

主論文の要旨

**Detection of Colorectal Neoplasms Using Linked Color  
Imaging: A Prospective, Randomized, Tandem  
Colonoscopy Trial**

Linked Color Imaging を使用した大腸腫瘍性病変の検出について：  
前向き無作為化タンデム大腸内視鏡試験

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：石上 雅敏 准教授)

長谷川 一成

## 【緒言】

腺腫の早期発見と切除は大腸癌の発生率と死亡率を低下させるとされ、実際に腺腫検出率(adenoma detection rate: ADR)は大腸内視鏡検査間に発症する interval cancer のリスクとの逆相関が示されている。しかし、ADR は病変数を考慮した指標ではなく内視鏡検査の質の指標としては不十分な可能性があり、近年では腺腫見逃し率(adenoma miss rate: AMR)などの病変単位の指標の検討もなされている。

画像強調内視鏡検査(IEE)は色素散布や内視鏡補助装置を必要とせず、ボタンを押して容易に適応できる高解像度画像処理技術である。しかし従来の報告では、IEE の代表である narrow band imaging(NBI)は明るさが不十分なために ADR を改善しなかったと結論づけている。最近では、より明るさが改善された新世代の NBI や blue laser imaging(BLI)によって腺腫検出の改善が報告されているが、依然通常観察で使用される白色光観察(white light imaging: WLI)に比較して視野が暗く、そのため粘膜への近接を要し視野が狭くなるといった課題が残っている。

Linked color imaging(LCI)は血管の赤と腺管の白の色調差を増強し従来の WLI と類似した色調での観察を可能にした新たな IEE である(Figure 1A-D)。さらに、LCI は他の IEE に比較して明るさが保たれており、視認性を高めることが期待されている。そこで我々は、病変検出能において WLI に対する LCI の優位性を前向き研究にて調査することとした。

## 【対象および方法】

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を得て行われた(UMIN-CTR: UMIN000026359)。

2017年6月から2020年6月において、スクリーニング、サーベイランス、症状精査目的に大腸内視鏡検査を受けた20歳以上の患者を登録した。除外基準は炎症性腸疾患やポリポーシスの患者、大腸内視鏡検査のリスクが高いと考えられる患者(進行癌がある患者、挿入困難や鎮静不良の経歴のある患者を含む)、または内視鏡切除のリスクのある患者(抗血栓薬使用、重篤な併存疾患のある患者を含む)とした。内視鏡機器は LASEREO 7000(富士フィルム)と高解像度内視鏡(EC-L600ZP、EC-L600ZP7; 富士フィルム)を使用し、内視鏡先端には全例に透明フード(disposal distal attachment; オリンパス)を装着した。

前処置は前日眠前にピコ硫酸ナトリウム、検査当日に高濃度ポリエチレングリコール溶液の内服で行われ、検査時に Boston bowel preparation score(BBPS; 0~9点)にて洗浄度を評価し5点以下を除外とした。検査は全例ミダゾラムによる鎮静下で実施され、ブチルスコポラミンやグルカゴンの鎮痙剤は禁忌がない限り使用された。検査は3000件以上の大腸内視鏡検査歴と LCI を含む1000件以上の IEE 歴のある expert 14人によってなされ、検査直前に割付が開示された。コンピューター生成された割付表に従って1:1でランダム化され LCI 群または WLI 群が決定された。検査は同一患者に2回観察を行い、1回目の観察を LCI 群では LCI、WLI 群では WLI で施行した。その後盲

腸まで再挿入とし、割付群と1回目の結果を知らない別の術者に交代後、2回目の観察は両群ともWLIで行われた。観察時間は拡大精査時間や治療時間を除いた時間とし、既報より少なくとも6分以上かけて観察とした。発見した全病変に対しvisibility score(1~4点)にて主観的な視認性を評価し、またBLI拡大観察で質的診断を評価した後、腫瘍性病変が疑われた際にその場で切除とした。

主要評価項目はADR(=腺腫が発見された人数/全検査人数)の比較とし、副次的評価項目はAMR(=見逃された腺腫数/全腺腫数)とvisibility scoreの評価とした。サンプルサイズは当院でのWLIの平均ADR(約60%)に対して、LCIにより10%の上乗せを想定し、検出力0.80、両側有意水準0.05、10%程の除外/脱落を見越して780人と算出した。

## 【結果】

780人をランダム割付し、最終LCI群349人、WLI群351人を解析した(Figure 2)。年齢、性別、BBPS、各回の挿入/観察時間は各群で有意差を認めなかった(Table 1)。1回目の観察において、ADRはLCI群69.6%、WLI群63.2%であり有意差を認めなかった( $P = 0.074$ ) (Table 2)。しかし、2回目観察時のADRはLCI群で有意に低く(29.8%対42.7%;  $P < 0.001$ )、また、1人あたりの見逃した腺腫の平均個数もLCI群で有意に少ない結果であった( $P < 0.001$ )。術者毎の検討では、WLIでのADRとLCIによるADRの増分比率との間に強い負の相関を示し( $rs = 0.905$ ,  $P < 0.001$ ) (Figure 3)、さらにはWLIのADR 60%を超えた術者ではLCIによりADRの改善を示さなかったが、60%以下の術者では有意に改善がみられた(Table 3)。

1回目と2回目の観察で見つかった腺腫総数はLCI群とWLI群でそれぞれ738病変と774病変であり、見逃された腺腫は152病変と241病変であった(Table 4)。AMRは、WLI群よりもLCI群で有意に低く(20.6%対31.1%;  $P < 0.001$ )、中でも<10 mm病変( $\leq 5$ mm: 23.4%対35.1%;  $P < 0.001$ 、6-9 mm: 15.8%対25.3%;  $P = 0.043$ )、non-polypoid病変(25.6%対37.9%;  $P < 0.001$ )において特に低い結果であった。また、右側結腸だけでなくS状結腸、直腸でもLCI群でAMRが低い結果であった。

平均visibility scoreはLCI群でより高く( $3.31 \pm 0.70$ 対 $3.20 \pm 0.74$ ;  $P = 0.012$ )、特に微小病変やnon-polypoid病変で有意に高い結果であった(Table 5)。

米国のガイドラインに準じた推奨されるサーベイランス内視鏡検査間隔の検討では、WLI単回観察に比較してLCI単回観察で有意にサーベイランス推奨間隔の変更が少なかった(12.9%対18.8%;  $P = 0.032$ ) (Figure 4)。

## 【考察】

本研究は大腸全体を2回観察することによりLCIとWLIの病変検出能を直接比較し、ADR、AMR、およびvisibility scoreを評価した前向き無作為化タンドム大腸内視鏡試験である。Minらにより、クロスオーバーデザインにおいてLCIの有用性は報告されているがAMRについて言及はなく、今回我々は両群とも2回目の観察をWLIで

固定したデザインで AMR も評価することとした。

ADR において、1 回目の観察では LCI は WLI と比較して有意な改善さなかった。既報では WLI での ADR 40%程までの術者において LCI の有用性が示されていたが、ADR 60%を超える術者に対しては有意な検出能の向上を認めないことが示された。

AMR の検討では、一般に見逃しやすいとされる微小病変や non-polypoid 病変において LCI で有意に低い結果であったが、visibility score の検討でも同様であり、視認性の改善が見逃しの減少に寄与していることが裏付けされた。

現在までに、AMR と interval cancer の発生率や死亡率との関連を報告したデータは認めない。さらには微小病変の見逃し減少が与える臨床的意義も不明であったが、推奨されるサーベイランス内視鏡間隔の検討により、LCI での観察が WLI に比較してより患者に真に推奨すべきサーベイランス内視鏡間隔に近似していることが判明し、interval cancer の発生に影響を与える可能性が示唆された。

しかしながら、本研究は単施設、expert の術者のみ、sessile serrated lesion は少数のため除外した検討であり、LCI の有用性をより一般化した条件でのさらなる研究が望まれる。

#### 【結語】

LCI は WLI での ADR がより低い術者に有用である。さらには、特に微小病変や non-polypoid 病変における視認性を改善し AMR の改善をもたらす。