



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Linked color imaging画像強調観察が胃癌の視認性に及ぼす効果と視覚化される色と病理組織像に関する検討
Author(s)	東野, 真幸
Description	配架番号 : 2918
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16426号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16426
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95960
Type	doctoral thesis
File Information	HIGASHINO_Masayuki.pdf



学 位 論 文

Linked color imaging 画像強調観察が

胃癌の視認性に及ぼす効果と

視覚化される色と病理組織像に関する検討

(Investigation of the effect on visibility of gastric
cancer and the relationship between visualized color
and histopathological images in linked color imaging)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

東野 真幸

学 位 論 文

Linked color imaging 画像強調観察が

胃癌の視認性に及ぼす効果と

視覚化される色と病理組織像に関する検討

(Investigation of the effect on visibility of gastric
cancer and the relationship between visualized color
and histopathological images in linked color imaging)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

東野 真幸

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
第1章	
緒言	10 頁
方法	13 頁
結果	17 頁
考察	21 頁
結論	22 頁
第2章	
緒言	23 頁
方法	25 頁
結果	33 頁
考察	49 頁
結論	51 頁
謝辞	52 頁
利益相反	53 頁
引用文献	54 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Masayuki Higashino, Shoko Ono, Shogo Matsumoto, Marina Kubo, Naohiro Yasuura, Shuhei Hayasaka, Ikko Tanaka, Yoshihiko Shimoda, Yusuke Nishimura, Masayoshi Ono, Keiko Yamamoto, Yuji Ono, Naoya Sakamoto
Improvement of detection sensitivity of upper gastrointestinal epithelial neoplasia in linked color imaging based on data of eye tracking.
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 38(5), 710-715, (2023)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Masayuki Higashino, Shoko Ono, Takayuki Sone, Shogo Matsumoto, Yusuke Nishimura, Marina Kubo, Masayoshi Ono, Keiko Yamamoto, Naoya Sakamoto.
A study on the usefulness of linked color imaging depending on doctors and lesions using eye tracking
30th United European Gastroenterology Week, 2022.10.09－11・Vienna (Hybrid)
2. 東野真幸, 小野尚子, 坂本直哉
早期胃癌の LCI 画像強調観察で視覚化される色度と病理組織学的所見の対比
第 32 回日本消化器関連学会週間, 2024 年 10 月 31 日・神戸

要旨

第1章 LCIによる上部消化管癌の視認性と癌と背景粘膜の色差についての検討

【背景と目的】胃癌は罹患率および死亡率が高く、早期発見と診断精度の向上が重要である。白色光観察 (white light imaging: WLI) が標準的であるが、早期胃癌の発見が難しい場合がある。近年、異なる波長で病変の色調を強調する画像強調内視鏡 (image-enhanced endoscopy: IEE) が広く利用されている。Linked color imaging (LCI) は 410 nm の狭帯域短波長と白色用波長の両方を照射し、さらに赤色領域を拡張することで、病変と周囲粘膜の色差を強調して病変の識別を容易にする。しかし、胃癌検出において WLI に比する LCI の有用性は確立しておらず、本研究では LCI の効果的な活用法を考案することを目的とした。

【対象と方法】当院において、2017 年から 2021 年に撮像された食道癌と胃癌の静止画像を用い、9 名の内視鏡医がアイトラッキング技術で病変の視認性を評価した。対象は 60 例 (癌 30 例、非癌 30 例) で、同条件で撮影された WLI と LCI 画像計 120 枚を無作為に提示し、それぞれの癌の検出感度を算出した。また、癌と周囲粘膜の色差 (ΔE) を CIE $L^*a^*b^*$ 色空間で測定し、検出感度との関連を解析した。

【結果】癌 (食道癌と胃癌) の検出感度は、WLI で 53.7%、LCI で 68.1% であり、LCI の検出感度が有意に高かった ($P=0.002$)。一方、胃癌に限定すると WLI と LCI に統計的有意差を認めなかった。

また、LCI は WLI と比較して食道癌と胃癌の両方で ΔE を有意に増加させたが、 ΔE と胃癌の検出感度には関連は認めなかった。

【考察】LCI では WLI よりも有意に癌の検出感度を上昇させたものの、WLI と異なり ΔE と検出感度に有意な相関が認められなかった。LCI での胃癌視認には ΔE 以外の要因も関与している可能性が示唆され、LCI が視覚化する色度 (a^* 値および b^* 値) や病理組織学的特徴についてさらなる検討が必要である。

【結論】LCI が上部消化管癌の視認性を向上させることが示されたが、胃癌においてはその効果が限定的であった。

第2章 LCI 画像で視覚化される胃癌の病理組織学的所見と視認性の検討

【背景と目的】*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染や除菌後の胃粘膜では、癌と正常粘膜の境界が不明瞭となり、WLI では病変の検出がしばしば困難な場合がある。LCI は病変と周囲粘膜の色差を増加させるが、LCI によって可視化される色に影響する粘膜の組織学的所見はこれまで十分に研究されていない。本研究では、胃癌の内視鏡像において LCI が視覚化する色と粘膜の病理組織学的所見との関係を検討し、病変の視認性に影響を与える要因を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】対象は2017年1月から2024年9月までに当院で内視鏡切除が施行された早期胃癌で、WLIとLCIで同条件で撮影された症例のうち、以下の基準を満たす32病変を対象とした。①分化型癌 ②粘膜内癌 ③長径20 mm以下 ④潰瘍のない平坦病変 (0-IIa, IIb, IIc) ⑤*H. pylori*陰性例 (*H. pylori*除菌後または自然消失例)。病理組織学的所見は、ESD検体の最大長径の切片を選択し、腫瘍境界から腫瘍内1.0 mm、腫瘍外1.0 mmの両側を評価した。色度評価にはCIE $L^*a^*b^*$ 色空間に基づき、各画像における胃癌病変と周囲粘膜の明度 (L^* 値)、色度 (a^* 値、 b^* 値)を測定した。また、胃癌病変と周囲粘膜の色差 (ΔE)および色度差 (ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^*)を解析した。これらの結果をもとに、以下の2つの検討を実施した。

検討1では、胃癌のWLIおよびLCI画像で病変とその周囲粘膜の a^* 値、 b^* 値を測定し、病理組織学的所見 (血管密度、腺管密度、腸上皮化生 [intestinal metaplasia: IM]の割合、粘膜の厚さ、腫瘍の厚さ)との相関を検討した。

検討2では、検討1で用いた同WLIおよびLCI画像で対象領域の視認性を内視鏡医6名で評価し、視認良好群と不良群で視認性に影響を与える色調パラメータ (L^* 値、 a^* 値、 b^* 値)および ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^* 、 ΔE と病理組織学的所見の関連性を解析した。

【結果】胃癌32病変に対し、各病変の両側2箇所ずつ計64箇所を解析した。WLIとLCIそれぞれの色差および色度差の解析では、LCIで ΔE がWLIと比較して有意に増加していた (WLI: 9.4 ± 5.4 , LCI: 13.9 ± 7.4 ; $P < 0.001$)。一方、 Δa^* および Δb^* に関しては有意差は認められなかった。

検討1では、胃癌と周囲粘膜の a^* 値、 b^* 値の相関については、LCI a^* 値と血管密度に中程度の正の相関を認め ($\rho 0.40$, $P < 0.001$)、LCI a^* 値と粘膜の厚さは弱い負の相関を認めた ($\rho -0.22$, $P = 0.01$)。また、LCI b^* 値とIMの割合には中程度の負の相関を認めた ($\rho -0.49$, $P < 0.001$)。一方、WLIでは a^* 値と血管密度、粘膜の厚さにおいてLCIと同様の傾向がみられたが、IMの割合と色の有意な関連は認められなかった。

検討2では、WLIおよびLCIの視認性評価の結果、IMの割合が高い症例でLCIの視認性が不良であった ($P = 0.03$)が、WLIでは病理組織学的特徴と病変の視認性に有意な関連は認められなかった。また、色調パラメータと視認性の解析では、WLIでは有意な関連はなかったが、LCIでは周囲粘膜の a^* 値が低く (視認良好群: 24.8 ± 10.3 vs 視認不良群: 30.2 ± 8.8 , $P = 0.03$)、 b^* 値が高い症例で視認性が良好であった (21.0 ± 8.0 vs 15.4 ± 9.3 , $P = 0.01$)。また、癌病変では b^* 値が高い症例で視認性が良好であることが示された (25.2 ± 7.9 vs 19.7 ± 8.2 , $P = 0.008$)。

【考察】 a^* 値は色の赤みで、本研究の結果では癌の血管密度と粘膜の厚さを反映しており、WLIに比べLCIでより相関関係が強かった。この結果は赤色の濃淡を強調

する LCI の技術が効果的に反映されており、早期胃癌の典型像である軽度の発赤を伴う陥凹性病変を検出するのに適したモダリティであるといえる。一方で、非癌部にみられる IM は LCI で視覚化される組織像であり、 b^* 値により IM の定量化ができる可能性が示された。

また、癌の視認性は LCI での a^* 値、 b^* 値に影響され、萎縮が軽度な胃粘膜にできる胃癌の検出に適していたが、胃癌と周囲粘膜の ΔE には両者の組織像が複雑に関与しており、色と視認性の客観的評価はさらなる検討が必要である。

【結論】胃癌の LCI 観察では癌部の血管密度や周囲粘膜の IM の割合が色調パラメータに反映され、癌の視認性に影響を与えることを確認した。IEE モダリティが視覚化する周囲粘膜や癌の病理組織像を明らかにすることは、IEE を効率的に活用するために重要である。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AI	artificial intelligence
BLI	blue light imaging
CIE	Commission Internationale de l'Éclairage
EGD	esophagogastroduodenoscopy
ESD	endoscopic submucosal dissection
HE	Hematoxylin-Eosin
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IEE	image-enhanced endoscopy
IM	intestinal metaplasia
LCI	linked color imaging
NBI	narrow-band imaging
ROI	region of interest
RCT	randomized controlled trial
tub	tubular adenocarcinoma
WLI	white light imaging

緒 言

本邦では、近年 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染症に対する除菌治療が普及し、胃癌の罹患率は減少傾向にあるものの、罹患数は 124,319 例で第 3 位 (2019 年)、死亡数は 40,711 人で第 3 位 (2022 年) であり (国立がん研究センター がん情報サービス)、未だに罹患数と死亡数の多い癌種の 1 つとされている。早期胃癌に対する外科手術例の 5 年生存率は粘膜内癌 (pT1a) で 99.3%、浸潤が粘膜下層にまで及ぶ癌 (pT1b) でも 96.7% と報告されており (笹子ほか, 1983)、早期発見により良好な予後が期待できる。また、pT1a の早期胃癌には内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) が標準的な治療として普及しており、外科手術と同等の治療成績が期待できる。そのため、胃癌の早期発見および診断精度の向上が重要な課題となっている。

消化管内視鏡検査では白色光観察 (white light imaging: WLI) が標準的な内視鏡観察法として用いられているが、早期胃癌は多様な形態を呈するため、5–10% 程度の早期胃癌は見逃されている (Beck et al., 2021)。また、胃の背景粘膜は *H. pylori* の感染状況に応じて萎縮性変化や腸上皮化生 (intestinal metaplasia: IM) などの様々な変化を生じる (図 1) ため、これが早期胃癌の視認性を低下させる要因となり得る。

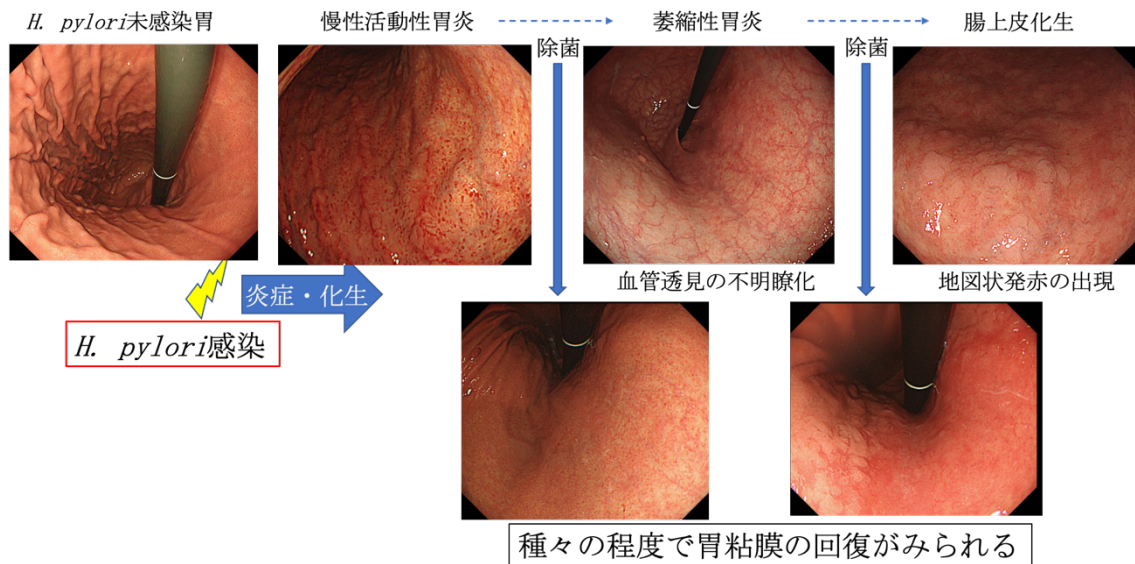


図 1 *H. pylori* 感染と除菌による背景粘膜の変化 (自験例)

H. pylori 感染により胃粘膜は萎縮し、腸上皮化生が出現する。一方、*H. pylori* 除菌により、胃粘膜は種々の程度で回復し、血管透見の不明瞭化や地図状発赤などの特徴的な変化を示す。

この問題に対応するため、近年、画像強調内視鏡 (image-enhanced endoscopy: IEE)が注目されている。IEE は、内視鏡画像で病変の視認性を高める技術であり、白色光で得られた画像をデジタル処理する「デジタル法」、白色光以外の特定の波長の光を用いる「光デジタル法」、さらに病変の輪郭や構造を際立たせるための「色素法」に分類される (Tajiri et al., 2008)。代表的な技術の 1 つとして、2006 年にオリンパス社から発売された narrow-band imaging (NBI)がある。NBI は、血液中のヘモグロビンに吸収されやすい 2 つの短波長 (415 nm、540 nm 付近)の狭帯域光を用いることで、粘膜表層の毛細血管と微細粘膜模様を強調する観察法であり、現在広く臨床で使用されている (図 2)。しかしながら、NBI ではその暗さから胃癌の検出力をあげる報告はない。

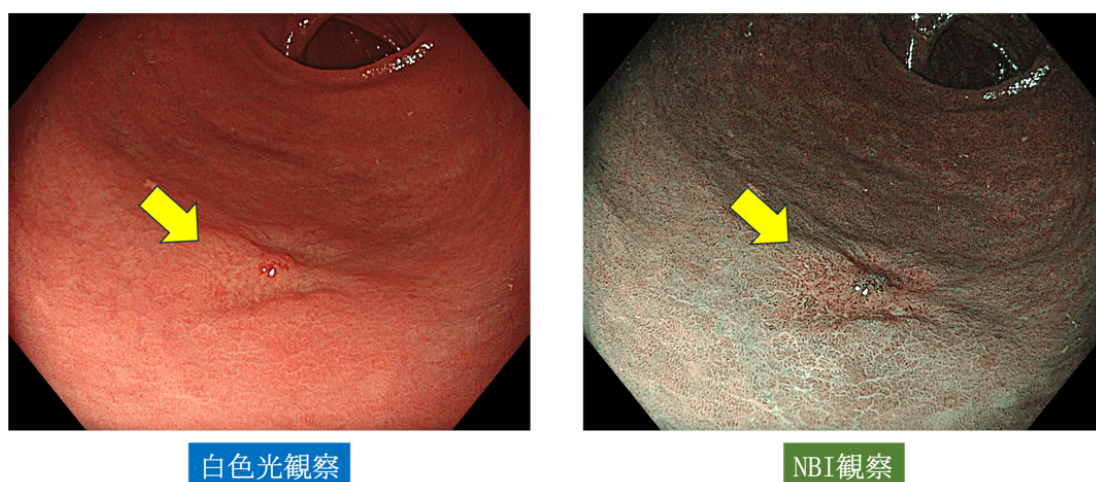


図 2 白色光観察と NBI 観察 (自験例)

白色光観察 (左)では認識が困難な病変も、NBI 観察 (右)では粘膜表層の毛細血管や微細粘膜模様が強調され、病変の同定が容易となる。

一方、linked color imaging (LCI)は2014年に富士フィルム社から発売された光デジタル法であり、白色光観察用の波長に加えて、青紫色の狭帯域光 (410 ± 10 nm) を照射し、さらに色調拡張技術を組み合わせることで赤色領域と他の色調領域のコントラストを強調することができる、独自のIEEである(図3 自験例)。

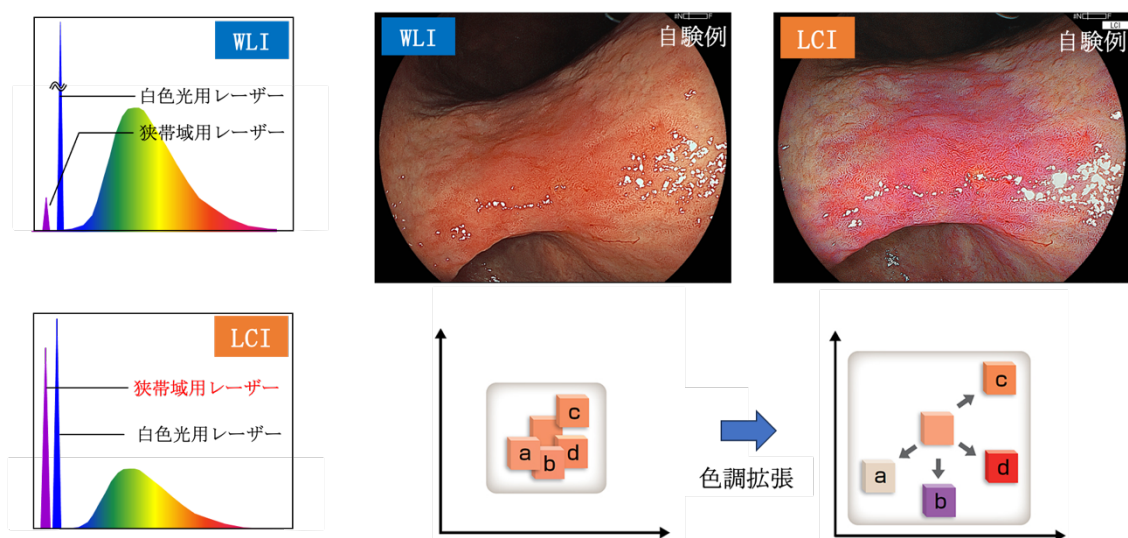


図3 LCIの原理(富士フィルム社のホームページより引用)

LCIは青紫色の狭帯域光と色調拡張技術を組み合わせ、粘膜の微細な色調差を強調する画像強調技術である。

この技術により、粘膜の微細な色調差を強調し、従来の内視鏡観察では視認しにくかった病変の色調差を鮮明に可視化する。また、LCIは白色調を基調とした明るい画像を提供するため、NBIに比べて広い視野での観察が可能であり、特に管腔の広い胃や大腸でも明るい自然な視野が維持できることが特徴である。この特性から、LCIの消化管腫瘍性病変のスクリーニングにおいて有用とされる。

LCIの有用性を検討した日本の多施設共同無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)では、上部消化管の早期腫瘍性病変においてWLIと比較してリスク比1.67の検出率を示したと報告されている(Ono et al., 2021)。しかし、胃癌に限定すると、WLIとLCIで検出率に有意差は認められなかった。一方、中国の2つのRCTでは、いずれもLCIがWLIよりも早期胃癌の検出が有意に多かったと報告されている(Gao et al., 2021; Min et al., 2022)。胃癌の検出においてLCIはWLIに比較して有意であると考えられるが、一方でその効果が一様でないのはLCIの画像強調効果が病変や周囲粘膜の状態によって変動する可能性を示していると考えられる。しかし、病理組織学的所見が胃癌の視認性や色にどのように影響を与えるかについては十分に検証されていない。従って、LCIを用いた胃癌診断の有用性を明らか

にするには、病変と背景粘膜の色度や色差、病理組織学的所見の違いがどのように視認性に影響するかを評価することが必要である。

そこで、本研究では LCI の有用な活用法を確立することを目的とし、第 1 章では上部消化管癌（食道癌および胃癌）の視認性を WLI と LCI で評価し、癌と周囲粘膜の色差を解析した。第 2 章では LCI で視覚化される色と病理組織学的特徴の関連を調査し、胃癌視認性への効果を検討した。

第1章 LCIによる上部消化管癌の視認性と 癌と背景粘膜の色差についての検討

緒言

内視鏡画像において視認性を向上させる手法として、IEEが注目され臨床で広く活用されている。その中でも、LCIはわずかな赤色色調の差異を強調できるIEEであるが、その有用性については従来の研究で一貫した見解が得られていない(Gao et al., 2021; Min et al., 2022; Ono et al., 2021)。特に、病変や背景粘膜の組織所見や術者の経験年数などがLCIの視認性向上効果に影響を与える可能性が指摘されている。

本研究では視認性をより客観的に評価するために、アイトラッキング技術「EMR ACTUS」(株式会社ナックイメージテクノロジー)を使用した(図4)。EMR ACTUSは、キャリブレーションフリーであり、迅速かつ正確な視線計測が可能な視線追跡装置である。この技術により、複雑な調整を必要とせず素早く視線計測が開始できるため、その視認性評価において被験者の負担を軽減し、効率的にデータを収集できる。この技術を活用し、内視鏡医の視認性の評価を客観的に解析した。

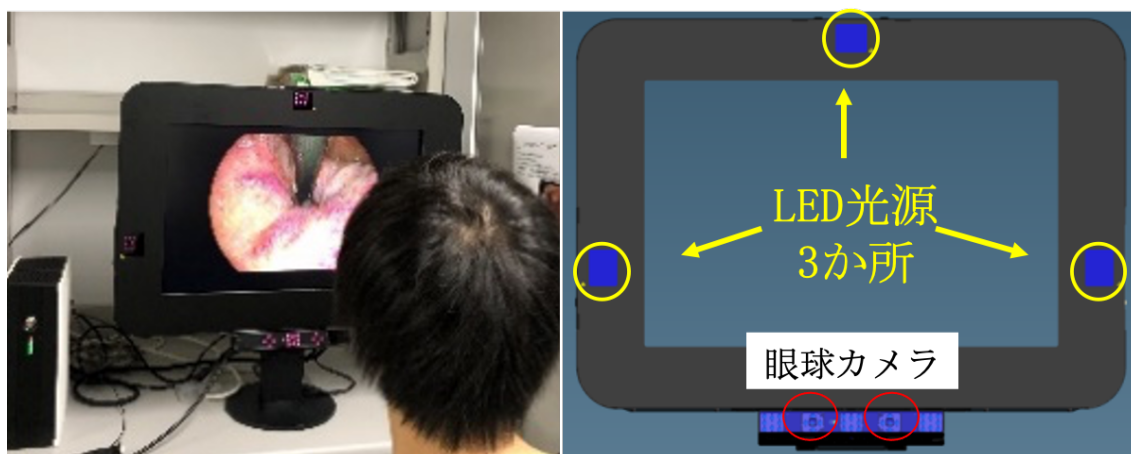


図4 アイトラッキング解析「EMR ACTUS」(株式会社ナックイメージテクノロジー)(写真は申請者撮影)

EMR ACTUSは赤外線を用いたモニター型視線追跡装置で、LED光源により視線を計測する。キャリブレーションフリーで正確かつ迅速な測定が可能である。

さらに、内視鏡画像の色を定量的に測定する方法として、CIE $L^*a^*b^*$ 色空間を採用した。CIE $L^*a^*b^*$ 色空間は、1976年に国際照明委員会 (Commission Internationale de l'Éclairage: CIE)によって標準化され、色を数値的に表現することを目的とした色空間である。この色空間は、色を明度 (L^* 値)、赤緑色度 (a^* 値)、および黄青色度 (b^* 値)の3つのパラメータで表し、それぞれが独立した色の特性を示す。具体的には、 L^* 値は色の明るさを表し、値が大きくなると明るく、小さくなると暗くなる。 a^* 値は赤緑色相を表し、正の値が大きくなると赤色が強調され、負の値が大きくなると緑色が強くなる。同様に、 b^* 値は黄青色相を示し、正の値が大きくなると黄色が、負の値が大きくなると青色が強調される (図 5)。

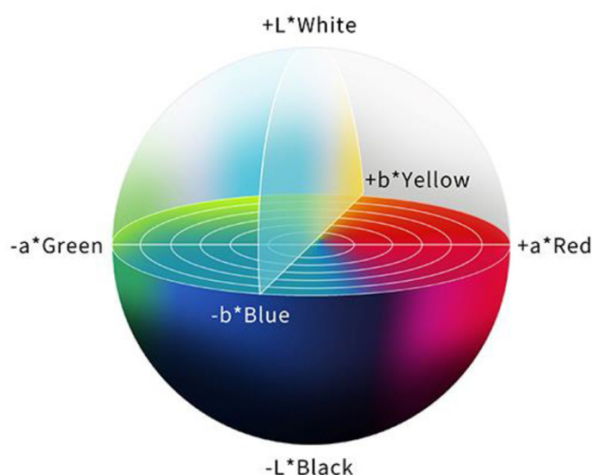


図 5 CIE $L^*a^*b^*$ 色空間 (Umegaki et al., 2023 より引用)

L^* 値が明度、 a^* 値が赤-緑、 b^* 値が黄-青の色調を表す色空間モデルである。

CIE $L^*a^*b^*$ 色空間の特徴として、色差 (ΔE)を指標として色差を数値化できることが挙げられる。 ΔE は、 L^* 値、 a^* 値、 b^* 値の差をもとに次の式で算出される。

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

ΔE の値が大きいほど色差が顕著であり、視認性が向上する傾向がある。一般的には、 ΔE が5以上であれば色の違いを認識しやすいとされている (Mokrzycki and Tatol., 2011)。このように、CIE $L^*a^*b^*$ 色空間と ΔE の評価は、内視鏡画像の解析に広く用いられており、視認性を客観的に評価する方法として有用である (Ono et al., 2021)。

第1章では上部消化管癌 (食道癌および胃癌)を対象に、LCI と WLI の視認性を比較し、特に胃癌と背景粘膜の色差を検討することを目的とした。さらに、視認性に影

響を与える要因を詳細に分析し、特に、 ΔE が視認性にどのような影響を与えるかを評価した。

方 法

試験デザイン

本研究は、内視鏡検査の静止画像を用いた単施設による後ろ向き研究であり、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。また、本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会による承認を得て実施され（021-0081）、University hospital medical information network (UMIN) clinical trials registry に登録された (UMIN000047944)。研究担当者は、本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い研究対象者の自由意志による同意を文書で取得した。直接の同意取得が困難な場合には包括同意を取得し、さらにオプトアウトの機会を設けて対応した。

対象

2014年12月から2021年12月の期間に北海道大学病院消化器内科で行われた上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy: EGD) で撮影された静止画像を用いた。合計 60 症例 (早期食道癌 8 例、早期胃癌 22 例、非癌症例 30 例) について、同部位・同距離および角度で撮影された LCI および WLI 画像計 120 枚を匿名化しモニター上にランダムに提示し、内視鏡医の病変検出の視認性を評価した。対象となった内視鏡医は当院消化器内科に所属する 9 名で、経験年数に基づき以下の 3 グループに分類された。

- ・ 指導医：内視鏡指導医であり、EGD 経験が 10 年以上、3 名
- ・ 中級者：内視鏡経験が 5～9 年、EGD3,000 件以上、3 名
- ・ 初学者：内視鏡経験が 5 年未満、EGD1,000 件未満、3 名

使用機材

内視鏡システム: LASEREO® (富士フイルム社、東京)

使用内視鏡: EG-L590ZW、EG-L600ZW、EG-L600ZW7、EG-L580NW、EG-L580NW7

使用光源: LL-4450、LL-7000

使用プロセッサ: VP-4450HD、VP-7000

視認性評価の方法

内視鏡画像 120 枚を無作為かつ匿名化し、17 インチモニターに 10 秒間表示し、表示後に 2 秒間スクリーンを暗くして次の画像を提示する操作を繰り返した (図 6)。

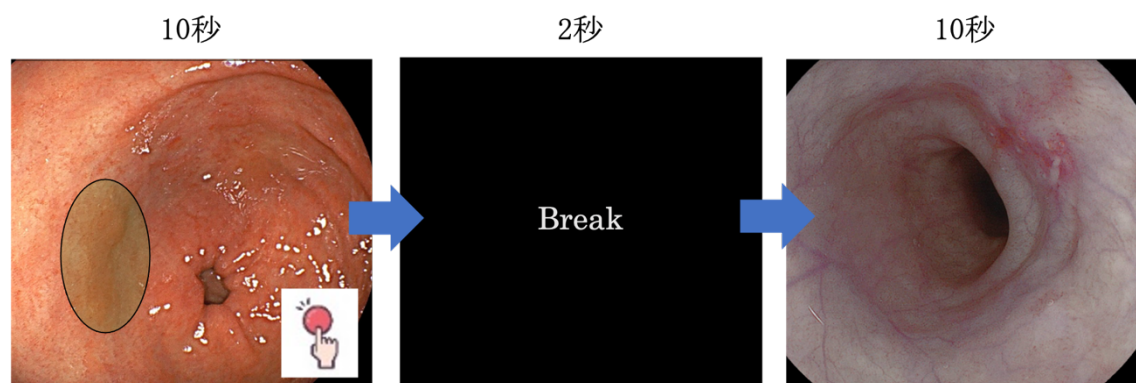


図 6 視認性評価の方法 (自験例)

モニターに内視鏡画像を 10 秒間表示し、病変を発見したらボタンを押す。

試験前に対象者には、以下の注意事項を伝えた。頭の位置を固定し、モニターからの距離を保つこと、視線を病変に集中させること、そして癌を発見した場合はできるだけ早くボタンを押すよう指示した。ボタンを押すと、その時刻が記録され、画像提示から癌を認識するまでの時間が測定された。

視線解析

得られたビデオデータは EMRdStream2 (株式会社ナックイメージテクノロジー、東京) を使用して解析された。視線プロットの一例を図 7 に示す。

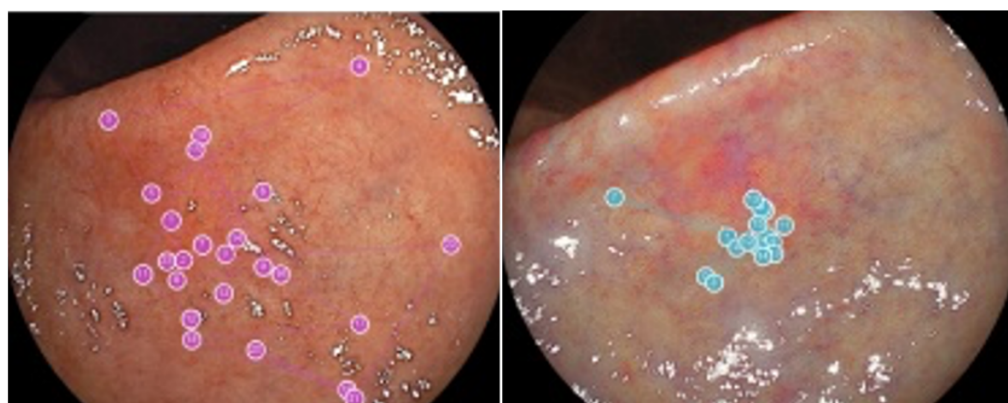


図 7 視線パターンのプロット (自験例)

WLI 画像 (左) では視線がばらつき、評価者は癌を認識できていない。一方、LCI 画像 (右) では病変が認識された。

評価基準

画像表示開始から 5 秒以内に検出ボタンを押し、病変内に視線が固定されたとき病変の検出とみなし、一方、被験者の視線が最終的に病変部とは異なる場所で止まった場合、または 5 秒以内に病変部で止まらなかった場合は、被験者が病変部を検出できなかったと判断した。これらの評価は、記録した視線動画記録から実験に参与していない内視鏡経験の豊富な医師 1 名によって行われた。

色差の解析方法

癌と周囲粘膜の色差 (ΔE) 及び色度を定量的に評価するため、CIE $L^*a^*b^*$ 色空間を使用した。まず、WLI 画像および LCI 画像それぞれにおいて、癌部およびその周囲粘膜にランダムに 4 つの関心領域 (region of interest: ROI) を選択した。

1 つの ROI は 100 ピクセル (10×10 ピクセル) に設定した。次に、選択された各 ROI で L^* 値、 a^* 値、 b^* 値を画像解析ソフトウェア Adobe Photoshop (Adobe Inc., 米国) を使用して測定し、それぞれ 4 か所での平均値を算出した。最後に癌部と周囲粘膜の ΔE を以下の式に基づいて計算した。

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

実際の測定例を以下図 8 に示す。

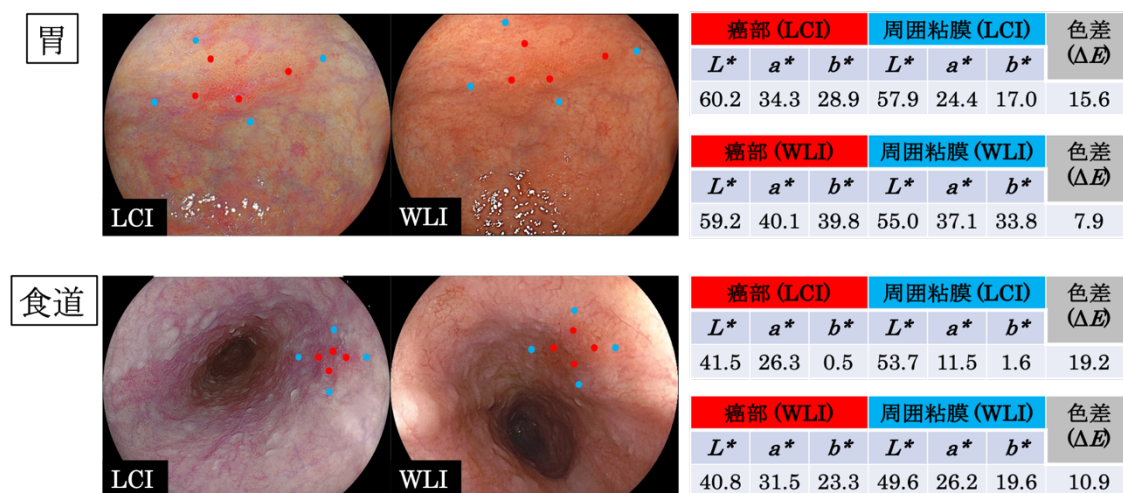


図 8 WLI と LCI における色調と色差の測定例 (自験例)

胃と食道それぞれで色差 (ΔE) を LCI および WLI で測定した例を示す。この例では、胃も食道も癌と周囲粘膜の ΔE は WLI よりも LCI の方が大きい。

統計解析方法

統計解析には JMP 16.0 (SAS Institute Inc., North Carolina, United States) を使用し、有意水準は 5% と設定した。カテゴリーデータの解析には Pearson のカイ二乗検定を使用し、連続変数の比較には Student の t 検定を用いた。

評価項目

本研究における主要評価項目は、WLI および LCI 画像での上部消化管癌（食道癌および胃癌）の検出感度とした。副次的評価項目としては、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および術者の経験年数による感度の違いを設定した。さらに、感度について、食道と胃の臓器別および ΔE による解析を行なった。

症例設定数

先行研究の結果に基づき、LCI の上部消化管癌検出感度は 92.3%、WLI は 58.7% であることが報告されている (Ono et al., 2021)。この差を有意に証明するための症例数を G*power を使用して設定した ($\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.02$)。その結果、30 例の癌症例および 30 例の非癌症例が必要であると見積もられた。したがって、本症例では胃癌または食道癌を有する 30 例と、非癌症例の 30 例を用いて検討を行なった。

結 果

本研究では、120 枚の内視鏡画像を 9 名の内視鏡医がそれぞれ読影し、合計 1080 回の読影が行われ、すべて完了した。

WLI および LCI による癌診断能の比較

WLI および LCI を用いた上部消化管癌（食道癌、胃癌）の検出における感度は、WLI が 53.7% (50.1–56.8)、LCI が 68.1% (64.8–70.8)であり、LCI が統計的に有意に高い感度を示した ($P=0.002$)。診断性能の詳細は表 1 に示すとおりである。WLI と LCI の間で有意な差が認められたのは、感度および陰性的中率 ($P=0.007$)であった。特異度および陽性的中率については、WLI と LCI の間に有意差は認められなかったが、陽性的中率に関しては統計的有意水準に近い傾向を示した ($P=0.054$)。

表 1 WLI と LCI による上部消化管癌検出の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率 (95%信頼区間)

	WLI	LCI	P 値
感度 (%)	53.7 (50.1–56.8)	68.1 (64.8–70.8)	0.002
特異度 (%)	86.7 (83.1–89.8)	90.0 (86.7–92.7)	0.284
陽性的中率 (%)	80.1 (74.8–84.7)	87.2 (83.0–90.7)	0.054
陰性的中率 (%)	65.2 (62.5–67.5)	73.9 (71.2–76.1)	0.007

内視鏡医の経験に基づく WLI と LCI による癌検出感度の比較

内視鏡医の経験年数が癌検出感度に与える影響について、WLI および LCI を用いて評価した結果を表 2 に示す。初学者における LCI の感度は 65.6% (59.9–69.0)であり、WLI の感度 42.2% (36.0–47.0)に比べて有意に高かった ($P=0.003$)。中級者でも、LCI の感度は 70.0% (64.2–73.7)であり、WLI の感度 54.4% (47.8–59.8)に比べて有意に高かった ($P=0.045$)。指導医においては、LCI の感度 68.9% (62.4–74.1)と WLI の感度 64.4% (58.1–69.2)の間に有意差は認められなかった ($P=0.64$)。これらの結果から、経験年数が少ない内視鏡医ほど、LCI は WLI に比べて特に高い感度を示す傾向がみられた。

表2 内視鏡医の経験に基づく WLI および LCI による癌検出感度の比較 (95%信頼区間)

術者グループ	WLI 感度 (%)	LCI 感度 (%)	<i>P</i> 値
初学者 (N = 3)	42.2 (36.0–47.0)	65.6 (59.9–69.0)	0.003
中級者 (N = 3)	54.4 (47.8–59.8)	70.0 (64.2–73.7)	0.045
指導医 (N = 3)	64.4 (58.1–69.2)	68.9 (62.4–74.1)	0.64

臓器別における WLI と LCI による癌検出感度の比較

臓器別に WLI および LCI を用いた癌検出感度を比較した結果を表3に示す。食道においては、LCI の感度が有意に高く、LCI の感度は 73.6% (67.0–78.1)であり、WLI の感度 45.8% (38.6–51.6)と比較して統計的に有意な差が認められた ($P=0.001$)。一方、胃においては、LCI の感度 66.2% (62.2–69.3)は WLI の感度 56.6% (52.4–60.0)をわずかに上回ったが、統計的有意差には至らなかった ($P=0.063$)。

表3 臓器別における WLI と LCI による癌検出感度の比較 (95%信頼区間)

臓器	WLI 感度 (%)	LCI 感度 (%)	<i>P</i> 値
食道 (N = 8)	45.8 (38.6–51.6)	73.6 (67.0–78.1)	0.001
胃 (N = 22)	56.6 (52.4–60.0)	66.2 (62.2–69.3)	0.063

WLI と LCI による色差 (ΔE)と検出能の関係

LCI では、癌と周囲粘膜の ΔE は食道癌 (WLI: 6.7 ± 3.1 , LCI: 14.2 ± 6.3 , $P=0.009$)および胃癌 (WLI: 7.4 ± 4.4 , LCI: 15.5 ± 6.7 , $P<0.001$)の両方で、WLI よりも有意に増加した (表4)。

表4 WLI と LCI による色差 (ΔE)の比較 (平均[標準偏差])

臓器	WLI ΔE	LCI ΔE	<i>P</i> 値
全体 (N = 30)	7.2 (4.0)	15.1 (6.5)	< 0.001
食道 (N = 8)	6.7 (3.1)	14.2 (6.3)	0.009
胃 (N = 22)	7.4 (4.4)	15.5 (6.7)	< 0.001

一方で、 ΔE と検出能の関係については、WLI では胃も食道も ΔE が大きいほど癌を検出しやすく、WLI による検出能は ΔE に依存していた（食道: $P < 0.001$ 、胃: $P < 0.001$ ）。しかし、LCI では胃も食道も ΔE と検出能は依存しない傾向であった（食道: $P = 0.39$ 、胃: $P = 0.14$ ）（図 9）。

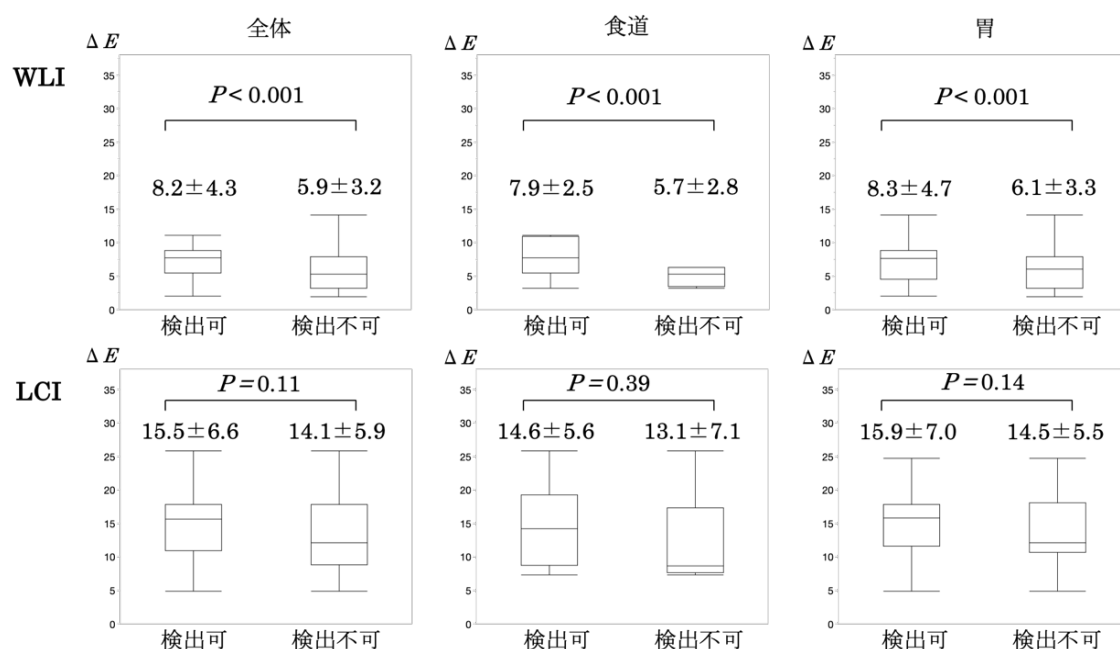


図 9 WLI と LCI による癌検出と色差 (ΔE) の比較

WLI では食道と胃の両方で ΔE が大きいほど検出能が高かったが、LCI では ΔE と検出能に明確な関連は認められなかった。

色度 a^* 値および b^* 値のばらつき

図 9 で示したように、LCI では胃も食道も ΔE と検出能は依存しない傾向が示された。この結果を踏まえ、LCI における視認性の違いが、色度 a^* 値および b^* 値のばらつきに起因する可能性を考え、追加解析を実施した。ばらつきは、色を測定した対象 4 箇所における標準偏差 (SD) として算出した。

解析の結果、周囲粘膜のばらつき (SD) を胃と食道で比較したところ、 b^* 値のばらつきで有意差が認められた (LCI a^* 値 [SD]: $P = 0.06$, LCI b^* 値 [SD]: $P = 0.004$)。

一方、癌部においては、 a^* 値のばらつきが胃癌で有意に大きかった (LCI a^* 値 [SD]: $P = 0.02$, LCI b^* 値 [SD]: $P = 0.95$) ことが確認された (図 10)。

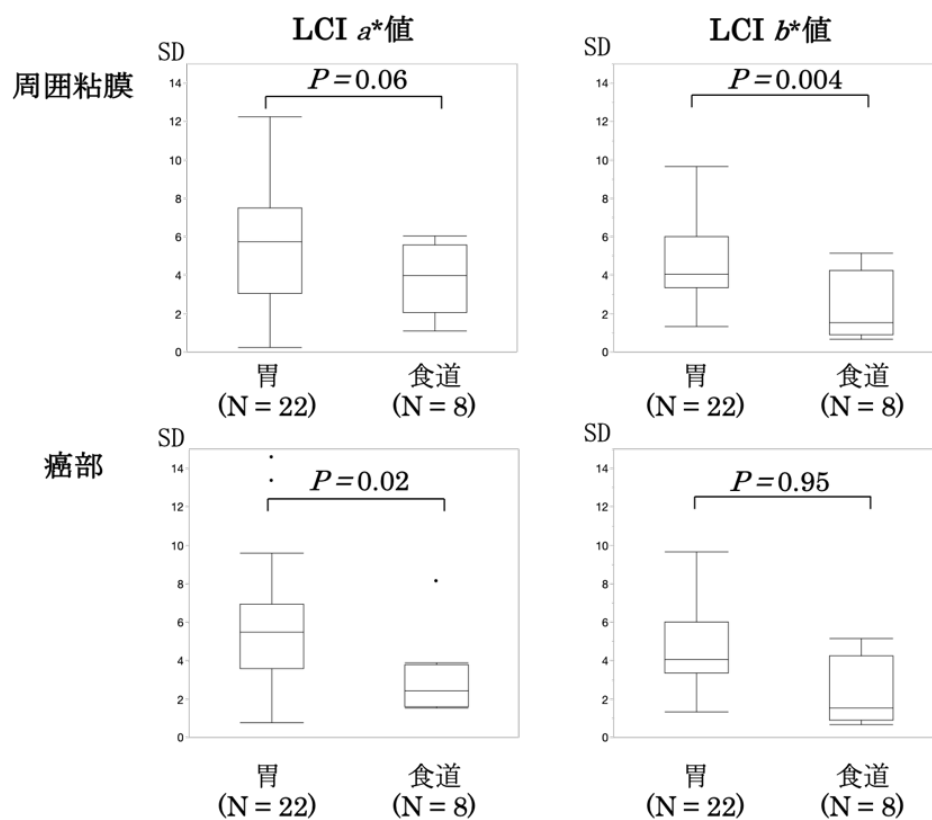


図10 LCIにおける癌と周囲粘膜の色度 a^* 値および b^* 値のばらつき (標準偏差)
 LCI 画像において、胃は食道よりも全体的にばらつきが大きく、特に周囲粘膜では b^* 値 ($P=0.004$)、癌部では a^* 値 ($P=0.02$)のばらつきが有意に大きかった。

考 察

本研究では、アイトラッキング技術を用い、LCI が WLI に比べて上部消化管癌の診断感度を向上させることが確認された。特に、内視鏡経験が浅い初心者や中級者において、その有用性が顕著であった。これまでの研究においても LCI が内視鏡医に対して有益な効果をもたらすことが示されている。たとえば、Fockens らは、LCI は非専門家にとっては、早期胃癌の認識を WLI よりも正確に行うことを可能にしたと報告している (Fockens et al., 2022)。また、Yoshifuku らは、LCI は WLI や Blue light imaging (BLI) に比較して、医師の経験に関係なく早期胃癌の視認性を有意に改善したと報告している (Yoshifuku et al., 2017)。これらから、医師の経験値によって LCI の効果が異なる可能性が示唆される。

LCI の特徴の 1 つは、癌と周囲粘膜の色差 (ΔE) を強調する点にあり、LCI は WLI に比べて色差を有意に増加させた。しかし、臓器別に解析すると、興味深いことに、食道癌においては LCI が WLI よりも高い感度を示した一方で、胃癌では LCI の感度がわずかに高かったものの、WLI との間に統計的有意差は見られなかった。この結果は、LCI による色差の強調が胃において必ずしも診断感度の向上に寄与しない可能性を示唆しており、特に胃では背景粘膜のばらつきが診断を難しくしているのではないかと考えた。本研究では、背景粘膜や癌部の色のばらつきを考慮せずに平均化して解析したため、色調の不均一性が診断精度に直接影響を及ぼした可能性がある。

これらの観察結果を踏まえ、追加解析として ΔE を構成する主要な色調パラメータである a^* 値および b^* 値に注目し、そのばらつきを評価した。その結果、胃では食道に比べて背景粘膜の色が不均一であり、特に b^* 値のばらつきが顕著であることが明らかとなった。この結果は、*H. pylori* 感染や除菌による胃粘膜の萎縮や腸上皮化生といった多様な病理学的背景が影響していると考えられる。また、癌部の色調についても、胃癌では a^* 値のばらつきが大きく、食道癌と比べて幅広く分布していることが確認された。これらの結果は、背景粘膜や癌部の色調のばらつきが LCI 視認性に関与している可能性を示している。

しかし、本研究では胃癌における色度のばらつきが具体的にどのような病理組織所見を反映しているのかまでは解析できなかった。また、症例条件が多様であり、*H. pylori* 感染の有無や病変の大きさなどが統一されていなかったことが、解析結果に影響を与えた可能性がある。そのため、第 2 章では症例条件を統一し、LCI による色差や色度 (a^* 値および b^* 値) の違いが病理組織学的所見とどのように関連し、またそれが視認性にどのように影響しているのかを詳細に解析することとした。

結 論

本研究で得られた新知見

- ・ LCI が WLI に比べて上部消化管癌の診断感度を向上させることを確認した。
- ・ 特に、初学者および中級者においてその効果が顕著であった。
- ・ LCI は癌と周囲粘膜の色差 (ΔE) を有意に増加させたものの、臓器別の解析では、胃癌においては LCI と WLI との間に統計的有意差は認められなかった。
- ・ 背景粘膜の色調のばらつきが LCI による診断に影響を与える可能性が示唆された。

本研究で得られた新知見の意義

LCI は、特に初学者や中級者の診断精度向上に貢献する画像強調技術であることが示されたが、胃癌の検出には必ずしも有用とは限らないことが示唆された。この結果は、胃の背景粘膜の不均一性が LCI での癌視認性向上を妨げる要因である可能性を示しており、色調のばらつきを考慮した診断手法の検討が今後の課題であることが明らかとなった。

新知見から期待される今後の研究展開

本研究では、胃癌検出において LCI の効果が限定的であることが明らかとなった。これに基づき、第 2 章では、胃癌とその周囲粘膜の LCI での色差 (ΔE) や色度 (a^* 値および b^* 値) のと病理組織学的特徴との関連を詳細に評価し、それらの視認性への影響を検討する。

第2章 LCI 画像で視覚化される胃癌の病理組織学的所見と 視認性の検討

緒言

日本人の胃癌はその多くが *H. pylori* 感染を背景として発症する (Matsuo, et al., 2011, Ono et al., 2012)。近年、*H. pylori* 除菌治療の普及により、除菌後に発見される胃癌が相対的に増加している (Oda et al., 2019; Tsuda et al., 2017)。*H. pylori* 除菌後に発生する胃癌の特徴として、癌と正常粘膜の境界が不明瞭となることや胃炎様の所見を呈し、WLI 観察では、病変の検出がしばしば困難であることが知られている (Kobayashi et al., 2013; Matsuo et al., 2012)。

NBI や BLI は短波長光の狭帯域光を用いることで癌表面の微小血管や微細表面構造を視認しやすくし、消化管癌の内視鏡診断の精度が飛躍的に向上した (Gono et al., 2004; Miura et al., 2024; Muto et al., 2010)。NBI は、 $415 \pm 15 \text{ nm}$ を中心とした狭帯域の青色光だけにフィルターで制御し、BLI では $450 \pm 10 \text{ nm}$ と $410 \pm 10 \text{ nm}$ のレーザー光を照射することで、深さ約 $200 \mu\text{m}$ 程度までの微小血管がこれらの光を吸収し可視化される (Yamaguchi et al., 2015)。しかし、NBI や BLI の画像は暗く、広い胃内では拡大観察を用いた病変の詳細観察に使用され、スクリーニング内視鏡検査には適していなかった。

一方、2014 年に上市された LCI は、背景粘膜と癌の赤色の色差を強調し、癌の視認性を向上させる技術として注目されている。当院も参加した日本の大規模 RCT では、上部消化管の早期腫瘍性病変の検出が WLI と比較してリスク比 1.67 の検出率を示した (Ono et al., 2021)。最近、本試験のサブ解析が報告され、胃癌では特に *H. pylori* 除菌歴を有する症例において LCI で観察すると癌の見落としが有意に少ないことが報告された (Kato et al., 2024)。これまでも、後ろ向きの視認性に関する研究では、LCI による除菌後胃癌での視認性向上が報告されていた (Kitagawa et al., 2020; Yasuda et al., 2021)。*H. pylori* 除菌後胃癌は前述のように検出が困難である場合があり、LCI がこれらの検出を容易にできれば臨床的に有用なモダリティとなる。

第1章では、LCI が WLI と比較して上部消化管癌の診断感度を向上させる一方で、胃癌においては背景粘膜や癌部の色調の不均一性が視認性に影響している可能性が示唆された。特に、色差 (ΔE) の強調が胃癌の診断感度向上に必ずしも寄与しない

要因として、 ΔE を構成する主要な色調パラメータである a^* 値および b^* 値のばらつきが、食道と比較して胃では大きいことが示された。しかし、これらの色調パラメータが具体的にどのような病理組織学的背景に関連し、視認性に寄与しているのかは十分に解明されていない

この結果を踏まえ、第2章では、症例条件を統一し、LCIで観察される色度 a^* 値および b^* 値、その差である色度差 Δa^* 、 Δb^* に注目し、病理組織学的特徴の関連性について検討する必要があると考えた。

本章では、特に *H. pylori* 除菌後の胃癌において、LCIによって可視化された色調パラメータと病理組織学的特徴、そしてそれらが視認性にどのように寄与したかについて詳細に分析する。これにより、胃癌スクリーニングや健診内視鏡でのLCIの臨床的有用性を高めるための基盤を築くことが期待される。

方 法

試験デザイン

本研究は、内視鏡検査の静止画像を用いた単施設による後ろ向き研究であり、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。また、本研究は、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会による承認を得て実施され（生 023-0273）、University hospital medical information network (UMIN) clinical trials registry に登録された (UMIN000055063)。研究担当者は、本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い研究対象者の自由意志による同意を文書で取得した。直接の同意取得が困難な場合には包括同意を取得し、さらにオプトアウトの機会を設けて対応した。

本研究では、以下の2つの検討を行った。

検討1では、WLI および LCI 画像を用いて、胃癌病変およびその周辺粘膜の色度 (a^* 値、 b^* 値)と病理組織学的所見の関連性を解析した。

検討2では、内視鏡医による視認性評価を行い、視認性に関連する色調パラメータ (L^* 値、 a^* 値、 b^* 値)および ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^* 、 ΔE と病理組織学的特徴の関連性を解析し、視認性向上に寄与する要因を検討した。

対象

2017年1月から2024年9月の期間に北海道大学病院消化器内科において、ESD が施行された早期胃癌患者のうち、WLI と LCI で同距離かつ同角度で胃癌が撮影された症例のうち、以下の基準を満たす32病変を対象とした。

選択基準: ①分化型癌 ②粘膜内癌 ③長径20mm以下 ④潰瘍のない平坦病変 (0-IIa, IIb, IIc) ⑤*H. pylori*陰性例 (*H. pylori*除菌後および自然消失例)。

*H. pylori*感染診断は、鏡検法と血清抗体法、病理組織所見に基づいて判断した。鏡検法が陰性で、粘膜生検で好中球浸潤がない場合を *H. pylori*陰性とし、除菌歴がない場合は、組織学的的萎縮と腸上皮化生を認める場合は自然消失とした。

除外基準: ①明らかなびらん・潰瘍を有する病変 ②出血を認める病変 ③EGD 画像が不鮮明なもの ④*H. pylori*感染状態が不明確な症例および陽性例 ⑤胃底腺型胃癌など特殊型の胃癌

使用機材

内視鏡システム: LASEREO® (富士フィルム社、東京)

使用内視鏡: EG-L600ZW7

使用光源: LL-7000

使用プロセッサ: VP-7000

検討 1 色と病理組織学的所見の相関解析

色と病理組織の評価部位の選択

ESD 検体のマッピング写真から腫瘍の最大径に沿った切片で、その両側の境界部分を選択し、境界から腫瘍内外 1.0 mm ずつを評価対象とした (図 11)。そのため、1 症例につき 2 か所の癌部および周囲粘膜の境界部がそれぞれ評価された。

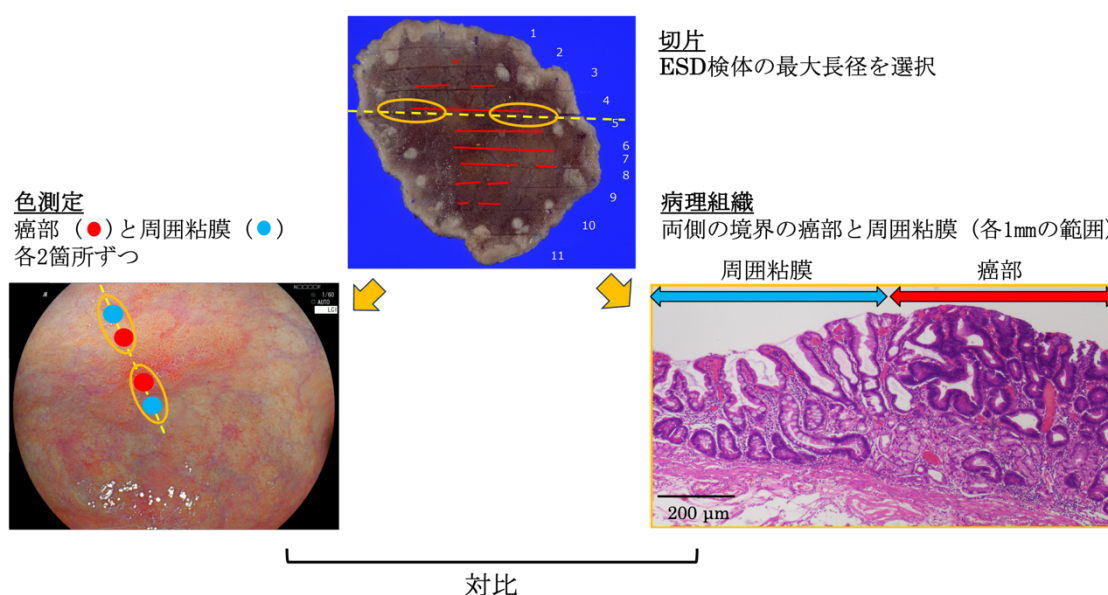


図 11 色と病理組織の評価部位 (自験例)

腫瘍の最大径に沿った切片を選択し、腫瘍境界から腫瘍内外 1.0 mm の領域 (橙色の楕円) を両側で病理評価した。同部位の内視鏡画像と照合し、色を測定した。

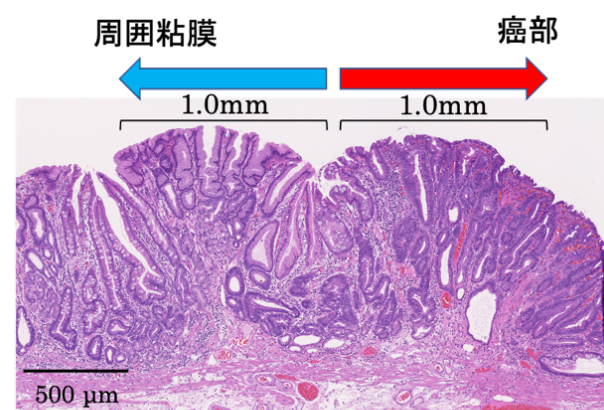
色の測定方法

第 1 章と同様に CIE $L^*a^*b^*$ 色空間を使用し、WLI 画像および LCI 画像それぞれで評価領域の癌部および周囲粘膜に ROI を設定した (図 11)。1 つの ROI は 900 ピクセル (30×30 ピクセル) とし、画像解析ソフトウェア Adobe Photoshop (Adobe Inc., 米国) を使用して L^* 値、 a^* 値、 b^* 値を測定した。さらに各領域で ΔL^* 、 Δa^* 、

Δb^* 、 ΔE を算出した。 ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^* は、癌部の色値から周囲粘膜の色値を差し引いて算出した (例： $\Delta a^* = \text{癌部 } a^* \text{値} - \text{周囲粘膜 } a^* \text{値}$)。

病理組織の評価項目

病理組織学的評価は、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色)を行った標本を用いて、以下の項目について実施した。評価項目は、癌と周囲粘膜の境界から 1.0 mm 範囲における血管密度、腺管密度、腸上皮化生 [intestinal metaplasia: IM]の割合、粘膜の厚さ、腫瘍の厚さとした (図 12)。



周囲粘膜の測定項目

- ① 腺管密度
- ② 腸上皮化生の割合
- ③ 粘膜の厚さ
- ④ 血管密度

癌部の測定項目

- ① 腺管密度
- ② 粘膜の厚さ
- ③ 腫瘍の厚さ
- ④ 血管密度

図 12 周囲粘膜と癌部の病理組織学的評価項目 (自験例)

癌と周囲粘膜の境界から 1.0 mm の範囲を、図の項目で評価した。

腺管密度は、表層に開口している腺管数を数え (図 13)、IM の割合は全腺管数に対する腸上皮化生腺管数の割合とした (図 14)。粘膜および腫瘍の厚さは、粘膜筋板から垂直に測定した (図 15)。

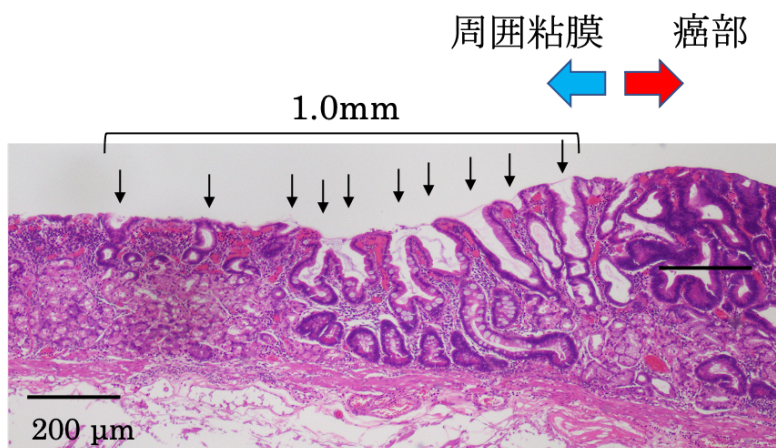


図 13 腺管密度の測定例（自験例）
表層に開口した腺管数（黒色矢印）をカウントした。

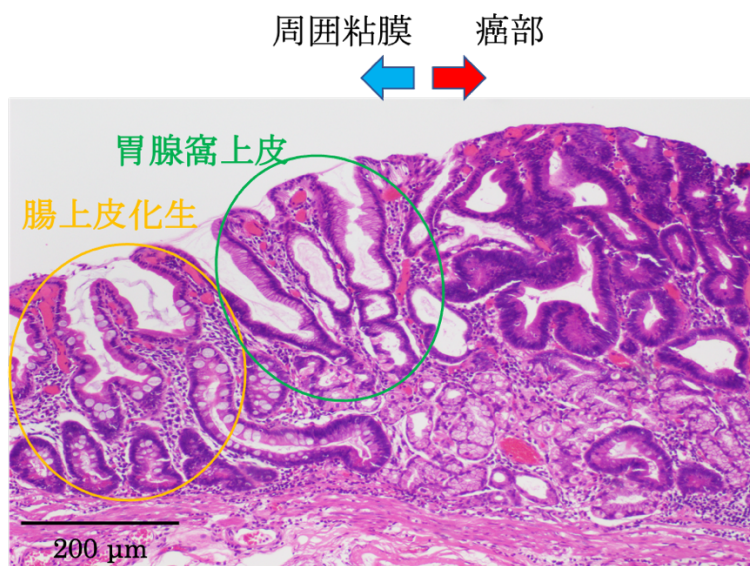


図 14 腸上皮化生の割合の測定例（自験例）
全腺管数に対する腸上皮化生を有する腺管数の割合を算出した。

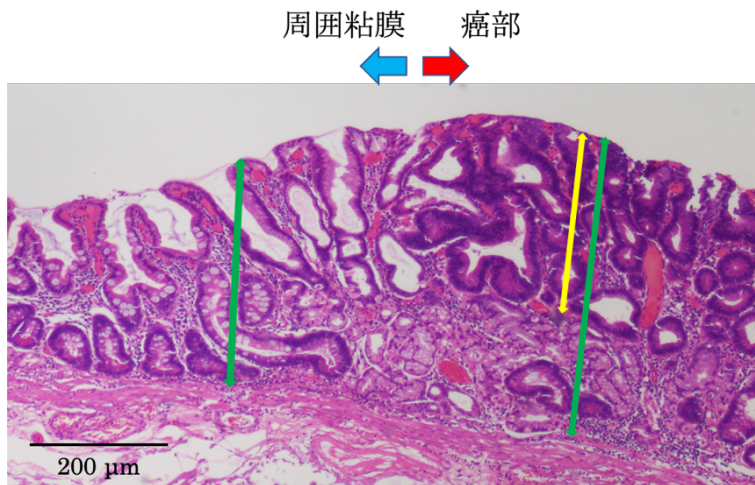


図 15 粘膜の厚さ、腫瘍の厚さの測定例（自験例）

粘膜の厚さ（緑矢印）、腫瘍の厚さ（黄色矢印）を粘膜筋板から垂直に測定した。

また、表層血管は表層から 200 μm 以内に存在する血管と定義し、総面積に対する血管の占有率を算出した（図 16）。



図 16 血管密度の測定例（自験例）

青色で囲んだ総面積に対して、黄色で示された表層から 200 μm 以内の血管領域の占有率を算出した。

200 μm とした理由は、LCI では 410 nm の青紫色の短波長光を照射しており、この波長が表面の微小血管コントラストを強調することが知られている。光波長スペクトラムと描出される血管深度の実験では粘膜表層から 200 μm 程度までの深さにある

血管が 400–420 nm の短波長光では描出されることが示されており (Yamaguchi et al., 2015)、本研究ではこの基準を使用した。

すべての病理組織学的評価は、病理専門医 1 名の指導のもとで実施された。

色と病理組織の解析方法

本研究では、WLI および LCI それぞれの色度 (a^* 値、 b^* 値) と病理組織学的所見 (血管密度、腺管密度、IM の割合、粘膜の厚さ、腫瘍の厚さ) の相関を Spearman の相関係数を用いて解析した (図 17)。なお、 L^* 値は明度を示す値であり、内視鏡の撮影距離による明るさの影響を受けやすいため、視認性に影響する可能性が高い、直接の色調を表す a^* 値および b^* 値の 2 つの指標を用いて解析を行った。

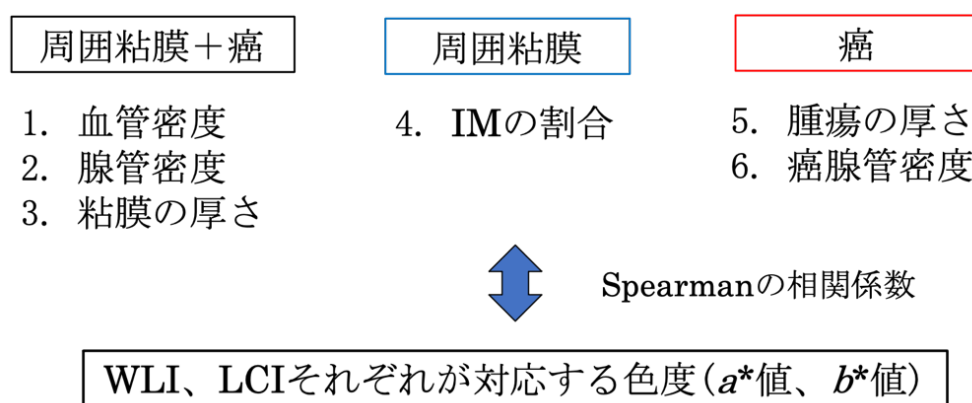


図 17 WLI および LCI における色度 (a^* 値、 b^* 値) と病理組織学的項目の相関解析
色度 (a^* 値、 b^* 値) と病理組織学的所見を Spearman の相関係数を用いて解析した。

検討 2 視認性評価とその影響因子の解析

視認性の評価方法

本研究では、内視鏡医 6 名（内視鏡経験 10 年以上かつ内視鏡指導医資格を持つ 3 名、内視鏡経験 5 年以上で LCI 使用経験が 300 例以上の医師 3 名）を対象に、視認性評価を実施した。提示された胃癌の WLI および LCI の静止画をもとに、各医師が癌の存在部位と非癌との境界を判断し、その結果を専用の読影シートに記録した（図 18）。

評価手順としては、WLI または LCI 内視鏡画像を無作為にモニターに 10 秒間表示し、その後 20 秒以内に読影シートに境界を記載する形式を採用した。癌の境界に対する認識は以下の基準で分類した。

- 境界を明確に認識できる場合は実線
- 概ね境界を認識できる場合は破線
- 境界が認識できない場合は線なし

読影者には病変を含んだ内視鏡画像のみが提示され、患者や病変の詳細は知らされなかった。また、読影に参加しない独立した評価者 1 名が評価対象領域（腫瘍最大長径切片に一致する部位：図 18 青矢印）の読影結果から、腫瘍境界の視認性を「視認良好群」か「視認不良群」かに分類した。

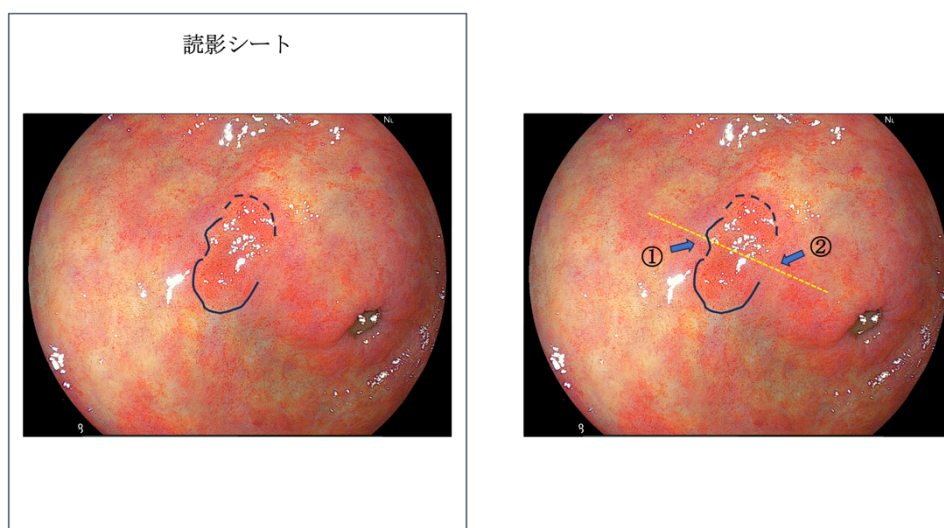


図 18 読影シートの記入例（自験例）

読影シート（左）に記載された腫瘍境界をもとに、評価対象領域（右、青矢印①および②）の視認性を評価した。この例では、境界①（実線）は視認良好、境界②（線なし）は視認不良である。

その後、LCI と WLI による視認性評価結果をもとに、検討 1 で得られた色調パラメータ (L^* 値、 a^* 値、 b^* 値)および ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^* 、 ΔE と病理組織学的特徴との関連性を解析した。

視認良好群および視認不良群の定義

本研究では、LCI および WLI による視認性の評価結果に基づき、視認性を「視認良好群」と「視認不良群」に分類した。視認良好群は、6 名全員が一致して実線または破線で病変境界を認識した部位と定義した。これに対し、視認不良群は 6 名全員が一致して実線または破線で境界を認識しなかった、あるいは一部の読影者が境界を認識できなかった部位と定義した。

統計解析方法

統計解析には JMP 17.0 (SAS Institute Inc., North Carolina, United States) を使用し、有意水準は 5% と設定した。量的な変数については、Mann-Whitney 検定を用いて解析を行い、質的データの解析には Pearson のカイ二乗検定または Fisher の正確検定を用いた。相関解析については、Spearman の順位相関係数を用いて解析を行った。

評価項目

本研究の主要評価項目は、視認良好群と視認不良群における癌と周囲粘膜の LCI 画像での色度 a^* 値および b^* 値の差 (Δa^* 、 Δb^*) とした。副次的な評価項目として、WLI および LCI 画像における色と病理組織学的所見の相関、視認良好群と視認不良群における L^* 値、 a^* 値、 b^* 値、 ΔL^* 、 ΔE 、ならびに組織像の差異と設定した。

症例設定数

目標症例数の設定は、予備検討に基づいて行った。視認良好部位と視認不良部位における LCI での Δa^* の差が 5.1、標準偏差が 7.2、 Δb^* の差が 3.0、標準偏差が 4.1 であったことから、各群において必要な症例数はそれぞれ 32 例と 30 例と算出された。これらの結果から、最終的な必要症例数は 32 例と設定した。

結 果

2017 年 1 月から 2024 年 9 月の期間に ESD が施行された早期胃癌患者のうち、WLI と LCI で同距離かつ同角度で撮影された 32 病変を対象とし、その両側の合計 64 箇所を解析対象とした。患者背景を表 5 に示した。平均年齢は 74 歳（範囲: 50–84 歳）であり、男性 27 例（84.4%）、女性 5 例（15.6%）であった。全例が *H. pylori* 陰性であり、そのうち、65.6%が除菌歴を有し、34.3%が自然消失例であった。

表 5 患者背景

項目	値 (N = 32)
年齢(歳)、中央値 (範囲)	74 (50–84)
性別	
男性、N (%)	27 (84.4%)
女性、N(%)	5 (15.6%)
<i>H. pylori</i> 陰性例、N (%)	32 (100%)
<i>H. pylori</i> 除菌治療例、N (%)	21 (65.6%)
<i>H. pylori</i> 自然消失例、N (%)	11 (34.3%)

次に、病変の詳細を表 6 に示した。病変の平均径は $10.2 \pm 4.3\text{mm}$ であり、肉眼型は 0-IIa (表面隆起型) が 14 例 (43.8%)、0-IIb (表面平坦型) が 1 例 (3.1%)、0-IIc (表面陥凹型) が 17 例 (53.1%) であった。病変部位は L 領域 (Lower part: 下部) が 16 例 (50.0%)、M 領域 (Middle part: 中部) が 12 例 (37.5%)、U 領域 (Upper part: 上部) が 4 例 (12.5%) であった。全症例が粘膜内癌 (M) であり、組織型は 31 例 (96.9%) が tub1 (高分化型管状腺癌)、1 例 (3.1%) が tub2 (中分化型管状腺癌) であった。

表 6 病変詳細

項目	値 (N = 32)
病変の局在	
L、N (%)	16 (50.0%)
M、N (%)	12 (37.5%)
U、N (%)	4 (12.5%)
病変径、mm (平均±標準偏差)	10.2 ± 4.3
肉眼型	
0-IIa、N (%)	14 (43.8%)
0-IIb、N (%)	1 (3.1%)
0-IIc、N (%)	17 (53.1%)
深達度 (粘膜内癌 [M])、N (%)	32 (100%)
組織型	
tub1、N (%)	31 (96.9%)
tub2、N (%)	1 (3.1%)

検討 1 色と病理組織学的所見の相関解析

WLI および LCI における色度および色差の測定結果

WLI および LCI それぞれの色度および色差の測定結果を表 7 に示す。LCI は WLI と比較して色差 ΔE を有意に上昇させた ($P < 0.001$)、この結果は検討 1 の結果と一致していた。しかし、 Δa^* および Δb^* には LCI と WLI で有意な差は認められなかった。

表 7 WLI および LCI における色度および色差の比較 (平均値[標準偏差])

	WLI	LCI	<i>P</i> 値
癌部 L^*	55.4 (8.4)	59.0 (9.5)	—
周囲 L^*	56.5 (10.8)	59.0 (11.4)	—
ΔL^*	-1.0 (6.7)	0.0 (7.2)	0.06
癌部 a^*	38.0 (7.4)	32.3 (10.8)	—
周囲 a^*	34.3 (7.3)	27.2 (10.0)	—
Δa^*	3.7 (4.7)	5.2 (10.1)	0.28
癌部 b^*	37.5 (5.9)	22.8 (8.4)	—
周囲 b^*	33.7 (6.5)	18.5 (9.0)	—
Δb^*	3.8 (4.6)	4.2 (7.2)	0.65
ΔE	9.4 (5.4)	13.9 (7.4)	< 0.001

WLI および LCI における癌部と周囲粘膜の色度分布解析

WLI および LCI それぞれで、癌部 (N = 64) と周囲粘膜 (N = 64) の色度 (a^* 値、 b^* 値) をプロットした散布図を示す (図 19)。LCI は、WLI に比べて色度のばらつきが大きくなっていることが確認された。

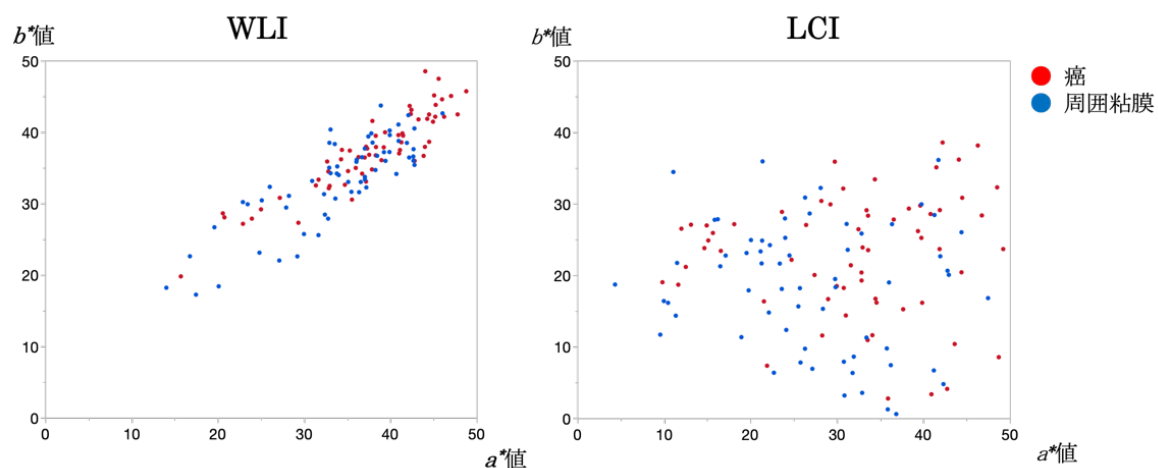


図 19 WLI および LCI における癌部と周囲粘膜の色度 (a^* 値および b^* 値) の散布図
LCI では、WLI に比べて癌部と周囲粘膜の色度のばらつきが大きいことが確認された。

色度と病理組織学的所見の相関解析結果

色度と病理組織学的所見の関連性を調べるために、Spearman の相関係数を用いて解析した。相関解析の対象項目は、血管密度、腺管密度、腸上皮化生 (IM) の割合、粘膜の厚さ、および腫瘍の厚さである。

1. 血管密度との相関

血管密度と色度 (a^* 値、 b^* 値) との相関解析結果を示す (図 20)、LCI では a^* 値と中程度の正の相関があり (ρ 0.40、 $P < 0.001$)、WLI では a^* 値 (ρ 0.29、 $P = 0.001$) および b^* 値 (ρ 0.20、 $P = 0.02$) と弱い正の相関が認められた (図 20)。

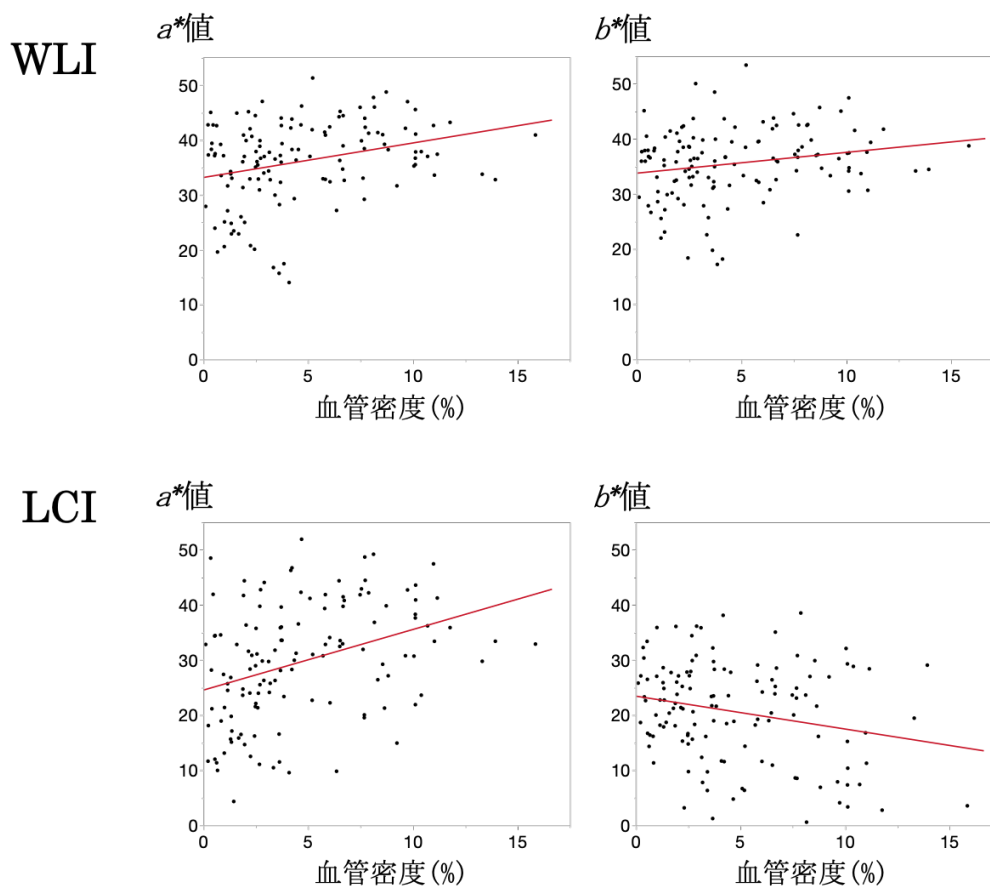


図 20 WLI および LCI における血管密度と色度 (a^* 値および b^* 値) の相関
LCI では a^* 値と中程度の正の相関を認め、WLI では a^* 値および b^* 値と弱い正の相関を認めた。

2. 腺管密度との相関

腺管密度については、WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関は認められなかった (図 21)。

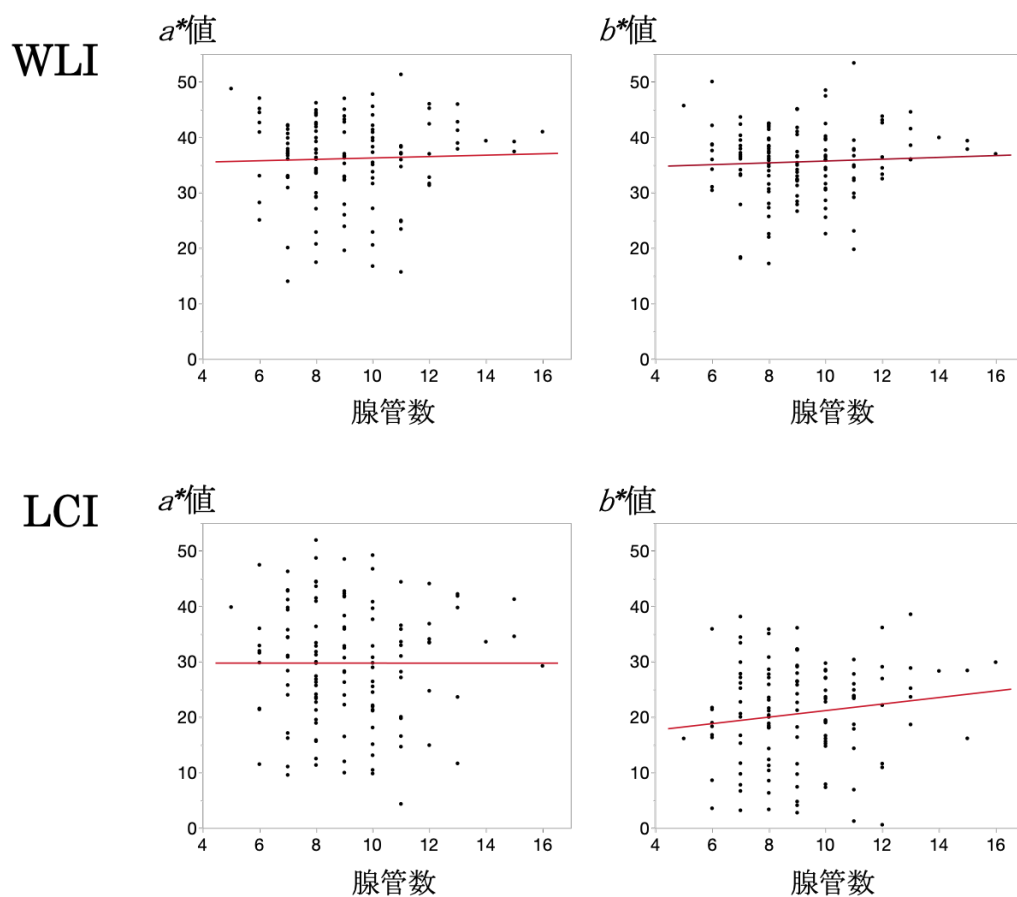


図 21 WLI および LCI における腺管密度と色度 (a^* 値および b^* 値)の相関
WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関は認められなかった。

3. 粘膜の厚さとの相関

表層から粘膜筋板までの厚さは、WLI および LCI とともに a^* 値と弱い負の相関が認められた (WLI: $\rho -0.22$, $P=0.01$ 、LCI: $\rho -0.22$, $P=0.01$) (図 22)。

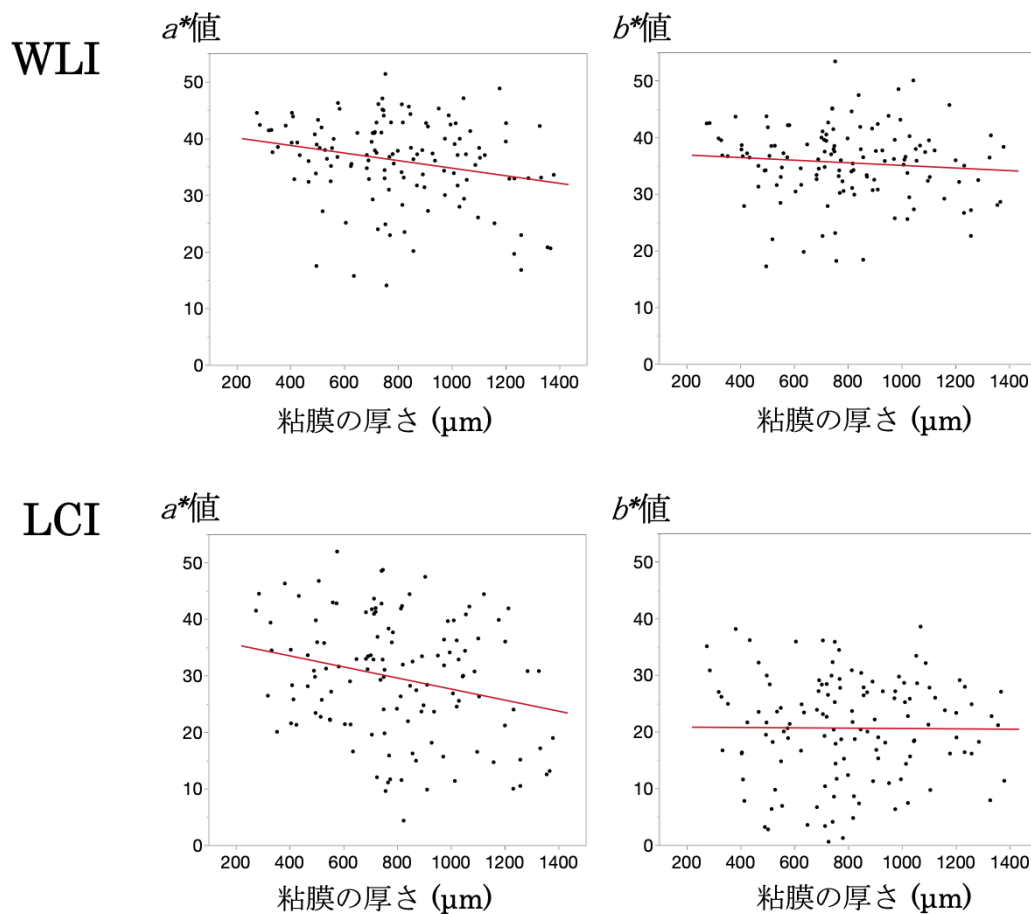


図 22 WLI および LCI における粘膜の厚さと色度 (a^* 値および b^* 値) の相関
WLI および LCI とともに a^* 値と弱い負の相関を認めた。

4. 腸上皮化生 (IM) の割合

周囲粘膜の IM の割合は LCI の b^* 値と中程度の負の相関を認めた ($\rho -0.49$, $P < 0.001$)。IM の割合が多いほど b^* 値が低下する傾向が確認された。一方、WLI においては有意な相関は認められなかった (図 23)。

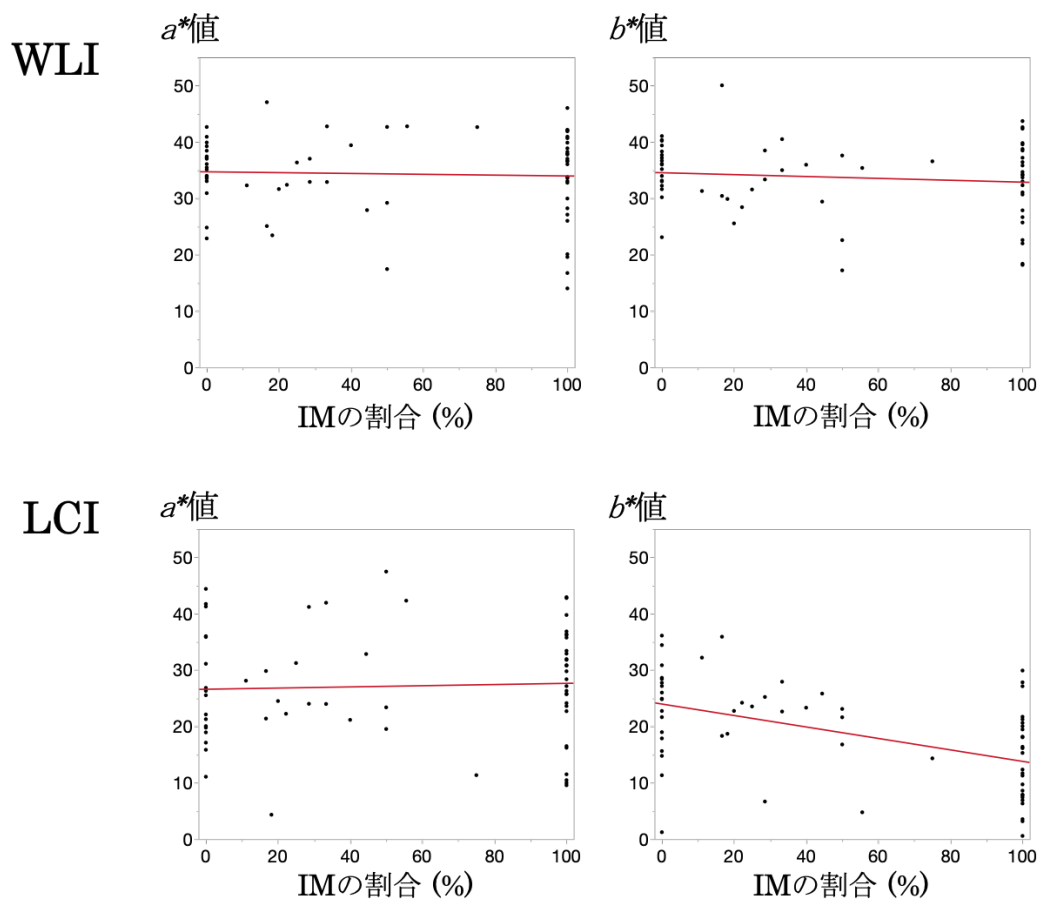


図 23 WLI および LCI における IM の割合と色度 (a^* 値および b^* 値) の相関
 LCI の b^* 値と中程度の負の相関を認め、IM の割合が多いほど b^* 値が低下する傾向が確認された。一方、WLI では有意な相関は認められなかった

5. 腫瘍の厚さ

腫瘍自体の厚さに関しては、WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関を認めなかった (図 24)。

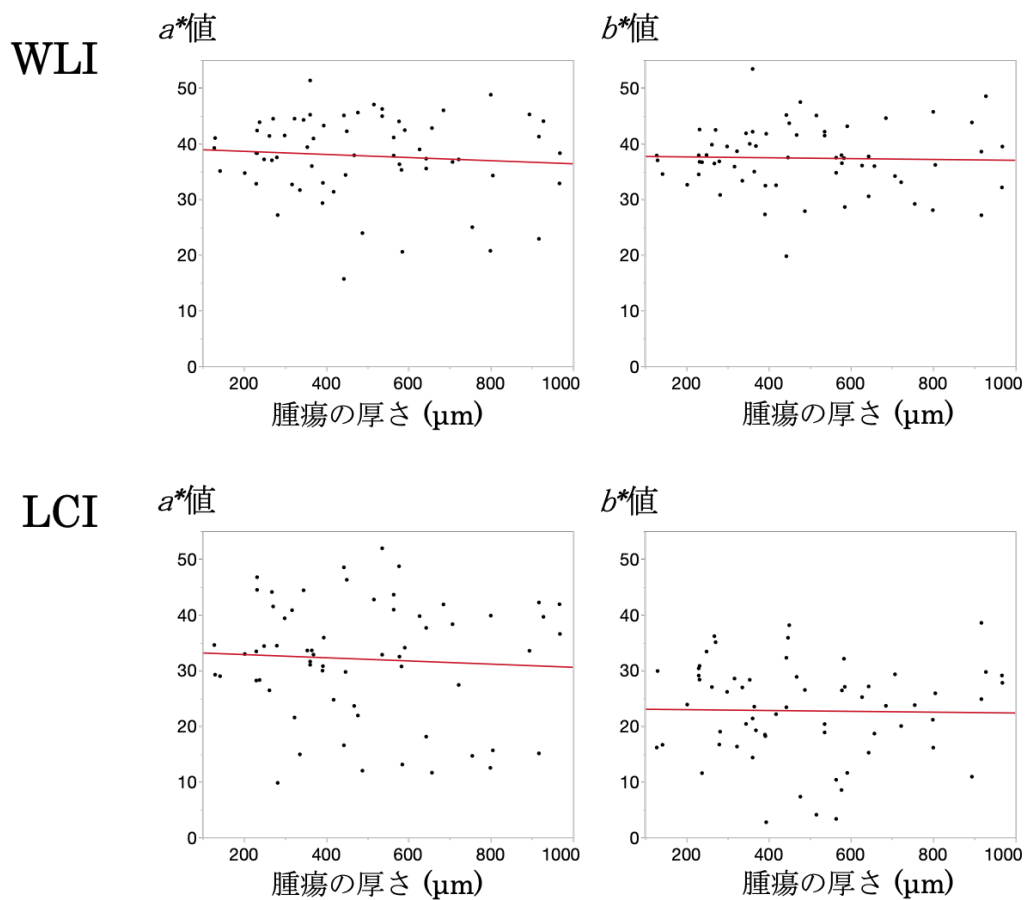


図 24 WLI および LCI における腫瘍の厚さと色度 (a^* 値および b^* 値)の相関
WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関は認められなかった。

6. 癌部の腺管密度

癌部の腺管密度に関しては、WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関を認めなかった (図 25)。

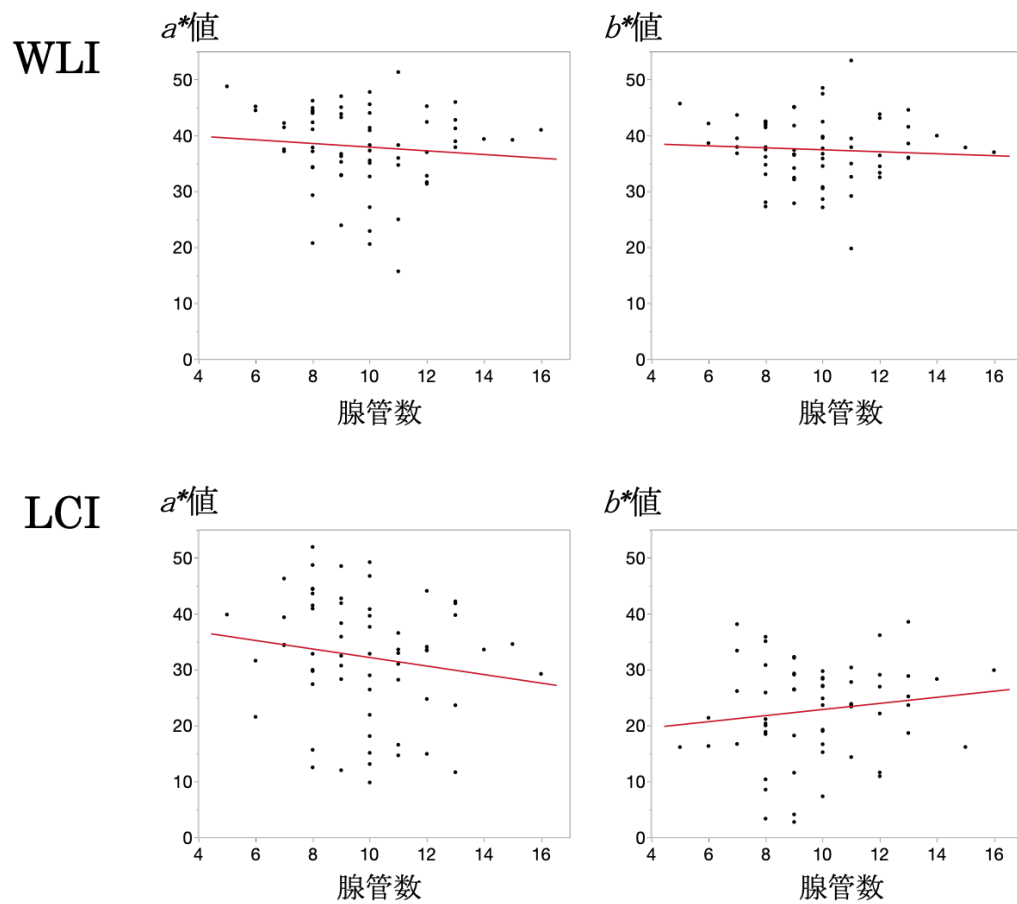


図 25 WLI および LCI における癌部の腺管密度と色度 (a^* 値および b^* 値)の相関
WLI および LCI のいずれの色度とも有意な相関は認められなかった。

検討1 小括

本解析により、胃癌およびその周囲粘膜において、血管密度と粘膜の厚さが色度に影響を与えることが示された。加えて、腸上皮化生 (IM) の割合は LCI の b^* 値に強く影響しており、背景粘膜に IM が多いほど b^* 値が低下することが確認された (表 8)。第 1 章で得られた LCI での胃癌と周囲粘膜の色のばらつきは、これらの組織学的所見の相違に起因することが示唆された。

表 8 WLI および LCI における色度と組織学的所見との相関

	WLI a^* 値	WLI b^* 値	LCI a^* 値	LCI b^* 値
1. 血管密度	○	○	◎	×
2. 腺管密度	×	×	×	×
3. 粘膜の厚さ	○	×	○	×
4. IM の割合	×	×	×	◎
5. 腫瘍の厚さ	×	×	×	×
6. 癌部の腺管密度	×	×	×	×

○: 有意な相関、◎: 有意な中等度以上の相関、×: 有意な相関なし

検討 2 視認性評価とその影響因子の解析

視認性評価と WLI および LCI の比較

解析対象となった 64 箇所における視認性の結果を表 9 に示す。WLI と LCI を比較した結果、視認良好群の割合は LCI の方が高く、WLI では視認良好群の割合が低かった。ただし、この差は統計学的に有意ではなかった ($P=0.08$)。全体として、LCI は WLI に比べて視認性がやや良好である傾向がみられた。

表 9 WLI および LCI における視認性評価の比較結果

	視認良好群	視認不良群	<i>P</i> 値
WLI (N = 64)	N = 26 (40.6%)	N = 38 (59.3%)	0.08
LCI (N = 64)	N = 36 (56.3%)	N = 28 (43.8%)	

WLI および LCI における視認性ごとの病変特徴の解析

視認性別に病変の特徴を比較した結果、LCI においては周囲の IM の割合が少ないほど視認性が良好であることが示された。視認良好群の IM 割合は 44.0%、視認不良群では 65.5%であり、有意な差が認められた ($P=0.03$)。また、IM の割合を 0%、0–50%、50%以上の 3 つのグループに分けた解析でも、視認良好群と不良群の間に有意差が確認された ($P=0.02$)。一方、WLI では IM の割合と視認性に有意な関連は見られなかった ($P=0.06$)。その他の癌の特徴に関しては、いずれの指標においても視認性に有意差は認められなかった (表 10)。

表 10 WLI および LCI における視認性別の病変特徴の比較

	WLI 視認良好群 (N=26)	WLI 視認不良群 (N=38)	<i>P</i> 値	LCI 視認良好群 (N=36)	LCI 視認不良群 (N=28)	<i>P</i> 値
病変径、mm、平均 (SD)	8.8 (3.7)	11.2 (4.3)	0.06	9.5 (3.7)	11.1 (4.7)	0.16
病変の局在、L/M/U、N	14/8/4	18/16/4	0.64	18/15/3	14/9/5	0.50
肉眼型 0-IIa/0-IIb/0-IIc、N	14/0/12	14/2/22	0.33	17/0/19	11/2/15	0.31
IM 割合、%、平均 (SD)	41.4 (45.4)	61 (42.2)	0.06	44.0 (45.7)	65.5 (40.0)	0.03
IM (0%、0%<IM<50%、50%<IM)、N	11/6/9	7/7/24	0.06	15/6/15	3/7/18	0.02
周囲粘膜血管量、%、平均 (SD)	3.2 (2.7)	4.8 (3.8)	0.06	3.6 (3.3)	4.8 (3.6)	0.06
癌粘膜血管量、%、平均 (SD)	6.1 (3.7)	4.7(3.2)	0.17	5.3 (3.7)	5.2 (3.2)	0.99
周囲粘膜の厚さ、 μ m、平均 (SD)	855.2 (254.5)	781.4 (262.9)	0.25	852.4 (263.5)	758.6 (250.3)	0.16
癌粘膜の厚さ、 μ m、平均 (SD)	833.1 (220.7)	792.5 (371.8)	0.31	796.6 (270.3)	825.0 (374.6)	0.59

WLI および LCI における色調パラメータと視認性の関連解析

LCI における色と視認性の解析では、視認良好群では周囲粘膜の a^* 値は低く、 b^* 値が高かった。また、癌部では b^* 値が高いほど視認性が良好であった。具体的には、LCI では周囲粘膜の a^* 値が低く (視認良好群: 24.8 ± 10.3 vs 視認不良群: 30.2 ± 8.8 , $P=0.03$)、 b^* 値が高い (視認良好群: 21.0 ± 8.0 vs 視認不良群: 15.4 ± 9.3 , $P=0.01$) 症例で視認性が良好であり、癌部の b^* 値も視認良好群の方が高かった (視認良好群: 25.2 ± 7.9 vs 視認不良群: 19.7 ± 8.2 , $P=0.008$)。また、LCI における Δa^* および Δb^* に関しては、いずれも視認性において有意差は認められなかった ($P>0.05$)。一方、WLI では色度や色差と視認性に有意な関係は認められなかった (表 11)。

表 11 WLI および LCI における視認性別の色調パラメータの比較

	WLI 視認良好群 (N=26)	WLI 視認不良群 (N=38)	P 値	LCI 視認良好群 (N=36)	LCI 視認不良群 (N=28)	P 値
色調パラメータ						
癌部						
L^*	55.5 (8.8)	55.4 (8.3)	0.70	61.1 (9.2)	56.4 (9.4)	0.05
a^*	36.9 (5.3)	38.7 (8.5)	0.07	31.8 (10.1)	33.0 (11.8)	0.57
b^*	37.1 (4.4)	37.7 (6.7)	0.57	25.2 (7.9)	19.7 (8.2)	0.008
周辺粘膜						
L^*	55.7 (11.6)	57.1 (10.3)	0.59	61.9 (11.4)	55.4 (10.5)	0.05
a^*	33.0 (7.3)	35.2 (7.3)	0.16	24.8 (10.3)	30.2 (8.8)	0.03
b^*	33.9 (6.6)	33.5 (6.5)	0.69	21.0 (8.0)	15.4 (9.3)	0.01
色度差						
ΔL^*	-0.2 (8.2)	-1.7 (5.4)	0.57	-0.9 (8.5)	1.1 (5.0)	0.10
Δa^*	4.0 (5.6)	3.5 (4.1)	0.98	7.0 (11.4)	2.9 (7.9)	0.10
Δb^*	3.2 (4.9)	4.3 (4.4)	0.23	4.1 (7.7)	4.3 (6.6)	0.67
ΔE	10.4 (6.1)	8.6 (4.7)	0.35	16.0 (8.2)	11.2 (5.4)	0.03

LCI における視認性別の色度 (a^* 値、 b^* 値) の分布を視覚的に示すため、視認良好群と視認不良群の各色度の散布図を作成した (図 26)。

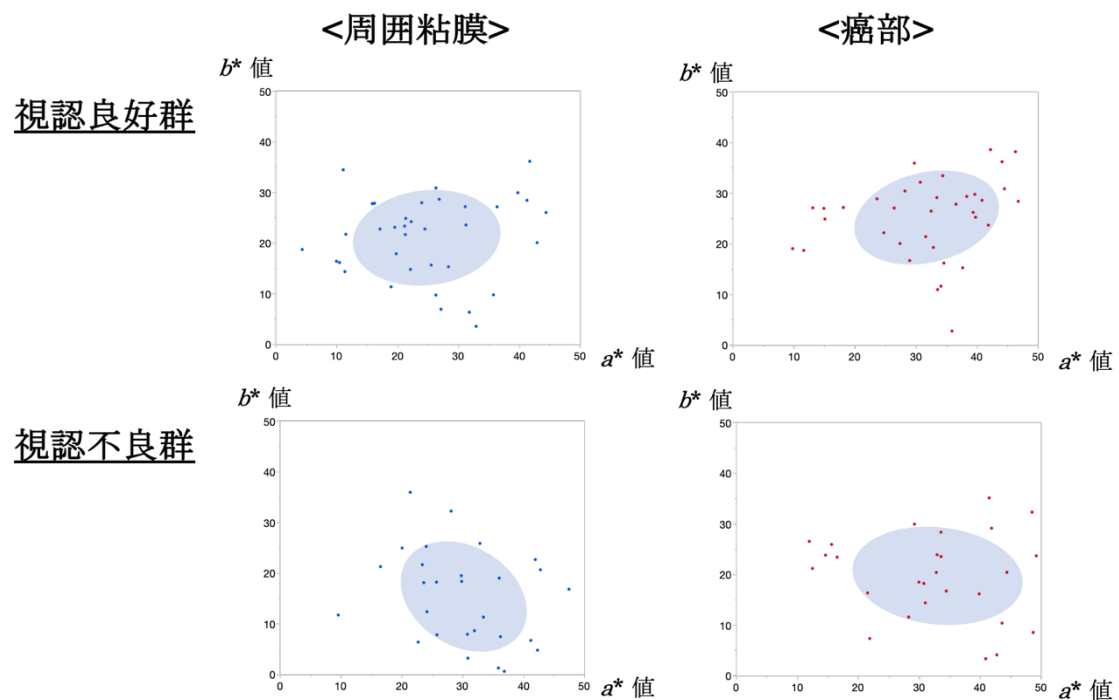
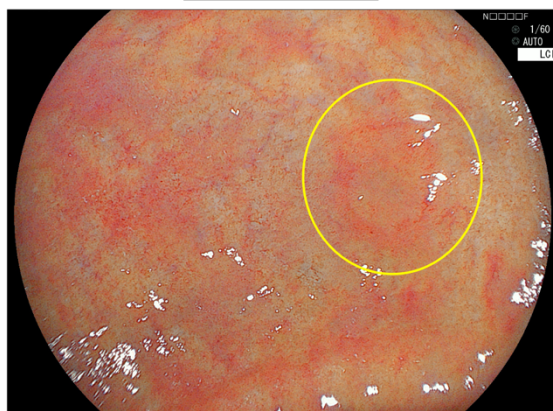


図 26 LCI における視認良好群と視認不良群の a^* 値、 b^* 値の散布図 (50% 楕円)
 視認良好群と視認不良群における周囲粘膜および癌部の a^* 値、 b^* 値の分布を示す。
 視認良好群では、周囲粘膜の a^* 値が低く b^* 値が高く、癌部の b^* 値が高い傾向がみられた。

さらに、これらの解析結果を視覚的に補足するため、LCI 視認性の代表的な症例画像を図 27 に示す。視認良好群では、周囲粘膜の赤みが少なく黄色みが強く、癌部も黄色みが強い特徴が確認された。一方、視認不良群では、周囲粘膜の赤みが目立ち、癌部との色調差が少ない傾向が認められた。

LCI視認良好例



LCI視認不良例

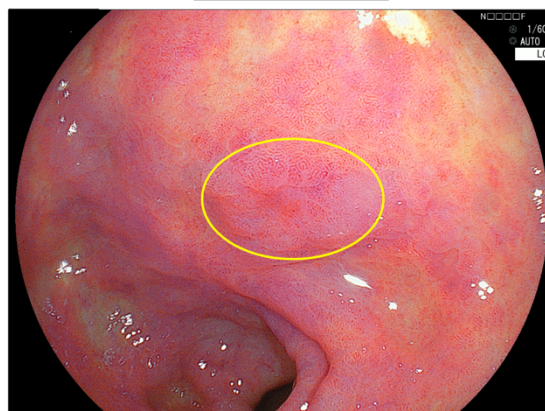


図 27 LCI 画像の視認良好群と視認不良群の代表的な症例（自験例）

視認良好例（左）では、周囲粘膜が黄色みを帯び、癌部も黄色みが強い傾向を示した。一方、視認不良例（右）では、周囲粘膜に赤みが目立ち、癌部との色調差が乏しい傾向がみられた。

検討2 小括

a^* 値は血管密度が高く粘膜が薄い場合に大きくなる傾向があり、WLI よりも LCI でそれらの相関は強かった。 b^* 値は周囲の IM の割合が多い場合に小さくなることが確認された。さらに視認性の解析では、LCI での視認良好群では、特に周囲粘膜の a^* 値が小さく b^* 値が大きいこと、また癌部の b^* 値が高く、色差 (ΔE) が大きいことが視認性向上に寄与していた。視認性と色度、組織学的特徴の関連を、検討1 で得られた結果も含めて図 28 に示す。

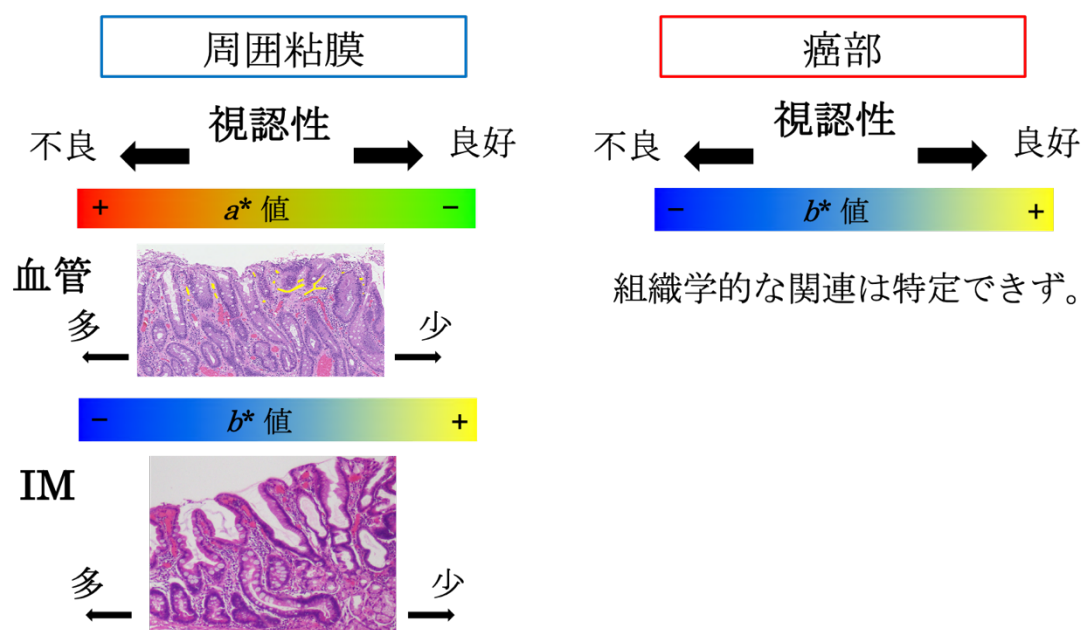


図 28 視認性、色度、および組織学的特徴の関連

視認良好例では、周囲粘膜の a^* 値が小さく（赤みが少ない）、 b^* 値が大きい（黄色みが強い）特徴が認められ、それぞれ血管密度や IM の量に関連していた。一方、癌部は b^* 値が高く、黄色みが強い傾向があったが、癌部の組織学的特徴との関連は明らかではなかった。

考 察

本研究では、LCI が胃癌の視認性向上に寄与する要因について、色度と病理組織学的所見の相関解析から検討した。その結果、LCI では a^* 値と b^* 値および色差 (ΔE) が癌の視認性に関連し、また組織学的な血管密度と粘膜の厚さは a^* 値に、周囲粘膜の腸上皮化生の程度が b^* 値に強く反映されていた。

a^* 値と病理組織学的所見の相関解析では、血管密度が高く、粘膜が薄いほど a^* 値が上昇する傾向があり、WLI よりも LCI で強い相関が認められた。LCI はヘモグロビンに吸収されやすい 410 nm の青紫色の短波長狭帯域光を強く照射しており、表層に血管が豊富な部位では短波長光は吸収される。加えて赤色の濃淡を強調する LCI の技術により a^* 値は WLI よりもより表層血管の密度と強く反映することとなる。

b^* 値については、周囲の IM が多い場合、LCI では顕著に b^* 値が低下した。Ono らは LCI では IM がラベンダー色に描出されることを報告し、LCI の短波長光が IM で反射散乱しやすいことに起因すると考察した (Ono et al., 2021)。Fukuda らも同様の見解を示しており (Fukuda et al., 2019)、WLI では b^* 値と IM の間に相関がみられなかったため、LCI で視覚化される組織所見であることが示唆される。NBI での IM の可視化について、Uedo らは IM における、刷子縁による短波長光の反射であると報告し light blue crest と命名している (Uedo et al., 2006)。LCI では light blue crest がラベンダー色に見えるため同様の現象を観察しているといえるが、刷子縁に起因するかは更なる検討が必要である。IM はその広がり胃癌リスクを反映しており、本研究では、IM の程度と LCI での b^* 値が相関し、IM が内視鏡で定量化できる可能性が示唆された。このことは、今後内視鏡的胃癌リスク層別化に応用できる可能性がある。

次に、視認性の解析結果では LCI の胃癌視認良好群では周囲粘膜の a^* 値が低く (赤みが少ない)、 b^* 値が高い (黄色みが強い) 症例であったが、これを反映する萎縮が軽度で IM が少ない胃粘膜において LCI での胃癌視認性が向上する可能性がある。一方、癌部では、LCI の b^* 値が高い (黄色みが強い) 症例で視認性が良好であった。これまで LCI で胃癌は orange-red や yellow など黄色調に描出されることが報告されていたが、その理由は明らかではなかった。Fukuda らは、LCI で視認性が良好な多くの早期胃癌病変が橙色や黄色を呈し、 b^* 値が高い症例が多いと報告している (Fukuda et al., 2019)。本研究では癌部の b^* 値が高い症例で視認性が向上した一方で、癌部の b^* 値と相関する組織所見は解明できなかった。病変が橙色や黄色に描出されるのは赤と緑以外の短波長光が表層の腫瘍血管に吸収されていることが推定され

る。本検討では表層血管の測定範囲を 200 μm としたが、より深部の血管まで測定すると b^* 値との相関が得られる可能性がある。

また、図 27 に示すように、LCI で視認良好とされた症例では、周囲粘膜の赤みが少なく黄色みが強く、かつ癌部も黄色みが強い特徴が認められた。一方、視認不良な症例では周囲粘膜は IM によるラベンダー色を呈していた。しかし、図 10 および図 19 で示したとおり、LCI でみた癌と周囲粘膜の色は非常に多様であり、色空間内での 2 点間の距離として表される色差 ΔE は両者の a^* 値と b^* 値にともに影響されるため、同じ色差でもそれぞれの組織所見は一樣ではない。LCI では ΔE が大きいほど視認性が良好であることが本研究では確認されたが、第 1 章の検討とは異なる結果であった。第 2 章では *H. pylori* 陰性例や小病変に統一するなど、症例条件が整えられていることが要因と考えられた。一方で、色空間における色差と実際にヒトの目の認識に相違があるという報告もあり、色差や色度からと客観的視認性を論じるには更なる検討が必要である。

本研究では LCI により視覚化される病理組織像や視認性に影響する色に関しては新知見が得られたものの、結果の解釈にはいくつかの制限がある。本検討は単施設少数例での検討であり、選択バイアスが懸念される。次に、病理組織学的評価および視認性評価は胃癌病変のごく一部での解析であり、病変全体を反映したものではない。IM には吸収上皮をもった完全な腸上皮からなる完全型腸上皮化生と胃の形質を残した不完全型腸上皮化生が存在するが、これらの IM サブタイプは検討されていない。

本研究の結果から、*H. pylori* 陰性胃癌の検出には WLI に比べ LCI を積極的に活用することは効果的であると思われるが、その効果は背景粘膜や胃癌の組織学的性状に影響されるため限定的である。昨今、内視鏡光源の進歩により使用する光波長スペクトラムの変更が容易となり、LCI では視認性が十分に得られない胃癌の検出に有用な新たな波長を照射できる時代となった。患者背景や腫瘍の特徴に応じた内視鏡検査の個別化、IEE の使用法について更なる検討が必要である。

加えて、近年、artificial intelligence (AI) を用いた内視鏡診断支援の研究が進んでおり、視認性の客観的評価や診断精度向上への応用が期待される。本研究で得られた病理組織学的特徴と色調パラメータを AI に学習させることで、診断支援モデルの構築が可能となると考えられる。

結 論

本研究で得られた新知見

- ・血管密度が高く粘膜が薄い部位では a^* 値が上昇する傾向があり、LCI が赤みを強調する特性と一致する結果であった。
- ・周囲粘膜に IM が多い場合、 b^* 値が低下し、LCI が IM の程度を定量的に可視化することが示された。
- ・LCI での ΔE 、 a^* 値および b^* 値は胃癌の視認性に強く影響しており、萎縮が軽度 (a^* 値が低い) で IM が少ない (b^* 値が高い) 胃粘膜では LCI が効率的に胃癌を検出できる可能性が示唆された。

本研究で得られた新知見の意義

本研究の結果から、LCI で視覚化される病理組織所見が明らかとなり、胃癌の視認性の向上に寄与する要因が具体的に示された。この結果は、LCI での上部消化管癌の早期発見において、どのような胃粘膜やどのような胃癌で特にその効果を発揮するのかを明確にし、LCI の臨床活用をさらに広げ効率的な内視鏡検査の提供に寄与しうる。

新知見から期待される今後の研究展開

今後は、LCI による視認性向上のメカニズムについて、さらなる病理学的および光学的な解析が求められる。特に、微細血管構造や粘膜構造が色調パラメータに与える影響や、腸上皮化生のサブタイプ (完全型、不完全型) が視認性にどのように関与するかを明らかにするため、免疫染色を含むより詳細な検討が必要である。また、背景粘膜や病変の組織学的多彩さにより、胃癌の早期発見は既存の IEE では不十分である可能性が示唆される。LCI で視認不良となる病変に有用な新たな IEE を開発し、内視鏡検査の個別化を提案する研究への展開を目指す。さらに、本研究で得られた病理組織学的特徴と色調パラメータを AI に学習させることで、胃癌の視認性の客観的評価や診断支援への応用が期待される。これにより、診断の精度向上と内視鏡検査の効率化を実現することを目指す。

謝 辞

本研究の実施の機会を与えていただいた、北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室教授・坂本直哉先生に深謝の意を表する。

本研究の立案から遂行にあたって終始ご指導を頂いた、北海道大学病院光学医療診療部教授・小野尚子先生に深謝の意を表する。

また、本研究の病理学的所見の評価についてご指導・ご助言をいただいた北海道大学病院病理診断科特任講師・大塚紀幸先生、および北海道大学病院病理部の先生方に深謝の意を表する。

本研究の遂行にあたりご指導・ご助言をいただいた、北海道大学大学院医学研究院内科学分野消化器内科学教室の先生方に深謝の意を表する。

最後に、本臨床研究にご協力くださった全ての患者様に深謝の意を表する。

利益相反

本研究において、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Beck M, Bringeland EA, Qvigstad G and Fossmark R (2021) Gastric cancers missed at upper endoscopy in central Norway 2007 to 2016 – a population-based study. *Cancers (Basel)* 13, 5628-5635.

Fockens K, de Groof J, van der Putten J, Khurelbaatar T, Fukuda H, Takezawa T, Miura Y, Osawa H, Yamamoto H and Bergman J (2022) Linked color imaging improves identification of early gastric cancer lesions by expert and non-expert endoscopists. *Surg Endosc* 36, 8316-8325.

Fukuda H, Miura Y, Osawa H, Takezawa T, Ino Y, Okada M, Khurelbaatar T, Lefor AK and Yamamoto H (2019) Linked color imaging can enhance recognition of early gastric cancer by high color contrast to surrounding gastric intestinal metaplasia. *J Gastroenterol* 54, 396–406.

Gao J, Zhang X, Meng Q, Jin H, Zhu Z, Wang Z, Qian W, Zhang L, Liu Y, Min M, et al (2021) Linked color imaging can improve detection rate of early gastric cancer in a high-risk population: a multi-center randomized controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 66, 1212-1219.

Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y and Endo T (2004) Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 9, 568-577.

Kato M, Ono S, Kawada K, Dohi O, Kitamura S, Koike T, Hori S, Kanzaki H, Murao T, Yagi N, et al (2024) Diagnostic performance of linked color imaging for gastric cancer by *Helicobacter pylori* infection status: A subanalysis of the large-scale, multicenter randomized controlled trial LCI-FIND. *Helicobacter* 29, e13080.

Kitagawa Y, Suzuki T, Nankinzan R, Ishigaki A, Furukawa K, Sugita O, Hara T and Yamaguchi T (2020) Comparison of endoscopic visibility and miss rate for early gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication with white-light imaging versus linked color imaging. *Dig Endosc* 32, 769–777.

Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, et al (2013) Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 48, 1332-1342.

Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M and Chayama K (2011) Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16, 415–41.

Matsuo T, Ito M, Tatsugami M, Boda T, Takata S, Tanaka S and Chayama K (2012) Gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a new form of gastric neoplasia. *Digestion* 85, 61-67.

Min M, Sun X, Bai J, Zhang Q, Yang X, Guo Q, Wang R, Wang B, Lv Z, Pan J, et al (2022) Diagnostic accuracy of linked colour imaging versus white light imaging for early gastric cancers: a prospective, multicentre, randomized controlled trial study. *Ann Med* 54, 3306-3314.

Miura Y, Osawa H and Sugano K (2024) Recent progress of image-enhanced endoscopy for upper gastrointestinal neoplasia and associated lesions. *Dig Dis* 42, 186-198.

Mokrzycki W and Tatol M (2011) Colour difference ΔE – a survey. *Mach Graph Vis* 20, 383–411.

Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, et al (2010) Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28, 1566-1572.

Oda I, Hoteya S and Fujishiro M (2019) Status of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy in patients with gastric cancer: Analysis based on the Japan Endoscopy Database. *Dig Endosc* 31, 103.

Ono S, Kato M, Suzuki M, Ishigaki S, Takahashi M, Haneda M, Mabe K and Shimizu Y (2012) Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* 86, 59–65.

Ono S, Kawada K, Dohi O, Kitamura S, Koike T, Hori S, Kanzaki H, Murao T, Yagi N, Sasaki F, et al (2021) Linked color imaging focused on neoplasm detection in the upper gastrointestinal tract: a randomized trial. *Ann Intern Med* 174, 18–24.

Ono S, Shimoda Y, Tanaka I, Kinowaki S, Inoue M, Ono M, Yamamoto K, Shimizu Y and Sakamoto N (2021) Optical effect of spraying l-menthol on gastric intestinal metaplasia visualized by linked color imaging. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 33, 358–363.

Tajiri H and Niwa H (2008) Proposal for a consensus terminology in endoscopy: how should different endoscopic imaging techniques be grouped and defined? *Endoscopy* 40, 775–778.

Tsuda M, Asaka M, Kato M, Matsushima R, Fujimori K, Akino K, Kikuchi S, Lin Y and Sakamoto N (2017) Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 22, e12415.

Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, Imanaka K, Takeuchi Y, Higashino K, Ishiguro S, et al (2006) A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 38, 819–824.

Umegaki E, Misawa H, Handa O, Matsumoto H and Shiotani A (2023) Linked color imaging for stomach. *Diagnostics (Basel)* 13, 467.

Yamaguchi H, Saito T, Shiraishi Y, Arai F, Morimoto Y and Yuasa A (2015) Quantitative study on appearance of microvessels in spectral endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 20, 036005.

Yasuda T, Yagi N, Omatsu T, Hayashi S, Nakahata Y, Yasuda Y, Obora A, Kojima T, Naito Y and Itoh Y (2021) Benefits of linked color imaging for recognition of early differentiated-type gastric cancer: in comparison with indigo carmine contrast method and blue laser imaging. *Surg Endosc* 35, 2750–2758.

Yoshifuku Y, Sanomura Y, Oka S, Kurihara M, Mizumoto T, Miwata T, Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S and Chayama K (2017) Evaluation of the visibility of early gastric cancer using linked color imaging and blue laser imaging. *BMC Gastroenterol* 17, 150-157.

国立がん研究センター がん情報サービス. (2024) 「がんの統計 2024」
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_fig_J.pdf

笹子 三津留, 木下 平, 丸山 圭一 (1983). 早期胃癌の予後. *胃と腸* 28, 139-146

富士フイルム社ホームページ.
<https://www.fujifilm.com/jp/ja/healthcare/endoscopy/endoscopy-processors/lci>