

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

研究分担者 有廣 光司 広島大学病院 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。研究の実施に先立ってバーチャルスライドシステムを導入し、病院内での様々な病理業務においてこれを活用するように努め、操作に慣れ画像の特性を理解することから始めた。同時に個人情報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コンサルテーションを試行した。その結果、以下のことが判明した。1) 拡大を高倍率にすると病変の見落としが増える傾向があった。2) 大型の切片をバーチャルスライドで観察することには困難を感じる場合があった。3) 有効に活用するためには肝臓や腎臓などの生検に限定した使用も考慮すべきではないか、4) 問題にしたい部位について annotation 機能を用いて明示することで、コンサルタントのスクリーニングの手間を省くという工夫も必要ではないか。中国四国地域でのコンサルテーションにおける運用については、業務委員会の活動の一端として試行することが承認されており、より多くの使用例を経験し集積することで更に有効な運用が可能となることが期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は、引続き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。その一つの端緒としてはバーチャルスライドシステムを導入し、様々な場面で利用することを模索する。現在、バーチャルスライドシステムは病理学教育、スライドカンファレンスやCPC、病理支援システムとの連携、コンサルテーション、外部精度管理、テレパソロジーなどの分野において使用が検討され着実に成果を上げている。広島大学病院においてもバーチャルスライドシステムを導入し、院内での患者に対する病理所見の解説などに試行しその利便性や操作性などを評価する。

B. 研究方法

1) コンサルテーションを目的とするバーチャルスライドシステムの運用

本研究ではバーチャルスライドシステムを使用してトライアルを行い利点・問題点を明らかにする。広島大学病院に病理診断支援システムの一環として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三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。

また様々な臓器毎の院内症例検討会においてもバーチャルスライドシステムを使用することとした。

### 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。まず拡大を高倍率にすると病変の見落としが増える傾向があった。

また大型の切片をバーチャルスライドで観察することには困難を感じる場合もあった。このため肝、腎など生検標本のような小型標本を対象を絞るべきではないか、という考えもある。更に annotation 機能を活用してコンサルタントに見てほしい部位を明示することで問題点を絞り込んでコンサルタントの負担を軽減する工夫も必要かもしれない。

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) 院内 LAN の環境は改善されたが、やはり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時間を要したので、カンファレンスでの供覧時には viewer software をインストールした端末の PC に、画像データをコピーした携帯型のハードディスクを接続して使用することで極めて快適な操作性が得られた。2) 患者への説明の手段として使用する計画は、病理診断科の外来の整備と歩調を合わせて準備を進めることとした。

### D. 考察

バーチャルスライドを用いたコンサルテーション業務を試行するために、病理学会中国四国支部の業務委員会における今年度の活動計画の一つとして取り組むこととした。そのための実施要項と手順を下記の通りとして支部会員に広報した。

1. 電子メールで事務局にコンサルテーションが可能か否かを問い合わせる。事務局が不在のため迅速な対応が困難な場合があるので、対応可能か否かの確認が必要なことを強調した。

2. プレパラート標本を事務局に送付する。コンサルタントについては、最大 5 名まで希望のコンサルタントを指名出来るが、コンサルタントには予め了解を取っておき、コンサルタントの電子メールアドレスを事務局に伝えることとした。

3. 事務局でバーチャルスライドにてアクセス可能状態に準備した後、コンサルタントに電子メールでその旨をご連絡する。

4. コンサルタントはバーチャルスライドにて観察し、電子メールで事務局に診断を送付する。この時、診断に関する問題点やコメントがあれば添付する。

5. 事務局から依頼側の先生にコンサルタントの診断を報告する。

今後は使用症例数と使用者数を増やし、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プ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。またモニター上で見えている病変を見誤るよりも、モニター上に病変を適切に入れることができないための問題がある。換言するとバーチャルスライドに対する苦手意識を持つことで最初から腰が引けている状態なのかもしれない。このことの解決法としてはお互いにバーチャルスライドに慣れることが肝要であろう。

### E. 結論

本研究では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) 拡大を高倍率にすると病変の見落としが増える傾向があった。2) 大型の切片をバーチャルスライドで観察することには困難を感じる場合があった。3) このため肝、腎の生検標本などに対象を絞るべきではないか？ 4) 問題点を絞り込んでコンサルタントに見てもらい工夫が必要である。すなわち annotation 機能を活用して観察してほしい部位あるいは問題にしたい領域を明示する。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。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

原著

1. T. Kubo, T. Sugita, S. Shimose, T. Matsuo, K. Arihiro, and M. Ochi. Expression of hypoxia-inducible factor-1(alpha) and its relationship to tumour angiogenesis and cell

- proliferation in cartilage tumours. *J Bone Joint Surg Br*, 2008; 90-B(3): 364-370.
2. 片岡 健、田中 友加、小川 勝成、尾田 三世、有広 光司. 乳腺乳頭部腺腫の1例. *日本臨床細胞学会雑誌* 47(2): 156-157, 2008
3. Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihiro K, Chayama K. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2008; 43(7): 550-557.
4. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, Imai K, Cologne J, Soda M, Arihiro K, Fujihara M, Abe K, Hayashi T, Nakashima M, Sekine I, Yasui W, Hayashi Y, Nakachi K. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res*, 2008; 68(17): 7176-7182.
5. Teramoto S, Arihiro K, Koseki M, Kataoka T, Asahara T, Ohdan H. Role of vascular endothelial growth factor-C and -D mRNA in breast cancer: *Hiroshima J Med Sci*, 2008; 57(2): 73-78.
6. Kobayashi T, Ochi M, Yanada S, Ishikawa M, Adachi N, Deie M, Arihiro K.  
: A novel cell delivery system using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device for clinical cartilage repair. *Arthroscopy*, 2008; 24(1): 69-76.
7. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008;57(12):1711-8.
8. Sentani K, Oue N, Tashiro T, Sakamoto N, Nishisaka T, Fukuhara T, Taniyama K, Matsuura H, Arihiro K, Ochiai A, Yasui W. Immunohistochemical staining of Reg IV and claudin-18 is useful in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2008; 32(8): 1182-1189.
9. Kubo, S. Shimose, T. Matsuo, K. Arihiro, M. Ochi. Scalp metastasis from malignant fibrous histiocytoma of bone. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(5), S88-S91.
10. 乳管腺腫 有広光司, *病理と臨床*, 26(11): 1132-1134, 2008.
11. 沖田理貴, 清水克彦, 三村剛史, 惠美学, 川崎由香里, 宮田義浩, 有廣光司, 岡田守人. 術前化学療法, 胸膜肺全摘術後に再発をきたした線維形成性悪性胸膜中皮腫の1剖検例, *癌の臨床*, 54(9): 771-777, 2008.

#### 学会発表

1. 乳癌再発転移巣のHER-2遺伝子増幅評価における穿刺吸引細胞を用いたFISH法の有用性. 有廣光司、尾田三世、小川勝成、金子佳恵、大西志穂. 日本病理学会、2008年5月、金沢市
2. がん病理診断支援網における地方の中核拠点病院の試み. 第7回日本テレパソロジー・パーチャルマイクロスコープ研究会、2008年9月、東京.

#### 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 |

臓器がん別病理診断拠点網の構築と運用に関する研究

研究分担者 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。診断操作性についても問題無く、診断の一致率は100%である。昨年から継続している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、バーチャルスライドへの取込みが未だ完成していない現状である。

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、他所にいなか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だろうか。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。また、(C)一般病理材料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。

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。個人にき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

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。
- (C) 関連2施設との間で、バーチャルスライドによる病理診断の運用を検討している。現在の所のバーチャルスライド診断後のガラススライド診断との間で差はなく、運用に問題はなさそうである。

#### 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。

腎癌および一般病理材料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。

副次的に病理教育材料をバーチャルスライドを用いて構築した。将来、外部からのアクセスを可能とする予定である。

#### 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。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 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レイアウト (参考)

## 書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の<br>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  |
|--|---|------------------------|--------|---------|------|
| Maeshima AM,<br>Omatsu M, Tsuta<br>K, Asamura H,<br>Matsuno Y. | Immunohistochemical<br>expression of TTF-1<br>in various<br>cytological<br>subtypes of primary<br>lung<br>adenocarcinoma,<br>with special<br>reference to<br>intratumoral<br>heterogeneity. | Pathol Int             | 58(1)  | 31-37   | 2008 |
| Takeda Y, Tsuta<br>K, Shibuki Y,<br>Matsuno Y.                 | Analysis of<br>expression patterns<br>of breast<br>cancer-specific<br>markers<br>(Mammaglobin and<br>Gross cystic disease<br>fluid protein-15) in<br>lung and pleural<br>tumors.            | Arch Pathol<br>Lab Med | 132(2) | 239-243 | 2008 |
| Ishizumi T,<br>Tateishi U,<br>Watanabe S,<br>Matsuno Y.        | Mucoepidermoid<br>carcinoma of the<br>lung:<br>High-resolution CT<br>and histopathologic<br>findings in five<br>cases.  | Lung Cancer            | 60(1)  | 125-131 | 2008 |

|   |  |                              |        |           |             |
|---|--|------------------------------|--------|-----------|-------------|
| Maeshima AM,<br>Tochigi N,<br>Tsuta K,<br>Asamura H,<br>Matsuno Y.  | Histological<br>evaluation of the<br>effect of smoking on<br>peripheral small<br>adenocarcinomas of<br>the lung.   | J Thorac<br>Oncol            | 3(7)   | 698-703   | 2008        |
| Sentani K,<br>Maeshima AM,<br>Nomoto J,<br>Maruyama D, Kim<br>S-W, Watanabe<br>T, Kobayashi Y,<br>Tobinai K,<br>Matsuno Y.  | Follicular lymphoma<br>of the duodenum: a<br>clinicopathologic<br>analysis of 26<br>cases.   | Jpn J Clin<br>Oncol          | 38(8)  | 547-552   | 2008        |
| Kakinuma R,<br>Kodama K,<br>Yamada K,<br>Yokoyama A,<br>Adachi S, Mori<br>K, Fukuda Y,<br>Kuriyama K, Oda<br>J, Noguchi M,<br>Matsuno Y,<br>Yokose T,<br>Ohmatsu H,<br>Nishiwaki Y. | Performance<br>evaluation of 4<br>measuring methods of<br>ground-glass<br>opacities for<br>predicting the<br>5-year relapse-free<br>survival of patients<br>with peripheral<br>nonsmall cell lung<br>cancer: a<br>multicenter study. | J Comput<br>Assist<br>Tomogr | 32(5)  | 792-798   | 2008        |
| 松野吉宏  | バーチャルスライド<br>の応用- 厚労省が目<br>指すもの 特集-進化<br>するバーチャルスラ<br>イド- 現状と展望  | Medical<br>Technology        | 36(8)  | 801-803   | 2008        |
| 松野吉宏  | コンサルテーション<br>と病理中央診断   | 病理と臨床                        | 27     |           | 2009<br>印刷中 |
| 澤井高志  | バーチャルスライド<br>特集にあたって   | Medical<br>Technology        | 36(8)  | 792-795   | 2008        |
| 宇月美和、澤井<br>高志   | 現状におけるバーチ<br>ャルスライドの問題<br>点と今後の開発  | Medical<br>Technoglogy       | 36(8)  | 835-838   | 2008        |
| Sun W, Iijima<br>T, Kano J,<br>Kobayashi H, Li<br>D, Morishita Y,<br>Okubo C, Anami<br>Y, Noguchi M.  | Frequent aberrant<br>methylation of the<br>promoter region of<br>sterile $\alpha$ motif<br>domain 14 in<br>pulmonary<br>adenocarcinoma.  | Cancer Sci                   | 99(11) | 2177-2184 | 2008        |

|  |  |                      |        |           |      |
|--|--|----------------------|--------|-----------|------|
| Onuki T,<br>Ishikawa S,<br>Yamamoto T, Ito<br>H, Sakai M,<br>Onizuka M,<br>Sakakibara Y,<br>Iijima T,<br>Noguchi M,<br>Ohara K.  | Pathologic<br>radioresponse of<br>preoperatively<br>irradiated invasive<br>thymomas.   | J Thorac<br>Oncol    | 3(3)   | 270-276   | 2008 |
| Miki D, Aikata<br>H, Uka K,<br>Saneto H,<br>Kawaoka T,<br>Azakami T,<br>Takaki S, Jeong<br>SC, Imamura M,<br>Kawakami Y,<br>Takahashi S,<br>Itamoto T,<br>Asahara T,<br>Arihiro K,<br>Chayama K.                         | Clinicopathological<br>features of elderly<br>patients with<br>hepatitis C<br>virus-related<br>hepatocellular<br>carcinoma.                                    | J Gastro-<br>enterol | 43(7)  | 550-557   | 2008 |
| Hamatani K,<br>Eguchi H, Ito<br>R, Mukai M,<br>Takahashi K,<br>Taga M, Imai K,<br>Cologne J, Soda<br>M, Arihiro K,<br>Fujihara M, Abe<br>K, Hayashi T,<br>Nakashima M,<br>Sekine I, Yasui<br>W, Hayashi Y,<br>Nakachi K. | RET/PTC<br>rearrangements<br>preferentially<br>occurred in<br>papillary thyroid<br>cancer among atomic<br>bomb survivors<br>exposed to high<br>radiation dose. | Cancer Res           | 68(17) | 7176-7182 | 2008 |
| Sentani K, Oue<br>N, Tashiro T,<br>Sakamoto N,<br>Nishisaka T,<br>Fukuhara T,<br>Taniyama K,<br>Matsuura H,<br>Arihiro K,<br>Ochiai A, Yasui<br>W.   | Immunohistochemical<br>staining of Reg IV<br>and claudin-18 is<br>useful in the<br>diagnosis of<br>gastrointestinal<br>signet ring cell<br>carcinoma.          | Am J Surg<br>Pathol  | 32(8)  | 1182-1189 | 2008 |