

## 総説

## 病理診断における診断支援 AI の現状と導入への課題

<sup>1)</sup> 獨協医科大学 病理診断学<sup>2)</sup> 獨協医科大学病院 病理診断科<sup>3)</sup> 獨協医科大学病院 病理部大和田温子<sup>1,2)</sup>, 松山 欽一<sup>3)</sup>, 石川美保子<sup>3)</sup>, 石田 和之<sup>1~3)</sup>

## 要旨

近年、医療現場における人工知能 (artificial intelligence ; AI) 技術の進歩は著しく、病理診断の分野でも病理組織デジタル画像 (whole slide image ; WSI) を用いて、病変の認識や定量、予後予測、特徴の抽出等を行う病理診断支援 AI システムが開発されている。本邦における病理診断の現場では、病理医数の不足と診断数の増加、報告内容の複雑化により業務の負担が増しており、将来的に AI を病理診断に導入することで、過重な診断業務の軽減や診断精度の向上、形態への情報付加が期待されている。病理診断支援 AI を導入するためには、病理診断支援 AI の医療機器承認、組織画像のデジタル化、標本の均質化や品質管理などの課題が挙げられる。また、病理診断支援 AI が患者の臨床情報や病態生理、採取条件などを併せた包括的な病理診断が可能かは不明瞭であり、病理診断支援 AI システムの進歩も必要と考えられている。病理診断支援 AI システムに対する社会的な関心は高く、病理の分野では日本病理学会を中心に、病理診断支援 AI をどのように取り入れるかの提言や様々な研究開発プロジェクトが進められている。その一方で、診断現場にいる多くの病理医にとって、AI の現場への導入は実感がなく、実際の診断にどのように役立つのかも明確ではないのが現状である。病理診断支援 AI システムの導入に向けては、組織標本をデジタル化するための設備投資やワークフローの構築など、可能な範囲で準備を進めつつ、研究の進捗や法律の整備、病理学会の動向など病理診断支援 AI を取り巻く動向を注視していく必要がある。

## 1. はじめに

人工知能 (artificial intelligence ; AI) とは 1940 年代にアラン・チューリングにより提唱された概念で、「人間が行う認知や判断といった機能を備えたコンピュータシステム」と一般的に考えられている<sup>1)</sup>。医療現場においても近年の AI 技術の進歩は著しく、特に画像識別に優れた能力を発揮し、放射線画像や内視鏡画像等の医用画像分野への応用が進んでいる。病理に関わる分野でも様々な病理診断支援 AI システムの研究開発が行われる一方、機器承認や標本のデジタル化の問題によって病理診断現場への導入には至っていない。しかし将来的に AI を病理診断に導入することで、過重な診断業務の軽減や診断精度の向上につながる事が期待される。本稿では、病理診断業務における AI 導入の現状と課題について述べる。

## 2. 病理医の現状

本邦における病理医の現状を説明する。病理専門医の人数は 2021 年 3 月の時点で 2620 人に留まる。人口 10 万人当たりの病理医数は全国平均 1.87 人で米国と比較すると 1/3 以下の数である<sup>2)</sup>。2016 年のデータでは全国の病床数 400 以上を有する一般病院の 28.5% にあたる 202 病院で常勤病理医がおらず、さらに常勤病理医がいる病院の 40% が、病理医が 1 人しか在籍していない、いわゆるひとり病理医の状態である<sup>3,4)</sup>。病理医の高齢化も問題となっており、平均年齢は 54.2 歳で、5 年以内に常勤を離れる人数は 300 人以上と言われている<sup>5)</sup>。

病理診断の実状を 2005 年と 2018 年で比較すると、全国の診断件数は 2005 年の 2,143,452 件から 2018 年は 4,614,585 件で約 2.15 倍、術中迅速診断件数は同 57,684 件から 228,754 件で 3.97 倍、免疫染色件数は同

表1 病理診断に応用される AI モデルのタスクと具体例

タスク	具体例
病変の認識	がん細胞や菌の認識, 病変の囲い込み (セグメンテーション)
定量	がん細胞の核細胞比計測, 核や細胞質の面積計算, Ki-67 labeling index の計算, 免疫染色の解析
予想と推定	予後予測, 原発不明癌の原発巣推定
特徴の抽出	予後因子の推定, 診断根拠の発見

(文献 11 より引用, 一部改変)

151,248 件から 426,276 件で 3.84 倍に増加している<sup>4)</sup>。さらに、採取方法の進歩、疾患の多様性に合わせた治療法の発展などによって、病理診断に求められる役割が広くかつ高度になっている。近年では、病理医が行った診断について、診断に誤りがないかどうかを再度確認するダブルチェックが病理診断に求められるなど、病理診断の品質管理、均てん化についての要求も高まっている。

以上のような病理医数不足と診断数の増加、報告内容の複雑化により、多くの施設において病理医は過重な労働を余儀なくされている。後述する AI による病理診断支援システムは、診断業務の負担軽減につながると予想され、また AI が病理診断のダブルチェックを行うことで診断精度が向上することが期待されている。

### 3. 日本病理学会の提言と取り組み

日本病理学会は、病理診断を思考と洞察が要求される高次元な医療行為とした上で、「AI は病理医にとって代わるものではなく、あくまで病理医の支援として利用される」との立場を明確に提起している<sup>6)</sup>。その上で、2017 年に日本医療研究開発機構の研究事業として「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像の収集基盤整備と病理支援システム開発」が採択されたことに基づき、Japan Pathology Artificial Intelligence Diagnosis project (JP-AID) を発足させた。さらに組織デジタル画像 (whole slide image; WSI) を参加施設より集約し、国立情報学研究所 (National Institute of Informatics; NII), National Clinical Database (NCD) との共同作業で病理診断精度管理ツール、病理診断支援ツールの開発を行なっている。2018 年からはこれらを発展し、新たな事業として「病理診断支援のための人工知能 (病理診断支援 AI) 開発と統合的『AI 医療画像知』の創出」を開始した。最終的には、開発された病理診断支援 AI が、病理診断ネットワーク基盤を介して、全国に病理診断支援を提供できる体制を構築することを目標としている。

### 4. 病理診断支援 AI の現状

病理診断支援 AI では、がん細胞の検出、抗酸菌の検出、Ki-67 labeling index の計算、がん細胞の核細胞比計測、核や細胞質の面積計算などの画像解析、膠芽腫の悪性度分類、前立腺 Gleason score 判定、免疫組織化学標本の評価などの様々な先行研究があり、いずれも AI の高い診断精度が報告されている<sup>7~11)</sup> (表 1)。具体例を挙げると、乳癌のリンパ節転移の検出精度を競う研究者チャレンジコンペティション (CAMELYON16) では、複数のグループの構築した AI システムが病理医の判定と同等もしくはそれを超える精度と紹介された<sup>12)</sup>。また、胃と大腸の腺癌・腺腫と非腫瘍性病変の鑑別に AI を用いる研究では、胃腺癌と腺腫でそれぞれ最大 0.97 と 0.99、結腸腺癌と腺腫でそれぞれ最大 0.96 と 0.99 の曲線下面積を達成した<sup>13)</sup>。胃生検の病理診断支援 AI では、全国 10 施設の病理画像を用いた検証の結果、病理医の診断と AI の予測の一致率は 94.6±2.3%であった<sup>14)</sup>。さらに、近年検査数が増加している腫瘍の遺伝子検索は、非腫瘍性細胞の DNA 混入によって検索に支障が出るため、組織切片内の腫瘍細胞の割合の計測が求められる。しかしながら目視での判定精度は低いとされ、AI による画像解析を用いた検索手法の実用化が望まれている<sup>15)</sup>。

以上、AI は優れた画像解析能力とデータ分析能力を備えており、AI が病理診断のダブルチェックを行うことで病変の見落としなど病理医のケアレスミスが是正できるかもしれない。また、細胞数カウントや腫瘍割合の算出、免疫染色の解析など正確な定量が要求される業務に AI を用いることで診断精度や迅速性が向上し、病理医の負担軽減につながることが期待される。

### 5. AI 導入のためのデジタル化

病理診断支援 AI を利用するには、ガラス標本のデジタル化が必須であり、①標本作製、②デジタル化、③診

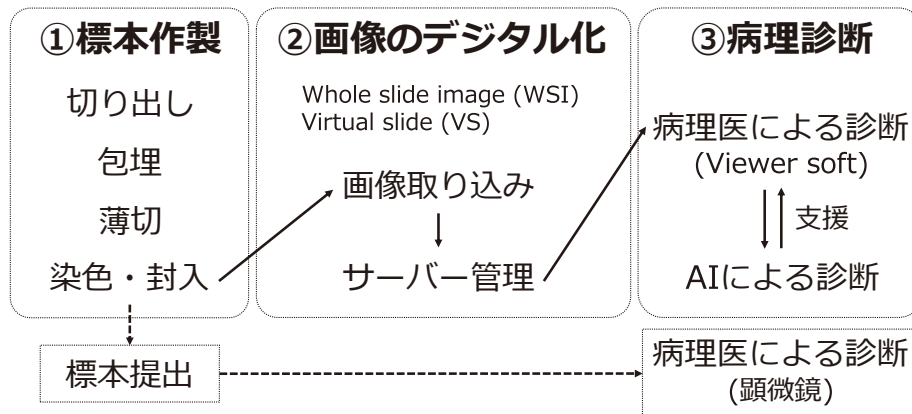


図1 AI導入の実際

①標本作製、②デジタル化、③病理診断が、病理診断支援AIを導入した場合の実際の流れとなる。

断の過程が必要となる(図1)。

#### ① 標本作製

検体の切り出し、包埋、薄切、染色、封入からなるヘマトキシリン・エオジン(Hematoxylin-Eosin; HE)染色標本の作製過程は、AI導入前の作製方法と同様である。HE標本の質は診断精度に関わるため、完成したガラス標本の品質チェックが常に行われている。画像の取り込みに悪影響を及ぼす要素としては、組織の皺、重なり、折れ曲がり、異物の混入などに加え、カバーガラスとスライドガラスのずれがスキャン機器内での標本破損につながる。

#### ② 画像のデジタル化

作製したガラス標本全体をスキャナーで細かく画像化しwhole slide image (WSI)を作成する。WSIはvirtual slide (VS)とも呼ばれ、ディスプレイ上で観察箇所や倍率を自由に変えて観察することが可能である。デジタル画像のスキャン時間はスキャン範囲15mm×15mmで約30~60秒であり、手術材料など大きな検体に乗った標本で一枚90~180秒、生検材料など小さな検体に乗った標本で一枚30~60秒かかる。データ容量は組織の大きさや対物レンズにもよるが、HE染色標本1枚当たり約1~2GBである。デジタル画像の質が病理診断を左右することから画像取り込み装置(WSIスキャナー)は重要な機器の一つである。現在、本邦で医療用機器として認可されているWSIスキャナーは2機種のみである。

#### ③ 病理診断

Viewer softを使ってWSIをディスプレイ上に表示し、病理診断を行う。現在は顕微鏡でガラス標本を観察

し、診断システム上で診断を行っているが、デジタル化された場合は診断システムの入ったPCとWSI表示用の高精度ディスプレイがあれば診断業務が可能となる。この段階で病理診断支援AIによる診断支援を受ける。

## 6. AIの導入と実用化の課題

実際に導入する際の課題を当施設の標本作製過程を踏まえて以下に示す。

#### ① 病理診断支援AIの医療機器承認と検証実験

最終的な診断の責任を持つのは病理医であるが、病理診断支援AIは医師の判断に影響を及ぼす可能性が否定できない。実臨床で用いる場合は医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)での審査を経て医療機器として承認を得る必要がある。現状では医薬品医療機器法上の承認を得たAIシステムは存在しない。AIシステムの医療機器承認や保険収載は本邦における最大の課題である。運用が法的に可能となった際には、使用条件や開発情報、性能成績について適切に公開しているAIシステムを利用する必要があると考える。また、実際の運用に際して、病理診断支援AIシステムは開発時に用いた学習データで高い精度が得られるように設定されているため、自施設のデータのみでは精度が低下する可能性がある。したがって、自施設での適切な検証実験を行う必要がある。様々な症例を網羅した少なくとも60症例の症例を用いて病理診断支援AIの解析結果とガラス標本を用いた病理医の診断との比較が必要と考えられている<sup>6)</sup>。検証実験の評価には、病理専門医が病理診断支援AIを用いずに病理診断を行う場合と比較して、同等以上の精度を判断基

準とすることが推奨されている<sup>6)</sup>。

## ② 病理画像のデジタル化

病理画像のデジタル化は AI による画像解析の前提となるが、スキャナーや高性能ディスプレイなど環境整備、膨大な画像データの保管にかかる費用は高く、導入のハードルは高い。しかし、WSI は画像診断のように主治医も常に病理画像をみることが可能で、病理医との意見交換や術中迅速診断時の利用を通じて医療の質を向上させることが期待される。遠隔診断にも利用でき、病理診断の均てん化、一人病理医の支援など社会へ還元できることは多い。ガラス標本の劣化や破損の心配もなく、管理及び検索が容易になり、ガラス標本を保管するスペースが不要になるなど中長期的に施設にとっても大きな利点がある。

当施設では一日平均 200 枚の HE 標本が作成され、うち 70 枚は生検などの比較的小さな検体、残りの 130 枚は大きな検体である。1 日でできる全標本を一台のスキャナーで取り込むとして計算すると WSI 取り込みに 4~8 時間程度を要する。実際にデジタルパソロジーの運用が始まっている施設では、スキャン工程が増えることを踏まえて標本作製までの過程を短縮し、検体受付から WSI スキャン完了までの時間を、生検検体で平均 15 時間、手術検体で 28 時間まで短縮した報告もある<sup>16)</sup>。しかし、実現には WSI スキャナー以外にも迅速な固定処理のための超音波照射装置や迅速型自動包埋装置などの設備が導入された上で、技師のグループ化による検体のリアルタイム処理が行われており、設備投資や人員の確保が必須となる。

## ③ ガラス標本の均質化と標本作製の自動化

病理診断支援 AI の診断精度を保つためには、ガラス標本そのものを均質に作成する必要がある。現状、当施設では、検体の切り出し、包埋、薄切、染色、封入の過程のうち、切り出し、薄切、包埋は病理医及び病理技師が手動で行っており、染色と封入は自動化されている。標本の均質化を図るために、これらの過程をできるかぎり自動化することが試みられている。切り出し以外の過程を 1 台で行える全自動標本作製装置も開発されている。しかし、一症例ずつ検体の種類が異なり、しかも多数の検体を扱う現場において課題は山積みである。病理技師は微小な検体や皮膚など、切る方向が大切な検体は目視で検体の方向やパラフィンブロック内での深度を調節しながら包埋、薄切作業を行なっている。また、石灰化がある検体では、薄切の段階で追加の脱灰処置が必要か判断する他、薄切しながらスライドガラスの種類を選択している。症例の多様性と病理技師の職人技と言える繊細な作業は装置では代替困難で、当施設で標本の品

質を落とさずに運用するのであれば、自動化が可能な検体と手動で行う検体に選別する必要があるであろう。

## ④ 品質管理

画像の取り込み前のガラス標本の確認が必要である。具体的には標本に埃や汚れの付着がないか、組織に皺、重なり、折れ曲がりがないか、染色性、カバーガラスのずれがないかなど、完成した標本 1 枚ずつ確認する必要がある。デジタル化された画像についても、ピントがあるか、目的とした領域全てが取り込まれているか、診断に十分な画像の明るさや精細さがあるかなどをディスプレイ上で確認する必要がある。これらの確認作業は病理医が行うのか、標本作製に精通した技師が行うのか、どのタイミングで行うのが問題となる。現時点で、病理標本の品質管理を行える AI は開発されていない。

## ⑤ WSI を用いた病理診断

病理診断支援 AI の導入に際して組織画像がデジタル化されると、病理医の診断もディスプレイ上での業務が基本になると予想される。当施設では現在、WSI を教育や研究を目的として利用しているが実際の診断には用いていない。顕微鏡を用いた従来の方法とは大きく異なる作業形態であり、操作性や見え方の違いに病理医自身が慣れていく必要がある。

## 7. AI 病理診断の展望

AI による病理診断支援システムが開発されつつあり、病変の認識や正確な定量において人間の精度を超える事例も報告されている。しかし、実際の病理診断は、顕微鏡越しに見えている視覚情報とともに、患者の臨床情報や病態生理、採取条件などデータ化の困難な様々な情報を併せて行われる。例えば、病理医が顕微鏡上で異型細胞を発見した際、腫瘍による異型の他に、炎症や物理的刺激、術前治療などによる反応性異型や、採取時の熱焼灼や検体の乾燥、標本作製過程の変性など様々な可能性を頭に浮かべ、臨床情報を加味しながらそれらの病態に優先順位をつけて診断している。加えてその思考過程を説明できるのも病理医の強みであり、主治医や患者への説明だけでなく、教育面においても重要な役割を果たしている。AI の得意とする領域と人間の得意とする領域の双方を併せて病理診断の精度を高めていくことが理想である (図 2)。

## 8. 結 語

病理診断業務における AI の実用化の実際と課題について、病理医の視点から当施設の現状を踏まえて述べた。病理像は非常に複雑で情報量が多く、また個々の症

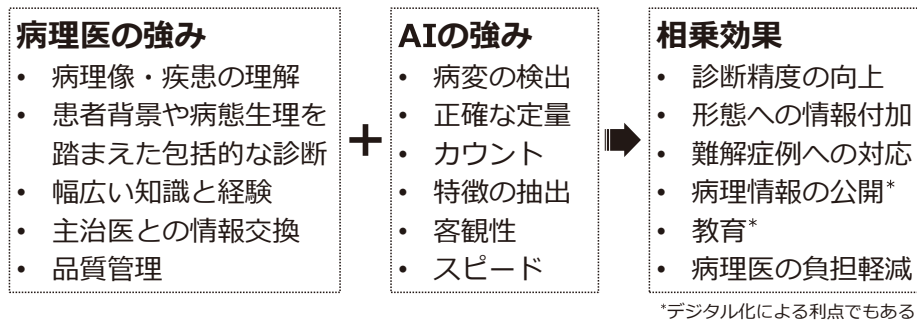


図2 病理医と AI の関係

病理医と AI の得意とする領域を合わせることで、相乗効果が期待される。

例による違いが非常に大きいことから、AIの実用化が遅れている領域とも言われている。実用化には、① AI システムの医療機器承認、②組織画像のデジタル化、③ ガラス標本の均質化と品質管理、④ AI 自体の進歩が主な課題となるものの、病理医不足や高齢化、診断数の増加、診断内容の複雑化を鑑みると、病理診断支援 AI システムによる診断業務の負担軽減や診断精度の向上が期待される。診断現場にいる多くの病理医にとって、病理診断支援 AI が実際の診断にどれだけ役立つかは未知数であるが、その導入により病理医が病理診断業務から解放され、個々の症例に向き合い思考する時間ができることは、患者にとっても重要なことと考える。ガラス標本のデジタル化のための設備導入やワークフローの構築など、当施設として近々の課題に取り組みつつ、今後の研究成果や法律整備、病理学会の動向など病理診断支援 AI システムを取り巻く動向を注視していきたい。

**謝 辞** 本稿を終えるにあたり、当施設の病理診断を担う病理診断科の医師、病理標本を作製する病理技師や事務員など病理部スタッフ、我々を常に支えてくださる病理診断学のスタッフに心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) Turing AM : Computing machinery and intelligence. *mind* **236** : 433-460, 1950.
- 2) 一般社団法人日本病理学会 : 国民のためのよりよい病理診断に向けた行動指針 2021. P14, 2021年. <https://www.pathology.or.jp/jigyoku/guideline2021-210423.pdf> (2023年5月8日閲覧)
- 3) 厚生労働省 : 医療施設動態調査. P16, 2016年. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/16/dl/gaikyo.pdf> (2023年5月8日閲覧)
- 4) 一般社団法人日本病理学会 : 国民のためのよりよい病理診断に向けた行動指針 2019. P6, 2019年. [pathology.or.jp/jigyoku/pdf/guideline\\_2019\\_190425.pdf](https://pathology.or.jp/jigyoku/pdf/guideline_2019_190425.pdf) (2023年5月8日閲覧)
- 5) 谷山清己, 谷山大樹, 倉岡和矢, 他 : 本邦病理専門医の勤務実態及び新技術への関わり方に対するアンケート調査. *病理と臨床* **37** : 1151-1160, 2019.
- 6) 一般社団法人日本病理学会 : 病理 AI ガイドライン策定ワーキンググループ. 病理診断支援 AI の手引き. P1, 2022年. [https://www.pathology.or.jp/byouriAI\\_tebiki\\_0712.pdf](https://www.pathology.or.jp/byouriAI_tebiki_0712.pdf) (2023年5月8日閲覧)
- 7) Stålhammar G, Fuentes Martinez N, Lippert M, et al : Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. *Mod Pathol* **29** : 318-329, 2016.
- 8) Qaiser T, Mukherjee A, Reddy Pb C, et al : HER2 challenge contest : a detailed assessment of automated HER2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues. *Histopathology* **72** : 227-238, 2018.
- 9) Zaizen Y, Kanahori Y, Ishijima S, et al : Deep-learning-aided detection of mycobacteria in pathology specimens increases the sensitivity in early diagnosis of pulmonary tuberculosis compared with bacteriology tests. *Translational AI and deep learning in diagnostic pathology. Front Med (Lausanne)* **6** : 185, 2019.
- 10) Landau MS, Pantanowitz L : Artificial intelligence in cytopathology : a review of the literature and overview of commercial landscape. *J Am Soc Cytopathol* **8** : 230-241, 2019.
- 11) 福岡順也, 北村由香, 坂元太朗, 他 : デジタルパソロジーと AI 利用の拡大. *病理と臨床* **39** : 751-759, 2021.
- 12) Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al : Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in

- women with breast cancer. *JAMA* **318** : 2199-2210, 2017.
- 13) Iizuka O, Kanavati F, Kato K, et al : Deep learning models for histopathological classification of gastric and colonic epithelial tumours. *Sci Rep* **10** : 1504, 2020.
- 14) Abe H, Kurose Y, Takahama S, et al : Development and multi-institutional validation of an artificial intelligence-based diagnostic system for gastric biopsy. *Cancer Sci* **113** : 3608-3617, 2022.
- 15) Sakamoto T, Furukawa T, Lami K, et al : A narrative review of digital pathology and artificial intelligence : focusing on lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* **9** : 2255-2276, 2020.
- 16) 潮見隆之, 草野広行, 森一郎, 他 : 院内・病院間のデジタル病理学. *病理と臨床* **39** : 769-774, 2021.

## The Current State of AI-based Systems for Pathological Diagnosis and Problems with Their Introduction

Atsuko Takada-Owada<sup>1,2)</sup>, Kinichi Matsuyama<sup>3)</sup>, Mihoko Ishikawa<sup>3)</sup>, Kazuyuki Ishida<sup>1~3)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University*

<sup>2)</sup> *Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University Hospital*

<sup>3)</sup> *Department of Pathology, Dokkyo Medical University Hospital*

Artificial intelligence (AI) technology for use in medical practice has made great progress, and in the field of pathology, several AI systems have been developed for lesion recognition and segmentation, prognosis, and feature extraction using whole slide images (WSI) to digitize pathological specimens. Although AI-based systems for pathological diagnosis are currently in the research phase and have yet to achieve practical application, the future introduction of AI is expected to improve the accuracy of pathological diagnosis, add other information to the mor-

phology, and improve working conditions for pathologists. The introduction of AI-based systems for pathological diagnosis involves meeting several challenges, including gaining legal approval, digitization using WSI, pathological specimen homogenization and quality control, and making further progress on AI systems.

**Key Words** : AI, Pathology, Digitization, Specimen homogenization, Quality control.