

1. バーチャルスライドとは

バーチャルスライドよりは、バーチャル顕微鏡というほうがなじみのある表現かもしれません。病理診断の分野ではホールスライドイメージング (whole slide imaging: WSI) とよばれ、今後の発展が期待されている技術です¹⁾。今回はこの WSI の病理診断への応用について紹介します。

スライドガラス上の標本の拡大像を接眼レンズから観察するという従来の顕微鏡観察とは異なり、WSI ではスキャナーのようにしてスライド上の標本全体を高倍率で入力します。これによって巨大なデジタル画像が得られますが、これを端末上で倍率や位置を変更しながら観察します。ちょうど Google Map と同じように、低倍率で広範囲を表示した状態から、注目した位置を拡大して詳細を確認する、といったことができるものです。

すでに国内外のメーカーから製品が販売され、各種の応用が進められています。応用例としては、

- ・データの共有、症例データベース
- ・教育、カンファレンス
- ・スライド作成プロセスなどの精度管理
- ・遠隔病理診断、セカンドオピニオン
- ・医学研究
- ・一次診断

などが考えられています。これらのうち、データ共有、教育、精度管理などについては比較的導入が容易で、米国等ではすでに利用が進んでいます。一方、一次診断への利用に関しては、画質や操作性などの点で課題が残されています。現在、さまざまな臨床研究が進められており、顕微鏡と WSI を用いた場合で診断結果に差があるか否か、といったデータが蓄積されつつあります。

2. バーチャルスライドの技術

WSI スキャナーにおける画像入力方法は、大きく 2 種類の方法に分けられます。ひとつは、ステージなどによりスライドを移動させ、通常の対物レンズを用いてカメラにより二次元の画像を撮影し、張り合わせる方法です (図 1 (a))。例えばスライド上

の標本の大きさを 25 mm×25 mm 程度とすると、倍率 20× の場合で 1600~2000 枚と多数枚の撮影を行う必要があるため、入力に長時間を要します。他方は、スキャナーのように、一次元センサーなどを用いてスライド上を走査することで画像を入力する方法です (図 1 (b))。また、DMetrix 社が開発した方式では、二次元的に配列した直径 2 mm ほどのレンズアレイ (図 2) を用いて、赤、緑、青の LED 照明により順次走査して画像を入力します²⁾。レンズは 3 枚の非球面レンズで構成されており、NA=0.65 を実現しています。また、この目的に合わせて開発された CMOS センサーを用いています。このシステムでは 1 枚のスライドを 1 分以内で入力することが可能です。スキャンの高速化は WSI システムの第一の課題です。

また、そのほかにも、以下のような技術的な課題が挙げられます。スライド上の標本は完全に平坦ではなく、また標本自体の厚みもあるため、領域ごとにフォーカスを調整しなければなりません。このために、プリスキャンといって、フォーカス位置を決めるために事前の走査を行い、標本上の各位置でのフォーカス位置を決めてから実際の画像入力を行います。このとき、標本にしわや折り目がある場合などにも、それを検知して最適なフォーカス位置を決める必要があります。

さらに、複数のフォーカス位置での画像を取り込

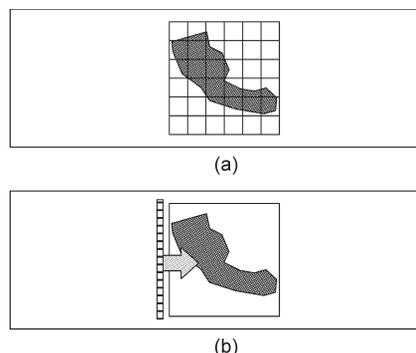


図 1 WSI の画像入力方式。(a) 二次元画像の貼り合わせによる方法、(b) ラインスキャンによる方法。

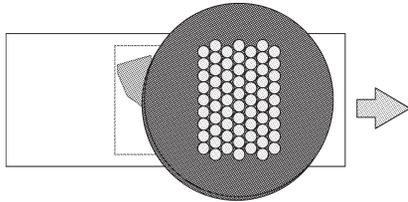


図2 二次元レンズアレイを用いたスキャナー。

んでおき、デジタル画像上でフォーカス調整を行えるようにする技術(z-stackなどとよばれる)もありますが、画像のデータ容量がさらに膨大となります。

WSIでは、非常に容量の大きな画像を扱う必要があります。例えば60,000×60,000画素で各画素24ビットとすると、一枚の画像は10GB以上になります。これを通常の顕微鏡と同じような操作性で扱うには、画像圧縮技術の適用が必須です。さらに、各倍率の画像を予めタイル状に分割して作成しておき階層的に保存することで、応答性を高める工夫をしています。円滑な参照のための高い応答性を保ちつつ、画像圧縮によって生じる劣化が病理医による診断を阻害することがないようにすることが重要です。色の管理も課題のひとつです。同じ標本をスキャンしてもシステムごとに画像の色が異なるという問題や、一枚の画像でも領域ごとに色が変わり、その境界が見える場合もあります。染色や蛍光などの色を適切にディスプレイ上に表示することも必要です。上述のような光学技術、画像技術に関する課題以外にも、多数枚のスライドのオートローディングや、病情報システムとの接続などの課題がありますが、近年着実に検討が進みつつあります。

また、優れた画質を達成するには、標本を薄切する際の精度や安定な染色処理なども重要です。医療機関は、WSIの機器だけでなく、標本作成プロセスなども含む品質管理を行うことが望まれます。

3. バーチャルスライドの今後

WSIに対する期待としては、教育や遠隔病理診断などの個別の応用もありますが、それ以上に、病

理診断のワークフローをモノ(標本や紙)からデータ(画像)を基本とした形に置き換えていくことが大きいといえます。デジタル病理学(digital pathology)という表現が使われています。医療ではこの20年ほどの間に、放射線画像がフィルムからデジタルに置き換わりましたが、病理分野も同様の変革が行われるでしょう。病理医が診断時に参照する患者情報や診断結果を記録するレポートなどをすべてデジタル情報として扱い、デジタルの画像を基に診断する新たなワークフローに移行することで、作業の正確性向上、効率化、迅速化だけでなく、標本の採り違いなどの医療ミスの防止にも役立つと考えられています。また、画像解析技術や類似症例の検索・参照機能などを駆使して、定量的な情報に基づく診断など、診断の質の向上にも繋がると期待されます。患者にとっては診断結果を早く知ることができ、治療を始められることは大きなメリットです。ただしそのためには、手術などにより切り出した組織を化学処理して標本を作製するまでのプロセスのオートメーション化や、組織ブロック・スライド・データ間のリンク付け(現在バーコード等が用いられている)などを含めて、業務の流れ全体に対して最適なシステムを構築する必要があります。放射線画像のデジタル化の際にそうであったように、WSIなどの画像機器に携わる技術者も、業務フロー全体の再構築の方向性を踏まえて研究・開発を行っていく必要があります。

(東京工業大学 山口雅浩)

文 献

- 1) R. S. Weinstein, A. R. Graham, L. C. Richter, G. P. Barker, E. A. Krupinski, A. M. Lopez, K. A. Erps, A. K. Bhattacharyya, Y. Yagi and J. R. Gilbertson: "Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future," *Hum. Pathol.*, **40** (2009) 1057-1069.
- 2) A. Olszak and M. Descour: "Microscopy in multiples," *OE Mag.*, **5** (2005) 16-18.