



화학물질 유해성 평가를 위한 디지털 독성병리 적용시스템 기반 구축 연구

OSHRI

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



연구보고서

화학물질 유해성 평가를 위한 디지털 독성병리 적용시스템 기반 구축 연구

조은상

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2022년 01월 ~ 2022년 11월
- 핵심단어 디지털 병리, 전체슬라이드이미징, 독성병리, 진단 용어
- 연구과제명 화학물질 유해성 평가를 위한 디지털 독성병리 적용시스템 기반 구축 연구

1. 연구배경

- 화학물질의 생체 내 유해성을 판단하기 위해 실시하는 독성시험 방법 중 병리데이터 관련 분야에서 디지털화 및 형태 분석 등의 기술들이 지속적으로 개발되고 있으며, 코로나-19를 거치며 데이터 원격 접속 및 진단(회의)에 대한 요구도가 커지고 있다.
- 흡입독성연구센터에서 수행한 GLP 흡입시험 시료 및 데이터들은 SOP에 따라 보관되고 있으나, 기존 자료의 손실을 방지하고 빅데이터의 선제적 확보를 위해 기존 자료를 디지털화 하는 과정이 필요하다.
- 기관 내 병리데이터의 디지털화에 대한 기준이 존재하지 않아, 해당 데이터를 처리하는 과정 및 고려 요소에 대한 매뉴얼이 요구된다.
- 또한 화학물질의 유해성 평가를 위해 실시된 병리슬라이드 자료를 이용한 디지털병리 시스템 구축을 위해 우선적으로 통일성 있는 용어 적용이 필요하다.
- 이 연구를 통해 흡입독성시험 데이터의 주요 장기별 병변 등의 디지털화(Digitalization) 및 보존을 위한 기반 마련을 하고자 한다.

2. 주요 연구내용

1) 국내·외 디지털 병리 관련 기술 및 규제현황 연구

- 국내·외 가이드라인, 법령 및 지침 분석, 문헌 탐색을 통해 각 국 내 디지털 병리에 대한 인식도 및 관련 의료기기 등 규제 등록 사항과 주로 이용되는 디지털 병리 관련 가이드라인에 대해 조사하였다.
- 디지털 병리 산업을 구성하는 주요 요소인 하드웨어, 관련 소프트웨어 및 데이터 스토리지 관련 기업 및 개발 동향, 규제 관련 허가 사항과 국내에서 주로 이용되고 있는 슬라이드스캐너 관련 정보를 조사하였다.
- 국내 의료 및 시험 분야에서 디지털 병리와 접목하여 활용되는 클라우드 이용 현황과 규제 인증 사항을 조사하였다.
- 의료 기술 및 임상 시험 분야에서 연구되고 있는 디지털 병리 관련 최신 성과 및 AI 학습 관련 정보를 조사하였다.

2) 전체슬라이드이미지 생성 및 적정성 비교를 통한 디지털 병리 데이터의 기반 확보

- 흡입독성연구센터에서 실시한 흡입독성 시험의 자료 중 특정 병변이 잘 확보된 장기를 중심으로 전체 슬라이드이미징을 실시하였다.
- 이를 위해 다양한 하드웨어 및 스캔 옵션을 탐색하였으며, 기관 내 보유 스캐너의 활용을 위한 최적 옵션을 확인하였다. 그러나 파일 호환성, 생성데이터의 크기 및 각 기관의 네트워크 환경 등을 고려할 때 스캔된 데이터의 기관 외 전송은 현재의 국내 환경에서는 부적합하였다.

3) 데이터의 디지털화를 위한 진단 용어 최신화 및 적용

- 국제 표준용어 및 최신 국내 용어를 탐색하여 표준작업지침서 내 진단 용어집을 국문 및 영문을 병기하여 전체 개정하였고, 시험관리 프로그램의 적용을 위한 고려 사항을 확인하였다.

4) 유해성 평가용 병리데이터의 디지털화를 위한 매뉴얼(안) 작성

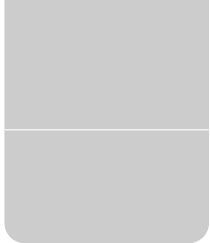
- 기관 내 디지털 병리의 단계적 적용을 위해 우선적으로 보유 기기 및 소프트웨어 활용 방안을 고려하여 디지털 독성병리 적용 매뉴얼(안)을 작성하였다.
- 매뉴얼(안)을 통해 슬라이드스캐너 및 관련 프로그램의 운용 및 생성된 WSI의 저장, 변경 및 보관에 관한 사항과 추후 다음 단계의 시스템 운용을 위한 고려사항 등을 명시하였다.

3. 연구 활용방안

- 향후 AI 연계 병리데이터 진단 기반 마련을 위한 WSI 자료 확보 및 산·학계 공유
- 흡입 독성시험의 디지털 병리데이터 확보를 통해 기관 내 효율적인 원격 병리 표준화 기반 확보

4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실 연구위원 조은상
 - ☎ 042) 869. 8534
 - E-mail escho@kosha.or.kr



목 차

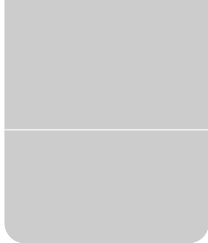
I. 서 론	1
1. 디지털병리의 개념과 발전	3
2. 연구필요성 및 목표	11
II. 연구 방법	13
1. 디지털 병리 관련 국내·외 규제 현황 등 조사	15
2. 디지털 병리의 산업계 적용 현황 및 방식 조사	15
3. 국내·외 디지털 병리 연구 현황	16
4. 디지털 병리 데이터(WSI) 확보 및 자료 적정성 판단	16
5. 디지털화를 위한 진단 용어 최신화 및 설정	16
6. 디지털 병리 적용을 위한 매뉴얼(안) 제안	17

Ⅲ. 연구 결과 19

1. 디지털 병리 기술 관련 국가별 가이드라인 및 지침 현황 21
2. 디지털 병리의 산업계 적용 현황 28
3. 국내·외 디지털 병리 관련 연구 현황 36
4. 디지털 병리 데이터(WSI) 확보 및 적정성 판단 41
5. 디지털화를 위한 진단 용어 최신화 및 적용 44
6. 디지털병리 적용을 위한 매뉴얼(안) 제안 48

Ⅳ. 고 찰 49

1. 국내·외 디지털 병리의 실제적 사용 51
2. 디지털 병리 시스템 구성을 위한 기술적 고려 요소 54

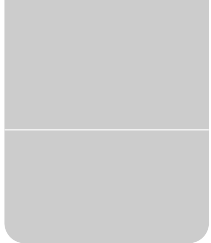


목 차

V. 결 론	57
참고문헌	61
Abstract	69
부록	71

표 목차

〈표 Ⅰ-1〉 이미지 분석 프로그램의 종류별 비교	8
〈표 Ⅲ-1〉 디지털병리 관련 국외 가이드라인 등 주요 이슈 및 현황	22
〈표 Ⅲ-2〉 국내 디지털병리 가이드라인 권고안 주요 내용	26
〈표 Ⅲ-3〉 디지털 병리 관련 주요 기업 동향	29
〈표 Ⅲ-4〉 디지털 병리 관련 최근 국내 기술 동향 (의료기기)	30
〈표 Ⅲ-5〉 디지털 병리 관련 주요 연구용 슬라이드스캐너 정보	32
〈표 Ⅲ-6〉 디지털 병리 관련 국내 도입 WSI 스캐너 정보	33
〈표 Ⅲ-7〉 국내 의료기록 분야 클라우드 서비스 정보	35
〈표 Ⅲ-8〉 디지털 병리 또는 AI 학습을 이용한 국내 주요 연구	37
〈표 Ⅲ-9〉 비임상 시험 분야 AI 학습을 이용한 국외 주요 연구	39
〈표 Ⅲ-10〉 전체슬라이드 이미징 생성 파일 정보	41
〈표 Ⅲ-11〉 전체슬라이드스캐너 기기별 비교	42
〈표 Ⅲ-12〉 전체슬라이드스캐너 주요 옵션별 비교	43
〈표 Ⅲ-13〉 조직병리 진단용어집 주요 사항	45
〈표 Ⅲ-14〉 시험관리 프로그램 내 부가 설정 주요 고려 사항	47
〈표 Ⅲ-15〉 디지털 독성병리 적용 매뉴얼(안) 정보	48



그림목차

[그림 1-1] 전체슬라이드 이미징 시스템 개요	5
[그림 1-2] 신경망 학습의 모식도	11

I. 서론

.....

I. 서론

1. 디지털병리의 개념과 발전

1) 디지털 병리의 범위

(1) 디지털 병리와 세부 개념의 정의

가) 디지털 병리의 정의

전통적인 병리학적 평가를 위해서는 유리 슬라이드에 세포를 얇게 도포하거나 조직을 미세 절편화 하여 접착시킨 후 염색해 광학현미경 등을 이용해 검경을 통해 평가를 하는 방식이 일반적이다.

그러나 새롭게 대두된 디지털병리(Digital pathology)의 개념은 기존의 염색된 유리 슬라이드를 일정 화소 이상의 이미지 품질을 유지하여 전용 스캐너를 이용해 3D 방식으로 스캔 후 이를 디지털 파일로 전환하고 출력매체(모니터)를 통해 병리학적 평가를 하고 AI를 이용한 이미지 분석을 동시 수행할 수 있는 시스템으로, 확장된 범위에서 기존의 슬라이드 제작법의 자동화를 포함하기도 한다.

최근의 연구에서, 공식적인 디지털 병리의 개념은 아래와 같이 해석되기도 한다. “디지털화된 유리슬라이드에서 생성된 병리 정보를 수집, 관리 및 해석할 수 있는 동적 이미지기반 환경으로써 가상현미경과 종종 같은 의미로 사용됨” (Song, 2017; <https://digitalpathologyassociation.org/>)

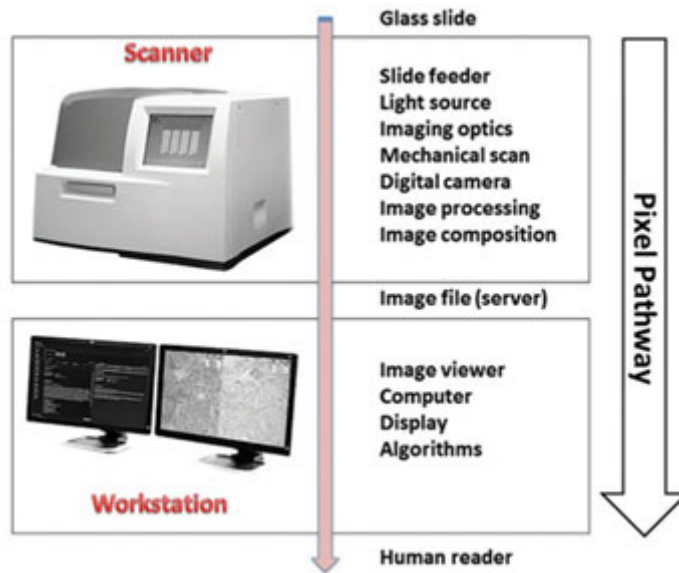
나) 전체슬라이드 이미지(WSI)

디지털 병리의 수행을 위해 첫 번째로 요구되는 사항은 유리 슬라이드의 디지털화이다. 초기 유리 슬라이드의 디지털화 방식은 디지털 카메라를 이용하여 단면적, 정지적 화면을 수집하는 것이 일반적이었는데, 2000년대 이후

개발된 전체슬라이드 이미징(WSI, Whole slide imaging)은 이러한 2D 이미지의 방식을 벗어나 광학현미경과 스캐너를 포함하는 시스템을 이용해 생산되고 있다. 이러한 결과로 전용 소프트웨어 및 출력 화면을 통해 전체 범위에 대해 저배율~고배율의 해상도를 모두 이용할 수 있는 디지털 이미지를 활용할 수 있게 되었다.

이와 더불어 초기 원격 병리(Tele-pathology, Remote-pathology)의 개념은 원격 제어가 가능한 현미경을 이용해 유리 슬라이드 위의 조직 샘플을 검경하는 것이다. 이러한 방식은 보통 적은 수의 샘플 검경을 위한 상황이나, 또는 병리학자가 현장에서 검경을 할 수 없는 경우 2차 검토(피어리뷰 등) 또는 예비 진단의 목적으로 이용되어 왔다. 대다수의 원격병리 시스템은 미세 초점 조절 등 현미경의 원격 제어를 직접적으로 허용해 병리학자가 직접 영역을 선택하고 자신의 필요에 따른 초점(배율)을 조정할 수 있는 장점이 있다.

또한 이러한 기술의 개발 이전부터 연속적 화면 수집을 위한 유리 슬라이드 스캐너가 개발되기 시작했고, 1990년대 이후 공식적인 슬라이드 스캐너가 상용화 되었다(Song, 2017; Cucoranu et al., 2014). 초기 개발 시의 슬라이드 스캐너는 슬라이드 한 장을 스캔하는데 24시간 이상을 요구하였으나, 광학 이미징 기술의 지속적인 발전의 결과로 한 번에 천 장 이상의 스캔된 유리슬라이드를 개별 파일로 생성할 수 있게 되어 전체슬라이드 이미징을 통해 다량의 현미경 정보를 신속하게 디지털화 할 수 있게 되었고, 이를 통해 원격 병리를 뛰어넘는 가상현미경(Virtual microscopy)이 일반화되고 있다.



[그림 I -1] 전체슬라이드 이미징 시스템 개요

(출처 : Pantanowitz et al., 2018)

나) 가상현미경(Virtual microscopy)

가상현미경은 “네트워크로 연결되어 모니터를 통해 볼 수 있는 현미경 슬라이드로, 현미경과 동등한 해상도, 시각 배율, 배율 변경, 초점 유지가 가능한 시스템”으로 설명될 수 있다(Song, 2017).

최초의 상용 슬라이드 스캐너인 BLISS(Bacus Laboratories Inc., Slide Scanner)의 개발 이후, InterScope 사의 모터 구동식 패닝, 줌 및 동적 이미지 캡처 기능을 지원하는 ultrafast robotic whole-slide digitizer 모델,

정량 분석, 희귀 사진 감지, 개체 수 계산, 조직 마이크로어레이 기술 및 특정 기법의 자동 검색기와의 인터페이스까지 지원되는 ACIS 시스템(Chromavision), 다중 센서 어레이 접근 방식을 사용하는 Aperio 사의 시스템 등 최첨단 광학, 로봇 공학 및 컴퓨터를 통합한 시스템이 슬라이드 스캐너의 개발에 이용되어 왔다(Bacus et al., 2000). 이러한 슬라이드 스캐너들은 공통적으로(일반적으로) 하나 이상의 대물 렌즈, 디지털 카메라, 로봇공학 및 기타 부품류(예: 슬라이드 트레이/카트리지, 광원, 바코드 리더)가 있는 현미경을 포함한다.

(2) 디지털화 된 이미지의 처리 및 분석

이미지 처리 및 분석 과정의 핵심은 이미지분석 알고리즘 또는 프로그램으로, 이미지 전처리(preprocessing), 관심 영역 탐색(ROI, detection of region of interest) 및 특징 추출(extraction) 등의 핵심 과정을 거쳐 이미지가 분석된다. 또한 이미지의 분석 범위에는 프로그램을 통한 각 구조물의 구별 및 정량화 등도 포함될 수 있다.

가) 이미지의 전처리

특히 디지털 이미지의 처리를 위해 각 이미지를 생성하기 전 단계인 유리 슬라이드의 제작 및 염색 정형화가 매우 중요하다. 그러나 작업자의 숙련도 및 미세한 환경 또는 시약 변화 등에 따라 편차가 발생할 수 있기 때문에 이미지 처리 과정에서 히스토그램 등의 변경을 통해 색상, 대비 및 강도를 규격화 하여 이러한 편차를 감소 및 제거할 수 있다.

나) 이미지의 분석

관심영역탐색은 목적에 따라 세포~구조물 수준으로 범위를 달리할 수 있는데, 이때 분할(segmentation)을 통해 각 목적물을 특징화 하여 범위를 지정해주는 것이 필요하다. 기존의 병리학적 이미지 분석은 이미지 내에서 볼 수 있는 특정 '목적물(object)'를 감지, 분류 및 계수하거나 정량화하는 데 초점을 맞췄다. 이러한 목적물은 침습형 종양, 전이된 종양 또는 특정 미생물의 감염 등이 될 수 있으며(Campanella et al., 2019; Zhou et al., 2020) 특히 임상에서 이용시 암세포의 판별은 핵의 크기, 염색질 분포, 다형성 등의 특징에 기반을 두고 실시된다. 예를 들어, 핵은 서로 다른 장기별 세포 유형에 따라 분류될 수 있으며, 이와 더불어 림프구와 종양 세포의 상대비 등을 이용해 치료 반응을 예측하는 지표로 활용되기도 한다(Acs et al., 2019).

또는 영역 내 픽셀 분류를 통해 종양 상피, 기질 또는 다른 조직 유형에 직접 속하는 것으로 분류하여 각 조직 클래스가 차지하는 영역을 정량화하는 방식도

종종 이용된다(Ryan et al., 2011;Parra et al., 2019).

디지털 병리를 위한 다양한 이미지 분석 소프트웨어가 개발되어 왔으며, 대부분의 오픈소스(open source) 소프트웨어는 이미지 분석을 위한 협업 옵션을 제공하는 반면, 상용화된(commercial) 소프트웨어는 보다 개별화된 이미지 분석 옵션을 제공하기에, 원하는 작업에 서로 다른 소프트웨어를 고르는 것은 현실적으로 어려운 일이다. 또한 분석 소프트웨어의 기능에 따라 기본적인 조직 내 색상의 정량화를 위한 비교적 저렴한 도구 상자 개념의 소프트웨어(예시 : NIH의 Image J 등)에서 조직 구조 인식 및 정량화를 위한 복잡하고 고비용의 AI-모델 기반 프로그램으로 분류할 수 있다(Varghese et al., 2014). 보편적으로 오픈소스 소프트웨어는 해당 작업에 익숙해지기 위해 훈련하는 개인 또는 이미지 분석을 드물게 이용하는 사람들에게 효율적이며, 고비용의 상용화된 소프트웨어는 직업적, 연구적 사용을 원하는 사람들에게 유용하다. 이를 위해 업체에서는 사용을 위한 별도의 교육을 실시하고 적절한 기술 지원을 통해 소프트웨어의 사용 시 발생하는 문제들을 능동적으로 해결할 수 있도록 지원하고 있다. 해당 프로그램의 종류 별 장단점을 표로 정리하였다<표 I-1>.

〈표 I -1〉 이미지 분석 프로그램의 종류별 비교

구분	오픈소스 프로그램	상용화된 프로그램
비용	무료	대부분 고비용
기술 지원	제한적 (이메일 등의 단순 전달)	지원 사항에 대한 개런티 존재
라이선스	사용자 라이선스 요구 없음 자가 설치/업데이트	사용자 라이선스 필요 공급자에 의한 설치/업데이트 지원 가능
지속적 사용 가능	제작자의 사정에 따라 변동 (대부분 단기)	공급자의 프로그램 개발에 따라 변동 (대부분 장기)
문제 해결	자체적인 신속한 대응 가능	전문성이 있는 공급자의 대응 필요
프로그램 교육	제한적 (온라인 탐색 가능)	공급자에 의한 전문 교육 제공
파일 호환성	다양한 파일 형태를 이용	제한적

(3) 이미지의 저장

200배율 이상의 고해상도로 1장의 유리 슬라이드를 스캔할 경우, 보편적으로 3~4 GB 정도의 파일이 생성된다(Park, 2012). 본 센터에서 수행하는 흡입 독성시험에 대입해 봤을 때 작년을 기준으로 약 20,000장의 유리 슬라이드가 제작되었고, 매년 이를 디지털화 한다면 일정 규모 이상의 데이터 관리 시스템(Storage)이 필요할 것으로 예상된다.

2) 인공지능 기술 개발에 따른 디지털 병리 범위 확대

(1) AI의 발전 (머신러닝과 딥러닝)

디지털 파일을 생성하기 위한 이미지 획득 및 획득 이미지의 분석에서 가장 근본적인 개념은 픽셀(Pixel)의 패턴을 파악하는 것이다. 이는 일종의 수학적 연산을 적용하는 방식이 될 수도 있고, 이미지를 개별적으로 분리하여 알고리즘을 통해 복합적으로 연산할 수도 있다. 획득된 이미지의 개별 연산은 간단할 수 있지만, 이러한 이미지가 수천 개 이상 된다면 해당되는 픽셀은 수십억 이상이 된다. 따라서 이는 필수적으로 해당 분야에서의 인공 지능(AI, Artificial Intelligence)을 이용한 기계적 학습(머신러닝, ML, Machine learning)과 인공신경망을 이용하는 딥러닝(Deep learning)의 발전을 동반하게 되었다.

가) 머신 러닝(Machine learning)

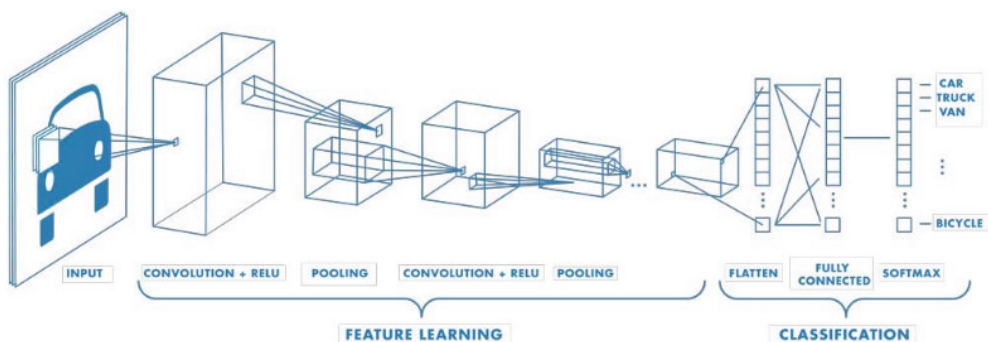
디지털 병리를 위해 컴퓨터(AI)는 머신 러닝 기술을 이용해 새로운 데이터에 대한 의미 있는 예측을 할 수 있는 모델을 제작 후 훈련한다. 이러한 알고리즘의 개발을 위해서는 관련된 레이블의 입력, 입력으로부터 예측을 할 수 있는 모델, 예측과 레이블 사이의 오류를 파악해 삭제하는 기능이 필요하며, 훈련을 통해 최종적으로 예측과 레이블 사이의 오류가 최소화될 때까지 모델의 반복적 개선을 목표로 한다. 대부분의 머신 러닝에서 이러한 개념이 이용되며, 각 레이블은 필요한 작업에 따라 다른 형태를 취한다. 예를 들어, 병리학자가 주석(annotation)을 단 영역은 이미지 내 모든 픽셀에 대한 레이블을 도출하거나, 정량 분석 시 목적물로 변환하는 새로운 이미지에서 유사한 레이블을 생성하는 모델을 훈련하기 위한 용도로 사용될 수 있다(Rashidi et al., 2019).

디지털 병리를 위한 기계 학습 모델은 앙상블 머신 러닝 모델인 랜덤 포레스트, 서포트 벡터 머신 및 로지스틱 회귀 분석 알고리즘 등의 기법을 기반으로 개발되어 왔다(Komura and Ishikawa, 2018). 이에 따라 각 알고리즘 개발자는 예측과 관련된 이미지에서 모델 입력을 통해 제공될 특징을 선택해야 한다.

이러한 과정은 흔히 언급되는 일반적인 이미지 처리 작업을 적용하여 처리되지만, 예전의 이미지에서 탐색된 핵의 크기, 모양, 밀도 등의 목적물에 의해 처리될 수도 있다. 따라서 개발자는 이미지 처리 과정에 관여하나 모든 작업을 직접적으로 명시하지 않고, 훈련 데이터, 기능 및 모델의 선택을 통해 알고리즘을 간접적으로 조정하며, 이 과정은 병리학적 지식을 필요로 할 수 있다.

나) 딥 러닝(Deep learning)

딥 러닝은 머신 러닝의 하위 일종(subset)으로 여러 도메인에 적용될 경우 특히 유용하다고 알려져 있다. 이미징 시스템에 적용되는 딥 러닝 모델은 주로 합성곱 신경망(CNN, Convolutional Neural Network)의 일종으로, 인공 신경망의 한 종류이다. 이 방식은 basic function(feature map)을 생성하기 위해 컨볼루션(convolution)을 이용하지만 커널(kernel, similarity function) 자체를 훈련 중에 학습 할 수 있으며 이러한 컨볼루션 필터를 수백 개 학습하고 이를 다른 비선형 변환(Linear unit) 및 크기 조정 작업과 결합하여 적용함으로써, 합리적으로 훨씬 더 복잡하거나 미묘한 패턴을 식별할 수 있도록 해준다.



[그림 I-2] 신경망 학습의 모식도

(출처 : <https://kr.mathworks.com/solutions/deep-learning/convolutional-neural-network.html>)

(3) 저장매체의 변화(개별 서버에서 클라우드로)

최근 데이터 저장 기술의 발전과 함께 기존의 물리적 서버 저장을 벗어난 클라우드 개념의 데이터 처리 및 저장 시스템이 이용되고 있다. 이는 관리를 위한 고가의 하드웨어 및 공간을 줄일 수 있어 인터넷 기반이 잘 되어 있는 선진국을 중심으로 인터넷 기반의 저장 서비스가 상용화 되고 있다. 특히 단순 스캔 이미지의 저장, 공유 뿐만 아니라 전자 의료 기록(EHR) 및 병원 정보 시스템까지 연계한 인프라 결합형의 클라우드 방식의 서비스가 대규모의 임상 병원을 중심으로 구축되고 있으며, 최근 전자 의료 기록 관리에 블록체인 기술이 접목되며 데이터 보안을 위해 정보 소유자 및 허용 인원의 접근을 허용하기 때문에 환자 개인정보 보호 등의 이유로 해당 시스템을 도입하려는 시도가 늘고 있다.

2. 연구 필요성 및 목표

1) 연구 필요성

화학물질의 생체 내 유해성을 판단하기 위해 실시하는 독성시험 분석 방법 중 병변 슬라이드의 제작 및 판독 분야에서 형태 분석 및 디지털화 관련 기술들이 지속적으로 개발되고 있고, 코로나-19를 지나며 데이터망에 대한 원격접속 및 원격 진단(회의)에 대한 요구도가 커지고 있다.

현재 흡입독성연구센터에서 수행한 GLP 흡입시험 시료 및 데이터들은 SOP에 따라 보관되고 있으며, 정해진 보관 기한에 따라 유지되고 있다. 특히 기존 병리유리슬라이드의 경우 염색상의 변화 등으로 통상 10년 이내로 보관하도록 되어 있는데, 기존 자료의 손실을 방지하고 빅데이터 자료의 선제적 확보를 위해 기존 자료를 디지털화 하는 과정이 필요하다. 그러나 이에 대한 기관 자체적인 기준이 존재하지 않아, 국내·외 가이드라인 등을 참고하여 차후 해당 데이터를 처리하는 과정에 대한 일련의 매뉴얼이 요구된다.

또한 화학물질의 유해성 평가를 위해 실시된 병리 슬라이드 자료의 디지털화 및 AI를 이용한 진단 영역까지, 추후의 디지털병리 시스템 구축을 위하여 우선적으로 기존 자료에 대한 통일성 있는 용어 적용 과정이 필요하다.

이번 연구는 흡입독성시험 데이터의 주요 장기별 병변 등의 디지털화(Digitalization) 및 보존을 위한 기반 마련을 목적으로 하며, 추후 독성병리 분야의 융합 연구 기반을 위해 활용될 수 있을 것이다.

2) 연구 목표

흡입독성연구센터 내 화학물질 유해성 평가 사업을 통해 생산된 독성시험 데이터의 기관 내 디지털 독성병리 적용시스템 기반 구축 연구 : 1건

II. 연구 방법



II. 연구 방법

1. 디지털 병리 관련 국내·외 규제 현황 등 조사

1) 디지털병리의 적용 관련 국가별 가이드라인 및 지침 등 조사

미국 식품의약국(FDA), 미국 DPA(Digital Pathology Association), 영국 RCPATH(Royal College of Pathologist) 등의 국외 기관 및 국내 대한병리학회 등을 중심으로 디지털병리 관련 법령, 최신 가이드라인, 또는 지침을 탐색하여 주요 내용을 정리하였다.

2. 디지털 병리의 산업계 적용 현황 및 방식 조사

1) 국내·외 산업계 현황 및 방식 조사

문헌분석, 웹페이지 탐색 등을 통해 디지털병리 산업계를 구성하고 있는 주요 하드웨어, 소프트웨어 및 분석알고리즘의 개발 현황 및 데이터 처리 등과 관련된 서버/클라우드 등의 데이터관리 측면에서 현재 이용되고 있는 방식을 조사하였다. 또한 산업계의 주요 기업을 중심으로 현재 관련 기술 개발 상황 및 현황 등을 파악하였다.

2) 국내·외 연구기관 및 병원 등 디지털 병리 이용 현황

문헌 분석, 웹페이지 탐색 등을 통해 비임상 분야 또는 임상 분야에서 국내·외 디지털 병리 관련 의료기기 개발 및 허가 사항을 조사하였다. 또한 국내에서 비임상시험 또는 임상 연구기관을 중심으로 현재 디지털병리 관련 주요 하드웨어인 슬라이드스캐너 도입 현황 및 주요 사양에 대해 조사하였다.

3) 국내·외 디지털 병리 관련 데이터 처리 현황

관련 자료 탐색을 통해 디지털병리 관련 데이터의 처리 및 보관, 이동 등과 관련하여, 국내·외 서버 또는 원격 클라우드 업체 이용 등의 데이터 관리 방식을 살펴보고, 디지털 슬라이드 호스팅 등 슬라이드의 스캔 및 플랫폼 기반 뷰어 제공 업체 등의 현황에 대해 조사하였다.

3. 국내·외 디지털 병리 연구 현황

문헌조사 및 웹페이지 탐색을 통해 국내·외 연구기관, 비임상시험 기관 등에서 전체슬라이드이미지(WSI), 머신러닝, 딥러닝 등의 AI를 이용하여 병변 데이터를 처리 및 진단하는 연구를 포함하여 관련 문헌 등의 현황을 탐색하였다.

4. 디지털 병리 데이터(WSI) 확보 및 자료 적정성 판단

보유중인 독성시험 슬라이드 자료를 이용하여 주요 장기 슬라이드의 전체 슬라이드이미지(WSI) 파일을 추출 후 내부 서버 저장 및 썸네일을 포함하여 목록화 하였다. 또한 해당 과정 중의 옵션 별 비교를 통해 최종 이미지파일의 가시성, 품질, 호환성 등을 판단하여 기관 보유 장비(Axioscan A1, Carl Zeiss) 기준의 최적화된 이미지 옵션 및 저장방식을 탐색하였다.

5. 디지털화를 위한 진단 용어 최신화 및 설정

1) 국제 표준 용어 및 최신 용어 확보

비임상 시험의 독성병리 분야에서 사용되는 국제적 표준화 용어(INHAND, International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria)

및 국내에서 최신 발간된 독성병리용어집(독성병리학회, 2022)를 반영하여 최신 용어 확보 및 현재 기관에서 이용 중인 표준작업서를 일부 개정하였다.

2) 진단용어의 시험관리 프로그램 적용

기관 내 시험관리를 위해 사용중인 독성데이터 프로그램(프리스티마)의 독성병리 모듈 내 진단 용어의 재설정을 위한 기준을 함께 탐색하였다.

6. 디지털 병리 적용을 위한 매뉴얼(안) 제안

추후 도입될 디지털 병리 적용을 위한 기반 작업으로, 국내·외 디지털병리 가이드라인 등을 참고하여 우선적으로 기관 내에서 이용될 수 있도록 디지털 병리 적용을 위한 매뉴얼(안)을 작성하였다.

Ⅲ. 연구 결과



Ⅲ. 연구 결과

1. 디지털 병리 기술 관련 국가별 가이드라인 및 지침 현황

1) 국외

각국의 가이드라인 및 지침 등에서 정의되는 디지털 병리는 보편적으로 스캐너를 이용해 병리 슬라이드를 디지털화 하여 저장한 후 해당 영상을 이용해 진단업무까지 이뤄지는 것을 말한다. 따라서 해당 정의에는 앞서 언급된 전체 슬라이드이미징, 원격병리, 프로그램을 활용한 보조적 의미의 진단 등을 모두 포함한다. 현재 많은 국가에서 비임상 및 임상 분야의 디지털 병리의 도입을 진행 중이고, 몇몇 국가에서는 해당 장비의 의료기기 등록을 허가하였다. 또한 해당 시스템의 의료보험 적용을 위한 수가를 정비 중에 있다. 미국 식품의약국(FDA), 미국 DPA(Digital Pathology Association), 영국 RCPATH(Royal College of Pathologist) 등 주요 국가의 관련 기관을 중심으로 현재 배포된 디지털 병리 가이드라인 및 정책 사항의 주요 내용을 조사하였다 <표Ⅲ-1>.

〈표 III-1〉 디지털병리 관련 국외 가이드라인 등 주요 이슈 및 현황

구분	주요 이슈	주관 (년도)	주요 내용
영국	Best practice recommendations for implementing DP	RcPath (2018)	• 디지털병리 관련 기술 및 용어의 개요와 용도에 대한 가능성 및 실용적 조언 제시
	The DPA	Government (2018)	• 각 조직, 기업 또는 정부에 의한 개인 정보 사용 규제 방안 실행
	NHS Data Opt-out	Government (2018)	• 연구 등의 목적을 위한 임상데이터의 사용에서 환자 개인의 동의 필요
	Code of Conduct for Data Driven Health and Care Technology	Government (2018)	• 데이터기반 기술의 공급업체 및 사용자가 의료 측면에서 디지털 기술을 이용하기 위한 가이드라인 제시
	NHSX Artificial Intelligence How to Get it Right	Government (2018)	• 영국 내 의료관리 시스템에서 데이터 기반 기술의 운용 개요 제시
	Principles for data initiatives	ONS (진행)	• 영국 내 인구 및 사회 관련 통계를 수집 및 발행하는 통계청(ONS, Office for National Statistics)의 데이터전략의 한 부분으로 데이터 처리에 있어 자국민의 신뢰를 향상시키기 위한 기본 원칙과 표준 제시
유럽연합	EU-US Privacy Shield	EU/USA (2016)	• 상업적 목적으로 유럽연합과 미국 사이의 개인데이터 교환을 규제하기 위한 프레임워크로 현재는 이용되지 않음.
	GDPR	EU (2018)	• 유럽연합 내 또는 유럽연합과 관련있는 의 개인정보의처리를 위한 규정
	Medical Devices Regulation	EU (2021)	• 의료 목적으로 데이터의 처리가 단순 범위를 넘어서는 경우 해당 소프트웨어를 의료기기의 범위로 포함

구분	주요 이슈	주관 (년도)	주요 내용
미국	Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)	HHS (1996)	보건복지부(HHS, Department of Health and Human Services)는 의료정보의 데이터 보안과 개인정보 보호를 의무화 하기 위해 건강보험 이동성 및 책임법(HIPAA) 내 개인정보 보호규칙, 보안 규칙 및 위반 통고 규칙을 제정함
	Cybersecurity Information Sharing Act	Government (2015)	민간과 연방 정부기관 사이의 사이버 보안 공유 체계를 확립하고 원격 보건 및 의료 시스템, 서비스 보호를 위한 사이버 보안 기준 설정
	ATA Clinical Guidelines for Telepathology	ATA (2018)	미국원격진료협회(ATA)는 원격병리에 이용되는 모든 데이터 전송 시 공인된 표준을 충족하는 암호화를 명시하고, 데이터 저장 위치 및 백업 위치를 권장하며 규정에 미달되는 클라우드 서비스에 대해 사용을 제한.
	WSI device authorised	FDA (2017~)	미국식품의약국(FDA)에서 WSI 디바이스를 의료기기로 승인함(2번째)
	Policy principles	ATA (2020)	디지털병리를 포함하여 환자의 개인정보 보호 및 사이버 보안 위험의 중요성 강조 및 각 주의 데이터 이송 시 안전을 강조
	Enforcement Policy for remote DP devices during the Coronavirus Disease 2019 Public Health Emergency	FDA (2020)	FDA 승인된 기존의 WSI device는 임상실험실 및 의료 환경에서 제한적으로 사용되었는데 COVID-19로 인해 병리학자들이 슬라이드 및 이미지를 원격으로 검토할 수 있도록(특정 환경이 아닌 곳에서) 허용
	Validating Whole Slide	CAP	미국병리학회(CAP, College of

구분	주요 이슈	주관 (년도)	주요 내용
	Imaging Systems for Diagnostic purposes in Pathology, Guidelines Update	(2021)	American Pathologists)는 WSI의 진단 또는 의료적 목적의 사용을 위한 해당 과정의 기술 지침, 데이터 보안 및 전송 절차 등을 기술한 가이드라인을 발표
	HSCC Position Paper	HSCC (2021)	HSCC의 상임 기관인 HSCC 공동 사이버보안 워킹그룹은 300개 이상의 산업 및 정부기관이 협력하여 보건 분야의 사이버 보안 문제를 논의하는 기관으로 연방과 각 주에서 이용되는 원격 기술의 빠른 규제를 요구함
캐나다	Code of ethics for storage and transmission of electronic laboratory data	CAP (2005)	캐나다병리학자연합(Canadian Association of Pathologists)을 중심으로 OECD에서 만든 개인 데이터의 보호 및 관리를 위한 가이드라인 작업 코드
	Guidelines for establishing a telepathology service for anatomical pathology using WSI	CAP (2014)	WSI를 적용한 원격병리의 사용을 위한 플랫폼 구현 및 개인 정보, 보안, 문서화, 보관 등에 대한 지침
	The Personal Information Protection and Electronic Documents Act (PIPEDA)	Office of the Privacy Commissioner of Canada (2019)	해당 법령은 캐나다 전 지역의 민간 조직의 상업 활동 중 개인 정보 수집, 사용 및 공개 사항에 관한 것으로, 병원에서 수집된 개인 정보는 지방법에서 동시에 관리
독일	Digital Pathology in Diagnostics – reporting on digital images	Professional Association of German Pathologists (2018)	해당 지침은 독일에서 진단 행위를 위한 가상 현미경의 구현에 대해 프레임워크를 제시하였으며, 데이터 보안에 관한 사항을 포함

구분	주요 이슈	주관 (년도)	주요 내용
호주	Guidelines for Digital Microscopy in Anatomical Pathology and Cytology	The Royal College of Pathologists of Australasia (2015)	해당 가이드라인은 개인정보의 보호, 비밀 유지 및 보안에 관한 내용으로 이미 1988년 개인정보 보호법에 의해 발표된 내용(국가 및 각 주의 개인 정보 보호 규정에 대한 사항 및 개인 정보 취급 규제)이 포함되어 있음.
스페인	White Paper 2021 of the Pathological Anatomy in Spain	The Spanish Society of Pathology (2021)	데이터의 디지털화를 위한 저장 시스템에 대한 국제 표준과 개방형 솔루션을 제안한 지침으로 유럽연합의 GDPR 준수를 위함

* 출처 : Coulter et al., 2022 등

2) 국내

국내에서는 대한병리학회 의료정보연구회(Korean Society of Pathhologists, Medical Informatics Study Group)를 중심으로 2019년부터 국내 의료기관들의 디지털 병리 시스템의 도입과 운용을 목적으로 해당 사항에 대한 가이드라인 개발을 시작하였다 <표 III-2>. 이를 위해 해외 각국(미국, 영국, 호주, 독일, 일본, 스페인 등)의 디지털 병리 관련 가이드라인과 국내 보고서 등을 기반으로 권고안이 작성되었으며, 이 권고안은 꾸준히 업데이트 되고 있다. 국내 법령에서는 데이터 처리에 관한 직접적인 법령 외 의료법 제19조 ‘정보 누설 금지’ 및 개인정보 보호법 제23조 ‘민감정보의 처리 제한’, ‘보건의료 데이터 활용 가이드라인’을 통해 의료기록에서 생성되는 데이터에 대한 사항을 규정하고 있으나, 가명 정보 및 파기에 대한 사항 등 각 법령 및 가이드라인에서 상충되는 부분이 존재한다.

〈표 III-2〉 국내 디지털병리 가이드라인 권고안 주요 내용

항목	주요 내용
목적	• 디지털 병리에서 사용되는 표준 용어의 정의, 적용 범위 및 제한점 등을 규정 • 시스템의 도입을 위한 하드웨어 및 소프트웨어의 고려사항 제시 • 시스템의 유효성 검증 및 품질 관리에 대한 고려사항 제시 • 대한병리학회 정도관리 개정을 위한 기준 마련 • 디지털 병리 분야 전공의 훈련을 위한 기준 제공 • 추후 건강보험 수가 및 급여항목 등재를 위한 활용
적용 범위	• 유리 슬라이드의 디지털 영상용 전체 슬라이드 스캐너 및 소프트웨어 • 획득한 영상의 저장, 관리, 보존을 위한 영상 저장 및 전송 시스템 • 관찰, 계측 및 주석을 위한 뷰어 소프트웨어 • 영상 표시 장치 및 데이터 공유 시스템 등 • 슬라이드의 염색 범위 : 일반 HE 염색 및 특수염색, 면역조직화학염색을 포함 • 제한 : 세포 슬라이드, 림프종 슬라이드 및 특정 미생물 검출

항목	주요 내용
기본 용어	• 디지털 병리, 디지털 병리 시스템, 영상 분석, 컴퓨터 보조 진단, 원격 병리, 전체슬라이드이미징(WSI), 전체슬라이드스캐너(WSS), 의료영상 저장전송시스템(PACS), DICOM(Digital imaging and communications in medicine)실험실 정보관리시스템(LIMS), 품질 보증 및 관리(QA/QC), 유효성 검증 등의 주요 용어 정의
디지털 병리 시스템 구성	• 하드웨어 : 해당 기관의 검사 규모, 검체 크기, 종류, 항목, 인력수 등을 고려한 전체슬라이드스캐너의 권장 사양 비교 및 테스트 • 영상저장 시스템의 독립(병리 전용) 서버 영상저장전송시스템 또는 병원 내 의료영상 저장전송시스템과의 통합 고려 및 각 데이터의 보존 기간 설정 등 • 영상 표시장치(모니터, 태블릿 등) 및 뷰어의 종류와 환경 요인을 고려한 진단시스템 구성 • 병원에서 이용하는 실험실정보시스템 또는 병원정보시스템 등과 연계 고려 • 휴대용 단말기의 사용과 정보 보안 및 개인정보보호에 대한 대책 고려
유효성 검증 및 품질 관리	• 유효성 확인(verification)과 유효성 검증(validation)을 통한 해당 실험실의 품질 보증에 대한 사항 • 실험실 자체 및 외부 기관에 의한 품질관리 프로그램에 관한 사항

* 출처 : 디지털 병리 가이드라인 권고안. 대한병리학회, 2020 등

2. 디지털 병리의 산업계 적용 현황

1) 국내·외 산업계 현황

(1) 디지털 병리 산업계의 구성

디지털 병리 관련 사업은 크게 하드웨어, 소프트웨어 및 스토리지로 나눌 수 있다. 특히 2000년대 초반, 슬라이드의 디지털 이미징을 위한 스캐너를 중심으로 하드웨어 부문이 크게 성장했고, 이후 WSI의 입력, 분석 및 관리를 위한 소프트웨어 및 AI의 발달을 중심으로 분석 알고리즘이 발전했다. 또한 의료 데이터의 관리 및 개인정보 보호와 관련, 스토리지 부분의 드라이브(서버, 이동식), 클라우드 및 하이브리드 방식 등 다양한 형태의 데이터 관리가 이뤄지고 있다.

(2) 디지털 병리 관련 주요 기업

해당 산업계에서 주요 지분을 차지하고 있으며, 국내에서도 큰 영향을 미치는 주요 기업은 라이카(Leica), 필립스(Philips), 로슈(Roche), 3DHistech, 올림푸스(Olympus) 등이 있으며, 이 중 라이카와 필립스는 WSI 스캐너에 대해 FDA의 승인을 받은 상태이다. 대부분의 WSI 스캐너 공급업체는 해당 하드웨어에 대한 소프트웨어를 자체 개발하고 있으며, 각 소프트웨어는 일반적으로 호환되지 않는다.

다양한 기업 중 국내에서 접근 가능하며 스캐너를 비롯한 하드웨어 및 소프트웨어를 통합 제공하는 주요 기업의 관련 기술 개발 동향을 표로 나타내었다 <표 III-3>.

〈표 III-3〉 디지털 병리 관련 주요 기업 동향

기업	주요 기술 동향
필립스 (Philips)	• 최초로 WSI 스캐너에 대해 미국 FDA 승인을 받음 • 종양 추정과 관련된 소프트웨어 출시(AI TissueMark) • 임상병리 진단에 AI를 적용(2019~) • 디지털병리 플랫폼인 ‘IntelliSite Pathology Solution’을 통해 스캐너, 서버, 저장소, 뷰어를 포함하는 이미지 관리 시스템 제공 및 실험실 정보 시스템과 호환 • 여러 기업과 파트너십을 통해 암진단 등 AI 기반 디지털 병리의 가속화 진행
라이카 (Leica)	• 독일에 본사를 두고 있는 병리 분야의 선도 업체로 스캐너 및 이미지 관리, 분석 소프트웨어를 포함하여 복합적 솔루션 제공 • Aperio 시리즈의 WSI 스캐너는 두 번째로 FDA 승인 받음 • 병리 분석 과정을 위한 모든 하드웨어 데이터의 수집, 분류, 정리가 가능한 솔루션 제공 • AI 및 디지털 병리 영상시스템 기업(Sectra 등)들과 파트너십을 체결
로슈 (Roche)	• 개인 맞춤형 의료 분야의 대표 업체로 스위스에 본사를 두고 있으며, 제약 및 진단 시스템으로 잘 알려져 있음 • 진단서비스를 위해 Ventana사를 인수하여 암 진단용 조직 처리와 자동 슬라이드 염색기 및 시약을 개발 • 디지털 병리 관련 자체 소프트웨어(uPath enterprise)를 출시 • 병리학자의 진단을 돕기 위한 AI를 활용한 폐암용 디지털병리 플랫폼 출시 및 유럽에서 체외진단의료기기 승인
3DHistech	• 헝가리에 본사를 두고 있으며, 진단 및 연구용의 하드웨어와 자체 소프트웨어를 개발 • 진단 분야로 디지털병리 관리 시스템, 스캐너 및 실험실 관리시스템과 구성 요소를 함께 제공 • 연구 분야로 스캐너, 조직 microarray, 현미경 뷰어, 영상분석 소프트웨어 및 슬라이드 관리 시스템 등을 제공

* 출처 : 한국보건산업진흥원, 2021 등

2) 국내·외 비임상 및 임상 기관의 디지털 병리 현황

(1) 의료 기기 관련

가) 국외

미국 FDA는 2015년부터 디지털병리 관련 품목을 승인했는데, 2D-이미지를 획득 및 분석하는 소프트웨어에서 슬라이드 전체의 디지털 이미지를 3D로 획득 및 분석하는 소프트웨어까지 승인된 상태이다.

나) 국내

국내에서는 주로 의료 영상 진단보조, 검출보고 및 예후 예측 분야의 소프트웨어가 연구되고 있다. 2022년 기준으로 110종의 AI를 이용한 보조진단 소프트웨어가 식약처에서 의료기기로 허가받았으며, 관련된 주요 기술 및 기업을 표로 나타내었다 <표 III-4>.

<표 III-4> 디지털 병리 관련 최근 국내 기술 동향 (의료기기)

기업체 명	주요 기술 동향
뷰노	• 의료영상, 병리, 생체신호 등에 AI를 접목하여 혁신의료기기 소프트웨어 제조기업 인증 획득 • 2018년 골연령 판단 영상분석 소프트웨어를 통해 의료기기 첫 허가 • 간암 대상 AI 기반 병리연구 플랫폼(뷰노메드 패스랩) 개발 및 암 조직에서 림프구 비율을 이용, 환자의 생존율 예측
딥바이오	• 딥러닝 기반 전립선암 병리 이미지 분석 소프트웨어 개발 (DeepDx-Prostrate Pro) • 전립선 생검 조직의 WSI 를 분석하여 암의 악성도를 자동으로 진단하는 소프트웨어로 3등급 체외 진단 의료기기 허가 • 병리학자의 분석과 비교시 높은 일치도 및 병리학자의 진단 효율 증대
루닛	• AI 기반 조직분석 플랫폼(Lunit SCOPE) 개발 • 암환자 조직 슬라이드의 면역 세포 밀도 및 분포 위치를 기반으로 면역항암제 치료 효과 예측

기업체 명	주요 기술 동향
딥노이드	• AI 기반 요로상피암 세포병리 진단 알고리즘 모델 개발 • 기존 식약처 인허가 획득(딥에이아이, 딥팩스)
제이엘케이	• 환자의 뇌 MR 영상자료 및 임상자료를 이용한 뇌경색 진단 결정 보조 소프트웨어로 3등급 의료기기 허가

(2) 독성 시험 및 연구 분야

최신 국내 도입중인 디지털병리 관련 기기 중 WSI 확보를 위한 슬라이드 스캐너 정보를 우선적으로 탐색하였다. 국가연구시설 및 장비의 활용을 위해 운영중인 ZEUS 포털을 통해 연구 장비로 이용되고 있는 슬라이드스캐너의 정보를 우선 탐색한 결과, 주로 이용되고 있는 슬라이드 스캐너 제조사는 3DHistech, Carl Zeiss 및 Leica로 기관 별 연구 규모, 예산 및 목적에 따라 제조사를 선택하여 사용하고 있는 것으로 나타났다<표 III-5>.

또한 국내 판매 대행사를 중심으로 국내에 최신 유통되고 있는 슬라이드 스캐너 모델 및 정보를 조사한 결과, 최신 개발된 기종 중 Leica사의 Aperio GT4 모델의 경우 소형 샘플을 기준으로 30초 정도의 빠른 스캔 속도를 보여 슬라이드 스캐너의 기술 개발 현황을 가늠할 수 있는 기준점으로 활용할 수 있었다<표 III-6>.

〈표 Ⅲ-5〉 디지털 병리 관련 주요 연구용 슬라이드스캐너 정보

장비명	주요 정보	구축일	동일장비 운용기관
Pannoramic 250 Flash III (3DHitech)	• 국가마우스표현형분석사업단 (서울대학교) • 광학 250 슬라이드 스캔	2022년 6월	• 충남대학교 병원
Pannoramic SCAN (II) (3DHitech)	• Cell to In-vivo 이미징 핵심연구지원센터(가천대학교) • 광학 150 슬라이드 스캔(20x, 40x)	2021년 5월	• 한국과학기술원 • 한국뇌연구원
Pannoramic MIDI (3DHitech)	• 신경중개연구솔루션센터(부산) • 광학 슬라이드 스캔 가능(20x, 40x)	2016년 10월	• 의약바이오컨버전스 연구단
Axioscan 7 (Carl Zeiss)	• 제주대학교 • 광학/형광 슬라이드 스캔 가능(5x, 10x, 20x, 40x)	2021년 8월	• 전남대학교
AxioScan Z1 (Carl Zeiss)	• 세포 및 거대분자 이미징 핵심지원센터(서울대학교) • 광학 100 슬라이드 스캔 (4배율)	2018년 1월	• 전남대학교 • 한국재료연구원
AxioScan Z1 (Carl Zeiss)	• 3차원 면역시스템 이미징 핵심연구지원센터 • 광학/형광 100 슬라이드 스캔(5x, 10x, 20x, 40x)	2016년 9월	• 한국과학기술원 • 기초과학연구원 • 안전성평가연구소 • 대구경북과학기술원
Ocus6 (Grundium)	• 전남대학교 • 테이블탑 형식 (스캐너 단독)	2020년 9월	—
Aperio CS2 (Leica)	• 바이오메디컬 융합 핵심연구지원센터(성균관대학교) • 광학 5 슬라이드 스캔 (20x, 40x)	2022년 1월	• 서울대학교 치과병원 • 경북테크노파크 • 전남대학교 • 광주과학기술원

〈표 III-6〉 디지털 병리 관련 국내 도입 WSI 스캐너 정보

품목	주요 내용
Axioscan Z1	• Carl Zeiss사 • 현재 흡입독성센터 이용 중(2015년 구매) • 광학 대물렌즈 (10x, 20x, 40x), 형광 불가 • 스캐너, 이미징시스템, 소프트웨어 포함 • 100 슬라이드 동시 로딩 • 느린 스캔 속도(소형 샘플 기준 20x 4분) • 가격대 : 약 10,000 만원
Axioscan 7	• Carl Zeiss사 • 광학 및 형광렌즈 포함 (5x/10x/20x/40x) • 스캐너, 이미징시스템, 소프트웨어 포함 • 100 슬라이드 동시 로딩 • 가격대 : 약 18,000 만원(옵션별 변동)
Aperio VERSA	• Leica 사 • 광학(20x, 40x, 63x) 및 형광렌즈 포함(1.25x/5x/10x) • 스캐너, 이미징시스템, 소프트웨어 포함 • 200 슬라이드 로딩시스템 가능(별도 구매) • 가격대 : 약 31,000 만원(옵션별 변동)
Aperio GT4	• Leica 사 • 광학렌즈 (~40x) • 스캐너, 이미징시스템, 소프트웨어 포함 • 450 슬라이드 동시 로딩(염색기와 로더 공유) • 빠른 스캔 속도(소형 샘플 기준 40x 32초) • 소형 사이즈 및 자동 이미지 품질 확인 기능 • 여러 스캐너를 하나의 SAM 클라이언트에 연결 가능 • 가격대 : 약 43,000 만원(옵션별 변동)
Pannoramic SCAN II FL	• 3DHistech사 • 광학 및 형광렌즈 포함(20x, 40x) • 스캐너, 이미징시스템, 소프트웨어 포함 • 150 슬라이드 동시 로딩 • 중간 스캔 속도(소형 샘플 기준 20x 90초) • 가격대 : 약 28,000 만원(옵션별 변동)

3) 국내·외 서버 관리 등 원격 클라우드 업체 현황

(1) 국외

국외의 경우 각 국가의 정보보안 및 개인정보 관리 관련 법령에 따라 다양한 업체가 서비스를 실시 중에 있으나 국내 진출한 클라우드 업체는 없는 것으로 확인된다.

(2) 국내

국내의 경우 IT 인프라가 잘 발달되어 있음에도 디지털병리와의 접목은 쉽지 않다. 디지털병리 데이터는 각 환자에서 수집된 슬라이드 및 진단 데이터를 포함하여 전자의료 기록(EMR), 병원 정보시스템 등이 통합적으로 연계되는 것을 목표로 한다. 특히 COVID-19를 지내며 물리적 위치에 제한받지 않는 의료 행위를 중점으로 확장이 이뤄지고 있고 고용량의 데이터를 빠르게 연결할 수 있는 인프라의 구축이 중요하다.

그러나 국내에서 비임상독성시험 분야 등 실험동물을 이용한 시험 결과의 기록 전반에 대한 데이터 클라우드 서비스는 찾아볼 수 없었고, 수의 병리 분야 의뢰 자료의 이미지 스캔 및 스캔데이터 서버 접속 및 리포트 등을 지원하는 업체(Path(주))를 1곳 탐색할 수 있었다.

또한 의료분야에서도 자체적으로 서버실을 구성하여 디지털병리 관련 데이터를 관리·이용하기보다 비용 및 관리용이성 등의 이유로 데이터 처리 전문 클라우드 업체를 통해 개인 의료정보를 암호화하여 관리하는 방식이 주로 이용 중이다 <표 III-7>. 이러한 클라우드 서비스에 대해 비임상시험분야의 공식적인 국제/국내 인증은 확인할 수 없었으나 의료기록(전자의무기록, EMR)의 경우 국내 보건복지부 인증을 통해 전자의무기록시스템에 대한 민간 클라우드 데이터를 인정한 바 있다.

〈표 III-7〉 국내 의료기록 분야 클라우드 서비스 정보

기업	클라우드 서비스 주요 정보
비트컴퓨터	- 클레머(CLEMR), 비트닉스 클라우드(BitnixCloud), 비트플러스(BIT-Plus) 상용화 - 기관 크기, 데이터 종류 및 부가 관리기능 별 솔루션 제공
유비케어	- 위차트(WiChart) 상용화 - 기존 EMR 시스템을 클라우드 방식으로 제공
이지케어텍	- 엣지앤넥스트(EDGE&NEXT) 상용화 - 기존 EMR 시스템을 클라우드 방식으로 제공 - 보건복지부 클라우드EMR 인증 획득
세나클소프트	- 오름차트 상용화 - 별도 설치없이 간편하게 이용 및 네이버클라우드 연계로 안정적인 데이터 관리 강조 - 의원급용 클라우드 솔루션 제공
포인트닉스	- 닉스펜(NixPen) 상용화 - 전자차트 기능 및 검사기기와 연동 지원 - 로컬 저장방식 또는 클라우드 방식 선택 가능
이지스헬스케어	- 이지스레이더 상용화 - 요양급여기준에 근거한 처방 지원 및 사전심사자료 분석 솔루션 제공
메디블록	- 닥터팔레트 상용화 - UI 개선에 치중 및 고객 커스터마이징으로 차별화한 솔루션 제공
에이치디정선	- 트루닥 상용화 - 의원급 용 클라우드 솔루션 제공
헬스허브	- 에이치피엠에스(HPMS) 1.0 - 보건복지부 클라우드EMR 인증 획득
고려대학교의료원	- P-HIS 1.0 - 의료기관 자체적으로 클라우드EMR 개발 및 사용 - 보건복지부 클라우드EMR 인증 획득

3. 국내·외 디지털 병리 연구 현황

국내외에서 인공지능을 결합한 대부분의 디지털 병리 기술은 의료기술 및 임상시험 분야에서 주로 개발 및 이용되고 있다.

1) 국내

국내의 경우 국가과학기술지식정보서비스(NTIS)를 통해 완료 또는 진행 중 (2018~2022년 기준)인 국가연구과제 중 질환 또는 특정 병변의 이미지 데이터를 기반으로 하거나, 영상에 관련해 AI 학습을 이용한 진단/확인에 관련된 연구를 표로 나타내었다 <표Ⅲ-8>. 대부분의 관련 연구과제는 2020년 이후 시작되었으며, 특정 질환 관련 영상 분석 연구 3건, 골수독성평가를 위한 정량 분석 연구 1건, 진단기술 연구 4건으로 확인되었다.

〈표 III-8〉 디지털 병리 또는 AI 학습을 이용한 국내 주요 연구

연구관리기관 (연구책임자/소속)	연구 제목 (연구기간)	주요 내용
한국연구재단 (함성원/ 고려대학교)	• 두경부암 환자에서 딥러닝 기술 기반 방사선량 분포 영상 분석을 이용한 방사선 치료 후 부작용 및 재발 양상 예측 연구 (2022-2025)	• 두경부암 환자들에서 개별 환자의 임상 정보 및 방사선 치료 선량 분포 영상 데이터 확보 • 최신 딥러닝 기술을 이용하여 방사선 치료 후의 장단기 부작용 및 재발 양상을 예측 • 환자의 치료방침 수립에 도움이 되는 프로그램을 개발
한국연구재단 (강진석/ 남서울대학교)	• 골수독성평가에 있어서 인공지능을 이용한 세포밀도 평가 및 제자리 세포 감별 분류법 개발 (2022-2025)	• 인공지능을 이용하여 골수세포의 독성을 평가하기 위한 분석방법을 개발 • 골수 세포밀도를 정량적으로 산출하는 분석방법(제자리세포감별분류)을 연구
중소기업기술정보진흥원 (금상일/ (주)바이나리)	• 조직 투명화 기술을 활용한 AI기반 전임상 독성 평가 모델 개발 (2020-2022)	• 신약 화합물에 대한 중추신경계와 혈관의 변화를 조직처리 신기술을 이용, 3차원 바이오 이미징 확립 및 인공지능 (AI)와 3차원 이미징 소프트웨어를 활용하여 비교 분석 • 신약 화합물에 대한 독성평가 시스템 확립 및 평가 모델 구축
식품의약품안전처 (조재우/ 안전성평가연구소)	• 차세대 독성병리 진단 기반 구축 연구(1) (2020-2023)	• 주요장기에 대한 다량의 디지털 병리 슬라이드 아카이브를 마련 및 인공지능 모델에 적용하기 위한 형태로 병변 이미지 데이터셋을 구축 • 병리 이미지에 최적화된 인공지능 모델을 개발 및 검증하여 인공지능 기반의 독성병리 진단 알고리즘과 프로그램의 개발
중소기업기술정보진흥원	• 독성조직 진단 맞춤형 데이터 구축 플랫폼	• 병리조직이미지에서 소견을 선택하는 방법에 대해 절차서 제작

연구관리기관 (연구책임자/소속)	연구 제목 (연구기간)	주요 내용
(이재구/라크(주))	개발 (2022-2024)	- 대량의 병리조직 이미지에 대해 자동으로 라벨링을 할 수 있도록 기초 엔진 개발 - 인공지능 알고리즘을 위한 다양한 형태의 라벨과 데이터셋을 지원할 수 있는 라벨링 프로그램을 설계
한국연구재단 (홍석진/ 삼성의료재단)	머신러닝과 3차원 홀로그래피 현미경을 이용한 알레르기 비염과 천식의 바이오 이미징 진단 기술 개발 (2021-2024)	- 알레르기 비염 및 알레르기 천식에 대해 면역세포를 기반으로 바이오이미징 데이터 축적 및 인공지능 머신러닝을 이용한 진단 시스템을 구축 - 나노입자의 표적 전달 시스템에 대한 치료 효과를 머신러닝으로 분석하는 기술을 개발
중소기업기술정보진흥원 (이재구/라크)	AI 실시간 조직판독 시스템 개발 (2021-2022)	- 현미경을 통한 실시간 동영상에서 독성조직 판독 인공지능 엔진개발 및 판독 안드로이드 응용프로그램 개발 - 동영상 내 라벨링 된 병변을 이용, 딥러닝 학습을 진행 및 이미지 검출 - 동영상에 반영하여 병변위치를 표시하는 기능 구현
중소기업기술정보진흥원 (고병철/ (주)포데르사)	CT 영상을 MRI 영상으로 변환하는 의료 SW개발 (2021-2022)	- 딥러닝을 활용하여 의료영상의 Modality를 변환 할 수 있도록 GAN 기반 CT To MRI 의료영상 변환 소프트웨어 개발 - CT 의료영상을 다양한 MRI 촬영기법으로 변환하여 다양한 정보를 확인 - 입/출력 기능은 DICOM 3.0 표준을 준수하여 기존 운영 중인 PACS로부터 영상을 전송받고 결과를 전달

2) 국외

국외의 경우 문헌 탐색을 통해 최신 딥러닝 기반의 비임상 시험 관련 영상(사진)분석 연구를 조사한 결과, 특정 병변의 탐색, 계측, 정량화 등 위주의 연구로 나타났으며, 해당 내용은 표로 정리하였다 <표 III-9>.

〈표 III-9〉 비임상 시험 분야 AI 학습을 이용한 국외 주요 연구

동물종 및 장기	주요 학습 내용	방법/신경망 구조 및 데이터 종류/수량	관련 문헌
• 랫드/사람 • 이식종양	유사분열상의 세부 분류 및 계산(counting)	• 분류(Classification) • HE 염색, 60장	Bigley et al., 2016
• 동물종 미상 • 간, 부신, 비장, 신장, 장, 폐 등	공포화, 비대, 염증세포 침윤 및 괴사 정량화	• 분할(Segmentation)	Horai et al., 2017
• 마우스 • 난소	난포 계산	• 분류: VGG19기반 CNN • HE 염색, 194장	Sonigo et al., 2018
• 랫드 • 간	간 섬유화 단계 확인	• 분류: AlexNet • 콜라겐염색, 25마리	Yu et al., 2018
• 동물종 미상 • 간, 신장, 흉선, 골격근, 비장 등	공포화, 비대, 염증세포 침윤 및 괴사 정량화	• 분할 • 종류/수량 미상	Horai et al., 2019
• 랫드 • 난소	난소 독성(황체 계산)	• 검출(Detection): RetinaNet 기반 모델 • HE 염색, 224장	Hu et al., 2020
• 랫드 • 조직 46종	정상 형태	• 분류: VGG-16, Inception-V3, ResNet-50 • HE 염색, 1690장	Hoefling et al., 2021
• 마우스 • 폐, 흉선, 위	발암성	• 분할: Deciphex (resnet-50 efficientnet) • HE 염색, 170장	Rudmann et al., 2021
• 랫드 • 간	간세포 비대 정량화	• 분할: visiopharm(U-Net) • HE 염색, 28장	Pischon et al., 2021

동물종 및 장기	주요 학습 내용	방법/신경망 구조 및 데이터 종류/수량	관련 문헌
• 랫드 • 안구	망막 위축 확인	• 분할: MATLAB(VGG-16) • HE 염색, 112마리	Mudry et al., 2021
• 랫드, 미니돼지 • 유선, 난관	상피 증식 정량	• 분할: HALO(DenseNet, VGG) • HE 염색, 31/18마리 (랫드/미니돼지)	Hvid et al., 2021
• 랫드 • 난소	난포 계산	• 검출: fast R-CNN • HE 염색, 1450장	Carboni et al., 2021
• 랫드 • 심장	심근병변 점수화 및 이물 분할	• 분할: AIRA matrix (FCN8s-ResNet50) • HE 염색, 300장	Tokarz et al., 2020
• 마우스 • 고환	정자형성기 판단	• 분할: U-Net • HE 염색, 12장	Xu et al., 2021
• 랫드 • 고환	정자형성기 판단	• 분할: U-Net • HE 염색, 33장	Greasy et al., 2021
• 원숭이 • 뼈	골수 세포충실도 정량	• 분할: Aiforia • HE 염색, 6장	Smith et al., 2021
• 마우스 • 결장	결장염의 정량	• 분할: Aiforia • HE 염색, 65장	Bedard et al., 2021
• 마우스 • 간	간섬유화 정량	• 분할: AIRA matrix (U-NET) • Picro-Sirius Red 염색, 140시야	Ramot et al., 2021
• 랫드 • 신장	바이오마커를 이용한 신장 소견 점수화	• MIL분류: HistoNet, ImageNet에서 추출 • HE 염색, 349장	Freyre et al., 2021
• 랫드 • 간, 신장, 심장, 폐, 뇌	선택된 비정상구역 분할	• 분할: Deciphex(다중배열 CNN 구조) • HE 염색, 1342장	Juklyte et al., 2021

* 출처 : Mehrvar et al., 2021 등

4. 디지털 병리 데이터(WSI) 확보 및 적정성 판단

1) 전체슬라이드이미징(WSI) 파일 생성

흡입독성연구센터에서 실시한 2016년 이후의 시험 중 특정 시험 건을 선택하여 시험 물질에 의한 소견이 잘 나타난 장기를 위주로 슬라이드스캔을 실시하였다. 기관 내 보유중인 전체슬라이드스캐너(AxiScan Z1, Carl Zeiss, Germany)를 이용하여 전체슬라이드 이미징 파일을 생성 및 저장하였고, 생성 파일의 주요 정보를 <표 III-10>으로 표시하였다.

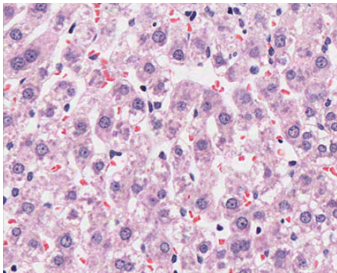
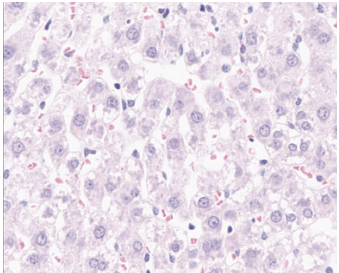
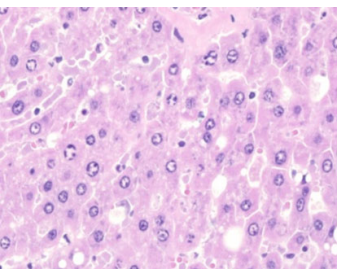
<표 III-10> 전체슬라이드 이미징 생성 파일 정보

시험 건	주요 정보	해당 장기	총 장수
시험1	90일 아만성 흡입독성시험 - F344 암수 랫드(80마리) - 대조군, T1, T2, T3	- 폐(전체) - 간, 신장(전체)	160장 80장
시험2	14일 아급성 흡입독성시험 - F344 암수 랫드(40마리) - 대조군, T1, T2, T3	- 폐(전체) - 간(전체) - 신장(대조군, T3)	40장 40장 20장
파일 생성 옵션	- objective : x40 - Description : Bright field-medium size tissue with intense stain - Z-stack : no - Label scan : Original image - Preview scan : adjustment exposure time (10ms) - Tissue detection : automatic or adjustment of histogram - Focus map : Auto focus		

2) 이미징 파일의 적정성 판단

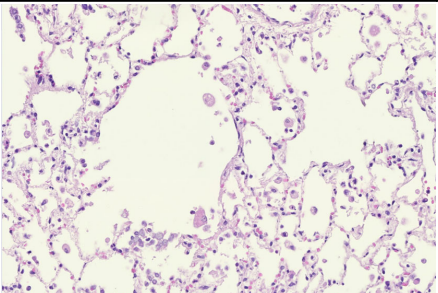
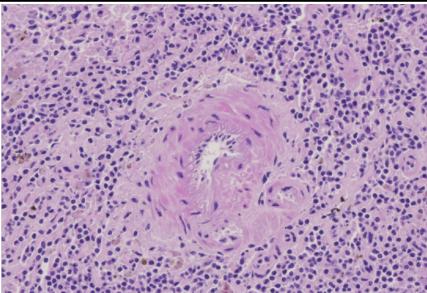
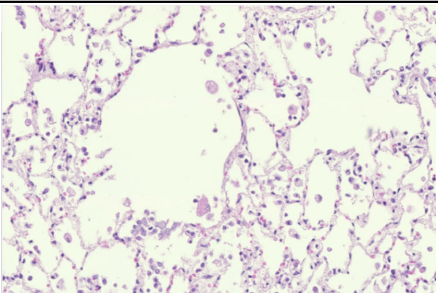
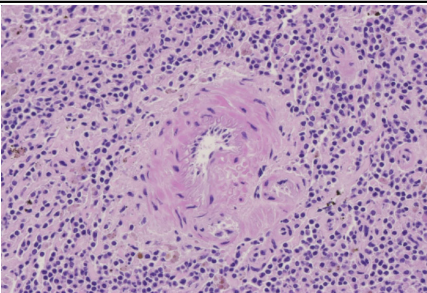
추출된 파일별 옵션에 따른 이미징 파일의 가시성, 품질, 다른 이미징 프로그램과의 호환성 등을 비교하기 위해 기관 내 보유중인 기기(Axioscan, Carl Zeiss) 및 타 기관 기기(Aperio series, Leica)를 이용하여 각각 동일 조직을 일상적인 옵션으로 스캔 후 기기 별 가시성을 확인하였다. 동일 모니터를 이용한 비교에서 공통 배율로 스캔한 각 파일의 확대 시 픽셀에 대한 큰 차이는 관찰되지 않았으나, 동일 슬라이드를 이용한 경우에도 기기에 따른 색감의 차이가 확인되었다 <표 III-11>. 유리슬라이드 내 조직의 크기 및 스캔 옵션에 따라 파일의 크기는 다르지만 랫드의 간조직의 경우 공통적으로 2GB 이상의 파일 크기가 확인되었다. 또한 스캐너 제조사 별 별도의 이미지 뷰어프로그램을 사용하는데 다른 제조사의 WSI파일에 대한 프로그램 내 호환은 불가능했다.

〈표 III-11〉 전체슬라이드스캐너 기기별 비교

화면 가시성 비교		
		
Aperio Scanscope XT (Leica)	Aperio GT450 (Leica)	Axioscan Z1 (Carl zeiss)
• 공통 배율 : x40 • 이용 조직 : 간 • 염색 방법 : Hematoxylin & eosine • 파일 크기 : 2~7 GB (조직 크기 및 스캔 설정 별 변동)		

또한 기관 보유 기기를 이용한 스캔 옵션 별 결과 파일을 확인한 결과 스캔 배율 및 Z-stack 적용 여부에 따라 생성 파일 및 소요시간 등에서 많은 차이를 보였다. 스캔 시간 및 서버에 저장할 수 있는 파일 용량 등을 고려했을 때 일반 H&E 염색에서 Z-stack은 적용하지 않아도 될 것으로 보이며, 스캔 배율은 40배가 적절한 것으로 판단 된다 <표 III-12>.

〈표 III-12〉 전체슬라이드스캐너 주요 옵션별 비교

선택	스캔 배율 비교	Z-stack 적용 여부 비교
• x20 • non-Z		
• x40 • Z-stack		
생성파일 크기	• x20 : 1.2GB • x40 : 2.7GB	• Z : 220MB • non-Z : 990MB
스캔 소요시간	• x20 : 15분 • x40 : 약 1시간	• Z : 2~3분 • non-Z : 약 10분
가시성	• x20 : x40정도 확대 시 픽셀 깨짐 • x40 : 확대 시 픽셀이 깨지지 않음	• Z : 확대 시 픽셀 깨짐 없음 • non-Z : 확대 시 픽셀 깨짐 없음
비고	• 이용 조직 : 폐 • 염색 방법 : H&E • Z-stack 적용 안함	• 이용 조직 : 비장 • 염색 방법 : H&E • 배율 : x40

5. 디지털화를 위한 진단 용어 최신화 및 적용

1) 국제 표준 용어 및 최신 용어 확보

비임상 시험의 독성병리 분야에서 사용되는 국제적 표준화 용어(INHAND, International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria) 및 국내에서 최신 발간된 독성병리용어집(독성병리학회, 2022)를 반영하여 표준작업지침서 내 첨부 자료(조직병리 진단용어집, SOP-PAT-017 첨부1)를 전체 개정하였다(전체 파일 부록 첨부).

기존 사용하던 진단용어집은 프리스티마 프로그램에 입력된 내용을 기준으로 영문으로만 작성되었으나, 용어집 개정을 통해 최신 한글 용어를 반영하였다. 또한 INHAND에 적용되었던 system(계)의 개념을 차용하여 비슷한 해부학적 위치 및 생리학적 기능을 수행하는 장기를 별도로 배열하였으며, 중복을 피하기 위해 동일 계 내 공통적인 소견은 별도로 기술하였고, 종양 등의 증식성 소견은 별도로 표기하였다. 용어집에 적용된 각 계 내 주요 장기 및 공통 소견 등을 간략하게 표로 나타내었다 <표 III-13>.

〈표 III-13〉 조직병리 진단용어집 주요 사항

계	장기	주요 공통 진단 용어
체강	• 별도 분류 없음	• 지방세포축적, 미분류암종 등 24종
심혈관계	• 공통 • 심장, 대동맥/혈관	• 아밀로이드, 혈관종 등 10종
소화기계	• 공통(구강, 인두, 혀, 식도, 위) • 공통(십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 직장) • 공통(침샘, 이자, 쓸개, 간)	• 공통1 : 편평상피를 갖는 장기를 기준으로 구강, 인두 등 포함, 아밀로이드, 편평세포암종 등 20종 • 공통2 : 소화 및 흡수기능을 갖는 장기를 기준으로 소장, 대장 포함, 아밀로이드, 샘암종 등 33종 • 공통3 : 샘 형태의 장기를 기준으로 침샘, 이자 등 포함, 아밀로이드 등 15종
내분비계	• 공통(부신, 솔방울샘, 뇌하수체, 부갑상샘, 갑상샘)	• 아밀로이드 등 19종 • 내분비계는 각 장기의 특징이 명확하여 공통적으로 진단되는 종양 소견은 없음
조혈림프계	• 공통(골수, 림프절, 비장, 가슴샘)	• 아밀로이드, 혈관종 등 22종 • 조혈림프계는 각 장기의 특징이 명확하여 공통적으로 진단되는 종양 소견은 없음
표피	• 공통(젖샘, 피부/피하, 침발샘)	• 울혈 등 8종
신경계	• 뇌, 척수, 말초신경	• 공통적으로 진단되는 비종양/종양 소견은 없음
생식기계	• 공통(응고샘, 정낭샘, 전립샘) • 공통(고환, 부고환) • 공통(난소, 자궁) • 공통(음경, 음핵샘/포피샘)	• 공통1 : 수컷 부생식기를 포함, 아밀로이드, 샘암종 등 22종 • 공통2 : 정자생산과 관련된 주요 장기를 포함, 아밀로이드, 라이디히세포샘종 등 13종 • 공통3 : 암컷 생식기 주요 장기를 포함, 아밀로이드, 섬유종 등 15종 • 공통4 : 표피 및 분비기능을 갖는 장기를 포함, 위축, 샘암종 등 11종

계	장기	주요 공통 진단 용어
호흡기계	- 공통(후두, 기관, 폐) - 공통(비강, 후각계)	- 공통1 : 호흡상피를 주로 갖는 장기를 포함, 울혈, 샘암종 등 15종 - 공통2 : 비강 및 비강상피를 포함, 세포자멸사, 샘종 등 24종
골격 및 치아	뼈, 관절, 치아	공통적으로 진단되는 비종양/종양 소견은 없음
연부조직/골격근	공통(연부조직, 골격근)	위축, 섬유종 등 16종
특수기관	- 공통(귀, 눈) - 공통(하더샘, 눈물샘)	- 공통1 : 울혈, 편평세포암종 등 14종 - 공통2 : 세포자멸사, 샘암종 등 15종
비뇨기계	공통(콩팥, 요관/요도, 방광)	결석, 편평세포/요로상피암종 등 16종

용어집
예시

Cardiovascular system (심혈관계)				Digestive system (소화기계)			
Organ (기관)	종양/비종양	Diagnostic term	진단용어	Organ (기관)	종양/비종양	Diagnostic term	진단용어
공통 (심장, 대동맥/ 혈관)	비종양	Amyloid Angiectasis Congestion Ectopic tissue Embolus Hemorrhage Infiltrate, inflammatory cell Thrombus	아밀로이드 혈관확장증 울혈 면괴조직 색전 출혈 염증세포침윤 혈전	공통 (구강, 인두, 혀, 식도, 위)	비종양	Amyloid Apoptosis, squamous epithelium Apoptosis/single cell necrosis Cyst Atrophy, squamous epithelium Degeneration/necrosis, muscle Edema Erosion/ulcer Hemorrhage Hyperkeratosis Hyperplasia, basal cell/squamous cell Infiltrate Inflammation, foreign body Inflammation, mixed/mononuclear cell Malformation Mineralization Necrosis, squamous epithelium Pigment	아밀로이드 편평상피세포자멸사 세포자멸사/단일세포괴사 낭 편평상피위축 근육변성/괴사 부종 미란/궤양 출혈 과다각화증
	종양	Hemangioma Hemangiosarcoma	혈관종 혈관육종		종양	Carcinoma, squamous cell Papilloma, squamous cell	편평세포암종 편평세포유두종
Heart (심장)	비종양	Accumulation adipocyte Angiectasis, valve Apoptosis, cardiomyocyte Cardiomegaly Cyst, valve Degeneration, cardiomyocyte /myxomatous, valve Degeneration/necrosis, cardiomyocyte Dilatation, chamber Edema, myocardium Fibrosis, myocardium Hyperplasia, angiomatous Hyperplasia, mesothelium, epicardium/pericardium Hyperplasia, Schwann cell, subendocardium Hypertrophy, cardiomyocyte Infarct Infiltrate/fibrosis Inflammation, valve Metaplasia, osseous Mineralization, cardiomyocyte/myocardium Necrosis, cardiomyocyte Necrosis/infiltrate Pigment, cardiomyocyte/myocardium Proliferation, stroma, valve	지방세포축적 편액혈관확장증 심근세포자멸사 심장비대 관막낭 심근세포/관막염증증성변성 심근세포변성/괴사 방실확장 심근부종 심근섬유증 혈관종성과다형성 심장배갈막/심낭막중피과다형성 심장속막결신경근세포과다형성 심근세포비대 경색 침윤/섬유종 편액결종 뼈화생 심근세포/심근무기질침착 심근세포괴사 괴사/침윤 심근세포/심근 색소 편액배합결종식	Oral cavity (구강)	비종양	Cleft palate Dysplasia, dental Ectopic tissue Fracture Hypertrophy, gingival Acanthomatous epulis Ameloblastoma Chondroma Chondrosarcoma Fibroma, odontogenic Tumor, granular cell, benign Odontoma Odontoma, ameloblastic Osteoma Osteosarcoma Sarcoma, NOS Tumor, granular cell, benign	입천장갈림 치아형성이상 면괴조직 골절 잇몸비대 가시세포종상잇몸종 사기질모세포종 연골종 연골육종 치아형성섬유종 양성괴립세포종양 치아종 사기질모세포치아종 뼈종 뼈육종 미분류육종 양성괴립세포종양
	종양				종양		

2) 진단용어의 시험관리 프로그램 적용

현재 기관 내 이용 중인 프리스티마 프로그램의 관리자용 master lexicon 수정을 위한 진단용어집 개정 시 참고 사항(심각도, 장기내 위치 등)에 관한 사항을 아래 표로 나타내었다 <표 III-14>.

<표 III-14> 시험관리 프로그램 내 부가 설정 주요 고려 사항

선택 사항 (modifier)	영문	한글
Severity (심각도)	• Minimal • Mild • Moderate • Marked • Severe • Present	• 매우 약한 • 약한 • 중간 • 심한 • 매우 심한 • 나타남(육안 소견 기재시)
Distribution (분포)	• Focal • Multifocal • Diffuse • Locally extensive	• 국소성 • 다발성 • 미만성 • 국소적 확장
Duration (기간)	• Acute • Chronic • Chronic active	• 급성 • 만성 • 급성활동성
Related to death (사인과의 관계)	• Incidental • Probably incidental • Probably fatal • fatal • Unrelated	• 사고에 의한 • 사고에 의한(추정) • 치명적인(추정) • 치명적인 • 관련없는

6. 디지털병리 적용을 위한 매뉴얼(안) 제언

1) 매뉴얼 내 주요 내용

디지털 병리 적용을 위해 현재 기관 내 보유 기기 및 소프트웨어를 기준으로 디지털독성병리 적용 매뉴얼(안)을 작성하였다. 해당 매뉴얼 내 주요 사항 및 표지 등을 아래 표로 나타내었다 <표 III-15>. (전체 파일 부록 첨부)

<표 III-15> 디지털 독성병리 적용 매뉴얼(안) 정보

주요 사항	내용
목차 기준	• 일반 사항 : 매뉴얼 작성 배경, 목적 및 적용 범위, 용어의 정의 • 절차 및 방법 : 슬라이드 스캐너의 및 관련 프로그램의 운용, WSI의 저장, 변경 및 보관 • 디지털병리 시스템 운용 시 고려 사항 : 하드웨어 및 소프트웨어의 이용 및 변경 시 권장 요건, 영상저장 및 전송시스템 운용 시 권장 요건, 유효성 검증 방식 • 참고문헌 등
매뉴얼 예시	The manual draft includes a title page with the title '디지털독성병리 적용 매뉴얼(안)', a table of contents, and a hardware specification table. The table lists items such as '스캐너' (Scanner), '컴퓨터' (Computer), '소프트웨어' (Software), and '기타' (Others) with their respective specifications.

IV. 고 찰

.....

IV. 고찰

1. 국내·외 디지털 병리의 실제적 사용

1) 의료 분야의 적용

디지털병리(학)은 예전의 가상슬라이드 또는 디지털슬라이드를 총칭하여 통상 전체슬라이드이미지(WSI)라는 형태의 데이터를 사용해 병리학적 정보를 획득, 관리, 공유 및 해석하는 분야로 이와 더불어 이미지의 분석과 인공지능 (AI) 알고리즘과의 연계로 다양하게 발전하고 있다. 디지털병리는 연구 또는 진단을 위한 원격 접속과 분석 및 즉각적 보고 등의 장점을 갖고 있기에 특히 코로나-19를 지나며 일반의료 분야에서 WSI를 기반으로 한 진단체계가 점차로 확립되어 가고 있다.

일반의료 분야에서 2017년 필립스사의 인텔리 사이트 병리학 솔루션은 미국에서 외과 병리 분야에서 최초로 디지털병리 시스템으로 이용되었다 (Evans et al., 2018). 미국 FDA는 WSI 시스템을 이미지 획득 장치(슬라이드 스캐너)와 워크스테이션(보기 소프트웨어, 컴퓨터, 모니터/디스플레이)의 두 부분으로 판단하였고, WSI 시스템을 Class II 의료 기기로 분류했다. 해당 의료기기는 기존의 광학현미경을 이용한 검사 결과와 비교해 동등성이 확인되었고 최근 약 16,000건의 임상 사례를 이용한 대규모 동등성 시험을 통해 라이카사의 AT2 진단시스템이 FDA에 허가를 받았다(Schmacher et al., 2021).

2) 비의료 분야의 적용

그러나 동물 시험 등이 주로 이용되는 비임상 분야의 연구에서 WSI는 아직까지 의료 분야만큼 널리 사용되고 있지 않고 있다. 이에 유럽독성병리학회 등을 중심으로 디지털 병리의 도입을 위해 주기적 워크숍을 통해 디지털 독성 병리학에 관련된 정보를 통합·관리하고 전반적 관리 흐름, 필요 문서, 사용자 교육 및 규제 대응 사항 등을 논의하여 우선적으로 전체슬라이드를 이용한 피어 리뷰의 활용에 대한 공통적 사항을 맞추기 위해 노력하고 있다(Schumacher et al., 2021).

또한 기존의 광학현미경을 통한 검경 및 진단에 비해 디지털병리를 이용한 경우의 다양한 장점이 논의되어 왔다. 피어 리뷰를 수행하는 경우, 디지털 피어 리뷰를 통해 원격 작업 및 가상을 통한 실시간 상담으로 시험 기관과 시험의뢰자 사이에서 유리슬라이드의 운송과 관련된 비효율성을 개선하고 데이터 보안을 향상시킬 수 있는 장점이 있다. 즉 전체 슬라이드 이미지를 공유함으로써 운송 시간 및 통관 과정 등으로 인한 슬라이드 파손, 분류 오류, 슬라이드 손실 및 시간 지연 등의 문제를 해결 가능하다. 그리고 전체슬라이드 이미지를 이용 시, 이미지 분석 및 AI를 이용한 정량적 분석 기법을 사용할 수 있다. 이를 위해 기관 내 유리슬라이드를 대규모로 디지털화 하는 과정이 필수적이거나, 추후 데이터 이용하여 맞춤형 AI 모델을 개발 및 훈련하기 위한 용도로 사용할 수 있을 것이다 (Malarkey et al., 2015). 추가로 전체슬라이드 이미지를 활용한 대규모 아카이브의 이용은 실험 동물의 배경 소견 및 특정 경로의 약물에 대한 주요 소견 관리 등을 위한 중요한 자원으로 활용될 수 있다. 아카이브가 풍부해질수록 특정 화합물, 약리학적 클래스 및 대사 방식에 대한 표적 장기 소견의 일관성을 확보할 수 있을 것이며, 중간 연구에도 역시 사용됨으로써 최종적으로 병리학과 관련된 데이터의 전체적인 품질을 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다.

또한 디지털병리 시스템을 이용함으로써 인력적인 문제를 일부 해소할 수 있다. 전체슬라이드 이미지에 적절한 메타데이터가 추가되면 병리학자 및 조직제작 테크니션이 각 시험의 병리이미지를 보다 신속하게 관리할 수 있다. 기본적으로 병리학적 평가를 동반하는 독성시험 및 연구는 일반적으로 다양한

농도군과 성별 별 동물을 이용한 다량의 슬라이드를 생성하기 때문에, 한 시험 당 수백~수천 개의 슬라이드가 평가되어야 한다. 그렇기 때문에 기존의 유리슬라이드 검색 및 정리에 상당한 시간과 주의가 필요했으나, 전체 슬라이드 이미지 관리 시스템을 이용 시, 병리학자 및 조직제작 테크니션 등은 슬라이드를 관리에 할애하던 시간을 절약하여 다른 작업에 시간을 활용할 수 있다. 또한, 작업의 모든 단계가 완전히 디지털화 된다면 한 시험에 대한 모든 비임상 데이터(장기, 체중, 소견, 임상 병리 결과 등)가 입력된 라이브러리에 빠르게 접속하여 동일 개체에 대한 모든 데이터의 동시 확인이 가능할 수 있다.

추가적으로 인력 관리 및 교육적 측면에서 전체슬라이드를 활용할 수 있다. 전체슬라이드 이미지 내 주석 등을 통해 상담 및 동료 검토, 교육 목적으로 이용 가능하며, 주요 병변의 위치 매핑을 통해 병변을 공유하고 새로운 병변 탐색을 위해 활용될 수 있다. 또한 이미지 내 주석이 달린 레이어를 활용하여 추후의 AI를 이용한 기계 학습이나 교육 프로그램 등의 다양한 응용 프로그램에 이용할 수 있다. 특히 측정용 주석 도구는 각 샘플 사이의 정량적 비교를 위해 활용될 수 있으나 아직까지 주석을 포함한 전체슬라이드이미지 데이터는 규제 대상으로 포함되지 않은 실정이다.

2. 디지털 병리 시스템 구성을 위한 기술적 고려 요소

1) 전체슬라이드 스캐너의 선택과 활용

전체슬라이드 스캐너는 디지털병리 시스템 구성을 위한 핵심 하드웨어 요소로, 렌즈, 광원 및 스테이지 및 다수의 카메라로 구성된 시스템으로 고해상도의 이미징파일을 생성하며 대부분 제조사에 따라 별도의 스캐너 및 연동 이미지 파일의 형식을 갖는다. 스캐너에 따라 광학, 형광 및 다중 스펙트럼을 지원하기도 하나 보통 광학 스캐닝을 주로 지원한다. 전체슬라이드 스캐너는 제조사에 따라 이미지 처리량, 로딩 용량, 배율 및 이미지 획득 방법이 매우 다양한데, 이 중 파일의 해상도는 렌즈와 디지털 카메라의 해상도에 주로 영향을 받으며, 초점을 맞추는 방식에 따라 단일 조직 평면 혹은 Z-스택을 생성한 다중 조직 평면의 이미지를 얻을 수 있다. 현재 이용되는 대다수의 전체슬라이드 이미지는 타일 피라미드 구조로 저장되는데, 이 때 각 디지털슬라이드에 포함되는 메타데이터도 함께 저장되게 된다. 보편적으로 전체슬라이드 이미지는 파일 크기는 200MB 이하 ~4GB 이상까지 다양하므로 디지털병리 시스템을 구현할 때 저장 공간 및 이미지 파일의 관리와 관련된 저장 기간, 메타데이터에 대한 링크 등의 사항을 함께 고려해야 한다 (Aeffner et al., 2018). 특히 GLP를 운용하는 기관 내 데이터의 관리 시 이미지관리 시스템(IMS, Image management system)을 통해 전체슬라이드 이미지와 메타데이터 및 관련 데이터를 연결하여 관리해야 한다. 샘플 바코딩을 통한 각 슬라이드의 고유 식별은 데이터 추적을 위한 좋은 방식 중 하나이며, 정해진 이미지 보존 기간 동안 이미지관리 시스템 내 데이터의 무결성이 보장되어야 한다. 또한 데이터 접속 및 관리 권한에 대해 명확히 정의되어야 하며, 이에 대한 사용자 교육 및 운영 절차가 SOP 내 명시되어야 한다. 특히 데이터의 손실에 대한 대책(중복 스토리지, 복구 솔루션 등)이 함께 준비되어야 한다(Farahani et al., 2015).

2) 독성시험 기관 및 기업 이용을 위한 고려

최근 대체시험법 등의 발전으로 의약, 생물 분야에서 전형적인 기존의 가이드 라인을 따르는 GLP 독성 시험이 줄어들고 있다. 그럼에도 불구하고, 코로나-19의 유행으로 GLP 시험 및 연구용 시험 등에서 조직병리 분야의 동료 검토의 필요성과 관련된 시장은 점차 커지고 있다.

이와는 별개로 기존의 GLP 시험을 수행하는 독성시험 기관에서는 조직병리 분야에서 발생하는 대량의 데이터를 처리하기 위해 적극적으로 디지털병리를 도입하려 하고 있다. 이 과정은 일정 규모 이상의 처리량을 보편적으로 소화해 내는 기관에서 유리하며, 자동화를 통한 이미지 식별 과정과 원본 유리슬라이드와의 연계가 핵심적인 요소로 작용한다. 또한 의뢰자가 직접 시험 기관의 데이터 베이스에 접속하여 데이터를 확인하는 방식도 있지만, 국가/지역 별 네트워크 인프라에 따라 이러한 직접 접속이 어려울 수도 있다. 이에 대형 제약사 등의 의뢰자의 경우 데이터 마이닝 및 AI 학습을 위한 자체적 디지털 기록 시스템을 개발하여 우편으로 물리적 하드웨어를 전송받거나, 별도의 파일 전송 프로토콜을 개발하여 자체 검토 후 사용하기도 한다(Schumacher et al., 2020).

또한 동료 평가 또는 전문가의 컨설팅 분야에서 디지털병리를 이용하고자 할 경우, 기존의 공간적, 시간적 한계를 극복하여 거의 실시간으로 전문가 또는 동료와 소통할 수 있다. 그러나 이를 위해 각 연결 지점의 네트워크 환경 및 사내 방화벽 등 보안 설정, 보안 수준 요구도를 미리 확인하여야 하며, 디지털 병리 데이터의 호환성 문제도 고려해야 한다. 이 분야에 종사하는 전문가는 이러한 고려점을 미리 숙지하고 다양한 데이터베이스 시스템 및 제조사 별 플랫폼의 접속에 익숙해질 필요가 있다.

위의 나열된 고려점 외 디지털병리를 이용하기 위해 우선적으로 각 실험실에서 시스템에 대한 검증 과정이 요구된다. 각 시스템을 구성하는 하드웨어 및 소프트웨어에 대한 규격 및 방법의 문서화, 유효성의 검증 및 기존 결과와의 동등성이 인정되어야 유용한 시스템으로서 활용될 수 있을 것이다.

3) 전체슬라이드이미징(WSI)의 품질 관련 고려

전체슬라이드 스캐너 제조사에서 제공하는 기본적인 설정값(default value)에 따른 스캔파일의 품질과 별개로 각 기관에서 WSI를 획득시 고려해야 할 점이 있다. 우선적으로 유리슬라이드의 제작과정에서 스캔할 슬라이드의 품질을 고려해 균일한 섹션 두께를 유지하고, 커버슬라이드로 완전히 덮일 수 있도록 조직을 슬라이드의 중앙에 배치하여야 한다. 또한 스캔 중 아티팩트와 조직 접힘 및 공기 방울이 인식되지 않도록 유리슬라이드 제작 과정 중 해당 사항에 대해 주의해야 하며 이러한 모든 불규칙한 인자들은 전체슬라이드이미지 생성 시 인접 영역 초점 맞춤과 이미지 품질에 영향을 미칠 수 있다.

이를 방지하기 위해 각 제조사는 스캔의 포커스 매핑 단계에서 이러한 불확실 영역을 감지하고 피하기 위한 자동화된 방법들을 연구하고 있다. 그러나 가상 초점은 대부분의 스캐너에서 기술적으로 가능하지만 여러 초점 평면(z-stack)에서 스캔해야 하므로 대량의 이미지 파일이 생성되고, 이러한 실시간 다중 평면 포커싱 기술이 사실상 모든 슬라이드의 스캔에 이용되는 것은 아니다. 특히 보편적으로 사용하는 H&E 염색을 이용한 슬라이드의 스캔 시 과도한 파일 크기 및 작업시간을 요구하게 된다. 연구자에 따라 현재의 WSI 시스템은 세포와 세포 클러스터의 3차원 세부 사항을 검사하기 위해 멀티플레인 포커싱이 자주 필요한 세포학 슬라이드를 읽기에 부적절하다고 말하기도 한다(Evered and Dudding, 2010).

V. 결 론



V. 결론

이번 연구는 화학물질 등의 생체 내 유해성을 판단하기 위해 실시하는 흡입 독성시험과 관련되어, 추후의 디지털병리 시스템 구축을 위한 기반을 마련하기 위해 수행되었다.

이를 위해 국내·외 디지털 병리 관련 기술, 규제 현황, 관련 연구 및 기업체 정보를 조사 및 분석하였다. 각 국 내 디지털 병리에 대한 인식도 및 관련 의료 기기 등 규제 등록 사항과 주로 이용되는 디지털 병리 관련 가이드라인에 대해 조사를 실시하였고, 디지털 병리 산업을 구성하는 주요 하드웨어, 관련 소프트웨어 및 데이터 스토리지 관련 기업 및 기술 개발 동향, 규제 관련 허가 사항과 주요 슬라이드 스캐너 정보를 조사하였다. 또한 디지털 병리와 접목하여 활용되는 클라우드 이용 현황 및 규제 인증 사항과 디지털 병리 관련 최신 성과 및 AI 학습 관련 정보를 조사하였다.

디지털병리의 실제적 도입을 위한 초기 단계로 흡입독성연구센터에서 실시한 흡입독성 시험의 자료를 이용하여 다양한 하드웨어 및 스캔 옵션을 고려하여 전체 슬라이드 이미징을 실시하였고, 기관 내 진단용어집을 최신화 및 시험관리 프로그램 내 적용을 위한 고려 사항을 탐색하였다. 또한 보유 기기 및 소프트웨어 활용 방안을 고려하여 디지털 독성병리 적용 매뉴얼(안)을 작성하여 주요 기기, 관련 프로그램의 운용 및 생성된 WSI의 저장, 변경 및 보관에 관한 사항과 추가적인 시스템 운용을 위한 사항 등을 기재하였다.

이를 통해 추후의 AI 연계 병리데이터 진단 기반 마련을 위한 WSI 자료를 확보하였으며, 기관 내 효율적인 원격병리 표준화 기반을 확보하였다.

참고문헌

- 글로벌 디지털병리 및 헬스케어 클라우드 컴퓨팅 산업 동향. 한국보건산업진흥원. 2021
- Acs B, Ahmed FS, Gupta S, et al. An open source automated tumor infiltrating lymphocyte algorithm for prognosis in melanoma. Nat Commun 2019; 10: 5440
- Aeffner F, Adissu HA, Boyle MC, et al. Digital microscopy, image analysis, and virtual slide repository. ILAR J. 2018;59(1):66-79.
- Bacus JV, Bacus JW. Method and Apparatus for Acquiring and Reconstructing Magnified Specimen Images from a Computer? Controlled Microscope. US Patent 6,101,265; 2000
- Bedard A, Westerling-Bui T, Zuraw A. Proof of concept for a deep learning algorithm for identification and quantification of key microscopic features in the murine model of DSS-induced colitis. Toxicol Pathol. 2021;49:897-904.
- Bigley AL, Klein SK, Davies B, Williams L, Rudmann DG. Using automated image analysis algorithms to distinguish normal, aberrant, and degenerate mitotic figures induced by Eg5 inhibition. Toxicol Pathol. 2016;44:663-72.
- Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med 2019; 25: 1301-1309

- Carboni E, Marxfeld H, Tuoken H, Klukas C, Eggers T, Groters S, et al. A workflow for the performance of the differential ovarian follicle count using deep neuronal networks. *Toxicol Pathol.* 2021;49:843-50.
- Coulter, C., McKay, F., Hallowell, N., Browning, L., Colling, R., Macklin, P., & Verrill, C. (2022). Understanding the ethical and legal considerations of Digital Pathology. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, 8(2), 101-115.
- Creasy DM, Panchal ST, Garg R, Samanta P. Deep learning-based spermatogenic staging assessment for hematoxylin and eosin-stained sections of rat testes. *Toxicol Pathol.* 2021;49:872-87.
- Cucoranu IC, Parwani AV, Vepa S, Weinstein RS, Pantanowitz L. Digital pathology: A systematic evaluation of the patent landscape. *J Pathol Inform* 2014;1:16
- De Vera Mudry MC, Martin J, Schumacher V, Venugopal R. Deep learning in toxicologic pathology: A new approach to evaluate rodent retinal atrophy. *Toxicol Pathol.* 2021;49:851-61.
- Digital pathology association. 2022. Available in <https://digitalpathologyassociation.org/>
- 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
- Evered A, Dudding N. 2010. Accuracy and perceptions of virtual

- microscopy compared with glass slide microscopy in cervical cytology. *Cytopathology* 22:82-87
- Farahani N, Parwani AV, Pantanowitz L, et al. Whole slide imaging in pathology; advantages, limitations, and emerging perspectives. *Path Lab Med Int.* 2015;7:23-33.
- Freyre CA, Spiegel S, Gubser Keller C, Vandemeulebroecke M, Hoefling H, Dubost V, et al. Biomarker-based classification and localization of renal lesions using learned representations of histology - A machine learning approach to histopathology. *Toxicol Pathol.* 2021;49:798-814.
- HIT Infrastructure, Roche Launches Digital Pathology Platform for Lung Cancer, 2020.06.30.
- Hoefling H, Sing T, Hossain I, Boisclair J, Doelemeyer A, Flandre T, Piaia A, Romanet V, Santarossa G, Saravanan C, Sutter E, Turner O, Wuersch K, Moulin P. HistoNet: A Deep Learning-Based Model of Normal Histology. *Toxicol Pathol.* 2021 Jun;49(4):784-797.
- Horai Y, Mizukawa M, Nishina H, Nishikawa S, Ono Y, Takemoto K, et al. Quantification of histopathological findings using a novel image analysis platform. *J Toxicol Pathol.* 2019;32:319-27.
- Horai Y, Kakimoto T, Takemoto K, Tanaka M. Quantitative analysis of histopathological findings using image processing software. *J Toxicol Pathol.* 2017;30:351-8.
- Hvid H, Skydsgaard M, Jensen NK, Viuff BM, Jensen HE, Oleksiewicz MB, et al. Artificial intelligence-based quantification of epithelial

- proliferation in mammary glands of rats and oviducts of gottingen minipigs. *Toxicol Pathol.* 2021;49:912-27.
- Kuklyte J, Fitzgerald J, Nelissen S, Wei H, Whelan A, Power A, et al. Evaluation of the use of single- and multi-magnification convolutional neural networks for the determination and quantitation of lesions in nonclinical pathology studies. *Toxicol Pathol.* 2021;49:815-42.
- Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Comput Struct Biotechnol J* 2018; 16: 34-42.
- Malarkey DE, Willson GA, Willson CJ, et al. Utilizing whole slide images for pathology peer review and working groups. *Toxicol Pathol.* 2015;43(8):1149-1157
- Med-Tech, Philips launches its next-generation digital pathology solution, 2021.10.21.
- Mehrvar S, Himmel LE, Babburi P, Goldberg AL, Guffroy M, Janardhan K, Krempley AL, Bawa B. Deep Learning Approaches and Applications in Toxicologic Histopathology: Current Status and Future Perspectives. *J Pathol Inform.* 2021;1;12:42.
- Hu F, Schutt L, Kozlowski C, Regan K, Dybdal N, Schutten MM. Ovarian toxicity assessment in histopathological images using deep learning. *Toxicol Pathol.* 2020;48:350-61.
- Park S, Pantanowitz L, Parwani AV. Digital imaging in pathology. *Clin Lab Med.* 2012;32:557-584.

- Parra ER, Francisco-Cruz A, Wistuba II. 2019. State-of-the-art of profiling immune contexture in the era of multiplexed staining and digital analysis to study paraffin tumor tissues. *Cancers*, 11(2), 247.
- Pischon H, Mason D, Lawrenz B, Blanck O, Frisk AL, Schorsch F, et al. Artificial intelligence in toxicologic pathology: Quantitative evaluation of compound-induced hepatocellular hypertrophy in rats. *Toxicol Pathol*. 2021;49:928-937.
- Ramot Y, Deshpande A, Morello V, Michieli P, Shlomov T, Nyska A. Microscope-based automated quantification of liver fibrosis in mice using a deep learning algorithm. *Toxicol Pathol*. 2021;49:1126-1133.
- Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, et al. Artificial intelligence and machine learning in pathology: the present landscape of supervised methods. *Acad Pathol* 2019; 6: 2374289519873088.
- Rudmann D, Albretsen J, Doolan C, Gregson M, Dray B, Sargeant A, et al. Using deep learning artificial intelligence algorithms to verify N-nitroso-N-methylurea and urethane positive control proliferative changes in Tg-RasH2 mouse carcinogenicity studies. *Toxicol Pathol*. 2021;49:938-949.
- Ryan D, Mulrane L, Rexhepaj E, Gallagher WM. 2011. Tissue microarrays and digital image analysis. *Methods Mol. Biol*. 691:97-112
- Schumacher VL, Aeffner F, Barale-Thomas E, Botteron C, Carter J,

- Elies L, Engelhardt JA, Fant P, Forest T, Hall P, Hildebrand D, Klopfleisch R, Lucotte T, Marxfeld H, Mckinney L, Moulin P, Neyens E, Palazzi X, Piton A, Riccardi E, Roth DR, Rousselle S, Vidal JD, Williams B. The Application, Challenges, and Advancement Toward Regulatory Acceptance of Digital Toxicologic Pathology: Results of the 7th ESTP International Expert Workshop (September 20-21, 2019). *Toxicol Pathol.* 2021 Jun;49(4):720-737
- Smith MA, Westerling-Bui T, Wilcox A, Schwartz J. Screening for bone marrow cellularity changes in cynomolgus macaques in toxicology safety studies using artificial intelligence models. *Toxicol Pathol.* 2021;49:905-911.
- Song SY. Introduction of Artificial Intelligence in Pathology. *hanyang med rev.* 2017;37:77-85
- Sonigo C, Jankowski S, Yoo O, Trassard O, Bousquet N, Grynberg M, et al. High-throughput ovarian follicle counting by an innovative deep learning approach. *Sci Rep.* 2018;8:13499.
- Tokarz DA, Steinbach TJ, Lokhande A, Srivastava G, Ugalmugle R, Co CA, et al. Using artificial intelligence to detect, classify, and objectively score severity of rodent cardiomyopathy. *Toxicol Pathol.* 2021;49:888-896.
- Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R, De A. IHC profiler: An open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples. *PLoS One* 2014;9:e96801.

- Xu J, Lu H, Li H, Yan C, Wang X, Zang M, et al. Computerized spermatogenesis staging (CSS) of mouse testis sections via quantitative histomorphological analysis. *Med Image Anal.* 2021;70:101835.
- Yu Y, Wang J, Ng CW, Ma Y, Mo S, Fong EL, et al. Deep learning enables automated scoring of liver fibrosis stages. *Sci Rep.* 2018;8:16016.
- Zhou S, Marklund H, Blaha O, et al. Deep learning assistance for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Intell Based Med* 2020; 1-2: 100004.



Abstract

An Establishment of Digital Toxicologic Pathology Application System for Chemical Hazard Assessment

Objectives : Toxicity studies have been conducted to evaluate the hazard of chemicals in vivo. Among them, technologies related to digital pathology are continuously being developed in the field of producing and reading pathologic slides. In addition in order to digitize traditional pathologic slide data that were used routinely and to establish pathologic management system in the future, an uniform terminological process is also needed. In this study, we conducted basic research with a special focus on future digital pathology related to toxicity testing of chemicals.

Method : Through literature research, we investigated various guidelines and common law related to digital pathology in countries, and investigated companies and services that provide hardwares and related softwares including AI learning and data storage. We investigated several slide scanners and options for WSI production, medical terms internationally used in toxicologic pathology field. Also, we investigated technical references related with digital pathological system for the draft manual.

Results : Several literatures including guidelines and common law related to digital pathology were summarized and current status and

technologies of the industry were reviewed. We present WSI files with optimum standard through the use of inhalation toxicity test data, and recommended the operation of slide scanners and related programs, handling WSIs, and other considerations for digital pathology system in the draft manual.

Conclusion : An investigation related to digital pathology has been conducted and basic WIS production and draft manual have been presented, which will be applied to future studies.

Key words : Digital pathology, Whole slide imaging, toxicologic pathology, diagnostic terms

부록(별권)

1. 조직병리 진단용어집(표준작업지침서 첨부용)
2. 디지털독성병리 적용 매뉴얼(안)

연구진

연구기관 : 산업안전보건연구원

연구책임자 : 조은상 (연구위원, 흡입독성시험1부)

연구기간

2022. 01. 01. ~ 2022. 11. 30.

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**화학물질 유해성 평가를 위한 디지털 독성병리
적용시스템 기반 구축 연구
(2022-산업안전보건연구원-862)**

발 행 일 : 2022년 11월 30일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 산업화학연구실 연구위원 조은상

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400

전 화 : 042-869-8534

팩 스 : 042-869-8691

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>

I S B N : 979-11-92782-58-4

공공안심글꼴 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체