

氏 名	森 洋介
(ふりがな)	(もり ようすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第89号
学位審査年月日	令和6年1月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Red dichromatic imaging improves the recognition of bleeding points during endoscopic submucosal dissection (内視鏡的粘膜下層剥離術中の活動性出血に対する Red Dichromatic Imaging を用いた出血点の検出能に関する検討)
論文審査委員	(主) 教授 中村 志郎 教授 小倉 健 教授 星賀 正明

学位論文内容の要旨

《緒言》

オリンパスメディカル株式会社が開発した新しい画像強調内視鏡である Red Dichromatic Imaging (RDI)は、ヘモグロビンに対する吸光度が異なる3つの波長に限定した可視光を用いることで、消化管粘膜の深部血管や出血点を見やすくする観察法である。内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection ; ESD) は早期胃癌や食道表在癌に対する低侵襲かつ高い根治度が得られる治療法として最も浸透しているが、処置中に出血をきたし内視鏡的止血に難渋する場合がある。これまでの研究では RDI は消化管出血に対して、出血点の視認性を向上させることが示されているが、これらの視認性の評価は評価者の主観的な判断に基づくものであった。

《目的》

ESD 中の出血において、RDI と White Light Imaging (WLI) による出血点の視認性を客観的に比較検討することを目的とした。

《対象》

2021 年 4 月より同年 12 月までに大阪医科薬科大学病院にて ESD を施行した食道病変 25 例、胃病変 64 例の計 74 例を対象とした。病変は各ガイドラインによる ESD の適応に準じて選択し、1) 重篤な合併症や全身状態が悪く ESD を受けられない患者、2) 同意が得られない患者、3) 何らかの理由で適切な RDI ビデオが取得できない患者は除外した。

《方法》

治療時に止血鉗子を要する出血があった場合に RDI と WLI の両モードで撮影を行い、それぞれのペア動画を作成した。手技に関与していない外部の内視鏡医 6 名（トレイニー 3 名（内視鏡治療経験 5 年未満かつ非内視鏡専門医）、エキスパート 3 名（内視鏡治療経験 10 年以上かつ内視鏡専門医））がその動画をランダムに視聴し、出血点に対する視認性を評価した。動画を視聴したのち、キービジュアル上の出血点と思われる箇所に二重円を記した（解答円）。実際の出血点を同じ大きさの二重円で記した正答（正答円）と評価者の記した解答円との距離を視認性スコア（解答円と正答円の中心距離= d 、解答円と正答円の半径= r 、 $d \leq r/2$: 3 点、 $r \geq d > r/2$: 2 点、 $2r \geq d > r$: 1 点、 $d > 2r$: 0 点）として RDI と WLI の 2 群間で比較検討した。評価者がキービジュアル上に記した 2 重円の大きさは止血鉗子のサイズを元に規定し、視認性スコアが 2 点以上あれば止血鉗子が出血血管を捉えることが可能であるという、仮想的止血を想定した。また、キービジュアルから出血点中心部と、周辺部 3 点の平均から色差を算出し、スピアマンの相関係数を用いて評価した。

《結果》

最終的に 31 症例 33 病変(食道 13 病変、胃 20 病変) 58 出血点（食道 26 箇所、胃 32 箇所）

が解析対象となった。臓器別での視認性スコアは食道 (2.17 vs. 1.42、 $p<0.001$) および胃 (2.17 vs. 1.42、 $p<0.001$) において、RDI は WLI よりも有意に高かった。観察者別での視認性スコアは 트레이ニー (2.00 vs. 1.33、 $p<0.001$)、エキスパート (2.67 vs. 1.67、 $p<0.001$) において、RDI は WLI よりも有意に高かった。条件別での視認性スコアでは、血液貯留あり (2.00 vs. 1.00、 $p<0.0016$)、血液貯留なし (2.50 vs. 1.67、 $p<0.001$) いずれにおいても、RDI は WLI よりも有意に高かった。出血型別での視認性スコアは、滲出性出血 (2.17 vs. 1.33、 $p<0.001$)、拍動性出血 (2.17 vs. 1.50、 $p=0.030$) において、RDI は WLI よりも有意に高かった。視認性スコアが 2 点以上ある場合の認識率については、内視鏡医全員による評価では、RDI における認識率は WLI における認識率よりも有意に高かった (62.1% [36/58] vs. 27.6% [16/58] ; $p<0.001$)。また、有意差はないものの RDI における 트레이ニーの認識率は、WLI におけるエキスパートの認識率よりも高かった (60.3% [35/58] vs. 43.1% [25/58]、 $p=0.094$)。RDI における色差の中央値は、WLI よりも有意に高かった (8.97 [5.51-12.8] vs. 3.69 [2.66-6.91]、 $p<0.001$)。視認性スコアと色差について、スピアマンの相関係数を用いて評価した。相関係数が 0.7 を超えると強い相関があるものとし、RDI で 0.709、WLI で 0.600、全体では 0.712 であった。

《考察》

今回筆者らは RDI と WLI の両条件で前向きに撮影した動画を用いて、ESD 中の出血点の視認性を比較検討した。その結果、全体的に、RDI の視認性スコアは WLI と比較して有意に高く、RDI は出血点の視認性を向上させることが示された。また、RDI を用いた場合、トレーニーは WLI を用いたエキスパートと同等以上の認識率を示した。RDI における視認性スコアと色差が強い相関を示したことから、RDI における血液が示す色のコントラストが、出血点の視認性を向上させると考えられた。

本研究には、過去の報告と比較していくつかの長所がある。1 つ目に、連続した出血点の動画を前向きに収集し、選択バイアスを排除した。2 つ目に、実際の出血点と評価者が出血点と判断した部位との距離という客観的なパラメータを用いて、視認性スコアを算出

した。3 つ目に、発光ダイオード (LED) 光源を備えた最新の内視鏡システムを用いたことである。

また、本研究では幾つかの限界があり、解釈には注意を要する。1 つ目に、動画と静止画の評価はリアルタイムの評価ではない。2 つ目に、ESD 中に出血した患者のみを対象としている。3 つ目に、RDI と WLI のサンプル動画は同時に録画することが困難であり、完全に同じ状況とは言えない。4 つ目に、動画から静止画を抽出する際に生じる色の違いや、手技中と評価中のモニターとの微妙な色の違いについては未評価である。

《結論》

RDI を用いることで、各種の条件や内視鏡医の経験に関係なく、ESD 中の出血点の視認性が向上する。特に、 트레이ニーによる RDI の使用は、WLI を用いたエキスパートと同等の視認性を示した。

論文審査結果の要旨

今回の検討においては、まず WLI よりも RDI の方が ESD 中の活動性出血に対し、有意な視認性の向上を得られることが明らかとなった。また術者の経験値や様々な出血点の状況に関わらず、RDI は出血点の視認性向上に寄与することも判明した。これまでも ESD 中の出血に対する RDI の有効性について検討した報告はあるが、後方視的研究であることや評価方法が主観に基づいていることなどの問題点が残されていた。本研究では、1 つの出血点から RDI と WLI の両モード、同条件の動画を前向きに作成することで、動画作成時の選択バイアスを限りなく排除した。また、実際の出血点と評価者が判断した出血点の距離という客観的なパラメータを用いて視認性スコアを評価している点や食道 ESD においても評価している点などは既報にはない本研究の強みである。さらに、出血点の視認性の向上には RDI の光学的な原理が生み出す色彩コントラストが関わっており、色差という定量的な数値を用いて出血点の視認性と色差の関係性についても証明することができた。

ESD は低侵襲な内視鏡治療として広く普及している一方で、止血に難渋する症例では、処置時間の延長や穿孔、術後出血などの合併症をきたす場合もあることなど、問題点も残されている。本研究では、RDI による視認性の向上は証明されたが、止血時間への影響などの問題については未評価である。止血時間に関する検討としては、過去に1つの RCT が報告されており、RDI の使用では止血時間は短縮しないとの結果であった。この RCT では、ナイフを用いて止血を行った微小な出血も含まれており、止血鉗子での止血を要する出血においては、RDI によって止血時間が短縮される可能性が考慮される。また、ESD 中に RDI を用いて剥離することで、処置時間が短縮したとする報告もあり、今後さらなる研究が必要である。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Digestive Diseases and Sciences 2023 Nov 13. Epub ahead of print.