Yanaka A, Ohta K, Kojima H, Noguchi M. Gastric T - cell lymphoma with cytotoxic phenotype. Pathol Int, 57: 108-114, 2007.

Uchihara T, Okubo C, Tanaka R, Minami Y, Inadome Y, Iijima T, Morishita Y, Fujita J, Noguchi M. Neuronatin expression and its clinicopathological significance in pulmonary non-small-cell carcinoma. J Thorac Oncol, 2: 796-801, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　　該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

がん病理診断支援網における中核拠点病院の役割に関する研究

分担研究者　有広　光司　広島大学病院病理部　准教授

研究要旨

本研究の目的は広島を中心とする中国四国地域における診断支援の需要の実態を洗い出し、それに対する具体的な方策を構築していくことである。研究方法としては、これらの需要を踏まえてバーチャルスライドシステムを導入し、個人情報の保護及び院内病理システムの保守に細心の注意を払いつつ、バーチャルスライドシステムによる診断支援を試行した。その結果、以下のことが判明した。1) Windows Server 2003 を使用する場合、一度にアクセスできるのは5人までに制限された。2) Macintosh の PC では現行の Viewer software が使用できない。3) 同じ部署内の PC からアクセスする限り操作性や利便性は許容範囲であった。4) 画質に関しては拡大を上げ過ぎなければ容易に診断し得る症例もあった。一方、施設内の診療支援のためのバーチャルスライドシステム運用には現行の院内 LAN の環境では高精細画像のバーチャルスライドの使用は困難であることが判ったが、今年度内に予定されている院内 LAN の更新により改善が期待される。

A．研究目的

本研究の目的は、本邦の医療情勢の変化に応じて刻々と多様化している診断支援の需要の実態を抽出し、それに対する具体的な方策を構築していくことである。昨年度までに地域の中核施設として行われてきた診断支援活動、もしくは病理学会支部単位で実施してきた診断支援活動を解析し、地域における需要の詳細や、中核施設として果たしてきた、あるいは期待されている役割を洗い出すために生検、手術標本、細胞診標本に関するコンサルテーションがどのように行われているか実態を解析してきた。現在診断支援の要請は、通常の診断業務のみならず、病理解剖や FISH 法を用いる遺伝子診断など多岐にわたる。殊に FISH 法を用いる遺伝子検査は蛍光顕微鏡という特殊な装置を必要とするため実施可能な施設は限られており、これらのコンサルテーションにバーチャルスライドシ

ステムを試行、導入することが可能か否かを検討する。更にバーチャルスライドシステムを運用するためのサーバを設置し、実際に外部からアクセスして操作性などを検証し運用のための問題点と新たな可能性を探ることを目的とする。一方、本学ではバーチャルスライドシステムを診療支援のためにも使用するよう準備を進めており、これが十分に稼働すると臨床科へのプレパラート配付の廃止、院内カンファレンスや学会発表での病理所見呈示の簡便化などが期待されるが、実際に導入、試行してみてその問題点を抽出した。

B．研究方法

本研究では上記の現状を踏まえてバーチャルスライドシステムを導入し、まずシミュレーション解析あるいはトライアルを行って利点・問題点を明らかにする。使用機器はバーチャルスライドシステムとして NanoZoomer Digital Pathology（浜松ホトニクス社製）を使用し、画像閲覧専用のためのサーバーとして NDP.serve U10073-01（浜松ホトニクス社製）を設置した。外部からの接続のためには光アクセス IP1 B フレッツ（NTT コミュニケーションズ）を敷設した。これらを用いて利便性、操作性などの技術的な問題点、個人情報のセキュリティーシステムの検証などを行った。病理診断支援を目的としてバーチャルスライドを WEB 連携で運用する場合、プレパラートのスキャンには 40 倍対物レンズを使用し、高精細画像を得られた。

画像公開の準備として昨年度の報告書に挙げた運用管理規定を遵守した。倫理面への配慮としては、病理標本のコンサルテーションは守秘義務の例外として個別の同意を得ることなく第３者へ診療情報を提供してよい場合に含められるので、人権擁護上の問題は生じないと認識する。なお、バーチャルスライドシステムによる病理画像等の提供については、個人を特定できる情報を完全に削除した上で提供を行う。

２）広島大学病院におけるバーチャルスライドシステムの導入

広島大学病院に病理診断支援システムの一環としてバーチャルスライドシステムを導入し、病棟及び外来の端末から患者情報の一つとしての病理検査結果の中からバーチャルスライドが閲覧できるよう設定した。　診療支援を目的としてバーチャルスライドシステムを院内で運用する場合、プレパラートのスキャンには 10 倍対物レンズを使用し、画質を落として容量を約 3MB と小さくした。プレパラートのスキャンについては、NanoZoomer Digital Pathology を一晩中稼働させて、200 枚以上の各症例の代表的プレパラートを自動的にスキャンさせ、各症例のファイルに分配するよう設定し、省力化を図った。

C．結果

バーチャルスライドシステムに外部からのアクセスを試行した結果、以下のことが判った。

1) Windows Server 2003 を使用する場合、一

度にアクセスできるのは5人までに制限された。2) Macintosh の PC では現行の Viewer software が使用できなかった。3) 同じ部署内の PC からアクセスしてみる限り操作性は許容範囲であった。4) 画質に関しては拡大を上げ過ぎなければ容易に診断し得る症例もあった。

施設内診療支援のためにバーチャルスライドシステムを試行した結果、下記のことが判明した。すなわち 1) 現行の院内 LAN の環境では高精細画像のバーチャルスライドは容量が大きすぎるため画像を見る操作に 10〜20 秒を要し、現行のままでの使用は困難であった。2) カンファレンスでのバーチャルスライド使用は弱ないし中拡大像であれば可能であった。3) 現状の画質では現在各科に配付しているプレパラートの代替としては受け入れられないであろう。4) 本年 9 月に稼働される予定の電子カルテ整備に伴う LAN をはじめとする施設ない情報環境の整備に期待する。

D. 考察

本学で導入したバーチャルスライド閲覧専用サーバーシステムでは管理者の操作も ID. とパスワードにより規制されており、バーチャルスライドシステムにアクセスするコンサルタントにも症例ごとに ID. とパスワードが振られることで閲覧が制限されている。今後は使用症例数と使用者数を増やし、このように非常に厳重に管理されていることによる使い難さは感じないか、ということも含めた操作性あるいは現行の光ケーブル回線のスペックにも影響される画像精細度についてもアンケート調査を行い、実態を詳細に探る。

アンケート調査に基づきバーチャルスライドシステムの再調整を行い、利便性と操作性の改善を行った後実際に中四国地域での試行に繋げる。中四国では病理医間で既にコンサルテーションが多数症例について実施されており、これらの需要を本システムが受け皿となって代行するためには中四国の病理医による協力が不可欠である。このため日本病理学会中四国支部における業務委員会に諮り、趣旨を説明し、業務委員会委員及び支部会員の意見を聞きながらこれを実施する。日本病理学会中四国支部の交見会は年間 3 度開催されるので、その都度前の 3 分の 1 期におけるバーチャルスライドシステムを用いてのコンサルテーションの問題点や利点をアンケート調査や聞き取り調査により抽出する。これらの調査に基づいてシステムの技術的な問題点を解決するようベンダーに要請する。また標本を預かる事務局の関わり方やコンサルタントやカスタマーに対する対応などに関する問題点を明らかにする。いずれにしてもこれらの業務が少数の病理医の負担にならず、事務的に運営できるような組織作りが肝要であろう。

E. 結論

本研究では広島を中心とする中国四国地域における診断支援のためにバーチャルスライドシステムを導入し、個人情報の保護及び院内病理システムの保守に細心の注意を払いつつ、バーチャルスライドシステムによる診断支援を試行

し問題点を抽出した。その結果、以下のことが判明した。1) Windows Server 2003を使用する場合、一度にアクセスできるのは5人までに制限された。2) MacintoshのPCでは現行のViewer softwareが使用できない。3) 同じ部署内のPCからアクセスする限り操作性や利便性は許容範囲であった。4) 画質に関しては拡大を上げ過ぎなければ容易に診断し得る症例もあった。いずれにしてもこれらの診断支援のための業務が少数の病理医の負担にならず、事務的に運営できるような組織作りが肝要であろう。

G. 研究発表

1. 論文発表

Arihiro K, Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Yamashita H, Umekita Y, Komoike Y, Shimizu C, Fukushima H, Kajiwara H, Akiyama F. Comparison of elaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays. Am J Clin Pathol, 127: 356-365, 2007.

兵頭麻希、田中教文、江川真希子、大亀真一、山本弥寿子、坂下知久、大下孝史、三好博史、藤原久也、工藤美樹、有廣光司、経頸管的針生検による子宮筋層内腫瘍の鑑別診断、広島医学、60(2): 101-104, 2007.

Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, Ito R, Koyama K, Soda M, Cologne J, Hayashi Y, Nakata Y, Nakachi K, Hamatani K. The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. Mol Carcinog, 46: 242-248, 2007.

Ogawa T, Tashiro H, Miyata Y, Ushitora Y, Fudaba Y, Kobayashi T, Arihiro K, Okajima M, Asahara T. Rho-associated kinase inhibitor reduces tumor recurrence after liver transplantation in a rat hepatoma model. Am J Transplant, 7: 347-355, 2007.

Oyama T, Ishikawa Y, Hayashi M, Arihiro K, Horiguchi J. The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer. Breast Cancer, 14: 182-188, 2007.

Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. Potential functional role of plasmacytoid dendritic cells in cancer immunity. Immunol, 121: 149-157, 2007.

Urabe S, Fujiwara H, Miyoshi H, Arihiro K, Soma H, Yoshihama I, Mineo S, Kudo Y. Epithelioid trophoblastic tumor of the lung. J Obstet Gynaecol Res, 33: 397-401, 2007.

Mukai S, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Involvement of Kruppel-like factor 6 (KLF6) mutation in the development of nonpolypoid colorectal carcinoma. World J Gastroenterol, 13: 3932-3938, 2007.

Kaneko I, Tanaka S, Oka S, Yoshida S, Hiyama T, Arihiro K, Shimamoto F, Chayama K. Immunohistochemical molecular markers as predictors of curability of endoscopically resected submucosal colorectal cancer. World J Gastroenterol, 13: 3829-3835, 2007.

小川尚之、板本敏行、田代裕尊、浅原利正、有広光司、北本幹也、肝細胞癌と肝内結石症に起因したと思われる胆管内発育型肝内胆管癌の同時性重複癌の１例、日臨外会誌、 68(6): 1528-1534, 2007.

2. 学会発表

有広光司、乳癌擦過細胞を用いての Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による HER2 遺伝子増幅の評価の有用性、日本乳癌学会、2007 年 6 月、横浜市

有広光司、吉田稚明、膵腫瘍、日本病理学会中国四国支部学術集会（第 94 回スライドカンファレンス）、2007 年 11 月、岡山市

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　　該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

臓器がん別病理診断拠点網の構築と運用に関する研究

分担研究者　真鍋　俊明　京都大学医学部附属病院病理診断部　教授

研究要旨

稀少症例や専門外の病理医には評価の難しい病変等は、全国の各施設の病理医の診断技術向上の努力とあわせて、経験の多い専門家に効率良く相談できるような臓器がん別の診断コンサルテーションシステムの構築が望まれている。このシステム作りの中には最近技術革新の著しいバーチャルスライドを使用するものがある。本研究では、悪性黒色腫に関するバーチャルスライドコンサルテーションネットワークを創設し、短時間で専門家集団による中央病理診断の確定が可能であるかを検討した。今年度末までに、やっとバーチャルスライド取込み装置の利用ができ、外部に向かって発信できる環境が整った。しかし、試行の段階で、それぞれ参加者の利用するコンピュータ環境の違いによってバーチャルスライドの使用が困難であることが分かったため、環境の再整備を行なっている。診断に関してはほぼ問題無さそうで、試行症例での診断の一致率は１００％であった。操作性については不馴れなためと機器環境の違いから様々な意見が寄せられた。今後継続して検討する予定にしている。一方、約１０００例の腎癌症例を使っての予後調査に関連して、バーチャルスライドによる診断精度の検討を行なっているが、約７００例の光学顕微鏡による再診断（中央病理診断）が終わった状態で、平行してバーチャルスライドへの取込みを行なっているところである。

A．研究目的

全国のがん患者一人ひとりに最適な治療を提供するためには、的確な病理診断を迅速に臨床医や患者に提供する必要がある。そのためには、我が国の病理医の不足状態に鑑み、病理医の育成を進める一方、様々な臓器の悪性腫瘍を専門とする病理医が集まって他の医療施設の病理診断の支援を行うシステム作りも必要である。専門病理医集団は一カ所に集まり、協力してこの支援を行うことが望ましいが、現在の技術を使

えば、他所にいながらこの協力体制を構築していくことも可能である。従って、がん医療水準の均てん化の推進に資するためには、遠隔病理診断の在り方について技術とシステム構築の両面から研究する必要がある。技術の面からは、病理診断に用いられるガラス標本をデジタル化するバーチャルスライド技術が遠隔病理診断支援に有効であることが考えられている。それでは、実際にこの技術をどの様に利用していけば、より良い支援体制が構築できるのであろうか。本研究は、実際の医療の現場で、バーチャルスライド関連機器を利用して支援体制を構築した上で、その運用方法を確立し、その有用性を証明するのが目的である。

B．研究方法

まず、(A) 専門家コンサルテーションネットワークとそれに関連した専門家間総意診断ネットワークを構築する。今回は悪性黒色腫を調査対象とする。これには(1)参加専門家を選ぶこと、(2)バーチャルスライド閲覧システムを構築すること、(3)専門家同士がネット上で議論のできる環境を整備すること、(4)専門家間の総意診断（中央病理診断）を依頼者に送信するシステムを構築すること、が含まれる。その上で、例数を重ね、その有用性、操作性の良否、診断の精度について検討する。次に、(B)腎癌におけるバーチャルスライドによる診断精度の検討を行なう。１０００例の腎癌を集積し、診断の再検討を、通常の光学顕微鏡による方法とバーチャルスライドによる方法とに分けて行ない、終了後両者における診断、悪性度、病期、血管侵襲の有無に関しての評価を比較検討する。

C．研究結果

(A) 悪性黒色腫の中央病理診断：７名の専門家集団を構築した。ついで、バーチャルスライド取り込み機を借り、コンサルテーションネットワークを創設した。個人に来たコンサルテーション症例を使って専門によるバーチャルスライド診断を交換し、中央病理診断を得た。その結果、バーチャルスライドを観察出来た者にとっては診断をつける上での障害はなかった。診断の一致率は１００％で，使用上操作性にも問題はなかった。しかし、２名でバーチャルスライドを閲覧することが出来なかった。参加者の利用するコンピュータ環境の違いによってバーチャルスライドの使用が困難であることが分かった。

(B) 腎癌におけるバーチャルスライドの有用性、信頼性の検討：約１０００例の腎癌症例を使っての予後調査を行なっている。これに併せてバーチャルスライドによる診断精度の検討を行なうことにしている。現在、約７００例の光学顕微鏡による再診断（中央病理診断）が終わった状態で、平行してバーチャルスライドへの取込みを行なっている所である。

D．考察

バーチャルスライドを利用して中央病理診断をつけることは可能と考えられる。ただ、これをシステムとして継続して行なうためには、画像の取込みを行なう人を確保する必要があるし、それを管理するサーバーなどを備えた場所を確保する必要がある。また、コンサルタントとなる専門家への責任上の、また財政上の保証を考えねばならない。バーチャルスライドによる病理診断の精度と機器の操作性については継続して検討して行く必要がある。

腎癌におけるバーチャルスライドの有用性、信頼性については継続して検討する。

E．結論

我が国の病理医不足を補う手段として、バーチャルスライドによる遠隔病理診断あるいは、病理診断支援は可能であると考えられた。その有用性についてはいろいろな側面からさらに検討して行く必要がある。

G．研究発表

論文発表

小谷泰一、真鍋俊明、病理遠隔診断の展望と課題- 目指すべき病理診断体制をふまえて、呼吸と循環、55: 1349-1356, 2007.

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得　　該当なし
2. 実用新案登録　該当なし
3. その他　　該当なし

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

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
Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R, Matsuno Y.	Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma.	Mod Pathol	20	215-220	2007
Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim S-W, Tanimoto K, Makimoto A, Kagami Y, Terauchi T, Matsuno Y, Tobinai K.	Primary bone lymphoma: A new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study.	Jpn J Clin Oncol	37	216-223	2007
Mori K, Suzuki T, Uozaki H, Nakanishi H, Ueda T, Matsuno Y, Kodera Y, Sakamoto H, Yamamoto N, Sasako M, Kaminishi M, Sasaki H.	Detection of minimal gastric cancer cells in peritoneal washings by focused microarray analysis with multiple markers: clinical implications.	Ann Surg Oncol	14	1694-1702	2007

Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, Maeshima AM, Shibata T, Masuda N, Matsuno Y.	Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung.	Cancer Sci	98	1714-1719	2007
前島亜希子、松野吉宏	diffuse patternを呈する疾患：薬剤性リンパ節症　特集リンパ節非腫瘍性疾患のみかたII	病理と臨床	25	214-217	2007
Sugita S, Iijima T, Furuya S, Kano J, Yanaka A, Ohta K, Kojima H, Noguchi M.	Gastric T -cell lymphoma with cytotoxic phenotype.	Pathol Int	57	108-114	2007
Uchihara T, Okubo C, Tanaka R, Minami Y, Inadome Y, Iijima T, Morishita Y, Fujita J, Noguchi M.	Neuronatin expression and its clinicopathological significance in pulmonary non-small-cell carcinoma.	J Thorac Oncol	2	796-801	2007
Arihiro K, Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Yamashita H, Umekita Y, Komoike Y, Shimizu C, Fukushima H, Kajiwara H, Akiyama F.	Comparison of elaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays.	Am J Clin Pathol	127	356-365	2007
兵頭麻希、田中教文、江川真希子、大亀真一、山本弥寿子、坂下知久、大下孝史、三好博史、藤原久也、工藤美樹、有廣光司	経頸管的針生検による子宮筋層内腫瘍の鑑別診断	広島医学	60	101-104	2007

Takahashi K, Eguchi H, Arihiro K, Ito R, Koyama K, Soda M, Cologne J, Hayashi Y, Nakata Y, Nakachi K, Hamatani K.	The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose.	Mol Carcinog	46	242-248	2007
Ogawa T, Tashiro H, Miyata Y, Ushitora Y, Fudaba Y, Kobayashi T, Arihiro K, Okajima M, Asahara T.	Rho-associated kinase inhibitor reduces tumor recurrence after liver transplantation in a rat hepatoma model.	Am J Transplant	7	347-355	2007
Oyama T, Ishikawa Y, Hayashi M, Arihiro K, Horiguchi J.	The effects of fixation, processing and evaluation criteria on immunohistochemical detection of hormone receptors in breast cancer.	Breast Cancer	14	182-188	2007
Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K.	Potential functional role of plasmacytoid dendritic cells in cancer immunity.	Immunol	121	149-157	2007
Urabe S, Fujiwara H, Miyoshi H, Arihiro K, Soma H, Yoshihama I, Mineo S, Kudo Y.	Epithelioid trophoblastic tumor of the lung.	J Obstet Gynaecol Res	33	397-401	2007
Mukai S, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K.	Involvement of Kruppel-like factor 6 (KLF6) mutation in the development of nonpolypoid colorectal carcinoma.	World J Gastro-enterol	13	3932-3938	2007

Kaneko I, Tanaka S, Oka S, Yoshida S, Hiyama T, Arihiro K, Shimamoto F, Chayama K.	Immunohistochemical molecular markers as predictors of curability of endoscopically resected submucosal colorectal cancer.	World J Gastro-enterol	13	3829-3835	2007
小川尚之、板本敏行、田代裕尊、浅原利正、有広光司、北本幹也	肝細胞癌と肝内結石症に起因したと思われる胆管内発育型肝内胆管癌の同時性重複癌の１例	日臨外会誌	68	1528-1534	2007
小谷泰一、真鍋俊明	病理遠隔診断の展望と課題- 目指すべき病理診断体制をふまえて	呼吸と循環	55	1349-1356	2007
Takeda Y, Tsuta K, Shibuki Y, Matsuno Y.	Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (Mammaglobin and Gross cystic disease fluid protein-15) in lung and pleural tumors.	Archiv Pathol Lab Med	132	239-243	2008
Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, Matsuno Y.	Mucoepidermoid carcinoma of the lung: High-resolution CT and histopathologic findings in five cases.	Lung Cancer			2008 in press