



呼吸器画像を4次元的に理解する 第1回 臓器の構造機能の包括的理解をめざして

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリング事業部 学術顧問

はじめに

今号より9回にわたり、呼吸器疾患の画像理解に関する連続講座を執筆させていただくことになった。筆者は、呼吸器内科医として10数年診療に従事した後、「幾何学と物理学に基づいて肺という臓器を理解したい」という思いから工学系の大学院に入学した。以来20年近く、肺の4次元モデリングと呼吸シミュレーションの研究を行なっている。本講座の対象臓器は呼吸器であるが、はじめの3回は、人体臓器一般の構造機能に関する私見を紹介させていただく。呼吸器以外の臓器を専門とされる読者の方々にも、何らかのヒントになれば幸甚である。筆者は画像医学は専門ではなく、近年の技術開発には精通していないので、的外れな意見を述べているところもあるであろう。忌憚のないご意見、ご批判を歓迎する。本講座が、数理的なアプローチが臨床画像診断にどのように活用できるかを読者の方々と共に探る場になることを願っている。

1. 形態学と生理学を医学の外からながめてみる

臓器の構造と機能は従来、解剖学と生理学という異なる学問領域で扱われてきた。構造を調べるためには、時間を止めて、つまり、固定標本にして観察する。数理的に表現すると、解剖学とは、時間軸を犠牲にして空間情報を明確化する研究手法である。病理形態学も同様である。臨床画像診断も、時間軸を考慮しない場合はこの範疇に属する。微細構造の観察に用いられる組織標本切片は、臓器の奥行き情報を犠牲にすることで得られる2次元情報を提供する。臨床画像では、病理形態学におけ

る組織標本の役割を断層画像が果たす。

一方、機能は時間あつての概念である。動かないものに機能はない。生体は常に周期運動をしており、周期的な変動を繰り返している。呼吸や循環など、生体にとって有意義だと解釈される変動が「機能」と定義される。機能を調べる際には、時間的な変化を定量的に追跡できる指標が用いられる。呼吸機能の場合、換気量や気流量の時間変化を2次元グラフにプロットしたものがスパイログラフィーである。臨床検査では換気量は口で計測される。しかし、口で計測される量が肺内を出入りする空気のと等しくなければ換気量とは言えないので、ノーズクリップで鼻孔が塞がれる。つまり、スパイログラフィーとは、呼吸器系を出入り口が1か所のブラックボックスとみなして、その容積変動を2次元的に可視化する方法である。ブラックボックスなので、ボックス内部が本来持っている3次元空間情報は消去され、1次元の数値情報に置換されている。

以上の考察より、形態学も生理学も、本来は4次元現象である生体の現象を、2次元画像として可視化する研究手法であることがわかる。医学にかぎらず、人類が用いてきた情報媒体は紙という2次元面である。近代に映写フィルムが、現代ではコンピュータディスプレイが追加されたが、2次元であることに変わりはない。コンピュータグラフィクス(CG)で作成された3次元画像も、ディスプレイ上の画像それ自体は2次元である。

人類が用いる情報媒体がほとんど2次元であるのは、おそらく、網膜がほぼ2次元構造であることに由来する生物学的な制約であろう。物理学のよう

連絡先：〒460-0002 名古屋市中区丸の内2-18-25
株式会社 JSOL エンジニアリング事業部 学術顧問 北岡 裕子
TEL：052-202-8181 FAX：052-2028172

に数学的な抽象化が進んだ学問分野では、現象を4個の時空間変数(x,y,z,t)で理論的に表現することが前提とされており、自らの生物学的な制約を論理で克服することに成功した。しかし、医学はまだその域に達していない。

2. 臓器の構造機能を4次元的にとらえる

画像技術の発達によって、医用画像の3次元化が進んでいる。3次元画像情報と生理学的検査を組み合わせれば、臓器の構造機能を理解できるはず、という前提のもとに多くの研究がなされている。呼吸器系では、3D-CT画像の形態計測値と最大努力呼気検査による1秒率の相関関係の調査が、ここ10数年間の重要な研究テーマであった。しかし、これらの一連の研究には、方法論上の深刻な問題がある。はたして、呼吸に関わる諸臓器が最大努力呼気中にどのように変位変形するかを、3DCT画像と最大努力呼気曲線から推定することができるだろうか。多くの医師は、呼息した空気量に応じて気道と肺実質が相似的に収縮すると、暗黙裡に推定していたのであろう。しかし、この推定には確たる根拠はなく、動態画像によって直接検証されなければならない。筆者らは最近、肺気腫症例の最大努力呼気中の4DCT画像を撮像し、縦隔内気道(胸郭内気管、両主気管支、右中間幹、右葉気管支)の膜様部が著しく陥入することを見出した¹⁾。各論の講座で詳細を後述するが、この事実によって、現在の呼吸器学は大幅な見直しが必要とされている。

一般に、生体は構成要素の立体配置を周期的に変化させることにより機能を発現する。分子レベルでは、構成要素は原子であり、原子の立体配置(コンフォメーション)が変わることで生体分子の活性が周期的に変化する。肺や心臓のように、流体の輸送をその機能とする臓器においては、構成要素(肺胞壁、心筋線維)の立体配置の周期的な変化により、空気や血液が輸送される。細胞内の代謝過程やシグナル伝達も、細胞内における分子のコンフォメーション変化と位置変化の複合現象である。したがって、臓器の機能をその構成要素から理解するためには、以下の手順が必要となる。

- (1) 臓器を構成する要素を知る、
- (2) 構成要素間の幾何学的な関係を知る、
- (3) 構成要素間の関係が時間的にどのように変

化するかを知る、

- (4) 構成要素間の関係の時間的な変化から臓器の機能を抽出する。

(2)が従来の「構造」に対応する。(3)を従来の構造と区別するために、「4次元構造」と呼ぶことにする。4次元構造に対して微積分などの演算を施すと、換気や血流といった機能が空間分布として算出される。空間分布を足し合わせれば、従来の生理学が対象とする総量が得られる。

簡単な例として、正方形について考えてみよう(図1a)。「4本の同じ長さの線分からなる」というのは、構成要素に関する知識であり、第一段階である。この知識だけでは、線分の空間配置はあらゆる可能性が許されており(図1b)、正方形ができるのは偶然である。ここで、構成要素間の幾何学的な関係として、「各々の線分は端点で直交する」という条件を加えてみよう。しかし、この条件では、図1cのような構造も可能であり、正方形「だけ」をつくることはできない。他方、「各々の線分はそれぞれの端点をそれぞれ異なるただひとつの線分と直角を以て共有する」という条件であれば、正方形「だけ」をつくることができる。論理学で「必要充分条件」と呼ばれるものである。「各々の線分は直交する」というような緩い条件は「必要条件」である。このように、構造とは、構成要素間の関係が厳密に規定されて成立するものである。筆者はこのことを、肺胞モデルを構築する際にとことん思い知らされた。実際の肺胞の形態形成の過程においても、同様の厳密な論理が遺伝子レベルで働いているように思われる。

つぎに、この正方形を動かしてみよう。並行移動や回転移動だと、要素間の関係は全く変わらない。生物に例えると、死体のようである。そこで、前述した第3段階の「構成要素間の関係の時間的な変化」の例として、正方形の辺の長さはそのままに、

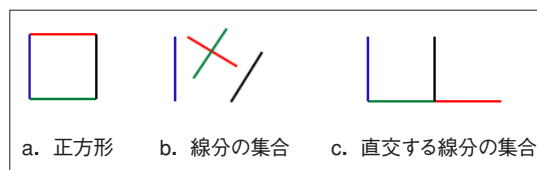


図1. 正方形をつくる条件

辺と辺の間の角度を周期的に変化させてみよう(図2)。すると、ヒトの匍匐前進のように、変形しながら移動することができる。つまり、構成要素間の関係(角度)が周期的に変化することで、生物の重要な機能である「移動」現象を模倣することができている。さらに、移動速度を決定する要因が角度の変化する速度であることがわかる。機能理解の第4段階の達成である。

ここで重要なのは、本来の正方形が、移動中は平行四辺形に変化していることである。この移動する構造体を、静止状態に観察される形態(正方形)で定義すると、移動中の形態が包含されなくなる。むしろ、移動中の形態(平行四辺形)で定義した方が合理的である。正方形は平行四辺形の特殊形なので、静止状態において特殊な形態をとると考えればよいからである。4次元構造と名付けた所以である。

古来より我々は、臓器の構造をもっぱら静止状態で観察してきた。高時間分解能の画像技術が存在しない時代にはやむをえないことではある。しかし、動態観察が不可能であっても、動的状態の構造が静止状態とは必ずしも同じではないことを意識している限りは、深刻な誤謬に陥ることはなかったであろう。静止状態で得られた構造に関する知識が正しい理解を阻んでいる事例は、呼吸器以外の臓器にも潜んでいるように思われる。

3. 4D 画像技術が臓器の包括的理解を可能にする

先に、物理学では現象が4個の時空間変数(x,y,z,t)で理論的に表現されると述べた。近年の4D画像技術は、画像情報という4Dデータを医学研究に提供してくれるようになった。X線CTでいえば、空間中のある点P(x,y,z)のある時刻tにおけるX線吸収係数を提供してくれる。これらの計測データを扱うための医学的な基礎理論はないが、循環器系や呼吸器系、運動系のように、物質の巨視的な運動によって機能が発現する場合は、前節で紹介した「移動する四辺形」の例のように、運動を解析することで機能を評価することができる。たとえば肺の場合、変位ベクトルの空間分布が算出できれば、それから換気分布が算出できる²⁾。さらに、計算力学を用いて、応力分布や気流速度分布を推定することも可能になる。ただし、計算力学を適用するにあたって、どのような境界条件でどのような手法を用いるかは自明ではない。綿密な考察が不可欠である。詳細は第5回の講座で述べる。

4. 4D 臓器モデルが理論と実画像をつなぐ

呼吸生理の教科書では、1本のチューブの先端に1個(ないし2個)のバルーンをついたモデルによって、圧力と換気量、気流量の関係が説明されている。実際は、チューブは1本ではなく、分岐を数10回繰り返す樹状構造である。また、バルーンは中空ではなく、肺胞壁のネットワーク構造である。

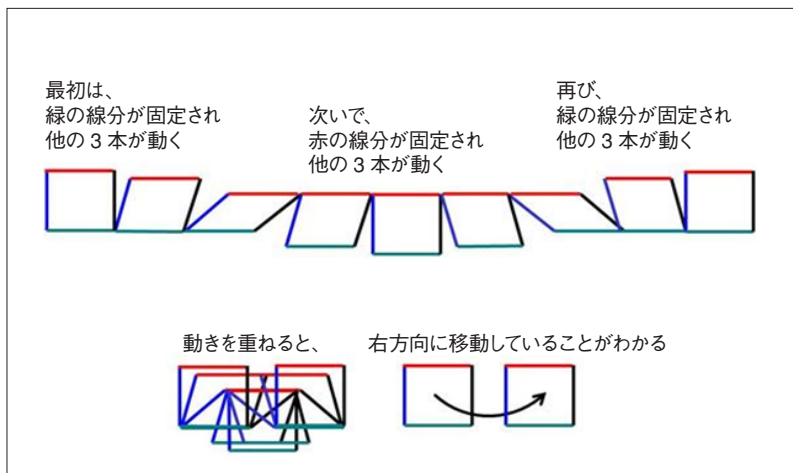


図2. 正方形を動かしてみる

チューブ・バルーンモデルでは単純すぎて、臓器内部で起こっていることを説明できない。とはいえ、個人の画像データから再構成したモデルでは一般性がなく、数理的な操作が困難である。いったい、どのようなモデルが臓器機能の研究にふさわしいのだろうか？

「モデル」を辞書で引くと「①実物にまねて作ったもの。②問題とする事象を模倣し、類比・単純化したもの。③事象の構造を抽象して論理的に形式化したもの。」とある。例えば、気管内の空気の流れを計算したいと思ったとしよう。まず、気管の形状を、数学的に扱える形式で表現する必要がある。最も簡単な方法は、気管を円柱で模倣することで、これは②の意味のモデルである。CT画像から気管領域を抽出して再構成したモデルは、実物を模して計算機内に作られたものであるから、①の意味のモデルである。多数例の観察と隣接臓器との関係性から気管の湾曲を考察し、曲楕円柱の関数であらわす場合が、③の意味のモデルである。関数を可視化した画像をモデルと呼ぶ場合もあるが、モデルとしての本質は、数式で表現されている。ちなみに、気流計算に用いられる運動方程式(ナビエ・ストークス方程式)は、最も高度の抽象性と最も洗練され

た論理形式をもつモデルである。

生体现象の理解と予測には、一般モデルが必要である。しかし、医療は自然現象ではなく、個性性がきわめて重要である。手術計画など、個別の医療行為のシミュレーションの際には個別モデルが用いられる。とはいえ、医療行為のシミュレーションでも、一般的な手法の開発を目的とする場合は一般モデルが適しており、現象を個別に考慮する場合に個別情報が必要となる。したがって、望ましい臓器モデルは、高い一般性をもち、かつ、それを個別モデルに変換する方法を備えているものである。

上記の理念に基づいて、筆者は1999年にヒト気道の3Dモデルを構築した(図3)³⁾。当時は、このモデルを使って呼吸中の気流がシミュレートできるはず、と思っていた。しかし、すぐにそれが誤りであることに気が付いた。3Dモデルでは呼吸運動を表現できないからである。そして、肺の4Dモデルの作成にとりかかった。詳細は次回の講座で述べる。

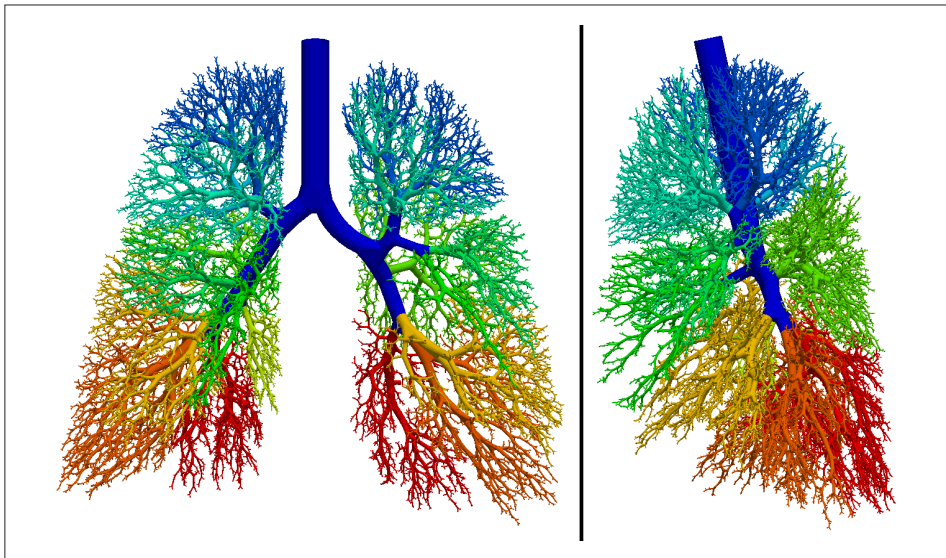


図3. ヒト気道3Dモデルの1例

参考文献

1. 北岡裕子、平田陽彦、木島貴志. 大きくかわる呼吸機能検査データの解釈：動態イメージングと流体力学に基づいた換気力学の再構築. アレルギーの臨床 34: 64-69, 2014.
2. 北岡裕子、木島貴志、立花功、他. 「肺の画像解析に基づいた局所換気力学」最新医学 62: 136-140, 2007.
3. Kitaoka H, Takaki R, and Suki B. A three-dimensional model of the human airway tree. J. Appl. Physiol. 87: 2207-2217, 1999.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（社）学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619