

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591791

研究課題名(和文) Xenon吸入下Dual Energy肺換気CTを用いた気腫合併肺線維症の検討

研究課題名(英文) Xenon-enhanced dual-energy CT imaging in combined pulmonary fibrosis and emphysema

研究代表者

杉野 圭史 (SUGINO, Keishi)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：90385766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：CPFE 25例、気腫非合併IPF (IPF alone) 25例、気腫型COPD 30例を対象に、Xe-CTを用いて吸気時の肺内のXeガス3D画像、灌流血液量画像を作成し、視覚的、定量的に評価した。Xe分布は、COPDで巣状、広範囲な欠損、IPFで不均一な欠損を認めた。CPFEでは、PE部の欠損が明らかとなり、IP部との鑑別が可能であった。Xe取り込み率は、COPDに比べてIPF、CPFEで有意に高値であった。CPFEにおけるPE部は、換気・血流欠損の一致を認め、IP部は比較的保たれていた。Xe取り込み率とFEV1%、%FEV1は有意な正の相関、%RV、RV/TLCは負の相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：Studied in 3 groups were 25 patients with CPFE, 25 with IPF without emphysema (IPF alone), 30 with COPD. Xe-DECT of the patients' entire thorax was taken from apex to base after a patient's single deep inspiration of 35% stable nonradioactive xenon. After performing Xe-DECT, intravenous injection of contrast material was administered. The differences in several parameters of PFTs and percentage of areas enhanced by xenon between 3 groups were compared and analyzed. The level of xenon enhancement in IPF alone was significantly higher than that in COPD and CPFE. The percentage of areas enhanced by xenon in patients with CPFE showed significantly a negative correlation with RV/TLC. The percentage of areas enhanced by xenon in upper predominant defect pattern was significantly higher than that in diffuse defect and multifocal defect pattern among these 3 different patterns in CPFE.

研究分野：医歯薬学

キーワード：Xenon吸入 Dual Energy肺換気CT 気腫合併肺線維症 特発性肺線維症 COPD

### 1. 研究開始当初の背景

気腫と間質性肺炎の合併は、以前より日常臨床においてしばしば経験されており、本邦では 1991 年のびまん性肺疾患厚生労働省研究班第三次改訂の際に、既に特発性間質性肺炎の慢性型の中に非定型例(山中の B 群)として気腫性変化の目立つものを区別して扱っており、確立されていた病態概念の一つである。2005 年に Cottin らが画像学的に気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema ; CPFE) という概念を提唱したのを契機にその存在が注目されるようになった (Eur Respir J 2005; 26: 586-593)。彼らの報告では、CPFE の臨床的特徴として、1) 重喫煙者の男性に多い、2) HRCT で上葉優位の気腫性病変(小葉中心性あるいは傍隔壁性)と下葉優位の線維化病変(主に usual interstitial pneumonia; UIP pattern)がみられる、3) 一秒率や%肺活量の異常は軽度であるが、高度の拡散能低下がみられ、労作時の desaturation が顕著である、4) 肺高血圧症の合併が予後不良因子となること等を指摘している。しかしながら、その予後ならびに予後因子に関しては一定の見解が得られていない。我々の検討では、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) 単独例に比べて CPFE 症例で有意に予後不良であり、肺癌の合併頻度も有意に高く、予後因子解析においても肺気腫、原発性肺癌、肺高血圧ならびに急性増悪等が予後不良因子であることが明らかとなった(2011 年、第 83 回閉塞性肺疾患研究会)。一方、肺気腫は肺泡構造の破壊を伴い、明らかな線維化がみられないものと定義されているが、しばしば病理学的に気腫に線維化が加わった所見が認められ、胸部 CT 上、間質性肺炎との鑑別が困難な場合がある。我々は CPFE 症例において、この気腫 + 線維化部に肺癌が発生することが多く、発癌母地として注目している(2010 年、第 13 回間質性肺炎細胞分子病態研究会)。そこで本研究では、間質性肺炎単独例、肺気腫単独例、CPFE 例の画像所見を非放射性 Xenon 吸入による肺換気 CT を用いて比較検討し、肺気腫および間質性肺炎の局在・分布を画像的に明らかにし、呼吸機能検査所見との関連性を検討する。また、原発性肺癌を合併した患者の切除肺を用いて、肺気腫あるいは間質性肺炎と肺癌との関連性を病理形態学的に明らかにする。

### 2. 研究の目的

非放射性 Xenon 吸入による Dual Energy 肺換気 CT を用いて、CPFE の気腫部及び間質性肺炎部の分布・局在を解析し、呼吸機能との関連性を明らかにする。また、原発性肺癌を合併した患者の切除肺を用いて、肺気腫あるいは間質性肺炎と肺癌との関連性を病理形態学的に明らかにする。

### 3. 研究の方法

当院呼吸器内科に入院した IPF 単独例、肺

気腫単独例、CPFE 例の画像所見を、非放射性 Xenon 吸入による Dual Energy 肺換気 CT を用いて 3D 画像を作成し、気腫部および間質性肺炎部の局在・分布を視覚的に明らかにし、定量的評価を行う。また、肺癌発生母地における気腫と線維化の形成機序、発癌について、切除肺を用いて線維化および癌関連サイトカインの発現・局在との関連性を免疫組織化学ならびに in situ hybridization 法を用いて検討する。

#### (1) Xenon 吸入下 Dual Energy 肺換気 CT による検討

CT 装置 : SOMATOM Definition Flash (Siemens 社製)。

対象患者に 35% Xe ガスを最大努力吸気で 1 回吸入させ、直後に管電圧 140kVp と 80kVp の Dual Energy Scan で肺尖部から肺底部まで頭尾方向に撮影、scan 直後に 1 回最大努力呼出を行わせ、引き続き同様に Dual Energy で撮影を行う。その後、300mgI/ml 濃度造影剤 60-100ml を 3ml/sec で経静脈的に急速注入し、生理食塩水 60ml で後押しする。注入開始 18 秒後より 140kVp と 80kVp の Dual Energy で肺底部から肺尖部まで尾頭方向に撮影する(吸気撮影)。Xe 吸気法については、1 回吸入法で行い、得られた画像を 3-material-decomposition 法による Syngo Dual Energy Xenon Application、Syngo Lung PBV Application を使用して再構成し、肺内 Xe ガス画像、造影剤の灌流血液量画像を作成する。対象患者肺内の Xe の分布を吸気、呼気で三次元的に表し視覚的、及び定量的に評価する。肺灌流血液像も同様に作成し、両者を比較して換気 - 血流の関係を評価する。また Xe 吸入法の群別評価も同様に行う。

#### (2) 病理形態学および免疫組織学的検討

外科的肺切除組織の余剰検体を用いて、10%中性緩衝ホルマリン固定の後、48 時間以内にパラフィン包埋された検体を用い、HE および EVG 染色を行い、線維化、気腫、癌の肺組織内の局在、分布を顕微鏡下で形態学的に検討する。次に複数の検体の中で、優位な組織パターンを ATS/ERS consensus statement および、厚生労働省びまん性肺疾患研究班第 4 次診断基準による IIPs の分類に準じて判定するとともに、気腫性変化に関しても検討を行う。

肺癌周囲の肺組織におけるそれぞれの病理組織学的所見に関しては、以下のように半定量的評価を行う。

線維芽細胞巣、扁平上皮化生 ; 200 倍 5 視野中 3 個以上の線維芽細胞巣あるいは扁平上皮化生を認める場合を 3+、2 個を 2+、1 個を 1+、0 個を陰性とした。

平滑筋増生、II 型肺胞上皮細胞増生、腺様化生 ; 100 倍 5 視野中 4~5 視野で線維化病変内に平滑筋増生、II 型肺胞上皮細胞増生あるいは腺様化生を認める場合を

3+, 2~3 視野を 2+, 1 視野を 1+, 0 個を陰性とする。

弾性線維増生；100 倍 1 視野あたり線維化病変内の 80%以上を占める場合を 3+, 50%以上 80%未満を 2+, 50%未満を 1+, 増生のない場合を陰性とする。

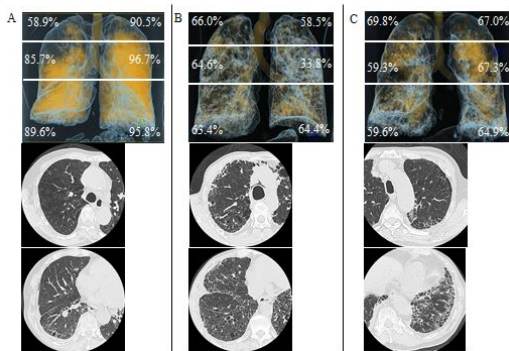
肺胞構造の破壊、拡張；ルーペ像で明らかな肺胞構造の破壊、拡張を認める場合を 3+, 4 倍で認める場合を 2+, 10 倍で認める場合を 1+, 0 個を陰性とする。

又、免疫組織学的には、病変部における気腫と線維化に關与する増殖因子 (KL-6, SP-D MMP-2, 7, 9, TIMP-1, 2) p53 蛋白および Ki-67 labeling index からみた増殖能との関連性を検討する。

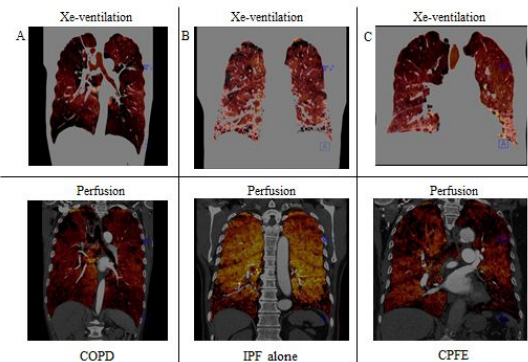
#### 4. 研究成果

(1) CPFE の Xenon 吸入下 Dual Energy 肺換気 CT 所見の特徴

Xe 分布は、肺気腫で巣状、広範囲な欠損、IPF で一部不均一な欠損を認めるが、全体的に Xe の取り込みは比較的良好であった。また、所々強い線維化を呈していた。この Xe 取り込み率は、肺気腫/IPF/CPFE =  $55.8 \pm 22.7\% / 84.1 \pm 12.9\% / 68.2 \pm 18.9\%$  で、PE に比べて IPF、CPFE に比べて IPF で有意に高値であった。一方、CPFE では、両側上葉優位に欠損を認めるが、下葉は比較的保たれ、線維化が混在する病型、肺気腫とは異なり大きな欠損とはならないものの、両肺の Xe 分布が全体的に低下する病型、巣状の Xe 分布の欠損を呈する病型の 3 パターンに分類することができた。



CPFE における肺気腫部は、換気・血流欠損の一致を認め、IPF 部は、換気・血流は比較的保たれていた。

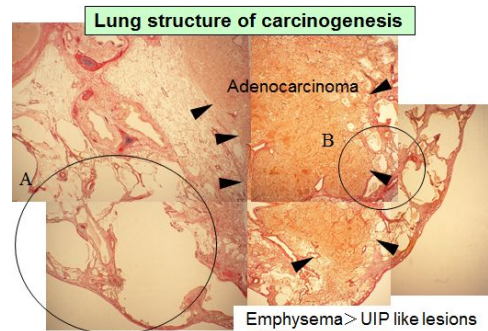


また、Xe 取り込み率と各種呼吸機能パラメータとの関係においては、Xe 取り込み率と %FEV1 は有意な正の相関、%RV は負の相関を認めた。

(2) CPFE の発癌母地における病理形態学および免疫組織学的検討

#### 病理形態学的特徴

IPF 症例では、画像上、全例で癌は線維化病変に隣接して認められた。この線維化病変は、病理組織学的に胸膜下、小葉辺縁性に分布しており、健常部と隣接していた。一部で気腔が単純化しており、蜂巢肺を呈していた。線維化内には肺胞虚脱および平滑筋増生が目立ち、所々、線維芽細胞巣もみられた。それらの蜂巢肺病変に隣接または一部浸潤して癌の増生を認めた。次に肺気腫症例では、画像上、全例で癌は気腫性病変に隣接して認められた。病理組織学的には、胸膜側から中枢側にかけて、肺胞の破壊、拡張が認められたが、IPF や fibrotic NSIP で見られるような線維化は存在せず、一部の症例で限局的あるいは非常に不規則な肺胞虚脱を伴わない線維化を認めるのみであった。それらの気腫性病変に隣接して癌の増生を認めた。一方、CPFE 症例では、画像上、線維化病変、気腫性病変ならびに両者の混在部に隣接する症例がそれぞれ 2 例ずつに認められた。病理組織学的に癌は気腫あるいは線維化病変を伴った気腫に隣接して存在し、この線維化病変は線維芽細胞巣、肺胞虚脱および胸膜下病変が目立たず構造破壊が顕著で、気腫非合併 IPF や肺気腫で見られる線維化とは異なるものであった。

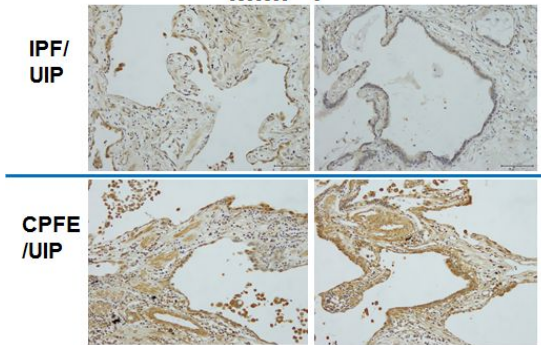


#### 免疫組織学的特徴

KL-6 陽性細胞が病変部の II 型肺胞上皮細胞および細気管支上皮表層に広く分布し、気腔内およびリンパ管内にも多くの陽性所見を認めた。また、SP-D 陽性細胞も異常高値群では、コントロール群に比べて、II 型肺胞上皮細胞および気腔内に多く認められた。再生 II 型肺胞上皮細胞および腺様化生部において、Ki-67 陽性細胞数が気腫非合併 IPF および肺気腫症例に比べて CPFE 症例で有意に多く認め

た。また癌周囲の線維化病変内の線維芽細胞では、MMP-7 の発現が気腫非合併 IPF 症例に比べて CPFE 症例で有意に強く、一方、腺様化生部では MMP-9 の発現が気腫非合併 IPF 症例に比べて CPFE 症例で有意に弱かった。p53、MMP-2、TIMP-1 ならびに TIMP-2 においては 3 群間で差は認めなかった。

### MMP-7



Semi-quantitative analysis of immunohistochemical staining

	MMP-2		MMP-7		MMP-9		TIMP-1		TIMP-2	
	CPFE/ UIP	IPF/ UIP	CPFE/ UIP	IPF/ UIP	CPFE/ UIP	IPF/ UIP	CPFE/ UIP	IPF/ UIP	CPFE/ UIP	IPF/ UIP
hAEC	+	++	+++	+++	+	++	++	++	+	++
BM	+	+	+++	++	+	++	++	+	++	++
IF	++	+	+++	++	+	++	+	+	+	+

MMP: matrix metalloproteinases, TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases, CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, UIP: usual interstitial pneumonia, AEC: hyperplastic alveolar epithelial cell, BM: bronchial metaplasia, IF: interstitial fibroblast

## 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 7 件)

Sugino K, Nakamura Y, Ito T, Isshiki T, Sakamoto S, Homma S: Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 査読有, 32, 1-9, 2015

<http://www.mattioli1885.com/onlinejournals/index.php/sarcoidosis/author/submission/3470>

Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology*. 査読有, 19, 239-245, 2014

DOI: 10.1111/resp.12207.

Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S: Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: histopathological bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study. *Diagn Pathol*. 査読有, 2013 Aug 6;8(1):134.

DOI: 10.1186 / 1746 -1596 - 8 - 134.

Sugino K, Uekusa T, Homma S:

Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immunodeficiency. *Intern Med*. 査読有, 52: 2683-2684, 2013

DOI: org / 10.2169 /

internalmedicine.52.1222.

Sugino K, Ota H, Fukasawa Y, Uekusa T, Homma S. Pathological characteristics in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia with emphysema and pulmonary hypertension. *Respirology Case Reports* 査読有, 1: 39-42, 2013

DOI: 10.1002/rcr2.18.

伊藤貴文, 杉野圭史, 坂本 晋, 黒崎敦子, 植草利公, 本間 栄: 気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴. *日呼吸誌* 査読有, 1: 182-189, 2012

Sugino K, Gocho K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Hata Y, Shibuya K, Uekusa T, Kurosaki A, Homma S: Acquired hemophilia A associated with IgG4-related lung disease in a patient with autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 査読有, 51: 3151-4, 2012

DOI: org / 10.2169 / internalmedicine. 51.

8133.

[学会発表](計 14 件)

Sugino K, Gocho K, Nakamura Y, Isshiki K, Isobe K, Hata N, Tochigi T, Uekusa S, Homma S. Clinicopathological characteristics of carcinogenesis of lung cancer and postoperative acute exacerbation in patients with CPFE/UIP and IPF/UIP. American Thoracic Society (ATS), San Diego, USA, 2014. 5.20 (Am J Respir Crit Care Med 188;2014:A4428)

Nakamura Y, Sugino K, Otsuka H, Hata N, Iyoda M, Kobayashi M, Shiraga N, Homma S. Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography may predict postoperative pulmonary function in patients with primary lung cancer. American Thoracic Society (ATS), San Diego, USA, 2014. 5.18 (Am J Respir Crit Care Med 188;2014:A4415)

仲村泰彦, 杉野圭史, 大塚 創, 秦 美暢, 伊豫田 明, 小林正周, 白神信之, 本間 栄: 原発性肺癌患者における術前・術後の Xenon 吸入法による Dual



Energy 肺換気 CT の有用性 .第 54 回日本呼吸器学会総会 ,大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル(大阪府大阪市) ,2014, 4,26

杉野圭史 , 仲村泰彦 , 伊藤貴文 , 一色琢磨 , 坂本 晋 , 本間 栄 : CPFE/UIP と CPFE/non-UIP における臨床的特徴および予後因子解析 .第 54 回日本呼吸器学会総会 ,大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル(大阪府大阪市) , 2014, 4,25

杉野圭史 , 後町杏子 , 磯部和順 , 秦 美暢 , 栃木直文 , 植草利公 , 本間 栄 : CPFE/UIP および IPF の肺癌発生母地と術後急性増悪に関する臨床病理学的検討 .第 54 回日本呼吸器学会総会 ,大阪国際会議場・リーガロイヤルホテル(大阪府大阪市) , 2014, 4,25

Nakamura Y, Sugino K, Gocho K, Ishida F, Isobe K, Kobayashi M, Shiraga N, Homma S: Quantification of lung perfusion blood volume and xenon ventilation by dual-energy CT in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR), Pacifico Yokohama, (Yokohama Kanagawa ) 2013. 11.11  
Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors between combined pulmonary fibrosis and emphysema/UIP versus non-UIP. European Respiratory Society (ERS), Barcelona, Spain, 2013. 9.10

Homma S, Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. American Thoracic Society (ATS), Philadelphia, USA, 2013. 5.21 (Am J Respir Crit Care Med 187;2013:A4342)

Sugino K, Kobayashi M, Nakamura Y, Gocho K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Shiraga N, Homma S. Xenon ventilation imaging using dual-energy computed tomography in combined pulmonary fibrosis and emphysema. American Thoracic Society (ATS), Philadelphia, USA, 2013. 5.19 (Am J Respir Crit Care Med 187;2013:A1468)

小林正周 , 白神伸之 , 岡田良行 , 水村 直 , 鈴木賢一 , 鈴木秀明 , 古寺順一 , 寺原敦朗 , 杉野圭史 , 本間 栄 : COPD 評価における Xe 換気 CT の有用性 %LAA との比較 .第 72 回日本医学放射線学会総会 ,パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) , 2013, 4,13

Kobayashi M, Shiraga N, Suzuki K, Okada Y, Sugino K, Homma S. Advantage of xenon ventilation CT over conventional low attenuation area measurement for the

patients with COPD. European Congress of Radiology( ECR ), Vienna, Austria, 2013.3.5 ( Scientific Exhibit: C-1888 )

Sugino K, Kobayashi M, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Shiraga N, Homma S. Xenon Ventilation Imaging Using Dual-Energy Computed Tomography in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. American Thoracic Society (ATS), San Francisco, USA, 2012. 5.16 (Am J Respir Crit Care Med 185; 2012: A5592)

杉野圭史 , 小林正周 , 石田文昭 , 磯部和順 , 坂本 晋 , 白神伸之 , 本間 栄 : Xenon 吸入法による Dual Energy 肺換気 CT を用いた気腫合併肺線維症の臨床画像的検討 .第 52 回日本呼吸器学会総会 ,神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市) ,2012, 4, 22

杉野圭史 , 伊藤貴文 , 後町杏子 , 太田宏樹 , 石田文昭 , 菊池 直 , 廣田 直 , 佐藤敬太 , 佐野 剛 , 磯部和順 , 高井雄二郎 , 本間 栄 : 気腫合併特発性肺線維症の臨床的特徴 .第 52 回日本呼吸器学会総会 ,神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市) , 2012 , 4 , 20

#### 〔図書〕(計 6 件)

杉野圭史 , 本間 栄 (分担) : 【びまん性肺疾患の併存症を考える】特発性肺線維症における肺高血圧症 (解説/特集) 呼吸器内科 26: p155-162, 科学評論社, 2014.

杉野圭史 , 本間 栄 : 【肺高血圧症の新展開】呼吸器疾患に伴う肺高血圧症のマネジメント 1) COPD に伴う肺高血圧症 (解説) 呼吸器内科 26: p312-319, 科学評論社, 2014.

杉野圭史 , 本間 栄 (分担) : 【画像から読み解く肺炎の病態・診断・治療】インフルエンザウイルス肺炎(解説/特集) 呼吸器内科 24: p55-61, 科学評論社, 2013

杉野圭史 , 本間 栄 (分担) : 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症のマネジメント , 特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症 . 呼吸器内科 21 . p193-200 . 科学評論社 , 2012

杉野圭史 , 本間 栄 (分担) : 気腫合併肺線維症 : 古い概念 , 新たな理解 . THE LUNG perspectives 20 : p46-49 , メディカルレビュー社 , 2012

杉野圭史 : 非腫瘍性気道病変のすべて , スティーブン・ジョンソン症候群 . 日本胸部臨床増刊 . p264-269 . 克誠堂出版 , 2012

#### 〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科  
( <http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/rrespirolog/> )

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

杉野 圭史 (SUGINO, Keishi)  
東邦大学・医学部・講師  
研究者番号： 9 0 3 8 5 7 6 6

##### (2) 研究分担者

本間 栄 (HOMMA, Sakae)  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号： 2 0 1 9 0 2 7 5

白神 伸之 (SHIRAGA, Nobuyuki)  
東邦大学・医学部・准教授  
研究者番号： 7 0 2 0 6 2 8 3

小林 正周 (KOBAYASHI, Masahiro)  
東邦大学・医学部・助教  
研究者番号： 7 0 5 6 5 1 8 4

##### (3) 連携研究者

なし