



# 病理診断領域における AIプログラムの課題と展望

さ さ き たけし  
佐々木 毅  
Takeshi SASAKI

## I. 病理診断に求められるAIプログラム

人工知能 (Artificial intelligence : 以下 AI) プログラムが医療分野に導入が検討された黎明期に、真っ先に注目されたのが深層学習に適している「画像認識を用いた診断支援プログラム」であった。そのため病理画像、放射線画像、内視鏡画像の3分野が「画像3兄弟」として、AI診断支援プログラムの開発のターゲットとして注目されたのである。当初は病理医の頭の中を俯瞰するようなAI病理診断支援プログラムが開発できれば、慢性的な病理医不足の解消にもつながると大きな期待が寄せられた。しかしこの3分野の中で、AI放射線画像診断プログラムやAI内視鏡画像診断プログラムでは薬事承認されたプログラムが複数ある一方、病理画像診断に関しては2021年12月時点でもまだ薬事承認されたプログラムが1つも開発されていない。これはこの3分野に期待されている診断の質の違いに関係がある。すなわち放射線画像診断、内視鏡画像診断に求められるのは「所見を見落とさない、疑わしき病変を取りこぼさずにとらえる」である。そのため感度は100%に限りなく近いことが求められるが、特異度はそれほど高い精度は求められない。特に腫瘍性病変に関しては、放射線画像診断、内視鏡画像診断で確定診断となることはなく、その後組織採取が行われ、病理診断にて確定診断がなされる。それに対して病理診断は「最終診断」であるために、疑わしきを罰するだけでは目的は達成せず、正確な最終診断が下されなくてはならず、感度、特異度ともに高

い精度が求められる。一般的に感度と特異度は、感度を上げすぎれば特異度が下がるという関係になっているため、ともに高い精度を示すプログラムの開発には高い技術が必要となる。実際に病変の良悪性を病理診断で確定する感度、特異度がともに高いというふれこみのAI病理診断支援プログラムが複数報告されてはいるものの、いざ個々の施設で使用してみると、十分な感度、特異度が得られないというプログラムは少なくない<sup>1)</sup>。そのために多くが薬事申請、承認まで到達しないという現状がある。とはいえ、病理診断分野へのAI病理診断支援プログラム参入の期待が大きい今般、実際の病理診断の診療現場ではどのようなAI病理診断支援プログラムが期待されているか、またどのような活用方法があるか、あるいはそれを医療の現場に滞りなく導入するためにはどのような政策があるのかを診療報酬面から考えてみた。

## II. 1人病理医のW-チェックを支援する AI病理診断支援プログラム

おそらく最も期待されているのが、1人病理医が日々の病理診断のW-チェック等で活用するAI病理診断支援プログラムであろうと考える。日本の病理医数は人口10万人当たりの米国の病理医数を100とすると32.1と3分の1以下である。加えて米国では主として自分の専門分野の病理診断。例えば前立腺がんなら前立腺がん、腎腫瘍なら腎腫瘍、骨軟部腫瘍であれば骨軟部腫瘍を担当するのが通常である。同じ腎臓という臓器でも、米国では腎腫瘍と慢

性腎炎の病理診断を担当する病理医は別になっているのに対して、日本の病理医は頭のとっぺんからつま先までのすべての臓器、疾患を通常は1人の病理医で診断している。また400床以上の急性期病院706病院中、常勤病理医が不在である病院が実に224病院、全体の31.7%にも上る(2017年10月医療動態調査/2018年日本病理学会施設年報)。さらに常勤病理医が勤務する病院でも約44%が、病理医が1人しかいない1人病理医病院となっている(同施設年報)<sup>2)</sup>。中規模クラス以上の複数の病理医が勤務する病院では、病理診断は2名以上の病理医のW-チェックによって報告されることが多いが、1人病理医病院ではW-チェックがなされずに最終診断である病理診断が行われている。そのため1人で最終診断を提出しなくてはならない病理医の精神的なストレスは大きく、病理医の診断支援のため、また国民や臨床医に精度の高い病理診断を届けるためにAI病理診断支援プログラムの研究開発が特に日本では急務とされてきた。このW-チェックのためのAI病理診断支援プログラムの開発にあたっては、

日本医療研究開発機構(以下AMED)より、日本病理学会に開発研究委託がなされた<sup>3)</sup>。開発研究のためにまず行ったのが、病理組織デジタル画像(Whole Slide Imaging: WSI=バーチャルスライドスキャナーという特殊な機器でスライドガラスより作製した病理組織デジタル画像:以下病理WSI)を、個人情報保護に留意しながら、病理学会およびNational Clinical Database(NCD)が運用するNOBORI社のクラウドデータサーバ(2拠点4冗長)に収集し、ビッグデータベースを構築することであった(図1)<sup>4)</sup>。集約された病理WSIには病理診断情報のアノテーションが付与されたAIプログラム開発のための教師データに加工され、国立情報学研究所とともに深層学習を用いてAI病理診断支援プログラムを開発に活用した。このAI病理診断支援プログラムを、薬事承認を得たのちの保険収載を目指すというマイルストーンで開発を進めてきた<sup>5)</sup>。しかしながら、先述のようにこれまでのプログラム同様、開発元の医療機関では十分な感度、特異度が得られていたにも関わらず、施設が変わると、感度はある程度保た

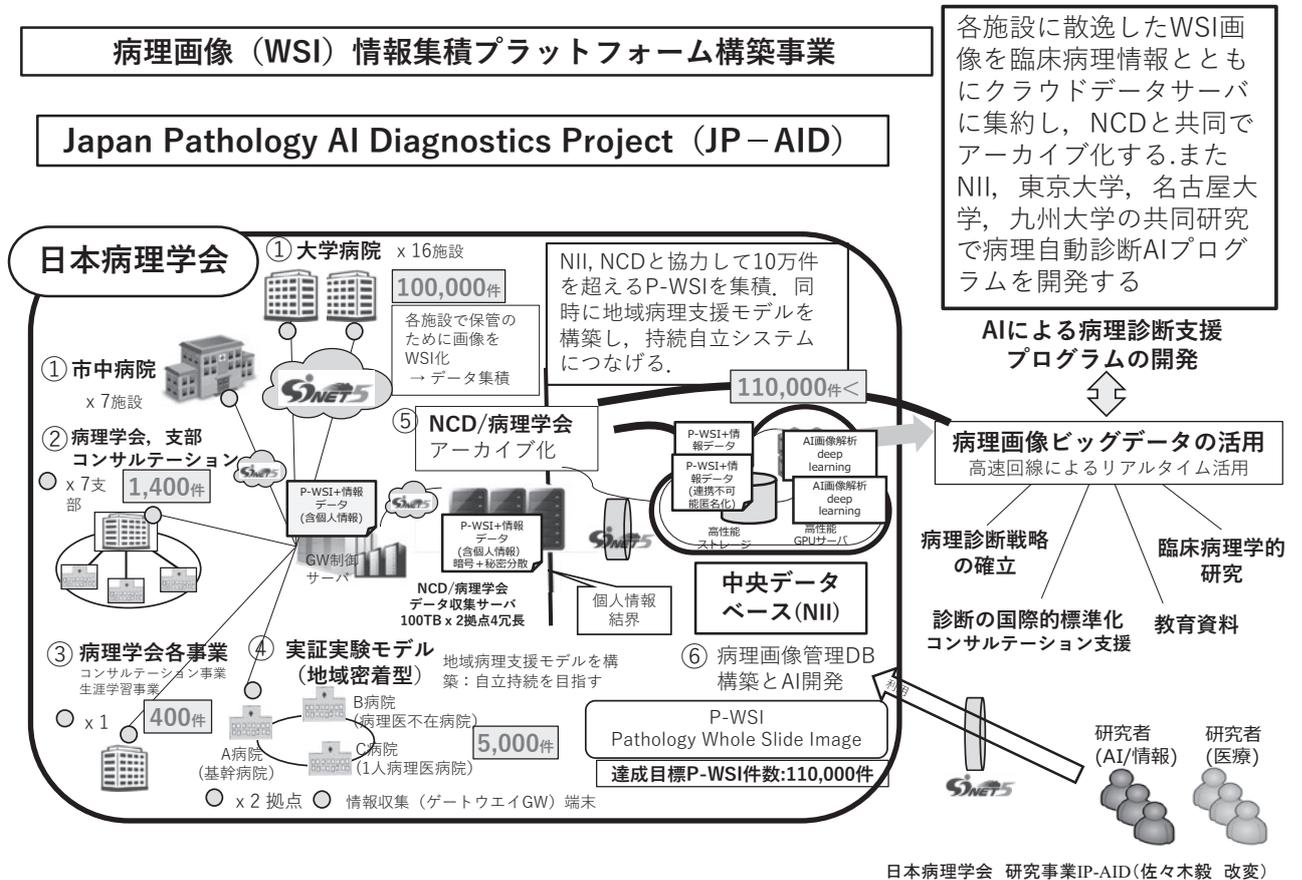


図1 日本病理学会 AMED 事業概略図

れるものの期待していた特異度が出ないという問題点が生じ、医療機器としての薬事承認までたどり着けないという事態となっている。これらを修正することを目的に各施設で学習を進め、AIプログラムの validation を行っているが、まだ医療機器としての薬事申請をするレベルにはなっていないのが現状である。

### Ⅲ. 希少がんの病理診断を支援する AI病理診断支援プログラム

もう1つは病理診断でしばしばコンサルテーションの対象となる希少がんの病理診断を支援するAI希少がん病理診断支援プログラムであろう。希少がんはそれぞれの疾患が「人口10万人当たり6人未満」というまれな疾患であるため、一般の病理医では診断する機会が少なく、病理専門医でも病理診断に難渋することがしばしばある。先に述べたように米国では希少がんに関しては、その分野のエキスパートが診断を担当するのが通常であるが、日本ではそもそもの病理医が少ないうえに、さらに希少がんの病理診断を得意とするあるいは専門とするエキスパート病理医は、いずれの分野、臓器でも極めて不足している。また希少がん病理診断を得意とする病理医が必ずしもその腫瘍のハイボリュームセンターに配属されていないという問題もある。せっかく希少がんに卓越した病理診断力を持ちながら必ずしもそれが十分に活かされていないのが日本の希少がん病理診断の課題でもある。この希少がん病理診断に関しては、病理医の診断力向上を目的として、現在「希少がん診断のための病理医育成事業」という厚生労働省の国庫補助金事業が日本病理学会に委託されている<sup>6)</sup>。この取り組みは2018年に開始され、骨軟部腫瘍、脳腫瘍、小児腫瘍、皮膚腫瘍、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍の6分野の希少がんに関して「希少がん病理診断講習会」と「希少がん病理診断E-ラーニング」による2本柱で病理医の診断力を向上させるという事業である。講習会に関しては、日本病理学会本部が主催する講習会を年に4回、日本病理学会7支部が開催する講習会を各支部年1回開催し、これまでは対面講習会として開催してきたが、現在はコロナ禍のためWEBで講習会を行っている。各分野の病理診断のエキスパートの講師が希少

がん病理診断に関する講演を行い、これまでにのべ約7,000名以上の病理医が受講してきた。一方E-ラーニングに関しては、各分野のエキスパートに希少がんの病理WSI、その病理WSIに関する5択問題および診断ポイントや疾患に関する解説を作成してもらい、病理学会の希少がんクラウドデータサーバに収集して病理医を対象に公開している<sup>7)</sup>。現在までに6分野合計で約800症例の病理WSI等が病理学会クラウドデータサーバにアップロードされているが、今後も毎年300症例のペースで増やしていくことを計画している。さらに今後は、病理医以外への公開や国際公開も視野に展開しているところである。このサーバにアップロードされている病理WSIを活用して、例えば、病理診断が確定しない「希少がん」症例の病理WSIをAI病理診断支援プログラムに登録することで、候補となる病理診断を列挙し、その鑑別に必要な免疫染色や遺伝子変異検索などを提案するプログラムがあれば間違いなく病理診断の現場で活用されると予想する。しかしながら「希少がん」ゆえに、AIプログラムを開発するための各疾患の病理WSIを日本だけで十分に集めることが難しいという課題もある。これを解決するためには希少がん病理WSI収集のための国際的な病理画像データベースの構築が必要であり、そのデータをシェアしてAI希少がん病理診断支援プログラムの開発を国際協力のもと行うことが期待される。ただしその際、希少ゆえに個人が特定されてしまうなどの危険も孕んでいるなど、まだまだ解決しなくてはならない倫理的課題が山積していることも事実であり、その対応、国際的な共通ルールの確立が望まれるところである。

### Ⅳ. 病理WSIから遺伝子変異を予測する AI遺伝子変異予測プログラム

さらに3つ目として、現在のゲノム医療で行われている「がんゲノムプロファイリング検査」の次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer: 以下NGS) により検出される遺伝子変異を病理WSIから予測するAI遺伝子変異予測プログラムが挙げられる。がんゲノムプロファイル検査は2020年診療報酬改定より保険収載され、現在1件につき58,000点(58万円)という高額な保険点数がついて

いる。これはNGSを用いて現在検索している遺伝子数が100～300程度と多いために、どうしても高額なランニングコストにならざるを得ないという事情があるが、この検査が増えれば増えるほど医療費全体に与える影響は大きくなり、社会保障費の高騰につながる事が予想される。現在、国内で実施されているがんゲノムプロファイリング検査の結果は国立がん研究センターのC-CATにデータ収集が行われているが、これらのデータベースと病理WSIを結び付けて、病理組織像から候補となる遺伝子変異をある程度予測するようなAI遺伝子変異予測プログラムを開発することで、より少ない項目の検索によるがんゲノムプロファイリング検査の開発や、あるいは直接に遺伝子変異を予測するAI遺伝子変異予測プログラムの開発が可能となると考えられる。

## V. 病理診断に関係するAIプログラムの開発状況と海外の状況

AI病理診断支援プログラムは、先述のように研究段階では様々なプログラム開発あるいは論文報告がなされている。研究用に用途を限定してのプログラム開発例としては、例えばGoogleが開発したセンチネルリンパ節の癌転移部位を検出する「An Augmented Reality Microscope for Cancer Detection (AI顕微鏡を用いたシステム：秒間10フレームのスピードで判定を行い、その結果を映像として返す)<sup>8)</sup>」など実用段階にはほぼ到達しているプログラムやシステムもある。またプログラムを実際にサーバ内に組み込んでサーバごとシステムとして販売する「病理人工知能AI自動解析サーバ(研究使用限定)」を提供する企業も複数見られる。しかしながら日本では実際に病理診断支援AIプログラムで独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下PMDA)に医療機器として薬事承認されたAI病理診断支援プログラムはない(2021年12月時点)。AIプログラムが医療現場へ導入され診療報酬で評価されるためには、プログラムが薬事承認されていることが必要になる。薬事承認に関しては、従来の医療機器と異なり、使用中にAIプログラムが「学習」することにより、性能が変化する可能性があることが指摘されている。性能が良い方に変化した場合には問題はないが、性能が劣化した場合にそれに気が付か

ずに使用し続けることに懸念が示されている。そのためにAIプログラムの使用にあたっては、まずは使用者にAIの性能変化等に関する十分な知識が必要であり、そのためには医学教育等での対応が望まれる。このように性能変化の可能性がある医療機器としての薬事承認の在り方に関しては、2018年に「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業人工知能分野(座長：橋爪誠氏)」が、厚生労働省、PMDA、プログラムを使用する医療者の3者からなるWGが立ち上げられ、性能変化を示すプログラムに関する医療機器の審査基準が定められた。その取りまとめの報告書<sup>9)</sup>には、オンサイトで使用するのか、クラウド上で提供企業が性能変化を管理しながら使用するのか、性能が変化した場合にそれが改めての薬事承認の対象になるのか、性能変化に関してどの程度まで一変(軽微な変化)として承認するのか、使用前に、標準物質(標準画像)を用いて日々キャリブレーションなどの性能チェックを行ってから使用するのか等の議論とその結論が記載されているので参考にされたい。

その一方で、海外に目を向けると、イスラエルのibex社が開発した「前立腺がんのGleason score」を診断するAI病理診断支援プログラムに関しては、欧州のCEマークを取得し、英国では保険診療下(National health system：以下NHS)で運用が開始されている。この英国では、病理AI開発に国を挙げて力を入れており、2028年までにがんの75%以上を早期に発見することを目標に、ライフサイエンス戦略として、特にAIベースのデジタルパソロジーの取り組みに強力な財政支援が行われている。臨床で活用する際のネットワークインフラの構築、データレイク開発のサポートおよびAIイノベーションの促進として、病理およびメディカルイメージングを変革するためのデジタル化が強力に進められている。AI開発のためのリサーチ利用できるデータセットを提供するためのデータシステムの改善が目標に掲げられ、AIベースのデジタルパソロジー・ソリューションの開発において、学術機関、NHSトラスト、インダストリーパートナーの間の協力を促進するため、2018年に5つのセンター(Center of Excellence：以下CoE)を立ち上げた。病理診断においてもAI病理診断支援プログラムの開発等の取り組みを拡大するために、3つのCoEに対して5,000万

英ポンド（約 79 億円）の支援が追加で行われ、さらに、2019～2020 年、2020～2021 年の会計年度中に 78 の NHS 施設で、MRI 装置、乳房スクリーニング装置、CT スキャナーなどの診断用機器をアップグレードするため、2 億英ポンドの財政投資がなされた。AI プログラム開発基盤の強化に多額の国費が投じられており、AI 病理診断支援プログラムの開発にも期待が寄せられている。

一方、米国では、「医療 AI で生じた問題は、使用した個人の医師ではなく、AI の開発元が責任を負うのが最適である」という提言が 2019 年の米国医師会で選択されており、病理診断のように「確定診断」を行う医療機器としてのプログラム開発がやや消極的になっていると聞く。なお日本では厚生労働省内に立ち上げられた「AI 懇談会」では「最終責任は医師が負うこと」と報告書に記載されている<sup>10)</sup>。

## VI. 診療報酬での評価戦略

先に挙げた W-チェックの AI 病理診断支援プログラムがやはり日本の病理診断の現場には最も求められるプログラムであろうと考えられることから、

診療報酬上の支援を求めて、2022 年の診療報酬改定の要望として関連する 2 つの診療報酬改定要望案を提出した。1 つは AI 病理診断支援プログラムを活用するために不可欠な病理画像のデジタル化に関する加算である。デジタル画像による病理診断は、AI プログラムのみでの活用ではなく、今般のコロナ禍において、1 人病理医が濃厚接触者等になってしまい、自宅等で病理診断を行う必要が生じた際にも有効であり、デジタル病理画像での病理診断をこれまでに以上に注目されている。このデジタル化にあたっては、前述のようにバーチャルスライドスキャナーという特殊機器が必要であるが、価格が 1 台あたり約 1,000 万円から 6,000 万円（システム費を含む）と高額であり、診療報酬上の支援がない現在は導入が進んでいない実態がある。これまで、例えば放射線画像が従来のフィルムから現在のフィルムレスデジタル画像に移行した過渡期の数年間、診療報酬上で「デジタル映像化処理加算」が算定可能な時期があったが、同様に病理診断でもデジタル画像への移行の際には、診療報酬上の支援が必要であると考え「病理診断デジタル化加算」として要望書を提出した（図 2）。それとともに先述のように、1 人

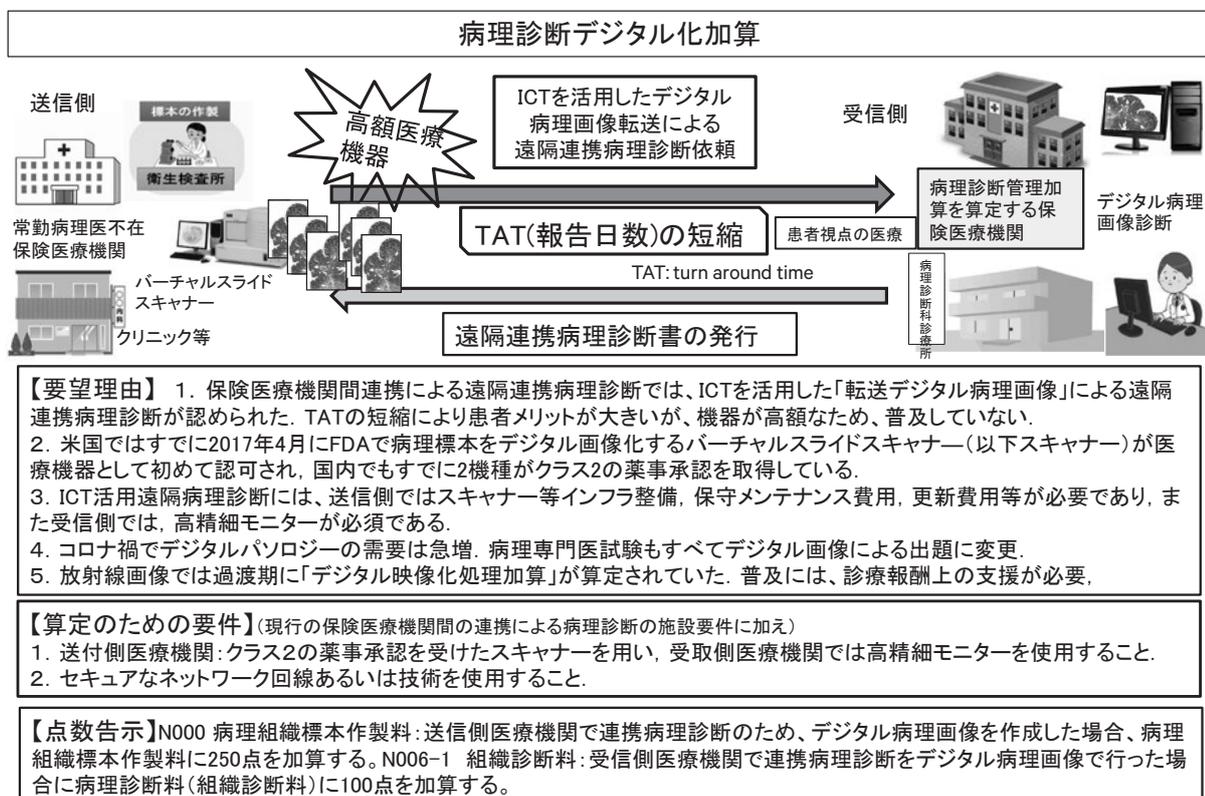


図 2 病理診断デジタル化加算

日本病理学会社会保険委員会資料改変

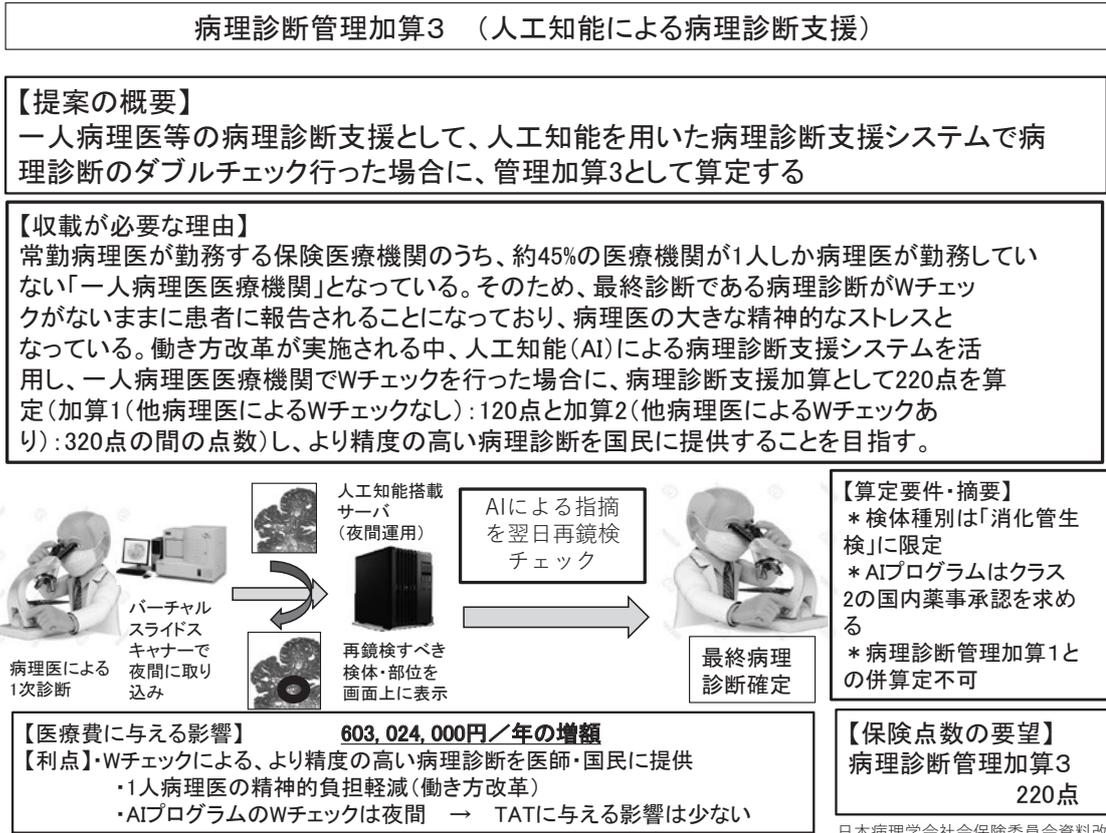


図3 病理診断管理加算3

病理医が病理診断のW-チェックで、AI診断支援プログラムを使用した際に、「病理診断管理加算」での評価を求めている要望も提出した。現在、病理診断管理加算は現在、1人常勤病理医が勤務する医療機関では1病理組織診断につき病理診断管理加算1の120点が算定され、2人以上の常勤病理医が勤務する医療機関では、W-チェックなどの体制を評価して1病理組織診断につき病理診断管理加算2として320点が算定されている。これを1人病理医医療機関で、AI病理診断支援プログラムを導入して、プログラムを用いてW-チェックを行う体制が取れている場合に病理診断管理加算1の120点と病理診断管理加算2の320点の間として、病理診断管理加算3を設け220点を算定できるようにする要望である(図3)。このプログラムの具体的な運用としては例えば、バーチャルスライドスキャナーにW-チェックを行う病理組織スライドガラスをセットして帰宅すれば、夜間に自動的に病理デジタル画像を作成後、引き続いてAI病理診断支援プログラムが稼働してW-チェックを行うという運用をすることで、1人

病理医の病理診断支援が行なうことが可能となり、診断精度の向上が期待されかつ1人病理医の働き方改革にも貢献しようと考えている。

### おわりに

病理画像を用いた臓器別のAI病理診断支援プログラムは論文レベルあるいは研究使用目的では多数あるものの、診療用に薬事承認を取得したAI病理診断支援プログラムは世界的に見ても少数しかない。しかしながら、今後はまずは使用目的を明確にして、その目的に限定して使用するAI病理診断プログラムの開発が求められ、その開発のためにも病理画像のデジタル化の促進、デジタル画像データベースの構築およびそのデータのシェアを国際的な規模で進めていくことが必要と考える。

### 文献

- 1) Hiroshi Yoshida, Taichi Shimazu, et al. Automated histological classification of whole-slide images of gastric biop-

- sy specimens. *Gastric Cancer*. 2018 Mar; **21**(2): 249-257.
- 2) 佐々木毅. 表で見る 病理専門医最新情報 —平成30年病理専門医試験を終えて—. *病理と臨床* **36**(11): 1126-1131, 2018.
  - 3) 深山正久, 佐々木毅. 人工知能を用いた病理診断支援システムの開発を目指す病理学会JP-AID研究. *Medical Technology* **46**(6): 504-505, 2018.
  - 4) 宇崎宏, 佐々木毅, 吉澤明彦, 深山正久. 日本病理学会でのデジタル画像収集基盤整備. *病理と臨床* **36**(10): 1017-1021, 2018.
  - 5) 佐々木毅. 病理診断支援AIアルゴリズムの開発: 日本病理学会の取り組み. *医療機器学* **89**(6): 526-532, 2019.
  - 6) 佐々木毅, 北川昌伸. 病理学会としての希少がんへの取り組みと病理診断を取り巻く諸問題. *病理と臨床* **38**(1): 10-16, 2020.
  - 7) 日本病理学会. 希少がん診断のための病理育成事業  
URL: <https://rarecancer.pathology.or.jp/>
  - 8) Po-Hsuan Cameron Chen, Krishna Gadepalli, et al: An augmented reality microscope with real-time artificial intelligence integration for cancer diagnosis. *Nature Medicine* **25**: 2019. 1453-1457.
  - 9) 厚生労働省. 次世代医療機器評価指標 (令和元年5月23日) (薬生機審発0523第2号)  
URL: [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc4315&dataType=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4315&dataType=1)
  - 10) 厚生労働省. 保健医療分野におけるAI活用推進懇談会報告書  
URL: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000169230.pdf>