



Title	CT画像研究の発展がもたらす慢性閉塞性肺疾患の血管病変の理解
Author(s)	若園, 順康
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16917号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16917
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99762
Type	doctoral thesis
File Information	WAKAZONO_Nobuyasu_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 若園 順康

学 位 論 文 題 名

CT 画像研究の発展がもたらす慢性閉塞性肺疾患の血管病変の理解

(The understanding of vascular pathology of chronic obstructive pulmonary disease revealed by advances in CT imaging research)

【背景と目的】

従来、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)の病態は、気道と肺実質(肺気腫)の障害に焦点が当てられてきた。近年、COPD の早期病態における血管病変の役割が報告されているが、それらの報告はまだ少なく、今後の研究の蓄積が望まれている。近年のコンピュータ断層撮影(computed tomography, CT)画像解析技術の発展により、COPD の早期病態における肺内血管病変の定量的な評価が可能となってきた。

我々は、新規の CT 上の指標として、肺内全体における気管支内腔容積と血管体積の比(volume ratio of the airway to lung blood vessel, AVR)に着目した。Smith らによる中枢気道と肺体積のサイズミスマッチ(dysanapsis)が COPD の呼吸機能の低下、増悪のリスク上昇と関連するという報告に基づき、本研究では、dysanapsis が示す肺全体におけるミスマッチと同様に、肺内における気道と血管体積のサイズミスマッチに着目した。

CT で評価される肺内血管指標である血管 pruning[総肺血管体積(total blood vessel volume, TBV)に対する 5mm^2 未満の微小血管体積(the aggregate blood vessel volume less than 5mm^2 of the total lungs, BV5)の比率の低下]は、肺末梢血管の減少を反映する指標であり、呼吸機能や運動能力の低下、生活の質(quality of life, QoL)低下と関連し、肺気腫の進行や 1 秒量(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)の低下に先行することも示されている。

肺気腫は FEV₁ の低下の進行速度の増大や、全死亡率の上昇と関連する因子である。また、高度な肺気腫患者では、肺高血圧を合併しやすいことも知られている。一方、血管病変は末梢気道病変に先行し、末梢気道病変は肺気腫形成に先行するという報告もある。COPD の病態形成における早期血管病変の存在が示唆されているが、より進行した COPD における血管病変の臨床的役割は不明である。

Pruning(肺末梢血管の減少)と COPD の臨床経過との関連が報告されているが、pruning と、CT 上の指標として最も COPD の臨床経過と関連する肺気腫との関連や、pruning が肺気腫と独立して COPD の臨床経過に及ぼす影響は明らかではない。

本研究は以下の二つの研究を通じて、COPD における肺血管病変の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

研究 1 では、CT で評価される新規指標である AVR が既存の COPD の増悪予測因子と独立した指標であるという仮説を立てた。AVR が 5 年間の観察期間において、COPD の増悪と関連しているかどうかを、2 つの独立した前向き日本人コホートで検討した。

研究 2 では、pruning が確立された予後規定因子である肺気腫に加え、機能的・臨床的に相加的な役割を果たすかという仮説をたてた。CT で評価された pruning と高度肺気腫の併存に基づき、肺循環動態測定値(経胸壁心エコー検査指標)、肺機能(換気機能と拡散能力)の経時的変化、ならびに 10 年死亡率を比較した。

【対象と方法】

研究 1 では、北海道 COPD コホート研究に登録された COPD 患者のうち、組入れ時または組入れ 1 年後に、北海道大学病院で同一 CT 機種を用いて最大吸気位(total lung capacity, TLC レベル)と安静呼気位(functional residual capacity, FRC レベル)の CT 撮影を行った 96 名を対象とした(コホート 1)。さら

に、京都大学医学部付属病院に外来通院中の男性 COPD 患者 130 名からなる京都大学 COPD コホートをコホート 2 とした。CT 画像から得られた気道および血管系の指標、修正 Reiff(modified Reiff, mReiff) スコア、粘液栓スコアおよび肺動脈径と大動脈径の比(the ratio of the pulmonary artery diameter to aorta in diameter, PA/Ao)を評価した。各コホートで AVR を第三四分位数で高/低 AVR 群の 2 群に分け、5 年間の観察期間における COPD 初回増悪までの期間を比較するために、Kaplan-Meier 法により生存曲線を作成し、群間差の検定には log-rank 検定を用いた。また、既知の増悪関連指標で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、COPD の増悪に関連する因子を検討した。

研究 2 では、COPD とその併存症に関する調査研究(Keio COPD Comorbidity Research, K-CCR)に登録され、慶應義塾大学病院にて経胸壁心エコー、同一の CT 機種で TLC レベルと FRC レベルの CT を撮影した COPD を含む喫煙者 115 名と北海道 COPD コホート研究で、研究 1 と同一集団である COPD 患者 96 名を対象とした。Pruning ありは BV5/TBV がそれぞれのコホートの中央値より小さい場合、高度肺気腫は%LAV(percentage of low attenuation volume)の中央値より大きい場合と定義し、pruning なし/軽度肺気腫、pruning なし/高度肺気腫、pruning あり/軽度肺気腫、pruning あり/高度肺気腫の 4 群に分類した。K-CCR では、推定収縮期肺動脈圧を、北海道 COPD コホート研究では、吸気・呼気 CT を用いて測定した小気道病変割合(functional small airway disease, fSAD)および混合効果モデルで得た 5 年間の FEV₁、拡散能力の変化、ならびに 10 年生存率を解析した。

【結果】

研究 1 では、全患者および視覚的気管支拡張のない患者(mReiff スコア 0 点)の両方の解析において、高 AVR 群は低 AVR 群よりも初回増悪までの期間が短かった。高 AVR は mReiff スコア、粘液栓スコアおよび PA/Ao に関わらず、全患者において独立して増悪と有意に関連していた(ハザード比[95%信頼区間]: コホート 1、3.85 [1.17, 12.6]; コホート 2、2.01 [1.15, 3.52])。

研究 2 では、両コホートとも BV5/TBV と%LAV の間に有意な相関はなく、BV5/TBV と%LAV の独立した評価の必要性が示唆された。Pruning あり/高度肺気腫群は、pruning なし/軽度肺気腫群と比較して、推定収縮期肺動脈圧(estimated systolic pulmonary artery pressure, eSPAP)が高く、fSAD が大きく、FEV₁、拡散能力の経年低下が大きかった。Pruning と eSPAP は多変量線形回帰分析において高度肺気腫群でのみ有意な関係が示された。10 年生存率は pruning なし/軽度肺気腫群で 80%、pruning なし/高度肺気腫群で 70%、pruning あり/軽度肺気腫群で 61%、pruning あり/高度肺気腫群で 36%であった。Pruning あり(ハザード比 [95%信頼区間]: 2.24 [1.04-5.82])は肺循環動態の悪化を示す PA/Ao と独立して 10 年死亡に関連していた。両コホートとも pruning と高度肺気腫の併存では QoL スコアが低下していた。

【考察】

研究 1 では、AVR ではなく、肺容積で補正した肺内気管支内腔容積および TBV では初回増悪までの期間に有意差を認めなかった。このことから気管支拡張及び肺血管容積の低下の単一の事象よりも、気道と肺血管の体積のサイズミスマッチが COPD 増悪に寄与する可能性が考えられた。

研究 2 では、高度肺気腫患者では pruning は推定収縮期肺動脈圧上昇と関連したが、軽度肺気腫患者では関連が認められなかった。血管病変の早期は肺循環動態において潜在性である一方、肺毛細血管床の破壊は肺内循環へのより強い負荷となり、肺循環動態の悪化に至る可能性がある。Pruning と高度肺気腫の併存は 10 年死亡率に PA/Ao と相補的に影響し、pruning は%LAV と共に多変量解析で 10 年死亡率と独立して有意に関連していた。肺気腫に対する pruning の相加的な役割を初めて明らかにした。

【結論】

研究 1 では、新規 CT 指標である高 AVR は、mReiff スコア、粘液栓スコア、PA/Ao、および対標準 FEV₁ といった既知の増悪関連因子とは独立して、COPD の増悪に関連していた。よって AVR は COPD の増悪を予測する新規 CT 指標である可能性が示唆された。研究 2 では、血管 pruning は肺気腫と相加的に COPD 患者の臨床転帰を悪化させた。この併存は肺循環動態悪化および呼吸機能低下の進行とともに、10 年死亡率上昇に関連していた。