

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670401

研究課題名(和文)CT画像を用いた微小血管解析による肺高血圧の診断

研究課題名(英文)Diagnosis of pulmonary hypertension by the small vessel analysis using CT scans.

研究代表者

辻村 周子(Tsujimura, Shuko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・共同研究員

研究者番号：70528174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：COPD患者の個人の肺内での気腫(LAA%)と5mm²以下の微小血管(%CSA<5)のばらつきについて明らかにするために、CTの全スライスのLAA%と%CSA<5の連続ヒストグラムを作成して解析を行った。COPD患者では、微小血管のばらつきに一定の傾向はみられなかった。COPDの肺内で、%CSA<5がLAA%と逆相関する群と逆相関しない群が存在した。

喫煙曝露マウスの肺気腫の評価と、micro CTでの継時的変化を検討した。喫煙曝露後3か月、5か月のマウスの肺では平均肺胞の拡大が認められた。micro CT画像上は気腫を同定できなかったが、肺容積の増加を認めた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the distribution of emphysema (low attenuation area: LAA) and that of small pulmonary vessels less than 5 mm² (cross-sectional area: CSA<5) on the quantitative CT analyses in individual COPD patients. We proposed the method to create a histogram of LAA% and %CSA<5 on all CT images. The resultant data show that patients with COPD had various distribution patterns of %CSA<5. The half of COPD patients had the negative correlation and the rest had no correlation between LAA% and %CSA<5. The cigarette smoke (CS) induced emphysema mice were analyzed longitudinal morphological changes in lungs by micro CT. Emphysema was also assessed histologically. The mean linear intercept value was significantly increased in CS exposed mice compared with control at 3 and 5 months. CS exposure mice did not have increased low attenuation area, however they had rather higher average lung CT values.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：CT COPD 微小血管 気腫 CSA<5 micro CT

1. 研究開始当初の背景

COPD は、喫煙などによる肺胞壁の破壊や気道炎症による完全に可逆的でない気流制限を特徴とする疾患である。COPD の CT 定量解析では、これらの気腫や気流制限を評価するため様々な指標が使われてきた。

近年、COPD 患者の微小血管を用いた CT 定量解析が行われている。水平断の CT 画像に直行する 5mm 以下の微小血管面積の肺野に対する割合(% cross sectional area(CSA) <5)は、気腫の程度 (low attenuation area (LAA):LAA%) や右心カテーテルの平均肺動脈圧と関連することが報告された [Matsuoka et al *Acad Radiol* 2010, *Am J Respir Crit Care Med* 2010]。肺高血圧の合併は、COPD 患者の予後悪化や運動耐能の低下と関連しているが、診断のゴールドスタンダードである右心カテーテル検査は、その侵襲度や医療費の問題から施行できる症例が限られている。また、心エコー検査は肺高血圧のスクリーニングとして広く用いられているが、検査者の技術による正確さに問題がある。そのため、CT 定量解析により、肺高血圧を客観的かつ非侵襲的に診断できることは重要である。

従来の研究の多くでは CT の特定の 3 スライス平均%CSA<5 を用いて行われていた。しかし、COPD 患者の気腫が肺内で不均一分布するように、肺微小血管も不均一分布することが推察され、3 スライス平均%CSA<5 のばらつきの解析は今まで行われていなかった。

また、ヒトで行われている CT 画像解析を応用することで、マウスにも同様に非侵襲的に、肺高血圧を評価できると考えられるが、micro CT を用いて、肺気腫モデルマウスの肺血管を解析する方法は確立されていない。さらに CT 解析ができれば、気腫の状態や肺高血圧の程度を継時的にとらえることができると考えられる。

2. 研究の目的

(1) COPD の CT を用いて全肺野の微小血管の定量解析を行い、微小血管の肺内分布パターンを分類する。微小血管の肺内分布と肺高血圧や、臨床データとの関連について検討する。

(2) micro CT を用いて、マウスの肺気腫モデルの解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 「COPD とその併存症に関する調査研究 (K-CCR)」に参加の COPD 36 例 (LAA% > 10%)、非 COPD 喫煙者 13 例の CT (GE Medical Systems, thickness; 1.25 mm) を用いて解析をおこなった。水平断の全スライスを用い、画像解析ソフト Lexus64 (AZE Ltd. Tokyo) を使用して、血管と気腫 (-950HU) を自動で抽出した。ImageJ を使用し、LAA (-950HU)、CSA<5、全肺野の面積を求め、LAA%、%CSA<5 を計算した。部分体積効果によるアーチファクトを避けるため、全肺野を 10 等分し、肺尖部・肺底部の各 1/10 ずつを除外した。

全肺野の CT 断面の %CSA<5 と LAA% を連続ヒストグラムで描出し分布による群分けをおこなった。作成したヒストグラムに、過去の報告の 3 スライス (大動脈弓 1cm 上、気管分岐部 1cm 下、右肺動脈起始部 1cm 下) の位置を示した。%CSA<5、%LAA の分布パターンと、臨床データとの関連を検討した。

(2) [Suzuki et al *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009] の報告をもとに、SIS-CS system (柴田科学社) を用いた喫煙曝露装置 (SG-100) を使用し、喫煙プロトコールは 1 日 1 時間、週 5 日間の喫煙曝露とした。

1 カ月の喫煙曝露後、マウスを CO₂ ナルコーシス法にて犠牲死、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を回収し、細胞数測定・細胞分画を測定した。同様に 3 カ月、5 カ月喫煙マウスを犠牲死、肺を定圧固定し、HE 染色標本を作製し、平均肺胞径 (mean liner intercept : Lm)、

Destructive Index: DI を測定した。上記喫煙曝露期間中、micro CT (RmCT2 by Rigaku, Tokyo, Japan)を用いて、マウス胸部の撮影を行った。設定は心拍同期モードを使用した。

4. 研究成果

(1) COPD 群では非 COPD 喫煙群に比べ平均%CSA<5 が有意に低かった。(1.58% vs. 2.05%, $p=0.0012$) (図 1)

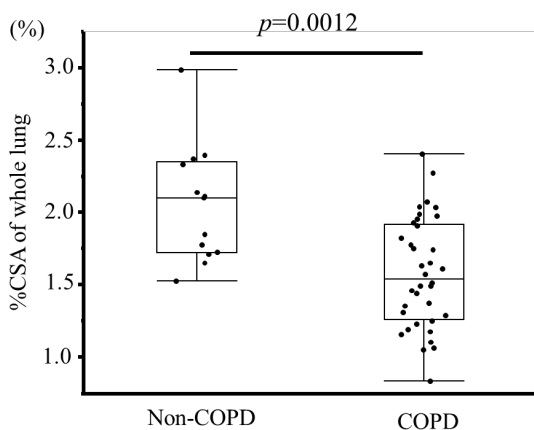


図 1 COPD と非 COPD 喫煙群の全肺野の平均%CSA<5 の比較

非 COPD 喫煙群では、気腫はほとんど見られず、%CSA<5 は比較的均一に分布していた。(図 2(a)(b)) COPD 群では、%CSA<5 が LAA%と逆相関する群 ($r=-0.91$, $p<0.00001$) (図 3(a)(b)) と、逆相関しない群 ($r=-0.026$, $p=0.73$) (図 4(a)(b)) が存在した。過去の報告の 3 スライス位置をヒストグラム上に点線で示した。

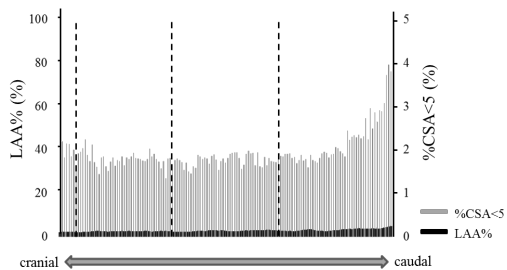


図 2(a)

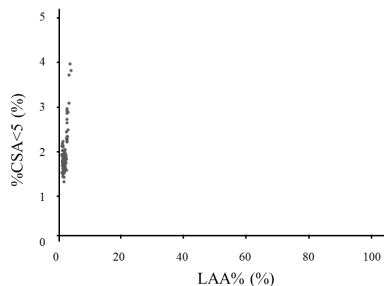


図 2(b)

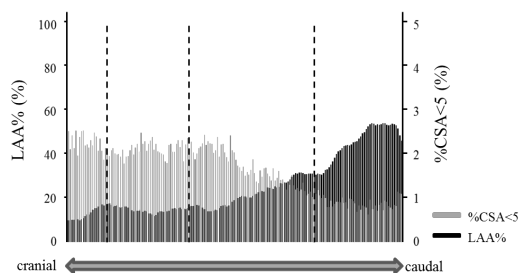


図 3(a)

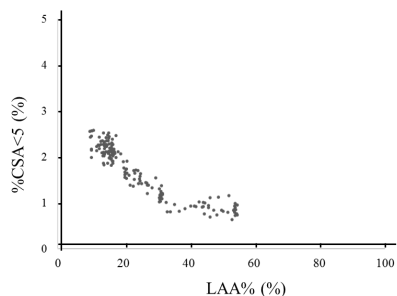


図 3(b)

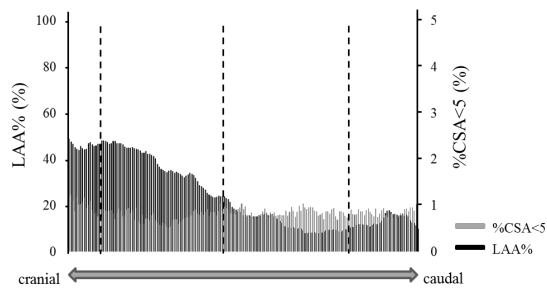


図 4(a)

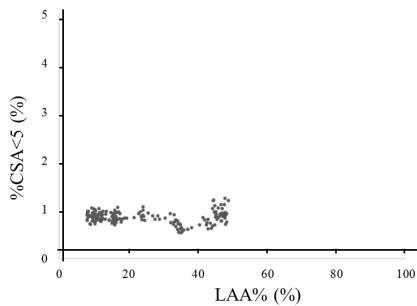


図 4(b)

LAA%と%CSA<5の肺内分布の関係は、逆相関する群が17例であり、残りの19例では逆相関していなかった。それぞれの群でLAA%や%CSA<5に有意差は見られなかった。また臨床データ(喫煙指数、1秒率、CATスコア、SGRQ)との検討でも、有意差は見られなかった。

今回の検討において、非COPD喫煙群では微小血管が比較的均一に分布していたが、COPD群では微小血管の分布に一定の傾向は見られなかった。また、3スライスの平均を解析した過去の報告において、微小血管と気腫の程度は逆相関を示したが、今回の個人の肺内での解析では、%CSA<5とLAA%が逆相関しない症例が半数以上であった。これらは今までに検討されていなかったことであり、今後症例数を増やして検討することで、各群の特徴的な傾向がみられれば、COPDの1つのフェノタイプとなりうる可能性がある。

また、今回は右心カテーテル検査を施行しておらず、スクリーニングの心エコーが行われた症例も少なかったため、肺高血圧との関連が検討できなかった。CT微小血管定量解析が、肺高血圧の簡便かつ客観的なスクリーニングとして有用かどうか引き続き検討を行っていく。

(2) 1カ月の喫煙曝露後の気管支肺胞洗浄液(BALF)で、細胞数増加、マクロファージ/好中球/リンパ球の増加を認め、肺における急性炎症を確認した。3カ月、5カ月の長期

喫煙マウスの肺では、空気曝露対照群と比較して、有意に平均肺胞径の拡大が認められた。Micro CT画像上は気腫を同定できなかったが、肺容積の増加を認め、気腫の進行による過膨張を反映していた。micro CTで定量評価が可能と考えられた。今後もmicro CTを用いた定量解析法の確立および肺高血圧の評価について検討をおこなっていく。

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 0 件)

[学会発表](計 6 件)

- (1) 真下周子、中鉢正太郎、入江秀大、堤昭宏、亀山直史、田中希宇人、佐山宏一、仲村秀俊、浅野浩一郎、別役智子 ヒストグラムを用いた全肺野の気腫と微小血管分布の検討 第57回日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表 2017年4月21-23日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- (2) 真下周子、中鉢正太郎、亀山直史、佐藤美奈子、堤昭宏、井上卓、宮尾直樹、原口水葉、仲村秀俊、浅野浩一郎、別役智子 COPD患者のCTを用いた肺内気腫病変と微小血管分布の検討. 第56回日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表 2016年4月8-10日 京都国際会館(京都府京都市)
- (3) 真下周子、高橋左枝子、亀山直史、佐藤美奈子、佐々木衛、中鉢正太郎、白畑亨、坂巻文雄、仲村秀俊、浅野浩一郎、別役智子 CT多方向再構成画像を用いたCOPD患者の肺微小血管の定量解析. 第55回日本呼吸器学会学術講演会 ポスター発表 2015年4月17-19日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- (4) 真下周子 CT画像を用いたCOPD患者

の肺高血圧の評価 第 1 回日本肺高血
圧学会学術集会 シンポジウム 2013年
10月13-14日 慶應義塾大学日吉キャンパス
(神奈川県横浜市)

- (5) Tsujimura S, Chandra D, Kulkarni HS,
Crespo M, Leader JK, Reilly JJ.
CT-derived small vessel metrics
correlate with pulmonary hemodynamics
and exercise capacity in subjects with
severe COPD. アメリカ胸部疾患学会
ポスター発表 2013年5月17-22日 フ
ィラデルフィア アメリカ合衆国
- (6) 辻村周子, Chandra D, Kulkarni HS,
Crespo M, Leader JK, 別役智子, Reilly
JJ. CT 画像での微小血管解析による
COPD 患者の肺高血圧の診断. 第53回日
本呼吸器学会学術講演会 ミニシンポジ
ウム 2013年4月19-21日 東京国際フ
ォーラム(東京都千代田区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真下(辻村)周子 (MASHIMO-TSUJIMURA
Shuko)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号：70528174

(2) 研究分担者

佐々木 衛 (SASAKI Mamoru)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：90573311

原口 水葉 (HARAGUCHI Mizuha)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：80571140