主論文の要旨

Color information from linked color imaging is associated with invasion depth and vascular diameter in superficial esophageal squamous cell carcinoma

（表在型食道扁平上皮癌における Linked Color Imaging で観察される色情報と深達度及び血管径との相関に関する検討）

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）
小林 健一

【緒言】

食道扁平上皮癌は予後不良な癌の一つであるが、表在癌は内視鏡治療や手術で治癒する可能性が高く、確実な治療を行うためには正確な深達度診断が非常に重要である。食道扁平上皮癌は容易にリンパ節転移を来たし、リンパ節転移と深達度には相関がある。NBI や BLI による画像強調併用拡大観察を用いた深達度診断が広く用いられているが、深達度 MM/SM1 に限っては正診率が 57～60%と低く解決すべき課題となっている。

白色光（White Light Imaging; WLI）における病変の色調は視認性のみならず深達度評価における重要な観察項目の一つとなっている。そこで我々は新しい内視鏡画像強調機能である Linked Color Imaging（LCI）に着目した。LCI は粘膜表層の微細血管や表面構造を強調する短波長の光を用いて粘膜の赤色領域の僅かな違いを強調している。近年、高効率、長寿命を実現する LED 光源が注目を集めているが、LED 光源は内視鏡にも応用されており、LCI 観察可能な LED 内視鏡システムが 2016 年より実用化されている。従来のキセノン、LASER 光源と異なり、赤/緑/青/青紫の 4 色の LED がそれぞれの波長帯域で独立して発光するため、色再現性に微妙な違いが生じる可能性がある。しかし LED 光源を用いた LCI における深達度診断能についての有用性に関する報告はない。

本研究の目的は、LCI における食道表在癌に対する色と深達度との関連を検討することである。

【対象および方法】

本研究の対象は、2017 年 1 月から 2019 年 1 月までに名古屋大学医学部附属病院において上部消化管内視鏡検査にて表在型食道癌と診断された患者である。研究担当者が被験者として不適格と判断した患者、術前に化学療法もしくは放射線療法を行った患者、あるいは耐術不能な患者は除外された。本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理委員会で承認された（IRB no.2016-0305,UMINCTR000024615）。

この研究では、ELUXEO™ video processor VP-7000, ELUXEO™ light source BL-7000, Video Endoscope EG-760Z (FUJIFILM Co., Tokyo, Japan.）を使用した。WLI でまず観察を行い、つづいて LCI で観察した。内視鏡画像は WLI、LCI ともに近景で撮像した。内視鏡的切除もしくは手術を行い、切除した標本をプレパラートに作成した。得られた検体で病理組織学的に深達度診断を行った。

色調の評価として CIE- L*a*b*空間を用いて色値を算出した。L*a*b*表示には画像編集ソフトである Photoshop@ (Adobe Systems Inc., US）を用いた。WLI および LCI で得られた画像から正常部および病変部それぞれ任意の 2 点から L*a*b*値を算出しそれぞれの平均を色値とした。明るさを一定と仮定し算出した色値のうち L*を除く a*、b*を 2 次元表示した。また深達度ごとの色差を計算し、比較を行った（Figure 1）。

切除した食道組織を 10%中性緩衝ホルマリンで固定し、パラフィン包埋し厚さ 3μm の切片を用いて血管内皮マーカーである CD31 に対する免疫染色を行った。粘膜上皮

内の微小血管である intrapapillary capillary loop (IPCL) の偏角（deviation angle）を IDA と定義し、分析して IPCL の分岐の偏位を評価した。IDA は以下のように計算した。 IPCL が上皮に入る基底膜から、IPCL の観察可能な端部までの水平方向（h）および垂直方向（v）の距離を測定した。これらのデータに基づいて、IDA を tan θ ＝ v ／ h、IDA ＝ 90°−θ として計算した（Figure 2）。血管の観察および計測が不可能であった SM2 以深症例を除く 50 検体に対し、血管径の平均および IDA と b*値との相関につき検討した。

統計解析には IBM@ SPSS@ Statistics 23.0 (IBM Japan ,Ltd ,Tokyo ,Japan) を使用した。2 つのグループの比較には t 検定もしくはマンホイットニーU 検定を用いた。*P* 値は 0.05 未満で有意差ありとした。色と組織学的深達度の関連について色値の最適値を ROC 解析で評価した。得られた最適値をもとに深達度診断能（感度、特異度、陽性/陰性的中率、正診率）を算出した。

【結果】

48 症例、52 病変がこの研究に登録された。臨床的病理学的特徴を Table1 に示す。

Figure3A-D に実際の WLI および LCI での内視鏡画像を示す。深達度 SM2 の病変は WLI では発赤調が強く、LCI では黄色みが増しサーモン色に描出されていた。一方 LPM の病変は発赤が弱く、LCI ではピンク色に描出されていた。Figure4A-B に a*- b*プロット図を示す。WLI では正常部および病変部が限局して集中しているのに対し LCI では 2 か所に分極していた。深達度別の正常と病変部の色差の比較を Figure5A-B に示す。WLI では深達度別の色差に有意差は見られなかったものの、LCI においては EP/LPM 群では 23.2±11.5、MM/SM1 以深群では 33.4±12.0 と MM/SM1 以深群の方の色差が大きかった（*P* 値=0.025）。

血管径と b*値は低い正の相関（相関係数 0.302、*P* 値=0.033）を示し、IDA と b*値には相関はみられなかった。（相関係数 0.180, *P* 値=0.210）（Figure6）。

ROC 曲線を用いて、色と深達度に関する色値のカットオフ値の最適値は、a*値では 28.25、b*値では 25 であった。カットオフ値をもとにした感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率は、a*値ではそれぞれ 70%、78.6%、43.8%、91.7%、76.9%、b*値ではそれぞれ 50%、95.2%、71.4%、88.9%、86.5%であった。

【考察】

本研究において LCI の色調と深達度の関連について 3 点の新しい知見が得られた。

まず WLI 画像と LCI 画像それぞれで、a*b*平面上での正常部と病変部の分布を比較したところ、LCI では深達度に応じて色調が変わり、さらに病変の色調が 2 か所に分離していたことである。さらに LCI では病変が視認しやすくなっていた。病理学的には正常上皮が厚くなるにつれ、光を反射し LCI では色調が白色調にみえるためと考えられる。

次に深達度が深くなると EP/LPM 群と MM/SM1 群の色差が大きくなったことであ

る。今回の検討では色差と深達度に関連性があったが、色の変化についてはLCIが赤味の変化を強調したことに加えて、LEDの発光スペクトラムが影響していた可能性もある。将来拡大観察を行わずに色で深達度診断が行える可能性がある。

最後に病理学的にb*値と血管径に相関がみられたことである。過去の報告では血管径あるいは血管密度と深達度に相関があり、また深達度が深くなるにつれ、血管径あるいは血管密度が大きくなることが報告されている。我々は血管の分岐角度にも着目し検討を行ったが、有意な相関は得られなかった。

今回の研究ではいくつかの限界がある。第一に、検討した病変数が少なく、特に深達度 MM/SM1 以深の症例が少ないことである。また単施設の研究であり、これらについては今後多施設で症例の蓄積を行いさらなる検討が望まれる。第二に、深達度診断の評価を客観的に評価しただけであり、内視鏡医による評価が行われていないことである。今後は内視鏡医によるLCIのトレーニングを重ね、内視鏡医による評価を行うことで診断能が上昇する可能性があると考えられる。深達度を向上させるためには、白色光においても色調は一つの所見となるため、深達度診断を行う際には通常観察の形態に加えて、LCI 観察による病変の色も加味した検討が必要である。

【結語】

表在型食道扁平上皮癌に対して LCI で観察を行うと WLI と比較して病変部および正常部で色差が大きくなり、また血管径と色値で弱い相関がみられ、LED 光源を用いた LCI 観察は深達度診断の向上に有用である可能性がある。