

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域消化器内科学教育研究分野 氏名 澤田 洋平
(論文題目) 自家蛍光内視鏡による大腸腫瘍性病変の蛍光強度の定量分析とニューラルネットワークによる自動診断システム	
(内容の要旨) <p> <b>【緒言】</b> 自家蛍光内視鏡 (Autofluorescence imaging; AFI) は、帯域 395~475nm の励起光を照射し、消化管粘膜下層組織 (主にコラーゲン) に由来する蛍光強度を可視化する。正常粘膜では、粘膜下層に届く励起光の減弱が小さいので観測される蛍光強度が強い。厚い粘膜病変があると、粘膜下層に届く励起光が減弱するので観測される蛍光強度は弱い。大腸は胃と異なり、粘膜が薄く光学的透過性が均一なので、AFI 観察により病変の検出率が上がることが期待される。研究の目的は、①AFI 観察下における大腸病変と正常背景粘膜との自家蛍光強度を定量し、局所における粘膜下層までの距離を反映する任意量 (Interval to submucosa 以下 iTS) を求める。②病変組織の iTS を比較する。③iTS の基本統計量、局在部位、肉眼型から組織型を推論する Neural network system を試作し精度評価を行う。           </p> <p> <b>【方法】</b> 対象病変：2016 年 3 月から 2017 年 9 月までに弘前大学医学部附属病院で大腸内視鏡検査を受け、AFI で病変を観察し Endoscopic mucosal resection (EMR) を施行した 126 病変。撮像機器：画像処理ユニット Olympus CLV-290SL, 内視鏡は Olympus CF-FH260AZI。局在は盲腸 9 病変、上行結腸 28 病変、横行結腸 36 病変、下行結腸 14 病変、S 状結腸 25 病変、直腸 14 病変。肉眼型は II a 89 病変、I s 27 病変、I p 10 病変。平均病変径は 4.57(1-15)mm。組織型は低異型度腺腫 (LGA) 71 病変、高異型度腺腫 (HGA) 20 病変、粘膜内癌 (Mca) 25 病変、鋸歯状腺腫ポリープ (SSA/P) 10 病変。           </p> <p> <b>【画像解析】</b> <math>I_{g0}</math> を緑 (波長帯域 540nm から 560nm) 入射光の強度、<math>I_g</math> をその拡散反射光とすると、<math>I_g = I_{g0} \times e^{-\mu_t(550) \times d} \times e^{-\mu_t(550) \times d}</math> で与えられる。ここで <math>\mu_t(550)</math> は波長 550nm の組織減衰係数、<math>d</math> は粘膜表面から粘膜下層までの距離である。一方、<math>I_{b0}</math> を励起光 (波長帯域 390nm から 470nm) の強度、<math>I_f</math> を戻ってくる蛍光強度とすると、蛍光の波長帯域と緑の照射光帯域とはほぼ一致するので、<math>I_f = I_{b0} \times e^{-\mu_t(430) \times d} \times e^{-\mu_t(550) \times d}</math> で与えられる。ここで <math>\mu_t(430)</math> は波長 430nm の組織減衰係数である。内視鏡写真撮影時の Lens-object distance を <math>r</math> とすると、<math>\gamma</math> 補正を除去した画像の任意点 (x, y) の赤チャネル (緑の拡散反射) と緑チャネル (蛍光) の強度は <math>R(x, y) = I_g / r^2</math>、<math>G(x, y) = I_f / r^2</math> で与えられるので、<math>I_{g0} \div I_{b0}</math> と仮定すると、1)2) より <math>R(x, y) / G(x, y) = I_g / I_f = \exp[(\mu_t(430) - \mu_t(550)) \times d]</math> となり、<math>iTS \propto d = \log[R(x, y) / G(x, y)]</math> となるが、計算の便宜上 <math>iTS = (\log(R/G) + 1) \times 150</math> (a.u.) とした。また、内視鏡画像の反射強度には、生来 <math>\gamma</math> 補正と呼ばれる非線形変換が加えられている。そのため、同一色の被写体であってもその明るさによって色調が変化する。ELITE シリーズでは <math>\gamma</math> 補正除去前は <math>G</math> が減衰、<math>RB</math> がやや上昇していたため、ほぼ同等になるように <math>\gamma</math> 補正を外した。病変と病変近傍の正常部位に関心領域を設定し、iTS の基本統計量 (平均値、標準偏差値、最小値、最大値) を求めた。また、画像の特徴から病理組織を推論する Neural network system を試作した。方法は、組織型をラベルとし、病変部と正常部位の iTS の基本統計量 (平均値、標準偏差値、最小値、最大値)、局在部位、肉眼           </p>	

型を属性変数に設定した。ネットワークは入力次元 10、隠れ層 4 層) から構成され、soft max layer を経て 4 病変のラベルが出力される。126×11 のラベル付きデータセットを病変の相対頻度が等しい A 群 63×11 と B 群 63×11 に分割し、A 群を教師データ、B 群を検証データとして学習を実施した後、A 群と B 群を入れ替えて再び実施した。交差検証データの最終正答率の平均値により、推論システムの精度評価を行った。【結果】SSA/P(161.1±27.2)と比較して Mca(193.9±24.8、p=0.016)は有意に高い iTS を有することが分かったが、LGA(182.1±30.4、p=0.145)、HGA(185.7±28.9、p=0.131)とは有意差をみとめなかった。LGA、HGA、Mca の 3 群間にも有意差が認められなかった。一方、周辺正常粘膜の iTS は病変によらず一定で互いに有意差を認めなかった(LGA 117.2±27.9、HGA 115.2±26.9、Mca 119.2±22.7、SSA/P 112.2±19.6)。さらに、病変は周囲正常粘膜よりも優位に高い(LGA  $p=1.7\times 10^{-26}$ 、HGA  $p=1.2\times 10^{-9}$ 、Mca  $p=6.8\times 10^{-15}$ 、SSA/P  $p=2.0\times 10^{-4}$ )iTS を有することが分かった。【まとめ】今回 AFI における大腸 126 病変の蛍光強度を定量し、粘膜下層までの距離を反映する任意量 iTS を求めた。病変は周辺正常粘膜よりも有意に高い iTS を有することが分かった。組織型に対する iTS は、Mca では SSA/P と比較して有意に高値を示す一方で、そのほかの群間には有意差が認められなかった。iTS の基本統計量、局在部位、肉眼型から組織型を推論する Neural network system を試作し交差検証にて精度評価を行ったところ、推論システムの精度は 80.2%であった。今後、症例数追加による推論システムの汎化が必要であるが、属性変数の入力により組織型の診断が行える可能性が示唆された。