

●原 著

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における CT 画像と呼吸機能の相関関係の検討

石井 聡^a 杉山 温人^a 切替 照雄^b 正木 晴奈^a
 仲 剛^a 飯倉 元保^a 竹田雄一郎^a 放生 雅章^a

要旨：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の評価においては呼吸機能検査が主であるが、胸部 CT での低吸収領域の評価も予後との相関を示すことが報告されている。定量的に測定できる方法として国立国際医療研究センター病院では自動解析ソフト Lung Vision[®] を導入した。胸部 CT において低吸収領域を黄色に可視化し点数にて評価できる。45 名について胸部 CT・呼吸機能検査を施行し評価し、相関があるかを検討した。Lung Vision 点数は 1 秒率・1 秒量などと有意な相関を認めた (p<0.01)。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患, 低吸収領域, 低吸収領域体積

COPD, Low attenuation area, Low attenuation area volume

緒 言

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) はタバコ煙などの有害物質を長期間吸入曝露することにより生じる肺の炎症性疾患である。

COPD の早期発見においていちばん大切なのは呼吸機能検査であり、COPD の予後と呼吸機能検査に関して多くの報告がなされている^{1)~4)}。しかし最近では胸部 CT における気腫性病変を示す低吸収領域 (low attenuation area : LAA) と予後との相関を示す報告もある⁵⁾。LAA の評価においては Goddard 分類⁶⁾が使用されるが主観的な視覚評価であり、異なる観察者間の評価のばらつきが問題となる。

定量的に測定できる方法として国立国際医療研究センター病院では自動解析ソフト Lung Vision[®] (サイバーネットシステム) を導入した。Lung Vision[®] は胸部 CT において低吸収領域を黄色に可視化し点数にて評価できる (図 1)。この Lung Vision[®] により測定した LAA の割合と呼吸機能検査が相関するかを検討した。

方 法

2011 年 1 月から 2012 年 3 月までに国立国際医療研究

センター病院を受診した喫煙歴のある 40 歳以上の患者のうち、informed consent が得られ、治療薬導入前に 1 秒率 [FEV₁/FVC (forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity)] が 70% 以下であった患者 50 名を対象とした。肺腫瘍もしくは転移性肺腫瘍を認めた症例は除外した。また β₂ 刺激薬 (サルブタモール硫酸塩) の吸入により 1 秒量が 12% 以上もしくは 200 ml 以上改善した症例は除外した。

呼吸機能検査 (β₂ 刺激薬投与前・投与後)、胸部 CT、CAT (COPD アセスメントテスト) スコアなどを同日に施行し、相関関係を検討した。当研究は国立国際医療研究センター病院倫理委員会にて承認を得て行った。

胸部 CT は Aquilion[®] (東芝メディカルシステムズ)・Discovery[®] (GE ヘルスケア) を使用し、呼吸機能検査機器は CHESTAC-8900[®] (チェスト) を使用した。胸部 CT の撮像条件はスライス厚 1 mm 以下、再構成間隔 1 mm 以下、吸気に息止めを行い撮影した。肺気腫解析ソフトは Lung Vision[®] (サイバーネットシステム) を使用し、LAA 評価のための閾値を -945 とした。Lung Vision[®] は、CT 画像から 3 次元ボリュームデータを構築し、気管・気管支、肺野領域を抽出する。抽出された肺野領域から低吸収領域を見つけ、6 近傍法などにより 3 次元的に肺気腫領域かどうかを判別する。解析ソフトによって、自動で上部・中部・下部に分けられる。分け方としては肺野上端から下端の間において上端から 1/6 に相当するスライスを上部、肺野上端から 2/6 に相当するスライスを中部、肺野上端から 4/6 のスライスを下部とし LAA を評価した。LAA に関しては黄色にて可視化され、LAA スコアについても自動で計算される。

連絡先：石井 聡

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

^a 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

^b 国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部

(E-mail: satishii@hosp.ncgm.go.jp)

(Received 4 Sep 2013/Accepted 19 Nov 2013)

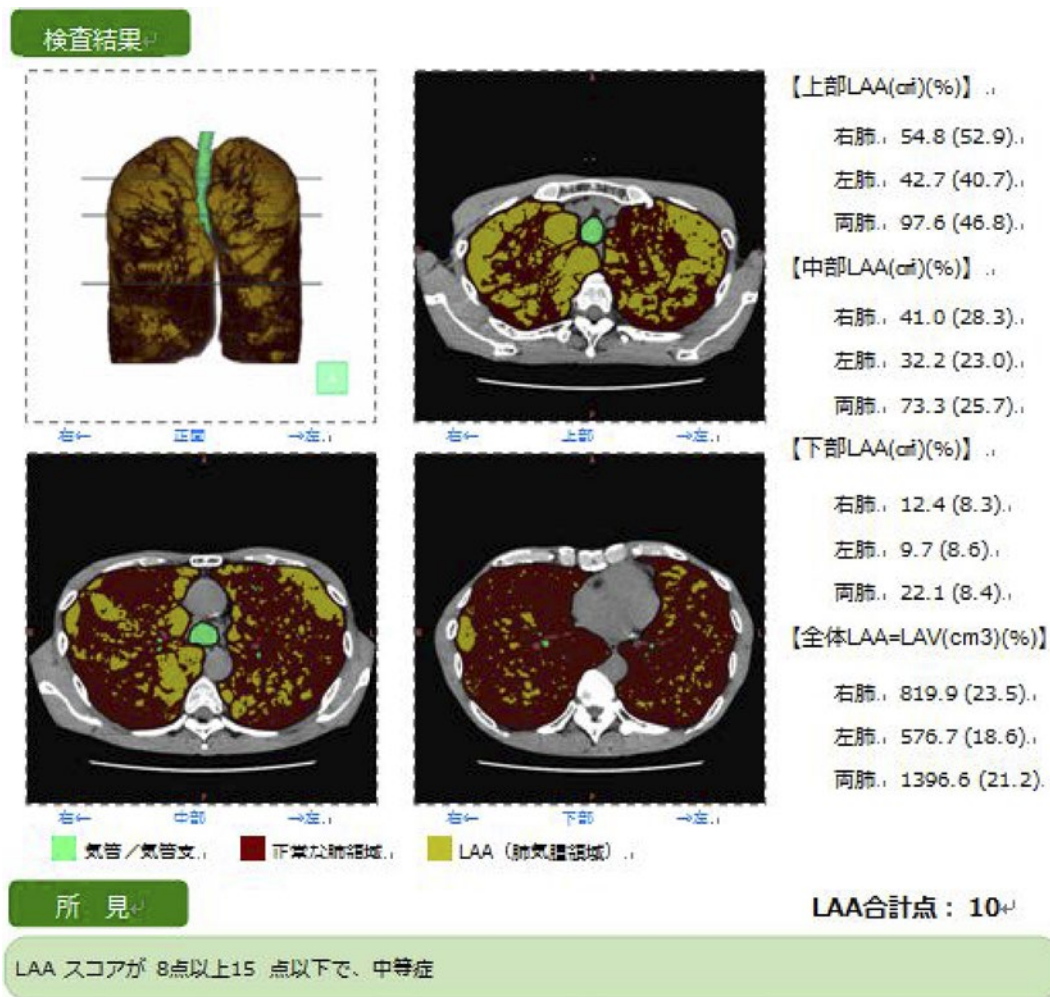


図1 Lung Vision®にて評価したCT画像結果。上中下肺野にわかれLAAの割合を評価し、LAVとLAA total pointもコンピューターにて自動解析にて算出することができる。

計算方法としてはGoddard分類を参考にし、0点：対象肺野の5%未満、1点：全肺野の5%以上25%未満、2点：全肺野の25%以上50%未満、3点：全肺野の50%以上75%未満、4点：全肺野の75%以上とし、左右それぞれ上・中・下肺野の計6ヶ所についての点数を合計し表記している。

2群間の有意差検定に関してはSPSSを使用し、Pearsonの相関係数を用い $p < 0.05$ 以下を有意とした。

結 果

informed consentが得られた50名のうち、4名が可逆性を認め、1名が転移性腫瘍を認めたため除外とし、最終的に45名について胸部CT・呼吸機能検査を施行し評価した。年齢中央値71歳(46~88歳)、男性40名・女性5名、ブリンクマン指数中央値1,000(160~3,800)であった。CATスコア中央値14点(11~31点)であった。呼吸機能検査における病期分類では、正常9名・I

期6名・II期21名・III期6名・IV期3名であった。呼吸器系吸入薬の使用状況に関しては、抗コリン薬は36名・ β_2 刺激薬は1名・吸入ステロイド3名・吸入ステロイド β_2 刺激薬配合剤が22名に使用されていた。

気管支拡張薬投与後の呼吸機能検査は1秒量(FEV_1)中央値1.86L(0.42~3.57L)、対標準1秒量(% FEV_1)中央値70.3%(14.7~113.7%)、努力性肺活量(FVC)中央値3.05L(1.58~5.19L)、1秒率(FEV_1/FVC)中央値64.3%(26.6~81.8%)であった。低吸収領域体積(low attenuation area volume:LAV)は中央値6.1%(0~65.2%)、LAAに関しては左上肺野平均16.4%(0~93%)、左中肺野14.7%(0~93%)、左下肺野11.0%(0~93%)、右上肺野21.7%(0~78%)、右中肺野17.0%(0~80%)、右下肺野11.3%(0~55.3%)であった。LAAは下肺野より上肺野に多く認めた。Lung Vision点数は中央値5点(0~20点)であった(表1)。Lung Vision点数、LAVともに1秒量と有意な相関を認めた($p < 0.01$,

表 1 検査を施行した 45 名の背景

因子	中央値 (範囲)	因子	中央値 (範囲)
年齢	71 歳 (46~88)	CAT	14 (1~31)
性別 (男性/女性)	40/5	Lung Vision 点数	5 (0~20)
BI	1,000 (160~3,800)	LAV (%)	6.1 (0~65.2)
HOT (有/無)	3/42	病期分類	Stage I : 6, Stage II : 21 Stage III : 6, Stage IV : 3 (スパイロメトリー正常 : 9)
BMI (kg/m ²)	21.8 (13.7~32.3)		
気管支拡張薬投与前		気管支拡張薬投与後	
FEV ₁ (L)	1.81 (0.42~3.46)	FEV ₁ (L)	1.86 (0.42~3.57)
%FEV ₁ (対標準 1 秒量)	68.9 (14.7~114.4)	%FEV ₁ (対標準 1 秒量)	70.3 (14.7~113.7)
FVC (L)	2.94 (1.54~5.06)	FVC (L)	3.05 (1.58~5.19)
FEV ₁ /FVC	61.9 (27.3~79.3)	FEV ₁ /FVC	64.3 (26.6~81.8)

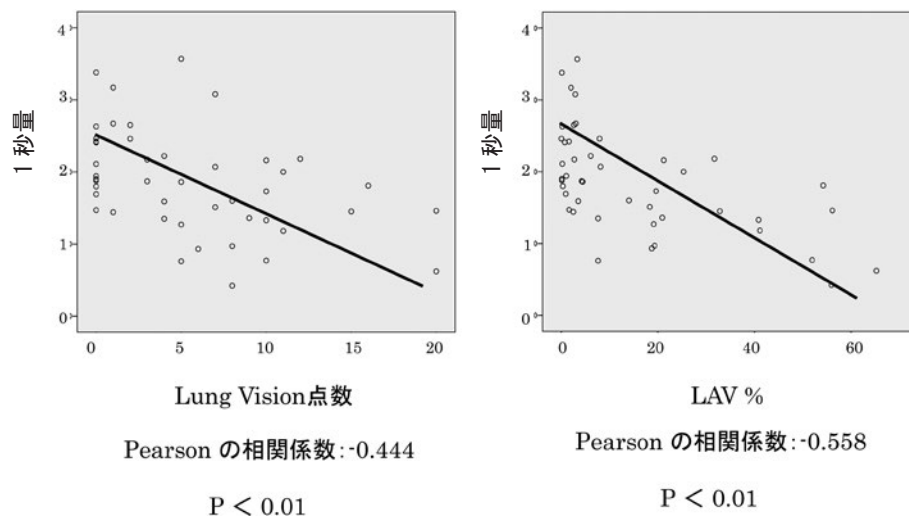


図 2 1 秒量と Lung Vision 点数・LAV との相関関係。

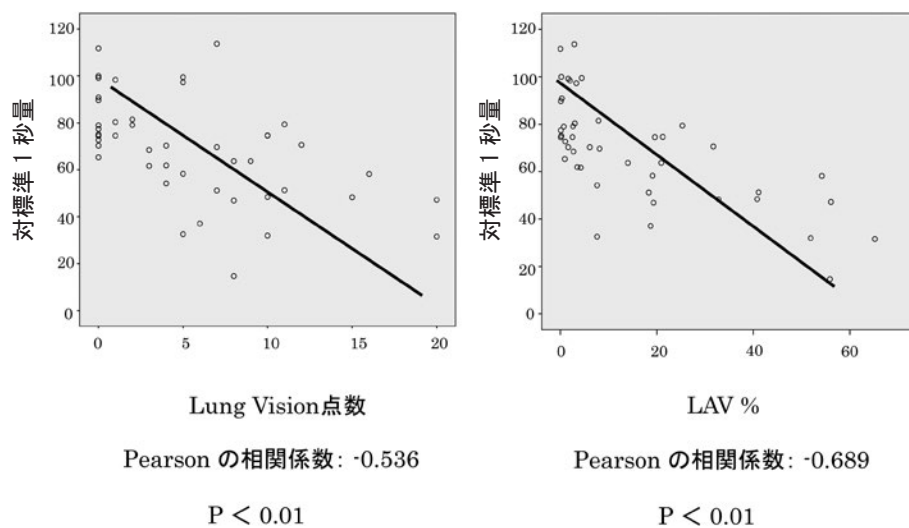


図 3 対標準 1 秒量と Lung Vision 点数・LAV との相関関係。

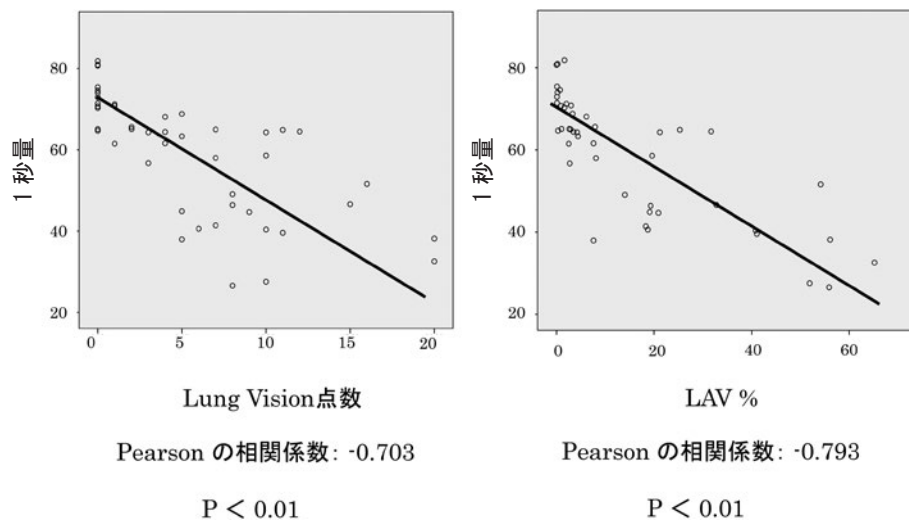


図4 1秒率と Lung Vision 点数・LAV との相関関係.

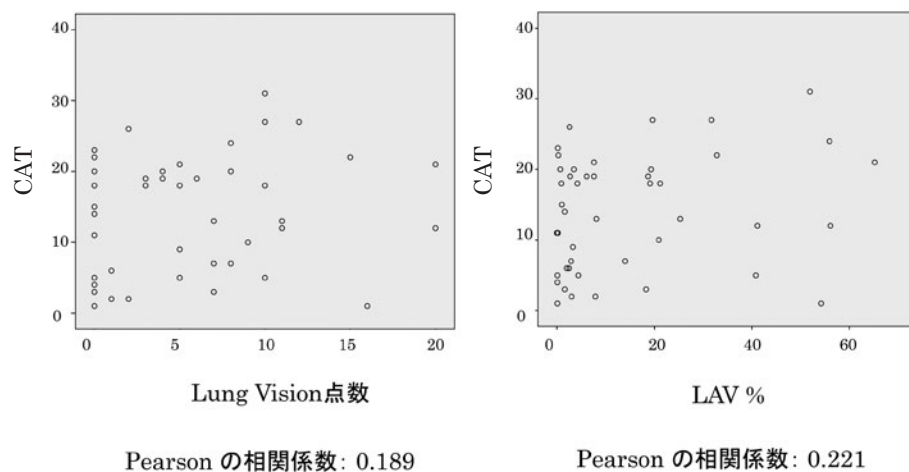


図5 CATスコアと Lung Vision 点数・LAV との相関関係.

Pearson の相関係数: -0.444 , -0.558) (図2). 1秒率・対標準1秒量ともに有意な相関を認めた (図3, 4). CATスコア・ブリンクマン指数と画像評価においては相関は認めなかった (図5, 6).

考 察

従来, COPDの胸部CTの画像上の評価法には Goddard分類⁶⁾が古くから使用されている. この方法では肺野を左右それぞれ上・中・下の計6ヶ所に分け, 各部位の気腫性変化の程度を5段階(0~4点)に分類してその合計点を計算し(24点満点), 8点未満を軽症, 8点以上16点未満を中等症, 16点以上を重症と評価する. しかしこの方法は主観的な視覚評価であり, 異なる観察者間の評価のばらつきが問題となる. Metsら⁷⁾は視覚的な評価にて行うよりも自動解析ソフトを使用した方が正

確であると報告している. 最近ではさまざまなLAAを評価する自動解析ソフトによる解析が報告されている. Tanabeらは, COPDの増悪群の方が非増悪群と比較してLAAが悪化していくと報告しており⁸⁾, HarunaらはCTにて測定したLAAの経年的な変化が多変量解析において, 最も死亡率との相関性が高いと報告している⁹⁾. 喫煙を継続するとLAAが増加していくことも報告されている¹⁰⁾.

今回我々は, 新しいソフトウェア Lung Vision[®]を使用しLAAの評価, 解析を行った. 呼吸機能検査($FEV_1 \cdot \% FEV_1 \cdot FEV_1/FVC$)と胸部CTにおける画像評価(Lung Vision点数・LAV)と有意な相関を認めた. 今回の研究では, Lung Vision[®]は今まで出ている肺気腫自動解析ソフト^{11)~13)}と同様に, LAAと呼吸機能において有意な相関を認めた. 今までのソフトウェアと異なる点は

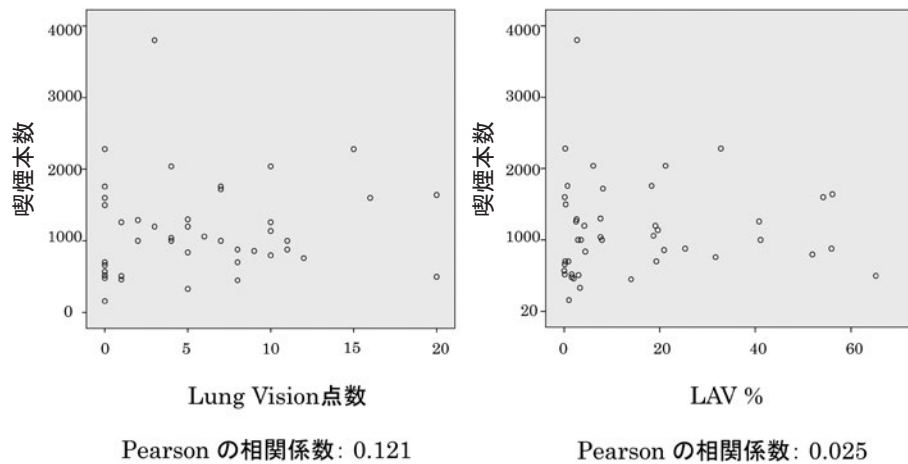


図6 喫煙本数と Lung Vision 点数・LAV との相関関係.

Lung Vision[®] のように点数化できるソフトウェアは少ないことがあげられる。現在は LAA の分布と遺伝子多型に関する報告¹⁴⁾されており、matrix metalloproteinase (MMP-9) の遺伝子多型は上葉優位型の肺気腫を伴うことが明らかになっている。このような LAA を可視化し定量化するソフトウェアを導入することにより気腫性病変の分布や病態の進展を知ることができ、COPD の評価において有用な可能性が考えられる。

気腫性病変部位は胸部 CT にて LAA となる¹⁵⁾。LAA となる理由は、撮影部の単位体積あたりの組織量が空気に比べて小さい値となるからである。肺野の CT 値は一般には -700 HU 程度で、気腫性病変部位はおよそ -910 HU 以下とされている。Wang ら¹⁶⁾は -950 HU 前後に設定した方が LAA が正確に描出されると報告している。当検討でも LAA 評価のための閾値を -945 HU に設定しており、正確な評価ができていると考えている。

今回の研究にはいくつかの制限がある。当研究においては無治療の患者群ではなく前医などにすでに既治療（抗コリン薬・吸入ステロイド β_2 刺激薬配合剤など）が導入されている患者が多いことがあげられる。また、呼吸機能検査において、拡散能・残気量などと気腫性病変は相関することがいわれているが評価できていない。さらに、今回の研究では気腫性病変に関してしか注目していない点がある。COPD の気流閉塞は気道病変と気腫性病変とが複合的に作用して生じる。当ソフトウェアでできるのは LAA の評価のみであり、気道径の測定はできない。近年の機器の進歩に伴い、3次元の気道解析を行うことが可能なソフトウェアがあり、気道径を測定することが可能である^{17)~19)}。Hasegawa らは気管支拡張薬に伴う気道径の改善（拡張）は中枢側より末梢側の方が効果が大きいと報告している¹⁷⁾。今回の研究では気腫性病変のみの評価を行ったが、今後は気道病変（気道径）

の評価も行っていくことを検討している。

本論文の要旨は第 52 回日本呼吸器学会学術講演会において発表した。

謝辞：本試験は 2010 年度国際医療研究開発費（22 指 121：疾病の治療方法、保健医療の EBM に関する研究 6：研究代表者 切替照雄）の助成を受けた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Vandevorode J, et al. Early detection of COPD: A case finding study in general practice. *Respir Med* 2007; 101: 525-30.
- 2) Hansen EF, et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1267-71.
- 3) Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: S95-9.
- 4) Celli BR, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
- 5) Johannessen A, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 602-8.
- 6) Goddard PR, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982; 33: 379-87.
- 7) Mets OM, et al. Visual versus automated evaluation of chest computed tomography for the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*

- 2012; 7: e42227.
- 8) Tanabe N, et al. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1653-59.
 - 9) Haruna A, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138: 635-40.
 - 10) Ashraf H, et al. Short-term effect of changes in smoking behaviour on emphysema quantification by CT. *Thorax* 2011; 66: 55-60.
 - 11) Kuhnigk JM, et al. Informatics in radiology (info RAD) new tools for computer assistance in: thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. *Radiographics*. 2005; 25: 525-36.
 - 12) Harvey O, et al. New and current clinical imaging techniques to study chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 588-97.
 - 13) Schroeder JD, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W460-70.
 - 14) Ito I, et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1378-82.
 - 15) Mishima M, et al. Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 380-84.
 - 16) Wang Z, et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *Eur Radiol* 2013; 23: 975-84.
 - 17) Hasegawa M, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway calibre induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *Thorax* 2009; 64: 332-8.
 - 18) Hasegawa M, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1309-15.
 - 19) Nishimura M, et al. Annual changes in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 44-52.

Abstract

Correlations between computed tomography images and respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease

Satoru Ishii^a, Haruhito Sugiyama^a, Teruo Kirikae^b, Haruna Masaki^a,
Go Naka^a, Motoyasu Iikura^a, Yuichiro Takeda^a and Masayuki Hojo^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

^bDepartment of Infectious Diseases, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

Although respiratory function tests are the primary method of assessing chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the assessment of low-attenuation areas (LAA) on chest computed tomography (CT) has also been reported to facilitate assessment of prognosis. Our hospital installed Lung Vision[®] automatic analysis software, which visualizes LAA in yellow on chest CT and enables quantitative assessment. A total of seven patients met the exclusion criteria [improvement of forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) by $\geq 12\%$ or ≥ 200 ml following inhalation of a β_2 agonist (salbutamol sulfate) in four patients and test discontinuation because of metastatic lung tumor and other reasons in three patients]. Chest CT and respiratory function tests were conducted in 45 patients, and the results were assessed to determine the presence of correlations. A significant correlation ($p < 0.01$) was observed between the Lung Vision score and FEV₁/FVC, FEV₁.