

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08477

研究課題名(和文) エンドサイトスコープシステムを用いた食道病変の診断

研究課題名(英文) Endocytoscopic observation for the esophageal lesions

研究代表者

熊谷 洋一 (Kumagai, Youichi)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80611087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Endocytoscopy system(以下ECS)は細胞レベルまで拡大可能な超拡大内視鏡である。これにより組織表面の細胞観察が可能になり生検診断省略が可能であるが、内視鏡医をサポート可能なDeep learning AIを作成した。今回作成したDeep learning AIによる診断精度はAUC=0.92、正診率92.1%であり、初心者内視鏡医2名の正診率を大きく上回り、エキスパート内視鏡医と同等であった。今回作成したDeep learning AIは内視鏡医の診断を補助可能である。またChM-1、VEGFを免疫染色することで食道癌深達度による血管形態変化のメカニズムを解明した

研究成果の学術的意義や社会的意義

ECSは生検診断省略を目標としており、それにより病理医の負担軽減、医療費の削減を目標としている。しかし、ECSを用いた診断は病理組織の確認なしに治療方針決定が行われることになるため誤診により不必要な治療が行われる可能性がある。これを防ぐためにも信頼に足る診断サポートシステムの開発が必要であった。今回作成したDeep learning AIは初心者内視鏡医の診断精度を大きく上回り、熟練した病理医による診断と同等であったことより臨床に応用可能なレベルに到達したと思われる。血管新生の研究では今回血管形態変化の説明として可能なメカニズムの1つが確認できた。

研究成果の概要(英文)：The Endocytoscopy System (ECS) is an ultra- high magnifying endoscope that can magnify to the cellular level. The ECS enables observation of cells on the epithelial surface, thus eliminating the need for biopsy histology. We have developed a deep learning AI that can support endoscopists. The diagnostic accuracy of the deep learning AI created in this study was AUC=0.92, and the correct diagnosis rate was 92.1%, which was much higher than that of two non-expert endoscopists and equal to that of expert endoscopists. The deep learning AI developed in this study can assist endoscopists to make accurate diagnosis. In addition, the mechanism of vascular morphology change according to esophageal cancer depth of invasion was elucidated by immunostaining for ChM-1 and VEGF.

研究分野：消化器内科

キーワード：AI エンドサイトスコープ 血管新生 超拡大観察 病理診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) Endocytoscopy system(以下 ECS)とは生体内に挿入可能な超拡大内視鏡である。2003年に試作機1号をオリンパス社が開発し、我々の助言に従い第4世代ECS(GIF-H290EC)が開発され2018年に市販された。ECSは生体染色することにより生体内でリアルタイムに組織学的な最終診断が可能である。これまでに食道癌を効率的に細胞レベルで診断するために「癌、境界、非癌」と3段階のType分類を提案し、フローチャートを作成した(2009年)。これまでの検討結果から、組織学的な正診率は95%以上であり、生検診断省略も視野に入る。食道領域のECによる細胞観察は「表面から見た病理学」であり、従来の垂直切片からの組織所見を反映した新たな生体内でのリアルタイム病理診断を可能にした。上述のように生検診断省略も相当程度可能であると考えられるが、臨床医がEC所見を元に生検病理診断を省略するためには高いハードルが存在する。Deep learning機能を持った人工知能(AI)は消化器内視鏡の領域においてもH. pylori感染胃炎、胃癌、食道癌、大腸ポリープの拾い上げや癌の深達度診断に応用されており高い拾い上げの感度、正確な深達度診断が報告され、専門医と同等もしくはそれ以上の画像診断能力を発揮する事が知られている。このDeep learning AIはトレーニングのための多くの教師用画像を必要とするが、すべての内視鏡画像に応用可能である。特に最終病理診断を内視鏡で行うというESCを用いた質的診断のためには、AIによるサポートが大きな助けになるであろう。筆者らは2017年よりAIM社とECS解析AIの共同開発に着手した。

(2) 80倍程度の低倍率でのECS観察では表面の微細血管構造が鮮明に描出され、その変化は食道癌の深達度と相関している。この血管形態の変化はまさに食道癌の発癌初期の血管新生そのものを観察するものである。我々はこの点に注目し、組織像と血管新生因子との相関を文献的に考察し食道癌発育における多段階血管新生の概念を提唱してきた。しかし、前癌病変、炎症、また癌においても表在癌深達度亜分類別に血管形態と血管新生因子の相関を網羅的にプロファイリングした研究は存在しなかった。そこで我々は免疫染色の手法を用い、発癌早期の血管新生の研究に着手した。現在までにCD34、CD105などを用い微細血管数をカウントし、上皮下に浸潤する炎症細胞(マクロファージ)の数が微細血管カウントと有意な相関関係にあることを証明した。さらに、VEGF-C、D、Thymidine phosphorylase、COX-2、iNOSなどを免疫染色し、発癌早期の血管形態の変化を考察してきた。現時点では癌細胞からの血管新生因子は発癌早期から強陽性になっていることが確認されている。

2. 研究の目的

(1) ECS画像解析Deep learning AIを構築し、その診断精度を解析する。また、ECSによる細胞レベルの診断は将来的に生検診断省略を目標とする。従来より提唱してきたType分類をより実践的に使用できるよう改変し、内視鏡医の診断とAIによる診断を比較することでAIが内視鏡医によるエンドサイト診断をサポート可能か検討する。さらにECS診断のエキスパート病理医との診断精度とも比較を行う。

(2) これまでの免疫染色では代表的な血管新生因子のみを検討してきたが血管形態の変化の解明には至っていない。今回血管新生抑制因子であるChondromodulin-1(ChM-1)を免疫染色することでさらに血管形態変化を考察する。

3. 研究の方法

(1) 食道癌のエキスパート病理医との検討の結果、従来のType分類に新たに4つの非癌のEC像を付記した以下のように分類を改変した。Type1(非癌):核密度が低く観察される扁平上皮細胞はN/C比が低く核異型のないもの。Type2(ECにおける境界病変):核密度の上昇、核の大小不同を認めるが変化が弱くType3と断定できないもの。Type3(悪性):核は腫大し、核密度が高く核異型が観察される。

Non-malignant EC feature 1 (Onion slice appearance : 食道炎) : 核異型のない細胞が上皮乳頭周囲に同心円状に配列する。Non-malignant EC feature 2 (再生上皮) : 淡明な核と核小体が認められる。細胞質は核より濃く染色され、細胞間境界が明瞭である。Non-malignant EC feature 3 (びらん、肉芽) : 上皮細胞とは異なる腫大した紡錘形の核 (間質の線維芽細胞) が観察される。Non-malignant EC feature 4 (白苔) : 小型の炎症細胞の密な集簇。

検討 1 : 2011 年 11 月より 2022 年 2 月まで生体内で EC 観察し病理組織と対比した 483 例を EC のエキスパート内視鏡医が新 Type 分類にて後方視的に検討した。

検討 2 : 7983 枚の癌、非癌の EC 画像を用い AI を構築した。EC 観察を行った 38 例 (SCC : 11 例、非癌 27 例) より各症例 3 枚ずつを抽出しテストを行った。EC 初心者内視鏡医 2 名、病理医 1 名が新 Type 分類を用い癌、境界、非癌に分類した。

(2) T1a-EP, LPM19 例、T1a-MM 以深 22 例を用い VEGF-A, ChM-1 を免疫染色した。拡大内視鏡所見を A 群 (JES 分類 : TypeA) , B 群 (JES 分類 : TypeB1) , C 群 (JES 分類 : TypeB2,B3) に分類し、免疫組織学的所見と比較した。CD-31 染色より算出される Microvessel density(MVD) との比較も行った。

4 . 研究成果

(1) 検討 1 : EC のエキスパート内視鏡医の診断結果は感度 97.7% , 特異度 92.5% , 正診率 95.6% であった (Type2 の方針決定は生検組織診断で行うことが前提となるため、これを正診に加えた) 。食道癌 292 例のうち観察不良例は 28 例 (9.6%) 存在した。多くは進行癌で上皮内伸展がなく癌細胞が表面に露出していない症例であった。観察不良例を除いた食道癌 264 例のうち Type3 は 254 例 (96.2%) , Type2 は 4 例 (1.5%) とほぼ確実に癌細胞が観察された。非癌病変 187 例では Type1 と上記 4 つの non-malignant EC feature に分類されたものが 136 例 (72.7%) であった。Type2 は 37 例 (19.8%) であり、再生上皮、逆流性食道炎の 14 例 (7.4%) を Type3 と診断した。

検討 2 : AI による悪性確率の ROC カーブの解析では AUC は 0.92 であった。悪性確率 0.5-0.7 を境界とすると、AI、エキスパート病理医、初心者内視鏡医 2 名の正診率は 91.2% , 91.2% , 85.9% , 83.3% であった。これにより今回作成した Deep learning AI は初心者内視鏡医の診断精度を大きく上回ったことによりその診断を十分にサポート可能なレベルであることがわかった。さらに、エキスパート病理医の診断精度と同等であり、臨床に応用できるレベルである。

この研究成果は Kumagai Y et al, AI analysis and modified type classification for endocytoscopic observation of esophageal lesions. Dis Esophagus. 2022online ahead of print. に報告し、学会発表も行っている。

十二指腸腺腫、腺癌や食道でも Barrett 食道の検討も行った。それぞれ病理組織像と一致する特徴的な ECS 像が観察され論文掲載、学会報告を行っている。特に十二指腸では「円形の腫大した核」が高度異型、癌の特徴であることを報告した。

Kumagai Y et al. Endocytoscopic Observation of Non-Ampullary Mucosal Duodenal Cancer. Case Rep Gastroenterol 14(1): 156-164, 2020

Kumagai Y et al. Endocytoscopic observation with methylene blue staining for duodenal neoplasms associated with familial adenomatous polyposis. Sci Rep 10(1), 2020 Nov, PMID: 33154543

Kumagai Y et al. Mucosal duodenal cancer originating from a Peutz-Jeghers polyp: Endocytoscopic features. Dig Endosc 33(5): 870-871, 2021

(2) 正常食道粘膜、T1a-EP, LPM, T1a-MM 以深での VEGF-A, ChM-1 陽性率は VEGF-A: 0%, 52.6%, 90.9%、ChM-1: 48.5%, 73.7%, 23.8%であった。拡大内視鏡 B 群/C 群における陽性率は VEGF-A: 70.7%/76.2%、ChM-1: 75.0%/19.0%であった。VEGF-A、ChM-1 は発癌早期から陽性となるも、ChM-1 は MM 以深で急速に減弱した。これは同一病変内の上皮内伸展部と浸潤部の関係でも同様であった。CD31MVD は正常 < T1a-EP, LPM < MM 以深で有意に上昇していた ($P < 0.001$)。MVD は癌細胞の VEGF-A/ChM-1 と有意な相関はなく ($P=0.19 / 0.68$)、間質の炎症細胞の VEGF-A と有意な相関があった ($P=0.04$) VEGF-A は発癌早期から陽性となるが、T1a-EP, LPM では ChM-1 により作用が相殺されている。また ChM-1 には癌細胞増殖抑制効果も確認されており T1a-MM 以深になると ChM-1 が減弱し VEGF-A の作用が強調され浸潤が加速し血管形態が変化すると考えられる (アクセル, ブレーキ理論)。これらの因子の発癌早期の変化は拡大内視鏡で観察される血管形態変化のメカニズムの一つとなり得る。

Kumagai Yet al. Chondromodulin-1 and vascular endothelial growth factor-A expression in esophageal squamous cell carcinoma: accelerator and brake theory for angiogenesis at the early stage of cancer progression. Esophagus 17: 159-167, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kumagai Y, Yamamoto E, Higashi M, Ishiguro T, Hatano S, Toyomasu Y, Amano K, Suzuki O, Ishibashi KI, Mochiki E, Tamaru JI, Ishida H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Endocytoscopic observation with methylene blue staining for duodenal neoplasms associated with familial adenomatous polyposis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-76309-6.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kumagai Y, Higashi M, Ishida H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mucosal duodenal cancer originating from a Peutz-Jeghers polyp: Endocytoscopic features.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dig Endosc.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/den.13967.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kumagai Youichi, Higashi Morihito, Muramatsu Shunsuke, Mochiki Erito, Ishida Hideyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Endocytoscopic Observation of Non-Ampullary Mucosal Duodenal Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 156 ~ 164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000506930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ozawa Tsuyoshi, Ishihara Soichiro, Fujishiro Mitsuhiro, Kumagai Youichi, Shichijo Satoki, Tada Tomohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Automated endoscopic detection and classification of colorectal polyps using convolutional neural networks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Advances in Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1756284820910659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai Y, Tachikawa T, Higashi M, Sobajima J, Takahashi A, Amano K, Ishibashi KI, Mochiki E, Yakabi K, Tamaru JI, Ishida H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Chondromodulin-1 and vascular endothelial growth factor-A expression in esophageal squamous cell carcinoma: accelerator and brake theory for angiogenesis at the early stage of cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-019-00695-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉, 相田順子, 天野邦彦, 鈴木興秀, 石畝 亨, 村松俊輔, 幡野 哲, 伊藤徹哉, 近 範泰, 牟田 優, 山本 梓, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行	4. 巻 54
2. 論文標題 食道領域のendocytoscopyの最新知見	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 374-383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉	4. 巻 61
2. 論文標題 光学式超拡大内視鏡 (エンドサイトスコープ) による上部消化管表在癌診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本消化器内視鏡学会雑誌61: 1513-1522, 2019	6. 最初と最後の頁 1513-1522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田研郎	4. 巻 120
2. 論文標題 最新の診断技術 上部消化管における超拡大内視鏡診断	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 264-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumagai Y, Takubo K, Sato T, Ishikawa H, Yamamoto E, Ishiguro T, Hatano S, Toyomasu Y, Kawada K, Matsuyama T, Mochiki E, Ishida H, Tada T	4. 巻 -
2. 論文標題 AI analysis and modified type classification for endocytoscopic observation of esophageal lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dis Esophagus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dote/doac010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉, 松山貴俊, 持木彫人, 石田秀行	4. 巻 33
2. 論文標題 Endocytoscopyは役立つ? Barrett食道腺癌の診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1702-1705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 熊谷洋一, 幡野 哲, 鈴木興秀, 山本瑛介, 豊増嘉高, 村松俊輔, 石畝 亨, 伊藤徹哉, 天野邦彦, 牟田 優, 坂本眞之介, 近谷賢一, 石川博康, 熊倉真澄, 山本 梓, 持木彫人, 石田秀行.
2. 発表標題 エンドサイトスコピーシステムで観察した十二指腸非乳頭部粘膜癌の 6 例
3. 学会等名 第99回日本消化器内視鏡学会総会,
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田研郎, 石田秀行, 多田 智裕.
2. 発表標題 Endocytoscopyによる上部消化管の観察
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田研郎, 豊増嘉高, 山本瑛介, 幡野 哲, 石畝 亨, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行.
2. 発表標題 エンドサイトスコピー (GIF-H290EC) による食道扁平上皮の診断
3. 学会等名 第74回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Youichi Kumagai
2. 発表標題 Endocytoscopy for upper gastrointestinal tract
3. 学会等名 Siriraj GI Endoscopy Center meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Youichi Kumagai, Kenro Kawada, Kaiyo Takubo, Tomohiro Tada, Tsuyoshi Ozawa, Erito Mochiki, Hideyuki Ishida
2. 発表標題 Endocytoscopic observation and deep learning artificial intelligence for esophageal lesions
3. 学会等名 United European Gastroenterology Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田堅朗, 中島康熙, 村松俊介, 幡野 哲, 石畝 亨, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行, 多田智裕
2. 発表標題 Deep learning artificial intelligence (AI) サポートによる食道Endocytoscopy system診断
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田研郎
2. 発表標題 Endocytでここまで診る! 最新の診断テクニック
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉
2. 発表標題 上部消化管に対する超拡大内視鏡 (Endocytoscopy system) の現状, 将来展望
3. 学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉, 村松俊輔, 幡野 哲, 石畝 亨, 石橋敬一郎, 持木彫人, 多田智裕, 石田秀行
2. 発表標題 食道Endocytoscopy system診断におけるDeep learning AIによるサポートの可能性
3. 学会等名 第73回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一
2. 発表標題 食道病変に対する超拡大内視鏡診断 臨床と病理の接点
3. 学会等名 第80回食道色素研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷洋一, 田久保海誉, 川田研郎, 山本瑛介, 豊増嘉高, 佐藤 拓, 石畝 亨, 幡野哲, 持木彫人, 石田秀行
2. 発表標題 超拡大内視鏡 (Endocytoscopy system) 開発の歴史、現状と将来
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷洋一
2. 発表標題 Q3: エンドサイト診断で癌と判定されたが、癌でなかった症例の組織像はどのようなものですか (内視鏡医の立場から)
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷洋一, 川田研郎, 田久保海誉, 山本瑛介, 幡野 哲, 豊増嘉高, 石畝 亨, 松山貴俊, 持木彫人, 石田秀行
2. 発表標題 エンドサイトスコープ開発と今後
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷洋一, 山本瑛介, 近 範泰, 佐藤 拓, 松山貴俊, 豊増嘉高, 幡野 哲, 石畝 亨, 持木彫人, 石田秀行
2. 発表標題 エンドサイトスコープがヨードアレルギーをもつ食道癌の存在診断、範囲診断に有用であった1例
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷洋一
2. 発表標題 食道の超拡大内視鏡観察
3. 学会等名 2021広州中医薬学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷洋一
2. 発表標題 食道内視鏡領域のAI診断
3. 学会等名 第167回 日本消化器内視鏡学会東北支部例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	立川 哲彦 (Tachikawa Tetsuhiko) (10085772)	埼玉県立がんセンター（臨床腫瘍研究所）・病院 腫瘍診 断・予防科・その他 (82402)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------