

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17K10361
研究課題名(和文) 4次元呼吸ダイナミックCTを用いた間質性肺炎における局所呼吸運動・病態解析

研究課題名(英文) Analysis of regional respiratory movement in interstitial pneumonia on dynamic-ventilation computed tomography

研究代表者
永谷 幸裕 (Yukihiro, Nagatani)
滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：80402725
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：4次元呼吸ダイナミックCT画像データからの計測値の胸膜直下領域と中心領域間での呼吸内運動が、肺野の末梢領域内での線維化の分布が異なるとされる特発性肺線維症と膠原病関連間質性肺炎の2群間で異なっていることが示されたが、この結果は正常に見える領域内の初期線維化病変を、4次元呼吸ダイナミックCT画像データの呼吸内の局所変動を解析することによって検出できる可能性があることを示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、4次元呼吸ダイナミックCT画像データの呼吸内の局所変動を解析することで、従来の呼吸機能検査等では、検出できなかった早期の肺野線維化病変を検出する可能性があることを示せたことは、間質性肺炎の診断や治療に関して、より適切な時期により効果的な介入が、将来的に可能となることを示唆しており、意義深い。

研究成果の概要(英文)：Respiratory coordinate between subpleural and central regions in measured values derived from dynamic-ventilation computed tomography was demonstrated to be reduced in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, which fibrosis in secondary lobule is predominant in periphery, as compared with connective tissue disease associated interstitial pneumonia. This result indicates that invisible early-staged pulmonary fibrosis can be detected through regional analyses of dynamic-ventilation computed tomography data in normal-appearing area.

研究分野：放射線診断学

キーワード：呼吸ダイナミックCT 間質性肺炎 局所呼吸運動 超低線量CT

1. 研究開始当初の背景

早期治療介入のための早期間質性変化の重要性と画像診断の現状

慢性閉塞性肺疾患患者の CT 画像において、少なからぬ頻度で検出されうる非特異的すりガラス濃度上昇域 (interstitial lung abnormality : ILA) (Washko et al. N Engl J Med 2011; 364(10):897) ILA は、強い線維化巣や蜂巢肺形成へと経時的に変化する可能性があると考えられ、実際に最近のコホート研究で ILA の有無と死亡率の予後との関連が示されている。 (Putman RK et al. JAMA. 2016;315(7): 672- 681.) 早期の間質性肺炎でも見られるこうしたすりガラス濃度上昇域 は、肺泡隔壁や間質内の炎症性変化、線維化巣のみならず顕微鏡的蜂巢肺等多彩な病理組織像を反映すると考えられるが、これらの病態の鑑別が可能となれば抗線維化薬での適切な治療介入時期の決定や生命予後改善に寄与すると期待されるが、従来の吸気終末時相で撮影される CT 画像での鑑別は困難である。間質性肺炎では、線維化形成の前段階として、サーファクタントの減少に伴う肺泡の虚脱や接合等が生じるが、 (Linnoila RI et al. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992;13:61-66) 従来の吸気終末時相で撮影された CT では、末梢肺野血管陰影のわずかな偏位という画像所見でのみ推測することが可能であった。

適切な早期治療介入のための 4 次元呼吸ダイナミック CT での局所呼吸運動解析の可能性

喫煙・膠原病等病因が多岐に渡る間質性肺炎では、小葉内での主病変の分布は様々であり、認められる病理学的変化も炎症性変化、器質化巣、早期を含めた線維化巣や顕微鏡的蜂巢肺等多岐にわたるが、いずれもすりガラス濃度上昇域や網状影として描出され、従来の吸気終末時相で撮影された CT 画像のみで鑑別することは困難である。一方で、局所病態生理を反映する局所呼吸運動や呼吸運動の局所間での連動の程度を 4 次元呼吸ダイナミック CT 画像で視覚化・定量化することにより、これらの鑑別の手がかりを提供できる可能性がある。又、末梢血管等の既存構造の変位等の間質的所見を用いることでのみ推測することが可能であった間質性肺炎での初期に生じる肺泡虚脱を呼吸ダイナミック CT で可視化できる可能性がある。しかしながら、4 次元呼吸ダイナミック CT による間質性肺炎におけるこうした病態生理を解析する研究は進んでいないのが現状であった。

2. 研究の目的

新たな CT の撮影法である 4 次元呼吸ダイナミック CT を用いて、従来の画像診断や各種の臨床生理学的検査では評価不可能であった、間質性肺炎における局所の病態生理を反映する末梢肺野での呼吸内変動を可視化・定量化することにより、間質性肺炎の新たな治療指針・戦略を提供しうる局所の呼吸動態画像診断法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

滋賀医科大学倫理委員会の審査・承認を得た後 (整理番号 : R2017-277、課題名 : 間質性肺炎における呼吸ダイナミック CT を用いた気道・末梢肺野・胸壁の局所動態解析)、間質性肺炎 (上葉優位型肺線維症を含む) と診断され、滋賀医科大学附属病院呼吸器内科にて経過観察および抗炎症薬・抗線維化薬による治療を受ける予定の症例或いはすでに経過観察されている 55 症例 (特発性肺線維症 13 症例、上葉優位型肺線維症 3 症例、膠原病関連間質性肺炎 27 症例、その他の間質性肺炎 12 症例) に対して、文書を用いて本研究の主旨を十分に説明し、本人による同意書への署名により同意を得た後、通常の胸部 CT に加えて追加的に 4 次元呼吸ダイナミック CT の撮影を行った。

4 次元呼吸ダイナミック CT では、事前に検討して決定した一定の呼吸リズム (吸気 1.5 秒、インターバル 0.5 秒、呼気 2.5 秒、インターバル 0.5 秒) に合わせた呼吸中に頭尾側 160mm の範囲で、上肺野と下肺野の画像データを収集した。滋賀医科大学放射線医学講座も長年にわたり参加している胸部画像診断における 320 列 CT の有用性・潜在能力を評価する多施設共同研究「ACTIVE (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases) Study」等で検討・論文化された最先端の被曝低減技術である逐次近似応用技術 (Yamashiro T et al. PLoS One. 2014;9(8):e105735) (Nagatani Y et al. Eur J Radiol 2015;84(7):1401-12.) を組み合わせることにより、本研究での 4 次元呼吸ダイナミック CT の被曝線量は約 4.8mSv であり、通常の胸部 CT の被曝線量 (同様に 3-4mSv 程度) と併せても、本研究における放射線被曝線量が、国際放射線防護委員会が定める「ルーチンの胸部 CT の診断参考レベル (650mGy・cm = 約 9.4mSv)」を下回るレベルに留まることを確認した。視覚的に、上肺野と下肺野の 4 次元呼吸ダイナミック CT データの時相を同期させることにより、肺野全体の 4 次元呼吸ダイナミック CT 画像データを作成した。

隣接するより多くの時相でのイメージデータの計算により動態の連続性をより緻密に補完・再構成する技術、変化し続ける人体のあらゆる部位の形状を経時的に正確に捉えるための非剛体レジストレーションアルゴリズム、物体内の刻々と形状が変化するボクセルを追跡する技術やオリジナルイメージデータが保有する画像パラメータを保持した条件下でのノイズ低減相関フィルタリングアルゴリズム等の新たな画像処理技術に基づいた専用の 4 次元肺動態解析

Workstationのリース使用契約を締結した。(数量1×単価270万円、ザイオソフト社より納入、2年間のリース料。設置機関:滋賀医科大学放射線医学講座)この4次元肺動態解析Workstationを、以下に示すように、肺野全体の4次元呼吸ダイナミックCT画像データの局所的な解析に用いた。

吸気CTのデータを用いた過去の検討では、特発性肺線維症では、慢性閉塞性肺障害や対照群と比較し、吸気CTと比較したときの呼気CTにおける平均CT値上昇が有意に高値であることが示されている。(Petroulia V, Funke M et al. Invest Radiol 2018; 53: 45-51) この結果を踏まえて、4次元呼吸ダイナミックCTにおける、空気密度を反映すると考えられる局所の平均CT値や局所容積の呼吸内変動が、肺胞虚脱や従来の吸気終末時相で撮影されたCT画像では可視化できない初期の線維化、局所の線維化の程度を予測する指標となりうるかを評価するために、肺の末梢構成単位である二次小葉内での線維化の分布が異なるとされる特発性肺線維症と膠原病関連間質性肺炎の2群間で、吸気終末時相における一定容積の関心領域内の平均CT値、推定空気量(容積×平均CT値/-1000)、CT値ヒストグラムの尖度や歪度を比較した。

4. 研究成果

喫煙歴や累積喫煙量を除く、努力性肺活量(Forced vital capacity)や全肺気量(Total lung capacity) 拡散能(diffusing capacity of the lung Carbon)やKL6,SPD,LDH,CRP等の背景因子に差がない6名の特発性肺線維症と7名の膠原病関連間質性肺炎(rheumatoid arthritis:3名,systemic sclerosis:2名,シェーグレン症候群:1名,混合性結合組織病:1名)を対象に、4次元呼吸ダイナミックCT画像データの吸気終末時相で、両側肺の大動脈弓レベル・気管分岐部レベル・右下肺静脈の左心房合流部レベルの正中矢状断の腹側・背側域の合計12箇所において、胸膜直下領域と胸膜より離れた中心領域に、直径10mmの球形の関心領域を網状影・蜂巣肺・索状影・すりガラス濃度上昇域を伴わない正常に見える領域に設定し、関心領域の平均CT値、推定空気量、容積、CT値ヒストグラムの尖度の呼吸内変動を計測した。これらの計測値の胸膜直下領域と中心領域間での呼吸内変動を、交差相関係数を用いて評価し、特発性肺線維症と膠原病関連間質性肺炎でMann-Whitney U testで比較した。胸膜直下領域と中心領域で、二つの計測値の変化が、呼吸内全時相で全く同じ向きを向いている場合、交差相関係数は1となり、全く反対の向きを向いている場合には、交差相関係数は-1となる。

対象症例全体では、平均CT値、CT値ヒストグラムの尖度と歪度の胸膜直下領域と中心領域での交差相関係数が、特発性肺線維症と比較し、膠原病関連間質性肺炎で有意に高値となった。(平均CT値・尖度・歪度:0.94±0.09,0.40±0.31,0.44±0.32:膠原病関連間質性肺炎,0.91±0.08,0.21±0.31,0.28±0.32:特発性肺線維症)。加えて、症例単位でも、推定空気量、CT値ヒストグラムの尖度と歪度の胸膜直下領域と中心領域での交差相関係数が、特発性肺線維症と比較し、膠原病関連間質性肺炎で有意に高値となった。(平均CT値・尖度・歪度:0.94±0.09,0.39±0.13,0.44±0.14:膠原病関連間質性肺炎,0.89±0.04,0.22±0.09,0.28±0.09:特発性肺線維症)。吸気終末時相で陰影のない正常に見える肺野の平均CT値は、実際には一部の特発性肺線維症において、中心領域と比較し、胸膜直下域では、吸気早期相に上昇することが観察され、吸気早期に末梢肺野の拡張が遅延する現象を捉えている可能性がある。また、一部の特発性肺線維症では、呼吸内の推定空気量の変化が不整となることも観察された。上述の結果と併せて、吸気終末では正常に見える領域内の初期線維化病変を、4次元呼吸ダイナミックCT画像データの呼吸内の局所変動を解析することによって検出できる可能性があることを示唆する結果と考えられた。さらにデータ解析を重ねることで、抗線維化薬の効果反映にも将来応用できる可能性がある。この研究結果を2019年に米国シカゴで開催された第105回北米放射線学会学術集会(Radiological Society of North America)において、口演発表として報告した。(Kentaro Fukunaga, Yukihiro Nagatani et al. Preliminary result of respiratory change analysis for peripheral normal-appearing lung field by dynamic-ventilation CT: comparison between idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease associated interstitial lung disease)

この評価方法を、蜂巣肺の病態が優位な特発性肺線維症(6名)と牽引性気管支拡張の病態が優位な膠原病関連間質性肺炎(6名)における、線維化を反映すると考えられる厚い壁を有する胸膜下嚢胞性病変に応用して、従来の吸気終末時相で撮影されたCTでは時として鑑別が困難となる両者の鑑別を、4次元呼吸ダイナミックCTのデータを用いて評価可能かどうかの検討を行った。直径14mm大の球形の関心領域を4次元呼吸ダイナミックCT画像データの吸気終末時相で設定し、吸気後期時相における変化を、蜂巣肺優位型嚢胞性病変と牽引性気管支拡張優位型嚢胞性病変で比較する検討を行い、蜂巣肺優位型嚢胞性病変では、牽引性気管支拡張優位型嚢胞性病変よりも、吸気後期時相での局所平均CT値及び推定空気量の変化が有意に高値となる結果を得た。蜂巣肺優位型嚢胞性病変が、牽引性気管支拡張優位型嚢胞性病変よりも線維化が強い或いは固い組織であることを反映している可能性があり、異なる病因の間質性肺炎間で呼吸筋の負荷が異なる可能性も示唆しており、呼吸リハビリテーション介入へのヒントを4次元呼吸ダイナミックCT画像が与えることができるかもしれない。現在症例を追加して、解析を続行している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 福永 健太郎
2. 発表標題 Preliminary result of respiratory change analysis for peripheral normal-appearing lung field by dynamic-ventilation CT: comparison between idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease associated interstitial lung disease
3. 学会等名 105th Radiological Society of North America scientific session (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山城 恒雄 (Yamashiro Tsuneo) (30772545)	琉球大学・医学部附属病院・講師 (18001)	
研究分担者	大谷 秀司 (Otani Hideji) (70510270)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	