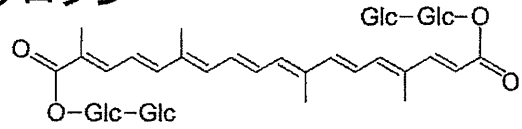


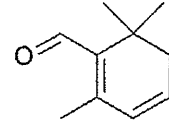
サフラン



クロシン



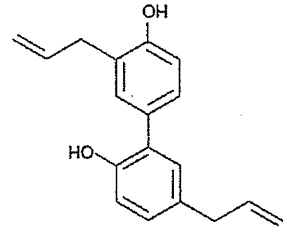
サフラナール



朴の木



ホノキオール



マグノロール

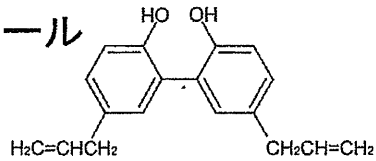
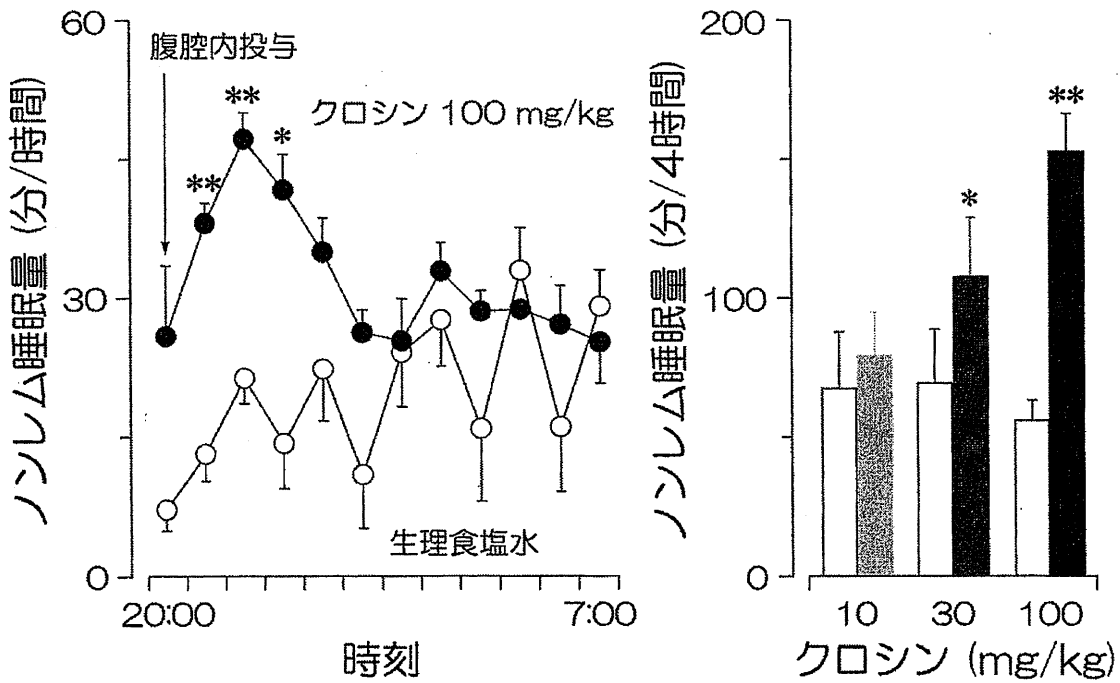


図9 ノンレム睡眠の増加効果を持つ天然素材とその有効成分



**P<0.01, *P<0.05 vs 生理食塩水, n=5

図10 クロシンの腹腔内投与による、マウスのノンレム睡眠増加の経時変化と用量依存性¹⁰⁾

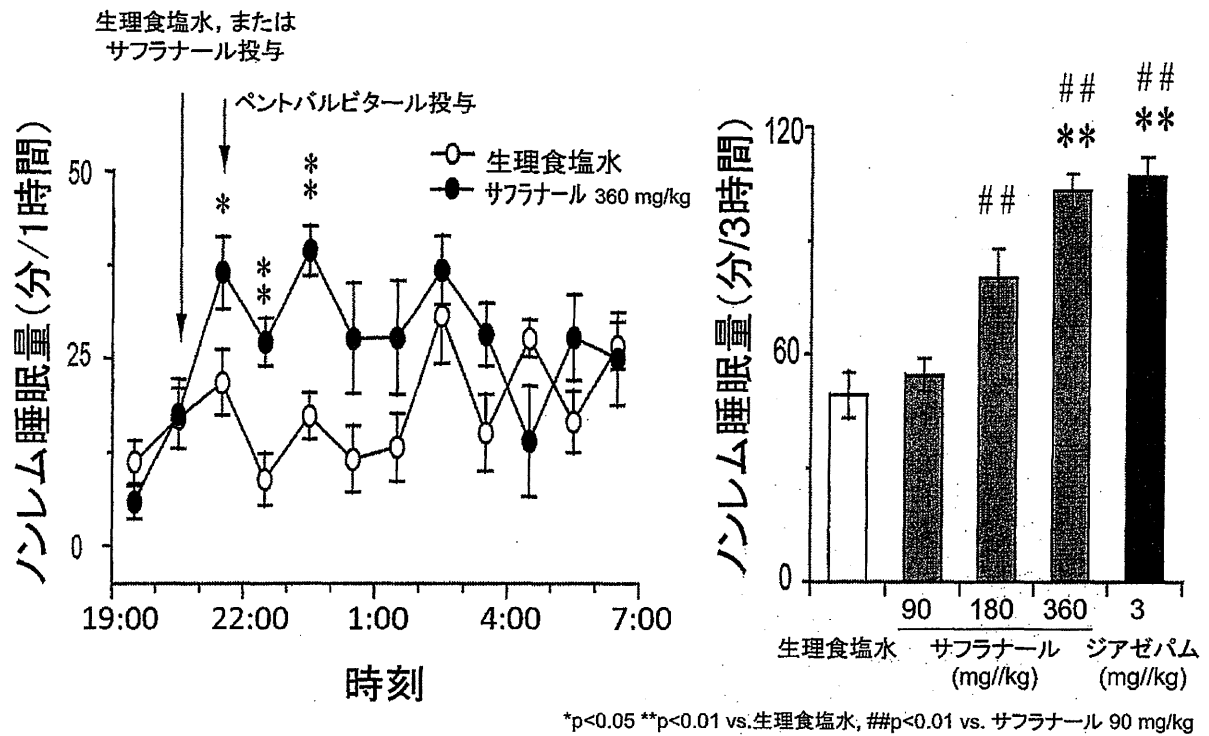


図11 サフラナールとペントバルビタールの投与による、マウスのノンレム睡眠増加の経時変化と用量依存性¹¹⁾

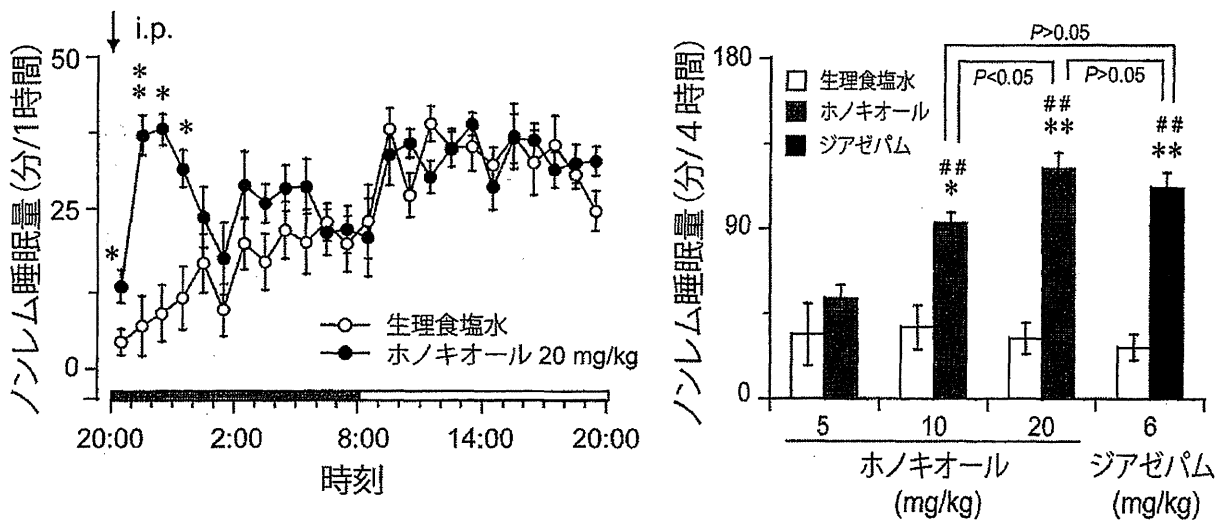


図12 ホノキオールの腹腔内投与による、マウスのノンレム睡眠増加の経時変化と用量依存性¹²⁾

た結果、生理状態のノンレム睡眠時のものと同様であることが分かった。ノンレム睡眠時のデルタ波の活動は、睡眠の深さの指標となり、数値が高いほど睡眠が深いとされる¹³⁾。ジアゼパムやベンゾジアゼピンなどの睡眠薬は、ノンレム睡眠量を増加させるが、同時にデルタ波の活動を低下させる。しかし、ホノキオールは、ノンレム睡眠量を増加させるがデルタ波を低下させないことから、不眠症の治療により適している可能性が示唆された。

また、厚朴に含まれる別の薬効成分であるマグノロールは抗癲癇作用を示す。その抗癲癇作用から判断して、この物質が睡眠促進作用を持つ可能性が考えられた。そこで、マグノロール1-25 mg/kgを活動期（暗期）のマウスの腹腔内に投与したところ、マウスの入眠潜時が用量依存的に短縮し、マグノロールがノンレム睡眠の開始を早めることが明らかとなった。さらに、マグノロールは、投与から3時間のマウスのノンレム睡眠とレム睡眠を用量依存的に増加させた（図13）。マグノロール25 mg/kg投与後のノンレム睡眠増加量は、ジアゼパム6 mg/kgを投与した場合と同程度であった。また、マグノロールを投与した後のノンレム睡眠時の脳波出力密度は、生理状態のノンレム睡眠時のものと類似していた。従って、マグノロールもホノキオールと同様に、不眠症の治療に適していると予想される¹⁴⁾。

このほかにも、中国ハーブとして人気のある山芙蓉 (*Stephonia*) の有効成分であるステフォリジンのノンレム睡眠増加効果¹⁵⁾ や、シャクヤク (*Paeoni lactiflora*) 樹皮の主な生理活性成分であるペオニフロリンのノンレム睡眠増加効果も、脳波測定により確認された。今後も様々な天然素材から睡眠覚醒の調節作用を示す成分が同定され、その作用機構が明らかになると予想される。そして、これらの成分を組み合わせることにより、居眠り防止や入眠促進、中途覚醒の抑制、熟睡率の増加などの効果を示す様々な飲料やサプリメントの開発が期待される。

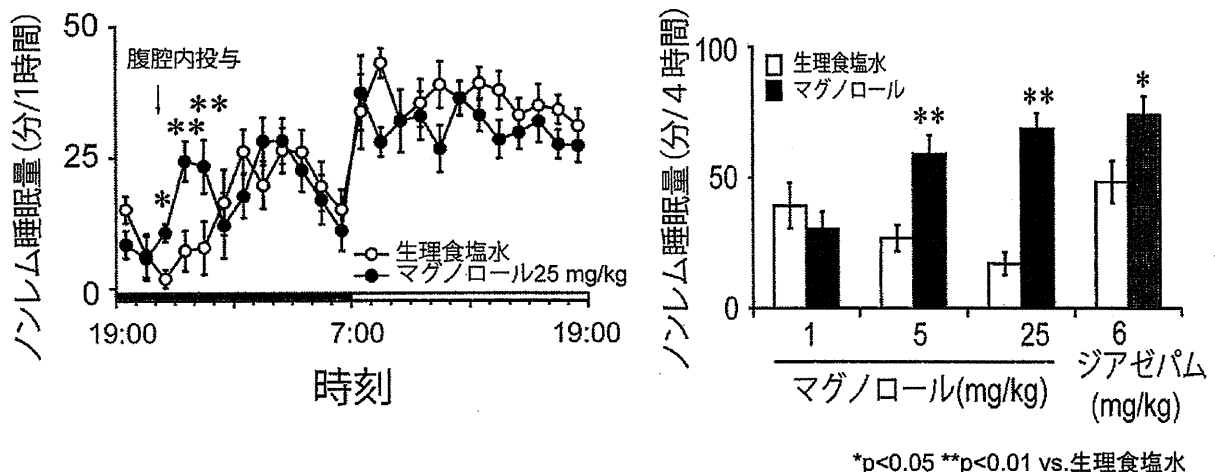


図13 マグノロールの腹腔内投与による、マウスのノンレム睡眠増加の経時変化と用量依存性¹⁴⁾

(2) 携帯型脳波計の開発とその性能

現在、睡眠障害の診断のために行われる終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography, PSG) 検査では、病院の専用室に一泊し、脳波、眼球運動、筋電位、呼吸、いびきなどを測定するための多数の電極を装着して、これら多種類の生体信号を計測する (図14A)。従って、拘束感や違和感が強く、日常の睡眠を測定する目的には不適當である。一般人の日々の睡眠を測定するには、自宅や旅先で簡便に使える睡眠のホーム・モニタリング・システムが必要である。

一方、基礎研究では、ラットやマウスの頭部に装着した一对の電極で測定した脳波と筋電だけで、睡眠を判定している。そこで、実験動物の睡眠測定用に開発したシステムを応用して、自宅や旅先での睡眠測定が可能なポータブル脳波計を、科学技術振興機構の支援 (JST 独創的シーズ展開事業: 2007-2009) を受けて開発した。この脳波 1ch の携帯型脳波計を「夢眠計 (むうみんけい)」と名付け (図14B)、2010年4月にスリープウェル株式会社 (<http://www.sleepwell.co.jp>) を設立して、装置の貸し出しと睡眠判定サービスを行う活動を開始した。既に、睡眠改善サプリメントの開発を目指す複数の企業がこのサービスを利用している。現在までに、睡眠研究機関や大学、睡眠クリニック、企業との共同研究を通して、延べ12,000例の終夜睡眠脳波を収集し、睡眠判定精度を高める研究を進めている。この装置の開発が発端となり、その後、複数の企業が携帯型脳波計の開発に参入している (図14C)¹⁶⁾。

以下に、夢眠計を用いた私達の研究結果を中心に、携帯型脳波計の性能を紹介する。夢眠計は装着が簡単で不快感も少なく、個人が日常的に脳波を簡単に測定し記録できる。そして、PSG 検査において睡眠段階の判定に用いられる特徴的な脳波 (アルファ波、紡錘波、デルタ波) を記録し、眼球運動もノイズとして測定できる (図15)。実際に、無呼吸・低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) の値が5以下の健康成人と考えられる被験者56名を対象として、PSG 検査の際に「夢眠計」との同時測定を行い、両者の結果を比較したところ、30秒エポックごとに睡眠ステージを比較して算定した一致率は84.3% (± 6.69) であり、同一 PSG の判読者間の一致率80.6~82%¹⁷⁾ と同じレベルであった。また、文京学院大学の碓氷 章教授らの発表でも PSG との高い相関が得られている (図16)¹⁸⁾。そして、日中に行われた multiple sleep latency test (MSLT) 試験での短時間の入眠も、正確に判定できることも報告された。

(3) 携帯型脳波計の応用例と今後の展開

夢眠計を用いた私達の研究成果の代表例を以下に紹介する。図17は睡眠時無呼吸症候群の患者が持続的陽圧呼吸マスク (CPAP) の装着を忘れて入眠し、途中で目覚めて CPAP を装着した一夜の睡眠を測定した例である。この患者の場合、CPAP 装着前には入眠後も脳波のデルタパワー値が上昇せず、睡眠が深くない。そして、無呼吸発作に伴う覚醒が頻繁に観察される。しかし、CPAP 装着後はデルタパワー値が上昇し、NREM 睡眠と REM 睡眠のきれいな周期性も観察された。このように、携帯型脳波計の使用により、CPAP の治療効果が明確に示され、患者はその効果を視覚的に把握できる。したがって、携帯型脳波計の普及は睡眠障害の予備診断だけでない

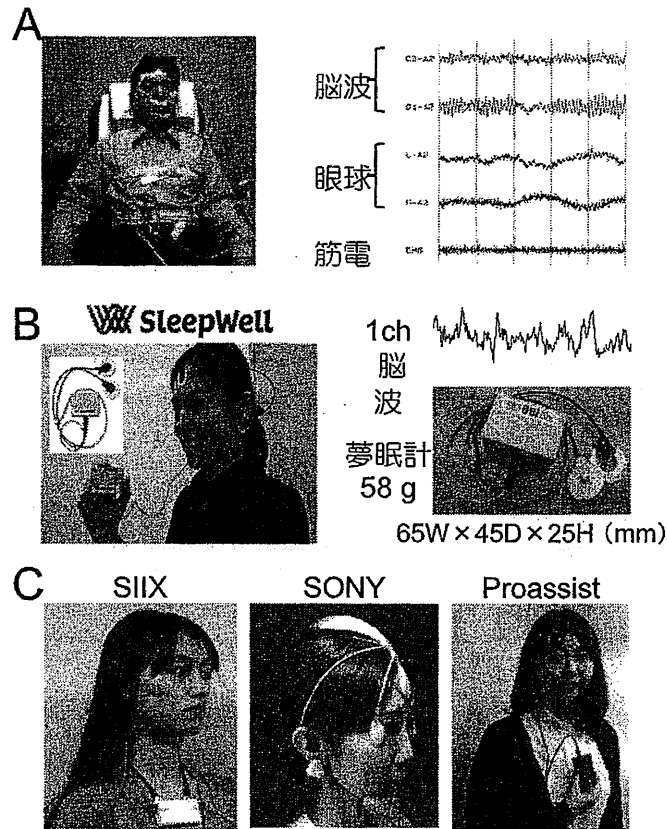


図14 PSG検査(A)と携帯型脳波計(B, C)の装置の比較

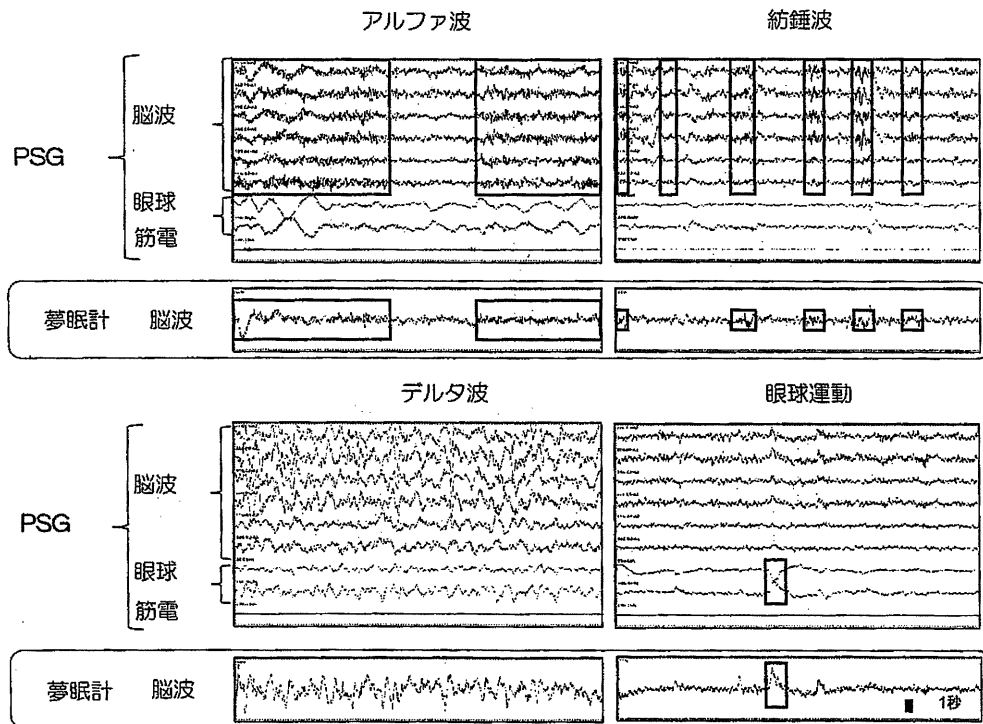


図15 PSG検査と携帯型脳波計(夢眠計)での脳波と眼球運動の測定結果の比較

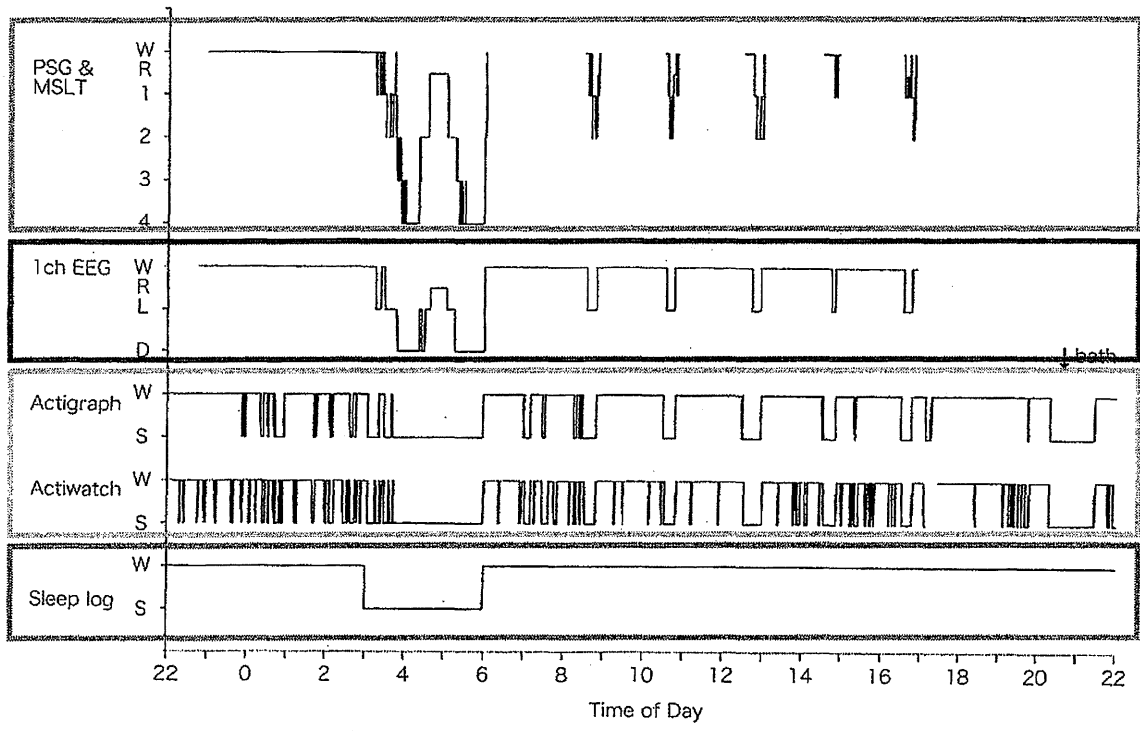


図16 PSG 検査と携帯型脳波計（夢眠計） およびその他の測定方法による睡眠判定結果の比較¹⁸⁾

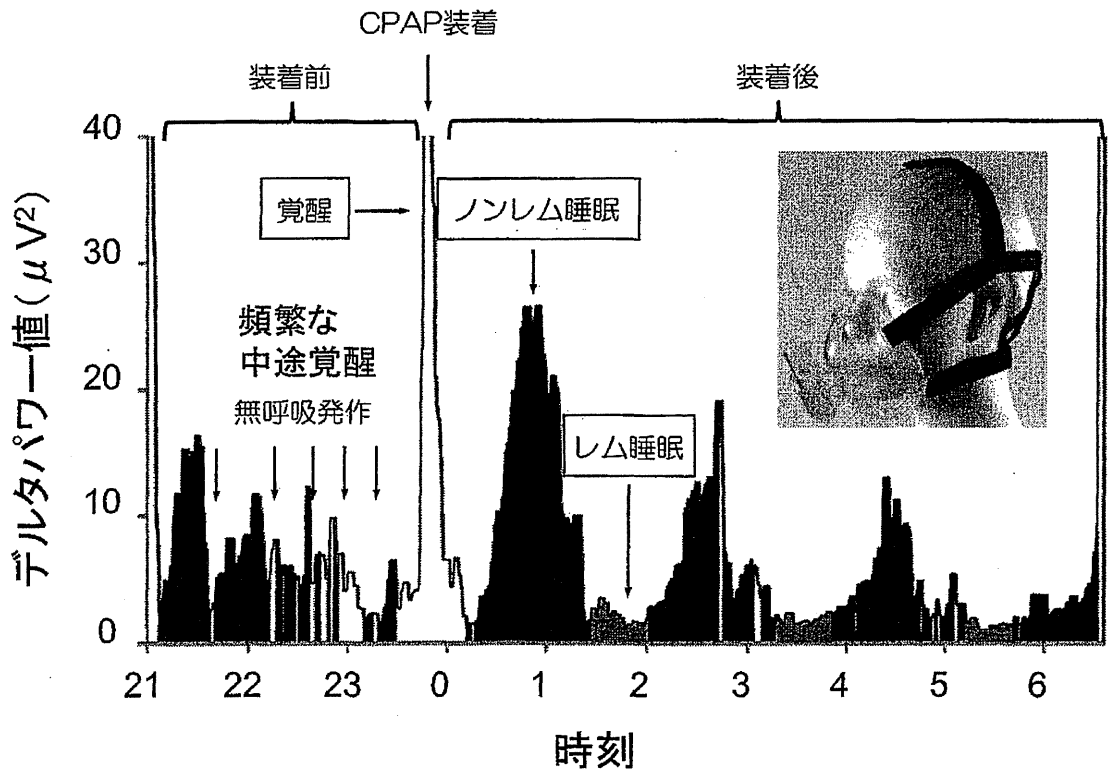


図17 携帯脳波計（夢眠計）で測定した CPAP 装着前後での睡眠時無呼吸患者の睡眠経過とデルタパワー値の変化

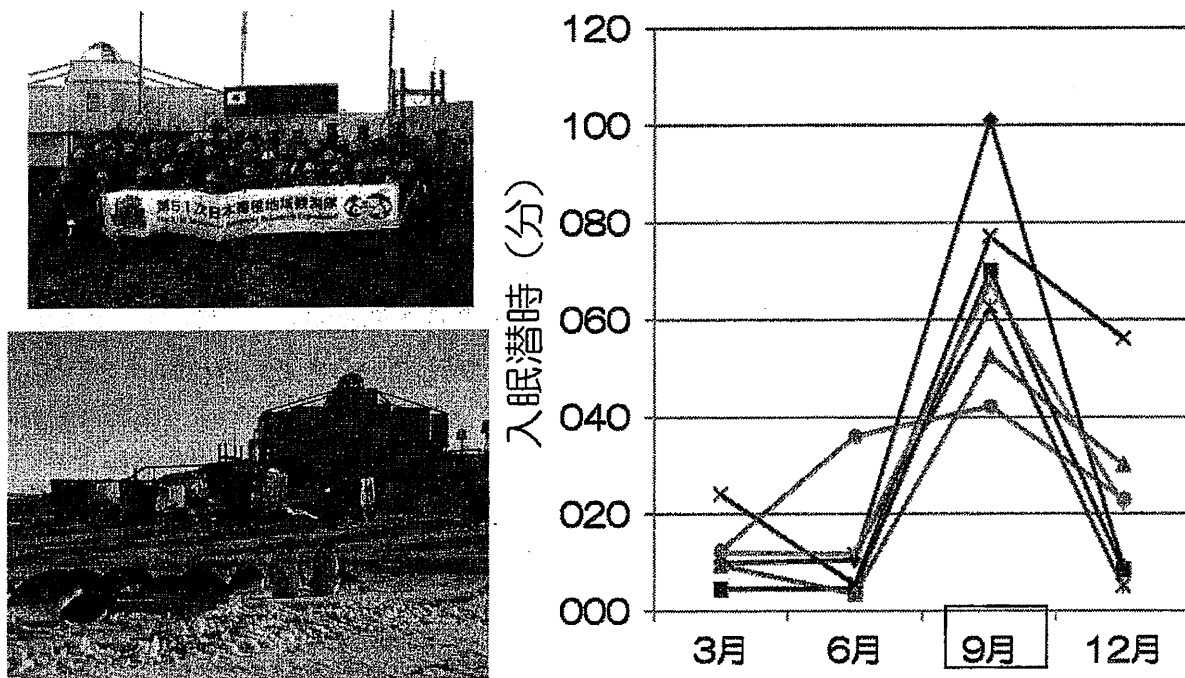
く、CPAP 治療の脱落率の低下にも貢献すると予想される。

2008年度より、国立極地研究所および宇宙航空研究開発機構（JAXA）とともに、南極昭和基地の越冬隊員を対象として、「夢眠計」を用いた睡眠測定実験を進めている。図18に越冬隊員6名の各四半期における睡眠潜時の変化を示す。隊員6名の南極における入眠潜時の平均値は28分であり、一般人の平均値である11分よりも倍以上も長く、閉鎖環境でのストレスを反映していると考えられる。さらに、全員の入眠潜時は越冬前半には短く、9月に最も長くなり、帰国直前の12月には少し短くなった。このような変化は「第3四半期症候群」と呼ばれ、多忙な業務や家族に会えないなどの制約による心的要因の変化を反映していると考えられる。

さらに、JAXAの医学実験の支援技術検証実験に協力し、国際宇宙ステーション内の日本の宇宙実験室「きぼう」に長期滞在した古川 聡宇宙飛行士の無重力空間での睡眠測定を行った。無重力環境では睡眠中の体動変化はほとんどないと報告されているので¹⁹⁾、睡眠判定のための脳波測定の必要性はより一層高まる。無重力での睡眠中の脳波測定は、1998年にスペースシャトル内の壁面に固定した寝袋で行われたのが最後で²⁰⁾、国際宇宙ステーションの個室形式の非拘束条件での測定は報告されていない。今回搭載された睡眠計は、宇宙飛行士が一人で簡単に電極を装着して測定状態を確認できるよう、携帯型脳波計をヘッドギア型に改良したものである。そして、国際宇宙ステーションに滞在中の古川宇宙飛行士の終夜脳波が2度にわたり計測され、彼が十分な睡眠を取っていることと同時に、本装置が睡眠計として十分に使用できることが確認された（図19）。

これらのプロジェクトと並行して、JAXAの主催する「きぼう」利用フォーラム (<http://kiboforum.jaxa.jp/>) の活動の一環として、国際宇宙ステーションの管制業務を担う筑波宇宙センターの地上管制官を対象として、彼らの睡眠を測定し、健康管理や労務管理に役立てる検討がなされている。国際宇宙ステーションはグリニッジ標準時を基本として運営され、2020年までの運用が決定されている。高度な専門知識を必要とする宇宙航空管制の専門家が、日本では極めて変則的なグリニッジ標準時での交代勤務を長期間にわたり継続しなければならない。宇宙の活動を熟知した担当者は国内には少なく、柔軟な勤務体制はとりにくい。彼らの快適な睡眠を保証し、睡眠不足による操作ミスを防ぐためのノウハウは、原子力発電所や24時間空港などで働く労働者にも適応できる。

これらの実証試験を通して携帯型脳波計の改良を進め、より簡便で信頼性の高い装置が開発されれば、多くの人命を預かる飛行機の操縦士や列車やバス、運送トラックの運転手の勤務前日の睡眠を測定し管理することで、居眠り事故を防ぐことができる。あるいは、直接車に搭載することで、居眠り運転時に自動停止できるシステムの開発に繋がる可能性もある。睡眠測定に基づいた科学的な睡眠環境の適正化が、早朝勤務や深夜勤務、シフトワークが必要な労働者の健康管理には必要である。さらに、人間ドックや健康診断に睡眠測定を取り入れることで、睡眠導入薬の不必要な服用が避けられ、医療費の削減や国民の公衆衛生に大きく貢献する。快適な睡眠は国民の生活の質（QOL）を改善し、生産性を大幅に向上させる。



(提供: 国立極地研究所)

図18 携帯型脳波計 (夢眠計) で測定した南極越冬隊の四半期ごとの入眠潜時の変化



図19 地上 (上) と宇宙 (下) での古川宇宙飛行士による携帯型脳波計の装着試験の光景
(提供: JAXA)

一方、睡眠障害はうつ病や循環器系の病気などの引き金になる。この装置を用いれば、うつ病などの精神疾患で最初に現れる不眠症状を簡単に計測できる。日本では以前から自殺人口の多さが問題とされ、その原因としての「うつ病」などの精神疾患への対策の必要性が叫ばれてきた。「精神疾患」は一昨年、5大疾患に追加された。不眠はうつ病などの精神疾患の必発症状であり、うつ病は不眠を引き起こし、不眠はうつ病を急速に悪化させる。現在、東日本大震災の被災地ではストレス性不眠に悩む人が増え、その対策が急務となっている。この携帯型脳波計は、ストレス性不眠の早期発見や治療にも大変有効である。

本研究は、科学技術振興機構、国立極地研究所、宇宙航空研究開発機構、JR西日本あんしん社会財団、武田薬品工業株式会社、大阪市の支援を受けて行われた。

引用文献

- 1) 永田奈々恵, 裏出良博. 睡眠物質プロスタグランジン D₂ (特集睡眠研究 Up To Date).
ねむりと医療10月号4(2):65-69, (2011)
- 2) 永田奈々恵, 裏出良博. 内因性睡眠物質. 日本臨床, 70:1227-1232. (2012)
- 3) Ueno, R., Ishikawa, Y., Nakayama, T., and Hayaishi, O. Prostaglandin D₂ induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats, *Biochem Biophys Res Commun* 109: 576-582 (1982)
- 4) Kohtoh, S., Taguchi, Y., Matsumoto, N., Wada, M., Huang, Z. L., and Urade, Y. Algorithm for sleep scoring in experimental animals based on fast Fourier transform power spectrum analysis of the electroencephalogram. *Sleep and Biological Rhythms* 6: 163-171 (2008)
- 5) Mizoguchi, A., Eguchi, N., Kimura, K., Kiyohara, Y., Qu, W. M., et al. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 11674-11679 (2001)
- 6) Qu, W. M., Huang, Z. L., Xu, X. H., Aritake, K., Eguchi, N., et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase produces prostaglandin D₂ involved in regulation of physiological sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 17949-17954 (2006)
- 7) Huang, Z. L., Qu, W. M., Eguchi, N., Chen, J. F., Schwarzschild, M. A., et al. Adenosine A_{2A}, but not A₁, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 8: 858-859 (2005)
- 8) Lazarus, M., Shen, H. Y., Cherasse, Y., Qu, W. M., Huang, Z. L., et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A_{2A} receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 31: 10067-10075 (2011)
- 9) Makino, Y., Kondo S., Nishimura, Y., Tsukamoto, Y., Huang, Z. L., and Urade, Y. Hastatoside and verbenalin are sleep-promoting components in *Verbena officinalis*. *Sleep and Biological Rhythms* 7: 211-217 (2009)

- 10) Masaki, M., Aritake, K., Tanaka, H., Shoyama, Y., Huang, Z. L., and Urade, Y. Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, *Mol Nutr Food Res* 56:304 – 308 (2012)
- 11) Liu Z, Xu XH, Liu TY, Hong ZY, Urade Y, Huang ZL, Qu WM. Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice. *CNS Neurosci Ther*. 18 (8) : 623 – 630 (2012)
- 12) Qu WM, Yue XF, Sun Y, Fan K, Chen CR, Hou YP, Urade Y, and Huang ZL. Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA (A) receptor in mice. *Br J Pharmacol* 167 (3) : 587 – 598 (2012)
- 13) Tobler I, Kopp C, Deboer T, Rudolph U. Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA (A) receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6464 – 6469 (2001)
- 14) Chen CR, Zhou XZ, Luo YJ, Huang ZL, Urade Y, Qu WM. Magnolol, a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, induces sleep via the benzodiazepine site of GABA (A) receptor in mice. *Neuropharmacology* 63 (6) : 1191 – 1199 (2012)
- 15) Qiu MH, Qu WM, Xu XH, Yan MM, Urade Y, Huang ZL. D (1) /D (2) receptor-targeting L-stepholidine, an active ingredient of the Chinese herb *Stephania*, induces non-rapid eye movement sleep in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 94: 16 – 23 (2009)
- 16) 柏木香保里, 裏出良博. 「睡眠脳波計測と睡眠評価システムの構築」. 体内時計の科学と産業応用 5月号 226 – 234 (2011)
- 17) Danker-Hopfe H, Anderer P, Zeitlhofer J, Boeck M, Dorn H, Gruber G, Heller E, Loretz E, Moser D, Parapatics S, Saletu B, Schmidt A, Dorffner G. Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *J Sleep Res* 18 (1) : 74 – 84 (2009)
- 18) 碓氷 章, 増山里枝子. Actigraphyによる不眠評価. 臨床脳波 52: 691 – 696 (2010)
- 19) Dijk DJ, Neri DF, Wyatt JK, Ronda JM, Riel E, Ritz-De Cecco A, Hughes RJ, Elliott AR, Prisk GK, West JB, Czeisler CA. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 (5) : R1647 – 1664 (2001)
- 20) 水野 康. 睡眠学 (日本睡眠学会編) 朝倉書店, 東京 402 – 405 2009

第16章 肺循環

肺循環関連疾患の診断・治療の変遷

Transition in diagnosis and treatment of pulmonary circulation disease

中西宣文 国立循環器病研究センター・肺高血圧先端医療学研究部長

【概説】

循環器系は大循環(体循環)と小循環(肺循環)で構成される閉じられた系である。大循環は体細胞への酸素や栄養分の補給と二酸化炭素や老廃物の回収を、小循環は肺におけるガス交換を担当し、両者が一体となって機能し初めて生命活動の維持が可能となる。しかし、これまでの循環器病学では、心臓と動脈系が主な研究・治療対象で、肺循環系の諸問題が取り上げられることは多くはなかった。これは肺循環が主として呼吸器科の担当領域と見なされていたことや、肺循環系の病態を正確に評価する方法が右心カテーテル検査以外に無く、肺循環を首座とする疾患例も少ないことがその要因である。しかし近年、心エコー・ドプラ法や multidetector-row CT (MDCT) などの発達により、非侵襲的に肺循環・右心系の機能的/形態的評価が可能となった。また、これより種々の他臓器疾患に伴う肺循環・右心系の異常が予想以上に多いことが判明し、さらに肺高血圧症については、これに特化した新規治療薬の開発や肺移植など種々の治療法も進歩してきた。そこで最近では循環器科医も本症治療に積極的に参

加しつつある。

肺循環疾患に関しては、個々の特異な病態については古くより研究が行われてきたが、体系的な整理は十分ではない。肺循環疾患は、肺高血圧症を主徴とする疾患、肺血管の先天異常、肺循環の救急疾患など種々の観点から問題提起が可能であるが、本項では特に肺循環系の代表的疾患である急性肺血栓塞栓症と、肺高血圧症について疾患概念や治療法の変遷を解説する。

【急性肺血栓塞栓症(acute pulmonary thromboembolism ; A-PTE)】

肺循環系における救急疾患の代表として、A-PTEを挙げるができる。本症は急性心筋梗塞、大動脈瘤/大動脈解離とともに、三大致死的循環器救急疾患とされている。

1. 病態

A-PTEは、深部静脈に形成された血栓(deep vein thrombosis ; DVT)が遊離し肺動脈を閉塞することによって発症する。A-PTEとDVTは同じ静脈系に生じた血栓症の異なった表現形であり、近年では両者を併せて静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism ; VTE)として理解されるようになってきた。

2. 疫学

従来A-PTEはわが国では少ない疾患であると考えられてきたが、厚労省の調査では2006年の本症発症者数は約8,000名弱と推定され、決して稀な疾患ではない。

3. 診断

旧来、A-PTEは病歴・自覚症状や胸部X線写真、心電図変化からその存在を疑い、肺

換気-血流シンチグラムで本症の可能性が高い場合、肺動脈造影にて確定診断を行ってきた。しかし、診断の方向性を決定する肺換気-血流シンチグラムを実施することが可能な施設は少なく、診断基準も複雑で、しかも本法のみでは確定診断は困難であった。

最新の診断・治療ガイドラインでは、A-PTE に対する診断手順に大幅な改訂が加えられ、まずDダイマーによる血液凝固学的異常の検出、心エコーによる右室負荷所見や下肢静脈エコーによるDVTのスクリーニング検査の後、必要な場合にMDCTを用いて確定診断を行うことが推奨されている。

4. 治療

A-PTEの治療の基本は抗凝固療法であり、従来は急性期に未分化ヘパリン、慢性期にワルファリンが用いられてきた。最近の変化としては、わが国では承認されていなかった低分子ヘパリン(エノキサパリン)と選択的Xa阻害剤(フォンダパリヌクス)の正式承認を挙げることができる。また、以前は血栓溶解療法で正式に用いることができた薬剤はなかったが、現在では遺伝子組換えt-PAのモンテプララーゼが承認されていることは大きな変化といえる。

5. 予防

A-PTEは自然発症例も存在するが、手術やカテーテル検査時にも発症し、これらの場合には予防がある程度は可能である。そこで近年、外科系の学会や研究会を中心にA-PTE予防ガイドラインが作成され、2004年には健康保険法でも肺血栓塞栓症予防管理料加算が制定されるなど、本症発症を予防する取り組みが本格化してきた。

【肺高血圧症を主徴とする疾患】

肺循環系の主要な治療対象疾患として、各種の肺高血圧症が注目されてきた。近年では5年毎に本症に関するワールドシンポジウムが開催され、病理・病態や治療法に関する検討に加え、新しい診療ガイドラインも提案されている。直近のワールドシンポジウムは

2008年に米国Dana Pointで開催された第4回肺高血圧症ワールドシンポジウムで、現在は本会で提案された肺高血圧症臨床分類や肺高血圧症治療ガイドラインなどを基本として、本症に対する研究・治療が進められてきている。

1. 病態

Dana Pointの改訂版肺高血圧症臨床分類では、本症を成因・病態の類似性よりグループ化し、①肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension; PAH)、②左心系疾患による肺高血圧症、③肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症、④慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH)、⑤その他、の5群の肺高血圧に分類した。従来の原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension; PPH)は特発性PAHに病名が変更され、本例中にBMPR2などの遺伝子変異例が発見されたことから遺伝性PAHという分類が加えられた。CTEPHなる疾患概念が確立したことも、大きな変化といえる。

2. 疫学

わが国では1998年に、PAH、CTEPHが特定疾患治療研究事業対象疾患(難病)に指定され、公的な疫学調査が進行中であり、両疾患とも日本全国で約1,000人強の症例が現存していることが判明している。欧米各国でも大規模な症例登録作業が進行中である。

3. 診断

従来は臨床症状や心電図、胸部X線写真、その他の補助的手段のみで肺高血圧症の診断が許されていた。しかしDana Pointのワールドシンポジウムでは、本症の診断は右心カテーテルを用いて肺動脈圧を実測し、肺動脈平均圧が25 mmHg以上の条件を満足することが必要条件とされた。ただし、肺高血圧の存在を推定する場合や、その鑑別診断・病態解明を行うには、心エコー・ドプラ法、肺換気-血流シンチグラム、MDCT、MRIなどの検査法は有用である。BNPなどの血液生化学

学検査や6分間歩行検査などによる重症度評価法も新たに頻用されており、PAHにおける遺伝子変異の検出も可能となってきた。

4. 治療

約10年前まで肺高血圧症は、診断は可能でも治療法は存在しない疾患であった。しかし現在では、PAHに対してはプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路、一酸化窒素経路の3系統の治療薬が使用可能となり、一定の予後改善効果が得られている。またDana Pointのワールドシンポジウムでは、これらの薬剤の使い分けを整理した治療ガイドラインが提案されている。CTEPHに対しては、その中枢型に対して肺動脈血栓内膜摘除術が行われ、末梢型に対してはカテーテル治療が開始され、その治療成績も改善してきている。肺高血圧症で上記の治療法の適応とならない例、治療効果が不十分な例に対する肺移植も、ようやくわが国で症例数が増加してきた。ただし、心疾患や呼吸器疾患に合併する肺高血圧症に対しては有効な治療法はなく、今後解決すべき課題も多い。

肺循環関連疾患の診断の進め方

Process of diagnosis in pulmonary circulation disease

小川愛子 国立病院機構 岡山医療センター・臨床研究部

松原広己 国立病院機構 岡山医療センター・臨床研究部

【概説】

肺循環関連疾患の診断を進めるうえで、まず肺高血圧症の存在診断が重要である。次に、病因ごとに5つに大別されたDana Point分類(表1)のどの群に合致するかを判断する。その鑑別を進めるプロセスを概説する。

表1 肺高血圧症の臨床分類(Dana Point 分類)

1. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)
特発性, 遺伝性, 薬剤性,
Associated PAH(膠原病, 先天性心疾患等)など
- 1'. 肺静脈閉塞症/肺毛細血管腫症
2. 左心疾患に伴う肺高血圧症
3. 呼吸器疾患・低酸素血症に伴う肺高血圧症
4. 慢性血栓性肺高血圧症
5. その他の疾患に伴う肺高血圧症

【肺高血圧症の診断の手順】

肺高血圧症の確定診断には、心臓カテーテル検査が必須であるが、全例に施行することは難しい。臨床症状や各種検査所見から肺高血圧症を疑うことは可能であり、強く疑われた場合には心エコー検査を施行し、肺高血圧症の有無、重症度の推測を行い、最終的にカテーテル検査を行う。

【臨床所見】

1. 症状

初発症状は労作時息切れ、呼吸困難が多い。胸痛、失神、浮腫などもあるが、特異的な症状に乏しいため、感冒、気管支喘息などと間違われることも多い。

2. 身体所見

聴診ではII音の亢進、三尖弁閉鎖不全による収縮期雑音などがある。右心不全例ではIII、IV音を聴取する。高度の肺高血圧症があればheaveと呼ばれる収縮期拍動を触れる場合もある。右心不全を合併するとそれに伴う頸動脈怒張、肝腫大、浮腫などを認める。軽症例ではこれらの所見は目立たない。4群で区域枝などに狭窄病変がある場合にはその部位に一致して肺野でbruitを聴取する。1', 3, 4群では低酸素血症のため、ばち指が認められる場合もある。

【検査所見】

1. 血液検査など

右心負荷の程度を反映してBNPが上昇する例が多く、診断とフォローに有用である。肝疾患や膠原病の診断のため、各種抗体等の検査も初診時には重要となる。血液ガス検査

肺血管性病変

肺動脈性肺高血圧症

Pulmonary arterial hypertension

Key point

- 肺高血圧は、右心カテーテルで実測した肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上と定義される。
- 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の診断には、肺高血圧の定義を満足し、加えて肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下であることが必要である。
- PAH はさらに特発性/遺伝性 PAH, 結合組織病に併発する例, 先天性心疾患に併発する例など数種類の PAH に細分類される。
- PAH に属する各疾患は、基本的には病態や治療法は類似するが、若干の差異も存在することに留意する。

肺高血圧を主徴とする疾患では、旧来は原発性肺高血圧症 (PPH) や Eisenmenger 症候群などが有名であるが、呼吸器疾患、結合組織病など他の多くの疾患や病態にも合併することが知られてきた。そこで 2008 年にアメリカのダナポイントで開催された第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、肺高血圧症をその成因や病態が類似した 5 つのグループに分類し、それぞれを、①肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH), ②左心系疾患に伴う肺高血圧症, ③呼吸器疾患/低酸素血症に伴う肺高血圧症, ④慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH), ⑤その他、と命名し、臨床・研究の基準とすることを提案した (肺高血圧症臨床分類: ダナポイント分類; 表 1)¹⁾。また肺高血圧の定義は肺動脈平均圧 (mean PAP) が 25 mmHg 以上とし、その確定診断には右心カテーテルを用いて肺動脈圧を直接測定することを必須とした。このダナポイント分類で定められた PAH は、肺高血圧の各群中では CTEPH とともにもっとも本症として典型的な疾患群である。

中西宣文/国立循環器病研究センター研究所肺高血圧先端医療学
Norifumi NAKANISHI

表 1 第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (2008) における改訂版肺高血圧症臨床分類¹⁾

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1. 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)
1.2. 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (HPAH)
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細管拡張症合併あるいは非合併)
1.2.3. 不明
1.3. 薬物および毒物に起因するもの
1.4. 他の疾患に関連するもの
1.4.1. 結合組織病
1.4.2. HIV 感染症
1.4.3. 門脈圧亢進症
1.4.4. 先天性心疾患
1.4.5. 住血吸虫症
1.4.6. 慢性溶血性貧血
1.5. 新生児遷延性肺高血圧症
1'. 肺静脈閉塞症 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)
2. 左心系疾患に伴う肺高血圧症
2.1. 収縮障害
2.2. 拡張障害
2.3. 弁膜症
3. 肺疾患および/または低酸素による肺高血圧症
3.1. 慢性閉塞性肺疾患
3.2. 間質性肺疾患
3.3. 拘束型閉塞型の混合型を示すその他の呼吸器疾患
3.4. 睡眠呼吸障害
3.5. 肺胞低換気症
3.6. 高地への慢性曝露
3.7. 発達障害
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 原因不明の複合的要因による肺高血圧症
5.1. 血液疾患: 骨髄増殖性疾患, 摘脾
5.2. 全身疾患: サルコイドーシス, 肺 Langerhans 細胞組織球症, リンパ脈管筋腫症, 神経線維腫症, 血管炎
5.3. 代謝疾患: 糖原病, Gaucher 病, 甲状腺疾患
5.4. その他: 肺瘍による閉塞, 線維性縦隔膜炎, 透析中の慢性腎不全

PAHの病態と臨床像

第 4 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでは、PAH はさらに特発性 PAH; 遺伝性 PAH, 薬剤・毒物関連 PAH, 他疾患に併発する PAH, 新生児遷延性肺高血圧症と、PAH の亜型として肺静脈閉塞性疾患 (pulmonary venoocclusive disease: PVOD) および肺毛細血管腫症 (pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH) に細分類された。

1. 特発性PAH/遺伝性PAH

従来は両者を合わせて PPH と総称されていたが、現在では発症原因が特定されていない特発性 PAH と遺伝性素因が明確な遺伝性 PAH に分けて記載されている。特発性と遺伝性の差は、家族歴の有無または遺伝子変異 (BMPR2, ACVRL1) の有無が確認されているかどうかのみで、基本的な臨床像には差は認められ

ていない。本症病像の特徴は、労作時呼吸困難、全身倦怠感、失神発作などを主訴とし、発症頻度は以前の報告では2~3人/100万人ときわめてまれで、妊娠可能な20~30歳代の女性に好発することにある。また特発性PAH/遺伝性PAHの予後は、確定診断後の平均生存期間が2.8年、5年生存率は34%ときわめて不良で、旧来は肺移植以外に有効な内科治療は皆無であった²⁾。このためPAHはわが国では呼吸器難病として厚生労働省から認定を受け、2010年度の疫学調査では登録者数が1,560例で、約12人/100万人の頻度と概算される³⁾。ただ近年、その診断法や内科的治療薬が急速に発達し、近年の海外の予後調査では1年生存率が91%と改善傾向を示してきた⁴⁾。

2. 他疾患に併発するPAH

他の基礎疾患がすでに存在し、これに原因は不明であるが高度の肺高血圧が合併して特発性PAH/遺伝性PAH様の病態が成立する症例の存在が知られている。ダナポイント分類では、これらをまとめて“他疾患に関連するPAH”としている。

① 結合組織病関連のPAH……結合組織病の一部に合併するPAHである。欧米では全身性硬化症(systemic sclerosis: SSc)で肺高血圧の合併頻度の検討がなされ、その結果、SScにおけるPAHは7~12%程度に存在し、予後も特発性PAHに比べて不良であることが報告されている。わが国では混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)における肺高血圧症の合併率が高く、MCTDで16%、SLEで9.3%に達し、SScでも11.4%との報告がある⁵⁾。PAHのなかではもっとも症例数が多い可能性が指摘されている。

② 門脈肺高血圧症……門脈圧亢進症の2~6%の患者に肺高血圧症を合併する。本症の初期は、主として高心拍出量状態や左室拡張障害などが肺高血圧の成立に関与し、計算上の肺血管抵抗は正常に近い場合が多い。しかし末期になれば特発性PAHに類似した肺血行動態となり、病理学的所見も特発性PAHと同一であることが知られている⁶⁾。

③ 先天性心疾患に併発するPAH……先天性の体循環-肺循環短絡性心疾患に合併するPAHの存在も以前よりよく知られており、その極型はEisenmenger症候群である。ヨーロッパと北アメリカからの報告では、先天性心疾患に併発するPAHの頻度は成人100万人当たり1.6~12.5人で、そのうち25~50%がEisenmenger症候群化すると概算されている⁷⁾。Eisenmenger症候群例は肺動脈圧上昇の結果、右左シャントが常態化した例で、単なるPAHとは病態が若干異

なる。

3. 新生児遷延性肺高血圧症

新生児で出生後に肺高血圧が遷延する病態があり、新生児遷延性肺高血圧症といわれている。

4. PVOD/PCH

この両疾患の病理学的変化・臨床像は特発性PAH/遺伝性PAHと共通点が多く、またPCHとPVODの相互にも組織像に類似点がある⁸⁾。そこで本症はダナポイント分類では1'群として分類されたが、内科治療に対する反応性および予後はPAHとPVOD/PCHでは異なる。本症に特異的PAH治療を行った場合、約半数の症例に肺水腫が合併するといわれ、予後もPAHに比べ不良である。

上記以外にも、PAHには薬物および毒物誘発性PAHや、他疾患に併発するPAHとしてHIV感染症に併発するPAH、住血吸虫症に併発するPAH、慢性溶血性貧血に併発するPAHなどのPAH例が存在するが、これらの報告数はわが国ではきわめて少ない。

PAHの診断

肺高血圧症の診断はまず、①肺高血圧の存在診断、ついで、②肺高血圧を主徴とする疾患間における鑑別診断、③治療方針決定のための重症度評価、の3種の要素に分けられる。

1. 肺高血圧の診断

病歴、主訴、身体所見、胸部単純X線写真、心電図などから肺高血圧の存在が疑われれば、現在もっとも簡便な肺高血圧の診断法である心エコー・ドプラ法を用いて肺高血圧の有無を検査する。心エコー・ドプラ法で肺高血圧症の存在が疑われた場合には、右心カテーテルを用いて肺血行動態諸量の直接計測を行い、確定診断とする。定義上、安静時のmean PAP \geq 25 mmHgが肺高血圧の確定に必須であり、加えてPAHの診断は肺動脈楔入圧(PCWP) \leq 15 mmHgを満たすことが必要となる。

2. 肺高血圧を主徴とする疾患の鑑別診断

肺高血圧症の存在が確定された例は、胸部X線写真、呼吸機能検査、心エコー、必要ならばCT・MRIなどの診断手段を用いて、左心疾患による肺高血圧症、呼吸器疾患による肺高血圧症の除外診断を行う。これらの疾患が除外されれば、残る例はPAHかCTEPHの可能性が高く、この鑑別には肺血流シンチグラムが必要である。PAHの肺血流シンチグラム像はほぼ正常であるが、CTEPHでは多発性楔状欠損像を呈することが特徴である。PAHと確定診断した症例では、さらに血液検査・免疫学的検査などから結合組織病によるPAH、心エコー法で先天性心疾患に関

連する PAH, 腹部エコー検査などで門脈圧亢進症による PAH などの診断を行う。残った例は特発性 PAH/遺伝性 PAH である可能性がきわめて高い。

3. 重症度評価

PAH の重症度評価では, 肺血行動態の測定がきわめて重要である。しかし現在では病状の進行度や失神, 右心不全の既往などの臨床症状の有無, NYHA/WHO 肺高血圧症機能分類度, 運動負荷試験(6分間歩行試験・心肺運動負荷試験), 心エコー法で心嚢液の有無や TAPSE などの生理学的指標, BNP, 血中尿酸値などのバイオマーカー値などを総合して重症度評価や治療効果判定を行うことが主流となってきた。

PAHの治療

第4回肺高血圧症ワールドシンポジウムおよび ECS/ERS 作成の肺高血圧症治療ガイドラインでは, PAH の治療は以下の手順で行うことを推奨している^{9,10)}。すなわち, PAH の確定診断と重症度評価を行うつつ, ワルファリンによる抗凝固療法, 利尿薬やジゴキシンによる右心不全治療, 低酸素血症に対する酸素投与などの補助療法を行う。ついでガイドラインではまず急性肺血反応性試験を行うことが示されている(ただし急性肺血反応性試験は特発性 PAH/遺伝性 PAH 以外では反応例はほとんどない)。急性肺血反応性がある例ではカルシウム拮抗薬(CCB)を第一選択薬として用いる。CCB で WHO 機能分類 I ~ II 度を維持できれば治療を続行し, 血管反応性のない例や CCB で効果がない例に対しては, 特異的 PAH 治療薬を用

いて治療を開始する。

ガイドラインでは, 治療薬の選択時には WHO 機能分類の重症度を基本としているが, 近年では病状の進行度や右心不全の有無などの具体的な臨床症状, 6分間歩行距離や心肺運動負荷試験結果などの運動能, BNP などのバイオマーカー, 心エコーや肺血行動態諸量などを総合して重症度を判断している。WHO II 度または III 度例の場合には, エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン, アンプリセンタン)か PDE5 阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル)を選択する。わが国ではベラプロスト徐放錠を選択肢に入れることも可能である。WHO III 度でも重症例と IV 度の症例はエポプロステノール持続静注法が第一選択薬となる。単剤で必要な病状の改善が得られない場合には, 2 剤または 3 剤の追加併用療法が行われるが, 近年では早期から 2 剤・3 剤の併用療法により, よい治療効果が得られる可能性が示唆されてきた。内科的治療に抵抗性を示す場合, 内科的治療が行えない場合には, 肺移植を考慮する必要もある。

PAH に属する各疾患は基本的には病態や治療法は類似するが, 結合組織病関連の PAH に対する免疫抑制療法, 先天性心疾患に併発する PAH における心臓手術の適応検討, あるいは各例の基礎疾患に対する治療の検討など方針に若干の差異も存在することに留意する。

文献/URL

- 1) Simonneau, G. et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**(1 Suppl.): S43-S54, 2009.
- 2) Rich, S. et al.: *Ann. Intern. Med.*, **107**: 216-223, 1987.
- 3) 難病情報センター: http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhul.htm
- 4) Benza, R. L. et al.: *Circulation*, **122**: 164-172, 2010.
- 5) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析, 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班」平成 15 年度総括・分担研究報告書, 2004, pp.40-43.
- 6) Hervé, P. et al.: *Eur. Respir. J.*, **11**: 1153-1166, 1998.
- 7) Galie, N. et al.: *Drugs*, **68**: 1049-1066, 2008.
- 8) Montani, D. et al.: *Eur. Respir. J.*, **33**: 189-200, 2009.
- 9) Galie, N. et al.: *Eur. Heart J.*, **30**: 2493-2537, 2009.
- 10) Barst, R. J. et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**(Suppl. 1): S78-S84, 2009.

サイド メモ

肺高血圧症ワールドシンポジウム

肺高血圧の分野では, これまでフランスのエビアン(1998), イタリアのベニス(2003), アメリカのダナポイント(2008)と, 5年ごとに大きなワールドシンポジウムが開催され, そのつど最新の研究成果がまとめられ, 分類法や治療指針が発表されてきた。現在の肺高血圧治療は最新のダナポイント会議の結果を基礎に行われており, 本解説もこれに準拠している。ただし本年 2013 年にはフランスのニースで第 5 回目の肺高血圧症ワールドシンポジウムが開催される予定で, 今後近いうちにあらたな治療指針が発表される可能性がある。肺高血圧の分野も他の分野と同様に新発見の蓄積が急速に行われ, 治療成績の改善も著しい。今後つねに本症に関する治療方針を up-date していく必要がある。

第 40 回 箱根呼吸討論会記録 No. 1

CT 画像を用いた肺微細構造解析

中野 恭幸¹⁾ 河田 佳樹²⁾ 仁木 登²⁾

要旨 肺の異常構造を認識することは、肺疾患を理解するうえで非常に重要である。本研究では、放射光 CT を用いて 2 次小葉全体にわたるデータを収集し、正常肺の微細構造の解析を行った。このデータは、数マイクロメートルの解像度による等方性データであり、2 次小葉や細葉の 3 次元微細構造解析に用いることができる。筆者らは、放射光 CT データから半自動的に 2 次小葉や細葉を解析する方法を考案し、実際に放射光 CT のデータから 2 次小葉を再構成し、細葉や亜細葉を解析することができた。また、それらの結果から、正確に細葉の定量的解析を行うことが可能であった。今回の研究では、正常肺の微細構造定量解析を放射光 CT のデータを用いて行うことが可能であることを示した。本手法は今後の病的肺組織の解析にとって有用であり、また、病的肺に対する対照結果を示したものととして重要であると思われる。

中野 恭幸 河田 佳樹 仁木 登：CT 画像を用いた肺微細構造解析，呼吸 32(1)：74—81，2013
キーワード：正常肺 微細構造解析 シンクロトロン CT

I. はじめに

肺は、大きくは肺葉や肺区域に分かれているが、小さな構成単位としては 2 次小葉 (secondary pulmonary lobe) や肺細葉 (1 次肺小葉: acinus) に分かれている^{1)~3)}。2 次小葉レベルでは、気道、肺動脈、肺静脈、リンパ管、そして間質などが観察される。2 次小葉は数個の肺細葉 (肺胞樹) よりなる。細葉は終末細気管支に支配される領域であり、終末細気管支、呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢へと続く。呼吸細気管支は終末細気管支とは異なり、肺胞が直

接開口している。細葉は肺の呼吸単位であり、ガス交換に重要な役割を果たしている。細葉の 3 次元の構造を解析することは、肺の機能と構造の関係を考えるうえでも、また、疾患肺の病変のなり立ちを考えるうえでも重要である。しかし、これまでは、技術的な問題からこの課題はなかなか解決されず、多くは、2 次元の病理学的標本をもとに、stereology (立体解析学) を用いて、3 次元的な計測を行うものであった⁴⁾⁵⁾。本研究では、放射光 CT を用いた正常肺における細葉の 3 次元解析を目的とした。

II. 対象と方法

正常肺は、過去の研究で放射線と病理の対比に用いられた既存肺標本を用いた¹⁾²⁾⁶⁾。肺標本は、ハインツマンの方法でふくらませ、固定している⁷⁾。肺標本を径 36 mm、高さ 40 mm のアクリル性の容器に入れ、大型放射光施設 Super Photon ring-8 GeV (SPring-8) (兵庫県佐用郡) の BL20B2 第 3 ハッチにて放射光 CT を撮像した。BL20B2

Analysis of pulmonary microstructure using computed tomography

1) 滋賀医科大学呼吸器内科

Yasutaka Nakano

Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga 520-2192, Japan

2) 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

Yoshiki Kawata and Noboru Niki

Department of Optical Science and Technology, The University of Tokushima, Tokushima 770-8506, Japan

2012 年 6 月 8 日、9 日開催

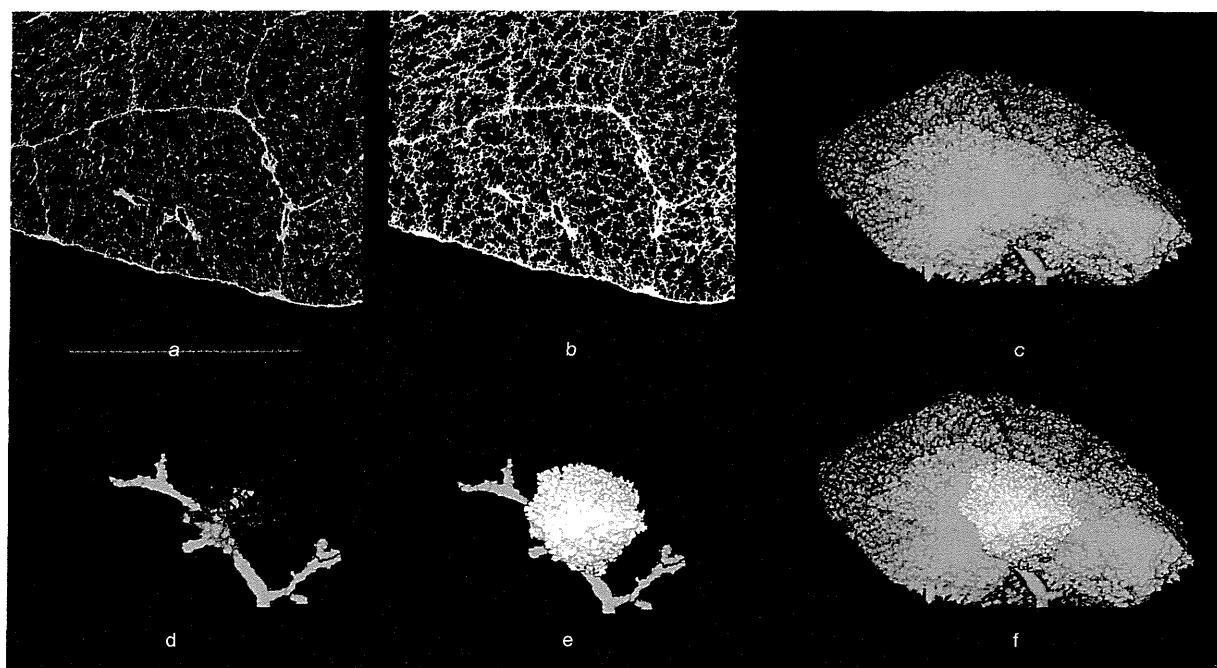


図1 2次小葉内の亜小葉, 細葉, 亜細葉領域の抽出

a: 関心領域の放射光CT画像, b: 関心領域の放射光CT画像から得た高濃度領域のスライス像, c: 関心領域内の亜小葉, 細葉, 亜細葉の3次元表示, d: 亜細葉内の気道分岐の解析結果, e: 気道分岐の解析に基づく亜細葉領域の抽出結果, f: 関心領域(緑)における亜細葉領域(白色)

第3ハッチは光源より211 m離れたところに存在している⁸⁾。放射光CTは、X線源、クリスタルモノクロメータ、回転台、高解像度2次元検出器C4742-95HR(浜松フォトニクス)よりなる。この2次元検出器の解像度は $5.87\ \mu\text{m} \times 5.87\ \mu\text{m}$ であり、 4000×2624 pixelの範囲を撮像できる。X線光源を回転できないため、臨床で用いるCTとは違い、回転台に肺標本をのせ、標本を回転させて撮像する。投射データを0.1度刻みで3,600方向にわたり収集、累計照射時間は7.6時間、総投影データ量は260 GBとなる。再構成関数はShepp & Loganである。

撮像範囲よりも大きい標本を撮像するための技術的考察や、膨大な撮像データを処理、解析する方法に関しては既に他報にて論じているが⁹⁾¹⁰⁾、要約すると、以下のようになる。即ち、肺標本はオフセットスキャン・モードで撮像範囲よりも大きい標本を撮像し、放射光CTにおいて2次小葉全体にわたるデータを収集した。このデータは、数マイクロメータの解像度による等方性データであり、2次小葉や細葉の3次元微細構造解析に用いることができる。筆者らは、解析を行うために、放射光CTデータから半自動的に2次小葉や細葉を切り分ける方法を考案した。この方法では、まず胸膜表面、区域間隔壁、血管系などの組織

を、閾値法と3次元連続コンポーネント解析で切り分ける。次に、空気領域や気道を3次的に認識し、最後には構造解析によって2次小葉から亜小葉、亜細葉、亜々細葉を切り分けるものである。

III. 結 果

15 KeVのシンクロトロン放射光を用いたオフセットスキャン・モードにて、 $5.87\ \mu\text{m}$ の等方性データで $7287 \times 7287 \times 2624$ voxelのイメージデータを得た。このデータセットを用いることで、放射光CTイメージから2次小葉を完全に分離することができた。また、この方法を用いれば細葉に関してもさらに詳しい解析が可能であることを示すことができた。図1にこれらの結果を示す。図1a, bにはそれぞれ2次小葉内の亜小葉、細葉、亜細葉を含む関心領域の放射光CT画像と高濃度領域の抽出結果を、図1cでは、関心領域を3次的に示している。図1dでは亜細葉内の気道分岐を、図1eでは、図1dの解析結果を用いた亜細葉領域を、図1fでは、2次小葉における1つの亜細葉領域を示している。図2には、関心領域すべてに対して、同様のアプローチを行った亜細葉領域の抽出結果を示して

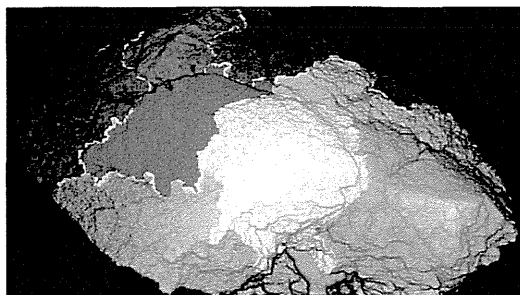


図2 亜細葉領域の抽出結果

いる。

IV. 考 察

放射光は、相対論的な荷電粒子(電子や陽電子)が磁場で曲げられるとき、その進行方向に放射される電磁波であり、以下のような特徴をもっている。即ち、① 極めて明るい、② 細く絞られ拡がりにくい、③ X線から赤外線までの広い波長領域を含む、④ 偏光している、⑤ 短いパルス光の繰り返しである、などである。今回、筆者らは放射光CTを用いた正常肺のデータ解析により、肺の微細構造を3次元的に明らかにすることができた。今後は、今回の研究結果を足がかりに、疾患肺標本に対しても同様のアプローチをとることにより、肺疾患の病態生理に寄与できると考えている。

文 献

1) Itoh H, Murata K, Konishi J, Nishimura K, Kitaichi M, Izumi

- T. Diffuse lung disease : pathologic basis for the high-resolution computed tomography findings. *J Thorac Imaging* 8(3) : 176—188, 1993(Epub 1993/01/01)
- 2) Itoh H, Nishino M, Hatabu H. Architecture of the lung : morphology and function. *J Thorac Imaging* 19(4) : 221—227, 2004(Epub 2004/10/27)
- 3) Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule : anatomy and the image—the 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 239(2) : 322—338, 2006(Epub 2006/03/18)
- 4) Ochs M. A brief update on lung stereology. *J Microsc* 222(Pt 3) : 188—200, 2006(Epub 2006/07/29)
- 5) Weibel ER, Hsia CC, Ochs M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry. *J Appl Physiol* 102(1) : 459—467, 2007(Epub 2006/09/16)
- 6) Itoh H, Tokunaga S, Asamoto H, Furuta M, Funamoto Y, Kitaichi M, *et al*. Radiologic-pathologic correlations of small lung nodules with special reference to peribronchiolar nodules. *AJR Am J Roentgenol* 130(2) : 223—231, 1978(Epub 1978/02/01)
- 7) Heitzman E. The lung : radiologic-pathologic correlations. 2nd ed. Mosby, St. Louis : 1984
- 8) Goto S, Takeshita K, Suzuki Y, Ohashi H, Asano Y, Kimura H, *et al*. Construction and commissioning of a 215-m-long beamline at SPring-8. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 467—468 : 682—685, 2001
- 9) Kawata Y, Kageyama K, Niki N, Umetani K, Yada K, Ohmatsu H, *et al*. Microstructural analysis of secondary pulmonary lobule imaged by synchrotron radiation micro CT using offset scan mode. *SPIE Medical Imaging* 7626 : 762610—1—9, 2010
- 10) Kawata Y, Hosokawa T, Niki N, Umetani K, Nakano Y, Ohmatsu H, *et al*. Human pulmonary acinar airspace segmentation from three-dimensional synchrotron radiation micro CT images of secondary pulmonary lobule. *SPIE Medical Imaging* 7965 : 79651—1—6, 2011

Abstract

Analysis of pulmonary microstructure using computed tomography

Yasutaka Nakano¹⁾, Yoshiki Kawata²⁾ and Noboru Niki²⁾

1) Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga 520-2192, Japan

2) Department of Optical Science and Technology, The University of Tokushima, Tokushima 770-8506, Japan

The recognition of the 'abnormal' lung structure is a key to understand the pulmonary diseases. However, we need to know the 'normal' lung structure before assessing the abnormalities. The aim of this study was to evaluate the 'normal' pulmonary microstructure using synchrotron radiation micro CT (SR μ CT). We used offset scan mode for the microstructural analysis of the entire secondary pulmonary lobule and analyzed a three-dimensional (3-D) microstructure of the pulmonary acinus with isotropic spatial resolution in the range of several micrometers. We developed a semiautomatic method to segment the acinar and subacinar airspaces from the secondary pulmonary lobule imaged by the SR μ CT. This method first began with a segmentation of the tissues such as pleural surface, interlobular septa, alveola wall, or vessels using threshold technique and 3-D connected component analysis. Second, 3-D air space and airways were identified. Finally, this approach isolated acini in the secondary pulmonary lobule followed by the division of sub-acini. Results demonstrate that the proposed method can extract several acinar airspaces from the 3-D SR μ CT image of secondary pulmonary lobule and that the extracted acinar airspace enables an accurate quantitative description of the anatomy of the human acinus for interpretation of the basic unit of pulmonary structure and function.