

慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の肺動脈血栓内膜摘除術前後の
肺循環動態変化に対する肺野 CT 値による画像解析

研究分担者 杉浦 寿彦
千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学 特任教授

研究要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対して肺動脈血栓内膜摘除術（PEA）は最も有効な治療法である。また CTEPH の診断において右心カテーテル検査・肺動脈造影はゴールドスタンダードである。CT、特に造影 CT は CTEPH の血栓形態の評価の一部、特に中枢側の血栓の評価に有効であるが、末梢の血管評価や特に血行動態の評価に関しては有用なパラメータは存在しない。一方で CTEPH 症例の CT において、いわゆるモザイクパターンなどの肺血管の末梢病変を間接的に示唆する所見があり、これらを肺野の CT 値の heterogeneous（不均質性）で評価できる可能性があるかと仮定した。

本研究では CTEPH 患者の PEA 前後で、CT 画像の特徴が疾患の重症度や肺循環動態の変化を反映しているかどうかを検討した。PEA を受けた 58 名の CTEPH 患者を対象とした。PEA 前と PEA 後の CT 画像について、CT texture analysis（CTTA）を用いて不均質性を評価した。CT パラメータを RHC や他の臨床指標の結果と比較し、遺残肺高血圧（PEA 後平均肺動脈圧 \geq 25mmHg）の有無について ROC 曲線解析で解析した。不均質性を反映した CT 測定値は平均肺動脈圧と有意な相関があった。遺残肺高血圧患者では、非遺残肺高血圧症患者に比べ、尖度、uniformity が有意に低く、entropy が有意に高くなった。遺残肺高血圧症患者と非遺残肺高血圧症患者の PEA 前および PEA 後の entropy の曲線下面積は、それぞれ 0.71（95% 信頼区間 0.57-0.84）および 0.75（0.63-0.88）であった。肺野 CT 値の不均質性は肺循環動態を反映している可能性があり、特に PEA を受けた CTEPH 患者の肺循環動態の変化を評価するための低侵襲な手法となり得る。

共同研究者：

西山晃、川田奈緒子、横田元、早野康一、松岡伸、重田文子、田邊信宏、石田敬一、巽浩一郎、鈴木拓児、宇野隆

A. 研究目的

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は進行性の稀少疾患で、肺動脈が器質化した血栓で閉塞することにより肺血管抵抗が増大し右心不全や肺高血圧症の進行につながる可能性がある。CTEPH の治療としては従来から外科的に肺動脈血栓内膜摘除術が有効であるとされている。CT、特に造影 CT は CTEPH の血栓形態の評価の一部、特に中枢側の血栓の評価に有効であるが、末梢の血管評価や特に血行動態の評価に関しては有用なパラメータは存在しない。一方、肺灌流の変化は、肺塞栓症の基礎となる本質的な病態生理であり、肺塞栓症による胸部 CT の形態的変化がいくつか報告されている。例えば、胸部 CT におけるモザイク状の密度パターンは、不均一な肺灌流を反映しているとされる。同様に、CT 値による肺密度の不均質性は、急性肺血栓塞栓症（APTE）の重症度を評価に有用とされている。特に肺野 CT 値の歪度と尖度は、APTE 患者の動脈血ガス濃度と相関がある。また、entropy や uniformity といった特徴も、肺灌流の評価に有用なマーカーとなることが期待される。CTEPH 症例の CT において、いわゆるモザイクパターンなどの肺血管の末梢病変を間接的に示唆する所見があり、APTE と同様にこれらを肺野の CT 値の heterogeneous（不均質性）で評価で

きる可能性がある」と仮定した。

B. 研究方法

千当院で2010年4月から2017年3月までに当院でPEAを受けた58名のCTEPH患者を対象とした。PEA前とPEA後1年での右心カテーテルデータ、320列CTによる非造影のCT画像、および6分間歩行試験、WHO-FCのデータを使用した。CT画像は①大動脈弓上縁から1cm上(上肺野)、②気管分岐部から1cm下(中肺野)、③右下肺静脈から1cm下(下肺野)の画像を使用し、imageJを使用しCT texture analysis (CTTA)を用いて肺野のCT値の不均質性を評価した。CTパラメータをRHCや他の臨床指標の結果と比較し、残存肺高血圧(PH)(PEA後平均肺動脈圧 ≥ 25 mmHg)の有無についてROC曲線解析で解析した。

C. 研究結果

CTEPH患者のCTEPH患者のPEA前後で、CT画像の特徴が疾患の重症度や肺循環動態の変化を反映しているかどうかを検討した。平均肺動脈圧と尖度は負の関係(PEA前: $r = -0.33$ 、PEA後: $r = -0.40$ 、変化量: $r = -0.33$ 、変化率: $r = -0.29$)、歪度も負の関係($r = -0.34$, $r = -0.41$, $r = -0.36$, $r = -0.33$)であった。entropyは正の関係($r = 0.39$, $r = 0.46$, $r = 0.29$, $r = 0.36$)、uniformityは負の関係($r = -0.39$, $r = -0.49$, $r = -0.29$, $r = -0.39$)であった。

PEA後に遺残肺高血圧症(mPAP ≥ 25 mmHg)があった群と無かった群で比較すると、PEA前のCTで尖度、歪度、entropyで有意に差があった(8.56 \pm 1.43 および 9.58 \pm 2.26、 $p < 0.01$, 2.29 \pm 0.28 および 2.52 \pm 0.40、 $p < 0.01$, 6.66 \pm 0.17 および 6.57 \pm 0.24、 $p < 0.01$)。遺残肺高血圧症患者と非遺残肺高血圧症患者のPEA前およびPEA後のentropyの曲線下面積は、それぞれ0.71(95%信頼区間0.57-0.84)および0.75(0.63-0.88)であった。

D. 考察

本報告は、CTEPH患者における肺野のCT値のheterogeneous解析の有用性を述べた初めての報告である。このような解析手法は大腸癌や乳癌といった悪性疾患で行われ、組織内の不均質性を定量評価することで、診断、治療効果や予後との相関を指摘されている。CTEPHにおいては血栓によって血栓の遠位の血流が低下するが、残存の末梢血管にリモデリングが起きることが知られている。その結果肺野全体の血液灌流の程度が不均一になることが分かっており、画像としてモザイクパターンを呈することが知られ、この存在はCTEPHの末梢血管病変の存在を間接的に示唆することが分かっていた。heterogeneous解析はこの不均質性を定量化することが出来るため、CTEPHの血行動態と相関していると推定している。

E. 結論

肺野CT値の不均質性は肺循環動態を反映している可能性があり、特にPEAを受けたCTEPH患者の肺循環動態の変化を評価するための低侵襲な手法となり得る。

F. 研究発表

1. 論文

Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Hayano K, Matsuoka S, Shigeta A, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K, Suzuki T, Uno T. Heterogeneity of lung density in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Acad Radiol. 2022;S1076-6332(22)00141-6. Online ahead of print. doi:10.1016/j.acra.2022.03.002.



Heterogeneity of Lung Density in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)

Akira Nishiyama, MD, PhD, Naoko Kawata, MD, PhD, Hajime Yokota, MD, PhD, Koichi Hayano, MD, PhD, Shin Matsuoka, MD, PhD, Ayako Shigeta, MD, PhD, Toshihiko Sugiura, MD, PhD, Nobuhiko Tanabe, MD, PhD, Keiichi Ishida, MD, PhD, Koichiro Tatsumi, MD, PhD, Takuji Suzuki, MD, PhD, Takashi Uno, MD, PhD

Rationale and Objectives: Pulmonary endarterectomy (PEA) is one of the most effective treatments for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Right heart catheterization (RHC) is the gold standard assessment for pulmonary circulatory dynamics. However, computed tomography (CT) is less invasive than RHC and can elucidate some of the morphological changes caused by thromboembolism. We hypothesized that CT could facilitate the evaluation of heterogeneous pulmonary perfusion. This study investigated whether CT imaging features reflect the disease severity and changes in pulmonary circulatory dynamics in patients with CTEPH before and after PEA.

Materials and Methods: This retrospective study included 58 patients with CTEPH who underwent PEA. Pre-PEA and post-PEA CT images were assessed for heterogeneity using CT texture analysis (CTTA). The CT parameters were compared with the results of the RHC and other clinical indices and analyzed with receiver operating characteristic curves analysis for patients with and without residual pulmonary hypertension (PH) (post-PEA mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg).

Results: CT measurements reflecting heterogeneity were significantly correlated with mean pulmonary artery pressure. Kurtosis, skewness, and uniformity were significantly lower, and entropy was significantly higher in patients with residual PH than patients without residual PH. Area under the curve values of pre-PEA and post-PEA entropy between patients with and without residual PH were 0.71 (95% confidence interval 0.57–0.84) and 0.75 (0.63–0.88), respectively.

Conclusion: Heterogeneity of lung density might reflect pulmonary circulatory dynamics, and CTTA for heterogeneity could be a less invasive technique for evaluation of changes in pulmonary circulatory dynamics in patients with CTEPH undergoing PEA.

Key Words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH); computed tomography (CT); histogram analysis.

© 2022 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Abbreviations: **AaDO₂** alveolar-arterial oxygen difference, **APTE** acute pulmonary thromboembolism, **CI** cardiac index, **CO** cardiac output, **CSA < 5** cross-sectional area of small pulmonary vessels less than 5 mm² on CT images, **CTEPH** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, **CTTA** CT texture analysis, **DLCO** diffusing capacity for carbon monoxide, **HU** Hounsfield unit, **mPAP** mean pulmonary artery pressure, **PaCO₂** partial pressure of carbon dioxide in pulmonary arterial blood, **PaO₂** partial pressure of oxygen in pulmonary arterial blood, **PAWP** pulmonary artery wedge pressure, **PE** pulmonary embolism, **PEA** pulmonary endarterectomy, **PH** pulmonary hypertension, **PVR** pulmonary vascular resistance, **RHC** right heart catheterization, **ROI** region of interest, **sPAP** systolic pulmonary artery pressure, **TLA** total lung area %, **CSA < 5** the percentages of CSA < 5

Acad Radiol 2022; 29:e229–e239

From the Department of Radiology (A.N.), Chiba University Hospital, Chiba, Japan. Department of Respiriology (N.K., A.S., T.S., K.T., T.S.), Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan. Department of Diagnostic Radiology and Radiation Oncology (H.Y., T.U.), Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan. Department of Frontier Surgery (K.H.), Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan. Department of Radiology (S.M.), St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan. Department of Respiriology (N.T.), Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Chiba, Japan. Department of Cardiovascular Surgery (K.I.), Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan. Department of Cardiovascular Surgery (K.I.), Eastern Chiba Medical Center, Togane, Japan. Received November 5, 2021; revised February 21, 2022; accepted March 1, 2022. **Address correspondence to:** A. N. e-mail: aewa4592@chiba-u.jp

© 2022 The Association of University Radiologists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.03.002>

