

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860594

研究課題名(和文)閉塞性肺疾患における肺CT3次元気道解析

研究課題名(英文)Three dimensional CT analysis of airways in COPD, asthma

## 研究代表者

清水 薫子 (Shimizu, Kaoruko)

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号：40399853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：COPD治療におけるkey drugは吸入長時間作用型 2刺激薬、ならびに吸入長時間作用型抗コリン薬である。この二者の気管支拡張作用が気管の区域枝(3次分枝)から6次分枝において異なる可能性を示す結果を2015年のEuropean Journal of Radiologyに報告した。上記は単剤同士の比較であり、COPDが重症となると上記2剤の併用療法が用いられるため、その場合にも単剤同士で得られた気管支拡張効果の上乗せによる作用が認められるか中等症～重症COPD患者26名で検討したところ、単剤で認めた気管支拡張効果の差は明らかではなかった。本結果は近日中に英文雑誌に投稿予定である。

研究成果の概要(英文)：GOLD guideline provides a treatment algorithm for management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), of which the mainstay is bronchodilators of long acting 2 agonists (LABA) and long acting anti-cholinergics (LAMA). Monotherapy is used for mild COPD patients while a combination therapy is taken for more severe COPD patients. The more marked bronchodilation with tiotropium(LAMA) was seen in the more distal parts in the 3rd to 6th generation of airways, which was not found in the SFC(LABA/inhaled corticosteroids) study.(European J of Radiol 2015) We have conducted another study to confirm the site specific pattern of LABA/LAMA combination therapy. Bronchodilation pattern was not significantly different between LABA and LABA/LAMA combination therapy.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 CT 気管支拡張薬

1. 研究開始当初の背景

当該施設では気道の長軸走行に対し直行する短軸像を得ることができる3次元気道解析ソフトを開発した。その解析ソフトを用いて、当該施設ではCOPDでは3次~6次の気管支分岐でみると気道内腔面積は末梢分岐ほど対予測1秒量との相関が高いこと(Am J Respir Crit Care Med 2006)を報告した。その後、本申請者は安定期気管支喘息患者を対象として同様に気道病変と気流閉塞との関連を検討したところ、3次~6次の気管支分岐で分岐間の有意差を認めなかった(Shimizu K, et al Respir Med 2010)。異なる研究で予測された両疾患の差異を明確にするため、同程度の閉塞性換気障害を呈する気管支喘息とCOPD患者を直接比較する検討を行った(Respir Med 2011)。結果、同程度の気流閉塞を呈する場合、CTで評価した3~6次分枝の気道病変はCOPD群に比べて喘息群でより顕著であり、気腫病変を反映するCT上-950HU以下の体積がCOPD群で有意に大きかった。これは病理学的、生理学的に推測されてきた差異を支持し、気流閉塞に寄与する病巣の主座が両疾患で異なる可能性を3次元気道解析により描き出すことが明らかとなった。これらの研究を通じて、申請者は、当科のソフトウェアの利点である分岐ごとの気道病変の評価を活かす検討に興味を持ち、COPD患者における吸入薬の気管支拡張効果の決定部位の検討に興味を持った。先行研究の抗コリン作用を持つtiotropium研究では薬物効果の決定部位はより末梢側にあることが(Thorax 2009)示されていたが、長時間作用型2刺激薬/吸入ステロイド薬(salmeterol/fluticasone: SFC)での決定部位は3次から6次であることが明らかとなった。(UMIN ID UMIN000002668 現在論文作成中)また、当科のソフトウェアの独創的な点として2つの画面を用いて、異なるCTデータを同時に測定しうるため、気管支拡張効果のみならず吸気・呼気における気管支の変化(Shimizu K et al. PLoS One. 2014)を同一気管支の同一部位で正確に比較解析できることを活かして、COPD患者は吸気・呼気でより気管支が縮小するのはより末梢で、上、中葉と比較すると下葉であることを認めた。COPDの重症度による明らかな差を認めなかったが、それはより重症患者が十分な呼気が困難であり、重症者の気道の虚脱しやすさがマスクされたが予想された。(現在論文投稿中)これら一連の研究から申請者はCOPDの気腫と気道病変の懸念変化の規定因子を検索し、1秒量の経年変化程度が異なる3群における気腫や気道病変、末梢血管病変の進行を評価すること、さらに臨床的に意義のある応用のソフトウェアのさらなる改良を目指すことを目標とした。

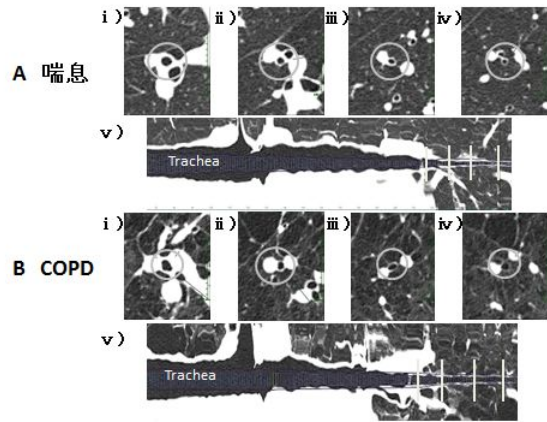


Figure 1 気流閉塞が同等の喘息、COPD患者の気道病変の比較 気管分岐ごとの気道面積を正確に描出する

2. 研究の目的

上記の背景から下の から を命題とし、研究計画を立てた。

- (1) COPDにおいて気管支拡張薬による気管支拡張効果決定部位を検討する。
- (2) COPDの気腫と気道病変の経年変化の規定因子を検索する。1秒量の経年変化程度が異なる3群間で気腫や気道病変、末梢血管病変の進行を評価し、3群の特徴を明らかにする。
- (3) COPD当科の3次元気道解析ソフトウェアの妥当性の検討と他のソフトウェアとの比較、さらなる改良を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 我々は以前COPD患者において、吸入用抗コリン薬の呼吸機能改善効果決定部位は3次~6次気管支の中でより末梢側にあることを報告した(Thorax, 2009)。長時間作用型2刺激薬/吸入ステロイド薬(salmeterol/fluticasone: SFC)を用いて同様の検討を行い、抗コリン薬と同様にCTでみた気管支拡張効果はFEV1の改善と最も良い相関を示すが、SFCの気管支拡張効果決定部位は3~6次すべての気管支分枝にあることが予想されている。(Figure 2) 以上の結果が作用機序による差であるのか、それとも粒子径含めたそれぞれの吸入薬の特性の差であるのかをより強力で1日1回吸入である長時間作用型2刺激薬のindacaterol また中等症以上のCOPDでは長時間作用型2刺激薬、長時間作用型抗コリン薬の併用が用いられるためindacaterol/glycopyrronium 合剤の気管支拡張効果を検討することにより解明する。対象はtiotropium, SFCと同様の中等症~重症のCOPD患者とし、吸入薬の最大効果を充分得た4~5週間後にCT検査を施行し、

長時間作用型抗コリン薬である glycopyrronium を 4~5 週間併用する。tiotropium, SFC の研究は異なる対象を用いているため気管支拡張決定部位、もしくは程度、薬剤優位性に関する言及は限られている。そのため、同一患者において薬剤追加効果を検討し、実際の臨床においてどちらの薬剤を用いるべきか、併用効果が期待しうるかを考える上での一助となることを目標とする。(UMIN ID 000012043)

SFCとTiotropiumによる気管支拡張効果の比較

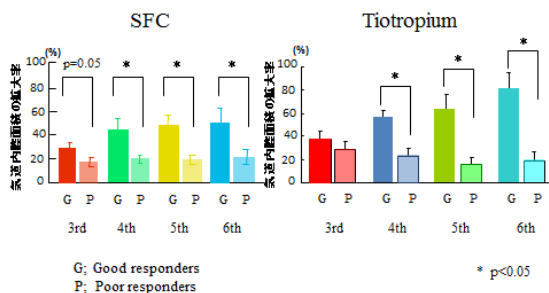


Figure 2

COPDにおける気管支拡張薬(長時間作用型 2 刺激薬/吸入ステロイド薬 (SFC), 長時間作用型抗コリン薬 (tiotropium)) の作用部位の比較

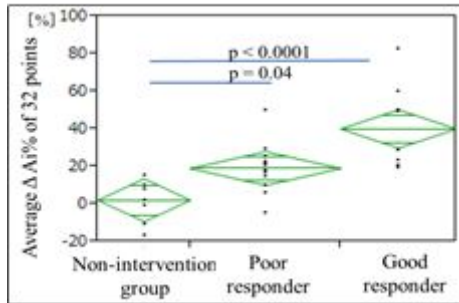
(2) 当科が COPD の phenotype を明らかにするために世界をリードしてきた 5 年間の前向き観察研究である北海道 COPD コホート研究では 1 秒量の経年変化は個体間較差が大きく、rapid decliner では slow decliner, sustainer と比較して、エントリー時の肺機能指標とは独立して肺気腫の重症度が高いことを我々は以前に報告した (Am J Respir Crit Care Med 2012)。上記の検討ではエントリー時の特徴に焦点を当てており、5 年間の経過において肺気腫、気道病変の進行、ならびに末梢血管病変には言及していない。そのため経過中で同じ CT 機種を使用した CT データを用い、気腫病変を AZE ソフトウェアにて定量化し、気道病変は滋賀医科大学の VIDA ソフトウェアで測定、血管病変については Image J ソフトウェアをダウンロードすることで肺末梢血管面積を測定することで定量化する。

(3) 当科のソフトウェアの意義を高めるため、COPD 患者の気管支拡張効果に焦点をあて検証を行い妥当性を確認した。さらに同じ患者群を対象とし、他のソフトウェアを用いて気道病変を評価し、その比較を

行う。当科のソフトウェアは手動補正による正確性や分岐ごとの評価を重視しているが VIDA 社のソフトウェアは完全自動測定も可能であり、当科のソフトウェアが 3 次から 6 次分枝まで 1 本ずつの気管支を選択する一方、VIDA 社のソフトウェアは測定しうる気道全てを対象とする。しかし完全自動測定は誤った気道の認識を起こすため、修正が必要となり、その修正が不十分であると測定の精度は落ちる。また VIDA 社のソフトウェアは測定し得た複数の気道病変から近似式を求める。その上で一人の患者の気道病変の代表値として perimeter が 10mm である気道の気道壁を用いる。ただ、この近似は測定し得た気道からの評価であり、その信憑性は確認すべき点であるため、当科ソフトウェアで分岐ごとに評価した気道病変と気道リモデリングに關与すると想定されるサイトカインなどとの関連を検討し、その妥当性を総合的に判断し、より優れたソフトウェアを目指し改良する。

#### 4. 研究成果

(1) 吸入作用型 2 刺激薬/ステロイド薬である salmeterol fluticasone propionate combination (SFC) を COPD 患者 23 人において 1 週間使用した結果、3 次から 6 次気管支の気道内腔面積の拡張の程度は 1 秒量の改善の程度と有意に相関した。また SFC 使用後、SFC 使用前の 1 秒量に対し、12% 以上改善した群を good responder 12% 未満の改善の群を poor responder したところ、3 次~6 次分枝の全ての気管支においてその拡張の程度は 2 群間で有意な差を認めた。これは 3 次気管支の拡張効果では good, poor responder の 2 群で有意差を認めなかった tiotropium の結果と異なる可能性が示唆された。1 年後の 1 秒量の変化が 50ml 以下であった北海道 COPD コホート研究参加者を非介入群として、その同日に撮像された CT 画像を用いて気道内腔面積の変化を仮のコントロールとして用いた。そうしたところ good responder のみならず、poor responder の気管支拡張効果と有意な差を認めた。(下記 Figure) これは当科のソフトウェアを用いた気管支拡張効果の様々な variability を超えた気管支拡張効果を検出し得たことを意味し、本ソフトウェアの 3 次から 6 次分枝における COPD 気管支拡張薬の測定感度を証明し得たと考えられる。この結果は 2015 年に European Journal of Radiology 誌に掲載された。(5 に詳細記載)



また indacaterol と glycopyrronium を用いた結果では indacaterol と両者の使用にて気管支拡張効果の3次から6次における分岐における差は認めなかった。しかし indacaterol 単独では1秒量は90ml の改善であり、併用での上乘せも90ml であったが3-6次分岐での有意な気管支拡張効果が認められた。また全患者における indacaterol と併用療法での気管支拡張効果をスクATTERプロットしたところ、5,6次で著明な拡張が上乘せされた症例も認めた。同内容は論文文化済みであり、査読付き英文雑誌に投稿間近である。

- (2)、(3)1秒量の経年変化で分類した3群での気腫の進行に有意差は認められなかった。ImageJにより測定される肺末梢血管病変にも有意差は明らかではないが、気道・気腫・血管の部位別の解析を可能とするにはやはり3次元での総合的な評価が必要と考えられた。そのため(3)のソフトウェアの改良の目標として上記を見込んだ計画を予定している。一方で肺末梢血管病変に注目した気管支喘息、肺動脈性肺高血圧症の研修を進行しており、後者においてImageJを用いた肺末梢血管の定量化が右心カテテル検査結果(平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗)と有意な関連を呈することを示した。こちらは2016年1月の呼吸機能イメージング研究会、4月の日本呼吸器学会学術講演会で発表済みである。

##### 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 1 件)

Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito Y, Nishimura M Regional bronchodilator response assessed by

three-dimensional computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease Eur J Radiol. Jun;84(6): 1196-201, 2015 doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.022. Epub 2015 Mar 9. 査読あり

[学会発表](計 4 件)

Kaoruko Shimizu, Ruriko Seto, Hironi Makita, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Rie Kanda, Emiko Ogawa, Yasutaka Nakano, Masaharu Nishimura Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium /indacaterol in COPD 第65回日本アレルギー学会学術大会 2016年6月17日~19日 東京国際フォーラム(東京)

Kaoruko Shimizu, Ichizo Tsujino, Hiroshi Ohira, Taku Watanabe, Toshitaka Nakaya, Masaharu Nishimura Utility of computed tomography-derived measurements of the proximal and peripheral pulmonary vasculature in the diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension 第56回日本呼吸器学会学術講演会 2016年4月8日-2016年4月10日 国立京都国際会館(京都市)

Kaoruko Shimizu, Ruriko Seto, Hironi Makita, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Rie Kanda, Emiko Ogawa, Yasutaka Nakano, Masaharu Nishimura Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium /indacaterol in COPD 第8回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2016年1月29日~31日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県)

Kaoruko Shimizu, Ichizo Tsujino, Hiroshi Ohira, Taku Watanabe, Toshitaka Nakaya, Masaharu Nishimura Utility of computed tomography-derived measurements of the proximal and peripheral pulmonary vasculature in the diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension 第8回呼吸機能イメージング研究会学術集会 2016年1月29日~31日 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場(兵庫県)

[図書](計 0 件)

[産業財産権] 出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

清水 薫子 (SHIMIZU KAORUKO)  
北海道大学 北海道大学病院 特任助教  
研究者番号：40399853

##### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号：