

2.1.8 AI診断・予防

(1) 研究開発領域の定義

現在様々な分野において機械学習や深層学習などの人工知能 (artificial intelligence: AI) 技術が導入されているが、医療・ヘルスケア分野においても、医用画像解析へのAI適用をはじめとして、主に診断機器において社会実装が進む。近年では、ウェアラブルデバイスなどの計測機器の進展により、日常的に低・非侵襲でバイタルデータの計測が可能となったため、ある時点のデータに基づく疾患の検知・診断にとどまらず、疾患の予防や治療の選択、予後の予測などにおいてもAIの適用が進みつつある。

(2) キーワード

機械学習、深層学習、医療ビッグデータ、医療機器プログラム、医用画像解析、マルチオミクス解析、AI自動診断技術、過学習 (overfitting)、ブラックボックス、ドメインシフト、改正個人情報保護法、次世代医療基盤法、匿名加工医療情報、仮名加工情報、個別化医療、予防、早期予測、ウェアラブルデバイス、非侵襲計測、慢性疾患

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

2022年時点で、わが国の高齢化率 (65歳以上の割合) は30%に迫っており、2040年には35%を超えると推定されている。このような超高齢社会において、疾患発症後に高額な先端治療を行う方針では医療費が高騰し続けるため、先制的な治療介入や予防のニーズが高まっている。先制的な治療介入や予防のためには、精度の高い診断や疾患の早期検知、身体状態モニタリングなどの技術開発が望まれるが、そのためにはこれまで以上に幅広いデータを統合的に活用する必要があり、AIによる解析・可視化は必須といえる。例えば、電子化された診療データやゲノム情報だけでなく、ウェアラブルデバイスなどから得られる各種ヘルスデータの蓄積も飛躍的に進みつつあり、これらの大規模データ解析にAI技術を適用する意義はますます高まっている。

例えば、診断技術にAIを導入することにより、診断の高精度化やより適切な治療選択、ヒューマンエラーの防止、さらには専門医不足問題への貢献が期待されている。OECD諸国の中で、日本はCT及びMRIの人口100万人あたりの保有台数が最も多く、CTがOECD平均値の4.3倍、MRIが3.7倍であるほか、PETの人口100万人あたりの保有台数はOECD諸国で第3位であり、日本は世界トップクラスの放射線画像診断大国であると言える¹⁾。しかし、画像を「読み」「分析」し、そして的確な「診断」を行うことができる放射線診断専門医は圧倒的に不足しており、問題視されている。また、近年、大学病院や検診センターなどで相次いでCT画像などの「がん見落とし」のニュースが報道され問題となっている。画像診断の見落としは個人の生命予後に大きく関わるものであり、医療訴訟の対象にもなる。このような状況下で、CTやMRIなどの放射線画像診断に対するAI診断支援の開発に期待が高まっている。

病理診断は病変の最終診断になるため、その後の治療方針決定や治療効果判定にとって重要な役割をもつ。病理診断は専門性が高く、病理専門医による診断が行われるが、一般社団法人日本病理学会の資料によると、現在わが国には病理専門医が2,200名程度しかおらず、病理医不足が問題視されている。日本の医療の質を保つためにも、病理医不足を補う一つの方向性として、AI技術を用いた病理診断に関する研究開発は重要と考えられる。

さらに、近年のウェアラブルデバイスなどの計測機器の進展により、日常的に低・非侵襲でバイタルデータを連続的に測定できるようになった。ウェアラブルデバイスから得られる時系列データは複雑で扱いが困難であったため従来は活用が難しかったが、AI技術の適用により、人間も認識できないような疾患に関連する特徴を抽出し、疾患の診断や予測に活用することができる。AIを用いて時系列データを解析することにより、

生活習慣病をはじめとする慢性疾患の疾患発症や病態進行の長期的な時間経過を理解・予測し、未然に重篤な変化を予防できる可能性があり、社会的にも期待が高い領域である。

【研究開発の動向】

2010年以降に訪れた第三次AIブームにおいて、医療・ヘルスケア分野にも急速にAIの導入が進んできた。医療AIの世界市場は、2020年には82億3,000万米ドル（約1兆1,700億円相当）に達しており²⁾、2021年から2030年までで年平均成長率（CAGR）38.1%で成長し、2030年には1,944億米ドル（約27兆6,500億円相当）に達すると予想されている。日本においても、政府が策定した「骨太の方針2022」にAIは基盤的技術であることが明文化されており、AIの重要性はますます増していくと考えられる。日本の医療・ヘルスケア分野においても、AIを利用した医療機器プログラムの薬事承認が進んでいるほか、2022年度診療報酬改定でAIが加算対象として考慮されたことから、今後保険診療の中でAIが適切に組み込まれていくことが予想される。

技術的には、深層学習などの進歩により、大量のデータからAIが直接パターンやルールを学習できるようになったことや、使いやすいプログラミング言語や計算プラットフォームが整備されたこともあり、AIは様々な領域において専門家と同等もしくはそれ以上の精度を達成している。医療・ヘルスケア分野においては、深層学習技術は画像解析に優れていることもあり、医用画像解析の分野で積極的にAI技術が導入されてきた。代表的には、皮膚画像データに基づく皮膚がんの高精度診断³⁾や光干渉断層撮影装置（OCT）データに基づく網膜疾患の網羅的検出⁴⁾が挙げられる。これらの診断技術の一部は、AI診断装置として米国の食品医薬品局（FDA）の認証を得て臨床現場での実装が進んでいる。米国IDx Technologies社が開発した、眼底画像から糖尿病性網膜症を即座に検出する「IDx-DR」は、臨床医の解釈なしで検査結果を出すことができる世界初の自律型AI診断システムとしてFDAより承認を受けている。FDAは米国におけるAI医療機器開発を積極的にサポートしている様子が窺え、2022年9月時点で、既に500を超えるAIを適用した医療機器プログラムがFDAにより承認されている。

日本においても、国立がん研究センターが、深層学習を活用した大腸がんおよび前がん病変発見のためのリアルタイム内視鏡診断サポートシステムを開発し2017年に発表した。これはAIを活用した内視鏡診断支援システムとして世界に先駆ける成果であり、2020年に薬事承認されるとともに（承認番号：30200BZX00382000）、欧州のCEマークにも適合し、日本および欧州で「WISE VISION」という名称でNEC社から販売されるなど、臨床応用が進んでいる。

現在、AIを用いた画像診断の分野では、放射線画像から多数の定量的特徴を抽出し網羅的に解析するradiomicsや、放射線画像とゲノム情報を統合解析するradiogenomicsなどの研究が活発化しており、主たる製品開発は単なる異常検知から質的診断に移行してきている。放射線画像以外の医用画像にも同様の動きが広がりつつあり、今後は、医用画像データと他のモダリティのデータを統合させマルチモーダルな解析を行う際に、AI技術の力が発揮されることが期待される。

ここまで述べたようなAI診断システムは、予測すべき分類や数値が明確で、数千～数万の蓄積された膨大なデータを高精度に解析するものである。一方、生活習慣病をはじめとする慢性疾患は、発症、進行が年単位の長期に及び、一度発症すると健全な状態への回復が困難であるという不可逆性を特徴とするため、ある時点で高精度に診断することよりも、疾患発症や病態進行の長期的な時間経過を理解・予測し、未然に重篤な変化を予防するという考え方が重要となる。従来の医療では、健康診断で1年に1回程度のスクリーニングを行うか、症状が出てから病院で検査を行うが、これでは計測の頻度が低く、疾患発症前のデータを得ることは困難である。また、高齢化に加えて、2020年以降のCOVID-19の影響で来院が困難になるケースも増加し、日常的な身体状態モニタリングと先制的な治療介入の必要性が高まっている。日常的で自律的な身体状態の把握に向けて、近年活用が期待されているのがウェアラブルデバイスデータである。ウェアラブルデバイスは心拍数や活動量、血糖値といったバイタルデータや血糖値などの生化学的データを連続的に測定する

ことができ、病院では見ることでできない患者の日常における変化を観測できる。ウェアラブルデバイスから得られるバイタルデータに対してAIによる解析を適用することで、Digital Biomarkersと呼ばれる人間も認識できないようなパターンを抽出することができ、疾患早期検知や日常のヘルスケアへの応用が進んでいる⁵⁾。ウェアラブルデバイス以外にも、非侵襲・低侵襲的に得られるサンプル(唾液、糞便、涙など)に基づく身体状態モニタリングの研究も進展している。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• 内視鏡画像解析

日本の内視鏡技術は世界でもトップレベルで、高度な内視鏡治療の技術も優れているため、日本の内視鏡医が世界各国で講演や実技指導を行っている。2021年に経済産業省医療・福祉機器産業室が発表した資料によると、日系の医療機器メーカーによる内視鏡分野の世界シェアは98.0%であり、日系企業が世界の市場をほぼ独占している。さらに、2020年末までに、内視鏡診断支援を目的としたAI搭載医療機器プログラムが日本で6種類薬事承認を受けているが、すべて日本のメーカーの製品である⁶⁾。海外のメーカーが初めてFDA承認を受けたのが2021年4月であることから、内視鏡診断支援AIの研究開発においては日本が世界をリードしていると言える。内視鏡診断支援AIの臨床応用においては、主たる製品開発は単なる異常検知から質的診断に移行してきており、質的診断においても日本が世界をリードし続けることが期待される。

• 放射線画像解析

病院内の放射線画像を、コンピュータによる解析、学習、推論の対象となるようなビッグデータへと掘り起こし、AI技術を用いたがん臨床支援システムの構築を目指した研究が始まっている。例えば、転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療後の局所制御率と画像特徴量の関係を検証したradiomicsの研究結果が日本から発表されている⁷⁾。理化学研究所革新知能統合研究センターにおいては、AIを用いた胎児心臓超音波スクリーニングシステムの開発が進められており⁸⁻¹¹⁾、2022年には、深層学習を用いた新しい説明可能な表現「グラフチャート図」を開発した¹²⁾。この技術により、超音波検査において異常所見の有無を判定する際に、判定の根拠となる診断部位の検出結果を従来手法よりも明確に提示することが可能になった。また、検査者がグラフチャート図を参考にすることで、胎児心臓超音波スクリーニング精度が向上することも確認されている。

• 病理画像解析

病理標本の作製法および染色法が施設ごとに異なるため、病理画像の標準化など解決すべき課題が散見され、未だ臨床現場に積極的に導入されている状態ではないが、病理画像解析は最もAIの導入が期待されている分野の一つであり、米国などで研究が進んできた¹³⁾。

日本においても、日本医療研究開発機構(AMED)のJapan Pathology AI Diagnostics Project(JP-AID)では、日本病理学会が主導し、病理組織デジタル画像(Pathology Whole Slide Imaging: P-WSI)を全国の医療機関から収集し、中央データベースに蓄積した(達成目標P-WSI件数:110,000件)。蓄積されたP-WSIは、国立情報学研究所を中心としたグループによって深層学習を用いたAI病理診断支援プログラムの開発に活用された。しかしながら、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れるものの期待していた特異度が出ず、医療機器としての薬事承認までたどり着けない状況である(ドメインシフトの問題)¹⁴⁾。このような状況下で、米国Paige.AI社による「Paige Prostate」が2021年9月にFDAより医療機器承認を受け、販売されることになった。Paige Prostateは、デジタル化した前立腺生検の病理画像データをAIで解析し、病理医の判断を支援する前立腺がんAI診断支援システムであるが、前立腺生検の病理画像データに限定しており、臓器横断的な病理画像解析がAIを活用してできるわけではない。病理画像のみならず、AIを用いた医用画像解析全般において

ドメインシフトの問題があるため、汎化性能と特異度の双方を向上させることは難しい。医療AI研究開発を行う上では、具体的な目標を設定し、まずは限定された領域に絞った運用を検討するアプローチが考えられるだろう。

• 皮膚画像解析

皮膚画像のAI解析も社会実装が期待され、活発に研究がなされている。皮膚画像のAI解析の特徴として、特別な医療機器を使用しなくても皮膚画像の撮影が可能であるため、スマートフォンのアプリケーションの活用が進んでいる。例えば、米国Google社は、2021年5月に開催された年次カンファレンスGoogle I/O 2021において、皮膚画像解析AIシステムを発表した。本システムは、約6万5,000の診断された症例の画像データ、厳選された数百万の皮膚症状の画像データ、数千の健康な皮膚のデータを学習した、ブラウザ上で提供されるアプリケーションである。利用者がスマートフォンのカメラで撮影した患部の写真3枚と、問題が発生してからの期間などのいくつかの質問への回答を送信すると、条件に当てはまる疾患をAIが絞りこんでリストアップする仕組みである。このアプリケーションは、EUでクラスI(自己宣言)の医療機器としてCEマークを取得しているが、FDAからは医療機器承認を受けておらず、承認までにより時間がかかることをGoogle社の広報担当者が認めている。その他にも、SkinVision®とTeleSkin skinScanが同じくクラスIの医療機器としてCEマークを取得している¹⁵⁾。CEクラスIの医療機器は、皮膚病変を直接分類することは承認されていない点に注意が必要である。

• ウェアラブルデバイス

ウェアラブルデバイスで計測される心拍や体温および加速度などのバイタルデータは、疾患の兆候の発見や全身状態のモニタリングに用いられてきた。2017年以降、ウェアラブルデバイスを数十万人に配布する大規模コホートが米国、欧州、中国を中心に行われている。ウェアラブルデバイスの形状としては腕時計型やリストバンド型が一般的であるが、近年ではメガネ型、衣服型、指輪型、コンタクトレンズ型など、日常生活において意識せずに装着できる形状のものが登場している。計測モダリティも、活動量、歩数、睡眠といった生活情報に加えて、体温、血圧、心拍数、血中酸素飽和度、心電図、血糖値といった様々な生理学的情報が計測できるようになっている。従来、来院しないと定量的な計測が困難であった症状や病態に関連する項目が日常的に計測できるようになったことで、ウェアラブルデバイスを用いた臨床試験が2019年以降増加している。また、ウェアラブルデバイスを用いた大規模コホートを活用することで、COVID-19の発症、重症化、後遺症を予測する研究なども米国を中心によく行われている。平時から健康状態モニタリングのコホートを展開しておくことで、パンデミックなどの突発的な事態にも対応できることが示されたとも言える。

• 微生物叢、細胞外RNA計測

非侵襲・低侵襲的に得られる唾液、糞便、涙などの生体サンプルの疾患検知、予防における活用も2020年以降急速に進んでいる。次世代シーケンシング技術の進歩により、生体サンプルに含まれる微生物叢が網羅的に定量計測可能となり、口腔・腸内微生物叢が糖尿病やアレルギー疾患、リウマチ疾患、精神神経疾患、がんなどの幅広い疾患との関連が報告されている^{16, 17)}。微生物叢は疾患のバイオマーカーになるとともに、菌移植などの介入によって疾患の予防にも繋がることが示されている。微生物叢の大規模コホートとしては、3万サンプル以上のデータを集積している米国のHuman Microbiome Project (HMP) が有名であるが、各国において疾患領域ごとに小～中規模のコホートが多数作られている。また、唾液中にはmiRNA、piRNA、circRNAなどのヒト由来細胞外RNA (exRNA) が含まれており、様々な疾患のバイオマーカーになることが知られている¹⁸⁾。米国ではNIHのサポートの下、Extracellular RNA Communication Consortium (ERCC) が2013年に発足し、exRNAの生物学的機能解明と疾患との関連解析研究を大規模に行っている。

• 疾患の早期検知・予防のための数理・AI解析技術

慢性疾患の発症、重症化はデータ取得から数ヶ月～数年経過してから起こるため、長期的な影響を考慮できる解析技術の導入が必要となる。このようなイベント発生までの時間を考慮した予測手法として、データが得られてから死亡などのイベントが起こるまでの時間を分析・説明するための統計学的手法である生存時間解析が挙げられる。近年、AIを生存時間解析と融合することで、多数の予測因子に基づいて個人ごとの発症、再発予測を行う手法が使われるようになってきている^{19, 20)}。また、物理学や複雑系科学における変化点検出の方法論を適用することで、発症や重症化などの不可逆変化の予兆を検出する数理的フレームワークも発展している。代表例としては、動的ネットワークバイオマーカー (DNB) が、急性肺損傷やB型肝炎による肝がん、B細胞リンパ腫、1型糖尿病など様々な疾患に適用されている^{21, 22)}。

• データ収集・解析プラットフォーム

これまで日本では施設ごとのデータ形式の違いから、医療データの統合がなかなか進まなかった。また、ウェアラブルデバイスを開発している大手国内IT企業が少なく、ヘルスケアデータについても大規模な集積・共有は進んでいない。2020年以降、医療情報共有の次世代標準フレームワークとしてHL7 FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources)が注目されている。HL7 FHIRは簡潔でわかりやすい仕様をもち、医療の診療記録以外にもウェアラブルデバイスなどの健康情報適用が広がっており、国内外での医療・ヘルスケアデータの共有、統合解析の加速が期待される。米国、欧州ではHL7 FHIRの普及促進のためにインセンティブやペナルティを与える施策を実施している。

また、個人情報保護規則の厳格化を背景として、データを取得元の医療機関の中に置いたまま機関をまたいだ学習を行う分散型学習と呼ばれるAIの学習スキームが登場した。分散型学習ではデータの代わりにAIのパラメータを共有することで、データ漏洩のリスクを抑え、データ転送コストも低減することができる。近年では、パラメータの共有にブロックチェーン技術を用いるSwarm Learningと呼ばれる仕組みも登場しており、医療データや製薬データの解析に活用されつつある²³⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

• All of Us (米国)

米国はGDPに占める医療費の割合が日本の約3倍と極めて高く、予防・個別化医療および医療のデジタル化を進める強い動機となっている。All of Usはオバマ大統領が提唱したPrecision Medicine Initiativeに基づいて2016年からスタートした全米リサーチコホートで、2018年には2億9,000万ドルが充てられており、2022年時点で57万人超の参加者を達成している。All of Usには100以上の関連団体が参加し、300以上の施設がサンプル収集等で協力している。生体試料、EHRデータ、ウェアラブルデバイス計測データなど、ヒトの健康状態を把握するための情報を網羅して収集しており、クラウドを用いた米国内のデータ共有、解析プラットフォームが整備されている。

• ICPeMed、IHI (欧州)

欧州では高齢化、慢性疾患の増加、医療費の増加といった課題に対処するために、個別化医療に移行するための政策を、EUを中心に継続して策定している。2016年には、個別化医療の欧州横断的な共同研究とイノベーション政策策定のために、European CommissionによってInternational Consortium for Personalized Medicine (ICPeMed) が設立され、Horizon 2020やHorizon EuropeといったEUの研究開発プログラムからの投資を継続的に受けている。また、2021年にスタートしたEUと欧州製薬連合会 (EFPIA) の官民連携プログラムInnovative Health Initiative (IHI) は、From disease care to health careをビジョンとして掲げており、疾患予防に焦点をおいたプログラムとなっている。

• 健康中国2030計画 (中国)

中国では急速な工業化や都市化、高齢化によって慢性疾患および生活習慣病が増加しており、死亡者と医療コストの増加が大きな課題となっている。中国政府は2016年にはPrecision Medicine Initiativeを打ち立て、92億ドルの資金に基づく15年間のプログラムを開始するなど、予防・個別化医療に対して世界最大規模の投資を行っている。中国科学技術省 (MOST) は、2016年から2018年にかけて100以上の精密医療プロジェクトに13億元 (約2億ドル) を投資している。

• ムーンショット型研究開発事業 (日本)

超高齢化社会や地球温暖化問題といった重要な社会課題に対して挑戦的な研究開発を行うプロジェクトで、2022年までに9つの目標が設定されている。目標2「2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」において、疾患の予測・予防がテーマとして挙げられており、がん、糖尿病、認知症、感染症を対象とした研究が展開されている。

• PRISM「新薬創出を加速化する人工知能の開発プロジェクト」(日本)

「創薬ターゲットの枯渇問題」を克服すべく、動物からではなくヒトの情報 (様々なオミクスデータ及び診療情報) から創薬ターゲット分子を探索するAIの開発実装を目的とするプロジェクトが2018年から開始されており、機械学習・深層学習技術を用いたマルチオミクス解析に関する成果が発表されている^{24, 25)}。

(5) 科学技術的課題

• 過学習 (Overfitting)

訓練データにだけ適応した学習ばかりが進んでしまい、テストデータに対しては適合しておらず、その結果AIの汎化性能が低くなる状態を意味する。医療分野の性質上、準備できるデータ数に限りがあるため、過学習には常に注意する必要がある。技術的な過学習への対策としては、データ数を増やす手法としてData Augmentation (データ拡張: 画像の角度を少しずつ変えるなど)、半教師あり学習 (少量のラベルありデータと大量のラベルなしデータを使用して効率的に学習する) が使用されている。また、正則化によりモデルの自由度を抑える手法としては、L1 (ラッソ回帰) / L2 (リッジ回帰) 正則化、ドロップアウト (ニューラルネットワークの学習時に、一定割合のノードを不活性化させながら学習を行うことで過学習を防ぎ、精度をあげる)、バッチ正規化 (各ユニットの出力をminibatchごとにnormalizeした新たな値で置き直すことで、内部の変数の分布が大きく変わるのを防ぎ、学習が早くなる、過学習が抑えられるなどの効果が得られる) が使用されている。さらに、過学習する前に学習を止める手法として、Early stopping (バリデーションの損失が変化しなくなるか、あるいは増加し始めたときに学習を早期に止める正則化方法) が使用されている。

• ブラックボックス問題

機械学習・深層学習技術の解析過程は非常に複雑であり、得られた結果の解析過程を人間が理解できないため生じる問題である。医療従事者との信頼関係を築く上でも、AIによる判断がどのような過程でなされたかを人間が理解できるようにするのは重要である。欧州では、2018年5月に施行された一般データ保護規則 (GDPR) にAIの透明性を求める条文 (第22条) が盛り込まれたため、GDPR規則遵守という面でもブラックボックス問題への対策が必要である。そのため、Explainable AI (XAI) / Interpretable AIの開発が重要視されており、主に3つの技術が用いられている。一つ目はDeep explanationで、深層学習の状態解析によるアテンションヒートマップや自然言語説明生成などの手法を用いて、結果に解釈性を持たせる手法である。二つ目はInterpretable modelsであり、もともと解釈性の高いモデルを用いた機械学習の精度を向上させる手法で、ホワイトボックス型AIとも呼ばれている。三つ目はModel inductionで、ブラックボックス型の機械学習の振る舞いを近似する、解釈性の高いモデルを外付けで作る手法である。現在、臨床現場では患

者中心の医療を実践するために“チーム医療”が重要視されているが、医療AIが“チーム医療”に貢献するためにも、医療従事者と信頼関係を構築することは必須であり、AIの判断に説明性・解釈性を持たせることを意識した研究開発の推進が望まれる。

• ドメインシフトの問題

一般的な学習理論においては、訓練データとテストデータが同じ真の分布からサンプルされたデータであることを前提としている（ドメインシフト無し）。一方、医学分野における多施設共同研究では、使用した医療機器メーカー、型番/年式、プロトコルの違いなどを要因として、同じモダリティの画像（例えばMR画像）にもかかわらず、異なる真の分布からサンプルされたデータを解析した状態となり、各施設の特徴が大きく影響した結果、テストデータに対して精度が悪化する現象が報告されている（ドメインシフトの問題）。医学分野においては、単施設で集められる症例数には限界があるため、一般的に多施設共同研究が行われているが、医療AI研究開発においては、ドメインシフトの問題に常に留意する必要がある。対策として、医療機器メーカー・型番/年式・プロトコルなどを統一するという方向性も考えられるが、各施設で確立されているシステムを急に変更して統一するというのは現実的には多くの困難を伴うことが予想される。そこで、転移学習の一種であるドメイン適応（Domain adaptation）がドメインシフトの技術的な対策として用いられている。ドメイン適応とは、十分な教師ラベルを持つドメインから得られた知識を、十分な情報が無い目標のドメインに適用することで、目標ドメインにおいて高い精度ではたらく識別機などを学習する手法である。また、ドメインシフトの問題に対応する技術として、ファインチューニング（Fine-tuning）と呼ばれる学習済モデルの重みを初期値として再度学習することによって微調整する手法も用いられている。一例として、国立がん研究センターでは、グリオーマ患者の術前MR画像を用いた多施設共同研究におけるドメインシフト問題を、ファインチューニングの手法を用いて克服したことを報告している²⁶⁾。

• 予防を目指したAI技術の研究開発

慢性疾患が発症・進行する過程はメカニズムがよく分かっていないことが多く、環境にも依存するため、微分方程式のような決定論的なモデル化が困難であることが多い。これまで、多くの医療AIは発症した疾患を検知、分類することを目的として開発されており、疾患発症や重症化の予測・予防にAIが用いられたケースは限られている。これは発症前のデータが蓄積されていないことも一因であるが、予測・予防に適した数理・AI解析技術が十分に整備されていないことも要因である。従来、時系列データに基づく予測はLong short-term memory（LSTM）などのAI手法および状態空間モデルに基づくデータ同化手法が使われてきた。これらの手法は、取得されたデータの延長線上にある数時間～数日といった短期的な予測に焦点を当てており、長期的な状態変化を予測することは困難である。慢性疾患の早期検知・予防のためには、数理・AI解析技術の開発と整備が重要な課題といえる。

• AIによる予測の再現性・一般性の確保

ウェアラブルデバイスによって計測される生活情報および生理学的情報は、疾患発症・重症化のメカニズムと紐付けられておらず、発症や重症化が予測できたとしても、具体的な介入方法に結びつかないのが課題である。微生物叢、細胞外RNA計測に関しても、疾患との関連が示されている菌種やRNAは多くあるものの、作用機序が解明されているものは少ない。AIによる予測は原理に基づいたものではないため一般性が保証されず、データからバイアスを受けやすいことが課題となる。ウェアラブルデバイス、微生物叢、細胞外RNAなどのフェノタイプデータに基づく予測によって得られる知見を元に仮説形成を行い、背後にある分子機序（エンドタイプ）を解明していくことが、予測の再現性・一般性を確保するために重要である。

• データ駆動型アプローチとモデル（メカニズム）駆動型アプローチの融合

機械学習をはじめとするデータ駆動型アプローチは、特定の仮説を前提とせず、データから探索的に予測が行える利点がある反面、学習データが膨大に必要で、予測プロセスがブラックボックス化することが課題となる。一方、モデル駆動型アプローチは、解析結果をメカニズムに基づいて説明することが可能だが、前提となるモデル（メカニズム）を必要とするため、メカニズムが不明な疾患や生命現象の解析に用いることが難しい。想定されるメカニズムを一定の「ものさし」としながらデータ駆動型アプローチに組み込むことで、メカニズムを考慮した機械学習が可能となる。AIと生存時間解析の融合もその一例と言える。逆に、データ駆動型アプローチから得られた知見をモデル駆動型アプローチに組み込むことも考えられる。

(6) その他の課題

• データ管理と利活用

AI診断・予防のための研究を推進するために重要となるのが、様々な計測データや臨床情報を効率的に収集する仕組みと、収集したデータをセキュリティの担保をしながら解析・共有する技術とプラットフォームである。近年、欧州のGeneral Data Protection Regulation (GDPR)をはじめとして個人情報の扱いが厳格化している。日本においても個人情報保護法が制定されており、特に医療情報の多くは、要配慮個人情報として規制が強化されている。さらに多施設研究では、施設ごとに異なるデータ形式への対応、倫理審査ごとの適切なアクセス権限設定といった要素も考慮する必要がある。これまで、医学研究のデータ管理は属人化する傾向が強く、あるプロジェクトで取得されたデータはプロジェクトが終わると破棄されるか死蔵されることが多かった。データに基づく医療・ヘルスケア研究を進める上で、データの安全な管理と効率的な利活用の両立を模索していく必要がある。

• 日本における個人情報の保護と活用

2017年5月に施行された改正個人情報保護法において、差別や偏見の恐れがある個人情報について、要配慮個人情報（法第2条3項）という類型が新設され、要配慮個人情報は原則として本人の同意を得て取得することが必要になった。一方、学術研究機関等が学術研究目的で個人情報を取り扱う場合は全て適用除外（学術研究の適用除外）であることも定められ、医療AI研究開発で用いる医療情報の多くが要配慮個人情報となり規制が強化されたものの、学術研究の適用除外を活用することで医療AIを対象とした学術研究に大きな影響を及ぼすことは無かった。また、匿名加工情報（法第2条9項）という類型が新たに設けられ、特定の個人を識別することができる記述や個人識別符号等を削除するなどして、誰に関する情報であるかをわからないように加工した匿名加工情報は、利用目的の特定や本人の同意なく自由に利活用することができることになった。改正個人情報保護法における匿名加工情報とは、「特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたものをいう」という厳しい条件があるが、医療情報は通常のデータとは異なる配慮が必要であることもあり、2018年5月には医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）が施行され、匿名加工医療情報および認定匿名加工医療情報作成事業者（認定事業者）などが法律で定められた。この法律は健康・医療に関する先端的研究開発（医療AI研究開発を含む）および新産業創出を促進することで、健康長寿社会の形成に資することを目的としている。

このように医療AI研究開発を促進する環境が整備されつつあったが、一方で、研究成果を社会実装（製品化）するうえでの問題も明らかになってきた。一つは、アカデミアの成果を社会実装する際の学術研究の適用除外に関する問題である。アカデミア単独で社会実装（製品化）することは困難であるため、成果を企業に導出するステップを経たのち、製品化を志向した研究に移行していくが、この段階で個人情報保護法における学術研究の適用除外が無くなり、要配慮個人情報である医療情報は原則として本人の同意（オプトイン）を得て取得することが必須となる（オプトアウトは認められていない）。実際に、製品化の段階で企業が使用

したデータ全ての個別同意を取得し直したというケースもあり、企業にとって大きな負担となっている。産学連携の重要性が指摘され久しいものの、このようなリスクが存在した状況ではなかなか産学連携が進まないのも事実である。二つ目は、いわゆる2,000個問題である。2017年に施行された改正個人情報保護法は民間事業者を対象としており、国立大学付属の大学病院や国立高度専門医療研究センターなどは個人情報保護法が適用されず、独立行政法人等個人情報保護法を遵守する必要があった。さらに、全国の自治体が運営している県立病院や市立病院は各自自治体が定める個人情報保護条例を遵守する必要があり、同じ医療情報を取り扱うにも関わらず医療機関の設置主体ごとに適用される法令が異なる状況で、医療AI研究開発を行う上で重要な医療データの共有が困難であった。三つ目は次世代医療基盤法の問題である。次世代医療基盤法への期待は大きいものの認定事業者の負担が大きいことや、画像データや特異性が高く個人を特定しうる記載内容（希少疾患、超高齢者の情報等も含む）の匿名化に関する問題、さらにゲノムデータの情報提供（一般にゲノム情報は個人識別符号に該当するため匿名加工そのものできない）の問題等も指摘されており、研究成果の普及を妨げる要因となっている。

他方で、これらの問題に関する対策も同時に進められている。一つ目および二つ目の問題に関しては、2020年、2021年に個人情報保護法が改正され（2022年4月より一部施行）、新たに仮名加工という概念が設定された。仮名加工情報とは、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないよう加工された情報を意味する。仮名加工情報に関する重要な点として、利用目的の変更が可能であり、さまざまな医療データをAI研究開発に使用することが法律上可能となる。ただし、第三者提供は原則禁止されているため、例外規定として定められている「共同利用による提供は可能である」というスキームを用いて研究を進めていく必要がある。また、2022年3月に一部改正された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」には、既に作成されている仮名加工情報に関しては利用目的の変更が可能であるという生命・医学系指針独自の上乗せ規定のように見える内容が明文化されているため、注意が必要である。仮名加工情報を用いた医療AI研究開発のスキームは、厚生労働省の研究班「AIを活用した医療機器の開発・研究におけるデータ利用の実態把握と課題抽出に資する研究」から公表されている²⁷⁾。上述の2,000個問題に関しては、2021年改正個人情報保護法において、個人情報保護法、行政機関個人情報保護法、独立行政法人等個人情報保護法の3本の法律を1本の法律に統合するとともに、地方公共団体の個人情報保護制度についても統合後の法律において全国的な共通ルールを規定し、全体の所管が個人情報保護委員会に一元化された。しかし、2017年改正個人情報保護法では学術研究は全て適用除外であったところ、2021年改正個人情報保護法では学術研究に係る適用除外規定の見直し（精緻化）が行われ、安全管理措置等・保有個人データの開示等は学術研究においても適用されるため注意が必要である。さらに、次世代医療基盤法に関しては2021年12月より検討ワーキンググループで議論が重ねられており、2022年6月には次世代医療基盤法検討ワーキンググループ中間とりまとめが公表された²⁸⁾。

• 医療保険制度

日本では国民皆保険制度の下、比較的安価で質の高い医療を受けられることから、これまで予防・個別化医療に向かう動機が弱かった。しかし、超高齢社会において、疾患発症後に高額な先端治療を行うという方針では医療費が高騰しつづけることが危惧される。現状の医療保険制度は、ほとんどが発症した疾患に対する治療を対象としており、予防の取り組みは給付対象外となっている。発症後の治療については、「症状が軽減した」「予後が改善した」などのアウトカムが明確で評価しやすいが、発症前の予防はアウトカムの設定が難しく、介入効果が適切に評価されづらい。予防の普及のためには、予防の取り組みを適切に評価し、健康に先行投資するという社会的な仕組みづくりが必要になるだろう。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 長い間、質の高い医学・生物学研究が行われ、質の高い医療データが大量に保存されている。個人情報保護に関する規制もあり、研究の進展が遅かった面もあるが、新しい法律（次世代医療基盤法）の制定などで、今後発展することが期待される。 予防・個別化医療の基盤となる長期コホートは全国各地で古くから行われているが、統合されていない。人種の多様性が少ないことも汎用的な予測モデル構築を行う上では弱みとなる。情報科学や複雑系科学に基づく予測の基礎理論は伊藤、甘利など世界的な先駆者がおり、強みである。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ヘルスケアデータ、ウェアラブルデバイスを扱う大手IT企業の不在、電子カルテベンダーの独自仕様による医療データの統合困難により、臨床応用および社会実装は遅れている。 ムーンショット型研究開発事業を始めとする幾つかのプロジェクトで予防・個別化医療を目指した研究・開発が進められているものの、予算規模は米国や欧州、中国の1/10以下である。
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> Google社を筆頭に巨大IT企業の大半をかかえており、AI・データサイエンスの基礎研究においても企業主導で圧倒的な存在感を示している。 2015年のPrecision Medicine Initiative以降、予測・予防に必要なコホート、データベースの構築に継続的に数億ドル規模の予算が計上されている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 超巨大企業が全米の一流大学と共同でAI技術を活用したライフサイエンス・臨床医学分野を推進しており、今後も世界をリードする研究成果が発表されていくと考えられる。 Google社やApple社が近年ヘルスケアに力を入れていることもあり、ウェアラブルデバイスを用いた大規模ヘルスケア研究も多数行われている。COVID-19パンデミックの際にも、いち早くウェアラブルデバイスコホートをCOVID-19の診断・予後予測に転用するといった機動性も見せた。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 英国のUKバイオバンクや欧州のバイオバンクの連携組織BBMRI-ERICなど、大規模で組織化されたバイオバンクが長年にわたって安定的に運用されているのが強み。企業主導のAI・データサイエンスは米国にやや遅れを取っているものの、機械学習の基礎研究は英国やドイツのアカデミアを中心に盛んである。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 日本と同様に大手IT企業は少なく、GDPRの影響もあって、医療・ヘルスケアのデジタル化の進展は緩やかだった。 高齢化や医療費の増大を背景として、EU全体として予測・個別化医療に取り組む方針が示されており、官民連携の大型プロジェクトが継続的に走っている。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 2010年以降に急速な経済発展を遂げ、AI・データサイエンスの分野にも国策として巨額の投資を行っている。 2021年にはAI研究の論文数および論文引用において米国を上回った。日本の10倍程度の人口を背景に、国主導の大規模コホートも多数行われている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 政府の強力なバックアップを得ながら大企業（Alibaba社、Baidu社、iflytek社、Tencent社など）と一流大学が強固に連携しながら世界トップクラスの研究を推進している。 あらゆる先端技術を取り入れ、大規模な社会実装をいち早く行っている。COVID-19パンデミックにおいても、AIを用いた診断や予後予測システムを次々に開発した。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

韓国	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・大手IT企業の不在とコホートの統合不足という日本と同様の課題を抱えている。 ・AI関連の特許は2021年時点で世界4位となっているが（日本は3位）、大学からの特許出願が少ないのが特徴。
	応用研究・開発	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・サムスン電子を中心にAIの応用研究が展開されているが、層が薄く遅れを取っていた。 ・急激な高齢化が進んでいることを背景に、2015～2020年にかけて Precision Medicine をテーマとする5,000以上の研究開発プロジェクトに14億ドル以上の投資を行っている。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・ AIソフトウェア工学（システム・情報分野 2.1.4）
- ・ AI・データ駆動型問題解決（システム・情報分野 2.1.6）

参考文献

- 1) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), “OECD Health Statistics 2019: Definitions, Sources and Methods,” <https://www.oecd.org/health/health-systems/Table-of-Content-Metadata-OECD-Health-Statistics-2019.pdf>, (2023年2月3日アクセス) .
- 2) Allied Market Research, “AI in Healthcare Market by Offering, Algorithm, Application, and End User : Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2021--2030,” <https://www.alliedmarketresearch.com/artificial-intelligence-in-healthcare-market>, (2023年2月3日アクセス) .
- 3) Andre Esteva, et al., “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks,” *Nature* 542, no. 7639 (2017): 115-118., <https://doi.org/10.1038/nature21056>.
- 4) Jeffrey De Fauw, et al., “Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease,” *Nature Medicine* 24, no. 9 (2018): 1342-1350., <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0107-6>.
- 5) Andrea Coravos, Sean Khozin and Kenneth D. Mandl, “Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes,” *npj Digital Medicine* 2 (2019): 14., <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0090-4>.
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）科学委員会事務局「AI医療機器の開発状況等について」PMDA, <https://www.pmda.go.jp/files/000244149.pdf>, (2023年2月3日アクセス) .
- 7) 小林和馬, 浜本隆二「人工知能技術によって変革される放射線医学」『ファルマシア』54巻9号(2018): 875-878., https://doi.org/10.14894/faruawpsj.54.9_875.
- 8) Masaaki Komatsu, et al., “Detection of Cardiac Structural Abnormalities in Fetal Ultrasound Videos Using Deep Learning,” *Applied Sciences* 11, no. 1 (2021): 371., <https://doi.org/10.3390/app11010371>.

org/10.3390/app11010371.

- 9) Suguru Yasutomi, et al., “Shadow Estimation for Ultrasound Images Using Auto-Encoding Structures and Synthetic Shadows,” *Applied Sciences* 11, no. 3 (2021): 1127., <https://doi.org/10.3390/app11031127>.
- 10) Ai Dozen, et al., “Image Segmentation of the Ventricular Septum in Fetal Cardiac Ultrasound Videos Based on Deep Learning Using Time-Series Information,” *Biomolecules* 10, no. 11 (2020): 1526., <https://doi.org/10.3390/biom10111526>.
- 11) Kanto Shozu, et al., “Model-Agnostic Method for Thoracic Wall Segmentation in Fetal Ultrasound Videos,” *Biomolecules* 10, no. 12 (2020): 1691., <https://doi.org/10.3390/biom10121691>.
- 12) Akira Sakai, et al., “Medical Professional Enhancement Using Explainable Artificial Intelligence in Fetal Cardiac Ultrasound Screening,” *Biomedicines* 10, no. 3 (2022): 551., <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030551>.
- 13) Nicolas Coudray, et al., “Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning,” *Nature Medicine* 24, no. 10 (2018): 1559-1567., <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0177-5>.
- 14) 佐々木毅「医学検査のあゆみ-39：病理診断領域におけるAIプログラムの課題と展望」『モダンメディア』68巻3号(2022)74-80.
- 15) Anna Sophie Jahn, et al., “Over-Detection of Melanoma-Suspect Lesions by a CE-Certified Smartphone App: Performance in Comparison to Dermatologists, 2D and 3D Convolutional Neural Networks in a Prospective Data Set of 1204 Pigmented Skin Lesions Involving Patients’ Perception,” *Cancers* 14, no. 15 (2022): 3829., <https://doi.org/10.3390/cancers14153829>.
- 16) Juliana Durack and Susan V. Lynch, “The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy,” *Journal Experimental Medicine* 216, no. 1 (2019): 20-40., <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>.
- 17) Jesse R. Willis and Toni Gabaldón, “The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems,” *Microorganisms* 8, no. 2 (2020): 308., <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>.
- 18) Jae Hoon Bahn, et al., “The Landscape of MicroRNA, Piwi-Interacting RNA, and Circular RNA in Human Saliva,” *Clinical Chemistry* 61, no. 1 (2015): 221-230., <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.230433>.
- 19) Hemant Ishwaran, et al., “Random survival forests,” *Annals of Applied Statistics* 2, no. 3 (2008): 841-860., <https://doi.org/10.1214/08-AOAS169>.
- 20) Jae Yong Ryu, et al., “DeepHIT: a deep learning framework for prediction of hERG-induced cardiotoxicity,” *Bioinformatics* 36, no. 10 (2020): 3049-3055., <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa075>.
- 21) Luonan Chen, et al., “Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers,” *Science Reports* 2 (2012): 342., <https://doi.org/10.1038/srep00342>.
- 22) Xiaoping Liu, et al., “Detecting early-warning signals of type 1 diabetes and its leading biomolecular networks by dynamical network biomarkers,” *BMC Medical Genomics* 6, Suppl 2 (2013): S8., <https://doi.org/10.1186/1755-8794-6-S2-S8>.

2.1

- 23) Stefanie Warnat-Herresthal, et al., “Swarm Learning for decentralized and confidential clinical machine learning,” *Nature* 594, no. 7862 (2021): 265-270., <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03583-3>.
- 24) Ken Asada, et al., “Uncovering Prognosis-Related Genes and Pathways by Multi-Omics Analysis in Lung Cancer,” *Biomolecules* 10, no. 4 (2020): 524., <https://doi.org/10.3390/biom10040524>.
- 25) 浜本隆二「AIを利用したがん診断の現状と展望」『実験医学増刊』40巻10号(2022): 1663-1669.
- 26) Satoshi Takahashi, et al., “Fine-Tuning Approach for Segmentation of Gliomas in Brain Magnetic Resonance Images with a Machine Learning Method to Normalize Image Differences among Facilities,” *Cancers* 13, no. 6 (2021): 1415., <https://doi.org/10.3390/cancers13061415>.
- 27) 中野壮陸「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・人工知能実装事業）：AIを活用した医療機器の開発・研究におけるデータ利用の実態把握と課題抽出に資する研究：研究班による検討結果（2022年6月2日）」厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000946060.pdf>, (2023年2月3日アクセス) .
- 28) 内閣官房 健康・医療戦略推進本部「次世代医療基盤法検討ワーキンググループ中間とりまとめ（令和4年6月3日）」https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/data_rikatsuyou/pdf/matome1.pdf, (2023年2月3日アクセス) .

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療