



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	閉塞性肺疾患におけるCT画像指標を用いた臨床経過予測に関する検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小熊, 昂
Description	配架番号 : 2684
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14940号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85748
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OGUMA_Akira_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 小熊 昂

学位論文題名

閉塞性肺疾患における CT 画像指標を用いた臨床経過予測に関する検討
(A study on prediction of clinical course of obstructive lung diseases using CT imaging indices)

【背景と目的】閉塞性肺疾患とは、変動性もしくは固定性の呼気気流制限を特徴とする疾患であり、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) や喘息を含み、両疾患において CT 画像研究が行われている。

COPD は、主として喫煙などの有害な粒子やガスへの曝露が原因となり、肺の発達異常を含む宿主因子によって影響を受ける、気道と肺胞の異常に起因する持続的な呼吸器症状と気流制限を特徴とする疾患である。COPD の気流制限は、気腫性病変と末梢気道病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こると考えられている。COPD に対しては、様々な CT 画像研究が行われてきており、肺気腫や中枢気道の評価が中心に行われてきた。COPD の気流制限の主座と考えられていた内径 2mm 以下の末梢気道の評価に関しては、CT 画像の解像度のため難しかったが、吸気 CT と呼気 CT を用いた Parametric response mapping (PRM) という手法が開発され、CT 画像上の末梢気道病変を評価することが可能となった。喫煙者と COPD において、PRM で評価した末梢気道病変 (PRM^{SAD}) が気流制限の指標である 1 秒量の経年低下と関連が強いことが報告された。一方で、当科の行った前向き観察研究である北海道 COPD コホートでは、CT 画像上の肺気腫指標のゴールドスタンダードである、CT 値-950HU 未満で定義される low attenuation area%が 1 秒量の経年低下と関連があることを報告していた。そのため、研究 1 として同コホートにおける末梢気道病変が 1 秒量経年低下に与える影響について検討することとした。

気管支喘息は様々な臨床経過を呈する不均一で複雑な疾患である。炎症細胞プロファイルにより好酸球性喘息と非好酸球性喘息に分類され、好酸球性喘息は非好酸球性喘息と比較し、増悪頻度や喘息重症度が高いことが知られている。気管支喘息の治療の目標として、増悪の予防と肺機能の維持が掲げられている。喘息増悪で死亡した症例で気道内の粘液栓が認められており、COPD においても CT で評価した粘液栓がある肺の区域数 (粘液栓スコア) が増悪と関連することが報告されている。また、喘息においては、CT 上の粘液栓スコアが呼吸機能の低下や、喀痰好酸球割合と関連することが報告されている。そして好酸球が粘液栓の形成に関与することも報告されているが、好酸球気道炎症を伴う喘息と伴わない喘息における、粘液栓スコアと喘息臨床経過との関連は明らかではない。そのため、研究 2 として、好酸球気道炎症を伴う喘息患者における粘液栓は、好酸球性気道炎症を伴わない喘息患者の粘液栓と比較し、増悪頻度や肺機能低下により強く関与するという仮説を立て、当科で行った、軽症から重症喘息を含む前向き観察研究 (北海道難治性喘息コホート研究 (Hi-CARAT)) を用いて、好酸球性喘息と非好酸球性喘息における粘液栓と増悪頻度、肺機能低下との関連を比較した。

【対象と方法】研究 1 では、前向き観察研究である北海道 COPD コホートで組み入れ時もしくは組み入れから 1 年後に、北海道大学病院で同日に同一機種で最大吸気位 (TLC レベル) と安静呼気位 (FRC レベル) の CT を撮影し、5 年間のフォローアップ中に 3 回以上の

呼吸機能検査値がある COPD 患者 106 名 (GOLD 1/2/3/4: 31/50/22/3) を対象にした。CT 画像を気道解析ソフト (Coreline 社) を用いて解析し、PRM^{SAD}、PRM で評価した肺気腫病変 (PRM^{emph}) と 1 秒量経年低下との関連を調べた。

研究 2 では、Hi-CARAT で、組み入れ時に北海道大学病院で最大吸気位 (TLC レベル) の CT を撮影し、誘発喀痰が採取できた気管支喘息 168 人を対象とし、喀痰中好酸球 3% をカットオフとして、好酸球性喘息 103 人、非好酸球性喘息 65 人に群分けした。画像評価として、CT で粘液栓を肉眼的に同定し、粘液栓の存在する肺の区域数である粘液栓スコアを評価し、ベースラインの呼吸機能と、難治性症例においては翌年までの増悪頻度との関連を評価した。

【結果】研究 1 では、PRM^{emph}、PRM^{SAD} がお互いに有意に正の相関を示し、COPD 病期が進行とともに PRM^{SAD} の増加が PRM^{emph} の増加に先行しており、既報に合致した所見であった。1 秒量経年変化との関連では、PRM^{emph} のみが有意に関連し ($\rho = -0.31, p < 0.01$)、年齢、性別、身長、pack-years、対標準 1 秒量、PRM^{SAD} で補正後も、独立した寄与因子であった。研究 2 では、粘液栓スコアの比較では、好酸球性喘息群が非好酸球性喘息群より粘液栓スコアが有意に高く対標準 1 秒量 (percent predicted forced expiratory volume in one second (%FEV₁)) が低かった。好酸球性喘息と非好酸球性喘息の両群において、粘液栓スコアと %FEV₁ が有意に関連した ($\rho = -0.49, p < 0.01, \rho = -0.29, p = 0.03$)。重症喘息でも同様の結果であった ($\rho = -0.45, p < 0.01, \rho = -0.32, p = 0.04$)。重症喘息患者 114 人 (好酸球性喘息 72 人、非好酸球性喘息 43 人) における、粘液栓スコアと CT 撮影後 1 年間での増悪頻度との検討では、好酸球性喘息群においてのみ粘液栓スコアが血中好酸球数や呼気 NO (fractional exhaled nitric oxide: FeNO) 等と独立して有意に関連した ($p = 0.03$)。

【考察】研究 1 では、北海道 COPD コホートにおいては、既報と異なり気腫病変のみが 1 秒量経年低下と関連していた。この理由としては、肺気腫病変が多いと言われる日本人の特徴が影響した可能性、より疾患が進行して肺気腫病変が確立した症例が多いなどの背景が影響した可能性が考えられる。研究 2 では、好酸球性喘息と非好酸球性喘息はともに、粘液栓が肺機能の低下と関連するが、粘液栓の量的な負荷により好酸球性喘息での顕著な気流制限が生じていると考えられた。また、好酸球性喘息においては、喘息増悪との関連が報告されている血中好酸球数や FeNO で補正をした上で、粘液栓スコアの高さが、増悪頻度と関連していた。CT 画像評価による粘液栓スコアが難治性喘息患者の将来の増悪頻度と関連し、増悪予測 CT 画像指標としての有用性が示された。

【結論】 当科のコホートをを用いた検討において、COPD では CT 上の気腫病変が呼吸機能の経年低下に関連することを示し、喘息では CT 上の粘液栓が増悪と関連することを示した。どちらの結果も臨床経過予測における CT 指標の有用性を意味する。また、閉塞性肺疾患における病態生理の理解という観点でも、他のモダリティでは得られない結果として価値が高い。COPD、喘息とも一様ではない疾患であるため、異なる集団で再現性の確認やより大規模な検証により、本研究結果の位置づけがなされる。