

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08025

研究課題名（和文）形態/機能画像融合イメージングによるCOPDの同一時空間的定量画像評価法の確立

研究課題名（英文）The method for evaluation of COPD using morphological/functional image fusion imaging in the same spatiotemporal quantitative image.

研究代表者

浅見 麻紀 (Asami, Maki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60808187

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：末梢気道構造と気道炎症の程度、臨床症状との関連性を評価する方法としてPRM-CT法と(FDG)-PETを用いて、それらの画像を融合させ同一時空間で解析することを検討した。21例を解析、全例肺癌症例であり、癌の領域をトリミングで除去した。PRM-CT画像のボクセル毎のCT値を基に、画素ごとに比重を測定し、PETのSUVを補正（正規化）した。各症例の正常肺の平均値を1とし、fSAD、気腫をそれぞれの比率で見ることにした。fSAD平均/正常肺平均においてPS、CAT score、喫煙本数、BMI、%FVC、FEV1%、%FEV1、%DLco、FeNOなどのパラメーターとの相関は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

たばこ煙などの有害粒子により、気道の炎症が起こり、その結果正常な肺組織構造が破壊され、気腫性病変や末梢気道の線維化によって、肺の静的(安静時)、動的(労作時)過膨張や進行性の気流制限に至り、患者は労作時呼吸困難などの症状を来すとされている。本研究ではPET-CTを撮影した症例において吸気呼気CTで作成したPRM画像で正常肺、気腫肺、機能的微小気道病変の領域に分けた部位についてそれぞれFDG集積を評価したが、FDG集積の平均値ではそれぞれ差は見られなかった。症例ごとに正常肺、気腫、fSAD領域でFDG集積をヒストグラムで示し、各種臨床パラメーターと関連があるか解析予定である。

研究成果の概要（英文）：The PRM-CT and (FDG)-PET were used as a method to evaluate the relationship between peripheral airway structure, degree of airway inflammation, and clinical symptoms, and their images were fused and analyzed in the same time and space. 21 cases were analyzed, all of which were lung cancer cases, and the cancerous areas were removed by trimming. Based on the voxel-by-voxel CT values, specific gravity was measured for each pixel, and the SUV of PET was corrected (normalized). The mean value of normal lung in each case was set as 1, and fSAD and emphysema were viewed as their respective ratios. fSAD mean/normal lung mean showed no correlation with parameters such as PS, CAT score, number of smokers, BMI, %FVC, FEV1%, %FEV1, %DLco and FeNO.

研究分野：COPD

キーワード：COPD 気道炎症 FDG-PET PRM 機能的微小気道病変

1. 研究開始当初の背景

COPD(慢性閉塞性肺疾患)の病因として長期に吸入したたばこ煙などの有害粒子が肺の炎症を誘発し、この気道の炎症反応が増強かつ慢性化することが従来指摘されてきた。その結果正常な肺組織構造が破壊され、気腫性病変や末梢気道の線維化によって、肺の静的(安静時)、動的(労作時)過膨張や進行性の気流制限に至り、患者は労作時呼吸困難などの症状をきたすとされている。しかし近年それ以外にも幼少期の気道・肺に対する重篤な障害や持続的な炎症に伴う成人期の肺の発育不全が COPD の病因であることが判明しており、それらは中等症 COPD の約半数にみられ、その発症や進展には炎症性だけでなく、非炎症性機転も存在するという概念が提唱された。本研究では日常診療の中で悪性腫瘍の診断、評価目的に行われる PET-CT 法と、気流制限や気道閉塞を評価する吸気・呼気 CT の画像を組み合わせた PRM-CT 法(parametric response map-CT、微小な末梢気道閉塞を空間的・定量的に評価できる画像解析法)を基に PET を組み合わせたイメージングマーカー(PET/PRM-CT 法)を開発し、気道・肺の炎症/非炎症及び構造変化を同一空間で経時的に把握することにより、COPD を含む呼吸器疾患の発症・進展機序の解明を行う。

2. 研究の目的

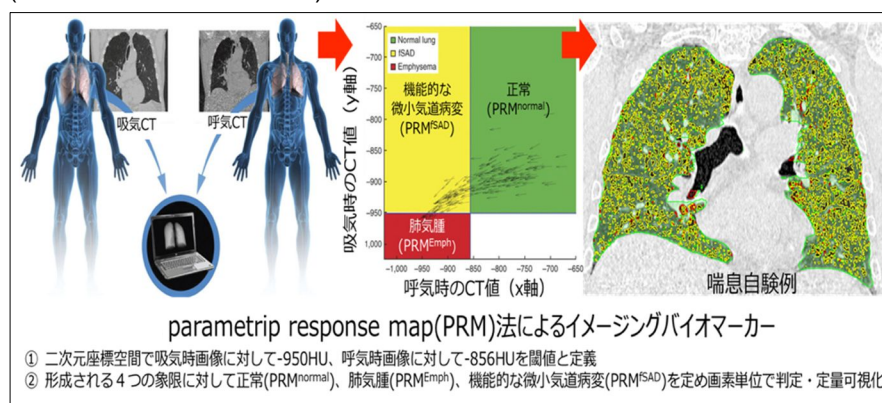
PET/PRM-CT による呼吸器疾患の末梢気道が喫煙等による慢性炎症による変化なのか、もしくは炎症によらずに起こる気道病変なのかの質的評価と、患者背景、自覚症状、呼吸機能、増悪歴の関連性を明らかにすることで、呼吸器疾患の病態解明やフェノタイプ分類に寄与できる可能性が期待できる。

3. 研究の方法

本研究では、上記にあるように悪性腫瘍が疑われる患者、もしくは既に癌と診断を受けている患者で PET-CT を撮影する方を対象とし、PET-CT 撮影時に同時に吸気・呼気で CT を撮影する。また炎症性メディエーターの解析を行う目的に追加で血液検査を行う。症状、病歴、呼吸機能検査や CT 画像検査の結果より、呼吸器疾患の合併の有無を主治医が判断する。PET-CT や吸気・呼気 CT 画像のデータを匿名化された状態で山口大学大学院創成科学研究科に提供し、吸気呼気 CT 画像から末梢気道病変を評価する画像を作成 (PRM-CT 法) し、その画像と PET-CT の画像を融合させることで、炎症/非炎症と気道・肺病変の関係を同一空間で解析を行う。

● PRM-CT 法

呼気時画像に吸気時画像の位置合わせを行い、ボクセル毎の吸気・呼気時の CT 値から解析を行う。具体的には、呼気時の CT 値(x 軸)と吸気時の CT 値(y 軸)を 2 軸とする 2 次元座標空間において吸気時画像に対して -950HU、呼気時画像に対して -856HU を閾値とし、形成される 4 つの象限に対して正常 (PRM^{normal})、肺気腫 (PRM^{Emph}) (=気腫性エアトラップ)、機能的な微小気道病変 (PRM^{SAD}) (=非気腫性エアトラップ) を定めて画素単位で判定し定量可視化する方法である (Galban 2012 Nature Med)。



● 重量補正

肺の FDG 集積を評価する上で部分体積効果により FDG 集積が過小評価され、肺気腫では肺胞破壊があり肺組織量が減少しており空気量も多く影響を強く受けると考えられる。FDG-PET を撮影し PRM-CT により得られたボクセル毎の CT 値を元に、画素ごとに比重を測定し(比重=1+CT 値 /1000)(Pech et al. Acta Radiologica 1987)、SUV を補正(正規化)する。この手法により過小評価されていた代謝機能の活動性を正確に評価しうる。

以上の PRM-CT と PET により得られた形態及び機能画像の位置合わせ(Registration)を行い、PET/PRM-CT フュージョンイメージングを作成し、形態と機能の関連、つまり気道・肺構造の差異 (PRM^{normal}、PRM^{Emph}、PRM^{fSAD})における炎症の程度を同一ボクセルで定量可視化し、症状・コントロール・重症度、呼吸生理、末梢気道炎症との関連を検討する。

4. 研究成果

当初試験を開始した際、試験的に山口大学医学部附属病院で撮影した通常の CT と別施設で撮影された FDG-PET 画像を融合させたところ、正確な位置合わせが出来ていない可能性が指摘された。その理由として、施設が異なる点、CT は吸気時に撮影するが PET は呼気時に撮影することが正確な画像の位置合わせが出来ない理由として考えられた。そのため、本来行うべく PRM-CT 法(parametric response map-CT)では吸気・呼気での CT 撮影が必要となり、より厳密に画像の位置合わせを行うために PET を撮影する際に同時に吸気・呼気 CT を撮影するよう方針が変更された。

また PET 撮影の前提として悪性疾患(肺癌)の精査目的に本来撮影しているため、癌の病変部位への FDG 集積を取り除く必要があった。また心筋への集積も生理的に見られることから、心臓周囲の FDG 集積の取り込みも除去する必要があったため、slicer を用いて吸気 CT 画像において、腫瘍をトリミングし、正常肺、気腫、fSAD 領域で繰り返し処理を行い、腫瘍成分を除去することとした。

24 症例が登録され、画像データが欠損している 3 例を除外した 21 症例を検討した。患者背景は男性 13 例、平均年齢 73.7 歳、平均 BMI 22.4、喫煙歴は非喫煙 6 例、現喫煙 5 例、過去喫煙 10 例であった。平均喫煙本数は 42.2 pack-year、粉塵吸入歴は 3 例に認めた。呼吸器疾患の内訳として、COPD 8 例、ACO 3 例であった。吸入薬として ICS/LABA 1 例、LAMA 2 例、LABA/LAMA 3 例、ICS/LABA/LAMA 3 例、performance status は 0:12 例、1:10 例、3:1 例であった。いずれも肺癌合併例である。

全例吸気・呼気 CT を同時に撮影し、PRM 法を用いて正常、肺気腫、機能的微小気道病変 (fSAD) を定めて定量化を行い、各症例毎に正常、肺気腫、fSAD それぞれの部位のボクセル毎の CT 値を基に、画素ごとに比重を測定し、PET の SUV を補正 (正規化) した。次に正規化された正常肺領域、fSAD 領域、気腫領域の FDG 集積の平均値において、症例ごとにばらつきが見られることから、各症例の正常肺の平均値を 1 とし、fSAD、気腫をそれぞれの比率で見ることとした (fSAD 平均/正常肺平均、気腫平均/正常肺平均)。fSAD 平均/正常肺平均において PS、CAT score、喫煙本数、BMI、%FVC、FEV1%、%FEV1、%DLco、FeNO などのパラメーターとの相関は認められなかった。また既に研究分担者の平野靖氏らによる通常の CT と重量補正を行った FDG-PET 画像との融合画像を集積したデータ解析症例 66 例 (気腫症例 21 例、気腫 + 肺癌合併 COPD25 例、健常者 20 例) を検討した結果、視覚的に肺重量補正 FDG PET 像で、健常例では肺全体にほぼ均等で低い FDG 集積分布を呈したが、肺気腫例では、上肺野を中心に FDG 集積亢進所見を認め、特に肺気腫病変が高度な部位やブラ近傍で集積亢進していた。これらの所見は、通常の肺重量補正をしない PET 像では認識し難かった。付随所見として、肺気腫に併存する喫煙関連の間質性肺炎と考えられる濃度上昇域で FDG 集積亢進所見が散見された。健常群の重力効果によると考えられる濃度上昇域ではいずれも FDG 集積は乏しかった。

今回、PRM 解析を行い正常肺、気腫、fSAD 領域でそれぞれ重量補正を行った FDG 集積の平均値で臨床的パラメーターとの関連を検討したが、それらにおいて明らかな相関は認めなかった。個々の症例の FDG 集積の平均値ではなく、ボクセル毎の FDG 値のヒストグラムを症例ごとで作成し比較検討することで呼吸器疾患の病態解明やフェノタイプ分類に寄与できる可能性があると考え、解析予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Jiang Fei、Hirano Tsunahiko、Ohgi Junji、Chen Xian	4. 巻 36
2. 論文標題 A voxel image based pulmonary airflow simulation method with an automatic detection algorithm for airway outlets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnm.3305	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 Matsunaga Kazuto、Adachi Mitsuru、Nagase Hiroyuki、Okoba Tomoko、Hayashi Nobuya、Tohda Yuji	4. 巻 30
2. 論文標題 Association of low-dosage systemic corticosteroid use with disease burden in asthma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Primary Care Respiratory Medicine	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41533-020-00192-x	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 Hirano T、Doi K、Matsunaga K、Takahashi S、Donishi T、Suga K、Oishi K、Yasuda K、Mimura Y、Harada M、Suizu S、Murakawa K、Chikumoto A、Ohteru Y、Matsuda K、Uehara S、Hamada K、Ohata S、Murata Y、Yamaji Y、Asami-Noyama M、Edakuni N、Kakugawa T	4. 巻 9
2. 論文標題 A Novel Role of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 in Overlap with Sedentary Lifestyle and Cognitive Risk in COPD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9092737	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 Oishi Keiji、Matsunaga Kazuto、Shirai Toshihiro、Hirai Keita、Gon Yasuhiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2670 ~ 2670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9082670	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 Matsunaga Kazuto, Harada Misa, Suizu Junki, Oishi Keiji, Asami-Noyama Maki, Hirano Tsunahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Comorbid Conditions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Potential Therapeutic Targets for Unmet Needs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3078 ~ 3078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9103078	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20件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Asami M, Hirano T, Oishi K, Matsunaga K
2. 発表標題 Factors Associated with Frequent Asthma Exacerbations in Clinical Setting.
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅見麻紀, 平野綱彦, 大輝祐一, 筑本愛祐美, 村川慶多, 松田和樹, 濱田和希, 末竹諒, 山路義和, 村田順之, 大石景士, 枝國信貴, 松永和人
2. 発表標題 日常臨床における喘息増悪関連因子の検討 - SEACON surveyより -
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2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
研究分担者	松永 和人 (Matsunaga Kazuto) (20347602)	山口大学・大学院医学系研究科・教授 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	平野 綱彦 (Hirano Tsunahiko) (00382333)	山口大学・医学部附属病院・准教授 (15501)	
研究分担者	椎木 健裕 (Shiinoki Takehiro) (30610456)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	平野 靖 (Hirano Yasushi) (90324459)	山口大学・医学部附属病院・准教授 (15501)	
研究分担者	間普 真吾 (Mabu Shingo) (70434321)	山口大学・大学院創成科学研究科・教授 (15501)	
研究分担者	原田 美沙 (Harada Misa) (70894799)	山口大学・医学部附属病院・診療助教（4日/週） (15501)	削除：2021年7月31日

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