

別添 1

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)

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)

平成 28 年度～平成 30 年度 総合研究報告書

研究代表者 佐々木 毅

令和元(2019)年 5月

別添 2

目 次

I . 総合研究報告	
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	--- 1-8
佐々木 毅	
II . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 9-10

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 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)

I. 総合研究報告書

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・病理部副部長

研究要旨：

「1人病理医の W-check や術中迅速病理診断の支援となる AI 病理診断支援ツールを開発」と「希少がんなどの診断困難症例の支援となる AI 病理診断支援ツールの開発」を行った。

に関しては、平成 28 年度には「センチネルリンパ節の転移巢の検出」の AI 病理組織診断支援ツールの開発に着手し、約 90%の精度の AI を開発した。この際、深層学習に使用する 256×256 ピクセルの画像を自動で切り出すソフトの開発が新たな課題となった。平成 29 年度はより幅広く「腺癌のリンパ節転移巢の検出 AI」に置き換え、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、分担研究者宮越氏が担当し、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、分担研究者野村氏が担当し、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 29 年 12 月に自施設標本でのテストセット正解率は 95%をクリアする AI 病理診断支援システムの開発に成功した。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 版の開発も完了した。しかしながら、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ところ、他施設の標本では、高い精度が得られない(HE 染色標本の施設間での色域の差などのため)、また 1GB 近い画像を送るのに、現在のインターネットの帯域では画像転送に遅延が生じるなどの課題が浮き彫りになり、診断支援システム全体の改良が必要と考えられた。平成 30 年度は、この診断支援システムの改良を行い、転送画像の遅延には他社の iCOMBOX を使用、秘密分散化としてジグソーパズルのピースのように画像を転送するシステムとタイリングでスキャンングが可能なバーチャルスライドスキャナーを組み合わせることで、これらの課題をクリアした。実際にはこれらの支援システムを組み込んだネットワークインフラの構築を平成 31 年 3 月に完了し、ホームページ上から研究目的に限定して、API による AI リンパ節転移自動診断ツールを実装したサーバを東大内に設置、転移の有無をヒートマップで画像登録施設に自動返信するシステムを実装し、運用している。なお、医療機器としての薬事承認の PMDA とのヒアリングも 2 月に行ったが、研究期間内の承認には至っていない。

に関しては、主としてがん研究会がん研究所の分担研究者高澤氏が担当し、平成 28 年から 29 年にかけて、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(最終的には 7,000 症例のデータベースを構築)。しかしながら、すべての希少がんを自動診断する AI 病理診断支援プログラムの開発は挑戦したものの難しく、平成 29 年度後半から平成 30 年度にかけては、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、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の開発を行った。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、野村氏の助言により、他の学習方法も追加してシステムを開発し 100%の精度で病理診断が可能な AI 病理診断支援プログラムの開発に成功し、その成果報告を 2019 年 4 月に開催された日本病理学会総会にて発表した。

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

に関しては、平成 28 年度はセンチネルリンパ節検体の WSI (whole slide imagings: パーチャルスライドスキャナーという特殊な装置を用いて作成した病理デジタル画像)を用いて、AI 病理診断支援ツールの開発に挑んだ。具体的な目標値として、平成 28 年 8 月までに 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。深層学習には、汎用の Deep Learning エンジン Caffe、TensorFlow(未)を使用。パイロットスタディとして約 10,000 枚のデータセットから、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 枚を使用して行ったところ、学習枚数に比例して正解精度が高くなることが確認でき、結果、平成 28 年 12 月に自施設標本でのテストセット正解率は 95%をクリアする AI 病理診断支援システムの開発に成功した。しかしながら、さらに診断精度を高めるに

あたり、画像の切り出しに非常に時間がかかることが律速段階として問題視された。そこで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し開発に着手、平成 29 年 1 月には「半自動画像切り出しアプリケーションソフト (LINUX 上で作動するアプリケーションソフト)」の開発に成功し、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 数万枚に半自動分割するツールを開発した。またアノテーションに関しては、分担研究者野村氏が担当し、アノテーションツール Annon を新規開発し、元標本上で腫瘍の領域、非腫瘍領域、空白域 (脂肪細胞) の 3 種に識別して正解データの作成を行った。平成 29 年度には、さらに画像を 1,000,000 枚とし、また画像に回転等の Augmentation も行って精度向上を図り、平成 29 年 12 月までに、自施設標本でのテストセットの正解率は 99.8%に達した。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、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と、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。

一方、もう一つの研究開発課題である「希少がんの病理診断困難症例の AI 画像認識診断支援ツールの開発」に関しては、平成 28 年度は 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 の使用の可否について、分担研究者で生物統計および臨床データマネジメントの専門家山口氏および宮路氏に検討してもらったが、研究で SNOMED-CT を使用する場合には有料で高額である

点、また病理組織診断を必ずしも網羅していない点、などの観点から活用を取りやめることとした。同時に希少がんに関しては、更新・再整理が必要な理由として、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、疾患名が大きく変化している点、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などの観点から、当時、最も標準的な分類である WHO 分類(2013)で再分類を行い、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)に保存した。また、平成 29 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山口氏、宮路氏に検討していただき、独立行政法人個人情報保護法に準拠した形で、また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に従って情報を共有することとした。画像データは、がん研有明病院から提供を受けることとなった。平成 28 年度は、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、病理画像の WSI のデータベース構築を行い、希少がん 23,000 症例中、平成 30 年度の研究機関終了までに、

データベース整理を完了した。また、AI 希少がん病理診断支援プログラムに関しては、画像ですべての希少がんの自動診断を行うこと、病理医の頭の中を俯瞰した AI の開発は困難であるとの認識から、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の開発を行った。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、野村氏の助言により、他の学習方法も追加してシステムを開発し、100%の精度で病理診断が可能な AI 病理診断支援プログラムの開発に成功し、2019 年 4 月に開催された日本病理学会総会にて発表した。

C . 研究結果

に関しては、平成 28 年度には「センチネルリンパ節の転移巣の検出」の AI 病理組織診断支援ツールを開発に着手し、約 90%の精度の AI を開発した。この際、深層学習に使用する 256×256 ピクセルの画像を自動で切り出すソフトの開発が新たな課題となった。平成 29 年度はより幅広く「腺癌のリンパ節転移巣の検出 AI」に置き換え、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、分担研究者宮越氏が担当し、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、分担研究者野村氏が担当し、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 29 年 12 月にインターネットを介した遠隔施設間での実装実験

を行ったところ、他施設の標本では、高い精度が得られない（HE 染色標本の施設間での色域の差などのため）また 1GB 近い画像を送るのに、現在のインターネットの帯域では画像転送に遅延が生じるなどの課題が浮き彫りになり、診断支援システム全体の改良が必要と考えられた。平成 30 年度は、この診断支援システムの改良を行い、転送画像の遅延には他社の iCOMBOX を使用、秘密分散化としてジグソーパズルのピースのように画像を転送するシステムとタイリングでスキャニングが可能なバーチャルスライドスキャナーを組み合わせることにより、これらの課題をクリアした。実際にはこれらの支援システムを組み込んだネットワークインフラの構築を平成 31 年 3 月に完了し、ホームページ上から研究目的に限定して、API による AI リンパ節転移自動診断ツールを実装したサーバを東大内に設置、転移の有無をヒートマップで画像登録施設に自動返信するシステムを実装し、運用している。なお、医療機器としての薬事承認の PMDA とのヒアリングも 2 月に行ったが、研究期間内の承認には至っていない。

に関しては、主としてがん研究会がん研究所の分担研究者高澤氏が担当し、平成 28 年から 29 年にかけて、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（最終的には約 7,000 症例のデータベースを構築）。

しかしながら、すべての希少がんを自動診断する AI 病理診断支援プログラムの開発は挑戦したものの難しく、平成 29 年度後半から平成 30 年度にかけては、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、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の開発を行った。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、野村氏の助言により、他の学習方法も追加してシステムを開発し、100%の精度で病理診断が可能な AI 病理診断支援プログラムの開発に成功し、2019 年 4 月に開催された日本病理学会総会にて発表した。

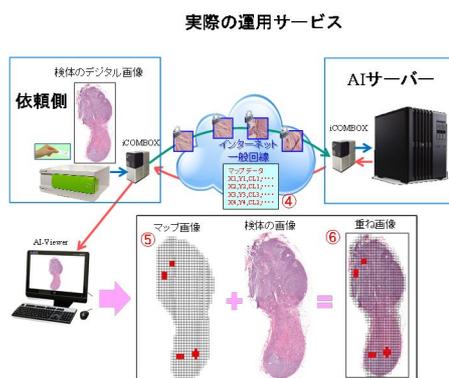
D. 考察

に関してはほぼ当初の予定が達成できたと考えている。しかしながら、他の AI 病理診断支援プログラム同様、課題としては、HE 染色の色域等が異なると診断精度が十分に出ないという点がある。MIT と MGH が開発した、主として胃生検の病理診断を行う AI プログラム e-pathologist も、もともとは 99.9%の診断精度を実際のテストセットでは達成していたが、国立がんセンター吉田氏らが、国立がんセンターの HE 標本を用いてプログラムを使用したところ、病理医が腫瘍なしと判断した、2,039 個の胃生検検体に対して、1,006 個の生検に腫瘍ありと判断したという報告がある（Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens. Yoshida et al、

Gastric cancer, 2018(21), 249-257)。この報告のように HE 染色標本を用いての判定は、施設が変わると必ずしも高い精度を保って診断ができないことが、かなり普遍的に認められており、今後の AI 開発における課題と考えられる。また希少がんなど、非常に病理診断に難渋する症例に関しての AI 病理診断支援プログラムは、「脂肪性腫瘍」などの絞れば十分に実用可能なツールとして開発可能であることが研究開発を通じて認識できたものの、病理医の頭の中のアルゴリズムを俯瞰するような AI 病理診断支援プログラムの開発はかなり困難であるとの印象を受けた。

E . 結論

リンパ節転移を検出する AI 病理診断支援プログラムの開発に成功し、プログラムを実装した API により、画像登録を行うことで、リンパ節転移部位をヒートマップで示すシステムを開発した。



また「脂肪性腫瘍」に関しては「高分化型脂肪腫様脂肪肉腫」と「脂肪腫」を 100% 鑑別可能な AI 病理診断支援プログラムの開発に成功した。

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(本研究に関するもののみ)

1. 論文発表：

<佐々木毅>

(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

(3)○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

(4) 井上 謙一, 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 (2017) ディープラーニングを用いたマンモグラフィの所見別画像判定に関する初期検討 . 乳癌の臨床 32 巻 6 号, 469-476

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)

(4) ○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 - 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

(5) ○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-次世代医療機器としてのAI-,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クデータ分析),2017.11,国内

(6) ○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)

(7) ○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)

(8) ○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

(9) 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野村直之		野村直之	実践フェーズに突入 - 最強のAI活用術	日経BP	日本	2017	
野村直之		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	日本	2016	1-486

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida Y, Nidatori J, Shinozaki-Ushikida Y, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J.	Comparison between two-dimensional and three-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma of ≤ 2 cm	Surgery Today (In press)			
Akechi T, Yamaguchi T, Uchida M, Imai F, Momino K, Katsuki F, Sakurai N, Miyaji T, Horikoshi M, Furukawa T, Iwata H, Uchitomi Y.	Smartphone problem-solving and behavioral activation therapy to reduce fear of recurrence among patients with breast cancer (Smartphone Intervention to Lessen fear of cancer recurrence: SMILE project): protocol for a randomized controlled trial.	BMJ Open	8	e024794	2018
Matsuda Y, Morita T, Miyaji T, Ogawa T, Kato K, Kawaguchi T, Tokoro A, Iwase S, Yamaguchi T, Inoue Y.	Morphine for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05).	J Palliat Med		Epub ahead of print	2018

<p>Zenda S, Yamaguchi T, Yokota T, Miyaji T, Mashiko T, Tanaka M, Yonemura M, Takeno M, Okano T, Kawasaki T, Nakamori Y, Ishii S, Shimada S, Uchitomi Y.</p>	<p>Topical Steroid versus Placebo for the Prevention of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients receiving Chemoradiotherapy: The Study Protocol of J-SUPPORT 1602 (TOPICS Study), a Randomized Double-blinded Phase 3 Trial.</p>	<p>BMC Cancer</p>	<p>18(1)</p>	<p>873.</p>	<p>2018</p>
<p>Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, Imamoto H, Kodera Y, Uenosono Y, Amagai K, Kadowaki S, Miwa H, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Miyaji T, Kitayama J</p>	<p>Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial.</p>	<p>J Clin Oncol</p>	<p>36(19)</p>	<p>1922-29</p>	<p>2018</p>
<p>野村直之</p>	<p>中小企業における人工知能の活用可能性</p>	<p>日本政策金融公庫総合研究所『日本政策金融公庫論集』</p>	<p>第36号</p>	<p>pp.97-120</p>	<p>2017</p>