

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2012

課題番号：21590882

研究課題名（和文）拡大内視鏡観察により視覚化された腫瘍血管形態の客観化と癌自動診断システムの構築

研究課題名（英文）Quantitative analysis of microvascular architecture as visualized by magnifying endoscopy and development computer-aided diagnosis system

研究代表者

八尾 建史 (YAO KENSHI)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：90289546

研究成果の概要（和文）：胃拡大内視鏡で捉えられる早期胃癌に特徴的な微小血管像を指標に用い、客観的な診断法を開発した。微小血管像を抽出するコンピュータの画像解析ソフトを開発した、再現性も求めるために多施設共同研究を行い、拡大内視鏡で捉えられる微小血管像を指標にした診断能を求めた結果、生検に代わりうる高い診断能を有していることが明らかになった。さらに、研究の過程で胃腫瘍が脂肪吸収能を有しているという現象を発見した。そしてこの現象を応用し、新しい早期胃癌の内視鏡による発見法を開発した。

研究成果の概要（英文）：We developed objective endoscopic diagnostic system based on microvascular architecture as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. We developed program for extraction of microvascular architecture by image analysis. We conducted multicenter prospective study in order to test validity of the method and then we showed that the diagnostic performance is excellent using the magnifying endoscopy. Furthermore, we found phenomenon that gastric epithelial neoplasia acquired function of lipid absorption during this study. And then, we applied this phenomenon and we developed novel endoscopic diagnosis method which enables endoscopist to detect an early gastric cancer efficiently.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、消化器内科学

キーワード：上部消化管学(食道、胃、十二指腸)

## 1. 研究開始当初の背景

2000年から胃粘膜を80倍まで光学的に拡大観察できる拡大内視鏡が臨床応用できるようになった。研究代表者は、早期胃癌を拡大内視鏡で観察したところ、癌に特徴的な微小血管像を発見し報告した。それに加

え粘膜上皮下の血管を明瞭に観察できる狭帯域光観察が内視鏡に応用できるようになった。狭帯域光観察を胃拡大内視鏡に応用すると癌に特徴的な不整な微小血管像を明瞭に捉えることができるようになった。この技術を臨床応用すると従来の内視鏡では不可

	High confidence prediction (95%CI)		Low confidence prediction (95%CI)	
	n = 330	n = 161	n = 169	
Accuracy	98.1 (96.6-99.6)	99.4 (98.2-100)	91.9 (87.8-96.0)	
Sensitivity	69.2 (44.1-94.3)	100	41.7 (13.8-69.6)	
Specificity	98.1 (98.2-100)	99.4 (98.2-100)	95.6 (94.2-98.8)	

能であった平坦な早期胃癌や微小な早期胃癌の内視鏡診断が可能となった。

しかし、画像診断は主観的であるため、微小血管像をコンピュータにより画像解析を行うとより客観的な診断ができることが期待され、癌の自動診断の可能性もある。

そこで、拡大内視鏡で視覚化される早期胃癌の微小血管像をコンピュータにより画像解析を行い定量的かつ客観的な早期胃癌の診断法を開発することを目的に本研究を計画した。

## 2. 研究の目的

(1) 胃拡大内視鏡で観察される早期胃癌に特徴的な微小血管像の定量化・客観化

(2) 胃拡大内視鏡で観察される白色不透明物質 white opaque substance (WOS) の解析

## 3. 研究の方法

(1) 胃拡大内視鏡で観察される早期胃癌に特徴的な微小血管像の定量化・客観化

画像解析ソフトを用い、拡大内視鏡による血管像を抽出し、癌・非癌の鑑別診断するアルゴリズムを求める。画像解析と同時に形態学的診断のアルゴリズムを確立し、多施設による前向き試験を行い客観的な臨床の有用性と限界を求めた。

(2) 胃拡大内視鏡で観察される白色不透明物質 white opaque substance (WOS) の解析

本研究過程で発見された胃上皮性腫瘍上皮内に存在する白色不透明物質の正体を求め、生物学的意義や臨床の有用性を求めた。

## 4. 研究成果

(1) 胃拡大内視鏡で観察される早期胃癌に特徴的な微小血管像の定量化・客観化

本テーマについて、癌粘膜に認められる微小血管像をコンピュータによる画像解析ソフトを開発し、定量化を試みた。ある一定の基準で微小血管像を抽出できるところまで研究は進展したが、自動抽出のアルゴリズムを完成できなかった。その原因は、内視鏡画像情報は、内視鏡による投射光により血管以外の情報が多数含まれており、それらが、ノイズになったことなどが原因と考えられた。一方、血管を不可視化する現象が本研究中に観察でき研究成果(2)に示す成果が得られた。

血管像をコンピュータによる定量化試みは、研究期間中には限界があったので、同

時に微小血管を形態学的に解析するアルゴリズムを作成し、全国の専門機関と共に多施設前向き試験を行い、拡大内視鏡による早期胃癌の診断能を求める試験を行った結果、表1に示すように胃拡大内視鏡は一定のアルゴリズムを用いれば高い診断能を有することが判明した。

Table 1. 胃拡大内視鏡による診断能

(2) 胃拡大内視鏡で観察される白色不透明物質 white opaque substance (WOS) の解析

胃拡大内視鏡画像の解析を行っている時に胃腫瘍表層に白色の物質が沈着した結果、血管が透見できない現象があることを発見した(図1)。本物質の正体は不明であったので、白色不透明物質と命名し英文学術誌に報告した。

その後、病理組織学的検討により、本物質の正体は胃腫瘍上皮に吸収された微小な脂肪滴の集積であることを証明した。すなわち、上皮内に集積した脂肪滴は、内視鏡による投射光を強く散乱・反射するため、白色の不透明物質となることが判明した。さらに、免疫組織学的検索を行うと、腸型の形質を獲得した腫瘍上皮のみに脂肪滴の集積を認めた。以上の研究成果から、生物学的には、胃は本来吸収能を有する臓器ではないが、腫瘍化することにより、腸のように脂肪を吸収する能力を獲得したユニークな現象と考察している。本知見も英文学術誌にすでに報告した。

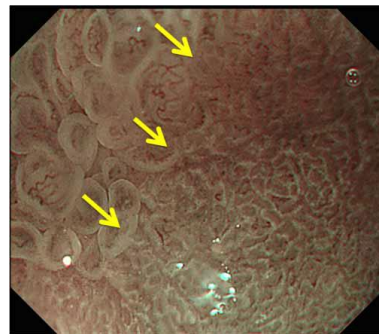


図1. 拡大内視鏡像。矢印の内側が腫瘍であるが、網目状の白色不透明物質が沈着し腫瘍の血管が観察できない。

本知見を応用すれば、癌の早期発見に有用な新しい内視鏡診断法となりうる可能性があり、経口的脂肪負荷試験を考案し、国際特許を出願した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

①Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Gastric Cancer, 17-May, 2012, 査読有, DOI: 10.1007/s10120-012-0160-7.

②Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. Yao K, Iwashita A, Nambu M, Tanabe H, Nagahama T, Maki S, Ishikawa H, Matsui T, Enjoji M, Dig Endosc, 24: 419-425, 2012, 査読有, DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01314.x.

③Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the diagnosis of gastric and colorectal lesions. Hirata I, Nakagawa Y, Ohkubo M, Yahagi N, Yao K, Digestion, 85: 74-79, 2012, 査読有, DOI: 10.1159/000334642.

④How is the VS (vessel plus surface) classification system applicable to magnifying narrow-band imaging examinations of gastric neoplasias initially diagnosed as low-grade adenomas? Yao K, Gastric Cancer, 15: 118-120, 2012, 査読有

⑤Usefulness 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). Nagahama T, Yao K, Maki S, Yasaka M, Takaki Y, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Ota A, Gastrointest Endosc, 74(6): 1259-1267, 2011, 査読有

⑥Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y, Gastroenterology, 141: 2017-2025, 2011, 査読有, DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.007.

⑦Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. Yao K, Anagnostopoulos G, Ragnath K Endoscopy 41: 462-467, 2009, 査読有 DOI: 10.1055/s-0029-1214594.

[学会発表] (計 5件)

①Yao K, Improving detection of early gastric mucosal lesions: What can we learn from our Japanese colleagues? UEGW 2011, 2011.10.22-10.26, Stockholm, Sweden

②Yao K, Novel clinical application of magnifying endoscopy (ME) with narrow-band imaging (NBI): Observation of fat absorption by neoplasia within the stomach. DDW 2011, 2011.05.07-05.10, Chicago, the USA

③Nagahama T, Advantage of magnifying endoscopy (ME) with narrow-band imaging

(NBI) over standard endoscopy for determining the margins of lateral extent of early gastric cancer. 18th United European Gastroenterology Week, 2010. 10. 23-10. 27, Barcelona, Spain

④ Yao K., The nature of white opaque substance (WOS) as visualized by magnifying endoscopy within the stomach. 18th United European Gastroenterology Week, 2010. 10. 23-10. 27, Barcelona, Spain

⑤ Yao K., New frontiers of endoscopy in gastric cancer: diagnosis focusing on detection of intra-mucosal spreading by magnifying endoscopy (ME) with narrow-band imaging (NBI). 8th International gastric cancer conference, 2009. 06. 11, Poland

[図書] (計 4件)

① Yao K., Koonja Publishing Co Seoul, Zoom gastroscopy: magnifying endoscopy in the stomach (韓国語版), 2012, 240

② 八尾建史、日本メディカルセンター、動画で学ぶ 医拡大内視鏡テクニック、2012、54

③ 武藤学、八尾建史、佐野寧、南江堂、NBI内視鏡アトラス、2011、14-18、112-192

④ 八尾建史、日本メディカルセンター、胃拡大内視鏡、2009、230

[産業財産権]

○出願状況 (計 2件)

名称：(米国仮出願) NATURE OF WHITE OPAQUE SUBSTANCE (WOS) AS VISUALIZED BY MAGNIFYING ENDOSCOPY WITHIN THE STOMACH]  
発明者：八尾建史  
権利者：学校法人福岡大学

種類：特許

番号：US 61/405,962 (米国仮出願)

出願年月日：2010/10/22

国内外の別：国外

名称：胃上皮性腫瘍(腺腫・胃癌)の診断に有用な白色不透明物質を応用した内視鏡観察法および診断能改善組成物

発明者：八尾建史

権利者：学校法人福岡大学

種類：特許

番号：PCT/JP2011/071389 (PCT国際出願)

出願年月日：2011/9/20

国内外の別：国外

○取得状況 (計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八尾 建史 ( YAO KENSHI )

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：90289546

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

岩下 明德 ( IWASHITA AKINORI )

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：70117068