

新たな IBD 診断の開発

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成 炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

研究分担者 中野 雅 北里大学北里研究所病院 消化器内科 部長

研究要旨

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成
本研究は多施設共同により、潰瘍性大腸炎患者に対し大腸内視鏡と大腸カプセル内視鏡を同日に行って活動性炎症所見を比較し、大腸カプセル内視鏡画像アトラスを作成し公表した。さらに集積した画像を元に大腸カプセル内視鏡に特化した炎症度評価スコアを作成（論文発表）し、公表した。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

炎症性腸疾患患者の消化管内視鏡画像を集積し、その内視鏡画像の特徴を AI（Artificial intelligence）に学習させることにより通常内視鏡診断におけるコンピューター診断支援システム（Computer-aided diagnosis；CAD system）を完成させ、炎症性腸疾患における内視鏡検査中のリアルタイム内視鏡診断を実現することを目的とする。

共同研究者

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成
細江直樹、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、水野慎大、長沼誠、金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、渡辺守（東京医科歯科大学消化器内科）、小林拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）、吉田篤史、遠藤豊、上野文昭（大船中央病院消化器肝臓病センター）、大森鉄平（東京女子医科大学消化器内科）、林田真理、久松理一（杏林大学第三内科）、竹内健、松岡克善、鈴木康夫（東邦大学佐倉病院消化器内科）

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

高林馨、牟田口真、細江直樹、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、長沼誠、金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、小林拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性

腸疾患先進治療センター）、松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院）、田中聖人、河村卓二（日本赤十字社京都第二赤十字病院）、佐藤真一（国立情報学研究所）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成

潰瘍性大腸炎（UC）は、大腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の炎症性腸疾患である。UC の診断は大腸内視鏡（CS）を行い、連続性に拡がる大腸の炎症の程度、病変の罹患範囲を確認することが主体となる。UC の診療において CS は必須の検査であるが、症状の増悪や疼痛、穿孔のリスクを念頭に置き安全性を考慮して施行の可否を慎重に判断する。カプセル内視鏡（CE）は非侵襲的に腸粘膜の観察が可能であり、本邦では第 2 世代の大腸 CE である PillCam COLON2 カプセル（CCE-2）が 2013 年 7 月より国内で使

用可能となっている。CCE-2の有用性は、主に大腸腫瘍性病変の拾い上げ診断に対して示されており、UCに対する炎症の評価に関しては国内外での少数の報告に限られる。そこで本研究は多施設共同によりUC患者に対してCSとCCE-2を同日に行い、炎症所見を比較検討することで大腸カプセル内視鏡画像アトラスを作成し広く公表することを目的とする。さらに集積した画像を元に大腸カプセル内視鏡に特化した炎症度評価スコアを作成することを目指す。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

炎症性腸疾患（IBD）の特徴的な内視鏡的所見は明らかとなっている一方、内視鏡診断・評価に関しては内視鏡施行医に委ねられている部分も多いのが現状である。また重症度評価に関しても様々なスコアが存在するが正確にvalidationされたものはない。そこで診断確定済みのIBD症例の内視鏡画像を全国から集積し、その内視鏡画像の特徴をAIに学習させることにより通常内視鏡診断におけるコンピューター診断支援システムの構築を行う。これにより統一した内視鏡診断アルゴリズムの確立をめざし、最終的にはIBDにおける内視鏡検査中のリアルタイム内視鏡診断および重症度評価を実現することを目的とする。

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成
本研究は、慶應義塾大学医学部内視鏡センター・消化器内科を中心とした、上記施設との多施設共同研究である。UC患者を対象にCCE-2およびCSを同日に実施し、CSならびにCCE-2両内視鏡画像を集積する。検査当日はCCE-2を先行して実施し、同日に施行するCSでは可能な限り全大腸を観察する。40例のCCE-2画像およびCS画像からアトラス作成に必要な画像所見を決定しアトラスを作成する。さらに集積した画像を元に炎症度評価スコアを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、各施設での倫理委員会の承認を必要とする。個人情報保護の観点からも、集積された内視鏡画像を中心とする臨床情報は慎重に取り扱う。匿名化情報の管理は施設ごとに行い、慶應義塾大学医学部内視鏡センターへのデータの受け渡しも十分な配慮の元に行う。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

事前に各施設での倫理委員会の承認を得た後、各施設の内視鏡画像を集積する。同時に、臨床データ（臨床経過・症状・治療内容・血液検査結果・病理結果など）も集積する。一定量の内視鏡画像をAIに学習させた上で診断精度の向上に結びつく学習方法を検討し、これを繰り返すことでAI診断能の向上を目指す。構築したAI内視鏡検査画像診断システムに、新規の下部消化管内視鏡検査画像を読影させIBDの内視鏡診断に関する感度・特異度・正診率などを評価する。IBDの内視鏡検査画像のうち一定量の症例をランダムに選びAIの学習セットとする。この学習セットをもとに残りの症例を評価し、IBD診断の感度・特異度・正診率などを算出しリアルタイム内視鏡診断能の構築を行っていく。

（倫理面への配慮）

本研究は各施設での倫理委員会の承認の後に研究を行う。個人情報の保護にも十分に配慮し、各施設間のデータのやり取りには匿名化情報を用いる。

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成
平成28年度に、第一段階40例の画像収集が終了、CCE-2ビデオから判定した重症度スコアの項目の重みづけ、採用項目の統計学的な解析が終了しスコアが完成した。カプセル内視鏡アトラスについては、「大腸カプセル内視鏡を用いた潰瘍性大腸炎内視鏡画像アトラス」が完成し、平成30年3月に発刊した。平成30年度には、大

腸カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎重症度評価スコアを論文化し公表した。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

令和元年度は当院を含めた各協力施設の倫理委員会への申請・承認を進めた。関連性のない一対の腸管の炎症・非炎症粘膜の画像の重症度比較を行い、これをAIに深層学習させることでこれまでにない連続変数としての診断・重症度分類システムの構築を開始した。また部位認証システムの構築も行い、これに関してもAIに深層学習を開始した。

D. 考察

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成

平成29年度にはアトラスが完成し発刊、平成30年度は、大腸カプセル内視鏡スコアを英文誌に公表した。今後はこのスコアの再現性、病勢評価の正確性をみるためのValidation studyを検討する。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

次年度は深層学習の結果を評価し、内視鏡診断能、部位認証能の向上を目指す。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡のアトラスならびに炎症度評価スコアの作成
平成29年度に「大腸カプセル内視鏡を用いた潰瘍性大腸炎内視鏡画像アトラス」が完成した（平成30年3月発刊）。平成30年度には、大腸カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎重症度評価スコアを論文化し公表した。

炎症性腸疾患に対する通常内視鏡自動診断システムの開発

令和元年度は、当院における倫理委員会への申請を行い承認された。また基本データとなる内視鏡画像の集積を開始した。AIの学習法として腸管の診断・重症度判定を連続変数として取

り扱う方法を開発し、それと共に部位認証システムの構築も行った。

F. 健康危険情報

両研究ともなし。本研究に起因する有害事象を認めず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okabayashi S, Kobayashi T, Saito E, Toyonaga T, Ozaki R, Sagami S, Nakano M, Tanaka J, Yagisawa K, Kuronuma S, Takeuchi O, Hibi T. Individualized treatment based on CYP3A5 single-nucleotide polymorphisms with tacrolimus in ulcerative colitis. *Intest Res* 17(2) 218-226 2019

2. Sagami S, Kobayashi T, Kikkawa N, Umeda S, Nakano M, Toyonaga T, Okabayashi S, Ozaki R, Hibi T Combination of colonoscopy and magnetic resonance enterography is more useful for clinical decision making than colonoscopy alone in patients with complicated Crohn's disease. *PLoS One* 14(2) 2019

3. Yagisawa K, Kobayashi T, Ozaki R, Okabayashi S, Toyonaga T, Miura M, Hayashida M, Saito E, Nakano M, Matsubara H, Hisamatsu T, Hibi T Randomized, crossover questionnaire survey of acceptabilities of controlled-release mesalazine tablets and granules in ulcerative colitis patients. *Intest Res*17(1) 87-93 2019

4. Ozaki R, Kobayashi T, Okabayashi S, Nakano M, Morinaga S, Hara A, Ohbu M,

Matsuoka K, Toyonaga T, Saito E, Hisamatsu T, Hibi T
Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis with Endoscopically Normal Mucosa.
J Crohns Colitis 12(11) 1288-1294 2018

5. Hosoe N, Nakano M, Takeuchi K, Endo Y, Matsuoka K, Abe T, Omori T, Hayashida M, Kobayashi T, Yoshida A, Mizuno S, Yoshihiro N, Naganuma M, Kanai T, Watanabe M, Ueno F, Suzuki Y, Hibi T, Ogata H Establishment of a Novel Scoring System for Colon Capsule Endoscopy to Assess the Severity of Ulcerative Colitis-Capsule Scoring of Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 24(12) 2641-2647 2018

6. Okabayashi S, Kobayashi T, Nakano M, Toyonaga T, Ozaki R, Carla Tablante M, Kuronuma S, Takeuchi O, Hibi T
A Simple 1-Day Colon Capsule Endoscopy Procedure Demonstrated to be a Highly Acceptable Monitoring Tool for Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 24(11) 2404-2412 2018

7. Umeda S, Serizawa H, Kobayashi T, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Higuchi H, Tsunematsu S, Watanabe N, Hibi T, and Morinaga S
Clinical significance of human intestinal spirochetosis: a retrospective study. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi 114(2) 230-237 2017

8. Toyonaga T, Kobayashi T, Nakano M, Saito E, Umeda S, Okabayashi S, Ozaki R, Hibi T

Usefulness of fecal calprotectin for the early prediction of short-term outcomes of remission-induction treatments in ulcerative colitis in comparison with two-item patient-reported outcome. PLoS One 21;12 9 2017

9. Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. Intest Res 15(4) 535-539 2017

2.学会発表

1. S Sagami, T Kobayashi, T Kanazawa, K Aihara, H Morikubo, R Ozaki, S Okabayashi, M Matsubayashi, A Fuchigami, H Kiyohara, M Nakano, T Hibi Accuracy of Doppler transabdominal ultrasound in assessing disease severity and extent in IBD. 14th Congress of ECCO Bella Center Copenhagen 2019.3.7

2. M Matsubayashi, T Kobayashi, S Okabayashi, R Ozaki, S Sagami, H Kiyohara, A Fuchigami, H Morikubo, M Nakano, T Hibi Capsule scoring of ulcerative colitis (CSUC) is useful for monitoring inactive ulcerative colitis. Crohn's & colitis congress Las Vegas Bellagio Hotel and Casino, Las Vegas 2019.2.7

3. 日比則孝、小林 拓、森久保 拓、清原裕

- 貴、松林真央、佐上晋太郎、中野 雅、久松理一、日比紀文 Drug-tolerant assay による抗インフリキシマブ抗体測定の有用性 第 56 回日本消化器免疫学会総会 メルパルク京都 2019 年 8 月 2 日
4. 細江直樹、中野雅、竹内健、遠藤豊、松岡克善、大森鉄平、林田真理、水野慎大、長沼誠、小林拓、吉田篤史、中里圭宏、金井隆典、日比紀文、鈴木康夫、上野文昭、渡辺守、緒方晴彦 カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎の炎症評価スコア : Capsule Scoring of Ulcerative Colitis(CSUC)とその Validation 第 12 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 グランデはがくれ (佐賀) 2019 年 2 月 3 日
5. 松林真央、小林拓、岡林慎二、瀧上綾子、尾崎良、佐上晋太郎、清原裕貴、森久保拓、中野雅、日比紀文 非活動期潰瘍性大腸炎患者モニタリングにおける Capsule Scoring of Ulcerative Colitis(CSUC)の意義 第 12 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 グランデはがくれ (佐賀) 2019 年 2 月 3 日
6. 佐上晋太郎、小林拓、中野雅、日比紀文 クロウン病の大腸内視鏡前処置中に MR エンテログラフィーを追加すると上乗せ効果は期待できるか? 第 107 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 シェーンバッハ・サポー 2018 年 12 月 16 日
7. 森久保拓、小林拓、尾崎良、清原裕貴、瀧上綾子、松林真央、佐上晋太郎、中野雅、久松理一、日比紀文 潰瘍性大腸炎における 5-ASA 製剤とチオプリン製剤の相互作用に関する研究 第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 メルパルク京都 2018 年 11 月 22 日
8. 金沢徹雄、佐上晋太郎、小林拓、相原佳那子、林規隆、森久保拓、松林真央、瀧上綾子、清原裕貴、尾崎良、岡林慎二、中野雅、日比紀文 潰瘍性大腸炎の活動性評価における腹部超音波検査の精度 第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 メルパルク京都 2018 年 11 月 22 日
9. 清原裕貴、小林拓、瀧上綾子、中野雅、日比紀文 第 73 回日本大腸肛門病学会学術集会 京王プラザホテル 2018 年 11 月 9 日
10. 尾崎 良、小林 拓、岡林慎二、中野 雅、原 敦子、大部 誠、日比紀文 内視鏡的寛解潰瘍性大腸炎における再燃の組織学的リスク因子 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 海運クラブ 東京 2017 年 12 月 1 日
11. 尾崎 良、小林 拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡林慎二、梅田智子、中野 雅、松岡健太郎、森永正二郎、久松理一、日比紀文 潰瘍性大腸炎における組織学的再燃リスク因子の探索 第 59 回日本消化器病学会大会 マリンメッセ福岡 2017 年 10 月 13 日
12. 原 勇輔、岡林慎二、小林 拓、尾崎良、佐上晋太郎、豊永貴彦、中野 雅、宮本康雄、牧田遊子、常松 令、土本寛二、日比紀文、鈴木雄介 結核スクリーニング陰性にもかかわらず抗 TNF- 抗体治療中に肺結核を発症したクロウン病の 1 例 日本消化器病学会関東支部第 346 回例会 海運クラブ(東京) 2017 年 9 月 30 日
13. 渡辺康博、佐上晋太郎、小林 拓、尾崎良、岡林慎二、豊永貴彦、中野 雅、日比紀文 HIV 感染症を併発した潰瘍性大腸炎の 1 例 日本消化器病学会関東支部第 345 回例会 海運クラブ(東京) 2017 年 7 月 15 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1 . 特許取得
両研究ともなし
- 2 . 実用新案登録
両研究ともなし
- 3 . その他
両研究ともなし