

令和元年6月18日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01333

研究課題名(和文)潰瘍性大腸炎合併腫瘍の発見および治療法選択を支援する内視鏡画像解析システムの構築

研究課題名(英文) Development of an endoscopic image analysis system to support the detection and selection of treatment for tumors with complications of ulcerative colitis

研究代表者

岡久 稔也 (OKAHISA, Toshiya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任教授

研究者番号：60304515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：潰瘍性大腸炎を背景に発生する大腸腫瘍を鑑別することができ、かつ、大腸粘膜の炎症の程度を評価できる内視鏡画像解析システムの基礎技術を開発した。血管画像解析ソフトを用いて、近景で撮影された明るい内視鏡画像を解析することによって、大腸腫瘍の鑑別や炎症の程度の評価が可能であることが明らかとなった。内視鏡画像解析のための最適な画像解析条件(閾値)を決めることは困難であった。そこで、閾値を変動させて解析指標の変化を分析し、全ての病変を二群に分けて診断することを繰り返す方法を組み合わせることにより、大腸腫瘍の鑑別と炎症評価を高い精度で行うことができるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、内視鏡画像の血管像の特徴を抽出することによって、腫瘍の診断や炎症の評価を行うものである。本技術がさらに進むことによって、潰瘍性大腸炎に合併する大腸腫瘍の正確かつ早期の診断が可能になると考えられる。また、腸管の炎症の程度を数値として客観的に評価でき、大腸全体の炎症の程度を総合的に判断できるようになる。このため、正確な病態把握に基づく薬剤の選択、変更、中止が可能となり、治療薬の最適使用につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Basic technologies of the endoscopic image analysis system that could differentiate colorectal tumors in patients with ulcerative colitis and evaluate the degree of the inflammation were developed. It was revealed that the differentiation of the colorectal tumor and evaluation of the inflammation degree at the site of the inflammation were possible by analyzing an endoscopic image of the high-lightness photographed in a close view using vascular image analysis software. It was difficult to decide the optimal conditions of image analysis (threshold value) for endoscopic image analyses. Therefore we devised the diagnostic method that combined a method to analyze the change of analysis index by changing the threshold value and a method to repeat the categorization of lesions to two groups. The differential diagnosis of colorectal tumors and the evaluation of the inflammation came to be able to be performed in high precision by using this method.

研究分野：消化器内科

キーワード：潰瘍性大腸炎 内視鏡画像解析 大腸内視鏡検査 腫瘍診断 炎症評価 閾値変動内視鏡画像解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 潰瘍性大腸炎（UC）は、炎症によって大腸癌を高率に合併し、その合併率は10年で2%、30年で18%と報告されている。10年以上経過したUC症例では、年1回の大腸内視鏡スクリーニング検査を行うことが推奨されているが、前癌病変である異形成（dysplasia）は平坦な病変が多く、残存炎症の影響もあり、前癌病変を発見できないことも多い。

(2) 内視鏡技術は進歩し、解像度の向上に加えて特殊光観察や拡大観察などが可能となってきた。しかし、2014年のColorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Diseaseにおける世界の主要メンバーによるコンセンサスでは、NBIや拡大観察は腫瘍のスクリーニング（サーベイランス）には有効でなく、腫瘍性病変の疑いのある部位のみ生検する狙撃生検が推奨されたが、米国始め多くの国で大腸の20ヶ所以上の部位からの生検を無作為に行うランダム生検が未だ行われている現状が明らかとなった。

(3) 内視鏡技術の進歩にも関わらず、その技術がUCの大腸内視鏡検査に十分に活かされていない理由として、特殊光観察は視野が暗く遠景から腫瘍の発見が困難なこと、特殊光観察や拡大観察には時間がかかり全大腸を観察することが不可能なこと、さらには、腫瘍の形状や背景の炎症の影響によって腫瘍が発見しづらいことなどが考えられる。

(4) UCの大腸の炎症の程度は、最も強い炎症部位の潰瘍、出血、血管透見度を指標に、内視鏡医が主観的に評価することが多い。しかし、熟練者でも判定に迷う場合があり、さらに、大腸全体の炎症の程度やその推移を詳細に把握することは困難である。様々な治療薬が開発され、粘膜治癒を目指した治療が行われるようになり、粘膜局所の炎症の程度を客観的に評価できる内視鏡画像解析システムの構築が望まれる。

2. 研究の目的

本研究では、UC合併腫瘍の発見および治療法選択を支援するために、腫瘍の発見と鑑別および全大腸の炎症の程度の客観的かつ経時的把握を可能とする内視鏡画像解析・診療支援システムの開発に向けての基盤技術を確立する。具体的には、我々の開発した閾値変動内視鏡画像解析法を発展させ、血管・潰瘍・出血を正確に自動抽出する技術の確立を目指す。UCに合併する隆起性病変の非拡大内視鏡画像での血管像の特徴を抽出し、これら腫瘍の発見と鑑別を行うための血管抽出法と画像解析指標を決定する。さらに、大腸の炎症の程度を客観的かつ正確に評価するための画像解析指標を決定する。

3. 研究の方法

徳島大学病院で行ったUC症例に対する大腸内視鏡検査時に撮影した内視鏡画像を対象に、血管画像解析ソフトウェアを用いて、以下の検討を行った。内視鏡画像に関心領域を設定し、RGB変換を行った後に血管画像解析とヘモグロビン濃度指数（IHB）解析を行った。

(1) 影響因子に関する検討：内視鏡画像解析結果に影響を及ぼす撮影条件（距離、明るさ、角度）と他の影響因子について、その影響の程度と対処法を検討した。

(2) 腫瘍性病変の鑑別診断：UCに合併した隆起性病変に3ヶ所の関心領域を設定し、閾値変動内視鏡画像解析法と二群間識別法を組み合わせ、各種隆起性病変の診断能を検討した。

(3) 炎症の程度の診断：内視鏡画像解析指標と潰瘍の面積、内視鏡インデックスおよび大腸病理組織との相関について検討し、潰瘍の面積を反映する指標、血管透見低下部の炎症の程度を判定可能な内視鏡画像解析指標を抽出し、その診断能を検討した。

4. 研究成果

(1) 影響因子に関する検討

撮影条件と他の影響因子（ハレーション、便、出血、白苔、付着粘液）の及ぼす影響を検討した結果、その影響の程度が大きく、現在のソフトウェアの改良では補正困難であった。そこで、近距離で正面から撮影された明るい内視鏡画像を対象とし、血管の抽出が不可能な影響因子のある部位は関心領域から外して内視鏡画像解析を行った。

(2) 腫瘍性病変の鑑別診断

内視鏡画像解析指標毎に最適な閾値を設定することは困難であった。そこで、閾値を変動させて解析指標の変動を分析する方法（閾値変動内視鏡画像解析法）を用い、最も差の現れる値を最適な閾値とした（図1）。しかし、閾値を変化させても全ての病変を一度に鑑別することは不可能であったため、全病変を二群間毎に分けて識別していく方法（二群間識別法）を考案し、この2つの方法を組み合わせた解析を行った。これにより3つの内視鏡画像解析指標（①抽出血管数、②血管面積比、③IHB）を用いて、精度の高い鑑別診断が可能となった。診断能が優れていた病変は、濃い発赤を有する炎症性ポリープ、過形成性ポリープ、高分化腺癌の3種類で

あり、感度 0.67 以上、特異度 0.88 以上の診断が可能であった。

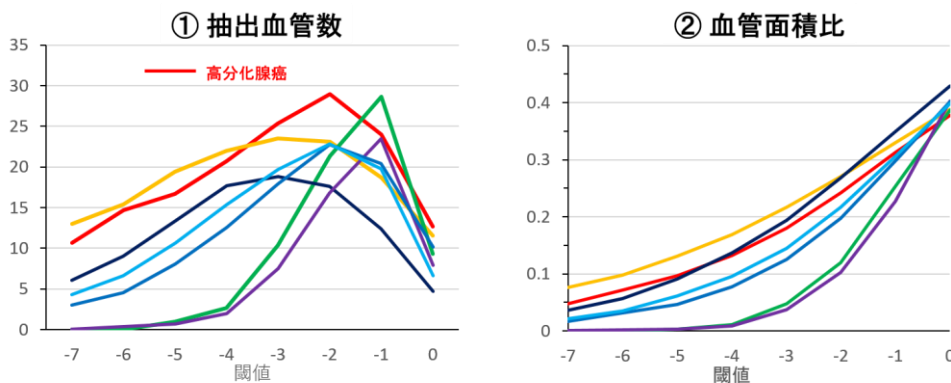


図1 閾値の変動に伴う各種病変の内視鏡画像解析指標の変化

(3) 炎症の程度の診断

血管透視低下部位の炎症評価に関しては、④血管長平均値と⑤血管画素数/総血管長が内視鏡インデックスと有意な負の相関がみられた(図2)。病理の Matts 分類と有意な相関が認められた4指標のなかでは、④血管長平均値が Matts2 と3以上の鑑別の感度 0.88、特異度 0.83、AUC 0.86 であり、粘膜局所の炎症の残存を判定する指標として最も適していると考えられた。潰瘍の面積と③IHb、①抽出血管数とは、有意な弱い負の相関が見られたが、潰瘍を含む強い炎症のある部位の炎症評価には、新しい解析法の活用が必要である。

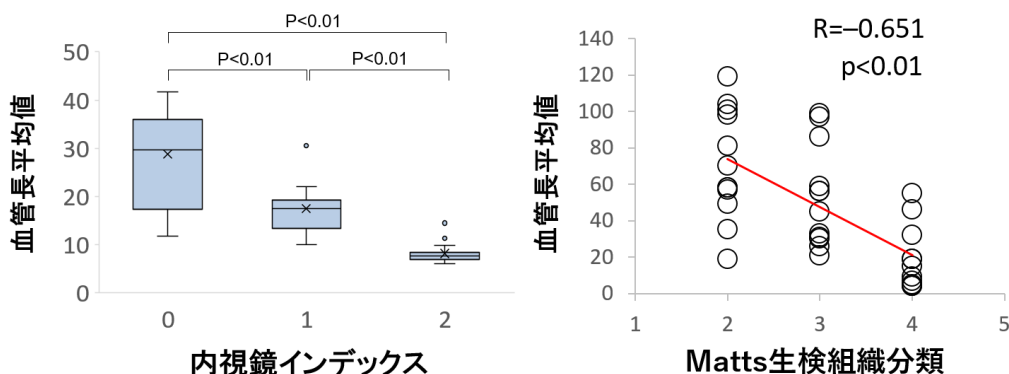


図2 血管長平均値と内視鏡所見および生検組織の炎症所見との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

①本多哲也、岩佐一秀、井形直紀、水谷太郎、西岡潤司、野田和克、山本加奈子、新居徹、津保友香、福屋慧、武原正典、寺前智史、藤野泰輝、宮本弘志、六車直樹、高山哲治、曾我部正弘、岡久稔也。潰瘍性大腸炎における内視鏡画像解析による腫瘍の診断。第56回日本人工臓器学会大会萌芽研究ポスター発表最優秀賞受賞レポート、人工臓器(査読無)48巻 in press (ページ未定) 2019年

〔学会発表〕(計3件)

①本多哲也、岩佐一秀、井形直紀、水谷太郎、西岡潤司、野田和克、山本加奈子、新居徹、津保友香、福屋慧、武原正典、寺前智史、藤野泰輝、宮本弘志、六車直樹、高山哲治、曾我部正弘、岡久稔也。潰瘍性大腸炎における内視鏡画像解析による腫瘍の診断。第56回日本人工臓器学会大会、東京、2018年11月2日

②岩佐一秀、本多哲也、井形直紀、水谷太郎、西岡潤司、大櫛聖子、高岡慶史、岡田泰行、宮本佳彦、田中久美子、中村文香、宮城愛、香川美和子、北村晋志、岡本耕一、高山哲治、曾我部正弘、岡久稔也。潰瘍性大腸炎での内視鏡画像解析による大腸粘膜の炎症評価。第56回日本人工臓器学会大会、東京、2018年11月2日

③香川美和子、岡久稔也、高山哲治。潰瘍性大腸炎における Thymidine Phosphorylase 発現と

その特異的阻害剤による抗炎症発癌予防効果. 第 102 回日本消化器病学会総会、東京、2016 年 4 月 21 日

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：曾我部 正弘
ローマ字氏名：(SOGABE, Masahiro)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部 (医学域)
職名：特任講師
研究者番号 (8 桁)：60732790

研究分担者氏名：中川 忠彦
ローマ字氏名：(NAKAGAWA, Tadahiko)
所属研究機関名：島根県立大学
部局名：看護栄養学部
職名：助教
研究者番号 (8 桁)：40634275

研究分担者氏名：小中 信典
ローマ字氏名：(KONAKA, Shinsuke)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院社会産業理工学研究部 (理工学域)
職名：教授
研究者番号 (8 桁)：20380107

研究分担者氏名：寺田 賢治
ローマ字氏名：(TERADA, Kenji)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院社会産業理工学研究部 (理工学域)
職名：教授
研究者番号 (8 桁)：40274261

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。