

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12816

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患における呼気ガス分析を用いた診断システムの探索

研究課題名(英文) Exploring diagnostic systems using exhaled breath analysis in chronic obstructive pulmonary disease.

研究代表者

川田 奈緒子 (Naoko, Kawata)

千葉大学・真菌医学研究センター・特任准教授

研究者番号：00400896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：初年度はCOPD患者(40例)の呼気ガス分析を施行し、低分子量では質量数50、60付近の有機化合物の信号強度と閉塞性換気障害や気腫との間に有意な関連を認めた。高分子量では健常者とCOPD患者との間でアルカン系の有機化合物の信号強度に違いを認めた。しかし、COVID-19流行により2020年1月以降呼気ガス分析が困難となった。呼気ガスとの関連評価のため、CTを用いて喘息要素をもつCOPD群はCOPD単独群とは異なる構造的変化をきたすことを示し、動態MRIを用いて胸郭運動と疾患重症の関連を解析した。さらに、高齢COPDでは自覚症状や栄養指標と増悪との関連が強く、包括的な診療の必要性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CCOPD患者における呼気ガス分析や、胸部CT画像による形態学的評価、胸部動態MRIによる動態解析は、現在の呼吸機能検査では評価できないCOPDの病型分類に貢献し、今後の新しい診断や評価方法となる可能性がある。また、超高齢社会において、COPDをはじめとする慢性進行性疾患の管理では、疾患重症度だけでなく栄養指標などを含む包括的な診療の必要性を示した。COVID-19流行収束後、呼気ガスから得られる所見と、画像を用いた肺の形態変化、栄養指標などの項目と組み合わせ、COPDの早期診断や疾患増悪との関連について解析予定である。

研究成果の概要(英文)：In the first year, 40 COPD patients underwent exhaled breath analysis. For low molecular weight, a significant association was found between the signal intensity of organic compounds with a mass number around 50 and 60 and obstructive impairment and emphysema. For high molecular weight, differences in the signal intensity of alkane organic compounds were found between healthy subjects and COPD patients. However, the COVID-19 pandemic has made breath analysis impossible since January 2020.

To assess the association with exhaled gases, CT was used to show that the COPD group with an asthmatic component underwent different structural changes than the COPD-only group. Dynamic MRI was also used to show an association with obstructive impairment and residual air volume. Furthermore, there was a strong association between subjective symptoms and nutritional indices and exacerbations in elderly COPD. This suggests the need for comprehensive medical care.

研究分野：呼吸器

キーワード：COPD 呼気ガス 画像診断 栄養指標 胸部CT 胸部MRI

## 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）は主に喫煙や大気汚染を背景とする進行性の気流閉塞をきたす疾患で、2015年のWHOの調査では世界の死因第4位となった。わが国でも推定患者530万人以上とされ、2016年には1万6千人以上が本疾患で死亡しているが、適切な診断と治療を受けている患者はわずか10%に満たない。この原因には本疾患の国民への認知度や受診率の低さとともに、診断基準である呼吸機能検査（スパイロメトリー）のプライマリケア医における実施率が低いことが従来から指摘されてきた。しかしスパイロメトリーの実施には設備投資や人的コストがかかり、簡便ではない。本研究では、高感度の質量分析器を用いて患者の呼気から簡便に複数回得られる呼気ガス成分を分析することにより、呼気ガス成分がCOPDの早期診断や病態把握、予後評価のための指標となるかを検証することを目的とした。

## 2. 研究の目的

本研究では、患者の自然呼吸下の呼気から複数回得られる呼気ガス成分を分析することにより、呼気ガス分析がCOPDの早期診断や病態把握、病勢（増悪）評価のための指標となるかを検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、呼気ガス分析を軸に、COPD患者の診断、病型評価、経時変化および急性増悪時の評価について、当初、下記に示す3つの研究を並行して行う予定とした。しかしながら、2020年1月よりCOVID-19流行によりエアロゾル発生の懸念から、2020年1月以降呼気ガスの採取、測定機関への搬送および分析が困難となった。また、外来受診や呼吸機能検査の施行も長期間にわたり大幅に制限された。

【1】喫煙呼吸機能正常者、COPD患者、についてブレスマスと他の質量分析器（GC-MS）を用いて呼気ガス成分の測定と同定を行い、COPD患者での呼気ガス成分の特徴を明らかにする。

【2】COPD患者の呼気ガス所見を患者の呼吸機能、胸部CT画像所見、血液検査所見等と比較する。また、COPD患者の予後に直結するサルコペニア、フレイルとの関連を調べるため、筋肉量、骨塩量、体内糖化度、栄養指数などの臨床項目との関連を検討する。

【3】COPD患者を定期外来にて2年間追跡し、急性増悪のイベントの有無を調査する。1年後および2年後の経過観察時と観察期間中の急性増悪時（病態が悪化し治療の変更や追加が必要になる状態）の呼気ガスをそれぞれ分析する。継時的変化を明らかにし、増悪時の特徴を明らかにする。施行可能な症例に対し禁煙指導やリハビリテーションや栄養指導を行い、COPD患者の各臨床項目の変化やそれらとの関連、急性増悪時の変化について検証する。

## 4. 研究成果

初年度はCOPD患者（40例）の呼気ガス分析を施行した。ブレスマス（呼気ガス測定装置）による低分子量解析では、質量数50、60付近の有機化合物の信号強度と閉塞性換気障害の程度や気腫性病変の程度にそれぞれ有意な関連を認めた。質量分析計を用いた高分子量解析では健常者とCOPD患者との間でアルカン系の有機化合物の信号強度に有意差を認めた。しかしながら、2020年1月以降COVID-19感染症の流行が始まり、エアロゾル発生の懸念から、呼

気ガスの採取、測定機関への搬送および分析が困難となり、呼吸機能検査の施行も大幅に制限された。そのため、胸部画像から得られる肺野の形態変化および経時変化の解析を先に進めることとなった。

呼気ガス解析結果とのほかの臨床項目関連評価のため、胸部単純 CT を用いて喘息要素をもつ COPD 群と COPD 単独群の経時変化の観察を行った。喘息要素をもつ群は、エントリー時の重症度が高く、増悪頻度が高かった。自覚症状スコアを表す CAT スコア、疾患重症度を反映する呼吸機能検査は両群とも有意な変化は認めず、気腫性病変は両群ともに増加した。一方、末梢血管面積は COPD 群で増加、喘息要素をもつ群で低下を認め、気道壁厚の割合は COPD 群のみで増加し、喘息要素をもつ群では有意な変化を認めなかった。以上より、気腫性病変、気道壁厚、末梢血管面積は一律に変化せず、喘息要素をもつ COPD 群は COPD 群とは異なる経時的構造的変化をきたすことを示した (Anazawa R, et al. PLoS One. 2019)。次に、COPD でもみられる気腫性病変と間質性肺炎 / 肺線維症に代表される線維化病変を併せ持つ気腫合併間質性肺炎 (CPFE) の患者の解析を行った。気腫病変の割合と線維化病変の割合を足した異常領域の割合が呼吸機能の重症度だけでなく、増悪入院などの臨床経過の予測因子となる可能性を示した。(Suzuki M, et al. PLoS One. 2020)。この結果は COPD の予後解析に役立つと考えられた。また、COPD にみられる呼吸困難への評価では静的な画像評価でなく、動態評価を組み合わせる必要があると考え、胸部動態 MRI を用いて動態解析ソフトを実装し、COPD でみられる胸部の運動制限や奇異性運動と閉塞性換気障害や残気量との関連を示した (Shimada A, et al. Academic Radiology. 2021. Sato H, et al. European Radiology Open. 2020.)。これらの結果は、現在の呼吸機能検査により決定される COPD の有無や重症度診断では評価が難しい病型分類に貢献し、呼気ガスと組み合わせることで COPD の新しい評価方法につながる可能性があると考えられた。

さらに、2 年間の観察期間において、非高齢 COPD 患者 (75 歳未満) が肺気腫の割合や疾患重症度との関連が強かったことと比較して、高齢 COPD 患者 (75 歳以上) では疾患重症度や肺気腫の程度よりも、CAT スコアや、血液検査から得られる栄養指標 (Prognostic Nutritional index : PNI) と増悪との関連が強くみられることを示した。超高齢社会における慢性呼吸器疾患の管理では、疾患の重症度だけでなく、自覚症状や栄養状態なども加味してより包括的な診療を行っていく必要があると考えられた (Suzuki E et al. Int J COPD. 2023. in Press)。

COVID-19 流行収束後、呼気ガスから得られる所見と、胸部単純 CT や胸部 MRI などの画像解析手法を用いた肺の形態に関する経時変化の評価、呼吸機能検査で得られる疾患重症度、栄養指標などの項目と合わせ、COPD の早期診断や疾患増悪との関連について解析予定としている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sato Hirotaka, Kawata Naoko, Shimada Ayako, Iwao Yuma, Ye Chen, Masuda Yoshitada, Haneishi Hideaki, Tatsumi Koichiro, Suzuki Takuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Semiautomatic assessment of respiratory dynamics using cine MRI in chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology Open	6. 最初と最後の頁 100442 ~ 100442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejro.2022.100442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimada Ayako, Kawata Naoko, Sato Hirotaka, Ikari Jun, Suzuki Eiko, Anazawa Rie, Suzuki Masaki, Masuda Yoshitada, Haneishi Hideaki, Tatsumi Koichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Dynamic Quantitative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Areas of the Lung During Free-Breathing of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 S215 ~ S225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2021.03.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato Hirotaka, Kawata Naoko, Shimada Ayako, Suzuki Takuji	4. 巻 77
2. 論文標題 Semi-automated Segmentation of Lungs Using the k-means Method in Cine MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6. 最初と最後の頁 1298 ~ 1308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2021_JSRT_77.11.1298	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Masaki, Kawata Naoko, Abe Mitsuhiro, Yokota Hajime, Anazawa Rie, Matsuura Yukiko, Ikari Jun, Matsuoka Shin, Tsushima Kenji, Tatsumi Koichiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Objective quantitative multidetector computed tomography assessments in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema: Relationship with pulmonary function and clinical events	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0239066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0239066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Akira, Kawata Naoko, Yokota Hajime, Sugiura Toshihiko, Matsumura Yosuke, Higashide Takashi, Horikoshi Takuro, Oda Shigeto, Tatsumi Koichiro, Uno Takashi	4. 巻 122
2. 論文標題 A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 108748 ~ 108748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2019.108748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Anazawa Rie, Kawata Naoko, Matsuura Yukiko, Ikari Jun, Tada Yuji, Suzuki Masaki, Takayanagi Shin, Matsuoka Shin, Matsushita Shoichiro, Tatsumi Koichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Longitudinal changes in structural lung abnormalities using MDCT in chronic obstructive pulmonary disease with asthma-like features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0227141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ayako Shimada
2. 発表標題 Longitudinal structural changes using MDCT in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema
3. 学会等名 European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaki Suzuki
2. 発表標題 Objective quantitative MDCT assessments in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema
3. 学会等名 European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Anazawa
2. 発表標題 Longitudinal changes in structural lung abnormalities using MDCT in COPD with asthma-like features
3. 学会等名 European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoko Kawata
2. 発表標題 Expiratory gas analysis using mass spectrometry in chronic obstructive pulmonary disease
3. 学会等名 European Respiratory Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川田奈緒子
2. 発表標題 COPD 診断と治療 高感度ガス分析装置を用いたCOPD患者における呼気ガス成分の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------