作成することが必要となり、病理専門医による細部の画像判定、アノテーション付与を行うため、ANNON というアノテーション付与ツールを新規に開発し、教師データ作成の生産性と精度向上が実現できるようになった。

また、医療現場での活用を意識し、大容量の WSI を迅速に転送するための遠隔病理診断支援ネットワークインフラの工夫と実際の AI 病理診断支援ツールの開発も行った。大容量の WSI を転送するにあたっては、画像をジグソーパズルのピースのように細分化して送る他社製品を活用した。また術中迅速診断に対応するために、WSI を作成するバーチャルスライドスキャナーで病理組織画像をスキャンしている最中に、迅速に取り込んだ画像ピースを次々に送るハードウェアシステムの開発にも成功した。

AI 病理診断支援ツールは、具体的には、病理医不在病院等から WSI をアップロードし、インターネット回線を使って画像を転送してもらい、AI サーバ内の AI 病理診断支援システムで自動判定後、判定結果を濃淡色のヒートマップで返却するシステムで、依頼元のコンピュータのモニター上の WSI にオーバーラップ表示するシステムで、すでにプロトタイプを作成を完了している。2 月には実際に、がん研有明病院と

東京大学の間で、AI 遠隔病理診断支援ツールを使用した API 自動病理診断の実証実験を行ったが、ネットワークインフラに関する新たな課題および、他施設の HE 染色標本では精度が上がらないなどの課題が検出され、現在その改良に取り組んでいる。平成 30 年 8 月には再度実証実験を行い、サービスの開始につなげたいと考えている。

また、脂肪性腫瘍の AI 病理診断支援システムに関しては、世界的に見てもまだ実例がないが、基礎実験を繰り返していく中で課題が見えて生きており、このシステムに関しても、平成 30 年度の完成を目指す。

なお、研究を確実に進めるため、平成 28 年度に 3 回、平成 29 年度に 6 回、進捗状況および課題提出のための全体会議を行い、研究の遂行にあたった。

D. 考察

研究結果に示したように、平成 29 年度は、AI 病理診断支援システム実装に向けて、新たなシステムの開発と実証実験までたどり着いたが、様々な新たな課題が浮き彫りになった。しかし、いずれも解決の策は考えられており、平成 30 年の完成を目指して、加速的に研究を進めることとする。

E. 結論

今年度は、画像切り出しツールの開発、アノテーションを効率的に付与する教師データの作成ツールの開発に成功し、また API による AI 病理診断支援システムのプロトタイプを作成を完了した。実装のための実証実験を 2 月に行い、新たな課題が浮き彫りとなったが、平成 30 年度研究では

実装できる目途もたっており、研究の最終年度に向けて、加速的に開発研究を進めたいと考えている。

F. 健康危険情報（総括参照）

観察・非介入研究であり特記すべきことはなし

G. 研究発表（本研究に関係するもののみ）

1. 論文発表：

○佐々木毅（2017）日本病理学会 JP-AID と病理診断人工知能開発．病理と臨床 35(11), 1058-1061

2. 学会発表：

(1) ○佐々木毅（2018）、高澤豊、野村直之：市民公開講座人工知能（AI）技術を用いた病理診断支援ツール開発への取り組み（2018.03 東京大学分子ライフサイエンス棟アカデミックホール）

(2) ○佐々木毅、「がん医療における病理医の役割」．文京区教育委員会主催公開シンポジウム「がん教育を考えるー純度の高い専門性と社会的包容力」．（2018.01 文京シビックホール）

(3) ○佐々木毅（2017），AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像（WSI）の収集基盤整備と病理支援システム開発ーJapan Pathology AI Diagnostics Project（JP-AID），口頭，大阪（第 37 回医療情報学連合大会，AI 活用に向けた医療画像データベース基盤構築の方向性を探るシンポジウム），2017. 11，国内

(4) ○佐々木毅（2017），日本の病理医事情と日本病理学会 AMED 人工知能（AI）プロジェクトー次世代医療機器としての AIー，口頭，川崎（殿町リサーチコンプレックス，次世代テクノロジーとビッグデータ分析），2017. 11，国内

(5) ○佐々木毅（2017）日本の病理医事情と人工知能（AI）プロジェクト：次世代医療機器としての AI. 2017 年クリニカルサミット「AI による医療情報処理と診断支援」基調講演（2017.09 東京）

(6) ○佐々木毅（2017）人工知能（深層学習）によるセンチネルリンパ節病理術中迅速診断支援ツールの開発．第 25 回日本乳癌学会総会（厳選ポスター 2017.07 福岡）

(7) ○佐々木毅（2017），病理分野の人工知能 AI 構築のアプローチ，口頭，東京（第 2 回 事業学術セミナー～病理診断と人工知能 AI の現状と未来を展望する～），2017.4，国内

(8) 井上 謙一（2017），川崎あいか，小清水佳和子，山中千草，合田杏子，荒井 学，長島美貴，堤 千寿子，佐々木毅，土井卓子．ディープラーニングを用いた乳癌の画像判定の検討と今後の展望．第 25 回日本乳癌学会総会（厳選ポスター 2017.07 福岡）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：特になし

2. 実用新案登録：特になし

3. その他：特になし