

<全188> 治療方針の決定に必須な病理・細胞診 超高機能診断支援システムの研究開発

(委託先) 財団法人21あおり産業総合支援センター、(再委託先)株式会社クラール、
株式会社弘前機械開発、東芝メディア機器株式会社、弘前大学医学部附属病院、
弘前市立病院、高崎健康福祉大学、岐阜医療科学大学
プロジェクトリーダー 株式会社クラール 代表取締役 高松 輝賢
サブ・プロジェクトリーダー 株式会社弘前機械開発 代表取締役 都谷森 清
(連絡先:財団法人21あおり産業総合支援センター 産業振興部 総合支援室
太田 顕 TEL 017-777-4066・FAX 017-721-2514・E-mail ota@21aomori.or.jp)

1. 研究開発の背景と目的

現在の医療現場において医師の不足が深刻な問題となっている。そのなかで病気の最終診断を行い、治療方針を決定する病理専門医の慢性的不足が特に顕著であり、病理専門医の人数は全国で約 2,000 人に対し、がん患者数は約 130 万人程である。これを一人当たり計算すると病理専門医一人につき、年間約 600 人分の検体標本の病理診断を行うことになる。

病理診断はその患者の今後の治療方針を決定し、尚且つ、患者の人生を左右するため多大なる精神的負担を強いることとなる。また、病理専門医はその特殊な診断技術故に慢性的な人数の不足に陥っており、卒後病理研修制度の未熟性、検査センターで行われる病理診断の質の担保、病院施設側のコスト削減策としての病理診断の外注化など病理を取り巻く環境は一概に整っているとは言い難い。

病理診断は、ほとんどが特殊な手作業で診断を行い、たとえば、検体標本のがんの診断方法に免疫染色陽性細胞の個数を検出し、陽性率を割り出すと言うものが存在する。

これは顕微鏡でそのがん細胞を観察、もしくは、顕微鏡で拡大した写真によってその個数を手作業でカウントする。この作業は人的な作業で、検体内のがん細胞の個数のカウントエラーが発生する可能性がある。また時間もかかる作業であるため迅速的な診断には向いていない。つまり、検体標本に懸かりきりになってしまい、本来のがんの最終診断や治療に関する研究に時

間を使えない状況が生み出されてしまっている。そこで(株)クラールが開発した細胞自動カウントアプリケーション「Analista アナリスタ」をベースとし診断、解析支援アプリケーションのアルゴリズムを更に発展させ、がん・炎症・ウィルスの陽性細胞の自動カウンターを、当社が生産しているバーチャルスライド装置に組み込み、本来時間がかかっている病理診断を迅速化させるとともに、診断支援のアプリケーションを開発していく。

(株)クラールが発明・開発したバーチャルスライド作製装置の技術を活用して本事業の開発を行う。

また、現在販売されているバーチャルスライド装置の多くは、専用台などを用いなければならない大型の機械がほとんどである。さらに装置の価格帯は 1,500 万円前後と高額なものになっており、大規模病院や拠点病院などでは装置を導入することも可能であるが、中規模病院、小規模医療施設では高価すぎて導入することができない。

そこでバーチャルスライド装置を目標サイズ W420 mm×D297 mm×H120 mmの超小型且つ価格を 300 万円以下で販売するモバイル型バーチャルスライド装置の研究開発を行う。さらに撮影速度を現行装置の 25%の向上を目指す。

2. 研究開発の体制

・(株)クラール
バーチャルスライド装置の撮影機構部、照明機構部、

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
コントロール回路の試作開発と自動診断支援アプリケーションの試作開発

- ・(株)弘前機械開発
- バーチャルスライド装置の小型軽量化の構造設計
- ・東芝メディア機器(株)
- スライドガラスステージの動作機構部、ステージヘッド部の開発試作
- ・高崎健康福祉大学
- 試作開発したモバイル型バーチャルスライド装置の検証・評価
- ・弘前大学医学部附属病院
- 免疫染色自動診断支援アプリケーションの検証・評価
- ・弘前市立病院
- 一般染色自動診断支援アプリケーション(特発性炎症性腸疾患)の検証・評価
- ・岐阜医療科学大学
- 一般染色自動診断支援アプリケーション(がん組織)の検証・評価

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

① 現行バーチャルスライド装置の小型軽量化

現行装置の小型化、軽量化したポータブル型バーチャルスライド装置の開発を行うものである。また、ポータブルバーチャルスライド装置を開発するにあたってはステージ駆動シーケンサの最小最適化設計を行い、撮影終了までの全工程(スライドガラス 1 枚)の時間(runtime)の短縮を目指すものである。

この小型軽量化装置の開発により、現行製品のサイズ(現行サイズ W330 mm×H370 mm×D430 mm)を A3 用紙サイズ(W420 mm×D297 mm×H120 mm)に小型化するとともに LED 拡散板及びステージの最適化を行う。

② 自動診断支援アプリケーションの開発

バーチャルスライド装置で得られた画像を基に細胞の自動解析を行い経験によるアナログ的診断から根拠のあるデジタル的な診断を可能とする自動解析アプリケーションの開発を行うものである。

この自動診断支援アプリケーションの開発によりこれまで解析に要した時間を十 1/10 にするととも

3-2 <バーチャルスライド装置の小型軽量化の構造設計>担当:(株)弘前機械開発

本事業での開発目標は W420×D297×H120、重量が 15kg 以下であること、マイクロ及びマクロカメラにて撮影が可能なことであった。現状の構造では小型軽量化は難しいため、装置のレイアウトを変更し、各部品において最適化を行った結果、装置サイズは W420×D297×H124.9 (ゴム足含む)となった。H 寸法については、若干だが 5mm ほどオーバーした。完全ではないが、ほぼ目標は達成し重量は、約 14.3kg となり、目標を達成した。ただし、低床化と軽量化のため薄くした定盤の構造上、耐振動性に問題があり接地面からの振動を拾ってしまう結果になった。今後の補完研究において構造の設計を見直し、振動に対する構造設計の再考を行う。



図 1: 試作した装置外観上部より

3-3 <撮影用光学機器、装置照明機構部、装置制御のためのコントロール回路の開発試作>担当:(株)クラロ

本サブテーマでの目標は、現行装置の撮影機構部性能をそのまま小型化設計し、照明機構部を小型薄型化、照明機構部の厚さ約 10 mm に設計、装置のサイズを考え、コントロール回路の設計を行い、性能は現行装置で使用しているコントロール回路と同程度のものを設計することであった。

撮影用光学機器は設計形状を最適化し、光軸を折り曲げることによって省スペース化を図ることができた。また、装置照明機構部は LED の配置を変更し、最適化することによって薄型化し、小型することができた。さらにコントロール回路は X、Y、Z の 3 軸を新たに設計し、尚且つ最適化し試作開発は成功した。しかし、

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
コントロール回路の大きさは W250 mm×D54 mm×H138 mmと大型になってしまったため、今後の補完研究においてコントロール回路の小型化設計が必要である。



図 2：試作開発したコントロール回路

・3-4 <スライドガラスステージの動作機構部、ステージヘッド部の開発と試作>担当：東芝メディア機器(株)

本サブテーマの開発目標は試作装置の高さ目標 120mm を達成するためのモバイル型バーチャルスライド装置のステージ機構部、ステージヘッド機構部の小型薄型化を行うものであった。小型薄型化を行うため X 軸/Y 軸が一体化になっている物で厚さ 40mm品を使用し、さらに連結用の板も必要ないのでこれだけで 40mm程度薄くなった。Z 軸に関しては要求動作性能に見合うものはボールねじタイプでは現状品しか無く、他のタイプではピエゾ方式（圧電アクチュエーター方式）も考えられ、小型化の対応も可能なのだが、かなりの高額である事、コントローラがかなり大型である事等の理由で断念、結局最終品まで現状品（厚さ 40 mm）を使用する事になった。それぞれカスタマイズした部品を組み合わせ小型薄型化が完成した。しかし、構造上振動に弱いため補完研究にて改善点を見出し、ステージ機構部の振動対策を行っていく。

3-5<モバイル型バーチャルスライド装置の検証・評価>担当：高崎健康福祉大学

モバイル型バーチャルスライド装置の検証を行い、目標サイズ W420 mm×D297 mm×H120 mmはほぼ達成している。撮影性能としては現行機種 of バーチャルスライド装置と同等レベルの鮮明な画像を取得することが出来、診断する為の性能は問題ないことが判明した。

しかし、試作機の構造上、定盤の厚さが 8 mmであり、机上に設置した際に床方面からの振動をまともに受けてしまうことが分かった。したがって定盤の厚さ

を現行の 8 mmよりプラス 10 mmの厚さを持たせることにより耐振動性が向上すると思われる。今後の補完研究課題として、振動を抑制する構造を検討して行くことが重要である。繰り返しの振動対策を行うことにより、より精度の高いものに仕上げていく。

3-6<HER2 の自動診断支援アプリケーションの開発>担当：(株)クラーク

本サブテーマの開発目標は HER2 の自動診断支援アプリケーションの試作開発であった。試作開発は完成し、大まかな最終製品としてアプリケーションは出来上がった。

解析アプリケーションの精度に関しては約 8 割の正答率となっており、今後の補完研究によってさまざまな HER2 病理画像の解析試験とそれに伴う解析アルゴリズムのチューニングポイントの抽出を行っていく必要がある。アルゴリズムのチューニングを行ったのち、実際の医療現場において検証を行い精度の向上を目指していく。

3-7<HER2 の SISH 及び HER2-DISH 三重染色法の解析アプリケーションの開発>担当：(株)クラーク

本サブテーマは HER2 の SISH 及び HER2-DISH 三重染色アプリケーションの試作を開発することであった。試作は完成したものの診断精度のばらつきを考えると完成度は 6 割ほどであった。今後の補完研究において多くのサンプルを解析し、解析アルゴリズムのチューニングを行うことによって診断精度を向上させていく。

3-8<ウイルス自動診断支援アプリケーションの開発>担当：(株)クラーク

本サブテーマはウイルス自動診断支援アプリケーションの開発であった。事業期間内にインフルエンザウイルスの自動解析アプリケーションの細胞認識アルゴリズムをくみ上げ試作は完成した。しかし、診断精度にばらつきが生じる為、今後の補完研究において多くのサンプルを解析し、アルゴリズムのチューニングを行い、診断精度を向上させていく。



図 3：ウイルス自動診断支援アプリケーション解析画像

※赤枠で囲んだところはウイルスが重なっているが、2 個ではなく 1 個で検出されている。

3-9<免疫染色自動診断支援アプリケーションの検証・評価>担当：弘前大学医学部附属病院

○HER2 自動診断支援アプリケーションの評価・検証

HER2 自動診断支援アプリケーションの検証・評価を医療現場での利便性、使用性を考え行った。全体的な評価としては 8 割程度の完成度であると思われるが、やはり診断精度のばらつきが生じてしまう。その要因としては解析アルゴリズムの判定が画像の色彩、コントラストによって若干の変動がある。

今後の課題としては標本作成時の手順による標本の染色性の違い、あるいは診療機関等により判定基準が一定でない可能性がありスコアの境界線上に存在する複数の標本に対して定量的な判定を行えるように診断基準パラメーターの調整と解析時間の短縮を目的とした高速化を本事業の補完研究にて改良、開発を行っていく。

○HER2 の SISH、HER2—DISH 三重染色自動診断支援アプリケーションの検証・評価

HER2 の SISH、HER2—DISH 三重染色自動診断支援アプリケーションの検証・評価を行ったが、全体的な完成度は 6 割程度であると思われる。大まか原因として診断精度にばらつきが生じてしまう。また、標本によっては染色濃度が極端であり、バーチャルスライド画像から解析結果を読み取ることが現時点では困難である。特に通常よりも染色のステップが多いため核の染色性が単一傾向でない(核部分の色にバラツキが存在する)ため、染色性をもとにした核部分の同定は不十分であったといえる。今後色情報に加えてより形状

認識の情報を用いた判定アルゴリズムの開発が要求される為、アルゴリズムの改修、修正を加え、且つ解析速度を高速化するロジックの構築も視野に入れていく。

○ウイルス自動診断支援アプリケーションの検証・評価

今回はサイトメガロウイルスのサンプルが入手困難であった為、インフルエンザウイルスの自動診断支援アプリケーションを開発し、検証・評価を行ったが、全体的な完成度は 8 割程度であると思われる。診断精度はある程度高く、早期の実用化も可能であると思われるが、解析する際に染色されたインフルエンザウイルスが重なり、通常は 2 個と判定されるが現アルゴリズムでは 1 個と判定してしまう。また、解析に係る時間が画像サイズによっては時間がかかってしまう。今後の補完研究においては識別すべきウイルスをアルゴリズムの改修により精度の向上を行っていき、また、診断時間の短縮を目的とした高速アルゴリズムの構築を行っていく。

3-10<一般染色の自動診断支援アプリケーションの開発(特発性炎症性腸疾患)>担当：(株)クラーロ

一般染色の自動診断支援アプリケーション(特発性炎症性腸疾患)の試作開発は目標通りほぼ達成することが出来た。しかし、全体的な診断精度などを考えると完成度は 6 割程度にとどまっている。この完成度を上げる為には画像からの細胞認識アルゴリズムの精度向上と計算アルゴリズムの改修が必要である。今後の補完研究においては、多くのサンプリングの取得と画像解析アルゴリズムをその多くのサンプル画像のなかでチューニングポイントを抽出し、改修を行っていく。

3-11<一般染色自動診断支援アプリケーション開発(がん組織)>担当：(株)クラーロ

本サブテーマでは一般染色自動診断支援アプリケーションの開発であった。解析アルゴリズムに学習機能を設け、アプリケーションを構築した。しかし、診断精度にまだばらつきが生じ、学習機能アルゴリズムも精度向上が必要であるとの結論に至った。今後の補完研究においては多くのサンプル解析とそれに伴う学習アプリケーション、細胞認識アルゴリズムのチューニングを行うことで診断精度を向上させていく。

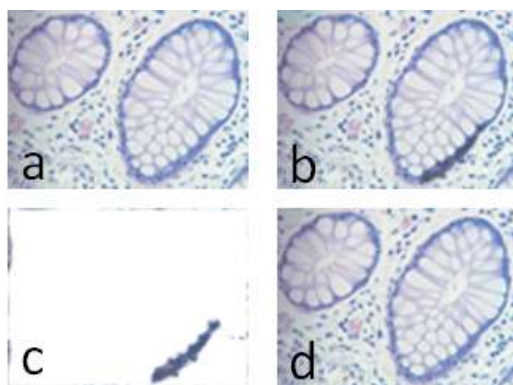


図 4※良性画像の学習効果

- a: 基画像 b: 判定 c: 悪性と誤判定の学習画像
d: 学習後の正判定

3-12<一般染色自動診断支援アプリケーションの検証評価>担当：弘前市立病院、岐阜医療科学大学

○一般染色の自動診断支援アプリケーション（特発性炎症性腸疾患）

アプリケーションの評価を行ったが、全体的な診断精度はやはりまだまだ人間の判断までは追いつくことが出来ていない。しかし、第 1 診断基準、第 2 診断基準までアルゴリズムが作成され、バーチャルスライド画像から解析を行うことが出来ている。全体的な完成度は 6 割ほどであるが、事業終了後の補完研究において診断精度の向上の為、多くのサンプリングの解析とアルゴリズムの改修によって診断精度が向上する。

また、特発性炎症性腸疾患（IBD）はその疾患の特異性の為、病理医でも診断には多くの経験と知識を要する為、このアプリケーションの診断精度が向上し、広く普及すると年々増加傾向にある多くに罹患者に適切な治療方針を提供することが出来、また、時間的効率も飛躍的に上昇する為患者への負担、病理医への負担が大幅に軽減されることが期待できる。現在構築されているアプリケーションもワンクリックで解析は可能なため使う側の使用性、利便性を考慮しながら今後の改修にあたっていく。

○一般染色の自動診断支援アプリケーション（がん組織）

アプリケーションの評価を行ったが、全体的な診断精度はやはりまだまだ人間の判断までは追いつくことが出来ていない。しかし、二次元的にがんの細胞を自

動的に認識し判別することが可能になった。また、がん(悪性)か良性かの判定において、良性は学習することで 100%の判定が可能であるのに対し、がん(悪性)の学習後の判定は 50%で不十分な結果であった。がん(悪性)については誤判定もあることが明らかになり、今後の補完研究において多くのサンプリングの解析と細胞の認識アルゴリズムを改修し、診断精度の向上を目指す。さらに、利便性において病理診断の負担軽減となるようにアプリケーションを改修していく。

4. 得られた成果

開発した試作機は外装まで入れた装置サイズは W442 mm×D304 mm×H123 mmのサイズを実現。重量も目標 15Kg 以下に対して、14.3Kg になった。また撮影速度は従来装置の約 25%向上した。

今後の補完研究として試作したバーチャルスライド装置の振動対策と事業化へむけた量産化設計行い、また振動試験、医療現場での検証・評価を行って事業化を目指す。

また、本事業で開発した自動診断支援アプリケーションは全体的に評価すると 7 割は完成しており、目標であるアプリケーションの試作開発はほぼ達成したといえる。達成した要因としては株式会社クラロの細胞自動カウントアプリケーション「Analista アナリスタ」の細胞認識アプリケーションの下地が出来ていたからであると思われる。

しかし、画像からの解析が難易度高い為、診断精度にばらつきが生じてしまった。また、現段階での解析アルゴリズムは解析結果を表示するまでに時間がかかり、改修が必要である。今後の補完研究にて解析アルゴリズムの改修を行い診断精度、解析の高速化アルゴリズムを開発していく。

5. 薬事対応の状況

薬事法申請はいたしません。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

特許の出願予定はありません。

7. 開発した製品の市場性

本事業で開発したバーチャルスライド装置、アプリケーションを事業化することにより今まで徐々に普及

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
していたバーチャルスライド市場の急激な成長を促進し、遠隔病理診断、遠隔病理コンサルテーションの普及によって医療過疎地域と大規模拠点病院との間の診断精度、管理精度が飛躍的に向上し今後の医療の発展に大きな一手となることが予想される。

8. 今後の事業展開計画

事業化までの流れとして 2012 年度は青森県の事業、昨年 12 月 1 日付で採択された「平成 23 年度青森県戦略的ものづくり先進技術事業化支援助成事業」にてモバイル型バーチャルスライド装置の最終設計試作を行い、アプリケーションにおいては自社にて解析にかかる時間を短縮する高速解析アルゴリズムの構築と診断精度向上のための細胞形状認識アルゴリズムの改修を行っていく。また、試作した装置と改修したアプリケーションを実際の医療現場にて検証・評価を繰り返し行い、完成度を上げていく。さらに、モバイル型バーチャルスライド装置は今後の海外販売戦略のため、国際認証規格である CE・FCC の認証の取得を行う。

2013 年度はモバイル型バーチャルスライド装置、各種診断アプリケーションソフトを販売する代理店や、実際の医療現場に製品のサンプルを配布し、更なる検証・評価を繰り返すことによって市場の動向、使用性、利便性まで含めた事項の改造、改修を行っていくとともに確固たる販売体制の構築を行っていく。そして、2014 年度には販売代理店の販売網をフルに活用し世界で年間 300 台、翌 2015 年度には年間 500 台、2016 年度には年間 1,000 台の販売を目指していく。

9. まとめ

本事業は、ハードウェアとソフトウェアに大きく分かれるが、ハードウェアに関しては、目標の大きさを達成することが出来た。当初光学系が入って厚さ 12cm の装置は実現不可能だと、光学メーカーからも言われ、技術的課題が大きな障壁となったが、すべての課題でクリアし、実現させることが出来た。

また、ソフトウェアについても、現在必要性が高い HER2 等の解析において、自動スコアリングが可能となり、自動化へ一歩近づいた。一般染色の解析においては、現在まで世界中で様々な研究機関が取り組んできたが、自動解析には難しい課題が多く、困難であったが、本事業による成果では、まだ多数の標本を

読み込む N 増し試験は達成できていないものの、アプリケーションが完成し、自動解析が可能となった。

本事業の研究開発成果を受け、さらなる研究開発の継続が必要となったが、今後は量産コストの低減が必要であり、金型作製など、費用のかかる量産設計が必要となってくる。

その量産設計と、各種課題の解決においては、青森県の補助事業の「平成 23 年度青森県戦略的ものづくり先進技術事業化支援助成事業」の委託事業の採択を受け、研究開発を継続できることとなった。

本事業におけるハードウェアは、2012 年末を目途に、製品化出来るよう、開発スケジュールを進めている。

このハードウェアは、サンプルを、株式会社クラロの代理店と医師にも紹介したところ、大きさと予定価格において大きな驚きを得たのと同時に、マーケットが病理以外に存在することがわかった。

代理店の意見としては、この装置は、病理よりもむしろ、婦人科・皮膚科・整形外科・外科・内科・泌尿器科などの臨床の現場で広くニーズがあり、こちらのマーケットに展開することで、病理とは比較にならないほどの大きなマーケットになるというコメントをいただいた。

コンパクトで顕微鏡と同等の価格は、臨床の現場でも受け入れられやすく、さらに顕微鏡の操作に不慣れな臨床の医師にとっては、デジタルスライドは非常に扱いやすく、十分なメリットがあると予想された。

お客様のニーズが非常に高いことから、今後補完研究終了後に、直ちに品質試験を行い、早急に上市する必要がある。

また、海外においても、この価格帯の装置は皆無であり、円高の底が見えない現状において、海外でも価格メリットを生かせる事は、輸入超過の現状における日本経済において、メリットの多い製品に仕上がるかと予想され、今後に期待が持てる結果となった。

[引用文献]

なし

[研究発表]

なし

[特許申請]

なし

