

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称

博士 (医学)

氏名 清水 薫子

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

【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23 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岐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。