

—特集 [形態学の逆襲：形態学教室の扉をたたいてみてください (2)]—



人工知能 (AI) と病理診断

寺崎 美佳¹ 寺崎 泰弘² 清水 章¹¹ 日本医科大学解析人体病理学² 日本医科大学付属病院病理部

はじめに

デジタル医療革命が多方面の分野で巻き起こされている。医療画像分野でも AI 画像判定モデルの実用化が日進月歩で進んでいる。しかし、病理診断領域では、その期待値は高いものの、他領域と比べ開発が遅れている。ガラス標本のデジタル化に、Whole Slide Imaging (WSI) スキャナが市場に導入されて 20 年が経ち、ようやく近年 AI の病理領域への応用が加速し始めた。本稿では、AI と病理診断について、現在の動向、今後の展開、解析人体病理学教室で行っている病理 AI 画像判定モデル開発および人材育成への取り組みを紹介する。

人工知能 *Artificial Intelligence* (AI) とは

AI という言葉自体は、「人工的につくられた人間のような知能、ないしはそれをつくる技術」(東京大学大学院工学系研究科 松尾豊先生) といった定義が提唱されている。世間一般的には、電化製品に組み込まれた単純な制御プログラムから、ビッグデータを解析する機械学習、特微量自体を学習する深層学習 (ディープラーニング) も含めて AI と称されていることが多い。AI は広い概念であり、このなかに「機械学習」があり、「機械学習」のなかに「ディープラーニング」が含まれる (図 1)。機械学習は、入力されたデータから、パターンやルールを見いだして (学習)、新しいデータに関して識別や予測 (推論) が行えるものを指す。AI 搭載といわれるプロダクトの多くには、学習済みモデルを用いた推論機能が組み込まれている。

ディープラーニングは、人間の神経回路を模倣して開発されたニューラルネットワークを多層化した構造をもつ (図 2)。ディープラーニング以外のアルゴリズムでは、学習の際に、パターンやルールを発見する上で、重要な領域 (特微量) は、人間が細かく設定する必要はあるが、ディープラーニングは、この特微量を自ら抽出することが可能である。ディープラーニングの歴史を見てみると、1980 年代に K Fukushima によ

りディープラーニングの原型ともいえるネオコグニトロンが発表され¹、2006 年頃より GE Hinton を含め、多数の研究者により、ニューラルネットワークを多層化したディープラーニングの研究がなされはじめた²。ディープラーニングの層を深くするだけでは、予測精度があまり上がらないことが知られていたが、入力信号にノイズを加えたり、層のニューロンをランダムに欠落させるなど、あえて過酷な環境で学習させることで、「高次」のそして「頑健」な特徴表現をコンピュータが自ら獲得し、予測精度を向上させられることが明らかになった³。以降、ディープラーニングは、モデル性能の向上と、コンピュータ自体の性能 (計算速度や扱えるデータ数) が向上したこともあり、様々な領域に応用・実用化されることになった。

ディープラーニングの弱点

ディープラーニングは、膨大な入力データから、コンピュータが自ら特徴表現を獲得し、判定するため、非常に画期的で強力な方法である。しかし同時に、その判定過程 (プロセス) が人間には把握できない。これが「ブラックボックス問題」であり、特に安全性が重視される医療領域では、プロセスの説明可能な (explainable) AI モデルの開発が模索され、様々な方法が検討されている。その 1 つに、画像判定モデルでは、最終的な畳み込み層に流れ込む、予測に寄与する重要な領域をヒートマップで可視化する Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM) がある⁴ (図 3)。Grad-CAM は、ディープラーニングの判定の過程を完全に説明可能にするものではないが、モデルがどこに注目しているかが視覚的に分かりやすくなるメリットがある。

また近年、ディープラーニングを用いた画像判定モデルの判定を誤分類させることができる「敵対的サンプル生成 (Adversarial examples)」が知られている^{5,6}。画像判定などの分類モデルは、ある分類に属する「確率」が出力され、確率が高いグループに分類すること

で判定結果を出す。敵対的サンプルは、画像にノイズを加え、簡単に良性画像を悪性画像と誤分類させることができる。この敵対的サンプル生成で作られた画像は、オリジナル画像と比較しても、人間には全く見分けがつかない。治療方針に関わる分野の AI モデルに、このような攻撃が加えられれば、モデルの中立性や信頼性が根本から揺らぎ、深刻なリスクが予測される。

防御策として、複数の機械学習モデルの組み合わせや、前処理の工夫などが挙げられているが、医療のどこに AI を利用していくのかや、導入するモデルの堅牢性、解釈可能性、安全性を評価する体系的なシステムが必要である。「最終診断は医師が下す」という大原則を守り、忙しい現場ではチェック機構が自然と甘くなる「人の揺らぎ」も考慮にいれ、AI（ディープラーニング）の安全性や説明性に関して、弱点があるという認識を医療者側が持つておくことは重要なことである。

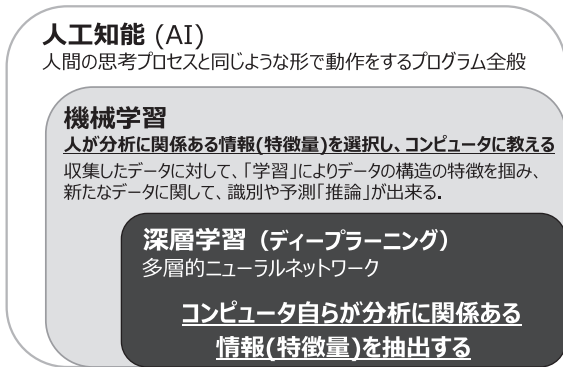


図1 AIの分類

「AI」は大きな分類であり、その中に「機械学習」と「ディープラーニング」を内包する。「ディープラーニング」は「機械学習」に内包され、人による特徴定義を不要とし、自ら特徴表現を獲得することができる。現在の医療 AI モデルの多くは「ディープラーニング」を用いている。

病理画像へのディープラーニングの応用

AI（主にディープラーニング）の応用・実用化が産業界から始まり、それと同時に放射線画像など、医療画像への応用も始まった。放射線画像について内視鏡画像が実用化され、現在、皮膚ダーモスコプ画像や眼底画像判定の実用化に向けた開発が進んでいる。これらは、病変の見落としなどのヒューマンエラーの防止や、スクリーニング領域での作業コストの減少などに大きく寄与するものとして期待されている。

一方、病理診断領域では、AI 開発が進んでいるものの、他領域に比べ遅れている。この主な要因として、モデルの学習に必要な「デジタル画像のストックの少なさ」が挙げられる。AI 開発が進んでいる他領域では、診療現場で用いられている画像がデジタル画像で

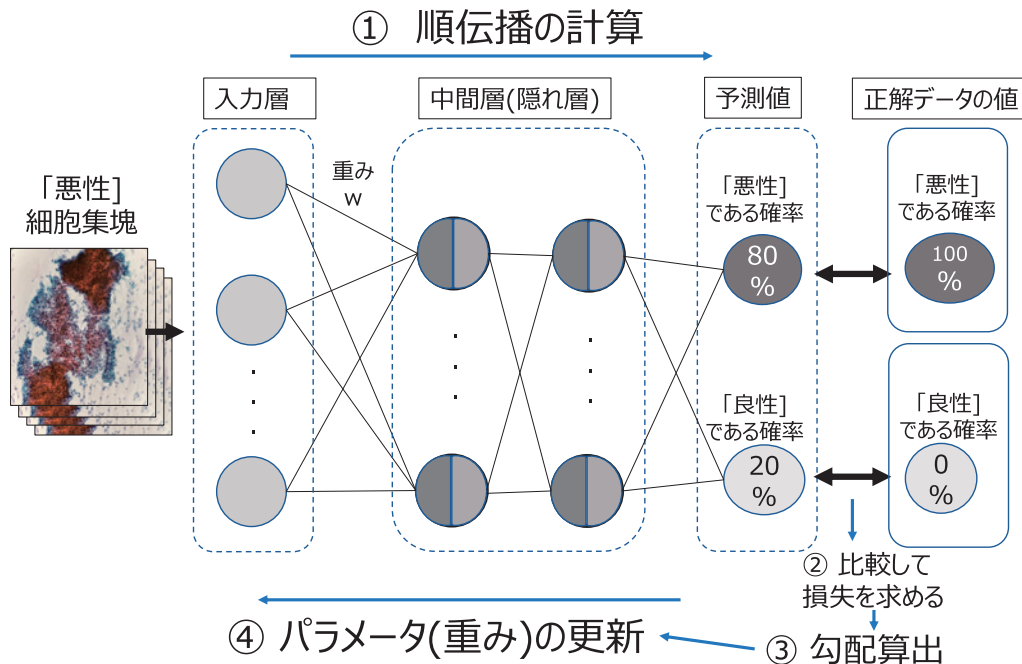


図2 ディープラーニングモデルの概略(多層的ニューラルネットワーク)

ディープラーニングはニューラルネットワークを多層化(中間層が多層)した構造を持つ。①→④の順で損失関数(予測値と目標値の差を示す関数)が最小になるように、適切なパラメータの値を更新していくことで、予測値を目標値(正解値)に近づけていく。

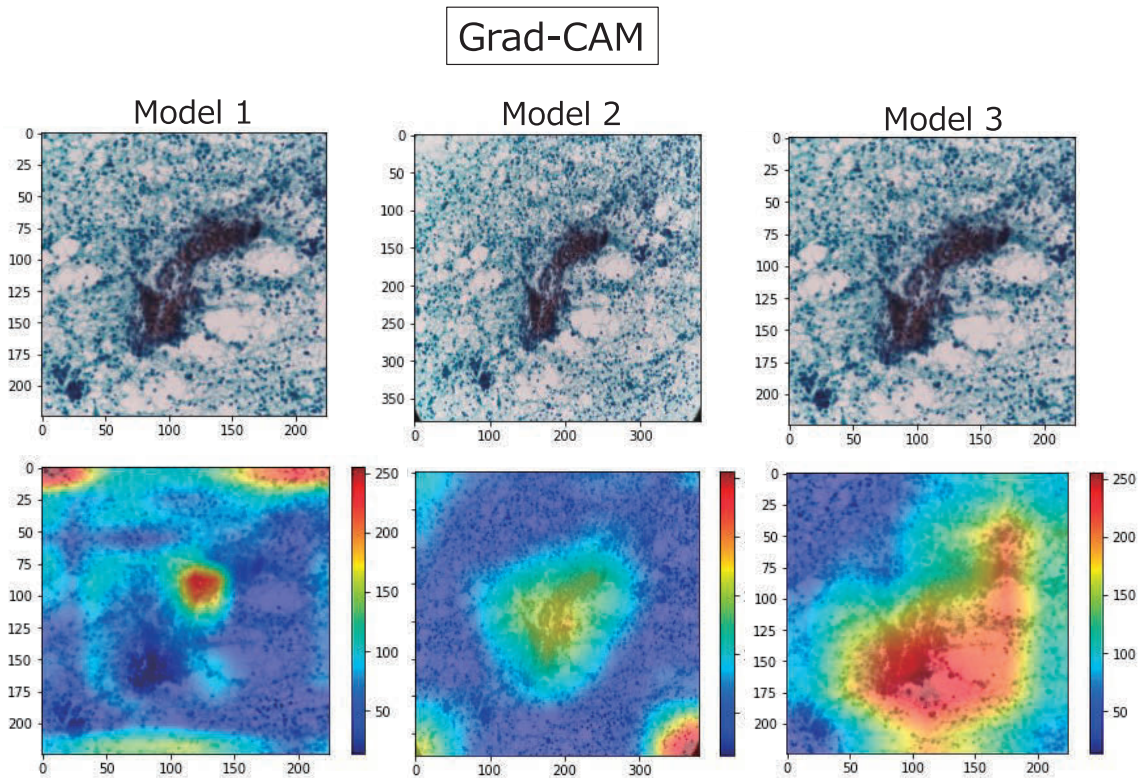


図3 Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM) のディープラーニングモデルによる注目領域の違い

畳み込みニューラルネットワークの最終層の注目領域を可視化したもの。同じ悪性細胞集塊の画像であっても、モデルの違いによって、注目領域が異なっていることが分かる（赤が最も注目している領域）。Model 1では悪性細胞腫集塊の端に注目領域がある。Model 2では細胞集塊全体に注目領域がある。Model 3では細胞集塊とその周辺（細胞のばらけ部）に注目領域がある。ディープラーニングモデルでは、どのように画像を判定したかは「ブラックボックス」のため分からないが、用いたモデルの最終層で、注目している領域をGrad-CAMにより可視化することで、モデル解釈の一助となる。

※Model 2は入力ピクセル数が異なるため、やや画像拡大率が異なっている。

あり、すでに大量の画像ストックが存在し、共通の画像拡張子や画像の保存・管理方法も確立されている。しかし、通常の病理診断は、「生検検体や手術検体のホルマリン固定」⇒「パラフィン包埋」⇒「薄切」⇒「ガラススライドに貼り付け」⇒「染色」⇒「顕微鏡で観察」という工程で行われ、デジタル画像化の過程がない。1990年代よりガラス標本全体をデジタル化できるバーチャルスライド（whole slide imaging (WSI)）技術が開発され、本邦でも2003年に市場に登場したが、WSIはDICOM画像と比べ、その画像容量が2~3桁大きく取り扱いが難しく、その保存や管理システムが整うまでの時間が必要であった。画期的な一歩として2017年にPhillips社のWSIシステム（Philips IntelliSite Pathology Solution（スキャナ、管理保管、ビューワーを含む））がFDAに認可され（同年日本の薬事承認取得）、WSIでの第一次診断が可能になったことから、欧米を中心にWSIシステムの導入が進んだ。WSIは、

第一次診断・遠隔診療はもとより、セカンドオピニオンや、希少症例の保存、教育、研究にと、形態画像解析やその管理に有力なツールになった。また現在、WSIスキャナは、病理AIモデル開発の主力のデジタル化機器となっている。他領域と比べ出足は遅かったものの、病理診断に利用できるAIモデルも認可され始めている。欧米では現在（2023年1月）、FDAが認可している病理AIモデルとして、前立腺生検検体で前立腺癌を検出するPaige Prostate Detect（Paige AI Inc. New York）があり、同社が開発した乳癌組織型、乳癌リンパ節転移検出モデルは、EUのCE-IVDや英国のUKCAを取得している。また、FUJIFILM社が米国のInspirata Inc.のDigital Pathology Software, Dynamyx（FDA認可取得）（画像解析とデジタルパソロジーソリューション）を買収し、FUJIFILM社の医療用画像情報システムへの統合など、今後の展開が期待される。EUでは、2021年より、AI開発を目的とし

た EU 最大の病理デジタル画像リポジトリ作成の大規模プロジェクト (BIGPICTURE プロジェクト) が、始動している。本邦でも研究会や学会主導、多施設共同研究で、各疾患領域の WSI データの収集が進められている。日本政府も、本邦が医療 AI 開発に遅れをとっていることから、画像診断 AI の承認を 1 年以内にする新制度を検討しており、病理 AI に関しても、さらに開発スピードが上がっていくと予想される。

スクリーニング領域での AI の活用の重要性

今後 10 年間で、病理診断における AI 利用が大幅に増加すると予想されている。病理 AI は、診断プロセスの精度とスピードを向上させ、病理医の作業負担を軽減し、患者の転帰を向上させることで、病理学の分野に革命をもたらす可能性を持っている。

医療以外での AI 画像判定モデルが、その能力を遺憾なく発揮できる領域は、大量のサンプルを、大まかに分類するといった分野であり、医療であればスクリーニング領域が該当するであろう。病理診断におけるスクリーニング領域に細胞診断がある。細胞診断は、細胞像を観察することにより、得られた細胞の良性/悪性/腫瘍名などを推定する検査法で、細胞診断は低侵襲で比較的安全に検査ができるため、広くがん検診などに用いられている。検体数が多く、細胞診で異常が指摘された場合は組織生検が行われる。細胞診標本は、厚みがあることが多く、WSI スキャナでの自動ピント合わせが難しいことが病理 AI モデル作成のハードルとなっていたが、近年、デジタル化に様々な工夫を試みた細胞診判定モデルの報告も増えてきている⁷⁻⁹。

解析人体病理学では、子宮内膜細胞診 AI モデルの開発研究を行っている。内膜細胞診は、多彩な細胞が出現し、ホルモン依存性に細胞形態が変化するなど、異常細胞の検知が難しく、AI モデルの報告は少ない^{10,11}。私達は弱教師あり学習を応用して、プロトタイプモデルを作成した。実際の診断過程を参考に、二段階評価とし、一段階目に、AI モデルにより良・悪性を判定した後、二段階目として、悪性と判定された画像が、1 枚のガラス標本から取得した画像数のうち何パーセントを占めるのかを計算し、カットオフ値を超えた場合に「異常あり症例」判定とした (つまり、異型細胞集塊が、ガラス標本全体のどのくらい出現しているのかを AI モデルで再現した) (図 4)。この内膜細胞診判定モデルは、実際の診断と 95% の一致率を確認している (第 4 回日本メディカル AI 学会優秀ポスター演題賞受賞)。病理医の現場感を工夫に活かしたシンプルなモデルである。現在は、このプロトタイプモデル

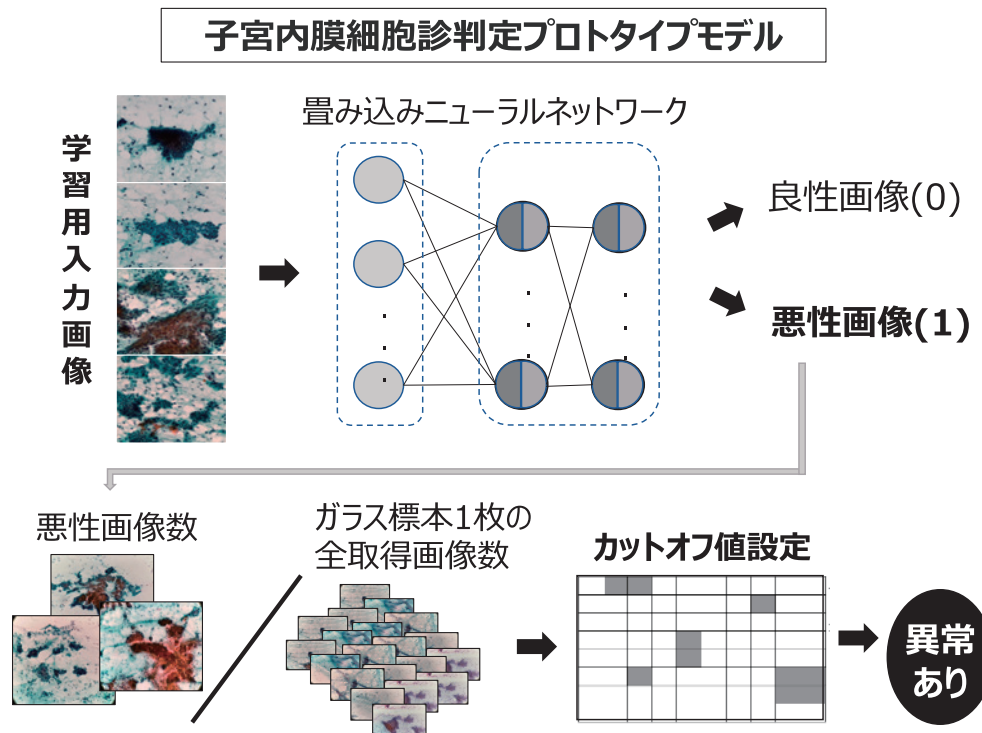
をもとに、更なる改良を続けている。また説明・修正可能な AI モデルの観点から、ディープラーニング以外の手法を用いたモデル作成も進めている。

実践的医療 AI 人材の育成

今後テクノロジーの進歩、特に AI 分野の進歩により、病理医を含む医療者の役割は変化していくと考えられる。医師が診断と治療において重要な役割を果たすことに変わらないが、より効率的で正確な新しいツールや技術の利用、ワークフローの改善や共通のプラットフォームによる他科とのコラボレーションの強化により、さらに包括的で統合的な患者ケアを提供できるようになる。

医療領域の AI 開発には、現場の知識 (ドメイン知識) を有する医療者の参画が必須となる。医療者全員が AI アルゴリズムを理解している必要はないが、一部の医療者は AI アルゴリズムを理解し、基本の知識をもっている必要がある。情報工学や企業の専門家と AI 開発を共同で進める際など、お互いの専門用語を理解し、柔軟に現場のアイデアを伝えられる人材が、強く求められるようになるであろう。また、医療分野での AI 普及に従い、AI モデルの結果を正しく解釈し、効果的に利用できる、そしてその限界を批判的に評価できる知識をもった人材が、非常に重要であると考える。現在、欧米と比較し本邦では、AI 開発に携われる医療者が極めて少ないことが懸念されている。

これらのことから、当教室では、細胞診判定モデル開発を、後期・継続研究配属の学生や大学院生、教職員で進めている。メンバーは、細胞診モデル作成にトライする傍ら、日本メディカル AI 学会の公認資格講座の e-learning 受講とテストを進めている (<https://cbit-medical-ai.kikagaku.co.jp/>)。この e-learning 講座は、無料で提供されており、基礎編と応用編を視聴し、テストをクリアすることで、基礎的な知識や問題解決の心構え、コーディングスキルの習得が可能で、初期学習の地固めとして最適である。AI モデル作成と同時に学習することで、実践と知識が結びつき、効率的に理解やスキル習得が進む。実際のモデル作成時は、必ず疑問やエラーにぶつかるため、問題を細かく分解し、解決していく過程を繰り返す。他の研究と同様、目的のあるプロダクト作成に向けて、実際に手を動かし、試行錯誤する程、知識とスキルがついてくる。現在、研究配属の学生 2 人は子宮内膜細胞診モデルを作成しつつ、日本メディカル AI 学会公認資格講座のテストをクリアし、資格取得申請を行っている。モデル作成の際は、メンバーはまずガラス標本を観察し、細胞の



細胞診標本は、WSIでは標本の厚みのためオートフォーカスでのピント合わせが困難であることが多い。これを回避するため、簡易撮影装置を用いて撮影した画像を畳み込みニューラルネットワークの入力とした。最終判定は、2段階とし、①ディープラーニングモデルで「良・悪性画像」判定、②1枚のガラススライドで撮影した画像総数に、「悪性画像」と判定された画像が占める割合が、カットオフ値を超えた場合に、「異常あり」と判定する。実際の細胞診断時に、異型細胞集塊の出現率で、クラス分類が上がっていくことを再現した工夫。

特徴を理解した後、適切な方法でデジタル化・画像の前処理を行い、自らコーディングしてモデルの条件検討を重ねている。医療AI人材育成と呼ぶには、まだ小さい活動であるが、非常に実践的で、効果的だと実感しており、少しずつここから人材育成を広げていこうと考えている。医療AI人材育成は時間がかかり、試行錯誤がこの領域でも必須となるが、確実に進めて行かなければならない重要な課題であると実感している。

病理研究領域でのAI研究

本稿では、AIと病理診断を中心に紹介したが、近年では、ディープラーニングを用いた病理研究も目覚ましい。大量の病理画像を学習させ、予後と相関する新たな組織領域を発見したり¹²、特定の遺伝子異常を有する腫瘍を判定できる病理画像解析モデルなど¹³、興味深い報告が続いている。また病理画像とオミックスデータの組み合わせ解析に関する報告も増えてきている^{14,15}。今後、「病理画像×遺伝子データ」や「蛍光画像×蛋白発現×構造解析」「3D画像生成×蛋白発現」

など、今まで複雑で解析が難しかった領域を、様々な組み合わせで解析できる可能性があり、形態学研究における新しいツールとして注目する必要がある。

おわりに

顕微鏡で組織細胞形態の特徴をつぶさに観察するとき、人体に厳然と存在するルールの美しさに感銘を受ける感覚は、形態学に携わっている多くの人が経験する。形態学は説得力をもって、私たちにこの人体の不思議を見せてくれる。WSIという強力なデジタル化ツールは、さらに形態学を発展させていくであろう。そして、16世紀後半に起源をもつ顕微鏡観察という手法も、AR(拡張現実)顕微鏡の登場など^{16,17}、更に進化を遂げる可能性を秘めている。AIモデルの作成には、専門知識やスキル習得が必要であり、一筋縄ではいかないが、顕微鏡下での形態学の美しさを数式に変え、柔軟な発想で生まれる新しいAIモデルの開発は、とても興味深く、夢中にさせる魅力がある。世界中での切磋琢磨が、様々な手法やツールを生み、さらに形態学を多方面から発展させていくであろう今後10年

の未来を考えると、病理診断のみならず、形態学研究にも様々な展開が考えられ、大変楽しみな時代になると期待している。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Fukushima K: Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biol Cybern* 1980; 36: 193-202.
2. Hinton GE, Salakhutdinov RR: Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science*. 2006; 313: 504-507. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1127647>
3. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE: ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Commun Acm* 2017; 60: 84-90.
4. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D: Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks Via Gradient-Based Localization. 2017 *Ieee Int Conf Comput Vis Iccv* 2017; 618-626.
5. Du Z, Liu F, Yan X: Minimum Adversarial Examples. *Entropy Basel Switz* 2022; 24: 396.
6. Hao L, Hao K, Wei B, Tang X song: Boosting the transferability of adversarial examples via stochastic serial attack. *Neural Networks* 2022; 150: 58-67.
7. Teramoto A, Kiriyama Y, Tsukamoto T, et al.: Weakly supervised learning for classification of lung cytological images using attention-based multiple instance learning. *Sci Rep-uk* 2021; 11: 20317.
8. Xie X, Fu CC, Lv L, et al.: Deep convolutional neural network-based classification of cancer cells on cytological pleural effusion images. *Modern Pathol* 2022; 35: 609-614.
9. Nambu Y, Mariya T, Shinkai S, et al.: A screening assistance system for cervical cytology of squamous cell atypia based on a two-step combined CNN algorithm with label smoothing. *Cancer Med-us* 2022; 11: 520-529.
10. Makris G, Pouliakis A, Siristatidis C, et al.: Image analysis and multi-layer perceptron artificial neural networks for the discrimination between benign and malignant endometrial lesions. *Diagn Cytopathol* 2017; 45: 202-211.
11. Li Q, Wang R, Xie Z, et al.: Clinically Applicable Pathological Diagnosis System for Cell Clumps in Endometrial Cancer Screening via Deep Convolutional Neural Networks. *Cancers* 2022; 14: 4109.
12. Yamamoto Y, Tsuzuki T, Akatsuka J, et al.: Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nat Commun* 2019; 10: 5642.
13. Cao R, Gu Q, Tan D, Wei P, Zheng C: Prediction of microsatellite instability of colorectal cancer using multi-scale pathological images based on deep learning. 2022 *Ieee Int Conf Bioinform Biomed Bibm* 2022; 1461-1466.
14. Haque MIU, Mukherjee D, Stopka SA, Agar NYR, Hinkle J, Ovchinnikova OS: Deep Learning on Multimodal Chemical and Whole Slide Imaging Data for Predicting Prostate Cancer Directly from Tissue Images. *J Am Soc Mass Spectr* 2023; 34: 227-235.
15. Schneider L, Laiouar-Pedari S, Kuntz S, et al.: Integration of deep learning-based image analysis and genomic data in cancer pathology: A systematic review. *Eur J Cancer* 2022; 160: 80-91.
16. Chen PHC, Gadepalli K, MacDonald R, et al.: An augmented reality microscope with real-time artificial intelligence integration for cancer diagnosis. *Nat Med* 2019; 25: 1453-1457.
17. Razavian N: Augmented reality microscopes for cancer histopathology. *Nat Med* 2019; 25: 1334-1336.

(受付 : 2023 年 2 月 12 日)

(受理 : 2023 年 3 月 24 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。