

別添 3

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・人工知能実装研究事業）

I . 総括研究報告

AI 病理診断支援ツールの実装に関する研究

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 3 年目。本研究は 2 つの大きなプログラムの開発を目指した。1 つ目は「リンパ節転移の有無を検出する AI 病理診断支援プログラムの開発」に関しては、本年度は実運用に向けて、プログラムを実装したネットワークインフラの構築とサービスの開始を目指した。3 月末ではあったが、プログラムを実装したサーバを東大内に設置し、ネットワークインフラを構築して、ホームページ上で希望者を募ってサービスを開始する体制を整備した。またもう 1 つは希少がんのうち、しばしば病理診断が困難である「高分化型脂肪腫様脂肪肉腫」と「脂肪腫」を AI を用いて鑑別するプログラムの開発である。こちらも自施設検体では 100%の精度で病理診断が可能なプログラムの開発に成功し、第 108 回 日本病理学会総会において発表した。

A . 研究目的・研究目標

本研究は 2 つのプログラム開発とネットワークインフラの構築および実際に API でのサービスの提供である。1 つ目は「リンパ節転移の有無を AI で検出して術中迅速病理診断や病理診断の W-check を行うシステムのネットワークを構築する」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。乳癌の「センチネルリンパ節生検」ではしばしば術中迅速診断で「センチネルリンパ節転移の有無」が確認されるが、病理医不在病院では

この術中迅速病理診断がしばしばできない。乳癌手術で、センチネルリンパ節に転移がない場合には、腋窩リンパ節郭清が省略できるが、腋窩リンパ節郭清を行った場合には程度の差があるものの、約半数の患者に患側上肢にリンパ浮腫の症状が出現するとされ、その平均治療費は 1 人年間約 75 万円にも上るというデータがある（2008 年乳癌学会班研究大内班）。さらに、婦人科領域の癌手術では腹腔リンパ節郭清が行われるが 100 個以上のリンパ節が郭清されることが多く、病理医勤務病院においてさえも転移巢の検出に時間がかかるという問題点が従来より指摘されてきた。これらを解決する AI 病理診断支援プログラムを開発し、ネットワークインフラを構築して病理医不在病院や 1 人病理医の W-check 等の支援を行い、病理医の

時間の創出を目的とする。

さらにもう1つが、(2)希少がんでの病理診断の不一致などの問題に対応するAI病理診断支援プログラムの開発である。希少がんの中でも特に病理診断が時として困難である脂肪性腫瘍、特に「高分化型脂肪腫様脂肪肉腫」と「脂肪腫」を鑑別するプログラムの開発、完成に取り組んだ。最終病理診断が脂肪腫の場合には、通常は腫瘍の切除で治療が完結しその後患者がフォローアップされることはないが、脂肪腫と極めて組織像が似ている高分化型脂肪腫様脂肪肉腫では、局所再発や、再発していく中で脱分化が生じ、予後の悪い脂肪肉腫へと progression していくことが報告されている、そのため、最終病理診断が高分化型脂肪腫様脂肪肉腫の場合には、通常は定期的にフォローアップが必要となるが、この2つの疾患の鑑別は放射線画像では難しく、病理診断が最終診断となるため病理診断が極めて重要となる。しかしながらこの2つの疾患の鑑別はエキスパート以外の病理医には必ずしも容易ではなく、誤った病理診断がなされることも少なくない。この2つの病理診断を高い精度で行うAI病理診断支援プログラムを開発することが研究目的である。

(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氏、宮路氏が担当し、「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

(1)に関しては、開発したAI病理診断支援システムにて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、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という問題点が発覚した(最も精度が低い施設で40%程度の正解率であった)。これは最終的にはHE染色標本の施設間での色域の差が問題であることが判明し、平成30年度にかけて、画像の専門家であるパナソニックやJVCケンウッドなどにも意見を求めたが、HE染色標本は「ピンク色とムラサキ色」のパ

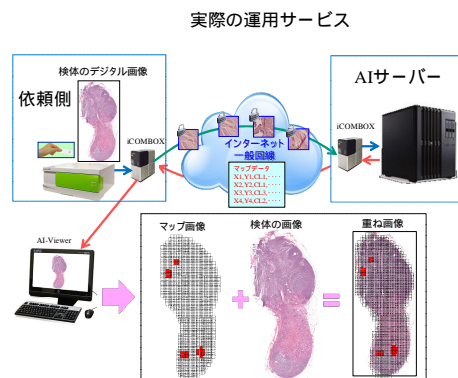
ステルカラーであり、完全な色域等の調整は難しいという結論となり、できる限りの調整を試みた上で、リンパ節転移の有無を自動検出する AI 病理診断支援プログラムの開発を完了した。この間、平成 30 年度だけでも 5/22、7/3、8/29、10/2、11/26、12/26、2019/2/5 に会議を開催して、問題解決に向けて検討を継続した。その結果、容量の大きな WSI 病理デジタル画像をインターネットの帯域によらず遅滞なく送ることが出来るシステムを、タイリングでスキャンするバーチャルスライドスキャナーを用いて、放射線遠隔画像診断でも用いられている iCOMBOX を用いて構築し、ジグソーパズルのピースとして次々に転送することが出来る AI 病理診断支援システムを搭載したサーバを東大内に設置、研究目的での使用に限定して HP 上で申込者を募り、メタデータ社、インスペック社の支援の下、API による病理診断支援プログラムを平成 31 年 3 月末に運用を開始、3 月 29 日の運用会議で確認した。

(2) に関しては、特に、病理医が鑑別診断を誤ることがある「高分化型脂肪腫様脂肪肉腫」と「脂肪腫」の鑑別診断を行う AI 病理診断プログラムを開発を行った。脂肪性腫瘍の中で、良性の脂肪腫 10 症例と悪性の高分化型脂肪腫様脂肪肉腫の 15 症例を用いて、教師データ作成のためのソフトウェア Annon の開発(後述)に成功し(メタデータ野村氏) 深層学習の様々なモデルやアルゴリズムを用いて AI による深層学習を行い、開発を行った。教師データ作成に関しては、脂肪性腫瘍のうち、良性の脂肪腫の 10 症例と高分化型脂肪腫様脂肪肉腫の 15 症例を用いた。教

師データを効率的に作成するため、デジタルデータから AI の深層学習に用いるためのデータを作成するためのツールを開発した(ソフトウェア名「Annon」(© 2019 メタデータ株式会社))。元のデジタル画像から教師データ作成のための画像の切り抜きと注釈付けの機能を持つ「Annon」を用いて、「注釈」の付け方を検討し、「良性細胞」、「悪性細胞(脂肪芽細胞あるいは異型間質細胞)」、「良悪不明な細胞」の 3 群の「注釈」付けが効率的かつ実用的な教師データであることを確認した。また深層学習の手法とアルゴリズムに関しては、教師データのデータセットとしてランダムな 100, 200, 300...1000 画像を用いた検討により、脂肪腫と高分化型脂肪腫様脂肪肉腫の鑑別補助 AI が、3 群の検出で適合率(mean average precision) 0.5 を達成するためには、1500 画像以上のデータセットが必要であることが示された(繰り返し=50 の場合)。学習手法の比較検討では、一段階検出の代表的アルゴリズムである SSD と二段階検出の代表的アルゴリズムである FasterRCNN を比較検討し、適合率は FasterRCNN が高いことを確認した。テストデータを用いた検証により、今回作成した AI 診断ツールを用いた個々の細胞の評価の結果から、腫瘍全体の組織診断、すなわち、高分化型脂肪腫様脂肪肉腫と脂肪腫の鑑別は 100%可能であることが確認された。

C . 研究結果と D . 考察

(1) に関しては AI 病理診断支援プログラムをインストールしたサーバを東大内に設置し、学術研究目的に限って運用を開始した。ネットワークインフラを構築した図は下記のごとくである。



(2) に関しては、第 108 回日本病理学会総会において分担研究者である高澤氏が研究成果報告を行い、好評であった。なお、本研究の中で、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、典型的な部分の組織プレパラートをスキャナーで読み込み、デジタル画像を取得し、ファイルサーバ上に保存しており、今後の研究に活用していく予定である。

E . 結論とまとめ

「リンパ節転移の有無を AI で検出して術中迅速病理診断や病理診断の W-check を行うシステムのネットワークを構築」に関してはシステムを実装して、医学研究目的に限って、ホームページ上から利用希望

者を募る形で 3 月末に運用を開始した。

なお、本件に関しては、2019 年 3 月 28 日にプレスリリースされており、広く周知がはかられた。また、「高分化型脂肪腫様脂肪肉腫」と「脂肪腫」を鑑別する AI プログラムの開発にも成功し、ほぼ 100%の精度で鑑別診断が行えるプログラムを開発して、第 108 回日本病理学会総会にて報告した。

なお本年度は、8 回の対面による進捗状況確認・運用会議の開催(5/22、7/3、8/29、10/2、11/26、12/26、2019/2/5、3/29)し(前年度は 4 回) 分担研究者間の相互連携がうまく取れた。その結果として、2 つの研究において最終目標まで到達することが出来た。

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

1 . 論文発表 :

(1)井上 謙一, 川崎 あいか, 小清水 佳和子, 山中 千草, ○佐々木 毅, 土井 卓子 (2018) ディープラーニングを用いた乳房超音波検査画像の自動読影 . 日本医用画像工学会大会集 37, 185-188

(2)井上 謙一, 川崎 あいか, 小清水 佳和子, 有泉 千草, ○佐々木 毅, 土井 卓子 (2018) ディープラーニングを用いたマンモグラフィの自動読影システムに関する検討 . 乳癌の臨床 33 巻 4 号 327-335

2. 学会発表：

(1)○佐々木毅(2018):人工知能と医療の将来 日本病理学会 JP-AID 研究(AMED)と次世代医療機器人工知能審査基準(2018.11 第54回日赤医学会総会,名古屋)

(2) ○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イノベーション棟アカデミックホール)

(3) ○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)

G. 知的所有権の取得状況

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