

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591160

研究課題名(和文) Densitometryを用いた肺胞蛋白症における高分解能CT所見の意義

研究課題名(英文) Significance of high-resolution CT findings by using densitometry in patient with pulmonary alveolar proteinosis.

研究代表者

石井 晴之 (Ishii, Haruyuki)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：30406970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は高分解能CTのdensitometryを用いて、肺胞蛋白症(PAP)病変のCT値を分析することである。5症例のPAPを対象とし、重症度別に肺全体のCT値や肺volumeを客観的に評価することができた。また継続的変化も含めてPAP病巣を反映するCT値は-850HU～-750HU領域のすりガラス影であること、そしてこの領域でのvolumeは血清KL-6およびCEA値と有意に強い正の相関(0.867, 0.616)をみとめていた。稀少疾患であるPAPの早期診断は困難な場合が多いが、本研究成果はPAP診断アプローチに役立つ情報になると思われる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to analyze the lung attenuation of ground glass opacity (GGO) by using densitometry on high-resolution CT in patients with pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Five cases were enrolled in this study. Inspiratory thin-slice spiral chest CT scans (Aquilion 64, Toshiba medical systems, Japan) were performed. The mean lung attenuation and whole lung volume varied in each severity of PAP cases. According to the histogram feature, the ratio associated with PAP (defined as the ratio of CT lung volume for GGO divided by total CT lung volume) contributed to differentiate PAP lesion from normal area. GGO for the range of density -850 to -750 HU suggested the lesion of PAP on HRCT and the lung volume in this range showed the greatest degree correlation with the levels of serum KL-6 ($r=0.867$) and CEA ($r=0.616$). Although it is very difficult to early diagnose as PAP in generally, these results might be practical radiographic findings of diagnostic procedure for PAP.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺胞蛋白症 胸部CT densitometry

1. 研究開始当初の背景

近年、びまん性肺疾患においても HRCT による客観的評価がされ始め、Densitometry にて肺線維症の病変部を CT 値(hounsfield unit:HU)で数値化して解析されてきている。また PAP においても治療前後での CT 値分布とスライス面での visual score との関連性を解析した 2 症例が報告された。しかし、この報告では PAP 症例で densitometry が評価可能なことは示されたが、病巣を反映する CT 値分布や臨床所見と関連する CT 値分布など臨床応用できる意義は明確にされていない。

2. 研究の目的

本研究では HRCT の densitometry を利用して PAP 症例における肺野病変を CT 値として算出すること、そして PAP 病巣の CT 値が臨床データと関連性を明らかにすることを目的とした。PAP の病巣を反映する CT 値が明確になれば、PAP 自体の早期診断の情報にもなりえる。そのために PAP 病巣部の CT 値と臨床像との関連性を検証が重要であり、評価すべき CT 値領域を十分に検討しなければならない。また PAP 病巣である GGO を質的評価するため、病巣を示唆する CT 値領域の総和や割合と臨床像との関連性を評価した。

3. 研究の方法

2011 年から杏林大学医学部付属病院にて外来通院している PAP 症例を対象に診療上必要とした胸部 CT 所見を同時に densitometry 化して retrospective study を行った。画像は東芝メディカルシステムズ Aquilion 64 を用いて管電圧 120kvp、管電流(Auto mA 制御 SD12) 0.5s/rot、ヘリカルピッチ 41 (ピッチファクター 0.641) スライス厚 0.5mm、再構成間隔 0.5mm、再構成関数 FC01 にて解析画像処理し、画像解析するためのワークステーションとして AZE 社の virtual place TS 雷電、3D 気

道解析ソフトウェアを用いた。各症例での CT 値と肺 volume を測定し継続的变化や血清マーカー (KL-6, SP-D, CEA 値) との関連性を評価した。

4. 研究成果

対象 5 例の重症度は 度 : 3 例、 度 : 1 例、 度 : 1 例である。PAP 病巣自体の評価をするため、呼吸不全を伴わない比較的軽症例を解析した。

(1) 肺野濃度を densitometry で測定するための適正基準 : 肺全体の CT 値および volume を測定するため CT 値の測定範囲が重要となる。びまん性肺疾患の代表的な特発性肺線維症では -1000 ~ -200HU の範囲で測定されることが一般的である。PAP の報告例でも同範囲で 2 例評価されていた。実際に外気が含まれてしまう体表ギリギリの部分から大血管など胸部全体を評価するためには -2048 ~ +1884HU の測定範囲となってしまうあまりにも多くの情報が含まれてしまう。最終的に -992 ~ -250HU の測定範囲に設定すると、重症度別の症例 (重症度、 の順) における CT 値 (平均 ± SD) は -834 ± 120HU、 -684 ± 169HU、 -669 ± 168HU と異なり、また肺 volume もそれぞれ 4360ml、 3505ml、 2127ml と臨床所見に合致する結果が得られた。

(2) PAP 病巣を反映する CT 値の同定 : HRCT 画像で GGO 部位のみ CT 値測定すると、 -178HU ~ -750HU とバラつきあり、スライス厚に正常肺が混在しているデータになってしまう。スライス厚 0.5mm でも人体では明確に評価困難なため、細かな気腔が存在する数種類のスポンジを肺モデル (Phantom) とし、生理食塩液・蛋白融解液・リン脂質混濁液などを流し込み CT 値測定を試みたが水 CT 値に比して +30HU 前後の値になってしまい評価困難であった。特発性肺線維症の病巣部は densitometry にて -600HU ~ -250HU 領域と報告されており、サーファク

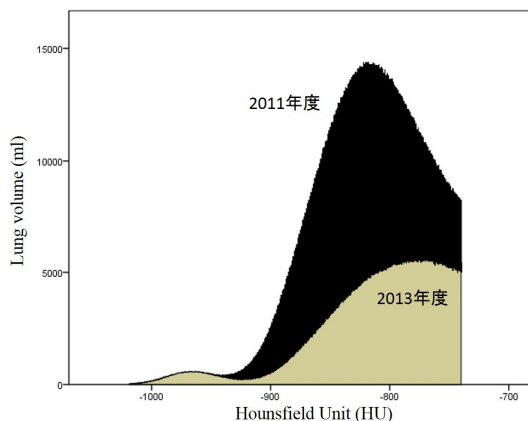
タント貯留が主体の PAP 病変はより低い CT 値領域が予想される。治療前後で densitometry 測定された PAP2 症例では、-700HU ~ -800HU と -600HU ~ -500HU 領域に変動強いことが示されている。-700HU より高い CT 値では PAP 病巣のみではなく肺虚脱による重複した間質も影響してくるため、我々は -1024HU ~ -740HU での測定値に焦点を絞り 2011 年度および 2013 年度の CT 値データを解析した。PAP5 例で合計 10 検査数のデータを (Table1) に示す。

Table 1: Longitudinal change of quantitative CT in patients with PAP (n=5)

Case.	Volume (ml)		Lung attenuation : Mean ± SD (HU)		Skewness		Kurtosis	
	2011	2013	2011	2013	2011	2013	2011	2013
1	3759	3529	-876 ± 49	-865 ± 47	0.865	1.087	-0.522	0.008
2	1017	991	-812 ± 42	-816 ± 44	0.5	0.466	-1.371	-1.368
3	1419	1618	-827 ± 49	-827 ± 48	-0.16	-0.096	-1.755	-1.728
4	1757	659	-818 ± 46	-810 ± 52	0.154	0.361	-1.669	-1.642
5	3808	2854	-872 ± 45	-855 ± 46	0.872	0.682	-0.625	-0.856

CT 値は全体的に -900HU ~ -750HU が大部分を占めているが、この 5 例で 1 例 (No.4) のみが明らかな悪化例である。この悪化例でも平均 CT 値は変化ないが肺含気量 volume は著しく低下し、歪度も大きく変化していた。この例における CT 値のヒストグラム (2011 年度と 2013 年度) の変化を (図 1)

図 1 : 症例 4 における CT 値ヒストグラムの変化

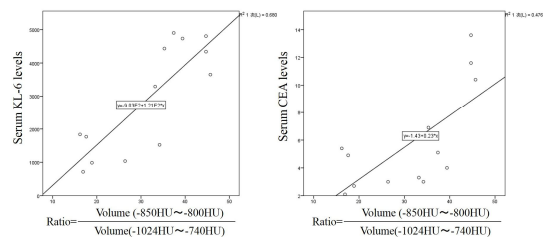


に示す。このヒストグラムにおいて -900HU ~ -750HU 領域が最も変化が大きいため、PAP 自体の病巣を反映している可能性が示唆された。

(3) CT 値と血清マーカーとの相関性 : PAP 病巣を反映すると想定された -900HU ~ -750HU 領域を再度検証するため、5 症例す

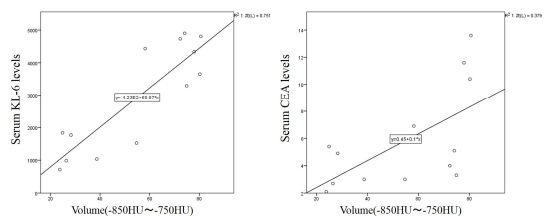
べてにおいて臨床的に PAP の活動性指標とされる血清 KL-6 値、CEA 値との相関性を分析した。より詳細に PAP 病巣を確認するため、-800HU ~ -750HU 領域、-850HU ~ -800HU 領域、-900HU ~ -850HU 領域の 3 群に分類した。各領域 volume の全体 volume (-1024HU ~ -740HU) における割合を算出し、血清マーカーとの相関分析を行った。-850HU ~ -800HU 領域 volume 割合が血清 KL-6 値・CEA 値にて相関係数 0.824 (p=0.001)、0.69 (p=0.009) と有意に強い正の相関をみとめていた (図 2)。

図 2 : 血清 KL-6 値および CEA 値と -850HU ~ -800HU 領域 volume 率との相関



また -800HU ~ -750HU 領域 volume 割合も血清 KL-6 値のみ相関係数 0.837 (p<0.001) と強い正の相関をみとめていた。その一方で、-900HU ~ -850HU 領域 volume 割合は血清 KL-6 値と相関係数 -0.866 (p<0.001) の強い負の相関がみられ、この領域は PAP 病巣を直接反映していないことがわかった。これらの結果より PAP 病巣を反映しているのは -850HU ~ -750HU 領域が考えられ、この範囲での volume と血清 KL-6 値および CEA 値との相関係数も 0.867 (p<0.001)、0.616 (p=0.025) と正の相関を示していた (図 3)。

図 3 : 血清 KL-6 値および CEA 値と -850HU ~ -750HU 領域 volume との相関



本研究により胸部 HRCT において PAP 病巣自体の評価を行うことができた。断面における GGO 陰影などの広がり度で病状は反映していたが、肺腔内に貯留するサー

ファクタント蛋白を質的診断することは不明であった。今回、densitometry を利用し、病勢の画像的变化や臨床データを対比することで -850HU ~ -750HU 領域の GGO が PAP 病巣を反映している可能性が高いことを明らかにした。しかし本研究ではいくつかの問題が残されている。第一に本研究は PAP 病巣自体を評価するため、PAP 重症例などでみられる肺線維症や肺泡虚脱の部位は含まれていない。そのため中等～軽症 PAP 例という対象に制限のある分析であり、すべての PAP 症例で検討できるかどうかは不明である。また稀少肺疾患であるため 5 症例・10 検査分のデータであり、十分な評価症例数とは言い切れない。しかし、本研究結果から densitometry による PAP 病勢の評価や -HRCT 上の GGO 評価に際し -850HU ~ -750HU 領域での CT 値測定が臨床的に重要であることは明らかにできた。今後はより症例集積により検証すべきではあるが、densitometry による HRCT 評価が PAP 早期診断の手掛かりになる可能性が考えられ臨床応用を進めていきたいと考えている。

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 3 件)

Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis. BMC Pulm Med. 査読有、2014 Mar 5; 14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.

Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar

proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behcet's disease. Respir Investig. 査読有、2014 Jan;52(1):75-9. Doi: 10.1016/j.resinv.2013.05.005.

石井晴之. 続発性肺泡蛋白症の予後解析. 呼吸器内科 査読有、23(4): 342-349, 2013.

[学会発表](計 3 件)

石井晴之. 続発性肺泡蛋白症の臨床的特徴 全国調査結果と更なる課題 . 日本肺サーファクタント・界面医学会第 49 回学術集会. 東京、2013/11/16_ Ishii H, Tazawa R, Inoue Y, Nakata K. Clinical characteristics of secondary pulmonary alveolar proteinosis complicated with myelodysplastic syndrome in Japan. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology: oral session: Yokohama, 2013/11/13

Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y. Characteristics of negative GM-CSF autoantibody pulmonary alveolar proteinosis (NA-PAP) in Japan. American Thoracic Society 2013 International Conference; Poster session: Philadelphia, May 20, 2013.

[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：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕 なし

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 晴之 (Ishii Haruyuki)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：30406970

(2) 研究分担者

中田 光 (Nakata Koh)

新潟大学・医歯学総合病院・教授

研究者番号：80207802

田澤 立之 (Tazawa Ryushi)

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：70301041

似鳥 俊明 (Nitadori Toshiaki)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80137512

(3) 連携研究者

後藤 元 (Goto Hajime)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：80134617

横山 健一 (Yokoyama Kenichi)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：20383680

平岡 祥幸 (Hiraoka Sayuki)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：20458871