

Evaluation of the Diagnostic Ability of
Optical Enhancement System in Early
Gastric Cancer Demarcation
(i-scan OEによる早期胃癌の範囲診断能の評価)

氏名 永尾 未怜
所属 山口大学大学院医学系研究科
応用分子生命科学専攻
先端分子応用医科学分野

平成28年12月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	3
(3) 解析	5
5. 結果	5
6. 考察	9
7. 結語	11
8. 謝辞	11
9. 参考文献	12

1. 要旨

【目的】早期胃癌の範囲診断におけるi-scan Optical Enhancement (OE) の有用性を評価する。

【方法】早期胃癌20症例20病巣を対象とし、OE Mode1、Mode2それぞれTwinモードを用いて静止画像を1枚ずつ撮影し、Mode1画像をOE-1、同時に得られた白色光画像をWL-1、Mode2画像をOE-2、同様に白色光画像をWL-2とした。評価者は、初級者6名、上級者6名とした。20症例80枚の画像をPowerPointに表示し、評価者に病変の範囲を囲ませた。病理組織学的結果に基づいて作成した正解範囲と評価範囲を比較して偽陽性領域と偽陰性領域を決定し、2領域の和を誤診領域とした。誤診領域内の各画素について、間違えた人数の割合を重みとした重みつき面積を算出し、領域内の重みつき面積の総和を誤診面積とした。WLとOEの誤診面積を算出し、t検定を用いて統計学的に比較検討した。また、80枚の画像において、正解範囲内（癌領域）および正解範囲外（非癌領域）からそれぞれランダムに100画素ずつを選択し、RGB値を成分とする3次元ベクトルで表した。2領域のそれぞれ100個のベクトルから平均ベクトルと共分散行列を推定し、マハラノビス距離を求めた。WLとOEのマハラノビス距離を、t検定を用いて統計学的に比較検討した。【成績】誤診面積による検討では、OE-1はWL-1と比較して、12名全員（ $P=0.008$ ）、初級者（ $P=0.026$ ）で有意に優れていた。OE-2ではWL-2と比較し全症例において有意差を認めなかった。マハラノビス距離による検討では、WL-1と比較してOE-1が有意に大きかった（ $P=0.002$ ）。WL-2とOE-2間では有意差を認めなかった。【結論】早期胃癌の範囲診断において、OE mode1は白色光観察と比較し有意に優れていることが分かった。

2. 研究の背景

早期胃癌の内視鏡診断は粘膜のわずかな色調の変化や粘膜の凹凸から判断しなければならぬため難しいとされている。近年、通常光観察よりも優れた観察方法として、Image-enhanced endoscopy (IEE)が発展してきた。Narrow Band Imaging (NBI)は、照射光を $415\pm 30\text{nm}$ と $540\pm 30\text{nm}$ の2波長に制限することによって、粘膜表面の血管と粘膜の構造を強調した光デジタル法であり、早期胃癌の診断や胃腫瘍の境界診断に有用であると報告されている[1-4]。また、Flexible spectral imaging color enhancement (FICE)は白色光を照射し、その反射光から得られた分光画像をred-green-blue (RGB)に割り当て画像を再構築することによって、癌部と非癌部の色調の差を上昇させ、癌部と非癌部の境界を視認しやすくさせると報告されている[5, 6]。

PENTAX i-scanの新しいモードとしてoptical enhancement (OE)が開発された。OE Mode1 (OE1)は、粘膜表面の血管を観察しやすくする415nmの光と、粘膜表面の血管を観察しやすくする540nm付近の光を照射することで、表層の血管と深層の血管のコントラストを強調する。OE Mode2 (OE2)は画像全体の明るさを得るために、415nmと540nmの光に加え、赤色の光を照射することで、より白色光に近い画像を得ることができる。

3. 目的

今回我々は、White light (WL)とi-scan OEを同時に表示することができるTwin modeを活用して、i-scan OEの早期胃癌の範囲診断における有用性をWLと比較し検討した。

4. 方法

(1) 対象

山口大学医学部附属病院で、2013年11月から2014年4月に、内視鏡的治療もしくは外科的治療を受け、病理組織学的に診断が確定した早期胃癌20症例、20病巣である。Table 1に対象症例の臨床病理学的特徴を示す。17症例にEndoscopic submucosal dissection (ESD)が施行され、3症例に外科的切除が施行された。肉眼型は10病巣が隆起型、10病巣が陥凹型であった。18病巣が分化型癌、2病巣が未分化型癌であった。未分化型癌のうち1例は外科的手術を施行されたが、もう1症例は重篤な合併症のため耐術能に乏しく、ESDを施行された。深達度は10病巣が粘膜

内癌、10病巣が粘膜下層癌であった。10例の粘膜下層癌のうち3例は外科的手術を受けたが、7例はESDを受けた。ESD後の病理組織学的診断に基づき、その後4例が追加手術を受けた。1例は粘膜下層浅層までの浸潤であったため、追加手術は受けずに嚴重経過観察とした。もう2例は、高齢もしくは合併症のため、やはり追加手術を受けずに嚴重経過観察とした。全ての患者には事前に内視鏡検査についてのインフォームド・コンセントを行い、同意を得た後に検査を行った。

		n
年齢	平均	73.6歳
性別	男性	18
	女性	2
部位	上部	3
	中部	13
	下部	4
大きさ	10mm未満	6
	10mm以上20mm未満	11
	20mm以上	3
肉眼型	隆起型	10
	陥凹型	10
色調	発赤調	14
	同色調	2
	褐色調	4
分化度	分化型	18
	未分化型	2
深達度	粘膜内癌	10
	粘膜下層癌	10

Table 1. 対象症例の臨床病理学的特徴

(2) 方法

OE, Twin mode

上部消化管内視鏡はPENTAX EG29-i10N (HOYA, Tokyo, Japan)、プロセッサはEPK-i7000 (HOYA, Tokyo, Japan) を使用した。WLとOEの内視鏡画像を同時に表示することができるTwin modeを用いて、WLとOE Mode1を同時に表示した静止画と、WLとOE Mode2を同時に表示した静止画を記録した。それぞれの静止画を中央で半分分割し、WLとOEの画像に分離した。OE Mode1の静止画をOE-1、それと同時に

撮影したWLをWL-1、0E Mode2の静止画を0E-2、同時に撮影したWLをWL-2とし、1病巣に対し4枚ずつ、20病巣で計80枚の静止画を作成した。評価はMicrosoft PowerPointを用いて行った。1枚のスライドに対し1枚の静止画をスライドの背景として貼付することにより、評価者の誤操作によってスライド上の静止画の位置やサイズが変更されることを防いだ。さらに、WL-1、0E-1、WL-2、0E-2の画像の表示順が評価に影響を与えることを防ぐため、80枚の静止画の表示順番をランダムにした。

評価者

症例の情報を知らない12名の医師を評価者とした。その内訳は、初級者として、山口大学医学部附属病院で2ヶ月間の消化器内科の研修を終了した初期臨床研修医6名、上級者として、上部消化管内視鏡検査経験3000例以上の日本消化器内視鏡学会専門医6名である。

胃癌の範囲診断の評価

PowerPointで20病巣80枚の静止画を、12名の評価者に提示した。評価者は、PowerPointの図形作成機能の一つであるフリーハンド機能を用いて、胃癌が粘膜表面に露出していると考えられる範囲を描いた。この範囲を評価範囲とした。静止画の提示順による評価の影響をできるだけ少なくするため、静止画は1枚目から順番に評価させ、静止画を戻っての再評価を禁止した。画像毎の評価時間は制限をしなかった。

消化器内視鏡学会専門医（JN）が、評価に使用したPowerPointファイルと同じPowerPointファイルの静止画上に、切除標本の肉眼的所見、病理組織学的所見と内視鏡写真を対比して、フリーハンド機能で腫瘍が露出している範囲を描いた。この範囲を正解範囲とした。評価範囲および正解範囲を描いた画像をpngファイルへ変換し、さらにpngファイルを画像処理が可能なppmファイルへ変換した。評価範囲および正解範囲を描いた画像それぞれを、範囲の内側の領域を黒、外側の領域を白の2色に変換し、2値化した評価範囲と正解範囲を重ね合わせた。評価範囲の内側かつ正解範囲の外側の領域は、評価者は癌が露出していると診断したが、実際には非癌であった偽陽性領域である。また、正解範囲の内側かつ評価範囲の外側は、評価者が非癌と診断したが実際には癌が露出していた偽陰性領域である。偽陽性領域と偽陰性領域の和を誤診領域とし、さらに、誤診した人数の大小を評価に加えることとした。つまり、評価者12名全員分、または初級者6名分、または上級者6名分の誤診領域を重ね合わせ、誤診領域内の各画素毎に、誤診した人数の割合を重みとして評価値に加算した。評価者全員が誤診した画素の面積を1として、誤診領域内の各画素の重みつき面積 $=1 \times (\text{誤診者数} / \text{評価者数})$ とした。誤診領域内の全画素の重みつき面積の総和を誤診面積とした。今回の検討では、誤診面積の値が小さいほど胃癌の範囲診断能が高いと評価することにした。

RGB表色系を用いた評価

正解範囲を描いた20病巣80枚の静止画を用いて、各静止画毎に、正解範囲内の癌領域と、正解範囲外の非癌領域からランダムにそれぞれ100画素を選択した。その後、各静止画毎に、この200画素を、R値、G値、B値を成分とする3次元ベクトルで表示した。癌領域から選択した100個の3次元ベクトルから平均ベクトル μ_1 および共分散行列 Σ_1 を推定し、また、同様に非癌領域からの100個の3次元ベクトルから平均ベクトル μ_2 および共分散行列 Σ_2 を推定した。WL-1における癌分布と非癌分布の色調差を表すマハラノビス距離をDWL-1、0E-1におけるマハラノビス距離をDOE-1、同様にWL-2、0E-2におけるマハラノビス距離をDWL-2、DOE-2とし、それぞれの値を求めた[7]。20症例について、WL-1と0E-1のマハラノビス距離の比(DOE-1/DWL-1)、WL-2と0E-2のマハラノビス距離の比(DOE-2/DWL-2)を求めた。対のあるt検定を用いて統計学的評価を行った。

誤診領域のヒストグラム表示

誤診領域内のどの画素において、より多くの評価者が誤診しているかを分かりやすく示す目的で、誤診領域内の各画素の重みの可視化を試みた。評価者12名の誤診領域を重ね合わせ、2人以上が誤診した画素に色をつけた。偽陰性領域を青色、偽陽性領域を緑色とし、誤診した人数が多いほど色調を濃くして色分けを行った(Figure 4)。色付けされた面積が狭く、また色調が薄いほど、胃癌の範囲診断能が優れていると考えた。

(3) 解析

t検定を用いて統計学的評価を行った。結果は $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

5. 結果

誤診面積の比較

20症例における検討では、0E-1の誤診面積はWL-1よりも小さかった。初級者6名においては、0E-1の誤診面積はWL-1に比較して有意に小さかったが、上級者においては統計学的な有意差を認めなかった。上級者と初級者を比較した場合、0E-1、WL-1ともに、上級者の誤診面積は初級者に比較して有意に小さかった(Figure 1, 2)。また、隆起型症例における12名全員(28686 vs. 23458, $P=0.008$)・初級者(36534 vs. 29245, $P=0.017$)、褪色型症例における12名全員(28224 vs. 20519, $P=0.014$)、分化型症例における12名全員(36547 vs. 32182, $P=0.022$)・初級者

(44059 vs. 38577, $P=0.041$) でWL-1と比較しOE-1が優れていた。さらに、中部領域に位置する胃癌症例における12名全員 (40418 vs. 33042, $p=0.003$) ・上級者 (31239 vs. 24382, $p=0.025$)、および粘膜内癌症例における12名全員 (32980 vs. 24805, $p=0.007$) ・初級者 (40752 vs. 31454, $p=0.026$) でWL-1と比較しOE-1が優れていた (Table 2)。

OE-2の誤診面積は、12名全員、初級者6名、上級者6名の全てにおいてWL-2と差を認めなかった (Figure 2)。

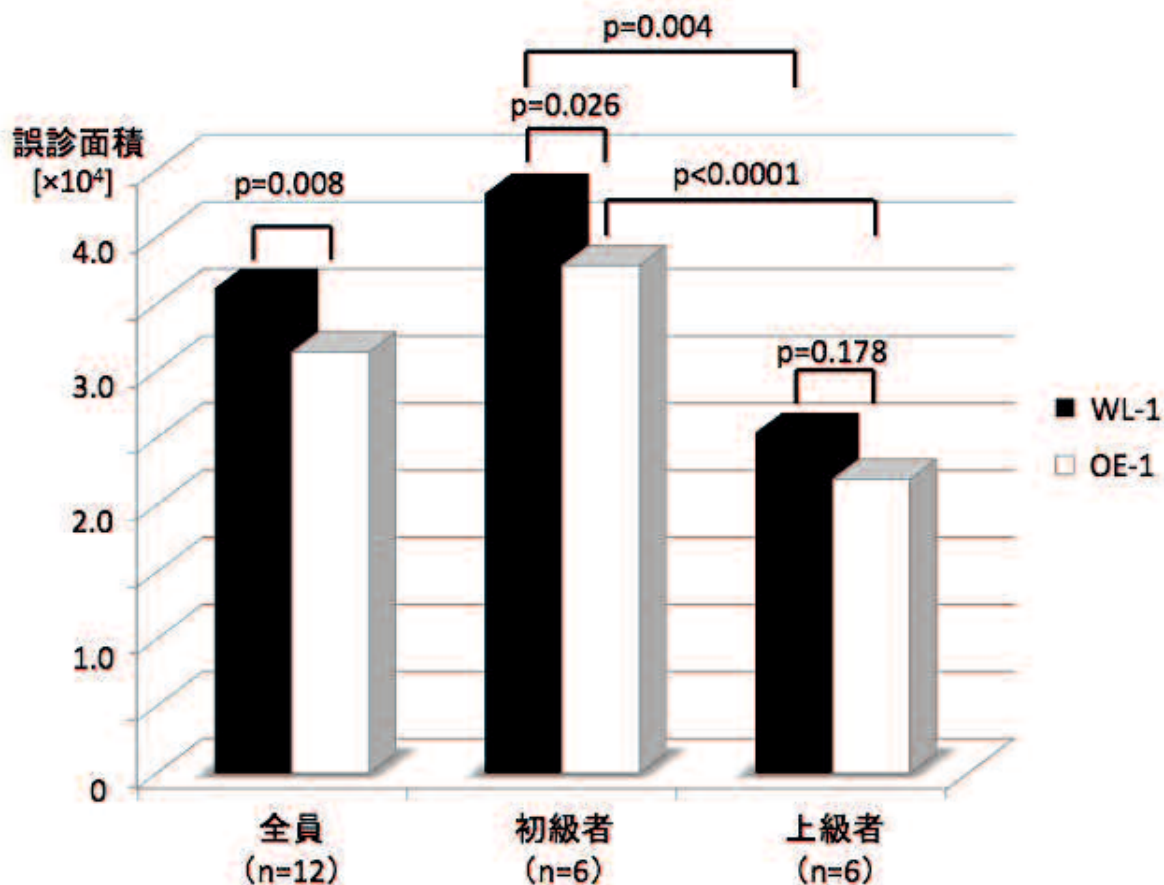


Figure 1. 20症例におけるWL-1とOE-1の比較 12名全員・初級者6名では、OE-1の誤診面積はWL-1よりも小さかった。上級者6名では有意差を認めなかった。

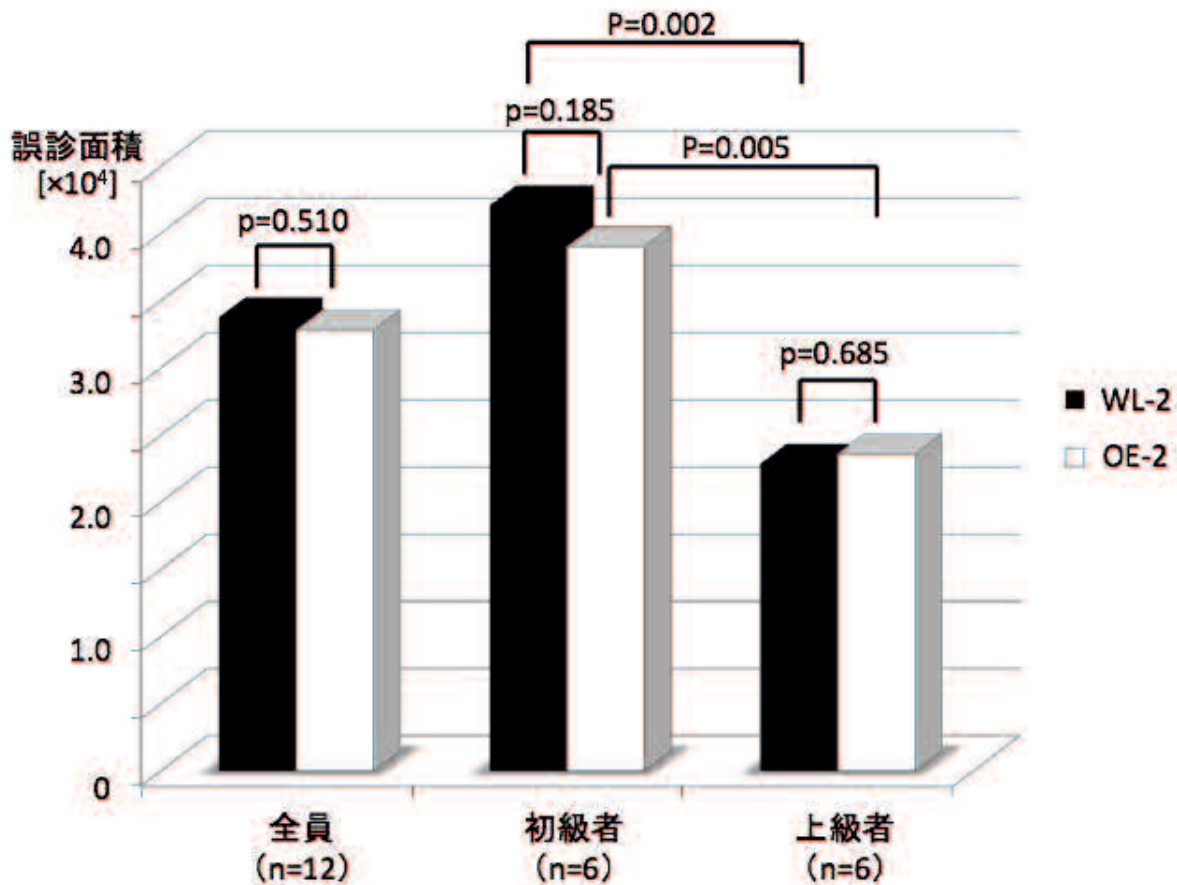


Figure 2. 20症例におけるWL-2とOE-2の比較 全ての検討でWL-2とOE-2に有意差を認めなかった。

		全員 (n=12)			初級者 (n=6)			上級者 (n=6)		
		WL-1	OE-1	p値	WL-1	OE-1	p値	WL-1	OE-1	p値
肉眼型	隆起型	28686	23458	0.008	36534	29245	0.017	18171	15850	0.189
	陥凹型	43665	39362	0.168	49952	46492	0.379	32642	28019	0.360
色調	発赤調	37293	32915	0.067	44830	40431	0.126	25706	21807	0.287
	同色調	44250	42655	0.528	47885	49876	0.280	37033	33458	0.132
	褪色调	28224	20519	0.014	35368	22896	0.071	18544	16619	0.507
分化度	分化型	36547	32182	0.022	44059	38577	0.041	25340	22644	0.331
	未分化型	32832	24459	0.239	35901	31491	0.285	26002	15555	0.116
部位	上部	16819	15951	0.731	23769	22438	0.715	8669	7066	0.247
	中部	40418	33042	0.003	45736	39228	0.061	31239	24382	0.025
	下部	36903	37702	0.758	49746	45025	0.345	19004	25133	0.477
深達度	粘膜内	32980	24805	0.007	40752	31454	0.026	22127	15661	0.089
	粘膜下層	39370	38015	0.413	45733	44283	0.545	28686	28209	0.895

Table 2. 肉眼型・色調・分化度・部位・深達度毎のWL-1とOE-1の誤診面積の比較

RGB表色系を用いた評価

マハラノビス距離は、癌領域と非癌領域のRGB3次元ベクトルの相違を表す。0E-1のマハラノビス距離であるDOE-1は、WL-1のマハラノビス距離であるDWL-1より有意に大きかった ($DOE-1/DWL-1=2.67$, $P=0.002$)。つまり、0E-1はWL-1と比較して、癌領域と非癌領域の色調の差が大きく、より2領域を区別しやすいと言える。一方で、WL-2と0E-2間の比較では、癌領域と非癌領域の色調の差が小さく ($DOE-2/DWL-2=1.17$, $P=0.278$)、0E-2では2領域を区別しづらいと考えられた (Figure 3)。

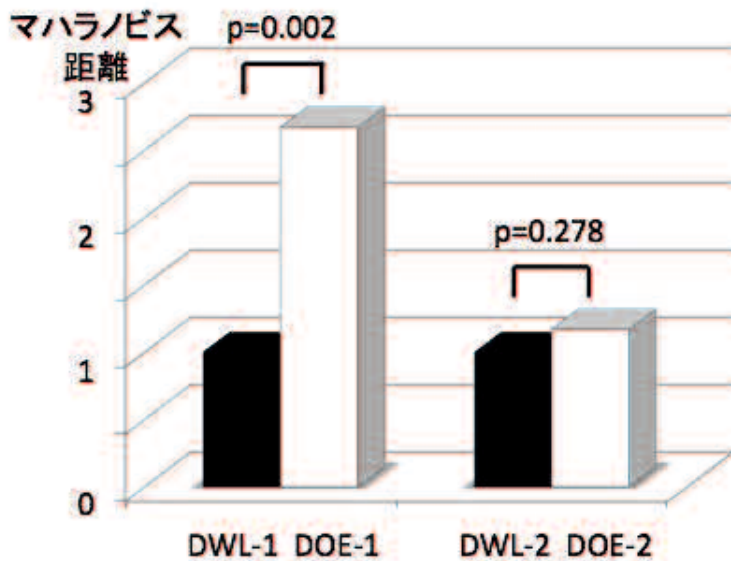


Figure 3. RGB表色系を用いた評価 0E-1のマハラノビス距離はWL-1と比較し有意に大きかった。0E-2とWL-2では有意差を認めなかった。

ヒストグラム表示

ヒストグラム表示により、病巣毎にWL-1と0E-1、WL-2と0E-2で、どちらが優れているか、またどのような領域を多人数が間違えているか、が明瞭に分かるように表示した。Figure 4の症例は、胃角部小弯の隆起性病変である。丈の高い隆起の基部に、色調の変化を伴った扁平隆起が存在する。WL-1では扁平隆起部分 (Figure 4(c) 矢印) を誤診し、偽陰性領域となっているのに対して、0E-1では、扁平隆起部分が茶色に画像強調され、背景粘膜との間に境界を認めるため、正しく診断されていることが分かる (Figure 4(d))。

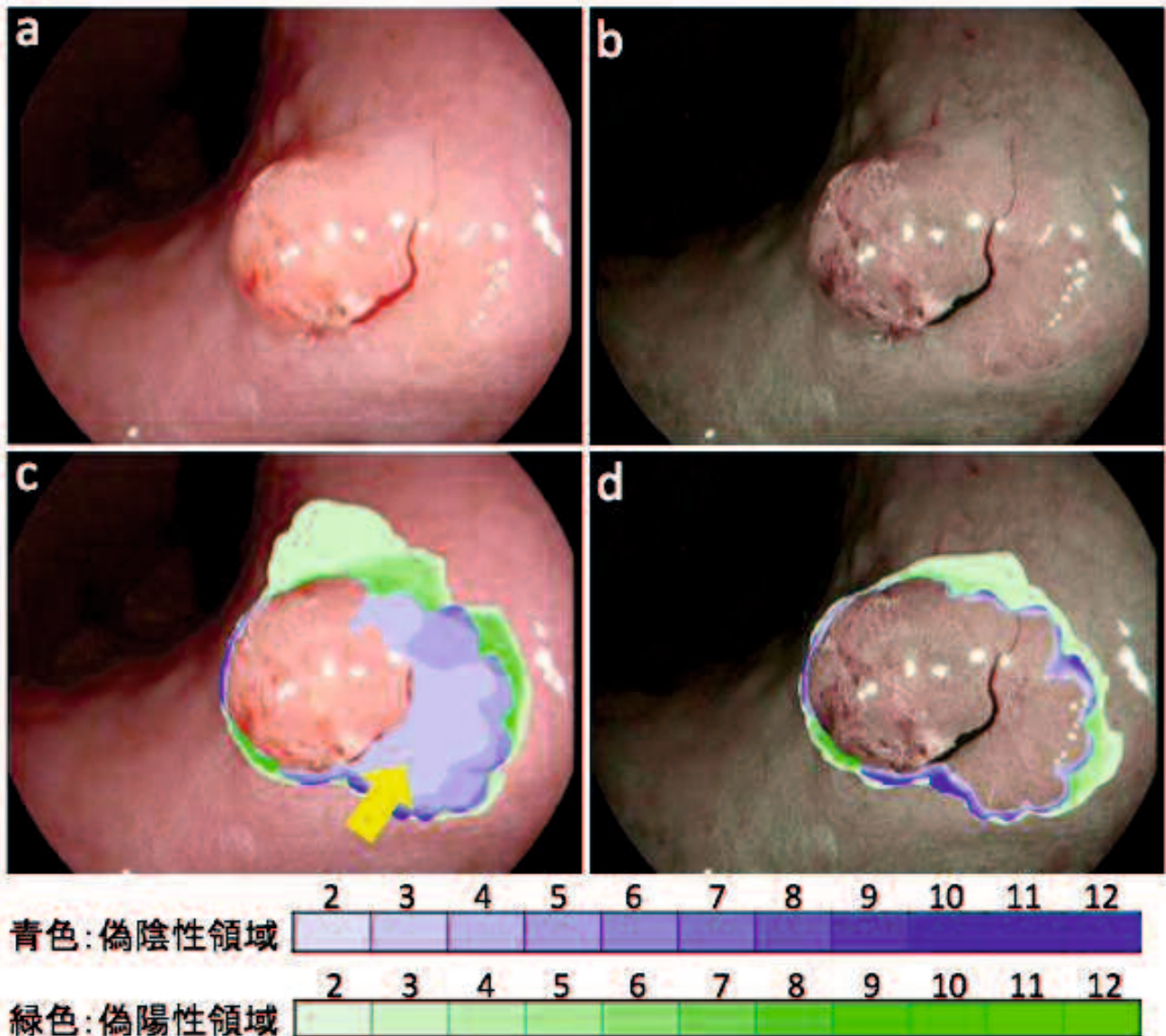


Figure 4. 誤診面積のヒストグラム表示 胃角部小弯の早期胃癌0-I+IIa型。 a : WL-1画像、b : OE-1画像、c : WL-1画像のヒストグラム表示、d : OE-1画像のヒストグラム表示。 偽陰性領域を青色、偽陽性領域を緑色で色付けした。色調が濃い領域ほど誤診した人数が多い領域である。本症例では、OE-1画像の方が、WL-1画像に比べて誤診領域の面積が小さく、色調も薄い。

6. 考察

早期胃癌に対する内視鏡治療の普及に伴い、術前の範囲診断の重要性が増している。NBI併用拡大内視鏡による早期胃癌の範囲診断は、色素内視鏡と比較して優れていると報告されている [8, 9]。NBIが拡大内視鏡併用下で有用であるのに対して、我々は、OE-1が非拡大観察下で腫瘍の範囲診断に有用であることを示した。

0E-1はNBIと違って、415nm, 540nmの狭帯域光に加えて白色光を照射している。従って、NBIより光量が明るく、非拡大観察下での境界診断に有効であったものと考えられる。FICEは、白色光を照射して得られた画像から、各波長成分に分けた分光画像を機械的に算出し、内視鏡医がその分光画像を自由に選択し再構築することで得られる画像システムである[10]。FICEは、非拡大観察下での早期胃癌の範囲診断の有用性が示されている[6, 11, 12]。Blue laser imaging (BLI) は、2種類のレーザーを照射光として使用しており、450nmの白色光用レーザーで蛍光体を発光させて得られる通常観察用の白色光と、410nmの狭帯域光用レーザーを同時に照射し、それぞれで得られる信号を画像処理して観察するシステムである[13]。The linked color imaging (LCI) は、BLIで得られた画像に対し、さらに赤色領域の色分離が良くなる画像処理を行うことによって、粘膜の色調の差をより認識しやすくするシステムである[14]。BLIおよびLCIの非拡大観察下での早期胃癌の範囲診断能について、十分に検討した報告は未だない。

0E-1の範囲診断における有用性は、初級者においてより顕著であった。上級者と初級者間の診断能は、明らかに上級者の方が優れていた。上級者では、WLでも十分に胃癌の範囲診断が可能であるのに対し、初級者ではWLでの範囲診断は難しく、0E-1で観察することにより範囲診断能が改善することが分かった。0E-1では、癌部と非癌部の色調差を強調していると考え、RGB表色系を用いて比較検討した。0E-1では、WL-1と比較して、癌部と非癌部のRGB3次元ベクトルの差が大きく、色調差が強調されていることが示された。本検討は、画像強調内視鏡における、癌部と非癌部の色調差をRGB表色系を用いて示した初めての検討である。

0E-2は、白色光に近い色調での観察を目的としており、0E-1より明るい観察が可能であるが、WL-2との間に胃癌の範囲診断能の差は認められなかった。0E-2は新しい画像強調法であり、観察には慣れが必要であると考えられる。0E-1は、NBIと比較して、利用する光の波長が近く、似た画像が得られるために、日本の初級者も画像に慣れており、良好な結果が得られた可能性があると考えた。また、0EとWLの比較を同一の画像で行うため、twin modeで得られた画像を評価に用いたが、一部の症例ではWLの近接画像でハレーションを認め、画像が不明瞭となっていた。各modeの光量に合った観察法の確立が必要であると考えられた。

早期胃癌の範囲診断能の評価方法は確立されていない。これまで、拡大内視鏡による胃癌の範囲診断の有用性の検討等が報告されているが[15, 16]、診断する個人の能力に結果が左右されるやや客観性に欠ける検討が多い。本検討では、同じ画像を複数人に評価させ、範囲診断を誤った面積と人数を同時に評価することで、より客観性の高い胃癌の範囲診断能の比較を行った。今後も新しい画像強調システムによる早期胃癌の範囲診断の評価に応用していきたい。

誤診領域のヒストグラム表示も初めての試みである。多人数が同様に間違える傾向のある症例や、病巣内での部位の特徴についての検討を行った。Figure 4では、主要な隆起の基部に広がる扁平隆起部分は、WL-1では12人中4-5人が偽陰性領

域として誤診していたが、OE-1では茶色に描出されることにより、より明瞭に捉えられていた。特に初級者における範囲診断能の改善のために、ヒストグラム表示は有用であると考えられる。

本検討では、単一施設による早期胃癌20症例に対する評価であり、症例数が少ないというlimitationがある。今後は、より多症例での検討、およびOE mode1においては、NBI観察との比較検討が望まれる。

7. 結語

早期胃癌の範囲診断において、白色光観察と比較しPENTAX OE mode1による観察が有意に優れていることが分かった。

8. 謝辞

本論文を作成するに当たり御指導、御鞭撻を頂きました工学部 知能情報工学科 浜本 義彦教授に心より感謝申し上げます。

9. 参考文献

1. Yao K, Anagnostopoulos G.K, Ragnath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009 May;41(5): 462-7
2. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2010 Mar;71(3):477-84
3. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology.* 2011 Dec;141(6):2017-2025.
4. Yu H, Yang AM, Lu XH, et al. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 14;21(30):9156-62.
5. Osawa H, Yoshizawa M, Yamamoto H, et al. Optimal band imaging system can facilitate detection of changes in depressed-type early gastric cancers by the optimal band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 226-234
6. Osawa H, Yamamoto H, Miura Y, et al. Diagnosis of extent of early gastric cancer using flexible spectral imaging color enhancement. *World J Gastrointest Endosc.* 2012 Aug 16; 4(8): 356-361.
7. Kaneko K, Oono Y, Yano T, et al. Effect of novel bright image enhanced endoscopy using blue laser imaging (BLI). *Endosc Int Open.* 2014 Dec;2(4):E212-9.
8. Kodashima S, Fujishiro M. Novel image-enhanced endoscopy with i-scan technology. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 1043-1049
9. Nishimura J, Nishikawa J, Nakamura M, et al. Efficacy of i-Scan Imaging for the Detection and Diagnosis of Early Gastric Carcinomas. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:819395.
10. P.C. Mahalanobis, On the generalized distance in statistics, *Proc. Nat. Inst. Sciences India*, 2, pp. 49-55 (1936).
11. Kiyotoki S, Nishikawa J, Satake M, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining gastric tumor margin. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Oct;25(10):1636-41.
12. Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011 Dec;74(6):1259-67.

13. 松坂浩史, 中村典資, 兼城三由紀, 他. BLI, FICE併用拡大内視鏡による早期胃癌の範囲診断. 胃と腸 50(3):321-330, 2015
14. Yoshiro Kawahara, Ryuta Takenaka, Hiroyuki Okada, et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. Dig Endosc. 2009;21:14-19.
15. 小田島慎也. i-scan 0E : 有用性と使用方法のコツ. 消化器内視鏡Vol.26 No.5 2014 742-748