

主論文の要旨

**Utility of Linked Color Imaging
for Endoscopic Diagnosis of Early Gastric Cancer**

〔 早期胃癌に対する LCI (Linked Color Imaging) の有用性 〕

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：藤城 光弘 教授)

藤吉 俊尚

【緒言】

消化器内視鏡検査は、早期胃癌の発見に必要不可欠な診断機器である。内視鏡観察の中でも、410nm 付近の狭帯域短波長光を用いて消化管粘膜表層の僅かな凹凸や微細血管形態の変化を強調する画像強調内視鏡 (Image-enhanced endoscopy(IEE)) がその重要な役割を担っている。近年、富士フイルム社の内視鏡光源に、新たな IEE である Linked Color Imaging (LCI) が搭載されるようになった。LCI は、白色光 (White Light Imaging(WLI)) と狭帯域短波長の光から得られた画像を、赤色領域の色分離が良くなるように画像処理を行うことで作成される。

本研究の目的は、早期胃癌の内視鏡診断に対する LCI の有用性を検討することと、LCI における“赤色調変化”に対応する病理学的所見を検討することである。

【対象と方法】

2016 年 9 月～2018 年 1 月に、名古屋大学医学部附属病院で早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が施行され、同じ構図で WLI と LCI が撮影され、内視鏡画像と切除検体の病理学的な対比が可能な、39 症例 43 病変を対象とした。

本研究では、ELUXEO™ video processor VP-7000, ELUXEO™ light source BL-7000, Video Endoscope EG-760Z (FUJIFILM Co., Tokyo, Japan.) の内視鏡システムを使用した。WLI では、構造強調を H +1 +3 に設定し、LCI では、構造強調を A6、色彩強調を C1 に設定した。内視鏡画像は非圧縮で保存されているものを使用した。各々の画像は 1280×1024pixel, RGB 24-bit color である。

ESD 前に撮影された画像から、同じ構図で病変が撮影された非拡大の WLI:1 枚、LCI:1 枚を選んだ。病理結果等の臨床情報を知らない 3 名の内視鏡専門医が、同時に WLI、LCI の画像を供覧し、病変を認識する上でどちらの画像が優れているかを、5 段階評価のリッカート尺度で評価した。LCI の方が明瞭に認識できるものを+2、LCI の方がいくらか明瞭であるものを+1、WLI と LCI で差がないものを 0、WLI の方がいくらか明瞭であるものを-1、WLI の方が明瞭に認識できるものを-2 とした。

内視鏡画像と病理組織画像が一对一に対応する癌部と非癌部のそれぞれ一か所ずつを関心領域 (ROI) として設定した。色の客観的評価法として一般的な CIE 1976 L*a*b* color space を使用し、癌部と非癌部の ROI の色差を算出した。(Figure 1)。

ESD で切除された検体は 10% のホルマリンで固定し、パラフィン包埋したものを、HE 染色 (Figure 2A) し、血管壁を強調するために CD31 免疫組織化学染色 (Figure 2B) を行った。血管密度 (血管面積の総面積に対する割合) は、顕微鏡写真 (Figure 2C) 上で、内視鏡観察光が到達するとされる粘膜の表面から 350µm の深さの領域内に占める CD31 陽性内皮細胞によって囲まれた血管領域の割合として算出した (Figure 2D, 2E)。血管領域の認識および密度の算出は、画像分析ソフトウェア WinRoof version 3.9.0 (Mitani Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて自動的に行った。また、赤色の強弱を表す CIE 1976 L*a*b* color space での a*値と、表層から 350µm までの血管密度の関係について解析した。

対応のある連続変数の差異については Wilcoxon signed-rank test で検定した。CIE 1976 L*a*b* color space における a*値で、癌部と非癌部を診断するために ROC 曲線を描出し、AUC (area under curve)、cut off、感度、特異度等の診断能を算出した。両側 P 値 0.05 未満を統計学的に有意なものとした。

【結果】

登録された症例・病変の臨床病理的な背景を Table 1 に示す。ESD 施行症例を対象としているため、組織型の多くは分化型で、深達度は粘膜内癌が大半を占めている。内視鏡医 3 名は、早期胃癌の病変範囲を認識する上で LCI の方が WLI に比べて優れていると評価した ($P<0.0001$)。特に、隆起性病変よりも、平坦陥凹性病変においてその傾向は顕著であった (Figure 3)。癌部と非癌部の色差 (ΔE) は、WLI に比べ LCI の方が有意に高かった (WLI:18.6(5.1-38.4) vs LCI:29.4(9.4-63.9), $P<0.0001$) (Table 2)。病理学的評価において、表層から 350 μ m までの血管密度は、癌部の方が非癌部よりも有意に高かった (癌部: 5.96(2.17-17.08)% vs 非癌部: 4.15(1.71-8.22)%, $P=0.0004$) (Figure 4)。CIE 1976 L*a*b* color space での a*値と、表層から 350 μ m までの血管密度との関係を WLI と LCI それぞれで示す (Figure 5)。WLI に比べ、LCI の方が、癌部と非癌部をよりよく分離できていた。血管密度が 9%以上であった部位は、全例癌部であった。また、a*値による ROC 曲線から cut off 値 24 以上を癌、24 未満を非癌とした場合、感度 76.7%、特異度 93.0%、陽性的中率 91.7%、陰性的中率 80.0%、精度 84.9%の診断能であった。

【考察】

本研究で、早期胃癌の内視鏡診断に対する LCI の有用性と、LCI における“赤色調変化”に対応する病理学的所見を明らかにした。早期胃癌に対する LCI の内視鏡画像の色評価と病理学的所見を対比した最初の報告である。

“赤色調変化”の多くの理由は血管内に存在するヘモグロビンによるものであり、血管密度に相関することが知られている。本研究では、内視鏡の光が組織内に到達する距離が、表層から 350 μ m までであるという報告を元に検討した。血管密度の測定を客観的に評価するために、専用の病理画像解析ソフトを使用した。その結果、癌部が非癌部に比べ血管密度が有意に高かった。これは、胃癌の中でも特に分化型癌において、癌部が非癌部に比べて血管密度が高くなるという報告に矛盾しない。

3 名の内視鏡医が、WLI よりも LCI の方が早期胃癌を認識しやすいと判定した。従来、内視鏡画像所見の色については、主観的な表現が多く、客観的に評価することが困難であった。本研究では、CIE 1976 L*a*b* color space を使用することで、WLI よりも LCI の方が、病変の内外の色差がより大きく描出されることが客観的に示された。この研究で検討したような色値がリアルタイムで評価できるようになれば、Artificial Intelligence による病変の自動認識、自動診断が行えるようになるかもしれない。

本研究にはいくつかの制限が存在する。まず、単施設、少数例の検討であること。次に、本研究では、ESD を施行された早期胃癌症例を扱っているため、大半が分化型癌であり、粘膜内癌である。未分化型癌や、粘膜下層に浸潤する早期胃癌を含めて検討するためには、外科的切除症例も追加して検討する必要がある。また、早期胃癌以外の疾患を対象としていないため、炎症や腺腫等についての言及はできない。

【結語】

LCI は WLI に比べ、病変内外の色差が大きく描出されるため、早期胃癌を認識する上で有用である。表層から 350 μ m までの血管密度は、癌部が非癌部に比べ有意に高く、これに伴う“赤色調変化”を LCI が強調している可能性がある。