

令和元年6月14日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09525

研究課題名(和文)呼吸器疾患における気腫・気道・血流の総合的評価法の確立

研究課題名(英文) Comprehensive evaluation of emphysema, airways and blood volume in respiratory diseases

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：低吸収クラスターサイズの増大を反映し、初期段階の肺胞破壊を鋭敏に検出するフラクタル次元とlow attenuation volumeのCOPDにおける長期予後予測因子としての役割を検討し、現在論文投稿中である。非喫煙/喫煙喘息における肺拡散能力とCT画像上の肺気腫、肺末梢血管パラメーターとの関連を検討し、Journal of applied physiologyに受理された。
肺動脈性肺高血圧症においてCT画像による血管病変パラメーターの診断・病態評価における妥当性を検討し、European Journal of Radiologyに受理された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記結果は呼吸器科診療において汎用される胸部CT画像検査から得られる知見である。今後増加するCOPDにおける予後予測は管理・治療介入における重要な観点であり、画像所見からのフェノタイピングの役割がさらに検討されるべきである。また肺高血圧症は専門性の高い領域であるが、呼吸器疾患に合併し、顕著なADLの低下を引き起こし、早期診断ならびに治療介入の妥当性の検討が喫緊の課題である。そのためには非侵襲的かつ簡便な診断方法の提唱が求められているため、CT画像パラメーターによる肺高血圧症の検出の意義は大きい。学術的にも生理学的考察の裏付けとして画像解析という手法を取り入れることで病態解明の一助となりうる。

研究成果の概要(英文)：We revealed the different role of fractal dimension (D), which characterizes the size distribution of low attenuation clusters on CT and percent low attenuation volume (%LAV) as parameters regards long-term outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), namely, decline in lung function, exacerbation, and survival. We also demonstrated the stronger correlations between transfer coefficients, %LAV and cross sectional area of small pulmonary vessels(CSA), compared with %DLco in chronic obstructive lung diseases such as bronchial asthma with/without smoking and COPD, which was published in Journal of applied physiology. We confirmed the values of pulmonary vasculature metrics on chest CT such as the ratio of the diameter of the pulmonary artery to the aorta (PA/Ao), CSA, and the diameter of the right inferior pulmonary vein. for the diagnosis and haemodynamic evaluation of pulmonary arterial hypertension (PAH).

研究分野：呼吸器画像解析

キーワード：CT画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

当科では肺内のあらゆる気道の正確な短軸像を分岐を同定しながら測定しうる3次元気道解析ソフトウェアを開発した。同ソフトウェアを用いて気道病変の認識が広まりつつあった COPD において区域枝(3次)から6次分枝までの気道内腔面積の縮小ならびに気道壁厚の増加が気流閉塞と有意に相関し、その相関がより遠位の5,6次で強かったこと、つまり遠位病変の重要性を示唆する報告を行った(Hasegawa, Am J Respir Crit Care Med.2006)。同方法論のアドバンテージとしては2画面を並べて異なる時期の気道病変の同一部位での評価が可能であることが挙げられる。これはつまり気管支拡張薬の拡張部位の同定や経年的な気道病変の評価が可能であることを意味する。実際に COPD における気管支拡張薬の気管支拡張効果に関して tiotropium(Hasegawa, Thorax.2008)ならびに salmeterol fluticasone propionate combination(Shimizu, Eur.J Radiol 2015)さらに indacaterol/glycopyrronium(論文作成中)を用いて検討する過程で、同ソフトウェアを用いた CT の気道評価法の妥当性を確認してきた。一方、前述の北海道 COPD コホート研究の COPD の経年的な病態の変化を CT で行っていく過程で血管病変の変化、特に気腫病変との関連に興味を持った。COPD と喘息の画像解析において、肺気腫と気道病変を定量評価した研究はたくさんあり、その経年的変化を追跡した報告も少なくはない。しかし、肺末梢血管床の定量評価を併せて検討した研究はきわめて少なく、とりわけ、経年的にその3者の病変の相対的变化を追跡した研究はない。我々は北海道 COPD コホート研究、北海道難治性喘息研究に参加した被験者に関する膨大な肺 CT 画像のデータセットを有している。そのため、肺末梢血管床の定量評価法を確立することが出来れば、1.慢性閉塞性気道疾患の病型に伴う肺末梢血管床の特徴を明らかにすることが出来る。2. COPD や重症喘息患者の経年的呼吸機能の変化に及ぼす肺末梢血管床の関与を世界で初めて示すことができる。またこの方法を当科で多くの患者を有する肺高血圧症への応用も試みる。息切れ、疲労感など呼吸器疾患患者と同じ主訴を呈しうる一方、診断のゴールド・スタンダードが右心カテーテルである肺高血圧症(PH)は様々な治療薬の開発により予後が劇的に改善してきている疾患である。日常診療で施行される CT 検査で PH の存在診断がある程度可能となった場合専門医への紹介がより確実となり、PH 患者の恩恵は非常に大きなものとなりうる。治療効果判定、病状把握においても患者侵襲を軽減する意味で病態を反映する CT パラメーターの検索の価値は高い。

2. 研究の目的

これまで肺 CT を用いた気腫・気道の定量的評価は報告されており、当該施設においても独自の3次元気道・気腫解析ソフトウェアを開発し、慢性閉塞性肺疾患(COPD)・気管支喘息における気流閉塞に寄与する部位、ならびに気流閉塞の程度を揃えた両疾患の病態の差を明らかにし、さらには気管支拡張薬の拡張部位の同定へと応用した。一方、血管病変に関する画像解析のゴールド・スタンダードは確立されていない。そのため肺内血流の定量的評価方法を確立し、COPD、気管支喘息、asthma-COPD syndrome における血流と気腫、気道病変の時相を含めた進行の関連を明らかにすることを目標とする。右心カテーテル検査が診断基準である肺高血圧症においても CT での存在診断、病態評価を反映するパラメーターを検索し早期専門医受診に繋がることを目指す。

3. 研究の方法

研究1年目に現在用いられている肺内末梢血管面積の測定(下記1にて詳細を記す。)を北海道 COPD コホート研究患者、北海道難治性喘息患者、当科にて診断された肺動脈性肺高血圧症の患者において行う。COPD 患者においては既報の3スライスのみではなく、上・中・下肺の血管面積を連続的に評価する。また造影 CT、MRI、SPECT-CT などでの末梢血流評価法を確立する。研究2、3年目には COPD、難治性喘息患者ならびに肺動脈性肺高血圧症における検討結果の学会発表ならびに論文作成を行う。また新たな末梢血流評価法を、既存の CT 末梢血管面積測定方法と比較し、呼吸器疾患における病態把握における妥当性を検討し、ACOS コホート患者へ応用することで病型分類に新たな一面を付加し、COPD、喘息研究で得られた病型分類との比較検討を行う。

(1) 平成28年度

研究遂行における代表者、分担者の役割

研究代表者の清水薫子が実際の解析、調整、遂行の中心的な役割を果たす。

研究分担者の牧田比呂仁は北海道 COPD 研究の事務的遂行を担ってきたばかりではなく、同研究で大きな役割を果たした3次元気道解析ソフトウェアの開発にも大きく関わった。その経験を活かし、本研究代表者ととも造影 CT などを用いた肺内血流評価法の確立に携わる。研究分担者の今野哲は北海道難治性喘息コホート研究で中心的役割を果たし、気管支喘息の基礎研究、疫学研究そして臨床研究と幅広い論文業績を持ち、北海道 COPD コホート研究データを元に COPD に関する報告も行い、両疾患に幅広い理解を有する。その経験から下記の全てのテーマにおいて画像データの解釈、病態把握における助言を担う。

気腫・気道・血流の総合的評価法の確立

まずは造影 CT での末梢血流の定量的評価を目指し、同一部位での肺気腫病変の定量的評価と併

せた総合的な画像評価に用いることができるパラメーターを探索する。

北海道 COPD コホート研究における気腫・気道・血管病変の経年変化

北海道 COPD コホート研究では毎年 CT が同一条件で撮像されており、気腫・気道病変の変化を最長 5 ポイントまで評価することができ、平均 3 ポイントのデータが保管されている。1 秒量の急速低下群の特徴を経年的な画像評価でさらに明らかにすべく、気腫・気道病変の経年的な評価を行う。気腫は全肺体積に対する -950HU 以下の density である体積の割合 (%low attenuation volume(LAV%))、15%tile、mean lung density を用い、気道病変については共同研究施設である滋賀医大保有の VIDA ソフトウェアによる Pi10(内周が 10mm である気管支の気道壁面積の平方根)を指標とする。これまでの解析では LAV%の経年的な増加と 1 秒量の低下はゆるい相関を示し、急速低下群で気腫の進行が有意に大きい可能性が示唆された。(未発表)一方、現在報告されている CT を用いた末梢血管面積評価は CT 横断面の肺野面積に占める circularity が 0.9 以上である 5mm² 未満の面積の測定である。(%CSA<5(the percentage of total cross sectional area of small pulmonary vessels less than 5mm²)) (Matsuoka, Am J Respir Crit Care Med.2010) この既報では 1 症例につき 3 スライスでの評価を用いているが研究代表者らは肺尖・肺底部を除いた全肺で 10mm 間隔の評価を行う。その平均値を個人の肺末梢血管面積のパラメーターとし、mixed effects model により経年変化を評価する。その変化と肺気腫・気道病変の変化の関連を評価し、特に気腫と血管面積に関しては気腫の急速進行群が同定された場合、同一個体内での気腫病変と血管面積の変化を部位別に詳細に検討する。

北海道難治性喘息コホート研究における画像的特徴ならびに呼吸機能、血液・喀痰中マーカーとの関連-特に喫煙者喘息に注目した検討-

127 人の難治性喘息患者と 79 人の軽症・中等症喘息患者がエントリーし、採血・喀痰・尿・呼吸機能検査・CT 検査データが収集されている。(CT データに関しては軽症・中等症喘息患者においては 55 歳以上の患者のみ)喘息患者における肺拡散能力の増加は経験的に知られているが、実際には報告は乏しく、メカニズムは解明されていない。本研究においても非喫煙喘息患者において上昇し、喫煙者喘息では低下していた。(未発表)上述の肺血管面積測定を難治群、軽症・中等症群で行い、喫煙者・非喫煙者における差異ならびに肺拡散能力増加との関連に関して検討する。また喫煙喘息の中で好酸球性炎症が強い群、弱い群においては肺末梢血管面積と肺気腫・気道病変の比較、気腫・血管新生に関わる血液・喀痰中バイオマーカーを含めた多面的な検討を予定する。進行が遅れた場合平成 29 年度に解析を継続し、結果がまとまり次第学会発表、論文作成を行う。

喘息-COPD オーバーラップ症候群(ACOS)における画像を用いた総合的評価

平成 28 年度には ACOS コホートの検査項目、方法、リクルート体制の確立が整う。それまでに造影 CT などを用いた血流評価法を確立し、導入準備を行う。また CSA<5 との比較検討を行い、新たな評価法の適切な結果解釈を行えるよう症例検討を行う。

動脈性肺高血圧症における CT 画像による血管病変パラメーターの診断・病態評価における妥当性の検討

当科にて診断された PAH (N=61) を対象に PA/Ao 比、右下肺静脈流入部を測定する。また肺末梢血管面積測定に関しては非造影 CT を撮像され、上述のソフトウェアで解析可能であった 18 例を対象とする。コントロールとして呼吸器・心疾患のない上述のソフトウェアで解析可能である当科オーダーの非造影 CT がある症例の PA/Ao 比、右下肺静脈流入部、肺末梢血管面積を測定する。その 3 パラメーターの PAH 診断における有用性、ならびに PAH 群では各パラメーターの右心カテテル結果との関連を検討し病態把握における意義を検討する。これまでの解析では PA/Ao 比のみならず %CSA<5 も PAH 群とコントロール群には有意な差を認め、特に %CSA<5 は COPD における既報とは異なり、コントロール群と比較し、PAH 群で有意に高い可能性が示唆された。また平均肺動脈圧と %CSA<5 は有意な負の関連を認めた。(未発表) さらに肺拡散能力など呼吸機能パラメーターなどとの関連も検討し、学会発表、ならびに英語論文にて公表する。

(2) 平成 29 年度以降

北海道 COPD コホート研究における気腫・気道・血管病変の経年変化

平成 28 年度の解析結果を学会発表ならびに英語論文にて公表する。解析対象群のうち、CSA<5 の変化が大きかった群、ほとんど変化がなかった群に注目し、新たな血流評価方法の探索における対象として再度リクルートを試み、可能であれば経年的な評価をし、新たな評価方法の再現性を評価する。

北海道難治性喘息コホート研究における画像的特徴ならびに呼吸機能、血液・喀痰中マーカーとの関連

-特に喫煙者喘息に注目した検討-

平成 28 年度の解析結果を学会発表ならびに英語論文にて公表する。解析対照群のうち、肺拡散能力が特に上昇している群において換気・血流シンチグラフィなどの異なる機能イメージングを用いて、多面的なアプローチを試みる。

喘息-COPD オーバーラップ症候群(ACOS)における画像を用いた総合的評価

エントリーは開始から 2 年程度で終了予定であり、入院精査対象患者 CT データ解析を開始する。造影 CT に承諾が得られない場合は既存の %CSA<5 により血管病変を評価し、承諾の得られる患者においては造影 CT による経年的なフォローを行い、ACOS における 1 秒量の急速低下群、増

悪頻回群において、画像評価での病態変化を詳細に検討し、COPD コホート研究での 1 秒量急速低下群の特徴との比較、ならびに早期治療介入群の選別の可能性を検討する。ACOS コホートでは体プレチスモグラフ、インパルス・オシロメトリー検査が予定されており、CT 画像では解析困難である末梢気道病変の評価を行い、生理的アプローチを加えた多面的理解を試みる。

肺動脈性肺高血圧症における CT 画像による血管病変パラメーターの診断・病態評価における妥当性の検討

当科では肺高血圧症においても高い診療レベルを有し、全道から患者紹介がある。一方で当院膠原病診療科との連携も緊密で膠原病合併肺高血圧症の診療にも寄与しており、呼吸器疾患に合併する肺高血圧症(3群PH)という面からも症例が確保されている。平成 27 年度までに検討した結果の再現性を検討し、PAH 以外の肺高血圧症への応用を試みる。

4. 研究成果

北海道 COPD コホート研究における気腫・気道・血管病変の検討では特に肺気腫における low attenuation volume の割合と低吸収クラスターサイズの増大を反映し、肺胞構造の初期段階の鋭敏に検出するフラクタル次元を CT における主なパラメーターとして COPD における長期予後予測因子としての役割を検討し、平成 29 年度呼吸機能イメージング研究会で発表をし、平成 30 年 4 月の日本呼吸器学会学術集会の演題賞候補として発表した。そして、現在 Thorax 誌に論文投稿中である。北海道難治性喘息コホート研究の対象者において肺気腫、肺末梢血管の CT 画像を用いた定量化で非喫煙/喫煙喘息における肺拡散能力の変動を検討し、"Transfer coefficients (Kco) better reflect emphysematous changes than carbon monoxide diffusing capacity (DLco) in obstructive lung diseases"論文文化を行い、平成 30 年 4 月 6 日 Journal of applied physiology に受理された。本論文は生理学的検査と画像検査による形態評価とを結びつけた点で価値のある報告である。

肺動脈性肺高血圧症における CT 画像による血管病変パラメーターの診断・病態評価における妥当性の検討においては平成 29 年度に"Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension"として European Journal of Radiology に受理された。本内容は肺高血圧症において CT で評価した中枢の肺動脈測定値と肺内末梢血管病変を健常者と比較し、肺高血圧群においては右心カテーテル検査との関連も検討し、それらの結果を論文文化した。右心カテーテル検査は侵襲が高く、日常診療でよく用いられる CT 画像にて肺高血圧の存在診断や血行動態のある程度の予測を行いうる可能性を示した点で価値がある。

以上より肺内構造の CT 画像における評価において生理学的考察を含め検討し、実際のダイナミズムにおいて核医学的検索を進め、包括的研究を進行しえた。

また肺血流測定に関しても核医学診療科との共同研究で慢性閉塞性肺疾患(COPD)と肺高血圧症と健常者において安静時・運動負荷時の肺血流の分布・増加に関する臨床研究を終了した。それぞれの群間比較、右心臓カテーテル検査や呼吸機能検査との比較の上、2020 年度には公表予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Transfer coefficients better reflect emphysematous changes than carbon monoxide diffusing capacity in obstructive lung diseases.

Shimizu K, Konno S, Makita H, Kimura H, Kimura H, Suzuki M, Nishimura M.

J Appl Physiol (1985). 2018 Jul 1;125(1):183-189. doi: 10.1152/jappphysiol.01062.2017. 査読あり

Performance of computed tomography-derived pulmonary vasculature metrics in the diagnosis and haemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension.

Shimizu K, Tsujino I, Sato T, Sugimoto A, Nakaya T, Watanabe T, Ohira H, Ito YM, Nishimura M. Eur J Radiol. 2017 Nov;96:31-38. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.09.010. 査読あり

〔学会発表〕(計 11 件)

小熊 昂, 清水薫子, 鈴木 雅, 今野 哲, 牧田比呂仁, 西村正治 COPD 患者における呼吸機能と気道内腔体積との関連 第 11 回呼吸機能イメージング研究会 2019 年 1 月

清水薫子, 辻野一三, 大平 洋, 渡部 拓, 杉本絢子, 中谷資隆, 鈴木 雅, 今野 哲, 西村正治 肺高血圧合併間質性肺炎の診断における肺拡散能力検査の有用性 第 3 回肺高血圧・肺循環学会 2018 年 6 月

清水薫子, 今野 哲 COPD における形態と機能 (末梢気道病変の関与を含めて) 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 2018 年 4 月

清水薫子, Nguyen Van Tho, 鈴木 雅, 牧田比呂仁, 木村孔一, 木村裕樹, 今野 哲, 小

川恵美子、中野恭幸、西村正治 COPD における CT パラメーターの検討 -フラクタル値, Low attenuation volume の変動に着目して-第 58 回 日本呼吸器学会学術講演会 2018 年 4 月

清水薫子、Nguyen Van Tho、鈴木 雅、牧田比呂仁、木村孔一、木村裕樹、今野 哲、小川恵美子、中野恭幸、西村正治 COPD における CT パラメーターの検討 -フラクタル値, Low attenuation volume の変動に着目して-第 10 回呼吸機能イメージング研究会 2018 年 1 月

清水薫子、今野 哲、牧田比呂仁、木村孔一、木村裕樹、鈴木 雅、西村正治 気管支喘息における肺拡散能力指標と画像所見 -DLco と Kco に着目して-第 91 回閉塞性肺疾患研究会 2017 年 7 月

清水薫子、辻野一三、大平 洋、渡部 拓、中谷資隆、西村正治 肺動脈性肺高血圧症における CT 指標を用いた診断・血行動態把握 第 2 回肺高血圧・肺循環学会 2017 年 6 月

Shimizu K, Konno S, Makita H, Kimura H, Kimura H, Suzuki M, Nishimura M. DLco and Kco revisited in asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

American Thoracic Society 2017 International conference 2017 年 5 月

清水薫子、今野 哲、牧田比呂仁、木村孔一、木村裕樹、鈴木 雅、西村正治 気管支喘息における肺拡散能力指標と画像所見 -DLco と Kco に着目して-

第 57 回日本呼吸器学会学術講演会 2017 年 4 月

Shimizu K, Konno S, Makita H, Kimura H, Kimura H, Suzuki M, Nishimura M. DLco and Kco revisited in asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

International Workshop on Pulmonary Functional Imaging 2017 年 3 月

清水薫子、今野 哲、牧田比呂仁、木村孔一、木村裕樹、鈴木 雅、西村正治 気管支喘息における肺拡散能力指標と画像所見 -DLco と Kco に着目して-、第 9 回呼吸機能イメージング研究会、2017 年 1 月

〔図書〕(計 1 件)

清水薫子 他、中山書店、呼吸器疾患 診断治療アプローチ 気管支喘息 3 章気管支喘息の検査・診断・評価 気管支喘息患者の肺拡散能力 2017 年 P139-141

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：今野 哲

ローマ字氏名： Satoshi Konno

所属研究機関名：北海道大学

部局名：大学院 医学研究院

職名：教授

研究者番号(8桁): 20399835

研究分担者氏名：牧田比呂仁
ローマ字氏名：Hironi Makita
所属研究機関名：北海道大学
部局名：大学院 医学研究院
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：70533537

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。