

別添 4

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(地域医療基盤開発推進研究事業)

分担研究報告書

本邦におけるAIを用いた診療支援研究の現状に関する研究

分担研究者 湯地晃一郎

東京大学・医科学研究所 国際先端医療社会連携研究部門 特任准教授

### 研究要旨

人工知能(AI)の利活用は医療分野に今後多大な影響を及ぼすと思われる。医師による診療プロセスの一部にAIが介在することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。また、診療のどのプロセスにAIが介在しているかは必ずしも明らかではない。さらに国内におけるAI等のICTを用いた診療支援等の研究状況も明らかでない。本研究では、国内でのAIを用いた診療支援研究にて、AIがどのように活用されているかを明らかにする為、診療のプロセスという観点からそれらの類型化を試みた。また、国内でのAIを用いた診療支援研究について有識者へのヒアリングも行い以下の結果を得た。1)AIは診療プロセスの中で医師主体判断のサブステップにおいて、その効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。2)AIには知識量の制約がなく、医師主体判断のサブステップにおいて、医師にバイアスによる気づきを与え得る。AIと医師との協働は医療の質向上に有用であると考えられる。3)本邦におけるAIによる診療支援研究はまだ萌芽期段階であり、判断の主体は少なくとも当面は医師である。

## A. 研究目的

現在、人工知能(AI)は第3次ブームを迎えており、AIの利活用はあらゆる分野に大きな影響を及ぼすと予想されている。実際、音声認識、画像認識、自動運転技術など、AIの利活用は、多種多様な分野で進んでおり、医療分野も例外ではない。特に、AIの基盤技術の1つである畳み込みニューラルネットワークが得意とする非構造化データ、つまり医用画像を対象とする「コンピュータによる支援診断(computer-aided diagnosis: CAD)」の普及は今後、確実に進むであろうし、それらが医療に与える影響は極めて大きいと考えられる。米国においては米食品医薬品局(FDA)は、眼底鏡画像から糖尿病性網膜症の判断支援を行うAIシステムIDx-DRを2018年4月11日に医療機器として初めて承認したと発表した<sup>1)</sup>。IDx-DRにより糖尿病性網膜症かどうかを1分以内に判定され、眼科医に紹介すべきかどうかを迅速に判断できる事が期待されている。この例のように、我が国の保健医療分野においてもAI等を用いた診療支援が本格化することが想定される。例えば、その先進研究の事例としては東京大学医科学研究所で推進されているWatson for Genomics(IBM社)を用いた臨床シーケンス研究があげられよう<sup>2)</sup>。このように医師による診療プロセスの一部にAIが介在することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。

一般に、診療は、診察、検査、読影、診断、治療等のプロセスから成り立っている。しかしながら、診療のどのプロセスにAIが介在しているかは必ずしも明らかではない。また、国内外におけるAI等のICTを用いた診療支援等の導入状況(今後実用化される可能性が高い研究開発段階の技術も含む。)も明らかでない。AI等のICTを用いた診療支援を今後推進する政策を立案する上で、これらの点について論点整理を行うことが必要である。

本報告書では、国内でのAIを用いた診療支援研究について、診療のプロセスという観点

から、それらの類型化を試みた。

## B. 研究方法

本研究では、国内での AI を用いた診療支援研究にて、AI がどのように活用されているかを明らかにする目的で以下を行った。

### 2) 国内での AI を用いた診療支援研究の検索

本邦での AI を用いた診療支援研究の概況を把握するため、医中誌 Web にて過去 5 年分に絞り“人工知能”AND “症例報告(除く)”の検索条件で検索を行った。この結果取得した 797 件(2018 年 4 月 18 時点)と以下の商業医療系雑誌/医療系サイトの記事を“人工知能”で検索し結果をレビューし代表的な 36 研究を抽出した。

#### 抽出に用いた商業医療系雑誌/医療系サイト

- 日経デジタルヘルス(<http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/ndh/>)
- 日経メディカル(<http://medical.nikkeibp.co.jp/>)、
- M3com (<https://www.m3.com/>)

### 2) 国内外の AI を用いた診療支援研究に詳しい有識者へのヒアリング

日本 IBM Watson Health 事業部ジェネラルマネージャーの溝上 敏文氏、臨床症状、所見をもとに鑑別診断を提示する診断支援 AI、PGY-01 開発を担当している国立保健医療科学院奥村貴史先生(現北見工業大学工学部教授)に有識者としてヒアリングを行った。

### 3) 診療支援の類型化

1)2)の情報をもとに診療のプロセスという観点から支援内容の類型化を試みた。

(表 1)。

(倫理面への配慮)

特記すべき事項なし。

## C. 研究結果

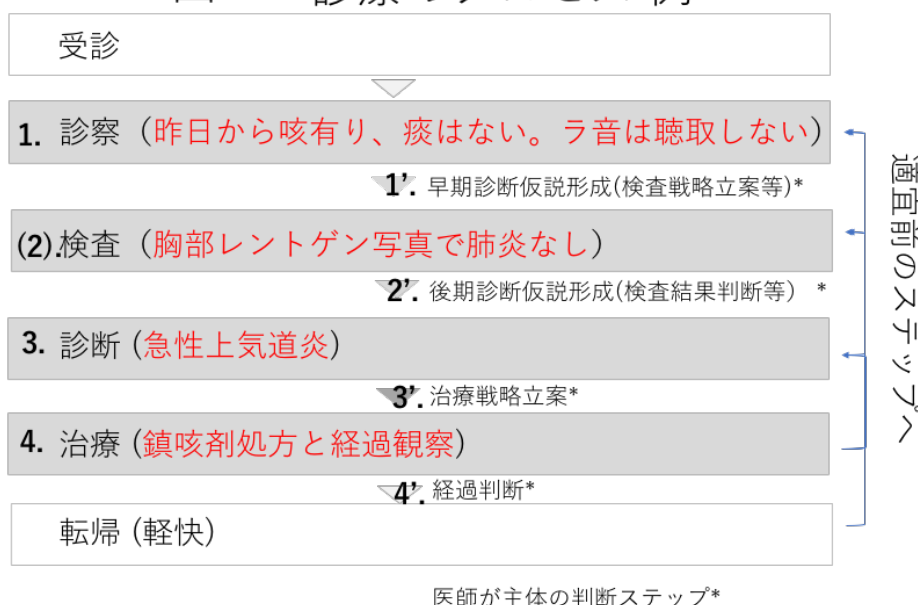
一般に診療のステップは下記の4ステップから成る（図1）と考えられる。

### 図1：診療のプロセス



医師が主体の判断ステップ\*

図 2： 診療のプロセス 例



急性上気道炎を例に診療のステップを説明する (図 2)。

**受診:** 20 歳男性患者が昨日から咳があることを主訴に某病院の外来を受診した。

**ステップ 1:** 診察: 医師は問診にて、既往もない 20 歳男性が昨日から咳があるものの痰はなく、発熱もないという情報を取得した。さらに診察にて肺音清という身体所見情報も取得した。

**1':** 医師は急性上気道炎をまず診断の候補として考えたが、肺炎なども鑑別に挙げて考えた。そこで両者の鑑別のため確定診断に到るための検査法として胸部レントゲンを計画、立案した。以上の判断は検査と診断のステップに到る前の早期診断仮説形成(検査戦略立案等)のサブステップと言える。

**ステップ 2:** 検査: 患者に胸部レントゲンを提案し、同意を得たのちに検査胸部レントゲン検査を行った。

**2':** 医師はその画像を浸潤影なし (=肺炎像なし) と判断した。この所見は急性上気道炎に矛盾しないと考えた。以上の判断は検査結果判断とその結果の解釈による診断に到る直前の

後期の診断仮説形成に至るのサブステップと言える。

**ステップ 3:** 診断: 急性上気道炎と臨床診断した。

3': 医師は治療方針を考えた。重症感もなく、主訴は咳だけであることから、鎮咳剤処方と経過観察という治療方針を考案した。以上の判断は治療に到る前の後期診断仮説形成(検査結果判断)のサブステップと言える。

**ステップ 4:** 治療 主治医は鎮咳剤処方と経過観察という治療方針を患者に提案し、同意を得たのちに施行した。

4': 医師は再診にて患者の臨床症状が改善しているのを確認した。以上の判断は治療後の経過判断のサブステップと言える。

転帰: 患者の臨床症状は軽快、消失した(軽快/治癒)。

表 1 に本邦における AI による診療支援研究を、診療ステップ毎に類型化した結果を示す。

AI が診療支援として関わるステップは、本邦ではその殆どが上記のうち 2' (後期診断仮説形成(検査結果判断等)のサブステップ、つまり種々の検査が行われた後、検査結果を医師が解釈、判断する診断支援のステップである事がわかる。また、これら検査の殆どは CT、内視鏡、病理などの画像情報である事も分かる。これは前述した近年のディープラーニング技術の発展により、画像認識精度が飛躍的に向上した事に起因すると考えられる。さらに、これらの結果を踏まえ AI が診療支援として関わるステップを図 1 の “\*” に記した。AI が診療支援として関わるステップは 1 (診察)・2 (検査)・3 (診断)・4 (治療) 各ステップの間に位置する 1' (早期診断仮説形成(検査戦略立案等))・2' (後期診断仮説形成(検査結果判断等))・3' (治療戦略立案) の「医師が判断の主体」のサブステップである事がわかる。

表 1.

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診察/診断	早期診断仮説 形成 (検査戦略立案 等)*	不明	患者基本 情報 (問 診、バイ タルサイ ン)	東京慈恵会 医科大学先 端医療情報 技術研究講 座・脳神経 外科	アルム		救急医療のトリアージと搬送先決定支援システム。問診、バイタルサイン測定から得られた情報を解析し、トリアージを実施。その結果を基に、医療機関の受け入れ体制なども考慮した上で、搬送先を素早く選定する。	未定	6,7
診断	早期診断仮説 形成 (検査戦略立案 等)*	過去2年 間分のレ セプト (医科/歯 科/調剤の 診療報酬 明細書) や特定健 康診査の データ	レセプト 情報	仙台白百合 女子大学	NEC		レセプト情報から地域の健康課題、脳血管疾患の発症・重症化リスクを予測するシステム。	未定	8
検査/診断	検査結果ク レンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	長時間撮 影で得ら れた低ノ イズMRI の画像	短時間撮 影の高ノ イズの MRI画像	熊本大学	キャノンメ ディカルシ ステムズ	Deep Learning Reconstr uction (DLR)	MRI画像をDeep learningによるノイズ除去により高画質化するシステム。長時間撮影で得られた高SNRの画像 (S/N比の高い画像) を教師データとして、短時間撮影の低SNRの画像からノイズを除去する。	未定	9
検査/診断	検査結果ク レンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	通常線量 CT	超低線量 CT	立命館大学 理工学部電 子情報工学 科			通常線量の1/20で撮影した超低線量CTをDeep learningによるノイズ除去により高画質化するシステム。本システムにより放射線被曝低減の観点から、通常検査として診断能の低下なく低線量CTの適用が期待される。	未定	10

表 1(続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
検査/診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	病理組織画像	病理組織画像		エルピクセルとTCK(電子顕微鏡メーカー)		生体組織の立体構造情報と人工知能を用いて、試料スライスから画像取得、病理診断支援までを全自動で実施する病例検査、診断支援システム。摘出した組織を3Dで再現することも可能にする。	2018年ごろ	11
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	病理組織画像	病理組織画像		NEC	e-Pathologist	病理組織診支援システム	未定	12
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	病理組織画像	病理組織画像		日立製作所		病理画像内の染色濃淡自動で分類し、腫瘍有無を自動で識別するシステム。胃管状腺がん病理組織標本のデジタル画像を用いた実験では腫瘍有無の識別精度の向上に有効であった。	未定	13,14
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	胸部X線画像	胸部X線画像		DTラボ		胸部X線画像診断支援システム		15
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	胸部CT画像1000枚	胸部CT画像		キャノン デジタルシステム		胸部CT画像における肺結節の画像診断支援システム。まず肺結節領域を自動抽出し、形状、性状等を表す特徴量を算出する。その後、算出された特徴量に基づいて肺結節に関する38項目の画像所見を導出する。	未定	16



表 1 (続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	CT画像	CT画像	広島大学	富士通研究所と富士通研究開発中心有限公司		過去の胸部CT画像データベースから、病変の画像の特徴が類似した症例を表示する胸部画像CT診断支援システム。医師と同様な見方ができるよう、境界が複雑な臓器内の領域を画像解析で自動分割し、各領域内の異常陰影をAIを活用して認識することで、立体的な広がり方が似た症例を高精度に検索する。正診率 85%	未定	17
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	過去のCT画像	CT画像	静岡県立静岡がんセンター	富士フィルム株式会社	類似症例検索システム「SYNA PSE Case Match (シナプスケースマッチ)」	過去の症例データベースから、病変の画像の特徴が類似した症例を表示する画像診断支援システム。静岡がんセンターで蓄積された約1,000の肺がん症例、約300例の肝臓腫瘍の症例データベースを搭載。肺癌、肝臓癌、びまん性肺疾患に対応。	2017年2月27日発売	18
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	CT画像	CT画像	なし	富士フィルム・エルピクセル(東大発ベンチャー企業)	REiLi (レイリー)	医療画像を立体的に可視化するシステム。領域セグメンテーションも可能にする。エルピクセルが開発するAIを、富士フィルムの医用画像情報システム(PACS)に搭載する事で実現する。	未定	19

表 1 (続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	CTコロノグラフィ(CTC)画像	CTコロノグラフィ(CTC)画像	九州工業大学			CTコロノグラフィ画像による大腸ポリープ検出支援システム。	未定	20
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	PET/CT画像	PET/CT画像	藤田保健衛生大学 医療科学部放射線学科			PET/CT画像による肺結節検出支援システム		21
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	骨シンチグラフィ画像	骨シンチグラフィ画像		富士フィルム株式会社	BONEN AVI	骨シンチグラフィ画像による骨転移判定支援システム。全身骨量に対するリスクの高い集積部位の割合を表す骨転移の指標bone scan indexを用いる。	未定	22
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	脳MRI	脳MRI	滋賀医科大学 神経難病研究センター MR医学研究部門			MRI画像によるアルツハイマー病診断支援システム。脳の複数の関心領域の局所的な体積を評価している。		23
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	アルツハイマー病患者のデータベース (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeが公開中)	脳MRI画像	東北大学 大学院情報科学研究科			MRI画像によるアルツハイマー病診断支援システム。	未定	24

表 1 (続き)

支援する 診療プロセ ス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	肝臓EOB- MRI画像	肝臓 EOB- MRI画像	東京大学医 学部附属病 院22世紀医 療センター コンピュータ 画像診断 学・予防医 学講座			EOB-MR画像による 肝結節性病変の検出 支援システム	未定	25
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	脳MRA画 像	脳MRA画 像		エルピクセル		MRA画像による脳動 脈瘤検出支援システ ム	未定	26
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	肝臓がん の実病変 画像+ シュミ レーショ ンデータ	肝臓がん の実病変 画像	中京大学 大学院情報 科学研究科			肝がん読影支援シス テム	未定	27
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	内視鏡画 像	内視鏡画 像	国立がん研 究センター	NEC		内視鏡画像による大 腸癌、腺腫検出支援 システム:感度98%, 特異度99%,正診率 98.8%	2020 年ごろ	28
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	内視鏡画 像	内視鏡画 像	昭和大学横 浜市北部病 院、名古屋 大学など	サイバネット システム,オ リンパス		超拡大内視鏡による リアルタイム大腸 癌、腺腫診断支援シ ステム。正診率91%	2019 年ごろ	29,30
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	過去の内 視鏡画像 2000枚	内視鏡画 像	ただともひ ろ胃腸科肛 門科,がん 研究会明 病院、東大 病院、大阪 国際がんセ ンター、山 王病院など	AIM		内視鏡画像によるリ アルタイム胃がん診 断支援システム。検 査をしながらリアル タイムでAIにて解剖 学的部位の判定、 画像判定を行い、 疑わしい部分をより 丁寧に調べる。正診 率92%	未定	31,32, 33

表 1 (続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	検査結果クレンジングによる後期診断仮説形成(検査結果判断等)	医療画像全般	医療画像全般		エルピクセル	「EIRL (エイル)」	医療画像診断支援技術。以下の特徴がある。(1) 医師のダブルチェックによって品質が担保された学習データを使用する、(2) 学習データが少なくても効率的で高精度に学習できる(3) 主要な画像診断装置および撮影プロトコルで撮影した医療画像に対応する、(4) PACS (医用画像管理システム) と連携可能。	未定	33
診断	1.早期診断仮説形成(検査戦略立案等) 2.後期診断仮説形成(検査結果判断等) 3.治療戦略立案	論文、データベースなどの専門的な医学情報	患者基本情報	自治医科大学	東芝メディカルシステムズとLSIメディアエンス	「ホワイト・ジャック」	患者基本診療情報による診断支援システム。検査、症候の感度・特異度に関する情報が論文や教科書などにより学習した人工知能。症状を入力すると、可能性の高い鑑別疾患とその確率、鑑別に必要な検査項目、過去に同じ疾患と診断された患者が処方された薬剤名が示される。	2017年から試験運用、2019年ごろ	34
診断	1.早期診断仮説形成(検査戦略立案等) 2.治療戦略立案	論文、データベースなどの専門的な医学情報	患者基本情報	国立保健医療科学院		PGY-01	患者基本診療情報による診断支援システム。患者の基本情報(年齢、性別、発症様式(急性、慢性、亜急性)、主訴、現症、症状)を入力すると鑑別疾患と紐づく各種文献情報を階層的に表示する。	試験運用中	5,

表 1 (続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	早期診断仮説 形成 (検査戦略立案 等)*	病院の過 去の診療 実績、他 患者の電 子カルテ 情報	電子カル テ情報		マクロスジャ パン	EBMス タイル診 療支援シ ステム 「ドク ターベ イズ」	患者基本診療情報に よる診断支援システ ム。問診結果、過去 の診療実績、病歴、 診療所見を入力する と病名を確率で表 示。	販売中	35
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	心臓MRI 画像	心臓MRI 画像	医療法人社 団CVIC (CVイ メージ サイエ ンスが 運営)	エクサイ ンテリ ジェン スとCV イメ ージ サイ エン ス	「EXAIN TELLIGE NCE AI Platform 」	心臓MRI検査にお ける冠動脈狭窄部 診断支援システム	未定	36
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	乳腺超音 波検査画 像とマン モグラム 画像	乳腺超音 波検査画 像とマン モグラム 画像	岐阜大学 大学院自然 科学技術研 究科知能理 工学専攻知 能情報学分 野			腫瘍陰影の良悪性鑑 別を支援するための 類似画像検索システ ム。マンモグラム (MG)と乳腺超音波 画像(US)を利用。	未定	37
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	マンモグ ラフィ	マンモグ ラフィ	湘南記念病 院 乳がん センター			マンモグラフィで腫 瘍陰影の良悪性鑑別 を支援するシステ ム。	未定	38
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	ダーモス コピー検 査画像	ダーモス コピー検 査画像	筑波大学	京セラコミュ ニケーション システム		皮膚癌診断支援シ ステム。皮膚腫瘍の ダーモスコピー画像 を高精度に判別でき る。	未定	39
診断	検査結果クレ ンジングによ る後期診断仮 説形成(検査結 果判断等)	ダーモス コピー検 査画像	ダーモス コピー検 査画像	信州大学	カシオ計算機		皮膚癌診断支援シ ステム。皮膚腫瘍の ダーモスコピー画像 を高精度に判別でき る。	未定	40

表 1 (続き)

支援する 診療プロセス	寄与する 支援内容	教師data	使用する 臨床情報	研究実施 医療機関 (アカデミ ア)	提携会社	ブランド 名	概要	実用化 時期	文献
診断	治療戦略立案	センター での痛み 患者の過 去の間診 記録	痛み患者 の間診結 果	愛知医科大 学 学際的 痛みセン ター	FRONTEOへ ルスケアと日 本臓器製薬株 式会社		疼痛のスコアリング により複雑な慢性疼 痛の診療支援システ ム。	未定	41
治療	1.後期診断仮 説形成(検査結 果判断等) 2.治療戦略立 案	不明	治療前血 中サイト カイン濃 度	大阪大学 大学院医学 系研究科ゲ ノム情報学 共同研究講 座			スギ花粉症の舌下免 疫療法の治療効果の 有無を、治療前に計 測した血中サイトカ イン量を用いて機械 学習で予測するAI。	未定	42
診察/診断/治 療	1.早期診断仮 説形成(検査戦 略立案等) 2.後期診断仮 説形成(検査結 果判断等) 3.治療戦略立 案	過去の電 子カルテ 情報のテ キスト データ	電子カル テ情報の テキスト データ	桶狭間病院	大塚デジタル ヘルス (IBM と大塚製薬の 合併企業)	精神科向 け電子カ ルテ分析 ソリュー ション 「MENT AT」	精神疾患患者診療支 援システム。人工知 能Watson Explorer による自然言語解析 技術を用いて、電子 カルテに入力された テキストデータを解 析し、治療や看護、 退院調整、再入院な どに関係する数十項 目の悪化因子を絞り 込んで抽出する。	未定	43,44
治療	1.後期診断仮 説形成(検査結 果判断等) 2.治療戦略立 案	医学論 文、臨床 試験、薬 剤、変異 などの データ ベース、 薬の特許 情報など	患者の基 本情報 (年齢、 性別、病 名)とゲ ノム情報	東大医科研 病院	IBM	Watson for Genomic s	ゲノム医療・臨床 シーケンス支援シ ステム。がん細胞の ゲノム変異情報を解 析し、適切な薬剤候 補の情報を挙げる。	未定	2,45
治療	治療戦略立案	腹腔鏡下 手術中の 術具の 軌跡	腹腔鏡下 手術中の 術具の 軌跡	奈良先端科 学技術大学 院大学 情 報科学研究 科			腹腔鏡下手術術支援 システム。術中の術 具の軌跡から手技解 析、術具領域セグメ ンテーションを行 う。	未定	47

参考文献 (URL アドレス含む)

1. <https://www.eyediagnosis.net/single-post/2018/04/12/FDA-permits-marketing-of-IDx-DR-for-automated-detection-of-diabetic-retinopathy-in-primary-care>
2. 臨床血液 58 卷 10 号 Page1913-1917
3. Silver D, Huang A, Maddison CJ, Guez A, Sifre L, Van Den Driessche G, Schrittwieser J, Antonoglou I, Panneershelvam V, Lanctot M. Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search. nature. 2016;529(7587):484-9.
4. van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, van Hecke MV, Liem A, Nijpels G. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx - DR device in the Hoorn Diabetes Care System. Acta ophthalmologica. 2018;96(1):63-8.
5. <https://www.m3.com/open/iryoiShin/article/549970/>
6. <http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/feature/15/011000049/011600009/?ST=health>
7. 病院 76 卷 1 号 Page35-39
8. <http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/030806642/?ST=health>
9. [http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/032210906/?ST=health&i\\_cid=nbptec\\_sied\\_ndh\\_rel](http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/032210906/?ST=health&i_cid=nbptec_sied_ndh_rel)
10. 日本医用画像工学会大会予稿集 36 回 Page196-198
11. <https://lpxel.net/2016/08/25/3210/>
12. 医用画像情報学会雑誌 (0910-1543)34 卷 2 号 Page105-108
13. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/mit/35/5/35\\_273/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/mit/35/5/35_273/_article/-char/ja/)
14. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY 3 5 卷 5 号 Page273-280
15. Rad Fan (1348-3498)15 卷 9 号 Page29-31

16. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY(Suppl) Page543-550
17. <http://pr.fujitsu.com/jp/news/2017/06/23.html>
18. [https://www.nikkei.com/article/DGXLRS437755\\_X20C17A2000000/](https://www.nikkei.com/article/DGXLRS437755_X20C17A2000000/)
19. 医用画像情報学会雑誌 34(2)96-99
20. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY(suppl) Page363-368
21. INNERVISION (0913-8919)32 卷 7 号 Page28-30
22. 医用画像情報学会雑誌 (0910-1543)34 卷 2 号 Page100-102
23. 脳循環代謝 (0915-9401)28 卷 2 号 Page303-308
24. 第 36 回日本医用画像工学会大会予稿集 Page298-302
25. 第 36 回日本医用画像工学会大会予稿集 Page190-195
26. 医用画像情報学会雑誌 (0910-1543)34 卷 2 号 Page103-104
27. 日本医用画像工学会大会予稿集 36 回 Page149-152(2017.07)
28. [http://jpn.nec.com/press/201707/20170710\\_01.html](http://jpn.nec.com/press/201707/20170710_01.html)
29. [http://www.showa-u.ac.jp/topics/2016/20170208\\_000.html](http://www.showa-u.ac.jp/topics/2016/20170208_000.html)
30. Intestine 21 卷 5 号 Page455-462
31. <https://www.ai-ms.com/>
32. Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, Miura M, Tada T. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. Sci Rep. 2018;8(1):7497.
33. Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, Ishihara S, Shichijo S, Ozawa T, Ohnishi T, Fujishiro M, Matsuo K, Fujisaki J, Tada T. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. Gastric Cancer. 2018.



- 34.[http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/112709970/?ST=health&i\\_cid=nbptec\\_sie](http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/112709970/?ST=health&i_cid=nbptec_sie)  
d\_ndh\_rel
- 35.<http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/feature/15/011000049/011200005/?ST=health>
36. <https://macros.co.jp/merchandise/drbytes/index.html>
37. INNERVISION (0913-8919)32 卷 7 号 Page42-45
38. 第 36 回日本医用画像工学会大会予稿集 Page396-398
39. 乳癌の臨床 (0911-2251)32 卷 6 号 Page469-476
- 40.<http://tech.nikkeibp.co.jp/dm/atcl/news/16/072808562/?ST=health>
- 41.<https://www.fronteo-healthcare.com/diagnoses-pain>
42. アレルギー・免疫 (1344-6932)25 卷 2 号 Page166-173(2018.01)
43. 医学のあゆみ (0039-2359)263 卷 8 号 Page653-657(2017.11)
44. <https://www-01.ibm.com/common/ssi/cgi-bin/ssialias?htmlfid=HLB03013JPJA>
45. <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201612/549461.html>
46. 医学のあゆみ 2017; 263 卷 8 号.pp.647-651.
47. 第 36 回日本医用画像工学会大会予稿集 Page133-137

#### D. 考察

1) AIは診療プロセスの中で医師主体判断のサブステップにおいて、その効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。2) AIには知識量の制約がなく、医師主体判断のサブステップにおいて、医師にバイアスによる気づきを与え得る。AIと医師との協働は医療の質向上に有用であると考えられる。3) 本邦におけるAIによる診療支援研究はまだ萌芽期段階であり、判断の主体は少なくとも当面は医師である。

#### E. 結論

1) AIは診療プロセスの中で医師主体判断のサブステップにおいて、その効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。

2) AIには知識量の制約がなく、医師主体判断のサブステップにおいて、医師にデバイアスによる気づきを与え得る。AIと医師との協働は医療の質向上に有用であると考えられる。

3) AIの推測結果には誤りがあり得るが、判断の主体である医師がAIを用いた診療の責任を負うべきである。その前提として医師に対してAIについての適切な教育を行うべきである。

4) 本邦におけるAIによる診療支援研究はまだ萌芽期段階である事、判断の主体は少なくとも当面は医師である事実を鑑みると、その規制の議論は時期尚早である。寧ろ保険医療分野におけるAI開発に関わる医師および研究開発者などの人材育成と公的な支援体制の整備の方が優先されるべきである。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特記事項なし

### 2. 学会発表

特記事項なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(地域医療基盤開発推進研究事業)

分担研究報告書

## Watson for Genomicsを用いた臨床シーケンスに関する研究

分担研究者 井元 清哉

東京大学・医科学研究所 健康医療データサイエンス分野 教授

### 研究要旨

現在、人工知能(AI)は第3次ブームを迎えており、AIの利活用はあらゆる分野に大きな影響を及ぼすと予想され、実際に音声認識、画像認識、自動運転技術など、AIの利活用が様々な分野で進んでいる。例えばその先進研究の事例として東京大学医科学研究所で推進されている Watson for Genomics(WfG, IBM社)を用いた臨床シーケンス研究があげられる。医師による診療プロセスの一部にAIが介在することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。この議論を深めるためには、Watson for Genomics など AI とその支援内容、支援する診療プロセスの詳細な理解等が必要である。本研究では、先進 AI として東京大学医科学研究所で用いられている WfG をレビューし以下の結論が得られた。WfG を用いた診療支援において解釈と判断の主体はあくまでも臨床医(キュレーター)や主治医などの医師であり、WfG はより良い診断仮説の形成や治療方針などの戦略立案においてその効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。WfG のような AI の提示した結果にも誤りがあり得るが、医師にもバイアスがあり、また知識量、文献検索量にも制約があるため、理論上その制約がない WfG のような AI を支援ツールとして用いることにより、デバイアスによる気づきを医師に与える。これにより診療の質の向上が期待できると考えられる。

## A. 研究目的

近年、我が国の保健医療分野においても AI 等を用いた診療支援が本格化することが想定される。その先進事例として東京大学医科学研究所で推進されている Watson for Genomics(WfG, IBM 社)を用いた臨床シーケンス研究が挙げられる<sup>1)</sup>。このように医師による診療プロセスの一部に AI が介入することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。一般に、診療は、診察、検査、読影、診断、治療等のプロセスから成り立っている。しかしながら、診療のどのプロセスに WfG のような AI が介入しているかは必ずしも明らかではない。本報告書では、Watson for Genomics を AI 等の ICT を用いた診療支援等の先進例として取り上げレビューした。この狙いは医師による診療の各プロセスにおいて AI がどのように活用されているかを明らかにする事にある。

## B. 研究方法

### 4) AI 全般についてのレビューと国内外の AI を用いた診療支援研究に詳しい有識者へのヒアリング

有識者として日本 IBM Watson Health 事業部ジェネラルマネージャーの溝上 敏文氏にヒアリングを行った。

### 5) 東大医科研病院での WfG を用いた臨床シーケンス研究のレビュー

(倫理面への配慮)

本研究でレビューした東大医科研病院での WfG を用いた血液腫瘍における臨床シーケンス研究は、東大医科研での倫理審査委員会の承認を得て実施されている。また「世界医師会ヘルシンキ宣言」(2008 年 10 月修正)、文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年5月 29 日改訂)、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日改正)を遵守して行われている。

## C. 研究結果

### 1) AI 全般についてのレビュー

#### (1) AI とは

AI は大きく分けて二つに分類できる。一つは弱い AI と呼ばれるもので、人間が知能を使ってする特定のことが代わりにできる機械、知的に振る舞える機械であり、振る舞えさえすれば中の仕組みがどうなっているかにはこだわらない。それに対して強い AI は、人間の知能そのものを持つ機械で、これをあえて「人工汎用知能」と言うことがある。例えばドラえもんであり、まだ実現はしていない。当面の間、実世界で影響するのは弱い AI なので、そちらのみを用いた研究を本報告書では扱う事にする。

#### (2) 発達段階から見た AI の分類

AI は、その発達段階から、以下の四つに分けられる。

全てを人間が指示する必要がある段階

1. 探索アルゴリズム: 入力と出力を含め人が書いたプログラムのみで作動するもの
2. エキスパートシステム: 探索アルゴリズムに人が書いた知識ベースをルールとして加えたもの

例: 1997 年にチェス世界チャンピオンのカスパロフに勝った Deep Blue<sup>2)</sup>

自動的にデータから学習する段階

3. 機械学習: 動作を調整するパラメータを学習によって取得。機械学習に用いる入力データ・中間処理データを特徴量といい、これは人間がデザインする必要がある。様々な手

法がある。

-クラスタリング

-決定木学習

-ニューラルネットワーク

-脳の神経ネットワークの構造と機能を模倣したもの

4. ディープラーニング: ニューラルネットワークを多層化したもの。特徴量の表現法もデータから自動的に学習する。作動結果の検証はできても、判断根拠の理解は難しいことが起きてくる

例:2016年に囲碁世界チャンピオンのイ・セドルに勝った AlphaGo<sup>2)</sup>

## 東大医科研病院での WfG を用いた臨床シーケンスのレビュー

### 1)臨床シーケンス研究の背景

#### がんのドライバー (driver) 変異と臨床シーケンス

生物は、生命の設計図としてゲノムを持っている。ゲノムはDNAの配列からできており、DNAは4種類の塩基 (G、A、T、C) がある。この4種類の塩基配列の組み合わせがタンパク質の設計図、つまり遺伝子と呼ばれる部分である。ヒトのゲノムは約30億塩基対からなり、この一部 (2~3%) に2万種類弱の遺伝子が暗号化されている。遺伝子変異とは、この遺伝子のDNA配列に生じた変化を指す。がんは遺伝子の病気である。加齢、喫煙、紫外線などの様々な要因により遺伝子変異はおこり、現在では遺伝子変異の蓄積により正常な細胞ががん化する多段階発がん説が受け入れられている。そのためがんに

蓄積している遺伝子変異の中で、がんの病態に関わる変異を同定し解析することが、がんの診断、予後予測、治療方針の決定には極めて重要である。遺伝子変異には、生殖細胞系変異と体細胞変異がある。生殖細胞系変異は親から受け継ぐ先天的な変異であり、体を構成するすべての細胞に見られるDNAの変異である。一方、体細胞変異はヒトが生きていく過程において後天的に獲得したDNAの変異である(図3)。これらの変異はそのがん化における役割からdriver変異とpassenger変異に区別される。driver変異とは、遺伝子異常ががん細胞の増殖や生存にアドバンテージを与える、つまりがん化に直接かかわっている変異であり、passenger変異とは、がん化には直接関係していない中立的な変異のことである<sup>3)</sup>。同じ疾患名のがん患者であっても、そのdriver変異は患者ごとに異なり、変異に対応した予後の層別化や、治療法の選択などに大きく影響を与える。2007年に開発された次世代シーケンス技術(NGS)の実用化により、短時間で大量にDNA配列を取得することが可能となり、シーケンス費用が急激に低減化された。この結果、多数の患者検体を用いてdriver変異を網羅的に解析する研究シーケンスが多くのがん種で行われ、多くのがん種でゲノム情報基盤が確立してきている。それらの変異のリストは「がんにおける体細胞突然変異カタログ (COSMIC)」など公共のデータベースとして現在では提供されている(<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>)。

がんの治療は、抗がん剤などの化学療法、外科手術、放射線治療の3つが基本とされるが、造血器腫瘍では特に化学療法が治療の中心である。造血器腫瘍を始め様々ながんで効率よくがん細胞を攻撃するいわゆる分子標的薬が開発されたことと、NGSにより従来の診療情報にがん特有の遺伝情報を合わせることが可能となったことで最適な治療法が提供される段階に入ってきている。こうした遺伝子変異に基づくレベルでの個人差を見極め、それに合った治療法を選択することは、「個別化医療 (Personalized Medicine)」と呼ばれている。

特にNGSにより得られたゲノム情報データを文献・ガイドライン・薬剤・データベースなどの遺伝学的基盤を根拠に、臨床的に翻訳・解釈して診断や治療方針の決定に役立てることを臨床シーケンスと呼ぶ<sup>4)</sup> (図4)。しかしNGSにより高速に大量の変異データは出てくるようになったが、一人一人の患者NGSデータを大量の医学論文、データベース、薬剤特許、臨床試験情報などと照らし合わせながら、臨床的に解釈、翻訳するのは非常に労力を要する。これこそが臨床シーケンスの推進、社会実装の上で最大のボトルネックとなっていると言っ

て良い。

### 図3. がんのdriver変異

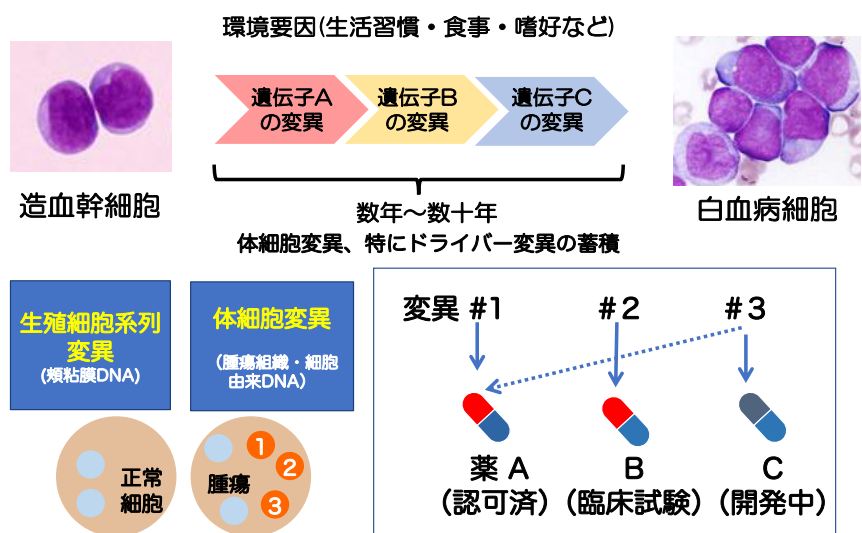




図4. 臨床シーケンスとは？



#### Watson for Genomics

臨床シーケンスにおける遺伝子解析の際には一人一人の患者の遺伝子異常について、大量の医学論文、遺伝子変異のデータベース、臨床試験情報などと突き合わせながら検討を行う必要があり、この過程は特に労力を要する。例えば PubMed 上には 2017 年時点で 2600 万件を超える論文が登録されているが、このうちがんに関する論文だけでも 20 万件を超えている。これら全てを参照することはもはや人智を超えている (図 5)。東大医科研では、臨床シーケンスの支援ツールとして、AI、Watson for Genomics (WfG) を 2015 年 7 月から導入した。Watson は IBM 社の開発した AI であり、自然言語で書かれた文献のような非構造化 (=規則性のない) データから自然言語処理・機械学習を多用して重要な情報を抽出し、コーパスと呼ばれる独自の構造化 (=規則化されている) データベースに変換することができる (<https://www.ibm.com/think/jp-ja/watson/>)。

WfG はその中でも遺伝子解析用のソフトウェアである。膨大な量の遺伝子変異の論文と薬剤の特許情報が格納されており、さらに毎月約 1 万報の論文と約 100 件の臨床試験の情報が追加されている<sup>4)</sup>。WfG に遺伝子変異の一覧を入力すると、格納された情報を元に重みづけ、数値化を行い重要度の高い遺伝子変異、最適な薬剤のリストや臨床試験の情報をレポートとして作成してくれる (図 6)。WfG を用いれば臨床医が 2 週間以上かけて行なってい

る様な膨大な遺伝子変異からの絞り込みが、約 10 分で可能となる。現状では WfG の提示する情報にも誤りがあり得、また医師との間に生じる解釈の相違も存在するが、医科研での研究内容の feedback による専門知識の学習等を元に WfG は度重なる改良が加えられており、2018 年 5 月現在ではその差も埋まりつつある。WfG は今後の臨床シーケンスの普及においては、欠かせないアシスタントとなることが期待されている。本項の最後に WfG ができる事とできない事をまとめておく。

#### できる事

- がんの発症に関連するドライバー変異候補を列挙
- 当該変異に有効と考えられる分子標的薬を提案
  - FDA承認薬・米国の臨床試験情報 (ClinicalTrials.gov)
  - 薬剤耐性情報
- 当該遺伝子に関する注釈 (関連疾患、変異情報、機能など) を提示

#### できない事

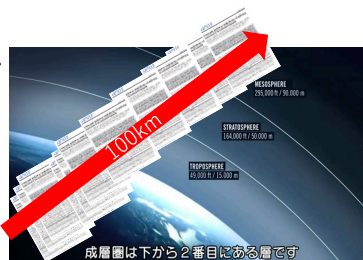
- 疾患の診断
- 臨床情報・変異にもとづく病態の解釈や治療法の指示

## 図5. 膨大な量の電子化知識 (文献) の激増 人智・人力を超えた世界

- PubMed上には2016年までに2600万件の論文が登録されており、がん及びゲノム関連の論文は約1/6を占めている。印刷物の厚さは富士山の高さを超える (高度4km)。間違っただけのものもたくさんある。

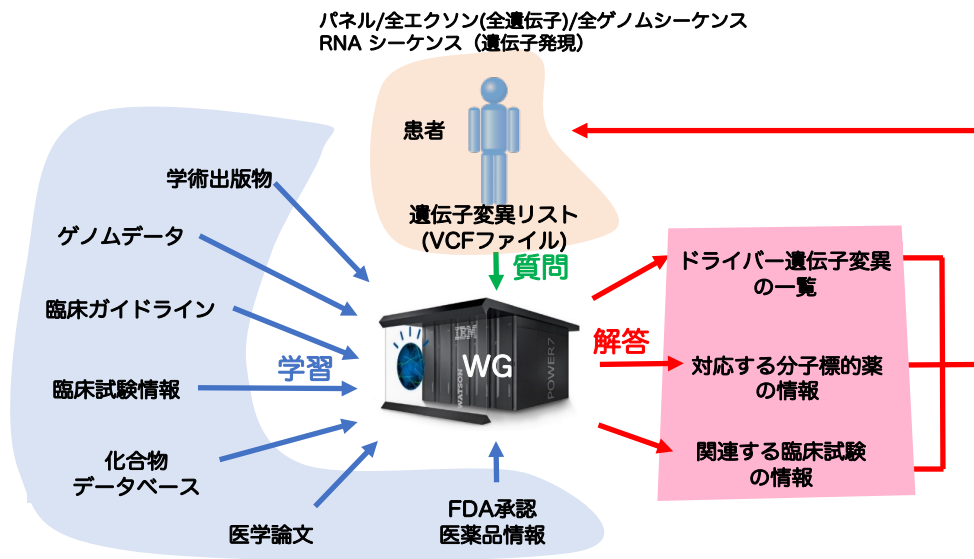


- 論文数は指数関数的に増えており、2050年には大気圏外 (高度100km) に達する高さになる。がんだけでも、2015年だけで20万報を超えている。
- 論文数1年あたり150万報1日4100報



59

## 図6. Watson for Genomics (WG) の概要

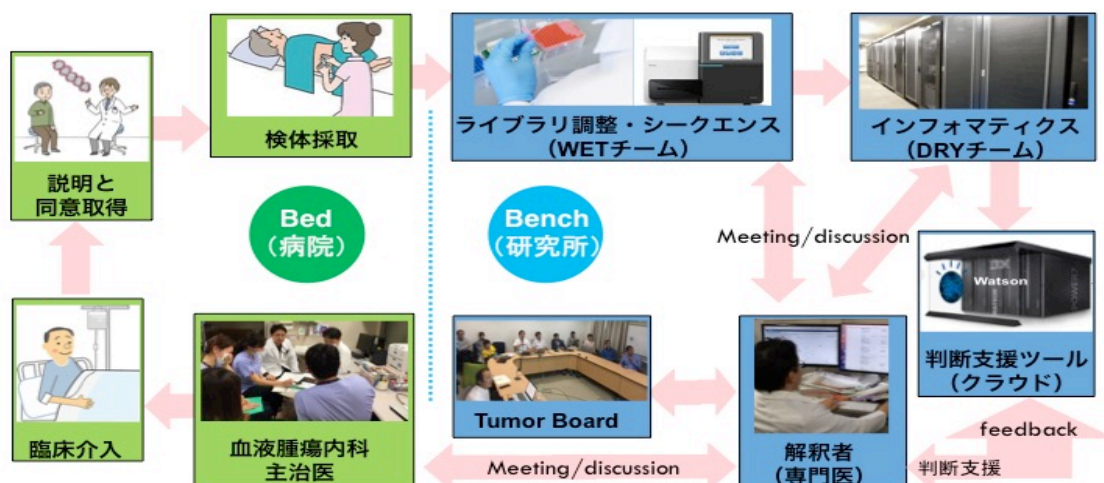


### 2). 東大医科研での臨床シーケンスの取り組み

東大医科研では、2015年から自施設で診療する患者検体を用いて、造血管腫瘍における臨床シーケンスを行っている。2018年3月時点で、シーケンス実施回数は102回、総検体数は961検体にのぼる。東大医科研の臨床シーケンス体制を図7に示す。まず、臨床医が患者の同意を取得し、検体(末梢血、骨髄液、リンパ節、口腔粘膜など)を採取する。次に、WET チーム (シーケンスにかける前のサンプル抽出、前処理及びシーケンスを担当するチーム) にて検体から抽出した DNA、RNA を調整し、次世代シーケンサーを用いてシーケンスを行う。シーケンスデータは DRY チーム (シーケンサーから得られた情報を処理し解析するチーム) によりスーパーコンピューターによるバイオインフォマティクス解析に移る。DRY チームから返却されたゲノム情報の結果をキュレーターである医師が参照し、WfG を併用しながら driver 変異の絞り込みを行う。そして、解析結果を解釈、翻訳、統合し、症例のサマリーを作成している。作成したサマリーは、医師、腫瘍専門医、遺伝カウンセラー、医療倫理専門家、バイオインフォマティシャンなどの多職種からなる Tumor Board で提示

し、解釈が妥当であるか議論し、結果が臨床的に有用であると考えられる際には臨床医に報告している。この東大医科研内で完結する体制により短時間での解析を行うことができ、全ゲノムシーケンスの結果を最短 4 日、シーケンスまでのサンプルの前処理に時間がかかる全エクソンシーケンスにおいても最短で 5 日で結果を出すことを可能としている。また結果を解釈した個々の症例を所内で行われている Tumor Board で提示し、WfG の改善点を IBM にフィードバックしている<sup>1)</sup>。

図7. 東大医科研における臨床シーケンスの取り組み



### 1) 具体例から見る診療支援の考察

では具体的に当院で臨床シーケンス研究を行なった症例について診療のどのプロセスに AI が介在しているか具体例を通して示す。診療のプロセスの定義に関しては湯地の項を参照されたい。

症例 1 : 55 歳男性、非ホジキンリンパ腫のうち中等度悪性型 (= 疾病の進行が月単位) のびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) の患者。もともとより悪性度の低い低悪性度リンパ腫 (= 疾病の進行が年単位) の一つ、原発性マクログブリン血症 (WM) から DLBCL へ組

織型が移行した症例であった。通常の抗がん剤治療、中枢神経への放射線照射治療にて治癒を得られず、中枢神経系再発を繰り返していた。

この症例の問題点は以下の2点であった。

- ① 再発、難治性の DLBCL であり通常治療では治癒は見込めず予後は極めて不良。またリンパ腫病変に対しても、鍵となる薬剤のアントラサイクリンはこれまでの繰り返し治療により既に最大耐容量を超えている為、アントラサイクリンを含む一般的な治療法はもはや使用する事ができない。
- ② 静脈投与にて中枢神経に移行する通常の殺細胞性の抗がん剤はメソトレキセート、シタラピンの二剤を大量に投与した場合か、直接これらの抗がん剤を直接髄液注射した場合に限られる。本症例もすでに複数回使用しており、これらの薬剤投与と脳への放射線照射にて白質脳症という有害事象が出ている。

以上より、通常の抗がん剤、および放射線照射治療がもはや使いにくい状況と考えられた。主治医は、患者および家族と相談の上、白質脳症を増悪させる危険性が高いものの、中枢に移行するアントラサイクリンを含まない抗がん剤を姑息的に継続する治療を選択する事を当初考えていた。

この症例の前回再発時リンパ節検体と初診時腫瘍検体を用いてパネルシーケンスを行ない、得られたシーケンスデータをスーパーコンピューター処理により解析する事で特定された遺伝子変異は、再発時リンパ節検体においては合計 59 変異であった。その中から臨床医 (キュレーター) が変異や治療標的となる変異を絞り込むのに 3 日必要であったものの、WfG は 3 分で *MYD88*p.L265P 変異などをドライバー変異として検出した (図 8)。また、B 細胞性腫瘍の治療に用いられる経口投与可能な選択的不可逆的 BTK (ブルトン型チロシンキナーゼ) 阻害薬イブルチニブ (ibrutinib) 等を両腫瘍検体において薬剤 Action 候補と

して検出した (図 8)。さらに、この変異は初診時腫瘍検体、及び今回再発時の髄液中腫瘍細胞においても別法でその存在が確認された。これらの WfG の推論結果は臨床医 (キュレーター) が MYD88 p.L265P 変異をドライバー変異として推論し、それを標的としたイブルチニブを推論した事とほぼ一致するものであった (図 8)。

図8.

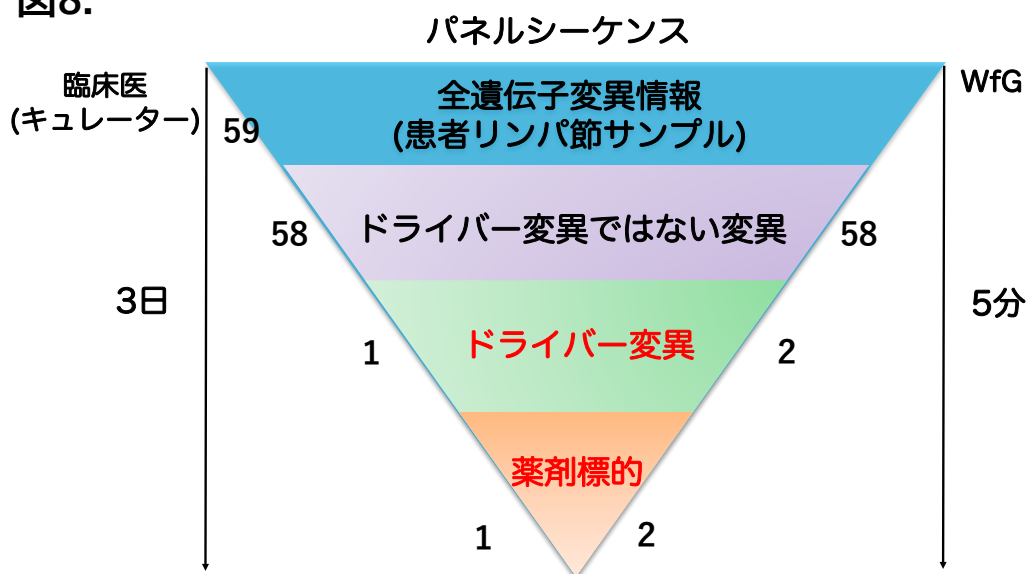
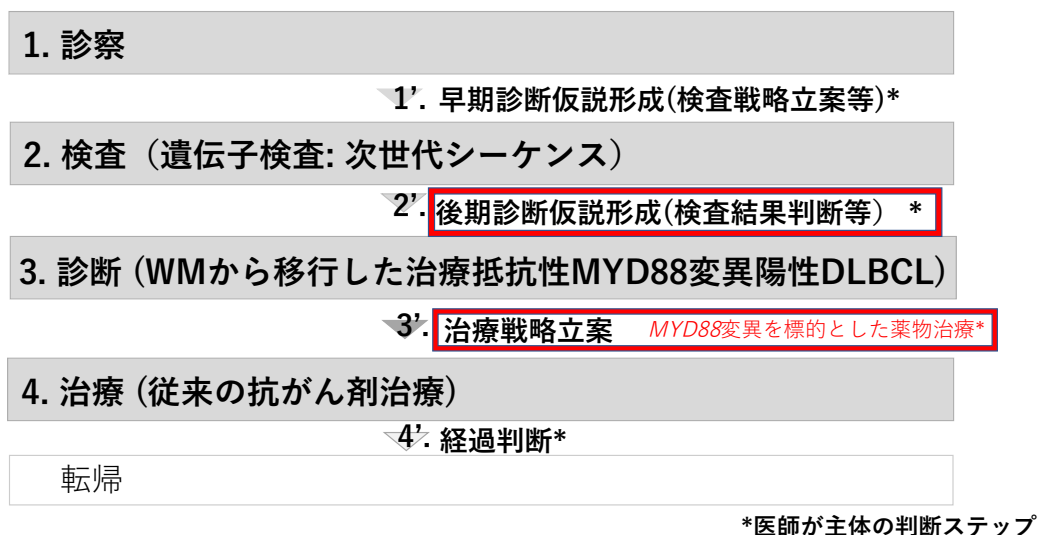


図9. 症例 1 にてWfGが支援した診療のプロセス



MYD88p.L265P 変異は B 細胞腫瘍の細胞増殖を引き起こすドライバー変異である<sup>6)</sup>。具

体的には B 細胞受容体の下流にあるイブルチニブの標的なるブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) を介した B 細胞受容体シグナル活性化や NFκB 経路の活性化を引き起こす事が知られている。遺伝学的背景としてこの変異は、原発性マクログブリン血症 (WM) や、通常の抗がん剤治療に抵抗性を示すタイプの DLBCL に変異が集積している (それぞれ WM の 90%以上、治療抵抗性の DLBCL の 3 割程度)<sup>7-9)</sup>。またこの変異が陽性の WM や DLBCL においてイブルチニブ有効性が高いという報告が近年相次いでなされている<sup>7-9)</sup>。特筆すべきは通常の抗がん剤とは異なり、経口摂取剤として髄液への薬剤移行が極めて良好であるという事であり、中枢神経に腫瘍細胞が陽性の *MYD88* p.L265P 変異リンパ腫症例においても有効であるとする報告が相次いでなされている事である<sup>9)</sup>。白質脳症の副作用報告もこれまでになく、本症例に適した治療法と言える。しかしながら、イブルチニブが日本において承認されている適応疾患は「再発または難治性の慢性リンパ性白血病 (または小リンパ球性リンパ腫)」、「再発または難治性のマントル細胞リンパ腫」に対してのみであり、DLBCL には適応承認されていない。

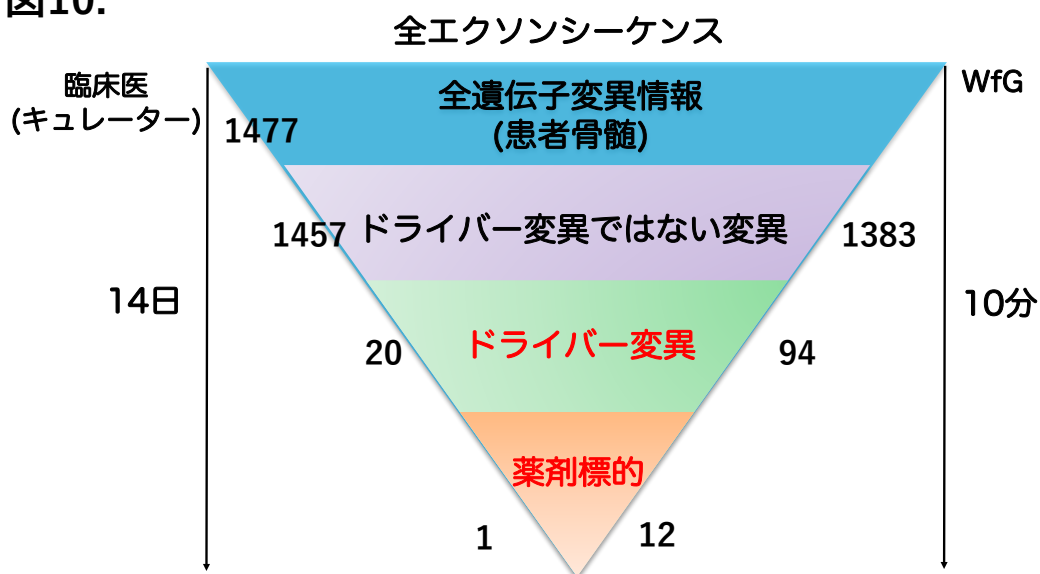
本症例では主治医にこの解析結果を、薬剤 Action 候補のイブルチニブとともに報告した。しかし結果を知った主治医は適応承認がないという理由からイブルチニブを選択することではなく、治療方針の変更には至らなかった。

#### 症例 2 : 65 歳女性 急性骨髄性白血病 (AML)

造血不全という有害事象のため通常の化学療法継続が困難であった急性骨髄性白血病症例。この症例に全エクソンシーケンスを行なったところ、スーパーコンピューターが特定した遺伝子変異は 1477 変異であった。その中から臨床医が白血病の病態に関わる変異や治療標的となる変異を絞り込むのに 2 週間必要であったが、WfG は 10 分で *STAG2* の変異を検

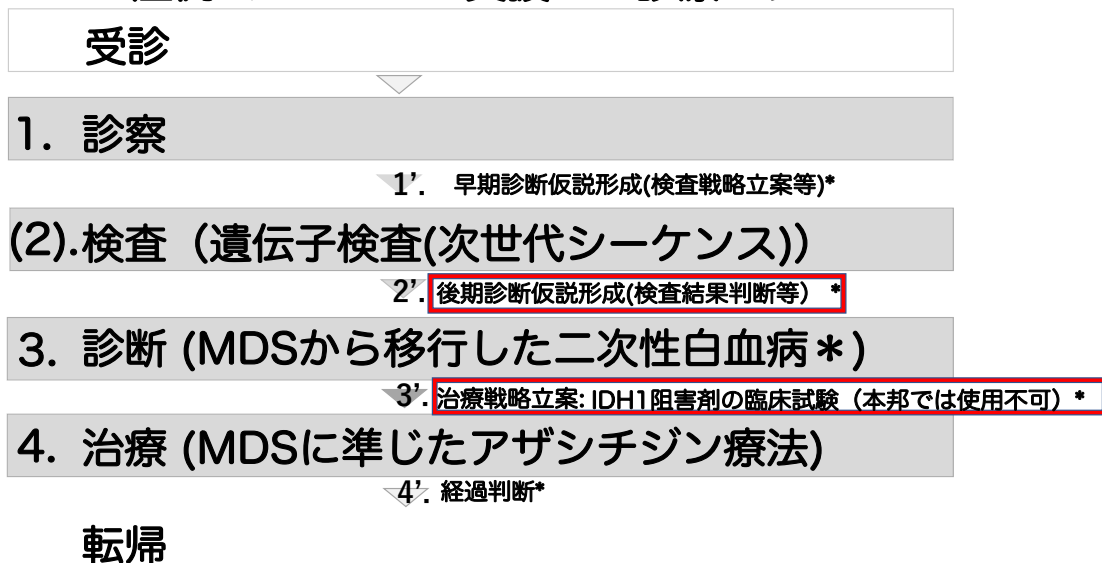
出した (図 10)。STAG2はコヒーシン複合体に関連する遺伝であり、STAG2の変異は白血病の前段階の骨髄異形成症候群(MDS)という病態から移行したAML(二次性AML)に特異性が高いとされる<sup>10)</sup>。本症例でも二次性AMLの可能性が高いと判断し、骨髄異形成症候群に対する治療に変更したところ、正常造血の回復が得られた。本例は臨床シーケンス結果が診断や治療法の選択支援に関わった症例と言える。

図10.





## 図11. 症例2にてWfGが支援した診療のプロセス



では具体的に当院で臨床シーケンスを行なったこの2例について診療のどのプロセスにAIが介在していたかという問題を考えてみたい。

症例1では、WfGは2'の後期診断仮説形成のサブステップ、つまりシーケンス結果を判断する支援（ドライバー変異の推論）を行なっていると言える(図9)。この結果より、臨床医(キュレーター)は *MYD88* p.L265P 変異をドライバー変異とする治療抵抗性・予後不良サブタイプに矛盾しないDLBCL、さらにWMを合併していた初診時腫瘍検体でも *MYD88* p.L265P が検出された事より、WMの病態があらかじめあり、そこからDLBCLに移行した *MYD88* p.L265P 変異陽性DLBCLと診断した。

診断後、3'「治療戦略立案」のサブステップに移行する。このステップは診断結果をもとに治療法判断をするサブステップと言える。本症例ではWfGと臨床医のActionとなる薬剤イブルチニブは完全に一致していた。WfGはこのサブステップにおいてイブルチニブという治療薬の情報を提供する事で治療戦略立案の支援をしていると言える。キュレーター(臨床医)はイブルチニブを推奨するActionとして主治医に報告した。その後主治医はこれらの情報をもとに実際の治療方針を決定して4.治療のステップを施行した。本例では主

治医の3'「治療戦略立案」を行う上で判断材料の一つとはなったものの、あくまでも主治医の治療方針に変更はなかった(図9)。

症例2では、WfGのみがドライバー変異 *STAG2* を提示した。WfGは2'後期診断仮説形成(検査結果判断等)、つまりシーケンス結果の判断、具体的にはドライバー変異の推論という支援を行なった事になる(図11)。キュレーター(臨床医)は文献検索で得られた情報、WfGの提示する変異に紐づく疾患MDSや二次性AMLの情報、病理像、以前の情報を取捨選択しながら、*STAG2*変異をドライバー変異とする白血病の前段階の骨髄異形成症候群という病態から移行したAMLという3(診断)のステップに至っている(図11)。診断後、3'「治療戦略立案」のサブステップに移行する。本症例ではWfGが提示した薬剤はIDH1阻害剤のみであった<sup>12)</sup>。この薬剤は日本では臨床試験も含め適応がなくキュレーター(臨床医)は、本例の様に*TET2*変異を有する例は、MDSの治療薬アザシチジンが奏功しやすいという報告等から<sup>13,14)</sup>、MDSの治療薬アザシチジンをActionとして主治医に報告した。その後主治医はこれらの情報をもとに4.治療 MDSに準じたアザシチジン療法を施行した(図11)。その結果アザシチジン療法の効果が見られ、患者は造血不全による輸血依存を脱した。本例ではキュレーター(臨床医)の3'「治療戦略立案」を行う上で判断材料の一つとはなったものの、キュレーター(臨床医)は、主治医に*TET2*変異を有する事と背景にMDSがある事を根拠にMDSの治療薬アザシチジンを取り得るAction<sup>13,14)</sup>として主治医に提示した。これらの結果と臨床経過を判断材料として、最終的に主治医はMDSの治療薬アザシチジン療法を施行した。WfGは2'の後期診断仮説形成のサブステップ、つまりシーケンス結果を判断する支援(ドライバー変異の推論)を行なっていると言える(図11)。また、WfGは3'のサブステップにおいて本邦では使用できないもののIDH1阻害剤という治療薬の情報を提供する事で治療戦略立案の支援をしたとも言える(図11)。

参考文献 (URL アドレス含む)

- 1) 東條有伸. AI(AI)を応用した白血病の臨床シーケンス. 臨床血液 58 巻 10 号  
Page1913-1917.
- 2) Silver D et al, Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search.  
nature. 2016;529(7587):484-9.
- 3) DanceyJE et al. The genetic basis for cancer treatment decisions. Cell 2012;148 :409.
- 4) ErdmannJ et al, Will molecular tumor boards help cancer patients? Nat Med 2015; 21:  
655.
- 5) Alessandra CF. A new era of oncology through artificial intelligence. ESMO Open:  
Cancer Horizons. 2017. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000198.
- 6) Swerdlow SH et al, The 2016 revision of the World Health Organization classification  
of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
- 7) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih CJ, Williams  
PM, Shaffer AL, Gerecitano J, de Vos S, Goy A, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA,  
Shustov A, Advani R, Fowler NH, Vose JM, Elstrom RL, Habermann TM, Barrientos  
JC, McGreivy J, Fardis M, Chang BY, Clow F, Munneke B, Moussa D, Beaupre DM,  
Staudt LM. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell  
lymphoma. Nat Med. 2015;21(8):922-6.
- 8) Yu S et al, High frequency and prognostic value of MYD88 L265P mutation in diffuse  
large B-cell lymphoma with R-CHOP treatment. Oncology Letters. 2018;15(2):1707-  
15.
- 9) Lionakis MS et al, Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS

Lymphoma. *Cancer cell*. 2017;31(6):833-43.e5.

- 10) Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, Pigneux A, Wetzler M, Stuart RK, Erba HP, Damon LE, Powell BL, Lindeman N, Steensma DP, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stone RM, Ebert BL. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-76.
- 11) Lindsley RC et al, Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-76.
- 12) Chaturvedi A et al, Pan-mutant-IDH1 inhibitor BAY1436032 is highly effective against human IDH1 mutant acute myeloid leukemia in vivo. *Leukemia*. 2017;31(10):2020-8.
- 13) Cedena MT et al, Mutations in the DNA methylation pathway and number of driver mutations predict response to azacitidine in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget*. 2017;8(63):106948-61.
- 14) Bejar R et al, TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2014;124(17):2705-12.

#### D. 考察

WfG を用いた診療支援において解釈と判断の主体はあくまでも臨床医（キュレーター）や主治医などの医師であり、WfG はより良い診断仮説の形成や治療方針などの戦略立案においてその効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。WfG のような AI の提示した結果にも誤りがあり得るが、医師にもバイアスがあり、また知識量、文献検索量にも制約があるため、理論上その制約がない WfG のような AI を支援ツールとして用いることにより、デバイアスによる気づきを医師に与える。これにより診療の質の向上が期待できると考えられる。

## E. 結論

- WfGを用いた診療支援において解釈と判断の主体はあくまでも医師であり、WfGはより良い診断仮説の形成や治療方針などの戦略立案においてその効率を上げて情報を提示する支援ツールに過ぎない。専門知識がなければWfGが提示する回答は無意味である。
- 対象とする疾患領域の専門知識の学習内容により、WfGに代表されるAIの提示した結果には現状では誤りや、その内容に関して医師との乖離があり得る。しかし医師にもバイアスがあり、また知識量、文献検索量にも制約があるため、理論上その制約がないWfGのようなAIを支援ツールとして用いることにより、デバイアスによる気づきを医師に与える。
- WfGに代表されるAIは今後臨床シーケンスの実践において有力な支援ツールとなることが期待される。

## G. 研究発表

論文発表

特記事項なし

学会発表

特記事項なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(地域医療基盤開発推進研究事業)

分担研究報告書

**AIを用いた診療支援導入に伴い生じ得る問題に関する研究**

分担研究者 古川 洋一

東京大学・医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野 教授

**研究要旨**

現在、人工知能(AI)は第3次ブームを迎えており、AIの利活用はあらゆる分野に大きな影響を及ぼすと予想され、実際に音声認識、画像認識、自動運転技術など、AIの利活用が様々な分野で進んでいる。医師による診療プロセスの一部にAIが介在することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。本研究では、有識者へのヒアリングを交えながらAIを用いた診療支援導入に伴い生じうる問題に関する研究を行った。来たるAIを用いた診療支援時代に向け、まず早急に対応すべき社会的・法的問題としてはAIの提示する情報に誤りがあった場合の責任の所在が考えられる。現状ではAIの推論結果には誤りがあり得るが、この場合AIを活用し、最終的な意思決定を行う医師が責任を負うべきであると考えられる。さらにその前提として、医師に対してAIについての適切な教育を行う事でその安全性を確保していくべきと考えられる。

## A. 研究目的

近年、我が国の保健医療分野においても AI 等を用いた診療支援が本格化することが想定される。その先進事例として東京大学医科学研究所で推進されている Watson for Genomics(WfG, IBM 社)を用いた臨床シーケンス研究が挙げられる。このように医師による診療プロセスの一部に AI が介在することは、医療の質の向上に貢献し得る一方で、新たな社会的・法的問題を生じる潜在性がある。来るべき AI 支援による診療時代に備える為にそれらの諸問題をまとめ、整理する必要がある。

## B. 研究方法

日本 IBM Watson Health 事業部ジェネラルマネージャーの溝上 敏文氏、臨床症状、所見をもとに鑑別診断を提示する診断支援 AI、PGY-01 開発を担当している国立保健医療科学院奥村貴史先生（現北見工業大学工学部教授）に有識者としてヒアリングを行った後、班会議にて discussion とレビューを行った。

（倫理面への配慮）

本研究において配慮すべき倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

### AI を用いた診療支援導入に伴い生じうる諸問題

AI 等を用いた診療支援導入に伴い生じうる問題として早急に対応すべきは以下の 3 つであると考えられる。

#### 1) AI の提示する情報に誤りがあった場合の責任の所在

いかに優れたアルゴリズムを備えていようとも、AI の性能は極論すれば学習に用いるデータの量と質にある程度依存する。一方で、学習しても必ずしもその性能が向上する訳ではな

い事にも留意が必要である。AI の提示する情報に誤りがあった場合、AI が「なぜその答えが出たのかわからない」いわゆる「ブラックボックス」となる場合も含め、その結果を活用した診療に誤りがあった場合の対応、具体的には、誰が責任を負うのかという事が挙げられる。分担研究者湯地の項で述べたように、検査、診断、治療の各々のステップには「医師による結果判断・解釈」のサブステップが必ず存在する。AI はあくまでもこのサブステップにおいて情報を提供する事で判断の支援をしているに過ぎず、最終的には医師、主治医が診断、治療方針の決定を行っている。現状ではAI が単独で診断支援や治療方針の決定を行うことはできない。あくまでもより良い診断仮説の形成や治療方針などの戦略立案においてその効率を上げて情報を提示する支援ツールと言える。AI が提示した情報の根拠を、医師がうまく理解、説明できない場合もあるが、このような「なんとなくだけこちらの方がうまくいく」成功例も積み重なればAI 支援による診療時代のエビデンスとなり得る可能性がある。

現状ではAI の推論結果には誤りがあり得るが、この場合AI を活用し、最終的な意思決定を行う医師が責任を負うべきである。その前提として、医師に対してAI についての適切な教育（診療支援ツールとしてAI を活用した臨床実習なども含めて）を行う事でその安全性を確保していくべきと考えられる。

2) AI の研究や開発を進めるに当たって必要となる教師付データやリアルタイムデータへのアクセスをどう推進するか。大量の電子カルテ情報を、多数の医療機関からクラウド基盤に転送し、匿名化された「リアルタイム・リアルワールドデータ」という形で二次利用に活用できるように、個人情報保護しつつ質の高い診療記録への包括的で安定したアクセスの確保が必要となる。また、現状では電子カルテのformat はバラバラであるが、それらをDeep learningなどで扱う際にはformat を統一する必要も生じるであろう。例えば、米



国の deep learning を用いたある臨床研究では、216,221 名の入院患者（スタンフォード大学、シカゴ大学）の HER を FHIR (fast healthcare interoperability resource)形式に標準化して深層学習を行ったところ、入院中死亡率、30 日以内緊急再入院率、入院日数延長、退院時診断の高精度な予測が可能となったという (<https://www.nature.com/articles/s41746-018-0029-1>)。

3) 診療支援に資する AI の質や規格の評価と基準の定義をどうするか、それを用いた診療の安全性をどのように確保するかという問題

学習機能を有するという特性を持つもつ以上、医療用ソフトウェアである診療支援用 AI は従来の薬事法、特に医薬品医療機器等法の現行の医療機器プログラムの定義や分類、そしてリスク分類（クラス I～IV）に当てはめて規制する事は必ずしも適切ではないと考えられる。前述したように診療の各々のステップには「医師による結果判断・解釈」のサブステップが必ず存在し、現状では AI が単独で診断支援や治療方針の決定を行うことはできない。AI は、より良い診断仮説の形成や治療方針などの戦略立案において情報を提供する事で、現場の負担を下げる診療支援ツールに過ぎない。オペレーティングシステム分野において、ソースコードを公表した Linux、統計ソフトの R などの例ではソースコードを公開することにより、様々な研究者の手を経て改良が続けられ低品質かつ高価なソフトが市場から一掃され、結果それらのソフトの質の向上、それらを利用した他の様々なソフトウェアが副次的に生み出される結果となった。いわゆる人体に直接の影響を及ぼす医療用ソフトはその及ぼす程度によってある程度の規制はやむを得ないであろうが、診療支援用 AI においては Linux、統計ソフトの R などの例のように教師付き標準データとその標準実装版のソースコードを公開することにより、規制以上に効率的に品質向上とそれらが生み出す副次的な研究や産業の促進がもたらされる可能性もあると考えられる。

さらに国内の診療支援 AI 研究をまとめて類型化した湯地らの項の表 1 からわかるように、本邦における AI による診療支援研究の現状はその萌芽期にある事と、判断の主体は少なくとも当面は医師である事実を鑑みると、規制の議論は時期尚早である。寧ろ保険医療分野における AI 開発に関わる医師および研究開発者などの人材育成と公的な支援体制の整備の方が優先されるべきであろう。

#### **D. E. 考察と結論**

- 1) 来たる AI 支援による診療時代に向け、早急に対応すべき社会的・法的问题として AI の提示する情報に誤りがあった場合の責任の所在が考えられる。現状では AI の推論結果には誤りがあり得るが、この場合 AI を活用し、最終的な意思決定を行う医師が責任を負うべきであると考えられる。さらにその前提として、医師に対して AI についての適切な教育を行う事でその安全性を確保していくべきと考えられる。
- 2) 個人情報保護しつつ質の高い診療記録への包括的で安定したリアルタイムアクセスを可能にするクラウド基盤などのインフラの確保と電子カルテの format の統一化などが必要である。
- 3) 本邦における AI による診療支援研究の現状はその萌芽期にある事と、判断の主体は少なくとも当面は医師である事実を鑑みると、規制の議論は時期尚早である。教師付き標準データとその標準実装版のソースコードの公開により、規制以上に効率的に品質向上とそれらが生み出す副次的な研究や産業の促進がもたらされる可能性もある。寧ろ保険医療分野における AI 開発に関わる医師および研究開発者などの人材育成と公的な支援体制の整備の方が優先されるべきであろう。

#### **G. 研究発表**

3. 論文発表  
特記事項なし
4. 学会発表  
特記事項なし

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

特記事項なし

雑誌

特記事項なし