

平成 22 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19500421

研究課題名 (和文) コンピュータ断層画像を用いた肺リモデリング評価用バイオマーカーの創出

研究課題名 (英文) Biomarkers for the evaluation of lung remodeling using CT volume data

研究代表者

富山 憲幸 (TOMIYAMA NORIYUKI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50294070

研究成果の概要 (和文)：

今回の研究の目的は、CT 像から肺局所の体積と同部の気管支内腔体積の計測を基に肺のリモデリングを定量化するバイオマーカーを導出することであるが、この目的のために、まず肺区域体積計測ソフトを開発した。このソフトを用いた計算結果と臨床所見及び肺機能検査所見との相関解析を行ったところ、閉塞性肺疾患ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の増加し、一方間質性肺炎群ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の減少が生じることが判明した。この研究の結果を通じて、新薬の薬効評価のエンドポイント等各種臨床試験、実臨床にて利用可能な robust な肺のリモデリングを定量化するバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

The purpose of this study is to find biomarkers for the evaluation of lung remodeling using CT volume data of lung focal volume and endobronchial volume. At first, we developed computer segmentation software to divide lung field into lobes for this purpose. Using this software lung focal volume and endobronchial volume were calculated and correlated with clinical findings and lung function tests. As a result, it was found that lung focal volume and endobronchial volume were increased in progression of obstructive lung disease, and these were decreased in progression of interstitial lung disease. It was suggested that these parameters could be robust biomarkers for the evaluation of lung remodeling in the clinical trial and routine clinical settings.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：胸部CT、バイオマーカー、肺リモデリング、画像解析

1. 研究開始当初の背景

肺の構造改変（リモデリング）とは慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Diseases; COPD）や喘息といった閉塞性肺疾患および急性慢性の間質性肺炎において、初期の炎症性変化から線維化へと病態が変化するとともに出現する現象で、気管支壁や肺胞隔壁の線維化により、気管支を中心とした肺の既存構造が、非可逆的に変化することをいう。つまり線維化による非可逆的な変化の形態的な表現型がリモデリングということになる。リモデリングはX線CTを中心とした画像診断においては以下の様に表される。閉塞性肺疾患の場合には、初期には気管支壁肥厚と捉えられ、進行するにつれ気管支拡張を伴う（Jeffery PK. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: pp28S-38S）。それと同時に、進行するにつれ、気流制限によるcheck-valve formationにより肺体積は増加する。間質性肺炎の場合、リモデリングは、肺胞隔壁の線維化が生じると、周囲肺胞の線維化による細気管支の牽引性拡張が出現することでまず捉えられる。線維化の進行とともに牽引性気管支拡張の出現範囲は拡大し、より低次（肺門側）の気管支へと及ぶ。肺野では容積の減少と拡張した気腔と線維化からなる蜂巣肺が生じる。我々も、慢性型の usual interstitial pneumonia (UIP) (*Radiology.* 2006; 241(1): 258-266)、Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP)(*Radiology.* 2002; 225(1): 199-204)、急性型の acute interstitial pneumonia (AIP) (*Radiology* 1999; 211: 859-863.)、Acute Respiratory Distress syndrome (ARDS)(*Radiology* 2000; 216: 531-538)といった様々な間質性肺炎で、病変の進行とともに、牽引性気管支拡張が、出現範囲は拡大し、より低次の気管支へと及ぶことを高分解能CT像から示し、牽引性気管支拡張の程度が間質性肺炎のリモデリングの指標となりうることを導いてきた。したがって、閉塞性肺疾患であろうと拘束性肺障害を示す間質性肺炎であろうとも、肺のリモデリングは局所の体積と気管支内腔体積の変化として捉えられることになる。様々な肺疾患においてCT像から定量的指標を導出しようという試みは古くからなされてきた。初期には視覚的な評価スコアから半定量化を試みるものが主体であった（Kuwano K et al. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:169-178）。さらにコンピュータによる画像解析を応用する試みもなされた（Nakano Y, et al. *Am J Resoir Crit Care Med* 2005;171; 142-146）。我々も、膠原病肺

（*European Journal of Radiology* 1994; 18: 114-121）、癌性リンパ管症（*AJR* 1992;158:1217-1222）、悪性リンパ腫とサルコイドーシス（*J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 374-379）、ARDS(*Radiology.* 2006; 238: 321-329)で画像所見を視覚スコアから半定量化し、様々な病態・機能指標との対比検討を行った。しかしながら、従来のCT装置には一回の息止めで撮像可能な範囲に制限があった。そのため、解析しようとするCT像のスライス間隔が1-2cmと大きく、サンプルとして大まかで、肺全体の評価指標とするには精度の上で難点があることは否めなかった。

その状況にパラダイムシフトを引き起こしたのは臨床現場へのマルチスライスCTの導入であった。この装置は体軸方向に複数の検出器を配置することにより、1回の管球回転にて体軸方向に長い範囲のdataを得ることができ、撮像時間の大幅な短縮が得られるものである。米国で1998年に導入されたマルチスライスCTは世界的に急速に普及した。技術革新により、検出器の多列化は現在64列まで進み、全肺を0.5mm厚0.5mm間隔の連続画像で、しかも5-10秒程度の息止めしなくても撮像可能となった。このCT装置を用いると、x,y,z3方向全て0.5mmの空間分解能からなるisotropic voxel imagingが可能となった。x,y,z3方向全ての分解能が等しいことは3次元的な形態計測の信頼性が高いことを意味する。そのvolume dataを3次元的に画像解析することで、より精度が高く、客観的な指標が導出可能となった。我々も、フラクタル解析（*J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 955-961）、volume histogram analysis（*J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30: 244-249）といった高次統計量を間質性肺炎のCTの全肺thin-section volume dataに対する画像解析に導入し、新しい客観的指標の創出を連綿と試みてきた。この様に画像から導かれる機能を反映する定量的指標はイメージングバイオマーカーと呼ばれ、様々な臨床試験、臨床評価の指標となることが期待されている。米国の新薬承認機関であるFDAは新薬の薬効評価のエンドポイントとすることを目的にこのようなイメージングバイオマーカーの開発・応用を積極的に奨励している。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、CT像からの肺局所の体積と同部の気管支内腔体積の計測を基に肺のリモデリングを定量化するバイオマーカー

を導出することである。閉塞性肺疾患ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の増加が予想され、一方間質性肺炎群ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の減少が生じると考えられる。さらに導出された指標において、治療に反応する可逆的な変化と非可逆的な変化との境界を同定可能と考える。現在 COPD、喘息を始めとする閉塞性肺疾患及び、急性・慢性の間質性肺炎に対して続々と新薬の開発が進んでいるが、この研究の結果、新薬の薬効評価のエンドポイント等各種臨床試験、実臨床にて利用可能な **robust** な肺のリモデリングを定量化するバイオマーカーを導出されることが期待される。

3. 研究の方法

平成 19 年度

(1) 肺区域体積と同区域内の気管支内腔体積を計測するシステムの開発

①以下のシステムの開発は市販 3D ワークステーション (Virtual Place, (株)Aze) (現有) の開発環境を有する高速パーソナルコンピュータ (Dimension 9200, DELL) 2 台の上で行う。

②作成したシステムは現在市販されている全ての 3D ワークステーションに plug-in 可能な仕様にする。

a. 肺区域体積計測ソフトの開発 (富山、大学院博士前期課程 2 年西村加奈子)

③前述の 3D ワークステーションの肺 segmentation 機能を用いて、肺のみの 3D 像を抽出する。

④葉間には葉間裂が走行することに注目し、葉間裂を面成分を協調する sheet filter を用いて抽出する。閾値処理、ラベリング処理でノイズを除去するが、この時点では抽出した葉間裂に欠落が生じているので Thin Plate Spline 法で補間。

⑤肺区域間には亜区域静脈が走行しているので、各亜区域静脈が作る面を境界面とした。前述の 3D ワークステーションの血管抽出機能を用いて亜区域静脈を抽出する。その後、抽出した亜区域静脈に基づき、右下葉、左上葉、左下葉では 3 次元ベクトルの原理より 2 本の亜区域静脈より 1 枚の境界面を決定し、右上葉では Thin Plate Spline 法により 4 本の亜区域静脈から 2 枚の境界面を作成する。

b. 肺区域内気管支内腔体積計測ソフトの開発 (小縣、大学院博士後期課程 1 年田中悠子)

⑥当初は可変的閾値処理による気管支抽出を行う。

⑦上記可変的閾値処理との対比を行いながら、断面積、半径、円周、分散度、方向ベクトル、閾値、重心位置より各断面での抽出領域を気管支かどうか判断しながら気管支を

抽出する分岐点探索アルゴリズムを実装する (井関他東京情報大学研究論集 2001;5:47-56)。

⑧得られた結果と、上述の肺区域体積計測ソフトで segmentation された肺区域の 3D 像と fusion することにより肺区域内気管支内腔体積計測が可能となる

c. 上記 2 ソフトおよび基盤システムの統合 (富山、田中)

⑨上述の 3D ワークステーションに実装してある、肺 segmentation 機能、血管抽出機能と新規に開発した肺区域体積計測ソフト及び肺区域内気管支内腔体積計測ソフトを統合させ、一連のシステムとする。

⑩DICOM 規格の volume CT data に対応可能な形式とする。

⑪コンピュータ処理には精通していない一般臨床医が使用することを前提とした use friendly な interface を作成する。

d. 作成したシステムの初期評価 (小縣、田中)

⑫64 列マルチスライス CT にて胸部ファントム (N1、京都科学) を撮像して得られた volume data に作成したシステムを適応する。

⑬その際の不具合を記録し、改良に資する。
⑭実測体積との相関検定による精度検定、操作者間、操作者内での再現性を相関検定、Bland-Altman 検定で検討する。

(2) 各種疾患における全肺 thin-section volume CT data、臨床所見、肺機能所見の蓄積と収集 (本多、大学院博士後期課程 2 年大門皇寿)

①当施設のデータに加えて、喘息や COPD に関しては研究協力施設の公立陶生病院 (研究協力者: 谷口博之) から、また UIP, NSIP, AIP, ARDS 等各種間質性肺炎に関しては公立陶生病院に加えて済生会熊本病院 (研究協力者: 一門和哉) から収集する。

②volume CT data に関しては研究分担者が各施設に出向き、個人情報秘匿システム (ド・ソリューション(株) (現有) を介して、個人情報を完全に秘匿した digital data で DVD-RW に保管し、解析を担当する大阪大学に持ち帰る。その data は大阪大学の大容量ハードディスク (HD-W1.0TIU2/R1, Buffalo) に保管。

③臨床所見、肺機能所見も完全に匿名化して研究協力施設より研究分担者が大阪大学に持ち帰る。

(3) 開発したシステムでの解析の遂行 (小縣、田中)

①蓄積された各疾患の volume CT data は逐次解析し、その結果の画像は大容量ハードディスク (HD-W1.0TIU2/R1, Buffalo) 及び DVD-RW に保管

②操作者間、操作者内での再現性を相関検定、Bland-Altman 検定で検討する。

(4) 肺区域体積・同区域内気管支内腔体積

計測結果から導出されるバイオマーカー候補の抽出(富山)

①前述のファントム data の解析結果と実測値との対比、初期に解析した各疾患の解析結果と臨床所見・検査所見との対比から、肺区域体積・同区域内気管支内腔体積計測結果から導出されるバイオマーカー候補を各疾患毎に複数抽出する。

平成 20 年度

(1) 肺区域体積と同区域内の気管支内腔体積計測システムの精度向上とバイオマーカー候補の実装(富山、田中)

①前述のバイオマーカー候補は前述の解析システムで自動計測可能な形にしておく。
・ファントムデータ及び臨床 volume CT data の解析を通して発見された不具合を改善する。

(2) 各種疾患における全肺 thin-section volume CT data、臨床所見、肺機能所見の蓄積と収集(本多、大門)

①volume CT data に関しては研究分担者が研究協力各施設に出向き、個人情報秘匿システム(ト・リュン(株)(現有)を介して、個人情報完全に秘匿した digital data で DVD-RW に保管し、解析を担当する大阪大学に持ち帰る。その data は大阪大学の大容量ハードディスク(HD-W1.0TIU2/R1、Buffalo)に保管。

②臨床所見、肺機能所見も完全に匿名化して研究協力施設より研究分担者が大阪大学に持ち帰る。

(3) 開発したシステムでの解析の遂行と問題点の抽出(小縣、田中)

①昨年度に引き続き蓄積された各疾患の volume CT data は逐次解析し、その結果の画像は大容量ハードディスク(HD-W1.0TIU2/R1、Buffalo)及び DVD-RW に保管

②操作者間、操作者内での再現性を相関検定、Bland-Altman 検定で検討する。

(4) 肺区域体積・同区域内気管支内腔体積計測結果から導出されるバイオマーカーの選定(富山)

①臨床所見及び肺機能検査所見との対比を通し、昨年度候補に挙げたバイオマーカーの精度検証を多変量解析、相関検定を用いて行う

②その結果良好と判定したバイオマーカーのみを解析対象とする。

平成 21 年度

(1) 肺区域体積と同区域内の気管支内腔体積計測システム及びそれから導出されるバイオマーカーを計測するシステムの最適化と user friendly な interface の開発(富山、田中)

①最終決定したバイオマーカーの自動解析を含めた、全解析システムを完成させる。

②継続している症例の解析の際に報告され

た不具合の完全解消を行う。

③64 列マルチスライス CT にて胸部ファントム(N1、京都科学)を撮像して得られた volume data に完成したシステムを適応する。実測体積との相関検定による精度検定、操作者間、操作者内での再現性を相関検定、Bland-Altman 検定で検討する。

④完成させたシステムはパッケージ化し、誰にでも利用可能なものとする。

(2) 開発したシステムでの解析の遂行と問題点の抽出(小縣、田中)

①昨年度に引き続き蓄積された各疾患の volume CT data は逐次解析し、その結果の画像は大容量ハードディスク(HD-W1.0TIU2/R1、Buffalo)及び DVD-RW に保管

②操作者間、操作者内での再現性を相関検定、Bland-Altman 検定で検討する。

(3) 導出バイオマーカーの精度検証(富山、本多)

①導出したバイオマーカーの精度検証を臨床所見及び肺機能検査所見との相関検定、多変量解析を通して行う。

4. 研究成果

今回の研究の目的は、CT 像からの肺局所の体積と同部の気管支内腔体積の計測を基に肺のリモデリングを定量化するバイオマーカーを導出することであるが、まず肺区域体積計測ソフトの開発に着手した。方法としては、3D ワークステーションの肺 segmentation 機能を用いて肺のみの 3D 像を抽出し、次に葉間裂を面成分と協調する sheet filter を用いて抽出後、閾値処理・ラベリング処理でノイズを除去し、葉間裂の欠落は Thin Plate Spline 法で補間した。肺区域間には亜区域静脈が走行しているため、各亜区域静脈が作る面を境界面とすることにより精度を高めた。亜区域静脈は血管抽出機能を用いて抽出した。右下葉、左上葉、左下葉では 3 次元ベクトルの原理より 2 本の亜区域静脈より 1 枚の境界面を決定し、右上葉では Thin Plate Spline 法にて 4 本の亜区域静脈から 2 枚の境界面を作成した。続いて、肺区域体積と同区域内の気管支内腔体積を計測するシステムの開発を行った。こちらは、可変的閾値処理による気管支抽出し、気管支を抽出する分岐点探索アルゴリズムを実装した。これらのソフトを用いた計算結果と臨床所見及び肺機能検査所見との相関解析を行ったところ、閉塞性肺疾患ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の増加し、一方間質性肺炎群ではリモデリングの進行とともに、気管支内腔の体積と局所肺体積の減少が生じることが判明した。現在 COPD や喘息を始めとする閉塞性肺疾患及び、急性・慢性の間質性肺炎に対して続々と新薬の開発が進んでいるが、この研究の結果を通じて、

新薬の薬効評価のエンドポイント等各種臨床試験、実臨床にて利用可能な robust な肺のリモデリングを定量化するバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Yanagawa M, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Colby TV. Nonspecific interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT in 29 patients. Eur J Radiol. 査読有, 70, 2009, 35-40
- ② Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Müller NL. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 査読有, 177, 2008, 433-439
- ③ Sumikawa H, Johkoh T, Nagareda T, Sekiguchi J, Matsuo K, Fujita Y, Natsag J, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Minami M, Okumura M, Nakamura H. Pulmonary adenocarcinomas with ground-glass attenuation on thin-section CT: Quantification by three-dimensional image analyzing method. Eur. J. Radiol. 査読有, 65, 2007, 104-111
- ④ Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Oota M, Ueguchi T, Ogata Y, Matsumoto M, Fujita Y, Natsag J, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Volume histogram analysis for lung thin-section computed tomography: differentiation between usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. J. Comput. Assist. Tomogr., 査読有, 31, 2007, 936-942

[学会発表] (計 5 件)

- ① Tobino K, Johkoh T, Seyama K, Kurihara M, Kikuyama A, Yanagawa M, Inoue A, Sumikawa H, Honda O, Koyama M, Yoshida S, Tomiyama N, Takahashi K. Pulmonary cysts, airway dimensions, respiratory functional abnormalities and prognosis; Quantitative analysis of volumetric CT data in 30 patients with lymphangiomyomatosis.

Radiological Society of North America 95th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA'09) Nov.29-Dec.6, 2009, Chicago, Illinois, U.S.A.

- ② 飛野和則、上甲剛、田中悠子、瀬山邦明、富山憲幸、中村仁信、高橋和久. 胸部 volume CT の定量解析による COPD の呼吸機能の評価. 第 1 回 呼吸機能イメージング研究会学術集会. 2009 年 1 月 30・31 日、京都
- ③ 飛野和則、上甲剛、田中悠子、瀬山邦明、富山憲幸、中村仁信、高橋和久. 胸部 volume CT の定量解析による lymphangiomyomatosis の呼吸機能の評価. 第 1 回 呼吸機能イメージング研究会学術集会. 2009 年 1 月 30・31 日、京都
- ④ 澄川裕充、上甲剛、梁川雅弘、大門皇寿、井上敦夫、本多修、吉田重幸、富山憲幸、中村仁信. 肺のびまん性陰影における CT パターンの volume histogram による解析 第 67 回日本医学放射線学会学術発表会 2008 年 4 月 4 日、横浜
- ⑤ Tanaka Y, Johkoh T, Watanabe S, Kusumoto M, Sato Y, Matsumoto M, Ogata Y, Tsuchiya R. Semi-automated segmentation of mediastinal lymph node stations from contrast-enhanced chest CT scans. American Thoracic Society International Conference(ATS'07) May23, 2007, San Francisco, California U.S.A

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富山 憲幸 (TOMIYAMA NORIYUKI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：50294070

(2) 研究分担者

本多 修 (HONDA OSAMU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80324755
小縣 裕二 (OGATA YUJI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：60281127

(3) 連携研究者

()

研究者番号：