

学位授与番号：甲 1 0 3 3 号

氏 名：小林 雅邦

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 1 月 25 日

学位論文名：

**Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings**

学位論文名（翻訳）：

（胃表層性病変の共焦点内視鏡画像の読影に関する国際多施設共同研究）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 鈴木直樹 教授 矢永勝彦

# 論 文 要 旨

論文提出者名	小林 雅邦	指導教授名	炭山 和毅
主論文題名			
Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings (胃表層性病変の共焦点内視鏡画像の読影に関する国際多施設共同研究) Masakuni Kobayashi, Helmut Neumann, Shoryoku Hino, Michael Vieth, Seiichiro Abe, Yousuke Nakai, Kiyokazu Nakajima, Ralf Kiesslich, Shinichi Hirooka, Kazuki Sumiyama. Endoscopy. 2016 Feb 10			
<p>【背景・目的】共焦点内視鏡(以下、CLE)は共焦点顕微鏡技術を内視鏡分野に応用した技術で、内視鏡検査時に、病理組織画像とほぼ同等の解像度で、生体内における組織学的分析を行うために開発された技術である。本研究では、プローブ型 CLE(pCLE)を用い、胃表在性病変の pCLE 画像の腫瘍・非腫瘍鑑別の正診率に対する、読影者の専門性や、胃病変の有病率が異なる所属施設の地域性、内視鏡検査の経験等、臨床社会的背景による影響について、国内4施設、ドイツ3施設の内視鏡ハイボリュームセンターが参加した多施設国際共同研究により検討した。</p> <p>【対象・方法】本研究では、2013年2月から2014年1月に東京慈恵会医科大学附属病院において、胃表在性病変の精査目的に pCLE を施行した 30 症例、45 病変を対象とした。そのうち、30 病変の画像を読影用に選別し、病変ごとに WLE および pCLE を 1 組とした 30 秒間のビデオクリップを作成した。読影者は、共同研究施設に所属する有志の医師とした。読影者各自が、CLE 画像の読影方法に関するセルフトレーニングをした後、本研究用に開設した専用ウェブサイトにアクセスし、まず、読影者の臨床社会的背景 (CLE 経験の有無、所属施設の国籍、専門性、病理組織診断トレーニング経験の有無) に関する質問に回答した。次いで、病変ごとにランダム化された 30 組の読影用ビデオクリップを WLE、pCLE 画像の順に読影し、腫瘍・非腫瘍の鑑別を行った。病理組織診断を診断の gold standard とした。</p> <p>【結果】読影者の総数は 39 名であった (消化器病医 33 名、病理医 6 名、日本の施設所属 32 名、ドイツの施設所属 7 名)。全読影者の WLE および WLE+pCLE 診断の正診率は各々 65.64%、73.93% であり、WLE+pCLE 診断の正診率が有意に高かった (<math>p = .0002</math>)。また、消化器病医は病理医に比べ、日本の施設に所属する読影者はドイツの施設に所属する読影者に比べ、WLE 診断、WLE+pCLE 診断ともに正診率が高かった。しかし、CLE 経験、病理組織診断トレーニング経験に関しては、WLE 診断、WLE+pCLE 診断ともに有意な影響は認められなかった。</p> <p>【結語】胃表在性病変の腫瘍・非腫瘍鑑別診断において、pCLE 診断の WLE 診断に対する上乗せ効果が認められた。また、pCLE 診断による胃表在性病変の正診率には、読影者の臨床社会的背景による影響が認められた。</p>			

## 学位審査の結果の要旨

小林雅邦氏の博士論文は主論文1編からなる。主論文は2016年に、Endoscopy誌に掲載され、テーマは、Influence of reviewers' clinical backgrounds on interpretation of confocal laser endomicroscopy findings (和文表題：共焦点内視鏡読影における読影者の臨床的背景の影響)であり、当時のimpact factorは、5.634点である。指導教官は、内視鏡科炭山和毅教授である。

小林氏の履歴、詳細な論文内容については、別紙資料を参照。

小林氏の博士論文審査は、平成29年1月5日に、審査委員長：病理学講座池上雅博、審査委員：高次元医用画像工学研究所鈴木直樹教授、外科学講座矢永勝彦教授の担当のもと、公開口頭試問の形式で行った。

審査では、小林氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われ、試問の内容は以下に示す21項目であった。

(鈴木)

- ・白色光画像(WLE)で、画像を均一にするためにどのような作業が必要なのか。
- ・白色光画像(WLE)の場合、病変までの距離をどのように設定したのか。全ての症例で、一定の距離で撮影したのか。
- ・2人の検査者で検査をおこなったとのことであるが、2人の検査法の違い、撮影法の違いなどにより病変の見え方に相違があると思うが、それについてはどの様に定量化し、標準化したのか。
- ・同じ病変であっても病変が体動、胃の蠕動、呼吸、心拍などにより動きがあり、どの方向にどの程度動いたかで画像が異なり、診断にばらつきが出てくると思うが、どの様に対処するのか。

(矢永)

- ・本研究の読影前に20分間のセルフトレーニングを行ったとあるが、トレーニングセットの画像内容と本研究の画像との相関性はあるのか。
- ・癌のpCLE(プローブ型共焦点内視鏡)画像パターンは多数あると思うが、トレーニングセットの画像はその多数パターンが網羅されているのか。
- ・初期に選出した45症例を30例に絞った理由は何か。
- ・内視鏡の経験年数の違いによる評価の違いはなかったのか。
- ・「バイアスを無くすために、本研究の実施希望者全員を検者にした」とあるが、一定の経験を有するものと、経験が少ないものとが混在している可能性があり、同一レベルの研者に統一するほうが、よりレベルの高い研究になったのではないか。
- ・呼吸、心拍などによる影響はあるのか。

- ・ pCLE は、焦点深度が 55~65  $\mu\text{m}$  とのことであるが、深さを変えて検索できるのか。  
(池上)
- ・ 図 1 において、フルオレセインが蛍光を発しているが、光っている場所は組織上何か。
- ・ 図 1 において、黒い孔は組織上、何に当たるのか。
- ・ B 癌と、F 正常粘膜では、黒い孔が陰窩とすると、癌は非常に大きい腺管を形成していると思われるが、通常型の中分化型腺癌か。どうして対応する組織像をつけなかったのか。
- ・ 文中に「腫瘍性病変の異型度の評価に有用であった」とあるが、腫瘍性病変の異型度の違いにより、間質の状態が違うということか。
- ・ フルオレセインは、核染色できないとのことであるが、蛍光物質はフルオレセイン以外には使えないのか。核染色ができると正診率が上がると思うが、何故そのようなしなかったか。核染色はどのように行うのか。
- ・ 病理組織の検討で、日本とドイツの病理医で診断が異なり、合議が必要であった症例はあったか。それはどのような症例か。
- ・ 共焦点内視鏡を使って、腫瘍・非腫瘍の鑑別が行えるとのことであるが、腫瘍の分化度の評価はどの程度可能か。
- ・ CLE の臨床導入は、欧米の施設を中心におこなわれ、バレット食道や潰瘍性大腸炎を主な対象としているとのことであるが、どのように検索が行われているのか。連続性にスキャンしていくとすると大変な手間がかかると思うが。
- ・ 今回 CLE の経験が、WLE+pCLE の画像診断の正診率を低下させる要因となっているが、多くの診断者の誤診が集中した画像はあるのか。あればどのような病変なのか。
- ・ pCLE(プローブ型共焦点内視鏡)の実臨床における課題として、蛍光物質の問題、呼吸性変動による影響などがあげられているが、今後 pCLE はどのように実臨床に応用するのがよいと考えるか。

以上の質問に対して、小林氏は文献引用、自らの実験結果あるいは推論を加え適切に解答した。

本研究は、最新の機器である共焦点内視鏡を用い、従来の生検診断に代わる新しい診断技術の開発とその使用法に挑戦した研究であり、鈴木、矢永両教授と慎重に討議した結果、博士論文として価値あるものと判定した。