

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592054

研究課題名(和文) 仮想肺組織量を指標とした、肺切除後のリモデリング“代償性肺成長”の検証

研究課題名(英文) Spirometric and radiological evaluation of the remnant lung long after major pulmonary resection: can compensatory phenomena be recognized in clinical cases?

研究代表者

溝淵 輝明 (MIZOBUCHI, TERUAKI)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50569861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトでは肺は一般的に再生しない臓器とされるが、その再生能力は本当にゼロであろうか。動物実験では、肺切除後の残存肺の摘出検証が可能であり、重量・容積・DNA量が肺損失を代償するように回復し代償性肺成長と称される。同検討法はヒトでは使用できないため、非侵襲的な検証が必須であった。我々は、急性呼吸促進症候群の重症度定量法を参考にし、CT画像解析ソフトを用いた仮想肺組織量測定法を提唱した。健常成人による同手法の検証では、吸気相の影響を受けず、肺重量の測定が可能と判断した。健常成人ドナーの肺葉切除後および肺癌の肺切除後(10亜区域以上)において、代償性肺成長類似の現象を仮想肺組織量で検出した。

研究成果の概要(英文)：It has been generally accepted that lungs cannot regenerate in mature human. After a major lung resection, however, mechanical stretch, shear stress, and a variety of growth factors are induced in the remnant lung, and those are known to be driving forces for compensatory lung growth in animal models. Radiologically estimated "Lung Weight" is focused on as a significant parameter to determine severity of ARDS that is calculated by lung volume and density. Therefore, we also utilized the concept of radiologic estimation of lung weight for evaluation of the compensation. Before clinical investigation, a rationale of radiologic lung weight was validated in healthy volunteers. This result met our hypothesis that radiologic lung weight is constant at any respiratory phase. Hypertrophic change of the remnant lung was recognized in living lung donors and lung cancer patients who underwent more than a 10-subsegment resection.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 胸部外科学

キーワード：呼吸器外科学 代償性肺成長 肺再生 肺切除 仮想肺組織量

1. 研究開始当初の背景

(1) **代償性肺成長 (Compensatory lung growth : CLG) に関する報告** : 肺切除後の再成長モデルとして、動物実験では片肺全摘がしばしば用いられている。片肺全摘後に残存肺が代償性再成長を示すことは、成人犬などの大型動物でも報告されている [J Appl Physiol 2004;97:1992, Eur Respir J 2004; 24: 524]。この CLG は、片肺全摘後の残存肺過膨張を抑制することにより生じなくなることから、ストレッチなどの機械的刺激が成長シグナルになっていると考えられている [The Lung.2004;p187, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;281:1279]。CLG のメカニズムとして、肺胞レベルで II 型肺胞上皮の増殖 [European Respiratory Review 2006;15:148] 血管内皮細胞の増殖と肺動脈の造成 [J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:309] の関与が考えられており、組織再生の 3 要素におけるシグナルの増殖因子として (ア) basic fibroblast growth factor (bFGF) [Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1554]、(イ) all-trans retinoic acid (ATRA) [J Appl Physiol 2004;86:1080]、(ウ) hepatocyte growth factor (HGF) [Am J Respir Cell Mol Biol 2002;26:525]、(エ) granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol 1997;273:7815]、(オ) vascular endothelial growth factor (VEGF) [Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;292:L742] など種々のものが関与し、肺が成長すると報告され、われわれもラット左肺全摘モデルにおける網羅的な遺伝子解析でその関与を研究してきた [2009 年度研究課題番号: 21791315 代表者和田]。

(2) **ヒトにおける CLG の可能性** : 実臨床において肺切除は、原発性肺癌など悪性腫瘍を持つ高齢者に行われる事が多い。閉塞性換気障害を併発し、低肺機能の為に標準手術を躊躇する事例は少なくない。原発性肺癌の標準術式は肺葉切除であるが、同手術を施行するにあたり、術後の予測残存肺機能が肺全体の亜区域総数 42 とし、切除肺亜区域数に基づく勘案式 (亜区域数法) [Ann Thorac Surg 2003;76:356] や係数を用いて算出する方法 [Chest 1995;108:68.] などあるが、概ね相関している。しかしながら 術後の予測残存肺機能よりはるかに予想外の機能回復を経験することも少なくない [Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004;10: 293., Ann Thorac Surg 2003;76: 356]。一般的に肺は再生しない臓器とされており、このような場合 volume reduction 効果等によるとされてきた。われわれもこの volume reduction 効果を視覚的に評価する目的で 4D-MRI を用いた横隔膜機能の評価に着目し [Med Imag Tech 2010;28:181, 日本コンピューター外会誌 2009;11:304]、手術前後の呼吸機能変化と横隔膜動態解析との関連性を評価する臨床研究を継続しているが、CLG がヒトでも起こりうる可能性を否定はできない。はたして、ヒトにおいて肺切除後のリモデリング “CLG” は起こりうるのか。しかしながら、その検証は動物実験で行われているように残存肺を検体として用いることは不可能であり、それを確認するための侵襲性の少ない肺再生の評価法が必須である。そこで、われわれは CT を用いた“**仮想肺組織量**”を指標とした **リモデリング “CLG”** の検証について研究することに着目した。本検証法が確立すれば、さらにヒトへの feedback を行うために動物実験モデルを用いた研究を計画している。

2. 研究の目的

本研究の第1の目的は、CTを用いた“**仮想肺組織量**”の測定法の確立である。健常成人ボランティアにて行い、測定法の妥当性を実証することである。

第2の目的はヒト(健常成人)における肺切除後のリモデリング“**CLG**”の検証である。**唯一の健常成人**の肺切除を倫理的に施行可能であるのは肺移植ドナーである。肺移植ドナーの肺切除後の残存肺の変化を“**仮想肺組織量**”の測定法で検証する。

第3の目的は、原発性肺癌の肺葉切除症例における残存肺の変化を“**仮想肺組織量**”の測定法で検証する。さらに、術後残存肺の“**仮想肺組織量**”変化量と肺切除量の関連性を検証する。

3. 研究の方法

本研究は前述した3つの研究計画・方法で成される。すなわち、

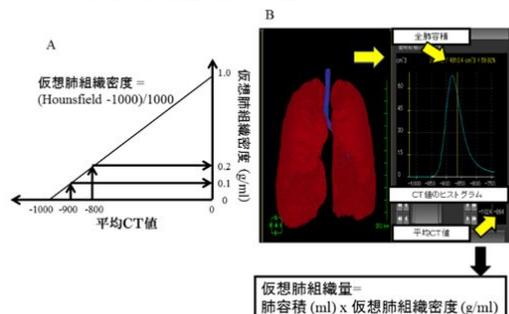
- 1) CTを用いた“**仮想肺組織量**”の測定 - 健常成人ボランティアにより施行される“**仮想肺組織量**”が呼吸条件にかかわらず一定であることを検証
- 2) 健常成人の肺葉切除症例(肺移植ドナー)の肺葉切除症例における“**仮想肺組織量**”を指標とした肺切除後のリモデリング“**CLG**”の検証 - 術前・術後の呼吸機能測定値、区域数法による予測残存肺機能の検討。
- 3) 肺癌の肺葉切除症例における“**仮想肺組織量**”を指標とした肺切除後のリモデリング“**CLG**”の検証 - 術前後の呼吸機能測定値、亜区域数法による予測残存肺機能の検討

以上の方法を示す。

“**仮想肺組織量**”の計算根拠および計算方法: まず仮想肺組織密度の計測を必要とする。水(密度 1g/ml)のCT値は0HU (Hounsfield Unit)であり、空気(密度 0g/ml)のCT値は-1000HUである。Ueda等に報告によると、木の実や木々、ポリスチレン、ウレタンなどの物質の実際の密度を計測し、CT値との間にリニアな関係が有ることを報告し

ている(右上・中図)[日本放射線技術雑誌 1989;45:624]。その間の密度変化がリニアであるという仮説が成り立つのであれば、平均密度は(1000+平均CT値)/1000の式で計測可能となる。CT画像から平均CT値および肺容積は、DICOMデータをAZE社のVirtual Place Raijin COPD病変解析ソフトを用い解析することで測定可能である。肺の平均組織密度は、(1000+)/1000となり、“**仮想肺組織量**”は、xで計算可能である。同様の手法は、急性呼吸促進症候群の重症度定量法(Lung Weight)としてARDS Definition Task Force, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.に報告されている[JAMA 2012;307: 2526.]。

図1. CTを用いた仮想肺組織量の測定方法



Mizobuchi T, et al. JTCVS 2013 and Surg Today 2013 in press.

- (1) CTを用いた“**仮想肺組織量**”測定法の妥当性の検証: CTを用いた“**仮想肺組織量**”の測定を健常成人ボランティアにて行う。計算方法は上述のごとく行う。吸気条件の異なりによる data の変化を測定し、“**仮想肺組織量**”が条件にかかわらず一定であることを検証する。当実験はスパイロメーターを用いて測定しながらCTを撮影し、吸気条件の変化がおよぼす 平均肺CT値の変化率 肺容積の変化率 平均肺組織密度の変化率について統計学的検討を加えて、CTを用いた“**仮想肺組織量**”測定法の妥当性の検証を行う。
- (2) 健常成人である肺移植ドナーの肺葉切除症例における、“**仮想肺組織量**”を用いた肺切除後のリモデリング“**CLG**”の検証: 肺切除後の予測肺機能評価は、手術適応を決定する上で重要である。実臨床では、

肺移植の分野では区域数法を使用することが多い。本研究では術後1年以上を経て、手術の影響を受けなくなった時期に、呼吸機能検査およびCT volumetryを測定し、区域数法による予測肺機能の妥当性を明かにする。初回原発性肺癌の手術時の予測残存肺機能（区域数法）と術後実肺機能の比較を行う。基礎実験では、肺切除後の肺機能は、切除肺容積に基づく勘案式（区域数法）よりも良好であり、この改善傾向が、肺切除後のリモデリング“CLG”によるものかを“仮想肺組織量”を用い検証する。

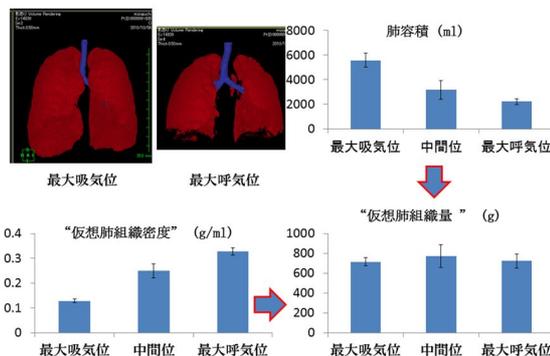
- (3) **原発性肺癌の肺葉切除症例における、“仮想肺組織量”を用いた肺切除後のリモデリング“CLG”の検証：** 肺切除後の予測肺機能評価は、手術適応を決定する上で重要である。実臨床では、亜区域数法を使用している。本研究では術後平均3年以上を経て、手術の影響を受けなくなった時期に、呼吸機能検査およびCT volumetryを測定し、亜区域数法による予測肺機能の妥当性を明かにする。初回原発性肺癌の手術時の予測残存肺機能（亜区域数法）と術後実肺機能の比較を行う。基礎実験として、A群（6例）：10亜区域以上の切除（右下葉、左上葉および下葉切除）とB群（10例）：10亜区域未満の切除（右上葉および中葉切除）の2群間の比較を行った。その結果では、肺切除後の肺機能は、切除肺容積に基づく勘案式（亜区域数法）よりも良好であり、この傾向は切除量が多い術式で強く認められた。この改善傾向が、肺切除後のリモデリング“CLG”によるものかを“仮想肺組織量”を用い検証する。

4. 研究成果

(1) CTを用いた“仮想肺組織量”測定法

の妥当性の検証： “仮想肺組織量”の検証実験として仮説『“仮想肺組織量”は肺の組織量の指標であり、吸気条件の違いにも関わらず一定である。』を検証するために、健常成人ボランティア5人に胸部CTを3相：深吸気位 中間位 深呼気位で撮影、肺容積、平均肺密度、“仮想肺組織量”を算出した。結果は、肺容積は最大吸気位から最大呼気位に向かい段階的に減少し、仮想肺組織密度は段階的に増加した。吸気条件に関わらず、ほぼ“仮想肺組織量”は一定であった。“仮想肺組織量”は、吸気条件の違いにも関わらず一定であった（図2）。

図2. CTを用いた“仮想肺組織量”測定法の妥当性の検証

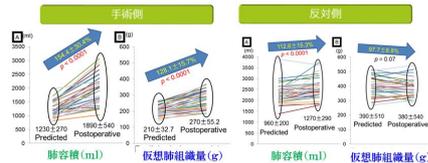


Mizobuchi T, et al. Surg Today 2013 in press.

- (2) **健常成人である肺移植ドナーの肺葉切除症例における、“仮想肺組織量”を用いた肺切除後のリモデリング“CLG”の検証：** 2008年6月から2011年10月までに京都大学呼吸器外科で施行された生体肺移植のドナー35例について術前・術後1年目の呼吸機能検査およびCT画像解析を行った。胸部CTよりWork Station(AZE社)にて残存肺容積と平均肺組織密度を算出し、その積を仮想肺組織量とし、術側および対側について各々検討した。術後の残存予測は区域数

に基づき行った。結果は、術後の実呼吸機能は予測値に対し FVC:117 ± 10.2%、FEV1:115 ± 10.2% (各 p < 0.0001)、DLCO:111 ± 16.2% (p < 0.002) と有意に良好であった。CT 画像解析では、予測値に対する肺容積は術側:154 ± 30.4% ; 対側:113 ± 15.3% (各 p < 0.0001) 予測値に対する仮想重量は術側:128 ± 15.7% (p < 0.0001); 対側:97.7 ± 8.8% (p=0.07) であった(図3)。健常成人である肺移植ドナーにおいて、肺切除後の呼吸機能は予測値を有意に勝る回復を見せる。CT 画像解析では、術側の肺容積の膨張率が大きく、術側のみで仮想肺重量の増加を認めた。健常肺では切除・過膨張の後、組織の造成(いわゆる代償性肺成長)が生じる可能性が示唆された(図3)。

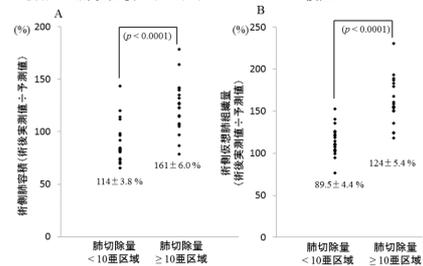
図3. 健常成人である肺移植ドナーの肺葉切除症例における、“仮想肺組織量”を用いた肺切除後のリモデリング“CLG”の検証:



Mizobuchi T, et al. JTCVS 2013.

(3)原発性肺癌の肺葉切除症例における、“仮想肺組織量”を用いた肺切除後のリモデリング“CLG”の検証: 肺癌患者40名におけるCLGの検証を行った。切除亜区域数が10未満の肺葉切除後(N=20)のは予測値比で平均89.5 ± 19.6%と低下を示したが、切除亜区域数10以上の肺葉切除後(N=20)の仮想肺組織量は予測値比が平均128 ± 30.2%と有意差を持って予測値より良好であった(p < 0.0001)。成人においてもある一定量以上の肺切除後には、動物実験と同様に代償性肺成長が生じている可能性があると考えられた(図4)。

図4. 原発性肺癌の肺葉切除症例における、“仮想肺組織量”を用いた肺切除後のリモデリング“CLG”の検証



Mizobuchi T, et al. Surg Today 2013 in press.

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 3 件)

Mizobuchi T, Wada H, Sakairi Y, Suzuki H, Nakajima T, Tagawa T, Iwata T, Motoori K, Yoshida S, Yoshino I. Spirometric and radiological evaluation of the remnant lung long after major pulmonary resection: can compensatory phenomena be recognized in clinical cases? Surg Today. 査読有、2013 Aug 27. [Epub ahead of print] PMID:23982195 [PubMed - as supplied by publisher]

Mizobuchi T, Chen F, Yoshino I, Iwata T, Yoshida S, Bando T, Date H. Radiologic evaluation for volume and weight of remnant lung in living lung donors. J Thorac Cardiovasc Surg. 査読有、146 巻、2013、1253-8.

溝淵輝明、吉田成利、稲毛輝長、森本淳一、坂入祐一、石橋史博、米谷卓郎、岩田剛和、千代雅子、守屋康充、星野英久、吉野一郎、慢性閉塞性肺疾患症例における“仮想肺組織量”を指標とした、肺切除後のいわゆる“代償性肺成長”の評価、臨床

呼吸生理、査読なし、44 巻、2012、
33-37.

〔学会発表〕(計 3 件)

Teruaki Mizobuchi, Fengshi Chen,
Takekazu Iwata, Masaaki Sato,
Akihiro Aoyama, Toru Bando,
Yuichi Sakairi, Yoshito Yamada,
Shigetoshi Yoshida, Hiroshi Date,
Ichiro Yoshino. Radiologic
evaluation for volume and weight of
remnant lung in living lung donors.
International Society for Heart
and Lung Transplantation.
2013/4/24-2013/4/27. Montreal,
Canada

溝淵輝明, 陳 豊史, 岩田剛和, 佐
藤雅昭, 青山晃博, 坂入祐一, 鈴木
秀海, 山田義人, 田川哲三, 千代雅
子, 吉田成利, 板東 徹, 伊達洋至,
吉野一郎. 臨床例における肺切除後
の機能と形態に関する研究. 第65回
日本胸部外科学会定期学術集会.
2012年10月17日~2012年10月20日.
福岡国際会議場・福岡サンパレスホ
テル&ホール.

溝淵輝明, 吉田成利, 稲毛輝長, 森
本淳一, 坂入祐一, 石橋史博, 千代
雅子, 米谷卓郎, 岩田剛和, 守屋康
充, 星野英久, 吉野一郎. COPD症例
は、肺切除後の“代償性肺成長”を
示さない: “仮想肺組織量”を指標
とした検証. 第112回日本外科学会
定期学術集会. 2012年04月12日~
2012年04月14日 千葉市幕張メッセ.

5. 研究組織

(1) 研究代表者

溝淵 輝明 (MIZOBUCHI, Teruaki)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 5 0 5 6 9 8 6 1

(2) 研究分担者

吉野 一郎 (YOSHINO, Ichiro)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 4 0 2 8 1 5 4 7

吉田 成利 (YOSHIDA, Shigetoshi)
千葉大学・大学院医学研究院・准教
授
研究者番号: 9 0 3 3 4 2 0 0

坂入 祐一 (SAKAIRI, Yuichi)
千葉県がんセンター・医員
研究者番号: 3 0 5 5 1 9 4 9

岩田 剛和 (IWATA, Takekazu)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 3 0 5 8 6 6 8 1

田川 哲三 (Tagawa, Tetsuzo)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 9 0 4 1 9 5 5 7

鈴木 秀海 (SUZUKI, Hidemi)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 6 0 4 2 2 2 2 6