



呼吸器画像を4次元的に理解する 第8回 慢性閉塞性肺疾患(2) CT画像関連論文レビュー

北岡 裕子

株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問

はじめに

COPDの臨床論文のうち、CT画像に関連した論文が多数発表されている。肺内気道の形態計測値と1秒率の相関を調査した研究が多いが、必ずしも一定の見解は得られていない。ところが、著名な国際雑誌に掲載された日本人研究者になる論文は、いずれも従来のCOPDの疾患概念に合致した結論が導かれており、本邦におけるCOPDの診療に大きな影響を与えている。しかし、第7回講座で述べたように、事実は、縦隔内気道の膜様部の陥入が1秒率を低下させるのであって、末梢気道病変自体が直接1秒率を低下させるのではない。いったい、これらの論文で、何がどのように計測され、どのようにして結論が導かれたのか。批判的に検討されるべきと考え、回を改めて取り上げる。

1. 統計的な相関関係と因果関係

統計的なアプローチをする際に忘れてならないのは、相関関係があるからといって因果関係があるとは限らないことである。事象Aと事象Bに相関関係が見いだせたとしても、それらが事象Cに原因する場合(交絡因子という)は、AとBの間に因果関係はない。この場合、AB間の相関係数よりもAC間かBC間の相関係数の方が大きいのが通常であるが、それぞれの事象を観察した条件が異なれば、相関係数も異なってくるので、注意を要する。そもそも、統計処理で得られるのは相関関係だけであって、因果関係は理論と実験によって立証されるべきものである。逆に、相関関係がなければ両者に因果関係はないと判断できる。

多くのCOPDの画像解析研究において、肺内気道の断面積(もしくは直径)と1秒率に相関関係が認められている。形態計測をするまでもなく、画像を見たことのある人ならば誰でも経験的に納得できることである。しかし、これは両者に因果関係があるからではない。肺の過膨張に原因する2つの結果だからである。肺気腫で肺紋理(肺血管影)が枯れ枝状になるのはよく知られている。周囲の過膨張肺実質によって肺血管が圧迫されているためであるが、肺内気道も同様である。そして、肺内気道の狭小化だけではフローボリューム曲線の下降脚が下に凸にならないことは、第7回講座で説明した。

吸気呼気CT画像による計測で、断面積の変化率と1秒率の相関が認められたとする論文もある³⁾。論文著者は、気道壁の易虚脱性のためと結論しているが、易虚脱性を持ち出さなくても、肺の過膨張でこれも説明できる。肺内気道が周囲の過膨張肺実質によって圧迫されているのは、全肺気量位の呼吸停止下においても(吸気CT)、残気量位の呼吸停止下においても(呼気CT)同様であるが、残気量位では胸腔内圧が増加しているため、縮めない肺実質に代わって弾性が維持されている気道壁が極限まで収縮する。そのため、健常者に比べて断面積の変化率が大きくなるのである。論文著者の主張する「易虚脱性」については、周囲の肺実質の影響のない状態(たとえば切除肺)で実験する必要がある。また、仮に気道壁の易虚脱性があったとしても、低肺気量位において観察される易虚脱性が高肺気量位(1秒率を低下させる気流量の減少は高肺気量位で起こる)においてもあてはまるというのは単なる推定であって、根拠はない。

連絡先：〒104-0053 東京都中央区晴海2-5-24
株式会社 JSOL エンジニアリングビジネス事業部 学術顧問 北岡 裕子
TEL：03-5859-6020(代)

2. 気道分岐次数ごとの計測値の比較

COPDの形態学的な研究ターゲットは末梢気道であるが、臨床CT画像では末梢気道の断面積は評価できないので、計測可能な気道の計測値から末梢気道の状態を推定するという戦略がとられている¹⁻⁴⁾。3D画像解析ソフトを用いた研究では、区域気管支を3次気管支とし、6次分岐までの枝に対して分岐次数と計測値の関係を調べ、その関係をより高次分岐の枝に対して外挿するという方法が用いられている²⁻⁴⁾。これらの研究については、第3回講座で、分岐次数の同定方法と枝のサンプリング方法に関して深刻な疑義があることを指摘したが、仮にこれらの疑義が解消されたとしても、「計測値の末梢気道への外挿」という手法にはさらに深刻な疑義がある。

「外挿 Extrapolation」とは、実験や観察で得られた数値データを基にして、そのデータの範囲の外側で予想される数値を求めることである。例として、Hasegawaらの2006年の論文²⁾のデータを使用する。彼らは、気道断面積と%1秒量の相関係数は分岐次数が高いほど大きくなるという結果を得て、末梢気道ではより相関が高いであろうと推測している。図1Aがそのデータである。x = 3, 4, 5, 6のときの値から x = 7以上のときの値を知りたい。いわ

ゆる末梢気道に該当するのは、x = 8以上である。外挿の方法として最も単純なのは線形外挿で(図1B)、x = 8のときの値は x = 6のときよりも増加する。しかし、これら4つの点を精確に通る曲線は図1Cのような3次曲線で、この曲線を外挿すると、x = 7以上で値が低下する。どちらが正しいか?我々は、直観的に線形外挿を採用しがちである。つまり、自分が経験したことが同じように続くと思いがちである。しかし実際は、「栄枯盛衰は世の習い」で、図1Cのように最大値(と最小値)をもって推移する現象の方が圧倒的に多く、線形外挿が成立するのはごく近傍でしかない。

さらに付け加えれば、分岐次数が大きくなるにつれて気道断面積の絶対値は小さくなるが、画像の解像度は一定なので、分岐次数が大きくなるにつれて計測値の信頼度が低下することを考慮する必要がある。つまり、図1Aの計測値には、たとえば、図1Dのエラーバーを追加して検討する必要がある。そうすると、たとえ線形外挿であっても x = 7以上で増加するとは限らない。結局のところ、x = 3, 4, 5, 6のときの値から x = 8以上の値を推測することは不可能なのである。「末梢気道ではもっと相関が高いであろう」という推測は、論文著者(とおそらく査読者)の願望であって、科学的な推論ではない。

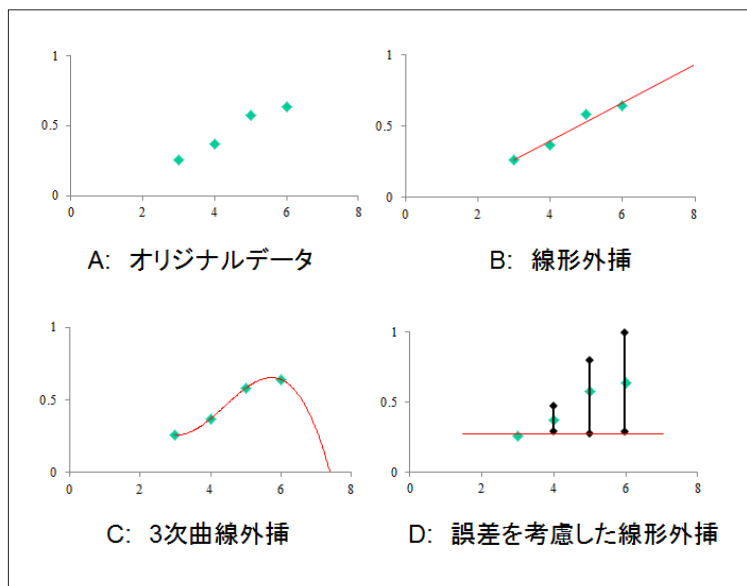


図1. 外挿方法のいろいろ。

3. 計測部位の同定

治療効果判定のように、同一被験者に対して異なる条件でCT画像を取得して比較する場合、形態計測部位を同一にすることが要求される。2次元画像での同定はきわめて困難であるが、3次元画像でかつ画像解析ソフトを用いれば高精度で同一部位を特定できる。Hasegawaらの2009年の論文は、抗コリン剤使用前後の断面積を直接比較したものである。本論文の計測結果は、「1秒量の増加率と気道断面積の増加率の関係は、分岐次数が6のときに回帰係数が最も大きかった」ということで、「より末梢の気道の拡張が1秒量の改善に寄与している」という結論が導かれている。図2はその論文からの転載である(赤丸は筆者の加筆)。第3次から第5次までの計測部位の画像は、周囲の血管の配置もふくめてほぼ同一である。しかし、第6次の使用後の画像は、使用前の画像に比べて、気道や血管の配置がより近接している。つまり、より近位側で計測されていることがわかる。気管支は通常、近位側の方が末梢側よりも太い。この論文の計測結果が、果たして薬剤の効果によるものか、それとも計測部位の違いによるものか、判断できない。論文著者が選んだ画像がその疑義の根拠を提供しているのである。

4. マイクロCT画像による末梢気道の形態計測論文

半世紀にわたりCOPD研究を主導してきたHoggらのグループが2011年にNEJMに発表した論文⁵⁾は、肺気腫における気道抵抗増加の病理学的根拠を直接示す論文として注目された。彼らは、肺癌で切除された肺気腫の組織標本のマイクロCT画像を用いて末梢気道の3次元形態計測を行ない、終末細気管支が数にして72-89%消失し、総断面積にして81-99.7%減少したと報告している。そして、総断面積の極度の減少が、末梢気道抵抗の増加の原因であると結論している。しかし、この論文には明白な誤りがある。画像の観察ミスと末梢気道抵抗に関する考察の誤りである。筆者はその誤りを指摘したLetterをNEJM編集長に送ったが、掲載されなかった。以下に筆者が指摘した誤りについて詳細を述べる。

第1の誤りは、形態観察に関するものである。論文著者は、多くの終末細気管支が「消失(disappearance)」したとしている。しかし、細気管支の消失とはいかなる状態をさすのか、論文中には明確な定義はない。血球のように移動したり溶解したりする構造物であれば、たしかに「消失」しうるが、細気管支の場合、移動することはないので、極度の狭窄か極度の拡張、

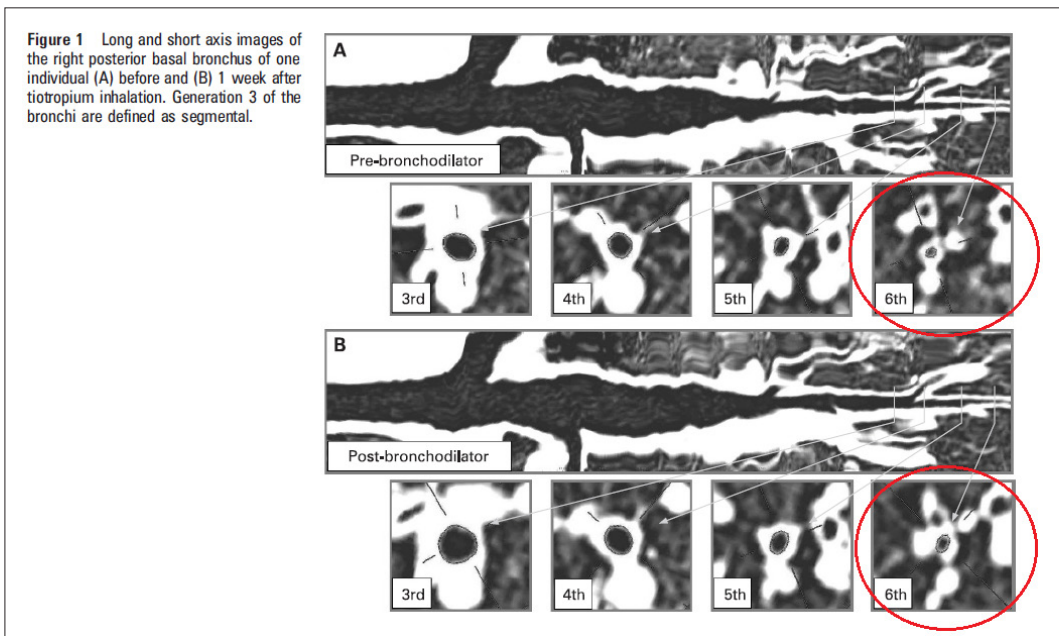


図2. 薬剤使用前後の3DCT画像による気道断面積計測部位(文献4より転載)

もしくは断裂により、細気管支とは認めがなくなった場合が「消失」に相当すると考えられる。実際、この論文の電子版に掲載されたマイクロCT画像の写真には、狭小化した細気管支の近位側に、極度に拡張した細気管支が分岐している様子が写っている(図3、文献5より転載、赤の矢印は筆者による加筆)。しかし、論文には、白の矢印で示された狭窄気道についてのみ説明されており、この所見については全く言及されていない。論文著者にとっては、

このような形状の細気管支は細気管支とは認識されていないと判断せざるを得ない。つまり、これが「消失した細気管支」の正体である。図3に示した細気管支の極度の拡張は、稀な所見では決してない。それどころか、小葉中心性肺気腫の典型的なパターンで、Hoggらの過去論文にも細気管支造影画像で示されている(図4、文献6より転載)。またしても、半世紀前のシネブロンコグラフィーである。「終末細気管支が数にして72-89%消失し、総断面積にして

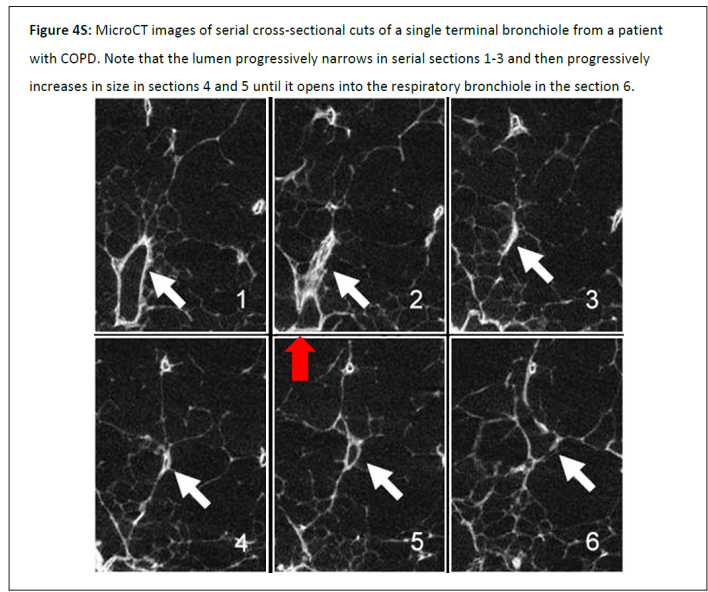


図3. 肺気腫切除肺のマイクロCT画像(文献5より転載)

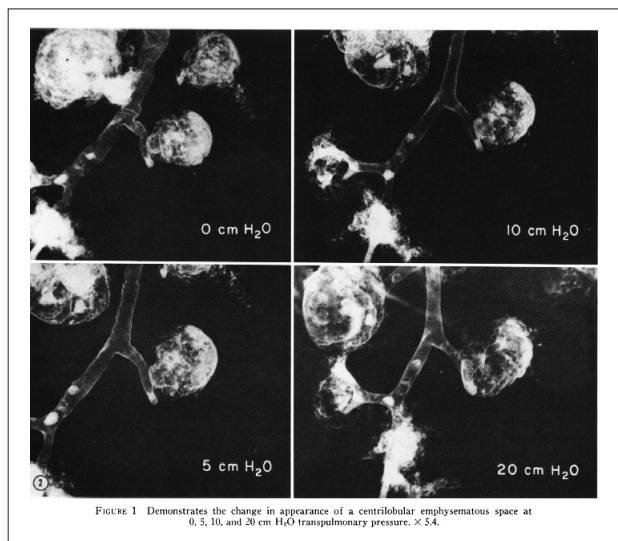


図4. 細気管支の極度の拡張を示した気管支造影画像(文献6より転載)

81-99.7%減少」という論文の報告は、「72-89%の終末細気管支は極度に拡張し、残り11-28%の終末細気管支は狭小化している」ことを意味している。つまり拡張細気管支が圧倒的多数であり、狭小化した細気管支はごく少数なのである。また、消失したとされる終末細気管支の断面積は極度に増大しているので、「総断面積が減少」という結論もまた誤りなのである。

第2の誤りは末梢気道抵抗に関するものである。論文著者は、Hoggらの別の過去論文⁷⁾を引用して、気道カテテル法で計測された摘出肺の肺末梢抵抗を末梢気道抵抗とみなし、肺気腫では末梢気道抵抗が増加していることを事実であると主張したうえで、末梢気道の総断面積の減少が末梢気道抵抗の増加をもたらすと結論している。この主張には3つの論理的な誤りが含まれている。第1に、摘出肺で計測された値を生体内の計測値と同等としたことである。摘出肺では胸郭内臓器の力学的相互作用が欠落しており、過膨張肺による縦隔内気道の膜様部の圧迫は起こらないので、決して同等ではない。第2に、肺末梢抵抗を末梢気道抵抗とみなしたことである。肺末梢抵抗には、肺及び胸膜の組織抵抗が含まれるので、末梢抵抗の増加をもって末梢気道抵抗の増加とみなすことはできない。第3に、末梢気道の断面積の減少は、上記したように計測上の誤りである。

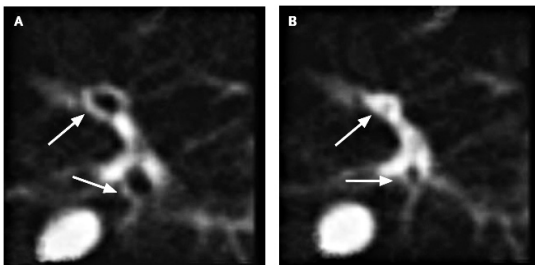


図5. 電子ビームCTによる吸息中(左)と呼息中(右)の右上葉の画像(文献8より転載)

5. 電子ビームCT (EB-CT) による安静呼吸中の動態画像

COPDの臨床画像論文のほとんどが呼吸停止下の画像であるが、その中で、NEJMに掲載されたKurosawaらによるEBCT画像の報告は、肺内気道の呼息中の動的狭窄を示すものとして多く引用されている⁸⁾。COPD患者の右上葉の3mm大の気管支が2本、吸息中には開存しているのに、呼息中は極度に狭窄している画像である(図5、文献7より転載)。そして、「気道の動的狭窄はCOPDにおいては普通であり、気道壁を開存させている肺の弾性復元力が失われたために起こる」という説明文がつけられている。しかし、この解説は二重に誤っている。ひとつは、現在のCOPDの枠組みでこの説明が適用される対象は、3mm大の気管支ではなく細気管支であること、もうひとつは、「気道壁を開存させている肺の弾性復元力」の誤りである。

肺気腫において末梢気道が閉塞するメカニズムとして教科書に記載されているのは、細気管支の外壁に付着している肺胞壁が破壊されたため、細気管支を開存させる力がなくなり、閉塞するという説明である。3mm大の気管支の外壁は肺胞壁が直接付着するのではなく、小葉間結合組織を介して肺胞壁とつながっているため、この説明は適用できない。それでは、肺の弾性力の低下自体が気道を呼息中に閉塞させるのであろうか。否である。肺の弾性復元力は、気道も含めた肺実質を収縮させる方向に働く。吸息中は吸息筋の収縮によって胸腔内圧が低下するため、肺の弾性力に打ち勝って、肺実質も気道も拡張する。しかし、呼息中は吸息筋の力が消失するので、肺の弾性力によって肺実質も気道も収縮する。肺胞壁の付着がなくなった細気管支には、吸息中の胸腔内圧の低下が伝わらないため、拡張しないままであり、呼息中の閉塞は起こりえない。むしろ、肺胞壁が正常に保たれており、肺の弾性復元力が細気管支壁に正常に作用する閉塞性細気管支炎でこそ、呼気時の気道閉塞がおり、チェックバルブによるエアトラッピングが起こるのである。それでは、細気管支より太い気管支の場合は何が起こるのか。前述したように、気管支の外膜は小葉間結合組織と連結している。したがって、肺胞壁が破壊されていても胸腔内圧の変化は胸膜から結合組織を介して気管支壁に伝わり、吸息中に気道は拡張する。呼息

中に気道を収縮させる力は気道壁自体の弾性復元力と肺実質の弾性復元力であるので、肺の弾性力低下それ自体では気道の狭窄は説明できない。それでは、Kurosawa 論文の画像中の気管支は何故、呼吸時に狭窄するのか？ それは周囲の肺実質が縮まないからである。縮めない肺実質に代わって、弾性の保たれている気管支壁が極限まで収縮するからである。従来の説明は「気道壁を外側からひっぱっている力がなくなったために狭窄する」であるが、正しくは「気腫化肺が気道壁を外から圧迫しているために狭窄する」なのである。

筆者は論文著者から当該画像のビデオファイルをご提供いただいた。そして、当該気管支の周囲の肺実質が呼吸運動中にほとんど静止していることに気が付いた。EBCT 画像はスライスの位置は固定されているので、本来は、呼吸運動による位置ずれが起るはずである。位置ずれが起きないということは、換気がないということである。当該気道を通る気流がなければ、その気道の形状は気道抵抗の値に影響しない。したがって、論文の画像中の気管支の呼吸時狭窄は、呼吸中の気道抵抗の増加にほとんど寄与していない、という論文とは逆の結論が導

かれる。気道の動態は、当該気道の支配領域の換気動態とカップリングして評価されなければならない。局所の換気量は容積変動量なので、4次元画像データの解析で算出することが可能であるが⁹⁾、区域枝以降の支配領域がどの範囲であるかを同定するのは極めて困難である。一方、気管の動態と肺全体の換気動態を同時に評価するのは容易である。すべての気流が気管を通過するからである。図6はKurosawa 論文の画像と同一スライスに映っていた気管の動態である(本講座第6回の図4を再掲)。膜様部が呼息中に平坦化し、断面積が約30%減少している。この形状変化によって、気道抵抗が呼息中に倍増することが説明できる。

おわりに

人は見たいものを見る。自分の仮説を補強しうる現象を見出すと、仮説の主張に前のめりになり、サンプリングの妥当性や理論的な整合性について批判的に検討することを怠りがちになる。我々は、失われた半世紀を取り戻すのに、あと何年を費やすのだろうか。

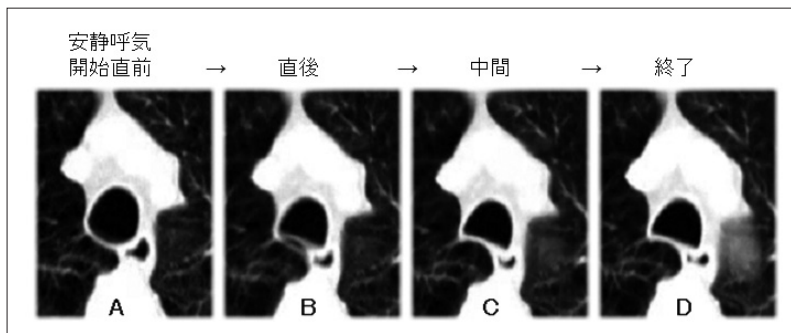


図6. 図5と同一スライスの気管の動態画像(第6回講座図4を再掲)

参考文献

1. Nakano Y. et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171: 142-146, 2005.
2. Hasegawa M, et al. Flow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173: 1309-1315, 2006.
3. Matsuoka S, et al. Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive disease: Correlation with airflow limitation. *Radiology* 248: 1042-9, 2008.
4. Hasegawa M, et al. Relationship between improved airflow limitation and changes in airway caliber induced by inhaled anticholinergic agents in COPD. *Thorax* 64: 332-8, 2009.
5. McDonough JE, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 365: 1567-75, 2011.
6. Hogg JC, et al. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Eng J Med* 278: 1355-60, 1968.
7. Hogg JC, et al. Elastic properties of the centrilobular emphysematic space. *J Clin Invest* 48: 1306-12, 1969.
8. Kurosawa H. et al. Dynamic airway narrowing. *N Eng J Med* 350: 1036, 2004.
9. 北岡裕子、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.

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