

学位論文題名

3次元CT気道解析ソフトウェアを用いたCOPD患者における
気道病変と気流制限の関係および吸入用抗コリン薬の
気管支拡張部位と呼吸機能改善効果に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景】

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)は中高年喫煙者に多くみられる疾患で、臨床的には労作時息切れを特徴とする。労作時息切れをきたす本態は呼吸機能検査でみた1秒率、1秒量低下で特徴づけられる気流制限にある。この気流制限には気腫病変と気道病変が様々な割合で関与する。肺CT検査による気腫病変の評価法はすでに確立しているが、気道病変の評価については技術的限界もあって今なお未開発分野と言ってよい。

一方、COPD患者の治療は吸入用気管支拡張薬が中心であるが、その反応性は患者により大きく異なる。気管支拡張薬の効果決定因子として、気管支拡張薬吸入前の1秒量、現在喫煙状況、 β アドレナリン受容体の遺伝子多型などが報告されているが、いずれもその一部を説明するものでしかない。COPD患者において気管支拡張効果を画像診断で確かめ、上述した気管支拡張薬反応性の個体間ばらつきに着目して呼吸機能改善との関係を検討した研究はこれまでない。

【目的】

- 研究1 新たに開発した3次元気道解析ソフトウェアを用いて COPD 患者における気道病変と気流制限の関係を明らかにする。
- 研究2 吸入用抗コリン薬による気管支拡張効果を気道解析ソフトウェアにより確認し、異なる部位における気管支拡張効果と呼吸機能改善との関係を明らかにする。

【対象と方法】

研究1: 独自に開発したソフトウェアの正確性と再現性を円柱型とS字型の気道模型を用いて確認した。このソフトウェアでは、気道追尾システムを利用して気管支樹枝構造を3次元描出し、次に curved-multiplanar reconstruction(MPR)法を用いてあらゆる方向に走る気管支を直線的に描く。続いて、気管支走行の長軸に対して正確に直行する短軸像(気道断面像)を再構成画像として表わし、さまざまな部位における気道断面像の気道内腔面積、気道壁面積比を計算できる。この予備実験に続いて、COPD患者52名を対象に肺CT検査で評価した気道指標と呼吸機能検査で得られた気流制限指標の関係を検討した。気道病変の評価には右上葉の肺尖枝(B1)と右下葉の前肺底枝(B8)を選択した。それぞれの気道について、区域気管支を3次分枝と定義して6次分枝までの気道内腔面積(A_i)と壁面積比(WA%)を測定した。

研究2: 対象は中等症以上のCOPD患者15人。吸入用抗コリン薬であるチオトロピウム18 μ gを1週間続けて毎朝1回吸入し、吸入前日と吸入最終日に肺CT検査と呼吸機能検査を施行した。右肺の上、中、下葉より各々3、2、3本の気管支を選択し3次分枝から6次分枝まで総計32ヶ所/1人の気道内腔面積を測定した。チオトロピウム吸入前後の気道内腔

面積拡大率を求め、呼吸機能指標の改善率との関係を調べた。

【結果】

研究 1：内径 2mm、壁厚 1mm の円柱状気道模型に対して、内腔面積、壁面積ともほぼ正確な測定値が得られ、変動係数もそれぞれ 2.8%、2.2%と小さかった。内径 3mm、壁厚 1mm の S 字型気道模型に対しても満足すべき結果が得られて、独自に開発した気道解析ソフトウェアは、あらゆる角度に走行する内腔 2mm までの気管支に対して対応できることを確かめた。COPD 患者における 6 次分枝の気管支平均内径は平均で約 2.3mm であった。 airflow 制限の指標である 1 秒量対予測値はほとんどすべての部位の 2 つの気道指標 (A_i , WA%) と有意に相関した。全体として上葉気管支より下葉気管支のほうが両者の相関は良かった。最も重要な成績は上葉・下葉とも 3 次分枝から 6 次分枝気管支にかけて末梢ほど相関係数が大きくなったことである(上葉 B1 気管支 A_i : $r=0.26, 0.37, 0.58, 0.64$; 下葉 B8 気管支 A_i : $r=0.60, 0.65, 0.63, 0.73$)。

研究 2：32 ケ所の平均でみた気道内腔面積の拡大率は $39.3 \pm 7.2\%$ であった。各被験者における気道内腔面積の平均拡大率は各種呼吸機能検査指標改善の程度と有意な相関を認め、とりわけ 1 秒量改善率と最も良い相関を呈した($r=0.843, p<0.001$)。気管支分枝ごとにみると、気道内腔面積の平均拡大率と 1 秒量改善率は 3 次分枝では有意な相関を認めないものの、4 次～6 次分枝では有意に相関した。しかも、その回帰直線の傾きは徐々に急峻になった(4 次:slope=1.48, 5 次:slope=2.48, 6 次:slope=3.08)。1 秒量改善率の平均値 (19.7%) を参考に good responders および poor responders の 2 群に分けて検討すると、前者でのみ 3 次～6 次分枝にかけて気道内腔面積拡大率は順に増加した($p<0.05$)。また、両群を比較すると 3 次分枝では気道内腔面積拡大率に有意差を認めなかったが、4 次～6 次分枝では両群間に有意差があり、その差異は末梢分枝ほど顕著になった。

【考察】

研究 1 では Curved-MPR 法を用いた気道解析ソフトウェアを開発し、気道模型を用いて正確性と再現性を確認した。それを COPD 患者に適用することで、気管支分枝レベルごとに CT 画像で測定した気道指標と airflow 制限の指標である 1 秒量対予測値の関係を示すことができた。とりわけ上・下葉気管支とも 3 次～6 次分枝にかけてより末梢ほど両者の相関係数が良いことを確かめた。本研究は 3 次元 CT を用いた気道解析手法により COPD 患者における気道病変と airflow 制限との関係を証明した世界で初めての報告である。この結果は、これまで病理学的検討から主張されてきた「airflow 制限をきたす主たる病変部位は末梢気道にある」とする仮説を支持するものである。

研究 2 では、吸入用抗コリン薬であるチオトロピウムによる気管支拡張効果を 3 次元気道解析によって定量的に評価することができた。気管支拡張薬による気道内腔拡大率と呼吸機能検査指標改善との関連を調べると、32 ケ所の測定部位平均でみた気道内腔面積拡大率は呼吸機能検査指標の中でも 1 秒量改善率と最も良い相関を示した。本研究でもっとも重要なことは、3 次～6 次分枝気管支において末梢ほど両者の相関の回帰直線の傾きが急峻になったこと、good responders と poor responders の相違は末梢気管支の反応性にあることを明らかにしたことにある。この結果は臨床的に大変重要な示唆を与える。吸入用気管支拡張薬の効果を最大に得ようとすればより末梢の気管支を拡張させる必要があることを意味するからである。この知見は気道解析ソフトウェアを適用することにより世界で初めて得られたものであり、COPD 薬物治療の今後の発展に重要な影響を与える可能性がある。

CT 技術の進歩とソフトウェアのさらなる発展により、今回我々が示した 3 次元肺 CT 画像を用いた研究手法は、今後、呼吸器疾患の診断や治療に広く応用されることが期待される。

【結語】

独自に開発した 3 次元気道解析ソフトウェアを COPD 患者に適用して、呼吸生理学的にも気管支拡張薬の効果発現部位の観点からも中枢よりも末梢の気道の機能的な重要性を明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 秋 田 弘 俊
副 査 教 授 近 藤 哲
副 査 教 授 鐘 邦 芳
副 査 教 授 安 田 和 則
副 査 教 授 西 村 正 治

学位論文題名

3次元CT気道解析ソフトウェアを用いたCOPD患者における 気道病変と気流制限の関係および吸入用抗コリン薬の 気管支拡張部位と呼吸機能改善効果に関する研究

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)は中高年喫煙者に多くみられる疾患で、臨床的には労作時息切れを特徴とする。労作時息切れをきたす本態は呼吸機能検査でみた1秒率、1秒量低下で特徴づけられる気流制限にある。この気流制限には気腫病変と気道病変が様々な割合で関与する。肺CT検査による気腫病変の評価法はすでに確立しているが、気道病変については技術的限界もあって今なお未開発と言ってよい。

そこで研究1では、新たに開発した3次元気道解析ソフトウェアを用いてCOPD患者における気道病変と気流制限の関係を明らかにすることにした。まずCurved-multiplanar reconstruction (MPR)法を用いた気道解析ソフトウェアを開発し、気道模型を用いて正確性と再現性を確認した。それをCOPD患者に適用することで、気管支分枝レベルごとにCT画像で測定した気道指標と気流制限の指標である対標準1秒量の関係を示すことができた。とりわけ上・下葉気管支とも3次~6次分枝にかけてより末梢ほど両者の相関係数が良いことを確かめた。本研究は3次元CTを用いた気道解析手法によりCOPD患者における気道病変と気流制限との関係を証明した世界で初めての報告である。この結果は、これまで病理学的検討から主張されてきた「気流制限をきたす主たる病変部位は末梢気道にある」とする仮説を支持するものである。

一方、COPD患者の治療は吸入用気管支拡張薬が中心であるが、その反応性は患者により大きく異なる。気管支拡張薬の効果決定因子として、気管支拡張薬吸入前の1秒量、現在喫煙状況、 β アドレナリン受容体の遺伝子多型などが報告されているが、いずれもその一部を説明するものでしかない。COPD患者において気管支拡張効果を画像診断で確かめ、上述した気管支拡張薬反応性の個体間ばらつきに着目して呼吸機能改善との関係を検討した研究はこれまでない。そこで研究2では、吸入用抗コリン薬による気管支拡張効果を気道

解析ソフトウェアにより確認し、異なる部位における気管支拡張効果を定量評価し呼吸機能改善との関係を明らかにすることにした。気管支拡張薬による気道内腔拡大率と呼吸機能指標改善との関連を調べると、32ヶ所の測定部位平均でみた気道内腔面積拡大率は呼吸機能検査指標の中でも1秒量改善率と最も良い相関を示した。本研究でもっとも重要なことは、3次～6次分枝気管支において末梢ほど両者の相関の回帰直線の傾きが急峻になったこと、good responders と poor responders の相違は末梢気管支の反応性にあることを明らかにしたことにある。この結果は臨床的に大変重要な示唆を与える。吸入用気管支拡張薬の効果を最大に得ようとすればより末梢の気管支を拡張させる必要があることを意味するからである。この知見は気道解析ソフトウェアを適用することにより世界で初めて得られたものであり、COPD薬物治療の今後の発展に重要な影響を与える可能性がある。

審査にあたり、副査の鑑教授から、1)6次より末梢気管支の病変評価の可能性について、2)COPDと他の呼吸器疾患との気道病変の相違点について、質問があった。次に副査の安田教授から1)Curved-MPR法を用いたソフトウェアの詳しいアルゴリズムについて、2)ボクセルサイズと画像解像度の関係について技術的な質問があった。次に副査の近藤教授から、1)抗コリン薬と β 刺激薬の効果発現部位の差異について、2)3次元気道解析ソフトウェアが薬物の治療効果発現の予測に使える可能性について、3)このソフトウェアを用いた今後の研究の展望について質問があった。さらに主査の秋田教授から、1)CT機器の進歩により解像度がさらに向上する可能性について、2)CT値を利用した気道壁の性状診断の可能性について質問があった。最後に副査の西村教授から本研究の位置づけや将来展望についてのコメントがあった。いずれの質問に対しても、申請者は自験データや過去の文献を引用し、概ね適切に解答した。質疑応答の時間は約30分であった。

この論文は、COPD患者において中枢よりも末梢の気管支の機能的重要性を画像情報によって世界で初めて明らかにした点で高く評価され、今後さらなる臨床研究への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。