

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590883
 研究課題名（和文） 3DCT を用いた新しい肺血管定量評価法と肺血栓塞栓症コンピュータ支援診断の開発
 研究課題名（英文） Quantitative assessment of pulmonary vasculature and computer-aided diagnosis of pulmonary thromboembolism
 研究代表者
 田邊 信宏 (Tanabe Nobuhiro)
 千葉大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号 40292700

研究成果の概要：

肺血栓塞栓症の3DCTおよびコンピューターを用いた自動解析システムの開発と肺血管の容量の定量を試みた。重症例では非造影 CT でも、肺野のモザイクパターン（肺血流の多い部位が白く、少ない部位が黒い）を用いて認識可能であった。造影 CT を用いた肺動脈径の評価では、肺動脈の末梢で径が細くなる例ほど、肺動脈圧が上昇した。さらに、肺血管の定量評価システムを開発し、肺血栓塞栓症では肺動脈の容量の低下がみられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

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

キーワード：肺血栓塞栓症 CT 肺動脈 肺高血圧症

1. 研究開始当初の背景

(1) わが国における肺血栓塞栓症の死亡率は増加しており、その予防、早期、診断治療が重要とされる。しかしながら、一般の臨床医における本症の認識は低く、非造影 CT において、本症を疑う所見を明らかにし、それを組み入れた CT 支援診断システムの開発が早期診断に有用と考えられる。

(2) 肺血栓塞栓症をはじめとする肺高血圧症の重症度については、心エコーである程度予測は可能であるが、原則的に侵襲的な右心カ

テーテル法による測定が必要となる。重症度の評価法として、画像診断による肺血管の定量的評価はいまだ困難で、肺血流スキャンによる閉塞率、より侵襲的な肺動脈造影を用いた閉塞率と肺血行動態との関連が検討されているが、その相関は十分とはいえない。

研究支援者の仁木らは、非造影および造影 CT で、肺血管を抽出する技術を開発した。このシステムを用いて肺血管床を定量評価することができれば、新しい非侵襲的な定量評価、重症度評価法となることから本研究に着手した。

2. 研究の目的

(1)肺血栓塞栓症診断遠隔支援を目的とするが、まずマニュアル手法によって、非造影CTにおける肺野のモザイクパターンを定性的に評価し、その頻度や重症度との関係を見る。ついで、モザイクパターンの自動診断法の開発を試みる。

(2)造影および非造影CTにおける肺血管の定量プログラムを作成する。

3. 研究の方法

(1) 肺野条件でのモザイクパターン（肺血流がある部位が白く、ない部位が黒い）を定性評価した。さらに、非造影CTにおいて、肺気腫性変化との相違について検討した。研究支援者の仁木らは、肺気腫や他の肺病変も含めて自動認識システムの開発を試みた。

(2)まず、マニュアル手法を用いて、造影CTにおいて、Qanadliらの方法による肺血管の閉塞率と肺高血圧症の重症度との比較を行った。ついで、造影および非造影3DCTを用いて肺動脈区域枝および亜区域枝の径の測定を行い、肺高血圧症の重症度と比較した。マニュアル手法によって気管支動脈の定量評価も試みた。

さらに、肺血管の抽出プログラム（胸部3次元CT像から胸部構造解析を行い、縦隔・肺血管領域を抽出する。）を用いて、正常例、急性肺血栓塞栓症例、慢性肺血栓塞栓症例について、中枢から末梢までの血管径の測定、各葉ごとの肺動脈容積の定量評価、全肺野に対する肺動脈容積の比率、肺動脈容積の肺血管容積に対する比率など、定量評価プログラムを構築した。

4. 研究成果

(1)急性肺塞栓症と診断され、造影16列CTを実施した自験例について、その診断能の有用性を報告した(Yasui, Tanabe Cir J 2007)。また40例についてモザイクパターンの頻度、経過、意義について検討した。2検者の肉眼によるmosaic perfusionの頻度は8/40例(20.0%)で、重症例や肺血管閉塞率の大きい症例ほどモザイクパターンを認めることが明らかとなり、2008年American Thoracic Societyで発表した。このモザイクパターンは慢性例でほぼ全例にみられ、急性例においても、肺血流スキャンによるhigh probability症例の頻度に匹敵した。

モザイクパターンの低吸収領域と肺気腫の低吸収領域の鑑別が当初問題となったが、モザイクパターンの低吸収領域のCT値の閾値は-700で肺気腫の-960程度と異なった。しかしながら、重力効果で臥位では背部のCT値の上昇がみられる。モザイクとの鑑別

は肉眼では可能であるが、現在のところ自動システム上はその鑑別を含めると正常部位を抽出する可能性が上昇するという問題点が生じた。仁木らは、腫瘤影に加えて、肺線維化、肺のconsolidation、胸水等を自動認識するプログラムを開発したが、検診システムにおいてモザイクパターンの認識を含めること自体は可能であるものの、重力効果を除外することを優先する必要があるため、現在のところモザイクは認識されないシステムとなっている。このCTによる診断支援システムは、今後の一般臨床医ならびに呼吸器専門医の補助診断として貢献するものと考えられる。

(2)肺血管の定量評価については、マニュアル手法によってQanadliらの肺血管閉塞率を調べたところ、急性例では、収縮期肺動脈圧と肺血管閉塞率に良好な相関がみられたが、慢性例では不良であった。また女性は男性に比して血栓が末梢に存在した(Shigeta, Tanabe Cir J 2008)。

慢性例で重症度との相関が不良な原因として、末梢の肺動脈の狭窄が考えられたため、亜区域枝径と区域径枝比について血行動態との相関をみた。結果、慢性例では、造影CTおよび非造影CTにおいて亜区域枝径/区域枝径の値が正常例に比して小さくなること、造影CTにおける亜区域枝径/区域枝径の値が小さいほど平均肺動脈圧が高く重症であること、非造影CTおよび造影CTにおける亜区域枝/区域比の標準偏差(ばらつき)が大きいほど、平均肺動脈圧が高いことが明らかになった。この結果を第1回呼吸機能イメージング研究会のキーノートレクチャーで発表した。亜区域枝径/区域枝径比は、肺高血圧症の重症度を予測する重要な因子になることが考えられ、次に述べる自動解析システムにおいて、亜区域や区域の定量評価を行うことで、より簡便な画像診断による肺高血圧症の重症度評価法となる可能性がある。

また、気管支動脈の定量評価としては、気管支動脈断面積の総計が、血栓が中枢にあるほど大きく、断面積の大きい方が血栓内膜摘除術後の動脈血液ガスの改善度が良いことが明らかとなった。気管支動脈径の定量評価が手術改善度の予測因子になる可能性を示唆した(Shimizu Cir J 2008)。

さらに、肺動脈径の自動測定システムおよび肺動脈容積の自動測定システムを開発した。具体的には、関心領域に対して3次元細線化処理を行い、初期点から連結性を基に追跡し関心領域の分岐点・端点を検出する。ついで木構造を作成し、分岐を調べ、各枝には細線上の平均肺動脈径の情報をもたせることで定量評価することが可能となった。

図1に正常例と急性肺血栓塞栓症例におけ

中枢から末梢に至る肺動脈径の変化を、図2に正常例、急性肺血栓塞栓症例、慢性肺血栓塞栓症例の画像および肺血管全体に対する肺動脈容量の定量評価を示す。急性、慢性例で肺動脈容量の低下が見られ、肺血管全体あるいは肺容量全体に対する比率で比較することができる。以上の結果の一部は、第1回呼吸機能イメージング研究会で発表した。

これまでの研究は、16列CTを用いたものであるが、64列CTを用いることでさらに分解能が改善し、肺血管定量評価の精度が改善する可能性もある。今後、新機種を用いて、重症度との関連について prospective に実証していく予定である

図1

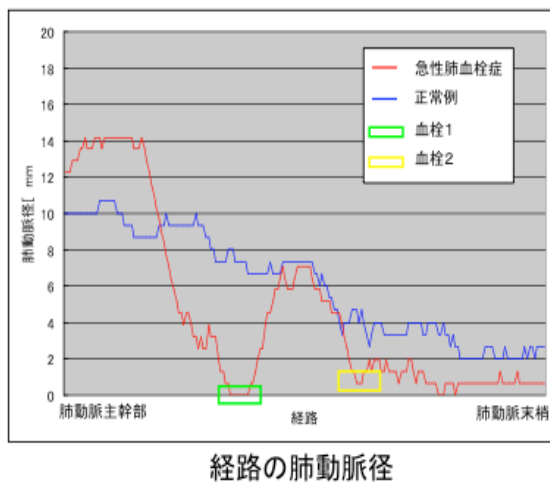


図1の説明

血栓が存在する経路を選択し、その経路上の肺動脈径を計測した。正常例と比較した結果を示す。肺動脈径の減弱がみられ、その部位で血栓が存在する。

図2

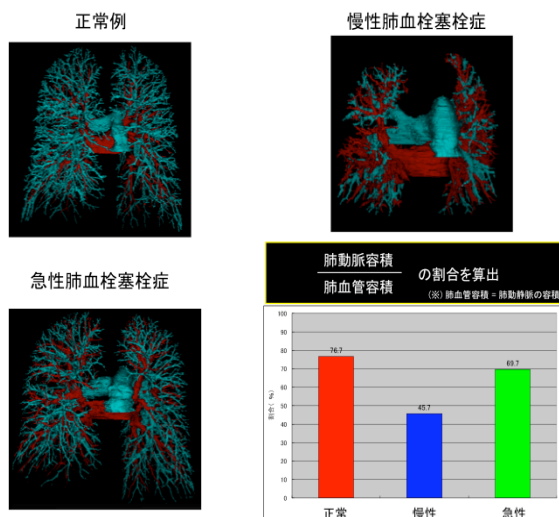


図2の説明

正常例、慢性肺血栓塞栓症例、急性肺血栓塞栓症例の典型的な肺動脈（赤）および肺静脈（青）の3D画像。肺動脈の容積が量化され、肺血管全体に対する比率で比較すると慢性例、急性例ともに正常例に比して低下がみられる。

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15件)

- ① Shigeta A, Tanabe N, et al. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. Circ J. 72; 2069-74, 2008(査読有).
- ② Shimizu H, Tanabe N, et al. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cir J 72: 1136-1141. 2008(査読有).
- ③ Shiina Y, Funabashi N, Fujikawa A, Lee K, Sekine T, Uehara M, Mikami Y, Tanabe N, et al. Quantitative evaluation of chronic pulmonary thromboemboli by multislice CT compared with pulsed Tissue Doppler Imaging and its relationship with brain natriuretic peptide. Int J Cardiol.;130:505-12, 2008(査読有).
- ④ Yoshimi S, Tanabe N, et al. Survival and quality of life in peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cir J 72 : 958-965, 2008(査読有).
- ⑤ 田邊信宏 慢性肺血栓塞栓症とHLA 分子血管病 9:368-374 2008(査読無).
- ⑥ 田邊信宏 慢性血栓塞栓性肺高血圧症呼吸と循環 56:987-994 2008(査読無).
- ⑦ Yasui T., Tanabe N, et al. Multi-detector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. Circ J 71: 1948-1954, 2007(査読有).
- ⑧ 田邊信宏 急性肺血栓塞栓症の管理 臨床呼吸生理 39;1-115, 2007(査読無).

[学会発表] (計15件)

- ① 田邊信宏 モーニングレクチャー 肺血栓塞栓症の診断と治療 第73回日本循環器学会総会 大阪 2009.3.21
- ② 酒井 俊、財田伸介、久保満、河田佳樹、仁木 登、田邊信宏他. 造影CTを用いた肺血栓塞栓症における肺血管の定量評価 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 京都 2009.1.31

- ③ 田邊信宏 キーノートレクチャー肺血栓塞栓症の疫学及び診断 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 京都 2009. 1. 30
- ④ 田邊信宏 PD-1 肺高血圧症の診断と治療の進歩 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の内科治療 第56回日本心臓病学会学術集会 東京 2008. 9. 8
- ⑤ 田邊信宏 教育講演 23 肺高血圧症の診断と治療 第48回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2008. 6. 17
- ⑥ 外山真一、田邊信宏他 急性肺血栓塞栓症における multi detector-row CT 上の mosaic perfusion の頻度とその意義に関する検討 第48回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2008. 6. 16
- ⑦ 重田文子、田邊信宏他 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) の性差とその臨床的特徴について 第48回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2008. 6. 16
- ⑧ Toyama S, Tanabe N, et al. Prevalence of Mosaic Perfusion and Its Course in Acute Pulmonary Thromboembolism by Multidetector-Row CT Pulmonary Angiography. International Conference, American Thoracic Society Tronto 2008. 5. 18
- ⑨ 田邊信宏 急性肺血栓塞栓症 診療のコツ 第6回上総アカデミアレスピラトリーフォーラム 木更津 2007. 10. 6
- ⑩ Shigeta, A., Tanabe, N. et al, Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. 17th Annual congress of European Respiratory Society Stockholm 2007. 9. 18
- ⑪ Terada, J., Tanabe, N. et al., Prediction of Reduction in Pulmonary Vascular Resistance after Pulmonary Thromboendarterectomy. International Conference, American Thoracic Society San Francisco 2007. 5. 23

[図書] (計6件)

- ① 田邊信宏 日本臨床社 呼吸器症候群 (第2版) II 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 2009 ; 336-341
- ② 田邊信宏、栗山喬之 医学書院 新臨床内科学第9版 第1章 呼吸器疾患 肺循環障害 肺血栓塞栓症 2009 ; 109-112.
- ③ 田邊信宏、栗山喬之 医学書院 新臨床内科学第9版 第1章 呼吸器疾患 肺循環障害 原発性肺高血圧症 2009 ; 112-114.
- ④ 田邊信宏、栗山喬之 中外医学社 専門医のための薬物療法 Q&A 循環器 原発性肺高血圧症 2008 ; 452-465.
- ⑤ 田邊信宏、巽浩一郎 南江堂 呼吸器疾患 最新の治療 2007-2009 肺血栓塞栓症 ;

359-362.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田邊 信宏 (TANABE NOBUHIRO)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 40292700

(2) 研究分担者 (2007年度のみ)

笠原 靖紀 (KASAHARA YASUNORI)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号 : 60343092

滝口 裕一 (TAKIGUCHI YUICHI)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 30272321

巽 浩一郎 (TATSUMI KOICHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号 : 10207061

栗山 喬之 (KURIYAMA TAKAYUKI)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号 : 20009723

仁木 登 (NIKI NOBORU)
徳島大学・ソシオテクノサイエンス研究部・教授
研究者番号 : 80116847

(3) 連携研究者 (2008年度のみ)

笠原 靖紀 (KASAHARA YASUNORI)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 60343092

滝口 裕一 (TAKIGUCHI YUICHI)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号 : 30272321

巽 浩一郎 (TATSUMI KOICHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号 : 10207061

仁木 登 (NIKI NOBORU)
徳島大学・ソシオテクノサイエンス研究部・教授
研究者番号 : 80116847