

## 3次元CT気道解析ソフトウェアを用いた 気管支喘息における気道リモデリングの解析

### 学位論文内容の要旨

【背景】気管支喘息は可逆的な気流閉塞と過敏性を特徴とする疾患である。しかし、十分な治療にも関わらず完全に可逆的ではない気流閉塞を生じる場合があり、気道平滑筋の肥厚や基底膜肥厚などを含む非可逆的な構造改変である気道リモデリングが原因であると考えられている。気道のリモデリングの評価方法として、病理学的方法は侵襲が高く繰り返し評価をすることが困難であり、また検体処理による修飾は小さいとは言えない。一方、比較的侵襲が少なく、一度の検査で全気道を評価しうる Computed Tomography (CT)検査が気道リモデリングの評価方法として注目されてきている。CT 画像を用いた気管支喘息の気道リモデリングに関する研究は、2次元CTを用いた場合、長軸に対し正確な直行断面のみを評価することが困難であり、また気道は中枢から末梢に行く部位に応じて気道壁厚や内腔面積が異なるため、分枝が混在した評価は適切ではない可能性がある。そのため、我々は分枝を同定しながら、常に気道の長軸に対し直行する短軸像を得ることができる3次元気道解析ソフトウェアを開発した。

3次元気道解析ソフトウェアを用いて気管支喘息患者の3次から6次までの気道病変の間にはどのような関連が存在するかを検討した報告は認めない。また、気管支喘息とCOPDの気道病変を直接比較した研究はCTを用いた研究を含め、ほとんど存在しない。

#### 【目的】

- 研究1 臨床安定期の中・高年気管支喘息患者を対象として右肺8本の気管支の気道面積を3次から6次分枝まで測定し、分枝ごとの比較を行い、次に気道分枝毎の気道面積の平均指標と気流閉塞との関連を検討した。
- 研究2 3次元気道解析ソフトウェアを用いて年齢、性別、気流閉塞が同程度である臨床安定期の気管支喘息患者とCOPD患者の気道病変を比較した。

#### 【対象と方法】

研究1 生涯非喫煙者もしくは10 pack-years以下の喫煙歴をもつ55歳以上の臨床安定期気管支患者59名を対象とし、通常に加療下に肺CT、呼吸機能検査を同日に行った。

気道病変の評価には右肺 上葉枝 B1,B2,B3, 中葉枝 B4,B5, 下葉枝 B8,B9,B10 を選択し、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(Ai)と壁面積比(WA%)を測定した。Aiを体表面積で補正したAi/BSAとWA%を気道面積の指標とし、気道面積と気流閉塞との関連をみる検討では8本の気管支の分枝ごとの平均値を用いた。

研究2-1 臨床安定期に1秒率<70%である男性、55歳以上の喘息患者19人、年齢、性を一致させた、同程度の気流閉塞をもつ男性COPD患者28人、1秒率>70%で呼吸器疾患の既往と呼吸器症状を持たない健常者13人。CTのパラメーターは同上。同時に肺内の-950HU以下の体積(Low attenuation volume: LAV)を測定し、CTで測定した全肺気量(Lung

volume) に対する割合%LAV も比較した。

**研究 2-2** 上記の COPD 群からランダムに 19 人選択し軽症 COPD 群とし、健常者 13 人、気管支喘息 19 人と北海道 COPD コホート研究参加者から重症 COPD 群を 19 人選択し 4 群にて気道病変を比較した。

#### 【結果】

**研究 1** 3 次から 6 次までの 8 本の気管支の WA%間には一部に有意な相関を認めない組み合わせも存在したが、8 本の気管支の WA%の平均値 (WA% mean) は 8 本それぞれの WA%とすべて有意な相関を認めた。WA%mean は内腔面積とは逆に末梢分枝ほど大きくなった。WA% mean は 3 次から 6 次までの分枝間で強い相関を認め、対標準 1 秒量と 3 次から 6 次分枝まで同程度の有意な相関を認めた。

**研究 2-1** どの分枝でも WA%は喘息群、COPD 群、健常群の順に大きく、Ai/BSA は喘息群、COPD 群、健常群の順に小さかった。喘息群と健常群では 3~5 次までの WA%、全分枝の Ai/BSA で有意差を認めたが、COPD 群と健常群ではいずれの分枝でも両指標に有意差を認めなかった。喘息群は COPD 群と比較しても全分枝で Ai/BSA が有意に小さかった。%LAV は健常者、喘息群と比較し、COPD 群で有意に大きかった。

**研究 2-2** 喘息群、重症 COPD 群と比較すると、WA%と Ai/BSA ともに有意な差を認めなかった。軽~中等症 COPD と重症 COPD を比較すると、5 次分枝の WA%において有意な差を認めた。

#### 【考察】

##### 研究 1

臨床安定期の気管支喘息患者において、分枝ごとに 8 本の気管支の気道面積 (WA%, Ai/BSA) の平均値を用いた場合、3 次から 6 次分枝の気道面積間には極めて強い相関関係が存在し、臨床安定期の高齢喘息患者においては 3 次から 6 次分枝までの気道病変が同程度に進展する可能性が示唆された。同様の 3 次元気道解析ソフトを用いた我々の以前の研究で、COPD においては気流閉塞と気道病変の関係について若干異なる結果が得られている。つまり、両者の相関は 3~6 次分枝のなかでより遠位の気管支ほど気流閉塞と指標と良い相関を示し、しかも気道病変の指標のなかでも、気道壁の指標である WA%より気道内腔面積の指標である Ai/BSA がより強い相関を示した。一方、今回の気管支喘息における検討では 3 次から 6 次気管支までの気道病変指標は WA%、Ai/BSA とも気流閉塞指標と一様の相関係数を示している。両疾患で得られた結果の違いの説明としては以下が考えられる。一つ目として、これら二つの疾患では気道リモデリングが著明となる部位が異なる可能性が考えられる。気管支喘息では中枢気道の病変が顕著であり、COPD の病変の主座は末梢気道にあるという仮説に合致する。二つ目としては、気道病変のみが気流閉塞を決定する気管支喘息と異なり、COPD では肺気腫病変の存在により気道の開存に寄与する気道周囲の肺の弾性収縮力の脆弱化が起こる。そのため、ふたつの気道病変指標のなかでも気道内腔面積はとくに気流閉塞とより強い相関関係を呈したと推定することができる。

##### 研究 2

同程度の気流閉塞を呈する場合、CT で評価した 3~6 次分枝の気道病変は COPD 群に比べて喘息群でより顕著であり、気腫病変を反映する CT 上-950HU 以下の体積が COPD 群で有意に大きかった。これは病理学的、生理学的に推測されてきた上記の結果を支持する結果であった。さらに研究 2-2 として 2-1 の喘息群とより重症な COPD 群を比較した。結果、COPD 群もより重症であると、中枢気道病変が喘息群と有意差がない程度に進行することが示された。

#### 【結論】

臨床安定期の気管支喘息患者において、3 次~6 次分枝の気道面積間には極めて強い相関関係が存在した。気管支喘息では 3 次~6 次までの気道面積 (WA%, Ai/BSA) は気流閉塞と同程度の相関を示し、3、4 次と比較すると 5、6 次の気道面積が気流閉塞とより強い相

関を示した COPD における結果と異なっていた。同程度の気流閉塞を呈する場合、CT で評価した 3~6 次分枝の気道病変は COPD 群に比べて喘息群でより顕著であった。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良  
副 査 教 授 西 村 正 治  
副 査 教 授 石 川 正 純  
副 査 教 授 松 居 喜 郎  
副 査 教 授 丸 藤 哲

学 位 論 文 題 名

## 3次元CT気道解析ソフトウェアを用いた 気管支喘息における気道リモデリングの解析

### 【内容要約】

気管支喘息は可逆的な気流閉塞と過敏性を特徴とする疾患である。しかし、十分な治療にも関わらず完全に可逆的ではない気流閉塞を生じる場合があり、気道平滑筋の肥厚や基底膜肥厚などを含む非可逆的な構造改築である気道リモデリングが原因であると考えられている。気道のリモデリングの評価方法として、病理学的方法は侵襲が高く繰り返し評価をすることが困難であり、また検体処理による修飾は小さいとは言えない。一方、比較的侵襲が少なく、一度の検査で全気道を評価しうる Computed Tomography (CT)検査が気道リモデリングの評価方法として注目されてきている。CT画像を用いた気管支喘息の気道リモデリングに関する研究は、2次元CTを用いた場合、長軸に対し正確な直行断面のみを評価することが困難であり、また気道は中枢から末梢に行く部位に応じて気道壁厚や内腔面積が異なるため、分枝が混在した評価は適切ではない可能性がある。そのため、我々は分枝を同定しながら、常に気道の長軸に対し直行する短軸像を得ることができる3次元気道解析ソフトウェアを開発した。

3次元気道解析ソフトウェアを用いて、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の3次～6次分枝の気道面積が呼吸機能検査で測定した気流閉塞のパラメーターと相関し、その相関の程度が3、4次よりも5、6次で強いという報告をしている。今回は、臨床安定期であっても様々な気流閉塞の程度を示す気管支喘息患者において、呼吸機能検査で測定した気流閉塞のパラメーターと3次から6次の気道面積が有意な相関を示すか、またその structure-function の関係が COPD で得られたものと異なるかを検討課題とした。

非公開の最終審査に先立ち、当日参加できなかった副査の丸藤教授とは別の機会に発表をし、詳細な意見交換を行うことができた。また最終審査当日には副査の石川教授より気道の測定の際、どの部位を測定しているか、装置による差異はないか、樹枝像を得る際に個人によって閾値を変えているのかの質問に対して、分岐間の中点、1点を測定していること、ただ、目視での中点であり、またこれまで当ソフトウェアを用いた解析では、測定間

隔を 2mm 以下にできなかったもので、正確な中点であるとは言いがたいこと、装置の変動による気道の描出の際の validation も今後検討すべき点かもしれないが、当面 CT 機種を 1 つに固定していることは解析上、重要なことであることを回答した。松居教授からは罹病期間が長ければリモデリングが進むのか、COPD では、肺内の部位によって気道面積が異なる可能性があるのではないかと、治療効果判定など臨床で有意義に使用できるかの 3 点について質問があった。これに対し、リモデリングは個人差のあること、COPD でも喘息でも気道病変は肺内で一様ではなく、不均一性 (heterogeneity) を呈することが考えられており、そのため右 8 本の気道面積を平均することにより、できるだけその個体の病態を反映する値を用いたこと、さらには喘息患者の吸入ステロイド使用後に気道壁厚の改善があり、その程度が気流閉塞と相関があったことが報告されており、自験例でも COPD では吸入抗コリン薬を用い、気道内腔面積の変化を解析していることを回答した。主査の玉木からは末梢気道病変が気流閉塞に大きく寄与することが知られているが、このソフトウェアで測定できない末梢気道の病変が関与しているのか、CT を用いれば部位による検討が可能であるが、実際どうであったか、さらには機能と形態所見との関係について質問があった。これに対し、呼吸機能検査で気流閉塞を呈していることで、末梢気道病変や気腫が原因となっていると考えられること、COPD においては 3 部位に分け、気道病変、気腫が気流閉塞へ異なる寄与をしているかを検討していること、現段階では呼吸機能のパラメーターとの相関を認めることを確かめた段階だが、今後の臨床応用として、治療効果判定などで structure を描出する点における優位性に留まらず、function を反映し、CT でのみ指摘しうる点を探求することが重要課題であると、明快に回答した。

この論文は COPD 患者の CT より得られた 3 次～6 次分枝の気道面積をそれぞれ分けて呼吸機能検査で測定した気流閉塞のパラメーターと相関し、CT による形態所見と機能所見を詳細に対比検討した点で高く評価され、今後の重症度評価や治療効果判定など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。