

デジタル病理画像を用いた 病理診断のための手引き

(第二版)



The Japanese Society of Pathology

一般社団法人 日本病理学会

協力 一般社団法人 日本デジタルパソロジー研究会

公益社団法人 日本臨床細胞学会

はじめに

デジタル技術や情報通信技術が病理診断領域に展開されて久しい。特に Whole Slide Imaging (WSI)による診断の可否に関して国内外から多くの報告がなされ、医療機器化された WSI スキャナーも市場に投入されている。平成 30 (2018) 年には、デジタル病理画像を用いた診断に関しても顕微鏡での観察と同様、保険での算定が可能となった。算定要件としては、“デジタル病理画像の観察および送受信を行うにつき十分な装置・機器”を用いた上で観察・診断を行うこととされ、その際に、関係学会による指針を参考とすることが挙げられている。関係学会の指針とは、日本病理学会「デジタルパソロジー ガイドライン」(以下、“ガイドライン”) および日本デジタルパソロジー研究会「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」(以下、“技術基準”) でありいずれも平成 30 (2018) 年に公開された。それに先んじること平成 28 (2016) 年には日本病理学会から「デジタル病理画像を用いた病理診断のための手引き」(以下、“手引き”) も発行されており、デジタルパソロジーの運用に関しての注意点が詳細に記載されているが、その後の技術進歩や新たな知見等の報告、またデジタルパソロジーの実臨床での運用という観点から、内容の見直しが必要となっている。一方、米国ではこの間に CAP (The College of American Pathologists) がガイドラインの改定を行っている。こうした時代変遷を背景に、前述の“手引き”、“ガイドライン”、“技術基準”を統合し、新手引き (第二版)、新技术基準 (第 4 版) を策定することとした。

策定には、日本病理学会 AI デジパソ医療情報委員会 (現デジタルパソロジー・医療情報委員会) が主体となり、日本デジタルパソロジー研究会、日本臨床細胞学会と策定合同委員会を結成し進めた。本新手引きを新技术基準とともに活用していただければ幸いである。

2024 年 5 月

一般社団法人 日本病理学会

理事長：小田 義直

デジタルパソロジー・医療情報委員会

委員長：吉澤 明彦，副委員長：伊藤智雄

委員：阿部浩幸 岩谷舞 大城真理子 齋藤勝彦 佐々木毅 藤井丈士 安岡弘直

合同委員会

一般社団法人 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

福岡順也 田畑和宏 津山直子 森一郎 東福寺幾夫 近藤恵美

公益社団法人 日本臨床細胞学会 デジタルサイトロジー・AI 検討ワーキンググループ

前田一郎 塚本徹哉 石井脩平

オブザーバー

ガイドライン作成：中山健夫 (京都大学)

医療情報学：黒田知宏 山本豪志朗 (京都大学)

目次

1. 総論.....	1
1. 背景.....	1
2. 目的.....	2
3. 本手引きの使用上の注意.....	3
4. DP の歴史的背景と手引きの基本方針、および作成の手順.....	3
5. 対象とする範囲.....	4
6. 対象外の範囲.....	4
7. 文献について.....	4
8. 用語（略語）の解説.....	5
2. 各論（具体的な指針）.....	10
指針 1. デジタル病理診断に用いる DP システムについて.....	10
指針 2. DP システム導入時のバリデーション試験の必要性.....	13
指針 3. DP システムでの判定困難例に対する対処.....	20
指針 4. DP システムで用いたデジタル病理画像の保存.....	23
指針 5. DP システムと LIS 連携の必要性.....	26
指針 6. DP システムを用いた遠隔病理診断の留意点.....	28
参考指針. DP システムを用いた細胞診判定.....	32
3. 今後の展望.....	35

1. 総論

1. 背景

デジタルパソロジー(DP)は、一般的に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も含め、より広い範囲を網羅する用語として用いられてきた。その主たる技術はガラススライド標本全体をデジタル化したホールスライドイメージング(Whole Slide Imaging:以下 WSI)であり、WSI スキャナー (あるいはバーチャルスライドスキャナー) という特殊な機器で作製される、モニター上で拡大・縮小が可能なデジタル病理画像である。実臨床における病理診断の可能性が文献でも多く報告され^{1,2-9}、病理学会はそれらの知見をまとめ、平成 28 (2016) 年、実運用時の留意事項などを「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)」¹⁰にまとめ、公開した。平成 29 (2017) 年、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は病理診断における一次診断用の DP システムを初めて薬事承認し¹¹、その後、複数の DP システムがクラス II 医療機器として承認された^{1,12}。こうした DP システムの熟成を背景に^{13,14}、平成 30 (2018) 年診療報酬改定ではガラススライド標本に替わって、デジタル病理画像による病理診断でも、病理診断料の算定が可能となった。デジタル病理画像による病理診断の運用には、「関係学会からの指針」の参照が求められ、主として病理診断の際の DP システム活用に関しては「デジタルパソロジーガイドライン (日本病理学会)」¹⁵を、DP システムの性能や技術面に関する詳細に関しては「病理診断デジタルパソロジー技術基準 第 3 版 (日本デジタルパソロジー研究会と日本病理学会共同)」¹⁶を策定し、平成 30 (2018) 年に公開した。ただし、実臨床での活用という観点からは、初期投資のコストが高額であることや、技術的な問題、さらに診療報酬上デジタル化のための加算等*が認められていないことなどから、実臨床に DP システムを導入している施設は、現在でも極めて限られている¹⁷⁻¹⁹。

一方、米国では令和 2 (2020) 年初頭の COVID-19 パンデミックの影響で、DP システムの重要性が再認識された^{20,21}。FDA が機器申請手続きを臨時で緩和したことに加え²²、医療費の支払い管理を担当する米国保険医療プログラム (Center for Medicare and Medicaid Service: CMS) も病理医の自宅での診断を一時的に認めるなど柔軟な対応がなされたことで²³、薬事未承認の DP システムが臨床現場で使用できるようになった。その後、FDA は規制の柔軟性を恒久化する (つまり市販前届出を必要としない) ことを提案しており、CAP は「COVID-19 遠隔サインアウトガイダンス」を発表し²²、病理

医が一次診断のために“適切に検証されている限り、FDA 承認されていないシステムを使用してもよい”とした。ただし、これらの規制緩和は企業の商業面のみに関するものであり、医療現場における実際の診断安全性には適用されていない点が重要である。実際、FDA は DP システムの医療用電気機器としての安全性を確認しつつも、WSI の画質が診断に十分かどうかは病理医の判断に委ねる姿勢を示しており、不十分な場合は顕微鏡を用いることを推奨している。日本では、DP システムを活用して、特定の条件下**であれば、ICT を活用した自宅等、当該医療機関以外での病理診断でも病理診断料および病理診断管理加算の算定が認められているが、パンデミック下において、日本病理学会は、緊急時対応として米国同様の規制緩和等を厚生労働省に申し入れたが、実際に対応されることはなかった。

*放射線画像診断に関しては、放射線映像フィルムからデジタル画像への移行過渡期に、診療報酬上で「デジタル映像化処理加算」という加算が請求可能であった。

**特定の条件：病理診断管理加算の算定要員として届け出た常勤病理医以外の常勤病理医に関しては、当該医療機関内で週3日、24時間以上の勤務の実態があれば、残りの勤務は、当該医療機関内での病理診断に限り、ICT を活用して自宅等で病理診断ができるというもの。この際の病理診断では、ICT 活用に限ることとクラスIIの薬事承認された DP システムの活用が求められる。

DP には様々な利点がある。その最大の利点は前述した遠隔地からの病理診断が可能となる点であろう^{24,25}。これは術中迅速病理診断のみならず、一次診断にも適応されるが、個人情報（とりわけ要配慮個人情報）を扱う点で導入、運用には多くの注意が必要である。すなわち、病理部門システム（laboratory information system: LIS）と連携した WSI 専用の画像管理システム（image management system: IMS）の整備、さらには病院情報システム（hospital information system: HIS）や画像保存通信システム（picture archiving and communication system: PACS）などを含むストレージシステムとのセキュアな連携などである。最近ではデジタル画像解析技術を活用した病理診断補助に関する人工知能（artificial intelligence: AI）ベースの手法も含め、DP の範囲は拡大してきており²⁶⁻³¹、さらなる DP の適切な管理が求められている。

2. 目的

本手引きは、DP システムを活用したデジタル病理診断を適切に実行するための指針を示すことを目的としている。デジタル病理診断を導入している、あるいは導入を検討

している施設は、本手引きを通して、DP システムの正確さと信頼性を担保し、さらには利用時の注意点等を熟知しておく必要がある。

3. 本手引きの使用上の注意

本手引きは、DP システムを活用したデジタル病理診断を導入、運用するための指針である。実際の DP システムの導入にあたっては、各施設における診療の具体的な状況や患者への影響を鑑み、病理医が適切に判断する必要がある。DP システムを用いた病理診断の責任もスライドガラス標本による病理診断と同様、病理診断を行った病理医が負うことは論を俟たないが、保険医療機関間の連携による病理診断等の病理診断支援では、臨床担当医の正確な臨床情報の提供（別紙様式 44***）も正しい病理診断のためには必須である。

***別紙様式 44 とは、保険医療機関間の連携による病理診断の際に、委託元医療機関からの提出が義務づけられている患者情報の提供の様式である。

4. DP の歴史的背景と手引きの基本方針、および作成の手順

「デジタルパソロジーガイドライン 初版（2018 年日本病理学会刊行）」¹⁵ 当時は、DP の臨床での実装に関するエビデンスは十分ではなく、また普及を妨げる要因の一つに、安全性・信頼性を示すエビデンスが限定的であることが問題であった。しかし、その後のメタアナリシスにより、WSI によるルーチン病理診断における DP の性能が顕微鏡診断と同等であることが示され、現在では欧米を中心に病理診断現場への実装が急速に進んでいる。また 2022 年には、CAP ガイドラインの改訂が行われた¹³。

本手引きでは「デジタルパソロジーガイドライン 初版」¹⁵ のような項目ごとにクリニカルクエスチョンを設定する書式ではなく、DP システムを使用したデジタル病理診断に際しての具体的な検証手続きに主眼を置いて原案を作成した。

本手引きの刊行にあたり、日本病理学会デジタルパソロジー・医療情報委員会(以下、DP 委員会)は、日本デジタルパソロジー研究会および日本臨床細胞学会にそれぞれが担当する箇所の原案策定を依頼した。それら原稿をもとに、診療用ガイドラインあるいは医療情報など関連分野の専門家からアドバイスをいただき、以下に示す 7 項目につきまとめ、さらに、日本病理学会 DP 委員会で内容確認と加筆、修正を行い、「手引き案」を策定した。その後、「手引き案」を公開してパブリックコメントを求め、適宜修正等を行ったのち、日本病理学会理事会に諮り承認を得て刊行に至っている。

5. 対象とする範囲

本手引きでは、DP システムを使用したデジタル病理診断の方法に焦点を当てた。これには、WSI 及び関連する DP システム、検体の種別（HE 染色、特殊染色、免疫染色、凍結切片）、遠隔診断（コンサルテーションを含む）、そして関連する制度と法規制の遵守に関する内容が含まれる。

6. 対象外の範囲

本手引きは、実臨床における顕微鏡を用いた従来の診断方法とデジタル病理診断の実施を比較する観点からまとめた。したがって、純粋な研究利用目的や、人工知能 (artificial intelligence: AI) ・画像解析アルゴリズムを活用した病理診断補助は取り扱っていない。また細胞診については、現在、日本臨床細胞学会で独立したガイドラインの策定が進められており、本手引きでは対象外とした。

また、これまで遠隔地の病理診断に「遠隔操作型顕微鏡」といった「顕微鏡」（薬事上は「雑品」に分類される）が利用されてきた。近年では「デジタル画像表示光学顕微鏡」という医療機器（クラス I）も発売され、いずれも DP システムに含まれるものであるが、本手引きは、WSI に主眼を用いた病理診断の利用方法の指針であり、本第二版では当該機器については指針対象外とし、次回改定版以降で対応することとした。

7. 文献について

文献検索には PubMed 及び Google Scholar を使用し、「digital pathology」を主たる検索キーワードとして、2018 年から 2023 年までの間に公開された関連論文のうち、DP システムの臨床利用に関わる主要国の臨床診療ガイドライン****、通達、公式声明を含む原著論文や総説から選定した。さらに診療におけるデジタル病理診断の手法、顕微鏡診断との一致性、及び実際の運用上の注意点に関する情報に関して関連するキーワードを and で追加検索することで網羅的に文献を収取した。その後、これら文献のタイトルとアブストラクトのスクリーニングを行い、関連性の高い文献を選定した。関連論文の参考文献リスト及び日本の現状に適合する内容を持つ重要と思われる個別の研究論文は、2018 年以前の論文も引用した。

**** 診療ガイドラインとして、米国 [Digital Pathology Association (DPA)³²、College of American Pathologists (CAP)^{13,33}]、英国王立病理学会 [UK Royal College of Pathology (RCPath)]³⁴、カナダ

病理学会 (Canadian Association of Pathologists) ³⁵、欧州 [European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP)] ³⁶、オーストラリア王立病理学会 [Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)] ³⁷、ドイツ連邦病理学会 [Federal Association of German Pathologist (FAGP)] ³⁸、スイス [Swiss Digital Pathology Consortium (SDiPath)] ³⁹、韓国病理学会 [Korean Society of Pathologist (KSP)] ⁴⁰ から発表されている最新版のガイドラインを参照した。

8. 用語 (略語) の解説

- * EHR (Electronic Health Record) : 電子カルテシステム、本邦では病院情報システム (hospital information system: HIS) と言われることが多い
- * HPKI(Healthcare Public Key Infrastructure) : PKI とは公開鍵基盤と略される。免許証のような個人身分証明書を第三者である認証局が認証して、インターネット上で使用する際の個人を特定するための証明書として使用するもの。証明書は送信側、受信側がそれぞれ有し、双方が持つ「鍵」がなければ情報を開くことができないとする仕組み。ヘルスケアなど高いセキュリティが要求される分野での活用が進んでいる。
- * VPN (Virtual Private Network) : インターネット回線を使用して情報を送受信する際、送信時にデータを暗号化し、受信側はそれを複合化してデータを受け取ることができる回線。このことにより第三者がインターネット上で盗見しようとしても暗号化データは判読できず、あたかも 1 対 1 の専用回線につながっているかのようなセキュリティの高い回線。ただし近年、VPN ルーターのセキュリティバッチの不備からウイルスが侵入し、病院機能が停止する案件が多発しており、セキュリティとして完全とはいえない。
- * WSI (Whole Slide Imaging) : スライドガラス標本全体、またはその一部を高精細にデジタル画像化したもの。Virtual Slide (バーチャルスライド)とも呼ばれる。ディスプレイ上で観察部位や倍率を自由に変えて観察が可能。またデジタルデータのため、保存、検索、転送、解析など様々な可能性を持つ。医療機器製品と非医療機器製品があり、詳細は**指針 1**に記載。
- * WSI ビュワー : WSI を閲覧、計測、アノテーションなどが行えるソフトウェア。WSI スキャナーメーカーは独自のファイル形式で WSI を取り込むため、他社の WSI を必ずしも閲覧できるとはかぎらない。近年は無料でマルチベンダー対応のビューワーの提供もある。
- * デジタルパソロジーシステム(Digital pathology system) : デジタル病理画像 (基本的には WSI) を利用して病理報告を行う仕組み。下記に示す、LIS や IMS を含み、診断に資するシステム全体を指す。本手引きで扱うワークステーションとは、その中で用いるクライアント端末を指す。

- * 病理部門システム (Laboratory Information System : LIS) : 病院などの医療機関で、検査業務全般を扱う情報システムの総称。検査の受付から報告、データ管理などの検査フローをサポートする。病理検査に関しても、HIS からオーダーされた病理検査依頼を受け、病理診断報告書の作成、HIS への病理診断の転送など病理検査をサポートするシステムであり、データはこのシステムにより一元管理されている。病理診断に特化したシステムを AP-LIS (Anatomic Pathology Laboratory Information System) や APIS (Anatomic Pathology Information System) ということもあるが、本手引きでは LIS と記す。
- * IMS(Image Management System) : 画像管理システムのことで、病理診断領域においては WSI の閲覧、管理、検索などを行うことができる。
- * PACS(Picture archiving and communication system) : 医療用画像管理システムのこと。一般撮影、CT、MRI などの各種モダリティを一元的に保管、閲覧、管理することを目的とする。放射線科以外で撮影されたデータもスキャンされて DICOM という共通規格のデータ形式に変換して一元管理することができる。
- * デジタル病理診断 : 医科診療報酬第 13 部病理診断には、デジタル病理画像を用いた病理診断にも病理診断料の算定が可能な旨記載がある。ここでいうデジタル病理画像とは WSI を示し、WSI を用いた病理診断を本手引きでは、デジタル病理診断とする。
- * 従来法 : 本手引きでは、デジタル病理診断に対して、ガラススライド標本を光学顕微鏡を用いて病理診断を行うことを指す。
- * DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) : 医用画像の標準規格。デジタル病理画像、特に WSI は規格が統一されていないため、あるメーカーの WSI スキャナーで撮影した WSI を別のメーカーの WSI ビュワーで閲覧することが原則できない。こうした背景からその統一規格として、WSI に関する規格が制定され、その普及を促進すべく保健医療福祉情報システム工業会から「病理・臨床細胞 DICOM 画像データ規約」が作成されている。ただ、病理 IMS は未だ非 DICOM 画像、即ち各メーカー独自の画像管理システムであることが多く、今後の課題である。
- * 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (通称 : 薬機法) : 医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、再生医療等製品の品質と有効性及び安全性を確保するために、製造、表示、販売、流通、広告などについて細かく定めた法律。本手引きで用いる“薬事”とは、本法律のことを示す。

参考文献

1. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized

- Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol*. 2018;42(1):39-52.
2. Azam AS, Miligy IM, Kimani PK, et al. Diagnostic concordance and discordance in digital pathology: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2021;74(7):448-455.
 3. Tabata K, Mori I, Sasaki T, et al. Whole - slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole - slide imaging - based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. *Pathol Int*. 2017;67(11):547-554.
 4. Babawale M, Gunavardhan A, Walker J, et al. Verification and validation of digital pathology (whole slide imaging) for primary histopathological diagnosis: all Wales experience. *J Pathol Inform*. 2021;12(1):4.
 5. Williams BJ, DaCosta P, Goacher E, Treanor D. A Systematic Analysis of Discordant Diagnoses in Digital Pathology Compared With Light Microscopy. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1712-1718.
 6. Cheng CL, Tan PH. Digital pathology in the diagnostic setting: beyond technology into best practice and service management. *J Clin Pathol*. 2017;70(5):454-457.
 7. Kelleher M, Colling R, Browning L, et al. Department Wide Validation in Digital Pathology- Experience from an Academic Teaching Hospital Using the UK Royal College of Pathologists' Guidance. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13).
 8. Rakha EA, Aleskandarani M, Toss MS, et al. Breast cancer histologic grading using digital microscopy: concordance and outcome association. *J Clin Pathol*. 2018;71(8):680-686.
 9. Elmore JG, Longton GM, Pepe MS, et al. A Randomized Study Comparing Digital Imaging to Traditional Glass Slide Microscopy for Breast Biopsy and Cancer Diagnosis. *J Pathol Inform*. 2017;8:12.
 10. 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) . 2016. https://pathology.or.jp/news/pdf/digitalimage_guide_161201.pdf
 11. Evans AJ, Bauer TW, Bui MM, et al. US Food and Drug Administration Approval of Whole Slide Imaging for Primary Diagnosis: A Key Milestone Is Reached and New Questions Are Raised. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1383-1387.
 12. College of American Pathologists. Remote sign-out of cases with digital pathology FAQs, 2020. 2020. <https://www.cap.org/covid-19/remote-sign-out-faqs>
 13. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, et al. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):440-450.
 14. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med*. 2019;25(1):30-36.
 15. 日本病理学会デジタルパソロジー検討委員会. デジタルパソロジーガイドライン. 2018. <https://pathology.or.jp/jigyoku/pdf/guideline-20190326.pdf>
 16. 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検討会. 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. 2019.

17. Lujan G, Li Z, Parwani AV. Challenges in implementing a digital pathology workflow in surgical pathology. *Human Pathology Reports*. 2022;29:300673.
18. Stathonikos N, Nguyen TQ, van Diest PJ. Rocky road to digital diagnostics: implementation issues and exhilarating experiences. *J Clin Pathol*. 2021;74(7):415-420.
19. Lujan G, Quigley JC, Hartman D, et al. Dissecting the Business Case for Adoption and Implementation of Digital Pathology: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform*. 2021;12(1):17.
20. Browning L, Fryer E, Roskell D, et al. Role of digital pathology in diagnostic histopathology in the response to COVID-19: results from a survey of experience in a UK tertiary referral hospital. *J Clin Pathol*. 2021;74(2):129-132.
21. Hanna MG, Reuter VE, Samboy J, et al. Implementation of Digital Pathology Offers Clinical and Operational Increase in Efficiency and Cost Savings. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1545-1555.
22. Food, Administration D. Enforcement Policy for Remote Digital Pathology Devices During the Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Public Health Emergency. Guidance for Industry, Clinical Laboratories, Healthcare Facilities, Pathologists, and Food and Drug Administration Staff.[cited 2020 Nov 23].
23. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical laboratory improvement amendments (CLIA) laboratory guidance during COVID-19 public health emergency. 2020. https://documents.cap.org/documents/clia-cms-remote-work.pdf?_gl=1*nh8vff*_ga*MTE4OTAwMTM0LjE2OTA3NzgxNTc.*_ga_97ZFJSQQ0X*MTY5NzkzMzg3NS40LjEuMTY5NzkzNTIzMC4wLjAuMA..
24. Evans AJ, Vajpeyi R, Henry M, Chetty R. Establishment of a remote diagnostic histopathology service using whole slide imaging (digital pathology). *J Clin Pathol*. 2021;74(7):421-424.
25. Petersen JM, Jhala N, Jhala DN. The Critical Value of Telepathology in the COVID-19 Era. *Federal Practitioner*. 2023;40(6).
26. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(11):703-715.
27. Rakha EA, Toss M, Shiino S, et al. Current and future applications of artificial intelligence in pathology: a clinical perspective. *J Clin Pathol*. 2021;74(7):409-414.
28. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty years of digital pathology: an overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives. *J Pathol Inform*. 2018;9(1):40.

29. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, et al. Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. *Breast*. 2020;49:267-273.
30. Wu B, Moeckel G. Application of digital pathology and machine learning in the liver, kidney and lung diseases. *J Pathol Inform*. 2023;14:100184.
31. Senthil Kumar K, Miskovic V, Blasiak A, et al. Artificial Intelligence in Clinical Oncology: From Data to Digital Pathology and Treatment. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023;43:e390084.
32. Zarella MD, Bowman D, Aeffner F, et al. A Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper From the Digital Pathology Association. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(2):222-234.
33. Pantanowitz L, Sinard JH, Henricks WH, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(12):1710-1722.
34. Cross S, Furness P, Igali L, Snead D, Treanor D. Best practice recommendations for implementing digital pathology January 2018. *The Royal College of Pathologists web site*. 2018.
35. Canadian Association of Pathologists Telepathology Guidelines C, Bernard C, Chandrakanth SA, et al. Guidelines from the Canadian Association of Pathologists for establishing a telepathology service for anatomic pathology using whole-slide imaging. *J Pathol Inform*. 2014;5(1):15.
36. Fraggetta F, L'Imperio V, Ameisen D, et al. Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).
37. Australasia TRCoPo. Guidelines for Digital Microscopy in Anatomical Pathology and Cytology (version 2.0). 2020.
38. Hufnagl P, ZwÄ R, Haroske G. Guidelines Digital Pathology for Diagnosis on (and Reports Of) Digital Images Version 1.0 Bundesverband Deutscher Pathologen eV (Federal Association of German Pathologist). *Diagn Pathol*. 2018;4(1).
39. Consortium tSDP, Janowczyk A, Zlobec I, et al. Swiss Digital Pathology Recommendations: Results from a Delphi process conducted by the Swiss Digital Pathology Consortium of the Swiss Society of Pathology. *medRxiv*. 2023:2023.2009.2015.23295616.
40. Chong Y, Kim DC, Jung CK, et al. Recommendations for pathologic practice using digital pathology: consensus report of the Korean Society of Pathologists. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(6):437-452.

2. 各論（具体的な指針）

指針 1. デジタル病理診断に用いる DP システムについて

ガラススライド標本を使用せず、デジタル病理画像のみで病理診断を行う際は、クラス II 医療機器として認証された DP システムを利用しなければならない。クラス I 医療機器または薬事未承認機器をデジタル病理診断に利用する場合、ガラススライド標本により診断内容を再確認しなくてはならない。

1. 医療機器について

“医療機器”とは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」¹によって、“人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く）であって、政令で定めるものをいう”と定められている。国内で医療機器の製造販売を行うには、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical Medical Device Agency: PMDA, <https://www.pmda.go.jp/index.html>）への届出が必要である。機器の使用が人体に及ぼすリスクの度合いに応じて、第三者認証機関の認証や厚生労働大臣の承認が求められ、これらのプロセスにおいて、PMDA が詳細な審査を実施している。

WSI を作製するための WSI スキャナー（以下スキャナー）や IMS など DP システムに関連する装置は、「内臓機能検査用器具」の「その他の画像診断用装置システム」に分類され、国内では現在、以下の 2 つの区分が認証されている。1) 一般医療機器（クラス I=別名届出医療機器）：不具合が生じても人体へのリスクが非常に低いもの。2) 管理医療機器（クラス II）：不具合が起きた場合に人体へのリスクは低いものの、認証基準に基づく製造販売の際には第三者認証機関の認証が必要なもの。クラス I の DP システム（あるいはスキャナー）は、「病理ホールスライド画像保存表示装置」（以下、クラス I 医療機器）という一般的名称で医療機器としての登録が認められており、クラス II の DP システムは「病理ホールスライド画像診断補助装置」（以下、クラス II 医療機器）として登録されている。クラス I 医療機器は、病理ガラススライド標本全体の高倍率画像を WSI に変換し、内部の記録装置に保存し表示するものを指す。一方、クラス II 医療機器は、高倍率の病理ガラススライド画像を WSI に変換し、保存や表示を行いながら、病理診断の補助や治療計画の策定をサポートする病理画像処理装置として定義されている。クラス I 医療機器の場合は PMDA への届出後に国内での販売が可能となる。一方で、クラス II 医療機器の場合、機器メーカーは DP システムを日本国内で販売する前に PMDA により求められた安全性能試験を行い承認を得る必要がある。

2. クラス II 医療機器を用いたデジタル病理診断

PMDA は機器製造業者が適切に機器を販売・宣伝するための規制を担当しており、医療専門家による機器の使用を直接規制する立場ではない。このため、病理医は PMDA の審査後に厚生労働大臣の承認を受けた DP システムを使用する場合であっても、自施設の検体を用いてのバリデーションが必要となる。機器メーカーは承認プロセスの中で検証試験を実施することが一般的であり、病理医はその試験内容や使用した検体の情報を取得することで、機器の特性をより深く理解することが可能となる。

デジタル病理診断を実施する医療機関は、病理診断を行う施設基準に係る届出を所轄厚生局に行う必要があり、届出書類には WSI の作製または観察を行うために必要な装置、機器の名称を記載することになっている。使用する機器や方法に関わらず、顕微鏡による従来の病理診断と同等の品質の医療を提供できることが必須とされるため、適切なワークフローの確立と機器の定期的なメンテナンスが不可欠である。

なお、DP システムで診断を行っている場合、診断に WSI を用いていることを報告書に明示することを推奨する。

3. クラス I 医療機器または薬事未承認機器を用いたデジタル病理診断

クラス I 医療機器または薬事未承認機器をデジタル病理診断に利用する場合、ガラススライド標本*により診断内容を再確認しなくてはならない。当該デジタル病理画像を閲覧したのち、ガラススライド標本で確認をした場合は、通常通り病理診断料を算定できる。以下に示す**指針 2-6** は必須ではないが、行うことが望ましい。

*ガラススライド標本での再確認は光学顕微鏡で行われる。病理診断に用いられる光学顕微鏡は医療機器としては「雑品」に分けられるが、長い歴史の中で顕微鏡の病理診断における有用性は確立しており、現在の診療報酬請求に資する機器として一般的に認められているものである。従って光学顕微鏡は、クラス I 医療機器または薬事未承認機器のスキャナーによる WSI で診断した場合の確認機器として扱われる。

4. DP システムを用いた遠隔地の保険医療機関の病理診断支援

遠隔地の保険医療機関の病理診断を行うケースには、遠隔術中迅速病理診断と通常の遠隔病理診断の大きく 2 つのケースがある。

遠隔術中迅速病理診断に関しては、現在でも多くの施設で行われているが、スキャナーの多くが、未承認機器である。そもそも術中迅速病理診断に関しては、医療機関内で完結して行う場合でも迅速時の HE 染色ガラススライド標本自体のクオリティーが低く、そのために、後日、同じ検体をホルマリンで固定しなおして作製したスライドガラス標本（しばしば「戻し永久標本」と言われる）で、再確認を行うことが求められている。遠隔術中迅速病理診断でも、迅速時には WSI で診断するが、後日、スライドガラス標本を送付してもらい、

そのスライドガラス標本で再確認が行われるのが通常であり、結局のところ、スライドガラス標本で最終確認が行われることから、薬事承認に関係なく、あらゆるスキャナーの利用が可能である**。なお遠隔術中迅速病理診断の場合でも、スキャナーにクラスII医療機器を使用すれば、戻し永久標本の際もスライドガラス標本を送付してもらう必要はなくなり、戻し永久標本のWSIで再確認による最終病理診断が完結できることから、標本搬送に伴うコストの削減等が可能である。一方で保険医療機関の通常の遠隔病理診断支援では、クラスII医療機器として認証された機器を利用することが望ましい。その場合、遠隔病理診断に資するネットワークを含めたバリデーションが必要である（**指針2**）。また、クラスII医療機器を用いて診断を行った場合、WSIを保管することでその元となるガラススライド標本は破棄可能であるが、クラスI医療機器や未承認機器を用いた場合は、前述のようにガラススライド標本での確認が必須であり、診断に用いたガラススライド標本は診療に関する諸記録として、患者の最終診療日を起点として3年間の保管が法律（保険医療機関及び保険医療養担当規則）で義務付けられている（**指針4**）。一方、術中細胞診に関しても同様であるが、細胞診材料を用いた判定は**参考指針**を参照のこと。

DPシステムを用いた遠隔病理診断の具体的な方法は**指針6**を参照のこと。

**クラスII医療機器でも凍結標本を利用した術中迅速診断は適用範囲外とされている機種がある。クラスI医療機器または薬事未承認機器同様、後日、「戻し永久標本」を作製し確認すれば利用可能である。クラスII医療機器の場合は「戻し永久標本」（スライドガラス標本）のWSIによる確認も可能である。

参考文献

1. 厚生労働省. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律.
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0

指針 2.DP システム導入時のバリデーション試験の必要性

DP システム導入時には、利用施設ごとのバリデーション試験が必要である。

バリデーション試験とは、新しいシステムが臨床的な要件や品質基準を満たしているか検証・確認するプロセスを指し、導入する技術が患者の診断や治療に適切かつ安全であることを保証するための不可欠なステップである。

デジタル病理診断を導入する際には、病理医は画像のデジタル化に関連する新しい知識や技能を習得する必要がある。そのためデジタル病理診断の導入に際して、効果的なトレーニングとバリデーション試験を行うことが極めて重要である。米国と英国のガイドラインでは、このバリデーションプロセスのための実用的な手順を提供している^{1,2,3}。バリデーション試験では、臨床的な精度と正確性を個別の環境で検証し、従来法とデジタル病理診断との同等性（または非劣性）を証明する必要がある。

バリデーション試験実施の必要性

DP システムを導入する際、施設ごとの特性や使用条件が異なる可能性がある。これらの違いが診断結果に影響を与えることがあるため、各施設では DP システムの正確性を確認するためのバリデーション試験を実施する必要がある。

バリデーション試験は、デジタル病理診断の精度を評価するだけでなく、診断過程における潜在的な問題や各施設の課題を特定し、継続的な学習を促進する手段としても位置付けられる。したがって、病理医はこの過程を通じて自身の診断アプローチを再評価し、デジタル病理診断固有のリスクを把握しなければならない^{2,4}。さらに、デジタル病理診断の可能性とその技術的限界を理解することで、安全にデジタル病理診断を導入できる業務の範囲を明確に意識する必要がある。使用するハードウェアやソフトウェア（ビューワー）の特性を十分に理解し、システムの問題点や WSI 独特のアーチファクトを適切に判断・報告できるよう努力することも要求される。最終的には、部門全体として DP システムに関する共通の理解を深め、ワークフローや作業環境の向上を模索する必要がある。

機器の検証は使用前に必ず行うべきである。検証項目には単位時間あたりのスキャン枚数、ラベルに印刷されたバーコードの認識精度や、微細な組織検出を含む組織の認識精度、フォーカスの正確性などの WSI スキャナーの性能の検証だけでなく、LIS との適切な連携も含まれる（指針 5）。

特に画像表示装置（モニター）の検証は大切である。デジタル病理画像を用いた診断のた

めに画像の観察に利用されるモニターは、診断者が直接視認することで診断を下すツールであり、いわば光学顕微鏡におけるレンズと同様に重要である。色再現性に優れ、画素ピッチの細かい WSI 画像表示用の高品質のモニターが必要とされる⁵。色再現性は特に重要である。一般に、モニターは経年変化で色調が大きく変化する点に留意する必要がある。微細な構造の観察には、単位面積当たりの画素ピッチが問題となる。核クロマチンパターンやピロリ菌、結核菌の同定など現在 WSI では比較的困難とされている分野も、画素ピッチで解決できる可能性がある。また、病理医の目の疲労を防ぐためには、色調を変化させずに簡単に明るさを変えられる機能が望まれる。本邦ではデジタル病理画像閲覧に特化した医療用モニターはないが、タッチパッドなど、上記基準を満たさない低性能なモニターは避けるべきである。依頼伝票、報告書、WSI 画像、切り出し図、内視鏡画像、放射線画像など診断に必要な情報は多く、複数のモニターを使用するマルチモニターが推奨される⁶。

バリデーション試験の手順

DP システムを導入する際、病理医は最初に基本的なトレーニングを実施し、その後、特定の専門分野やサブスペシャリティを含む症例でバリデーション試験を行う。バリデーション試験後、診断業務に実用開始後も自己検証のプロセスを経ることが推奨される。

トレーニングとは、システムや製品個別の正確な使用方法を学ぶためのプロセスを指す。このプロセスを通じて、病理医は新しいツールや手法に習熟し、システムを効果的に使用する能力を身につけなければならない。トレーニングは、バリデーションの前ないし同時に行うことが多く、新しいシステムを効果的かつ確実に利用するために不可欠である。

トレーニングの段階では、病理医は DP システムを適切に活用できるか確認する。マウスや他の入力デバイスの基本的な操作方法の確認、効率的なナビゲーション方法、複数画像の同時表示と閲覧などを習得する。また、表示ソフトウェアの特定の機能、例えばズーム機能や注釈ツールなどの使用方法を病理医が完全に理解し、自身で評価が可能になるまでトレーニングを行う必要がある。

バリデーション試験によって、デジタル病理診断の質が、精度、再現性、安全性、及び信頼性の面で従来法と同等または非劣性であることを検証する。製品、システム、そしてワークフローが変更された際にもバリデーション試験を実施することが推奨される。施設内の DP システムで特定のソフトウェア（ビューワー）を利用する機会がある場合は、それらを含めて検証することもよい。

バリデーション試験ないしバリデーション試験後の実際の業務でデジタル病理診断を行う段階では、病理医は自分のワークステーションを使用して DP システム上で診断を行う。その際、症例に関連する臨床情報にもアクセスできるようにする。病理医はデジタル病理診

断の結果及びその確診度を記録する。この確診度は施設ごとに設定してよい。デジタル病理診断後、すぐに（あるいは、一定のウォッシュアウト期間を設けてもよい）同一症例のガラススライドを参照し、従来法とデジタル病理診断の表現を直接比較する。このように直接比較することで、病理医はデジタル病理診断と従来法との微妙な表現の違いを理解することができる。病理医はガラススライドを閲覧した後に診断に変更があった場合は記録すべきである。

バリデーション試験に用いる症例数、症例内容、実施期間

バリデーション試験に用いる症例の種類、症例数、実施期間は施設ごとに設定されるべきである。

バリデーション試験に必要な実施期間や症例数は、施設や病理医の経験により異なるため、バリデーション試験においては、病理医は自らの判断基準をもとに症例を選定する能力が求められる。症例選定においては、日常的に遭遇する症例だけでなく、デジタル病理診断での課題が大きい症例も取り上げることが必要となる（後述）。

バリデーション試験は実際の診断環境で実施され、施設で遭遇する症例の範囲と割合を適切に反映して評価されなければならない。使用する症例は所属施設のアーカイブから選択し、施設ごとのスキャンプロトコルを用いてスキャンする。診断用途として40倍相当の倍率でスキャンすることが推奨されている。

個々の病理医が診断を担当する分野を反映する様々な臓器、疾患、染色方法を幅広くカバーする症例セットが必要である。生検検体だけでなく手術検体を含めることや、HE標本と複数の免疫染色を同時表示させるための症例などを含めることで、病理医はWSIナビゲーションのスキルや他のツールの使用能力も検証することができる。一般病理医は日常的に遭遇する機会の多い症例を中心にした構成を、専門家は専門分野臓器症例（例：乳腺、消化器、血液症例など）を中心にした構成を用いる。必要とする症例数と実施期間は、病理医がデジタル病理診断に習熟し、そのリスクを特定して対策を立てるのに十分な数でなければならない。

バリデーション試験に用いる症例を選定する際には、症例数や従来法との診断一致率など数値をベースとして決めるよりも、特定の期間（例：1～3ヶ月）の日常診断をベースとする方が、バリデーションの信頼性や安全性の確保に効果的と考えられる。症例数が限られている専門分野でのバリデーション試験では、多くの症例を経験することでより包括的な評価を行うことが望ましい。一方で、バリデーション試験にかかる時間やリソースとのバランスを考慮することも重要であり²、全ての疾患をカバーするのは現実的ではないし、施設の状況に応じて変動するため、具体的な症例数をここでは指定しない。

2021年のCAPガイドライン⁷におけるバリデーションの推奨事項は以下の3点である：1) 最低60症例のWSIとガラススライド診断の比較観察、2) 2週間のウォッシュアウト期間、3) 観察者内の診断一致率が95%以上であること。しかし、これらの数値は絶対的な基準として提案されているわけではなく、統計学的な根拠に基づいた目安として据えられるべきである。これは病理部門全体の技術的な質を示す指標としては役立つものの、個々の病理医におけるデジタル病理診断の信頼性を評価するための証明とはなり得ない^{2,3}。

バリデーション試験の実施記録

バリデーション試験を実施した施設は、その実施記録を作成しなければならない。

バリデーション試験後、病理医は結果をまとめて実施記録を作成する。この報告書には、受けたトレーニングの記録、トレーニング症例データ、デジタル病理診断と従来法診断での不一致の詳細、困難症例に対する対策などが含まれる（表1）。参加した病理医は結果を話し合い、日常業務でデジタル病理診断を導入する範囲を決める。デジタル病理診断単独で判定が困難なケースに対しては、従来法の併用が必須である（指針3参照）。日常業務にデジタル病理診断を採用した後も、WSIの質やそれに影響を及ぼす根本的な原因に関するデータを収集し、検査室とデータを共有し、品質を確認する。従来法を併用した場合は、その詳細について記録し続けるべきであり、病理医のデジタル病理診断の経験が増えるにつれて、これらの範囲や例外を見直し、適宜修正することができる。また、従来法との不一致症例を収集し、さらなるトレーニングのための材料として使用することができる。

表1. バリデーション実施記録内容の例

DPシステムの構成要素 WSI スキャナー： LIS： IMS/PACS： 診断用ワークステーション： ビューワー：
導入予定の新しいDPワークフローの詳細
バリデーションのための標準作業手順書
バリデーションに使用した症例リストと病理医の評価の記録

デジタル病理診断でよく遭遇する診断困難なケースの詳細（疾患、検体、所見）とその対応策

よく遭遇するスキャン不良ケース及び DP システムの問題点の詳細とその対応策

システムに変更が加わった際の対応

DP システムを構成する主要な部分に変更を加えた場合、その変更部分でバリデーション試験を再実施しなければならない。

DP システムに大幅な変更が加えられた場合は、再度バリデーション試験を行う必要がある。例えば、新しいディスプレイを導入した場合や、病理医が新しい領域でのデジタル病理診断が必要となった場合（例：乳腺病理でバリデーション試験を受けた病理医が皮膚病理でバリデーション試験を希望する場合、あるいは病院内でそのような疾患を新たに扱うようになった場合）などがあげられる。ただし、すでにデジタル病理診断に習熟している病理医の場合、新たなバリデーション試験では診断上重要となる対象検体の同定のみに絞ることができる。

複数の WSI スキャナーが同一施設あるいは多施設ネットワークで運用されている際のバリデーション試験では、各スキャナーで作製された WSI に対するそれぞれのバリデーションセットを設定されることが望ましい。各施設での用途や想定される症例構成に応じて、異なるバリデーション試験を必要とするか否かの判断は、検査施設が独自に行うべきである。デジタル病理画像の画質に対し影響を与えうる因子（施設ごとに異なるスライドガラス標本の質など）についてもバリデーション試験で考慮することが重要である。ネットワーク上で異なるベンダーの WSI スキャナーや表示ソフトウェアが使用されている場合、DP システムごとに独立したバリデーション試験を行うことが合理的である。

DP ワークステーションのハードウェアスペックに関して、デジタルパソロジーシステム技術基準⁸で推奨事項が示されている。一部の研究によれば、高品質かつ高解像度のディスプレイを使用すると、難解な症例の診断や微細な構造の評価における精度を向上させる可能性が指摘されている^{2,9}。タブレットの利用も可能であるとする論文もあるが¹⁰、観察が可能というだけであって、診断利用は避けるべきである。複数のディスプレイを用いて画像を比較・観察する際には、異なるディスプレイ間での画像の差異を最小限にするために、ディスプレイは同じ年に製造された同一モデルのディスプレイの利用が推奨されている^{2,11}。さらに、長期的な使用による劣化に伴い、ディスプレイの輝度やコントラスト比が低下する可能性や、ドット抜け、あるいは、使用環境によっては焼き付きが生じる可能性があることから、各デバイスに対する定期的な検証とメンテナンスが不可欠である^{8,12}。この観点からは

耐用年数の長い医療用ディスプレイを選ぶことは効果的である。病理医は輝度と解像度の高い高性能医療用ディスプレイを好む一方で、コストの制約も考慮する必要性があり、高品質な汎用ディスプレイや、必要な基準を満たせば医療用ディスプレイの中でも低価格なモデルが選択肢となる¹³。

参考文献

1. Pantanowitz L, Sinard JH, Henricks WH, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(12):1710-1722.
2. Cross S, Furness P, Igali L, Snead D, Treanor D. Best practice recommendations for implementing digital pathology January 2018. *The Royal College of Pathologists web site.* 2018.
3. Williams BJ, Hanby A, Millican-Slater R, Nijhawan A, Verghese E, Treanor D. Digital pathology for the primary diagnosis of breast histopathological specimens: an innovative validation and concordance study on digital pathology validation and training. *Histopathology.* 2018;72(4):662-671.
4. Browning L, Colling R, Rittscher J, Winter L, McEntyre N, Verrill C. Implementation of digital pathology into diagnostic practice: Perceptions and opinions of histopathology trainees and implications for training. *J Clin Pathol.* 2020;73(4):223-227.
5. 日本画像医療システム工業会 医用画像表示用モニターの品質管理に関するガイドライン JESRA X-0093A 2010. http://www.jira-net.or.jp/commission/system/04_information/files/JESRAX-0093-2010.pdf
6. IEC 61966-2-1:1999 Multimedia systems and equipment - Colour measurement and management - Part 2-1: Colour management - Default RGB colour space - sRGB. <https://webstore.iec.ch/publication/6169#additionalinfo>
7. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, et al. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(4):440-450.
8. 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検討会. 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. 2019.
9. Williams BJ, Millican-Slater R. Digital breast pathology: validation and training for primary digital practice. *Diagn Histopathol.* 2023.
10. Marletta S, Pantanowitz L, Malvi D, et al. Validation of portable tablets for transplant pathology diagnosis according to the College of American Pathologists Guidelines. *Acad Pathol.* 2022;9(1):100047.

11. Hufnagl P, ZwÄ R, Haroske G. Guidelines Digital Pathology for Diagnosis on (and Reports Of) Digital Images Version 1.0 Bundesverband Deutscher Pathologen eV (Federal Association of German Pathologist). *Diagn Pathol*. 2018;4(1).
12. Garcia-Rojo M. International Clinical Guidelines for the Adoption of Digital Pathology: A Review of Technical Aspects. *Pathobiology*. 2016;83(2-3):99-109.
13. Clarke EL, Munnings C, Williams B, Brettle D, Treanor D. Display evaluation for primary diagnosis using digital pathology. *Journal of Medical Imaging*. 2020;7(2):027501-027501.

指針 3. DP システムでの判定困難例に対する対処

DP システムを用いた診断において、WSI の品質に問題がある例に関しては、ガラススライドでの確認を行わなければならない。

診断に用いる WSI に判読不能な部分が存在する場合、病理医は再スキャンを行うか、原本であるガラススライドを直接鏡検するかを選択する必要がある。各施設では、読み取り困難な WSI の情報を詳細に記録し、適切な対応策を講じることが推奨される。

WSI で画像が判読不能な領域がある主な原因として、フォーカスエラーによる画像のぼやけや、ガラススライド上の材料の検出不備による部分的なスキャン漏れが挙げられる。理想的には、WSI はガラススライドの正確なデジタルコピーであるべきである。ガラススライドと比較して WSI で観察できない領域が存在すると、見落としによる誤診のリスクがあり、患者に不利益をもたらす可能性がある。CAP ガイドラインでは、ガラススライド上に存在するすべての材料がスキャンされ、WSI に反映されることを推奨している。しかし、WSI における組織の未検出は、臓器の種類、WSI スキャナーの性能、標本作製プロセスなど、様々な要因が複合して起こるため¹、この基準を全てのスライドに一貫して適用することは現実的ではない。WSI の質を追求するあまり、管理を厳格にすると、スタッフの負担が増え、逆に効率が低下するリスクがある。

WSI の品質に関する課題は、ガラススライド自体に起因することもある。画像品質に問題がある場合、原本であるガラススライドを直接確認し、再作製や再染色を検討することが必要である。フォーカスエラーの原因としては、組織のシワや折れ曲がり、かすれ、剥離、カバーガラスからはみ出し、マーキングの記入、指紋やバーコードの印刷汚れなどが挙げられる。薄い染色のためにフォーカスが合わない場合は、マイクロトームの調整を行い、厚めに薄切して再染色することも解決策の一つである²。スライドの端での組織のスキャン漏れを避けるためには、カバーガラス内に収まるサイズでの切り出しや、組織を一箇所に集めて包埋することが有効である^{1,3}。高品質な WSI を作製するためには、高品質なスライドガラス標本作製することが重要である。

脂肪組織は、スキャンで最も見落とされやすい組織である⁴。脂肪細胞は組織内での分布が疎で、水に対して不溶性であるために、HE 染色で白く抜けた領域として現れる。特に切片が薄く染色性が薄い場合には、WSI スキャナーのプレスキャンで脂肪組織がガラススライドの背景として認識され、その部分のスキャンがスキップされることがある。乳腺は脂肪の割合が多い代表的な臓器であり、この問題が特に顕著である。乳腺の WSI を用いた研究報告では、手術や生検検体のスキャンで見落とされた部分に、病理学的に重要な乳腺病変が含まれず、組織未検出が症例の最終診断、腫瘍の悪性度評価、治療方針への影響を認めなか

ったことが報告されている⁵。コア生検は基本的に腫瘍形成病変を標的として採取するため、脂肪組織が診断に關与する可能性は低いと考えられる。しかし、脂肪肉腫など、脂肪組織そのものを観察することが目的の場合は、脂肪組織に關する特異的所見を見逃す可能性があり、まだ十分なエビデンスがない。

免疫染色標本の WSI は、HE 染色に比べて組織未検出やフォーカスエラーが発生しやすい。特に脂肪組織が多い標本や、陰性所見が主体の標本では、この傾向が顕著である。通常、免疫染色標本は HE 染色標本よりも薄く薄切され、ヘマトキシリンのみをカウンターステインとして使用するため、コントラストが低下する。また、染色工程で組織の折れ曲がりや脱落が生じやすく、これらが後続のスキャンに影響を及ぼす。バイオマーカーの判定に際しては、組織の未検出よりもフォーカスエラーによる不鮮明な部分の評価が問題となる。また免疫染色標本の WSI は同一画像ファイルでもビューワーによって色調が異なることがあり、導入に際してはガラススライドでの判定と齟齬がないかを必ず評価する必要がある。

フルオートタイプの WSI スキャナーは、スキャン時間は短い一方、薄い染色や小さな断片状組織をスキップする傾向があり¹、スキャン漏れの頻度が高くなる傾向がある。これに対し、マニュアルフォーカス機能を実装するスキャナーでは、WSI スキャナーの組織検出アルゴリズムを設定でき、スキャン時間の延長や画像ファイルサイズの増大が生じる可能性はあるが、組織検出の閾値やスキャン範囲を調整してスキャン漏れを抑制できる^{6,7}。全体的なバランスを考慮する必要があるが、スキャン漏れは決定的な見逃しにつながる可能性があり、WSI スキャナー導入時の機種選定にも考慮すべきである。

導入後の定期的な精度管理に關しては、施設ごとに基準を定める必要がある。

参考文献

1. Rojansky R, Jhun I, Dussaq AM, et al. Rapid Deployment of Whole Slide Imaging for Primary Diagnosis in Surgical Pathology at Stanford Medicine: Responding to Challenges of the COVID-19 Pandemic. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(3):359-367.
2. Wright AI, Dunn CM, Hale M, Hutchins GGA, Treanor DE. The Effect of Quality Control on Accuracy of Digital Pathology Image Analysis. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021;25(2):307-314.
3. Fraggetta F, Yagi Y, Garcia-Rojo M, et al. The Importance of eSlide Macro Images for Primary Diagnosis with Whole Slide Imaging. *J Pathol Inform.* 2018;9(1):46.
4. Atallah NM, Toss MS, Verrill C, Salto-Tellez M, Snead D, Rakha EA. Potential quality pitfalls of digitalized whole slide image of breast pathology in routine practice. *Mod Pathol.* 2022;35(7):903-910.

5. Williams BJ, Millican-Slater R. Digital breast pathology: validation and training for primary digital practice. *Diagn Histopathol.* 2023.
6. Pantanowitz L, Michelow P, Hazelhurst S, et al. A Digital Pathology Solution to Resolve the Tissue Floater Conundrum. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(3):359-364.
7. Cadwell CR, Bowman S, Laszik ZG, Pekmezci M. Loss of fidelity in scanned digital images compared to glass slides of brain tumors resected using cavitron ultrasonic surgical aspirator. *Brain Pathol.* 2021;31(4):e12938.

指針 4. DP システムで用いたデジタル病理画像の保存

DP システムを用いたデジタル病理画像は当該法律*に基づく保存義務がある。一方、同デジタル病理画像作製に用いたガラススライドは廃棄可能である。

病理診断に供したデジタル病理画像は、病理診断に用いたガラススライドと同様の期間、保存する必要がある。なお、クラス II 医療機器で取得されたデジタル病理画像については元のガラススライドの廃棄は可能である。クラス I 医療機器や非認証医療機器を用いた診断では元来診断根拠となるガラススライドに保存義務があるため、ガラススライドの廃棄は認められない。以下に詳細を記載する。

(1) 電子保存の要件

診断に用いたデジタル病理画像は診療に関する諸記録として取り扱う必要があり、それに準じて電子保存しなければならない。電子保存に際しては、患者識別情報との対応が確保されていることが必要である。また、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 6.0 版」¹に求められる電子保存の 3 要件、すなわち、真正性・見読性・保存性を担保しなければならない。

- 1) デジタル病理画像の保存に際しては、真正性を確保する必要がある。則ち、診断時以降に画像の改変が行われないようにし、某かの編集がおこなわれた場合には、編集前の画像と編集後の画像を、編集者と編集の日時を伴った形で保存し、いつでも表示できるようにする必要がある。
- 2) デジタル病理画像の保存に際しては、見読性を確保する必要がある。則ち、DICOM などのビューワソフトウェアを選ばず見読性が確保できるフォーマットで保存することが望ましい。独自フォーマットで保存する場合は、診断時と同じ画像を再現できるビューワソフトウェアを伴って保存する必要がある。
- 3) デジタル病理画像の保存に際しては、法定保存年限の間確実に保存されるようにする必要がある。則ち、サイバー攻撃や某かの障害でデータが失われることの無いよう、バックアップ確保や二重化等の対策を行う必要がある。特にサイバー攻撃対策のため、複数世代のバックアップをオフラインメディア等に別途確保することが求められる。

(2) 電子保存の場所

診断に用いたデジタル病理画像の保存方法と保存場所は、各施設の医療情報システム安全管理責任者の協議の下で、上述の電子保存の要件と、サイバーセキュリティ（秘匿性・完

全性・可用性)を損なわないよう定めなければならない。

- 1) 保存場所は、秘匿性・完全性を確保できるよう、個人情報保護法の定める個人情報管理区域の要件を満たさなければならない。則ち、他の場所と区分された情報保存専用の区域とし、入退室が記録される環境で無ければならない。院内のサーバ室のほか、十分なセキュリティが確保された院外のデータセンターのサーバ室、あるいは、クラウド環境等が考えられる。
- 2) 保存場所は、刑法 134 条 1 項に定める医師の守秘義務が犯されないことを保証できる場所としなくてはならない。則ち、個人情報保護委員会が日本と同等の規則が適用されているとされる国を除く他国のデータセンター等に設置してはならない。クラウド環境を利用する際には保存地域が特定 (Geo-Localization) されていることを確認しなくてはならない。
- 3) 保存場所は、可用性を確保できるよう、分散することが推奨される。遠隔バックアップ等を用いて二重化 (mirroring) し、災害等で片方のシステムが失われても、情報へのアクセスを確保できるようにすることが望ましい。
- 4) 保存場所は、サイバー攻撃の影響が最小化されるよう設計することが推奨される。特に、ハードディスク、USB フラッシュメモリー、DVD やブルーレイディスク等のオフラインメディアの保存場所については、医療情報システム安全管理責任者の指導のもとで、個人情報管理区域の要件を満たす遠隔地の倉庫等に保存することが求められる。
- 5) 遠隔病理診断に用いたデジタル病理画像は、診療報酬を取得する施設 (依頼側施設) の責任の下保存する必要がある。

(3) 電子保存の期間

病理診断の用に供したデジタル病理画像は「診療に関する諸記録」に該当する²⁾。そのため、ガラススライドと同様、当該法律*に基づく保存義務がある。可能な限り永久に保存されることが望ましい。

- 1) 法定保存年限の間は、見読性が担保されるよう、常時利用可能なアクティブな状態で保存することが望ましい。また、画像検索ツール等を通じて、容易に検索・アクセス出来るように管理されていることが望ましい。
- 2) 長期保存をおこなう場合は、保存媒体の劣化等によってデータが滅失することのないよう注意する必要がある。媒体劣化等の影響を回避する方法としては、例えばクラウドサービス等を活用すること等が挙げられる。

*関係法規としては「医師法」「医療法施行規則」「保険医療機関及び保険医療養担当規則」があり、参考までに以下にその抜粋を示す。最終的には各医療機関が定める規定に従うこと。

「医師法」第二十四条 医師は、診療をしたときは、遅滞なく診療に関する事項を診療録に記載しなければならない。2 前項の診療録であつて、病院又は診療所に勤務する医師のした診療に関するものは、その病院又は診療所の管理者において、その他の診療に関するものは、その医師において、五年間これを保存しなければならない。

「医療法施行規則」第二十条 法第二十一条第一項第二号から第六号まで、第八号、第九号及び第十一号の規定による施設及び記録は、次の各号による。十 診療に関する諸記録は、過去二年間の病院日誌、各科診療日誌、処方せん、手術記録、看護記録、検査所見記録、エックス線写真、入院患者及び外来患者の数を明らかにする帳簿並びに入院診療計画書とする。

「保険医療機関および保険医療費担当規則」第九条 保険医療機関は、療養の給付の担当に関する帳簿及び書類その他の記録をその完結の日から三年間保存しなければならない。ただし、患者の診療録にあつては、その完結の日から五年間とする。

参考文献

1. 厚生労働省 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 6.0 版 2023
概説編 (Overview) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102570.pdf>
経営管理編 (Governance) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102573.pdf>
企画管理編 (Management) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102575.pdf>
システム運用編 (Control) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001112044.pdf>
2. 患者に由来する病理検体の保管・管理・利用に関する日本病理学会倫理委員会の見解 2015
<https://pathology.or.jp/jigyou/shishin/guideline-160531.html>

指針 5. DP システムと LIS 連携の必要性

デジタル病理画像を用いた診断報告を行う場合は、LIS から当該患者のデジタル病理画像を開かなければならない。IMS が LIS に連携されていない場合は患者間違いを起こさない方法を施設ごと確立しなければならない。

WSI を用いて実際に病理診断を行う場合、ガラススライドの病理番号（一意な番号であり、標本番号や accession number と呼ばれる）をキーとして閲覧システムである IMS を LIS に正確に連携させる必要がある。病理業務の管理は LIS を主体として実施されるため、デジタル病理診断を行う際には、IMS を LIS に連携することが不可欠である^{1,2}。これはモニターで開いている画像の報告を当該患者の病理報告として LIS に記録し、送信する必要があるからである。また、デジタル病理診断時においては WSI に連携されたラベル画像から病理番号・枝番情報、染色情報などが確認でき、ガラススライドの取り間違いを防止する仕組みも必要である。なお、以上の理由から診断に用いる WSI のラベル情報（ラベル画面）はスキャン時、消去する必要はない³。

<診療目的での WSI 利用>³

- ・自施設の医師が診断、コンサルテーション、カンファレンスに WSI を用いる際、WSI に付随する個人情報（ラベル情報、メタ情報など）を削除する必要はない。
- ・他施設の医師が診断、コンサルテーション、カンファレンスに WSI を用いることについては、黙示の同意が得られているものとして、患者から明示的な同意を得る必要はなく、施設内運用と同様に WSI に付随する個人情報は削除する必要はない。
- ・他施設の医師が診断、コンサルテーション、カンファレンスに WSI を用いる際、インターネットなどを用いた情報の送受信には、関係省庁等のガイドラインに則り、運用を行う必要がある。可搬媒体にて WSI をやりとりする際は、情報漏洩などのリスクを考慮し、前述個人情報を削除するか、削除できないのであれば、可搬媒体にはパスワード付きロックを行ったり、セキュアな搬送サービス等の安全性の高い送信、送付方法を用いることが必要である。（文献 3 一部改）

DP ワークフローにおける WSI の管理には、LIS 主導、IMS 主導、PACS 等のサードパーティ製ソフトウェア主導の 3 つのアプローチが存在する。IMS や PACS 等のサードパーティ製ソフトウェア主導のアプローチは避けるべきである。もし LIS に連携していない IMS からの画像参照をおこなう場合は、連携されていないことにより患者間違いが起こった場合の責任の所在を明確にしておく必要がある。逆に LIS が画像を管理していたり、IMS と

連動している場合は患者間違いが起こりにくく、あるいは間違いが起こった場合の臨床現場での責任は回避される。

DP システム内では、WSI に関連するメタデータ、関連画像（プレビュー、マクロ、ラベル画像）、スキャンに関する詳細情報（WSI スキャナーの名称、倍率、画像サイズなど）、スキャン領域のデータなどを保持する必要がある⁴。これらの機能は、診断業務が従来法と同等におこなえているかの DP システム導入後の管理業務に重要である。

遠隔地からの DP システムを用いた運用に関しても同様であるが、詳細は**指針 6**にて示す。

参考文献

1. Park SL, Pantanowitz L, Sharma G, Parwani AV. Anatomic pathology laboratory information systems: A review. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(2):81-96.
2. Treanor D, Williams B. The leeds guide to digital pathology. *Leeds: The Leeds Teaching Hospitals NHS, University of Leeds*. 2019.
3. 個人情報を加味した WSI（病理デジタル画像）の運用の指針（PDF）
<https://www.pathology.or.jp/jigyou/e371cd93e173b765a4af9c5b17519403c5187ecd.pdf>
4. Garcia-Rojo M. International Clinical Guidelines for the Adoption of Digital Pathology: A Review of Technical Aspects. *Pathobiology*. 2016;83(2-3):99-109.

指針 6. DP システムを用いた遠隔病理診断の留意点

遠隔地から DP システムを利用する場合、遠隔病理診断特有の留意事項に注意しなければならない。

遠隔病理診断は DP の最も効果が期待される利用法である。運用にあたっては基本的には**指針 1-5** で示した指針に準拠して行う必要があるが、遠隔病理診断に特化した留意点をここで示す。なおここでは、一次診断、術中迅速診断とエキスパートコンサルテーションにわけ記載する。

(1) DP システムを用い遠隔地から一次診断を行う場合の留意点

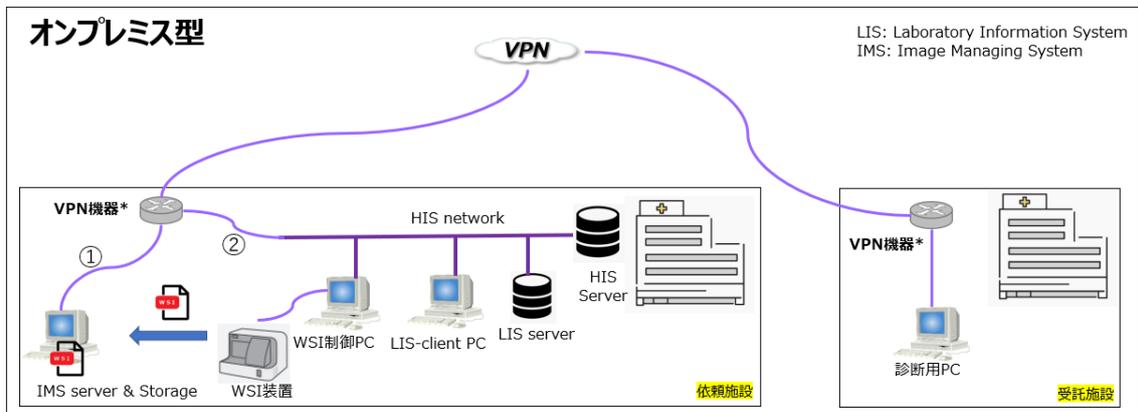
1) **指針 5** でも記載されているが、後述する術中迅速診断の報告とはことなり、生検や手術材料などの報告を行う場合は、必ず LIS を用いて WSI を開かなければならない。そのためには LIS が WSI を直接管理しているか、あるいは LIS が IMS と連結していなければならない。また、画像閲覧に加え、入力する十分な画面上のスペースが必要であるため、マルチモニターの利用も必須である。

2) 必要なシステムの構築

院内にて DP システムが導入されている場合は何らかのトラブル（標本全体がスキャンされていない、ピンボケが発生している、など）があっても、ガラススライドを容易に入手することができ、問題を早々に解決することができる。一方、遠隔地から WSI を閲覧し、診断を行う場合、これは困難である。**指針 3** を参考に、あらかじめ双方の施設で対処法を立てておくべきである。また、責任者をあらかじめたて、定期的な検証も必要である。

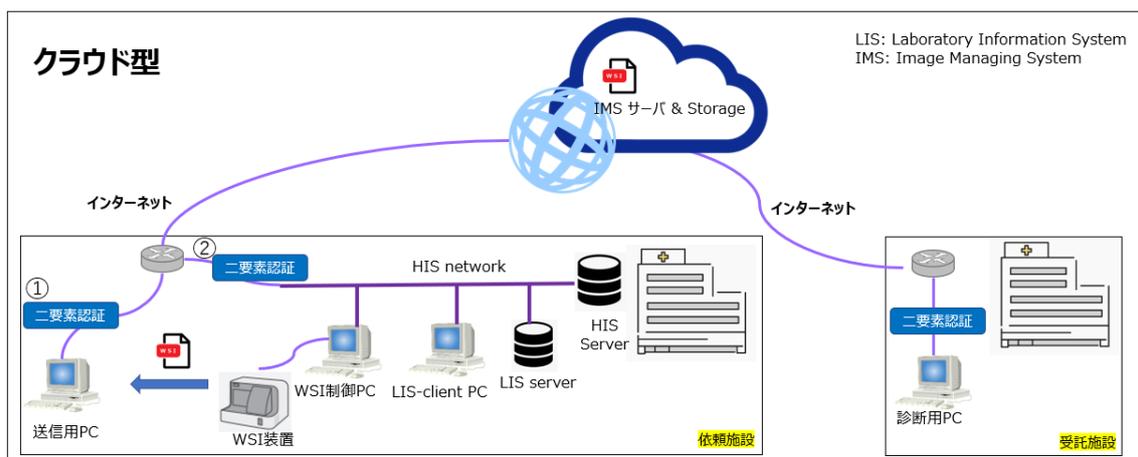
個人情報保護の観点から、セキュアな連携環境を確立する必要がある。通信回線やクラウドサービスの選択・構築・運用に当たっては、「厚生労働省 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 6.0 版」¹、および、「経済産業省・総務省 医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン 第 1.1 版」² を参照し、適切なリスクアセスメントとリスク対策を行う必要がある。この際、経済産業省・総務省ガイドラインの記載の通り、完全なセキュリティ確保など成し得ないことと、常に新しい攻撃方法が日々開発されていることを念頭に、双方の施設の医療情報を管轄する部署や、DP システムのサービス提供事業者と定期的に連携し、適切なコストで取りうる物理的、技術的、人的対策を組みあわせて取ることで、常にセキュアな運用を心がけることが最も重要である。間違っても、システム単体による完全なセキュリティ確保を試みてはならない。遠隔病理診断を行うシステムの例およびそのリスクについてサーバの設置場所別に示す。

	オンプレミス型	クラウド型	リスク
画像は可搬媒体を用いて移動	オンプレミス型①	クラウド型①	媒体経由の マルウェア感染や 媒体紛失による 個人情報漏洩
画像は直接情報ネットワークに接続して移動	オンプレミス型②	クラウド型②	ネットワーク経由の マルウェアの侵入や 個人情報漏洩
リスク	自院システム・サーバへの直接的な侵入	クラウド上のデータ漏洩	



*適切な管理がなされないためウイルスが侵入し病院システムの停止が余儀なくされた案件がある。

https://www.gh.opho.jp/pdf/reportgaiyo_v01.pdf



3) デジタル病理画像の保存

遠隔病理診断におけるデジタル病理画像は依頼施設、受託施設、あるいはクラウド

上での保存が想定される。当該法により保存は義務づけられており、**指針 4** を参照に依頼施設、受託施設で事前確認が必要である。

(2) DP システムを用い遠隔地から術中迅速診断を行う場合の留意点

術中迅速診断におけるデジタル病理診断の適応に関する研究は、現時点で十分に進んでおらず、関連文献は限られている^{3,4,5-9}。ただ、通常の方法と同様に、凍結切片の WSI によっても、従来法と同等の診断が可能であることが示されている⁹。実際、我が国では 2008 年に基準を満たした施設においてテレパソロジーを用いた遠隔迅速診断が保険収載されており、WSI を用いた迅速診断が広く臨床応用されている。しかしながら、手術の進行を妨げない迅速な WSI の作製や配信、封入剤の乾燥時間などの課題が存在することも事実である。

(3) DP システムを用い遠隔地からコンサルテーションを行う場合の留意点

遠隔地にいる別の病理医に容易に意見を聞ける（コンサルテーション）点が遠隔病理の利点である。コンサルテーションには 2 種類がある。一つは一次診断や術中迅速診断において受託病院とは別の施設の病理医が診断を確認するピアコンサルテーション（ダブルチェック）であり、もう一つは、より専門性の高い領域の診断において他施設の病理医の意見を求めるエキスパートコンサルテーションである。エキスパートコンサルテーションに関しては、AMED 森・福岡班による国内研究¹⁰で調査が行われたが、そこでは当該施設の診断の 3~6% に診断困難症例があり、それらを専門病理医にコンサルテーションすると約 20% の割合で異なる診断結果に変更されたことが示され、DP を用いたコンサルテーションの有用性が示されている。

コンサルテーションに関してのシステム環境は、ピアコンサルテーションでは、(1)(2)同様の環境整備が必要である。一方エキスパートコンサルテーションの場合、コンサルタントは不特定多数であることが多く、必ずしも個々でネットワーク環境を整える必要性はない。ただ事前にコンサルタントとともに DP システムにおいてコンサルテーションを行ううえでの注意点を確認しておく必要がある（個人情報管理、患者間違い防止方法、報告様式など）。報告様式としては、電話、電子メール、FAX があるが、ここもコンサルタントとコンサルテーション前に十分確認する必要がある。

参考文献

1. 厚生労働省 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 6.0 版 2023
概説編 (Overview) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102570.pdf>
経営管理編 (Governance) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102573.pdf>
企画管理編 (Management) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001102575.pdf>
システム運用編 (Control) <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001112044.pdf>
2. 経済産業省・総務省. 医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における全管理ガイドライン. 2023.
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/teikyoujigyousyagl.html
3. Williams JM, Noack J, Zeuthen MC, Necip F, Qvist CC. Introducing Digital Pathology in Fast-Frozen Section by Validating the Whole Slide Imaging Scanner Slideview VS200 Research Slide Scanner. 2023.
4. Chang S, Sadimi E, Yao K, et al. Establishment of a whole slide imaging-based frozen section service at a cancer center. *J Pathol Inform.* 2022;13:100106.
5. Griffin J, Kitsanta P, Perunovic B, Suvarna SK, Bury J. Digital pathology for intraoperative frozen section diagnosis of thoracic specimens: an evaluation of a system using remote sampling and whole slide imaging diagnosis. *J Clin Pathol.* 2020;73(8):503-506.
6. Bauer TW, Slaw RJ, McKenney JK, Patil DT. Validation of whole slide imaging for frozen section diagnosis in surgical pathology. *J Pathol Inform.* 2015;6:49.
7. Cima L, Brunelli M, Parwani A, et al. Validation of Remote Digital Frozen Sections for Cancer and Transplant Intraoperative Services. *J Pathol Inform.* 2018;9(1):34.
8. Shehabeldin A, Rohra P, Sellen LD, et al. Utility of Whole Slide Imaging for Intraoperative Consultation: Experience of a Large Academic Center. *Arch Pathol Lab Med.* 2023.
9. Carll T, Siddiqui F, Agni M, et al. Validation and implementation of Aperio LV1 remote live view telepathology system for intraoperative frozen section diagnosis. *J Pathol Inform.* 2023;14:100194.
10. Tabata K, Mori I, Sasaki T, et al. Whole - slide imaging at primary pathological diagnosis: Validation of whole - slide imaging - based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. *Pathol Int.* 2017;67(11):547-554.

参考指針. DP システムを用いた細胞診判定

DP システムを利用した細胞診判定を強く勧めるだけのデータは、現時点ではない

デジタル病理画像を用いた細胞診判定の可否について、現時点で十分なエビデンスがみられない。一方の方向性がしめされており、Future Research Question (FRQ) として検討した。

<はじめに>

1. 細胞診デジタル判定の検討をする場合には十分な症例数が必要であり（例えば 60 症例以上）、可能であればトレーニングを行ってから検討を行うことが望まれる。
2. 細胞診の顕微鏡判定とデジタル判定の一致率を検証する必要がある、一致率が低い場合（例えば一致率が 95%以下）には原因の検証が必要である。
3. 細胞診の顕微鏡判定とデジタル判定の間には十分な間隔を空けて判定を行う必要がある（例えば 2 週間以上）。

<背景>

細胞診判定には、x 軸 y 軸に加え本来 z 軸の観察が必要であるが、多くの WSI スキャナーは z 軸の撮影機能を備えていない。z 軸の観察が可能な細胞診に特化した解析機器、解析アプリケーションについては今後の検証課題である。

<解説>

子宮頸部、甲状腺、リンパ節、唾液腺、尿、体腔液、洗浄液などの細胞診検体パパニコロ染色標本において、デジタル判定が可能であるとする以下の報告がある。

子宮頸部細胞診症例（500 症例と 505 症例の 2 群）を対象にした検討で、顕微鏡（Conventional light microscopy: CLM）判定と WSI スキャナーを使用したデジタル判定において、4%以下の判定不一致は許容範囲内であるとされている¹。また、383 症例 730 標本（240 例の子宮頸部細胞診の liquid based cytology (LBC) 標本、81 例の通常標本(甲状腺、リンパ節、唾液腺、62 例のサイトスピン(尿、体腔液、洗浄液)を対象とし、CLM を使用した通常判定と少なくとも 3 か月以上のウォッシュアウト期間後に WSI スキャナー（撮影は一層のみ）のデジタル画像で判定した比較検討研究では、判定不一致症例は 5 例で、一致率は 98.7%であった²。子宮頸部細胞診液状化細胞診 (Liquid Based Cytology: LBC) 99 例 100 標本を対象とし、3 人の細胞検査士による従来の CLM 判定と WSI スキャナー（撮影は一層のみ）のデジタル画像に関する観察者間一致率を検討した報告では、細胞異型に関しては 2 人の細胞検査士の判定はほぼ完全に一致した（ κ 値=0.86, 0.84）との報告がある³。

甲状腺細胞診の LBC 標本 80 症例を対象に、30 層の z 軸を撮影した WSI 画像を、オンラ

インプラットフォーム上で 6 人の研究者がスコア化し 1-5 段階で評価した研究では、2 例でスキャンが不適切であったが、全体の評価は 4.27 と高い数値を示し、1 次観察目的での WSI 利用の信頼性を報告している⁴。

乳癌 20 症例の細胞診検体のセルブロック (Cell Block: CB) を用いて、ER, PgR, HER2, AR の免疫染色を行い 3 種類の WSI スキャナーで撮影し、4 人の病理医により検証した研究では、3 種類の WSI スキャナー間、全ての病理医間で、 κ 値が 0.85 を超え、判定がほぼ完全一致することが報告されている⁵。

240 症例 604 標本 (425 組織標本、94 細胞診標本 (パパニコロ染色 61 標本、ギムザ染色 33 標本)、85 凍結切片標本) を 4 台の WSI スキャナーで撮影し、5 人の病理医で日常の判定、CLM 判定、デジタル判定の比較検討を行った研究では、細胞診標本の各スキャナーの観察者内一致率は 2 人の病理医はほぼ完全一致 (κ 値 >0.8)、2 人の病理医は概ね一致 (κ 値 >0.6)、1 人の病理医は中程度の一致 (κ 値 >0.4) だが、major discrepancy は 5-12%、minor discrepancy は 9-19%であり、スキャンミスが多かったとしている⁶。

血液スメアギムザ染色 100 標本を対象にした血液病理医 (1 名は 96 標本、1 名が 99 標本) による CLM 判定と WSI 判定の比較検証では、観察者内一致率は、1 名はほぼ完全一致 (IC=C0.87)、1 名は中程度の一致 (ICC=0.50) であり、観察者間一致率は異型リンパ球の判定を除くすべての細胞でほぼ一致 (κ 値 >0.6) であり、血液スメアギムザ染色標本の評価は WSI 判定で可能と報告されている⁷。

細胞診のデジタル判定は可能とする報告がある一方、提言や問題点も指摘されている。Bongaerts ら¹は、細胞診のデジタル判定を日常業務に導入する前に、『WSI の十分な経験』、『LBC 標本作製技術の更なる標準化』、『スキャナーのスキャンユーティリティの最適化』を検討する必要があるとしている。細胞診標本では再スキャン率が高く、再スキャン率は 10% と報告されている²。細胞診標本は、細胞数少数、細胞集積による厚みがあるなど、一層撮影の WSI スキャナーでは対応が難しい症例が存在し、z 軸撮影の必要性がある^{1,2}。z 軸撮影に対応した場合、スキャンに必要な時間と画像のサイズが、臨床現場導入への大きな障壁となっている^{2,8}。z 軸撮影がないことが判定に影響した可能性があると考えられている報告がある³、一方で、z 軸撮影を行わない 1 層の撮影で、細胞診標本のスキャンは可能であり、通常診療の判定と遜色ない結果であったとする報告もみられる²。また、スキャンレベルは x20 が標準であるが、x20 でなく x40 で行った方が判定精度が向上したという報告があり、スキャナーによる違いもあるため、今後の検討が待たれる¹。

細胞診の WSI スキャナーを使用してデジタル判定する場合に、CB 標本やギムザ染色標本には z 軸観察が重要とは考えられず、デジタル判定は可能とする報告が散見される。一方、z 軸観察を必要とするパパニコロ染色標本ではデジタル判定を可能とする報告はみられるが、同時に問題点が指摘されており、デジタル判定を強く勧めるだけのデータは、現時点ではない。

【検索キーワード】

PubMed で、“digital” “cytology” “validation”で検索した。期間は 2002 年 1 月から 2022 年 12 月までとし、119 件がヒットした。ハンドサーチによる検索も追加した。

参考文献

1. Bongaerts, O., et al., Conventional Microscopical versus Digital Whole-Slide Imaging-Based Diagnosis of Thin-Layer Cervical Specimens: A Validation Study. *J Pathol Inform*, 2018. 9: p. 29.
2. Miguel, R., et al., Validation of cytopathology specimens for digital pathology. *Cytopathology*, 2023. 34(4): p. 302-307.
3. de Velozo, G., et al., Comparison of glass and digital slides for cervical cytopathology screening and interpretation. *Diagn Cytopathol*, 2023.
4. Marletta, S., et al., Delphi expert consensus for whole slide imaging in thyroid cytopathology. *Cytopathology*, 2023. 34(6): p. 581-589.
5. Salama, A.M., et al., Digital validation of breast biomarkers (ER, PR, AR, and HER2) in cytology specimens using three different scanners. *Mod Pathol*, 2022. 35(1): p. 52-59.
6. Rajaganesan, S., et al., Comparative Assessment of Digital Pathology Systems for Primary Diagnosis. *J Pathol Inform*, 2021. 12: p. 25.
7. Gomez-Gelvez, J.C., et al., Comparative Analysis Reveals Potential Utility of Digital Microscopy in the Evaluation of Peripheral Blood Smears With Some Barriers to Implementation. *Am J Clin Pathol*, 2015. 144(1): p. 68-77.
8. Mastroimini, M.G., et al., WSI validation studies in breast and gynecological pathology. *Pathol Res Pract*, 2022. 240: p. 154191.

3. 今後の展望

2016 年の本手引き発行以降、デジタル病理画像を用いた診断の有用性を示す報告が蓄積され、またデジタル病理画像を作製する WSI スキャナーの医療機器化も進み、今後一層デジタルパソロジーは進むものと考えられる。また、昨今では ChatGPT に代表される生成 AI が一般社会に広がり、従来的人工知能技術の病理診断領域での応用に加え、新しい未来が示されてきている。一方で、デジタル故の注意事項も多く報告されており、慎重な対応も望まれる。いずれにせよ、病理専門医の少ない本邦においてデジタルパソロジーが有用なツールとして広がり、引いては正確で迅速な病理診断に寄与することは国民の欲するところであり、慎重かつ大胆に進むことを望むものである。