



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_summary.pdf, 全文の要約



学位論文（要約）

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)

2026 年 3 月

北海道大学

若園 順康

Nobuyasu WAKAZONO

【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)を提唱した。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の疾患フェノタイプや臨床アウトカムへのインパクトに着目した。

肺内血管の病的変化として、血管の先細り(pruning)という概念が存在する。これは総肺血管体積(total blood vessel volume, TBV)に対する 5mm²未満の微小血管体積(the aggregate blood vessel volume less than 5 mm² of the total lungs, BV5)の比率の低下と定義され、肺末梢血管の減少を反映する指標である。Pruning は、呼吸機能や運動耐容能の低値、生活の質(quality of life, QoL)の低値と関連し、さらに縦断的には肺気腫の進行や 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が、肺気腫に相加的な臨床的意義を有するかについては不明である。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。そして、末梢気道病変の進行は肺気腫形成に先行するという報告があり、さらに、血管病変は、末梢気道病変の出現以前に存在すると報告される。このように、複雑な病態進行を示す COPD において、pruning が肺気腫と独立して COPD の臨床経過、特に長期生命予後と関連するかは、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立てた。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、京都大学医学部附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、高 AVR が、局所的な気管支拡張(mReiff スコア)や肺外血管指標 (PA/Ao)、%FEV₁ とは独立した COPD の増悪因子であることを、2 つの日本人 COPD コホートにおいて示した。

血管病変の特性(vascular phenotype)の観点から pruning に着目した研究 2 では、軽症 COPD において、pruning と高度肺気腫が併存する集団で、FEV₁ および拡散能力の経年低下、10 年死亡率の上昇と関連し、さらに eSPAP 上昇という肺循環動態の悪化も認められた。これらの結果は、血管 pruning が COPD の症状の悪化や将来の肺機能低下を予測する上で重要な因子である可能性を示した。

本研究では、従来の気道・肺実質病変の評価に加え、COPD の血管病変に着目し、肺全体の気道と血管の体積の不均衡を表す CT 指標(AVR)と COPD 増悪との関係、および pruning と高度肺気腫の併存による長期予後、呼吸機能の経年変化、肺循環動態との関係を多角的に解明した点に意義がある。本研究で得られた結果は今後の実臨床での疾患管理および病態理解に貢献すると考えられる。

今後は AVR の本態が未解明であることから、健常対照群を含めた長期縦断研究を通じて正常変動の臨床的意義および疾患による修飾機序を明らかにする必要がある。pruning についても健常対照群との比較を行い、疾患進行による経時的変化を詳細に検討することが重要である。特に、肺高血圧症を発症する群を含めた解析により、pruning と肺気腫の複合病態における血管病変の役割と予後予測能をさらに解明することが求められる。