

<特集「デジタル病理学のあゆみ」>

バーチャルスライドシステムの開発

小 倉 隆*

浜松ホトニクス株式会社 システム営業推進部 営業推進G デジタルパソロジー

Whole Slide Imaging System Development

Takashi Ogura

*Digital Pathology Business Promotion Department System Division
HAMAMATSU PHOTONICS K.K.*

抄 録

バーチャルスライドシステムは、組織・細胞標本をデジタル化する事ができるため、デジタルパソロジーにとって非常に重要な役割を担う。また、バーチャルスライドシステムは、デジタル化のコアであるバーチャルスライドスキャナ部と画像観察時に使用されるビューアソフトウェア部で主に構成されている。ここでは、浜松ホトニクス株式会社製のスキャナであるNanoZoomerシリーズを対象にして、システムの開発経緯、システム内のコアとなる技術、必要なシステム構成等について、国内のテレパソロジー、デジタルパソロジー分野の変化と合わせて説明している。また、今後のバーチャルスライドシステムの方向性についても言及している。

キーワード：デジタルパソロジー、バーチャルスライドシステム、NanoZoomer.

Abstract

Whole-slide imaging (WSI) systems that enable digitization of physical glass slides using a slide scanner have been developed for a long time. These systems now play an important role in digital pathology. This journal highlights the essential components and technologies of the NanoZoomer series manufactured by Hamamatsu Photonics KK. It also refers to how WSI systems will change in the near future.

Key Words: Digital Pathology, Whole Slide Imaging System, NanoZoomer.

はじめに

近年、病理分野において、デジタル化技術を

元としたデジタルパソロジーという分野が急速に広がってきている。更に情報通信技術 (Information and Communication Technology;

令和元年6月26日受付 令和元年6月27日受理

*連絡先 小倉 隆 〒431-3196 浜松市東区常光町812番地

t-ogura@sys.hpk.co.jp

doi:10.32206/jkpum.128.08.551

ICT) や人工知能 (Artificial Intelligence; AI) といった最先端の技術も合流し、デジタル病理学は更なる発展を遂げてきている。この分野が発展するに至った大きな要因としては、病理標本を高速・高解像度にデジタルデータ化できるシステムであるバーチャルスライドシステム (ホールスライド (Whole Slide Imaging; WSI) システムとも呼ばれる) が開発され、病理分野に普及してきている事が大きな理由として挙げられる。このバーチャルスライドシステムは、デジタル化のコアであるスキャナ部と画像観察時に使用されるビューソフトウェア部で主に構成されている。また必要に応じて画像配信部が通信回線との組み合わせにより使用される。ここでは、バーチャルスライドシステムの開発経緯、コアとなる技術、必要なシステム構成等を、テレパソロジー、デジタル病理学の変遷と合わせて説明し、更に今後のバーチャルスライドシステムの方向性についても記載していく。

テレパソロジーの定義¹⁾

画像を中心とした病理情報を電子化し、種々の情報回線を通じて他地点に伝送し、空間的に離れた2地点、または多地点間で狭義には病理組織や細胞診の診断およびコンサルテーションを、広義には診断のみならず、教育、研修、学会活動など、病理の諸活動を行うこと。

デジタル病理学の定義²⁾

一般的には病理診断のみならず、教育等へのデジタ

ル病理画像の活用等も含め、より広い範囲の諸活動を行うこと。

開 発 背 景³⁾⁴⁾

浜松ホトニクス (以下、ホトニクス) のバーチャルスライドシステムは、NanoZoomer シリーズと呼ばれ、記載当時で約15年間の販売実績がある。この章ではなぜNanoZoomerが開発されたかを、NanoZoomerの歴史を元に振り返ってみる (表1)。

NanoZoomerの起源となる技術開発は1982年までさかのぼる。初めからNanoZoomerが開発されたわけではなく、当時、C1966 AVEC system (以下、C1966) と呼ばれる製品が開発された。このC1966は顕微鏡に計測用のテレビカメラを接続し、肉眼では観察が難しいコントラストの低い像や明るさが暗い像を画像処理にて可視化するシステムである。当時、顕微鏡とカメラに画像処理を加えたシステムは画期的であり、これらの技術は他のバイオイメージングシステムや半導体故障解析システムの技術としても応用された。

1987年からこれらの技術を元に、Cooled CCDの製造・販売が始まり、1966年には高速・読み出しを可能としたCCDカメラであるORCAの製造・販売を開始した。

このような流れの中で、1997年にイギリスのある企業から、病理標本を高速・高解像度にデジタル化出来ないかという要望があった。当初、

表1 NanoZoomer販売までの技術年表

年	主な出来事
1984	C1966 AVEC system によりビデオマイクロスコープビジネスに参入
1986	ハレーコメット観測プロジェクト (プラネット-A) に参画し、回転する衛星より高感度で観察する TDI 画像取得技術を確立
1987	ストリークカメラ読み出し用として Cooled CCD を製造、販売開始
1996	高速読み出しと高感度を同時に実現した ORCA カメラを販売開始
1997	イギリスの企業との協力により、テレパソロジービジネスに参入
2003	高速スライドスキャナ試作機完成
2005	バーチャルスライドスキャナ [NanoZoomer Digital Pathology (NDP)] 販売開始

移動物体を高速かつ高感度で撮像

TDI(Time Delay Integration) は、CCDの特殊な読み出し方式です。CCDは電荷読み出しのとき、1ライン単位で垂直転送を行います。この転送のタイミングとCCD面に入射している対象像が移動するタイミングを合わせれば、CCDの垂直段数だけ露光することができます。この方式をTDIと言い、移動物体を高速かつ高感度で撮像することが可能です。

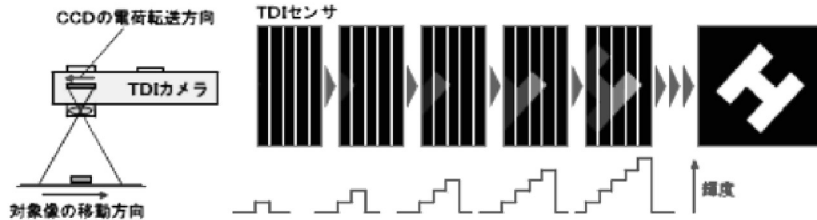


図1 TDIの原理
原理を視覚的に示す図

病理分野に参入するつもりではなかったが、将来、病理標本のデジタル化が広がる可能性を見込み、バーチャルスライドシステムの前進となる装置開発を本格的に着手する事とした。

開発当初、スキャンスピードは、標本1枚当たり約1時間という時間を要していた。このスピードは実際の現場では非現実的な時間であり、開発は難しい局面となっていた。そんな中、突破口を探すべく、ホトニクス内で技術を探索していた際に、1986年にハレー彗星の探査衛星に搭載されたカメラに移動積算（Time Delay Integration（以下、TDI））方式が採用されている事が分かった。このTDI方式というのは、CCDカメラの特殊な信号の読み出し方式であり、本来はトレードオフの関係にあたる感度、解像度、スピードの3つの性能を同時に上げるメリットを兼ね備えた撮影方式となっている（図1）。このTDI技術を応用する事で、スキャンの時間を10分の1、もしくは20分の1にまで短縮できる可能性があった。しかしTDI方式のカメラは、周辺の光学部や周辺機器との連動が極めて難しく、本来の性能を引き出せないデメリットがあったが、その後、数多くの基礎開発を積み重ね、2003年には試作機の開発を実現していた。

更に2年後の2005年にはバーチャルスライド

システムの第1号機にあたるNDP（NanoZoomer Digital Pathology）を製品化し、その販売を開始した。その後、NanoZoomerというシリーズ名に変更し、販売を継続していた。販売から数年後には、コンピューターの処理速度が飛躍的に向上した事もあり、スキャン時間が約1分40秒と倍近く高速化され、すでに販売されていたNanoZoomerに対してもアップグレードが可能となっていた。開発当時は1機種だったNanoZoomerは、これまでNanoZoomer-HT、NanoZoomer-RS、NanoZoomer2.0-HT、NanoZoomer2.0-RS、NanoZoomer-XRという機種がリリースされており、現在では、NanoZoomer-SQ、NanoZoomer S60、NanoZoomer S210、NanoZoomer S360の4機種のラインナップとなって販売されている。

バーチャルスライドスキャナの開発⁴⁾⁵⁾

バーチャルスライドスキャナは主に、顕微鏡で使用される対物レンズなどのレンズ等で構成される光学部、スライド搬送のローダー等で構成される駆動部、高解像度カメラ（例：CCDカメラ、CMOSカメラ）を基とした検出部で構成されている。その中でも、検出部が取り込みの際に用いているスキャン方式は重要であり、主に「タイリング方式」または「ラインセ

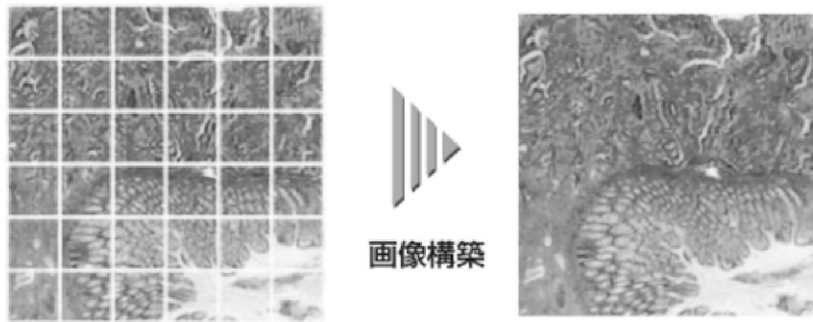


図2 タイリング方式
方式を視覚的に示す図

ンサ方式」の2種類に分けられる。

タイリング方式では、標本が乗っているステージが移動と停止を繰り返しながら、CCDカメラ等の検出器により2次元の単位画像を取得し、その後、それらの画像を貼り合わせてバーチャルスライドを作製していく(図2)。

一方で、ラインセンサ方式では、ラインセンサから得られた短冊様の単位画像を貼り合わせて、バーチャルスライドを作製する(図3)。標本より十分なデジタル信号を取得する必要があるため、サンプリングレートを上げる事ができないというデメリットがある。この問題を解決する一つの方式として挙げられるのがTDI方式。ラインセンサを用いる場合は、ラインセンサを数段に重ね、ステージの移動スピードと検出器の画像取得のタイミングを同期させる事で信号を積算しながら画像を取得していく。この場合、ラインセンサ方式と比べてスキンスピードや感度の向上があり、ラインセンサ方式のデメリットを解決している。

また、バーチャルスライドスキャナの中には、深さ方向を切り替えてスキャンを行い、多層の画像を取得する事ができるZ-stack機能を有しているものがある。Z-stackにより取得されたデータは、ビューアソフトウェア上で、あたかも顕微鏡におけるフォーカスを切り替えるような操作で観察する事ができる。このZ-stack機能は脳、神経、骨、歯など組織標本や細胞診標本と

いった厚みを有する標本の観察において非常に有効な機能であり、NanoZoomerシリーズにおいては初期モデルから実装している(図4)。

現在では、タイリング方式、ラインセンサ方式の双方とも、技術的な進歩を遂げており、撮影方式による性能差がほぼ無くなってきている。以前、この方式は、スキャン時間が長時間かかる、また画像の重ね合わせにおいて位置ズレが出やすいというデメリットが挙げられてきたが、現在ではCOMSカメラによる高速化及び高解像度化、またステージの移動スピードの高速化やその位置精度の向上、更には画像張り合わせの精度向上といった大幅に技術的な進歩を遂げており、これらのデメリットはすでに解決されている。実際、現ラインアップであるバーチャルスライドスキャナであるNanoZoomer Sシリーズでは、タイリング方式を採用しており、その性能は販売当時のNanoZoomerに実装されていたTDI方式のラインセンサと比べても、同等以上となっている。Sシリーズは、ハイエンドモデルのNanoZoomer S360、スタンダードモデルのS210、明視野と蛍光の両方が撮影可能なNanoZoomer S60、小型モデルのNanoZoomer-SQの4機種で構成されている。いずれの機種もそれぞれ違った環境での使用を想定しているため、それぞれ適した仕様となっている(表2)。バーチャルスライドシステム開発において、ラインナップも一つの重要な仕様と言える。

1段分の積算で信号増倍なし

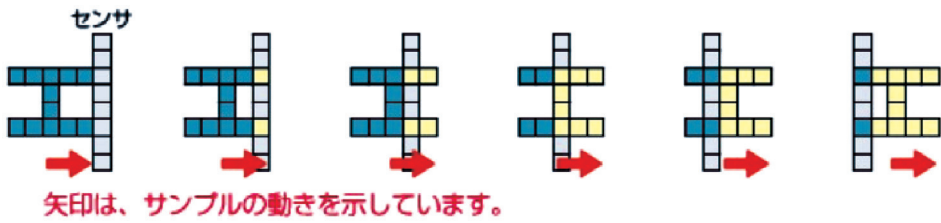


図3 ラインセンサ方式
方式を視覚的に示す図

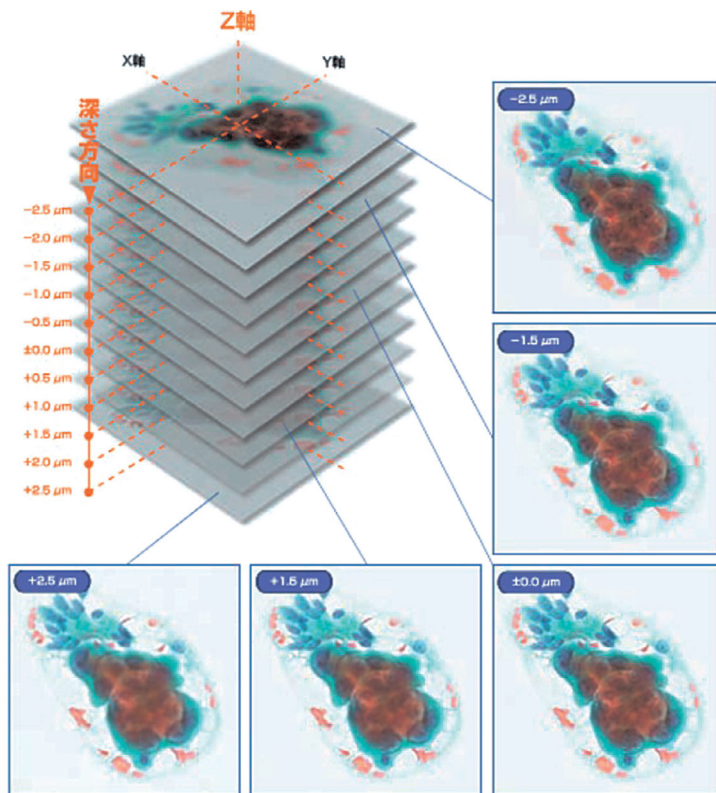






図4 Z-stack 機能

厚みを有する標本の観察において非常に有効な機能であるZ-stack機能のイメージを示した図。

表2 NanoZoomer ラインナップ

NanoZoomer ラインナップ				
				
製品名	NanoZoomer S360	NanoZoomer S210	NanoZoomer S60	NanoZoomer SQ
スライド枚数	360枚	210枚	60枚/30枚	1枚
主な運用先	大規模病院 臨床検査センター 研究	中規模病院 コンサルテーション	研究 (蛍光/倍サイズ) 教育	術中迅速 カンファレンス

出典 浜松ホトニクス(株)高速・高解像度バーチャルスライドスキャナ NanoZoomerシリーズカタログ

2019年6月（原稿作製時）の浜松ホトニクス株式会社製バーチャルスライドスキャナであるNanoZoomerシリーズのラインナップを示した表。

ビューアソフトウェアの開発⁴⁾⁵⁾

バーチャルスライド画像を閲覧するためのビューアソフトウェア（以下、画像ビューア）は、バーチャルスライド観察の際に極めて重要な役割を担う。その理由は、画像ビューアの性能や機能を、顕微鏡による標本観察の環境に置き換えた際、バーチャルスライドは組織標本、画像ビューアは顕微鏡の操作に該当するため、観察者の環境の大半を占めていると言えるためである。これまででは、スキャナ開発と同様、ビューアソフトウェアの開発にも力をいれてきた。この章では、画像ビューアの概要と開発におけるポイントについて記載する。

画像ビューアとは、バーチャルスライド画像を観察するために使用するビューアソフトウェアの事である。この画像ビューアの機能には、大きく2つに分けられる。1つ目は通常の光学顕微鏡が持つ機能であり、2つ目は標本のデジタル化技術とコンピューター処理により可能となった画像ビューアでしかできない機能である。1つ目は、顕微鏡の操作でいう、対物レンズの選択とステージの移動といった観察時の操作は、画像ビューアの場合は、マウスホイールや倍率キーによる倍率の変更や、マウスによるドラッ

グ操作に該当する。一方で、顕微鏡とは異なった機能としては、バーチャルスライドの中に、矢印、図形などの描画やコメントを挿入する機能や、複数のバーチャルスライドを同一画面に表示し、同期する機能などが挙げられる。バーチャルスライド観察においては、双方が組み合わさっている事により、顕微鏡以上の観察を可能にする。

ホトニクスでは、画像ビューアを様々な環境で使用してもらうため、使用環境をWindows/macOSの両方に設定している。今後も様々な環境下でユーザーがストレスを感じることなく観察をするために、現在でもバーチャルスライドの高速表示かつ直感的な操作について追及し、日々、改良を実施している。

バーチャルスライドシステムに含まれる重要な仕様⁶⁾⁹⁾

テレパソロジー、またデジタルパソロジーの状況が変化する中で、ユーザー（例；病理医など）がバーチャルスライドシステムに求める要望は常に変化してきた。この章では画像配信部を中心としたバーチャルスライドシステムに求められる仕様について、デジタルパソロジーの歴史を踏まえ記載する。

国内のテレパソロジーは、1970年にテレパソロジーの実験が国内で初めて実施されてから、2000年に保険診療が認められるまでに、約30年の時間が経過している。1970年当時に用いられていたシステムは、顕微鏡にデジタルカメラを接続し、リアルタイムに顕微鏡の組織高倍画像を取得、圧縮の上、アナログ回線、またはデジタル電話回線（ISDN）を用いて伝送していた。この時、病理分野にはバーチャルスライドシステムはまだ普及していなかった。2000年から数年の間に、複数の企業がバーチャルスライドシステムの販売を開始したが、この時には研究用画像データの取得を目的とした組織標本のデジタル化や、病理学実習や解剖学実習といった医学生への教育を目的として導入されており、テレパソロジー目的で使用されている例は多く無かった。

臨床現場で使用されるきっかけは、2007年に厚生労働省が実施した「がん診療連携拠点病院遠隔画像診断支援事業」により多くの病院にバーチャルスライドシステムが導入されたためであった。この事業では、バーチャルスライドシステムを導入し、迅速かつ効率的な病理診断支援を実施するための体制整備を行う事を目的とした事業であり、システム導入を希望するがん診療連携拠点病院に対して、補助基準額1,680万円の内、1/2の補助金が当てられた。この時、バーチャルスライドシステムには、バーチャルスライドスキャナ本体だけでなく、ネットワーク上にバーチャルスライドを配信するための画像配信部にあたるサーバ（以下、画像サーバ）も求められていた。

バーチャルスライドは非常に高精細な画像ファイルであるため、汎用的な画像ファイルと比べ、画像容量が大きい。そのため、ネットワーク上でバーチャルスライドを送受信する場合、ネットワークに十分な帯域があったとしても転送時間がかかり、ユーザーにとっては利便性に欠ける原因となる。このようなデメリットを避けるために、専用の画像配信ソフトウェアについても開発を実施している。このソフトウェアにはデータベースが含まれており、デー

タの登録、編集、削除等を含めた大量のバーチャルスライドの管理が可能となっている。更に、ソフトウェア内には専用の画像ビューア（Webビューア）が組み込まれている。このWebビューアは、病院内で病理部門システムと画像配信用ソフトウェアが連携された上で、電子カルテ用の端末からバーチャルスライドを閲覧する場合によく用いられている。各端末にインストールせず、ブラウザソフト上で使用できるため病院内のセキュリティポリシーの観点から好まれて使用されている傾向となっている。画像サーバの役割としては、画像配信用ソフトウェアを安定して動作させるために十分な検証を重ね、最適化されたハードウェアとなっている。その種類も使用目的によってデスクトップ型、ラックマウン型、仮想サーバ型など多岐にわたり、運用モデルに合わせて使用されている。これら画像配信部についても、短い期間で変化する端末やネットワークの環境に合わせて、日々、開発や改良を行っている。

バーチャルスライドシステムの これからの可能性¹⁰⁾

年々、国内外を問わず、臨床現場においてバーチャルスライドシステムが導入され、実際の病理業務に組み込まれて使用されている。現状を見てみると、使用環境の変化やユーザーの要望の変化から求められる2つの方向性を予想する事ができる。1つ目は、バーチャルスライドシステム自体が進化する方向性である。もう一方では、バーチャルスライドの取扱いに対する環境が変わってくる方向性である。ここでいうシステムの進化とは、画質の向上、スライド充填枚数の増加、スキャンスピードの高速化などバーチャルスライドシステムのハードウェアに由来するものに限らず、免疫染色標本解析システム、または病理診断業務管理システムといった病理業務の正確さや効率化を図る事を目的としたソフトウェアが実装されて使用される事を指す。実際には、運用コストに直結するバーチャルスライドのファイル容量の低減化も多くのユーザーからの要望に含まれている傾向があ

る。

もう一方は、標準化であり、具体的にはバーチャルスライドのDICOM化 (DICOM-WSI) を指している。DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) とは放射線機器 (CT, MRI また CR) により出力される医用画像フォーマット及び、医用画像機器間の通信プロトコルの標準規格の事を指す。近年、このDICOM規格に、臓器マクロ画像と顕微鏡ミクロ画像、更にはWSI (バーチャルスライドと同義) に関する規格についても制定された。規格には従来から含まれている画像形式、患者情報、臓器情報以外に、ICCプロファイルという機器から出力された画像ファイルの色空間に関するデータも含まれている。バーチャルスライドシステムを提供するメーカー間では、バーチャルスライドのファイル形式や画像ビューアが異なっており、標準化がされていない。その結果、システム間の色味が補正できない上に、データそのものについても見読性が担保されていない状況となっている。

今後、バーチャルスライドの使用は医療機関内だけの使用に限らず、本格的に複数の医療機関が連携した状況においても使用されていくため、異なるメーカーのシステムを持つ施設間においても、バーチャルスライドの色補正が求められていくと考えられる。また近い将来、データを展開できるような体制が整えられる方向になると考えられる。

データの「見読性」

「見読性」とは、厚生労働省が定めた「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」の7章「電子保存の要求事項について」の中の「電子保存の三原則」

の一つであり、電子媒体に保存されたデータを、いかなる場合においても見読可能な状態である。電子保存の三原則」では、医療情報システムのデータに対して「真正性」、「見読性」、「保存性」の3つが確保されている必要があると明記されている。

もし、見読性が担保されていない場合、バーチャルスライドシステムメーカーがシステム供給を止めてしまった場合など、将来的にバーチャルスライドが開けなくなってしまうなどのリスクがはらんでいる。

おわりに

病理学を取り巻くシステム関連の発展も日進月歩である。特に最近では、Next Generation Sequencing (NGS) の遺伝子解析に基づいたゲノム病理診断の急速な普及や、病理診断支援を目的とした人工知能 (Artificial Intelligence; AI) を利用した診断アルゴリズムの開発・研究が急速に進んできており、実用段階に近づいてきている。このような発展に合わせて、標本の形態的な情報を包括的に保存できるバーチャルスライド自体の重要性が増している。

更に求められるバーチャルスライドシステムの仕様も変化し続けている。バーチャルスライドシステムを開発するメーカーとして、今後も標準化等への活動に率先して取り組み、最先端な上、より便利なシステムを開発し、提供し続けていきたい。

著者は、プロフィールのとおり本企業に所属する被雇用者であり、今回特集の内容に合わせてバーチャルスライドシステムの開発を説明するにあたって、本社製品を用いて説明しています。

文 献

- 1) 日本病理学会. 日本テレパソロジー研究会 テレパソロジー運用ガイドライン.
<http://pathology.or.jp/news/iryuu-gyoumu/practice-autopsyandtech-telepathguidline-20051125.html>
- 2) 日本病理学会. デジタル病理画像を用いた病理診

断のための手引き (初版案).

<http://pathology.or.jp/news/whats/boshu-161011.html>

- 3) デジタルパソロジー入門. 篠原出版新社, 2017年 第1刷.
- 4) 湯村和子. 臨床のための腎病理. 日本医事新社.

- 第4章 機器の進歩と活用, 204-210.
- 5) 病理診断のためのデジタルパソロジーシステム技術基準, 第3版.
- 6) 遠隔病理診断 (テレパソロジー) の現状と展望. 米子雑誌. J Yonago Med Ass, 52: 208-219, 2001.
- 7) 日本病理学会 ご案内, 厚生労働省「がん拠点病院にバーチャルスライド導入」に関するお知らせ. <http://pathology.or.jp/news/rijichou/virtualslide-mhlw-20061227.html>
- 8) 一般社団法人 日本病理学会. 日本デジタルパソロジー研究会. デジタルパソロジー技術基準検討会, 2019年3月29日.
- 9) JAHIS病理・臨床細胞DICOM画像データ規約 Ver.3.0. <https://www.jahis.jp/standard/detail/id=630>
- 10) JAHIS病理・臨床細胞DICOM画像データ規約 Ver.3.0. <https://www.jahis.jp/standard/detail/id=630>

著者プロフィール



小倉 隆 Takashi Ogura

所属・職：浜松ホトニクス株式会社 システム営業推進部 営業推進G デジタルパソロジー
製品スペシャリスト

略 歴：2005年3月 東京理科大学 理工学研究科 工業化学専攻 卒業

2006年4月 浜松ホトニクス株式会社 入社

システム事業部 特機営業部 バイオアプリケーション担当

2007年4月 システム事業部 光計測営業部 バイオ・メディカルG

2008年4月 システム事業部 システム営業部 営業企画グループ

2014年10月 システム事業部 営業推進部 推進1グループ

2018年4月-現職

専門分野：デジタルパソロジー, デジタルパソロジーシステム

主な業績：1. デジタルパソロジー入門. 4.4 WSI画像の観察 篠原出版新社, 77-82, 2017年第1刷

2. 日本デジタルパソロジー研究会 役員

3. 第18回 日本デジタルパソロジー研究会総会 世話人総会長

