

## II. 分 担 研 究 報 告



**胸部 CT 画像を用いた気道と肺の形態学的特徴(Dysanapsis、分岐構造のフラクタル性、分岐数)  
と呼吸機能障害の関連**

研究代表者 平井豊博  
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授

**研究要旨**

気道径と肺の大きさの不一致とされる dysanapsis は、さまざまな呼吸器疾患の発症リスクである可能性が示唆されており、幼少期から成人に至る肺の成長過程での障害の一形態とされる。また、健常とされる人においても呼吸機能検査結果に影響を及ぼす可能性が示唆され、さらには将来の呼吸器疾患発症予測や、幼少期の呼吸器能障害についても代替的な評価法となることが期待される。このように Dysanapsis の評価は、難治性呼吸器疾患患者における換気機能障害の理解にも役立つことが期待されている。

本研究では、無症状非喫煙者に肺がんスクリーニング目的で実施された胸部 CT 画像を用い Dysanapsis を定量的に評価した。そして同日測定された呼吸機能検査結果との関連性を検討した。

気管支樹の形態学的異常については、既報にある気道フラクタル(AFD)、総気道数(TAC)、気道管腔表面積と容積の比(SA/V)、長軸方向の気道内腔の先細り(Tapering index)を計測した。Dysanapsis は気道対肺比(ALR)として定量的に評価した。

呼吸器疾患既往のない無症状非喫煙者 431 人を検討した。ALR 低値は 1 秒量および 1 秒率低値と関連していた。他の気道指標との関連については、ALR と AFD および TAC との相関は  $r=0.41$ ,  $0.13$  であり、TAC と AFD との相関( $r=0.64$ )より弱かった。年齢、性別、身長、平均肺野濃度で調整された多変量モデルでは、ALR とは独立して AFD と TAC 低値は 1 秒量および 1 秒率低値と関連していた。

非喫煙健常者においても、Dysanapsis と気道分岐数低値、気管支樹形状の複雑さが、肺機能の低値と関連していることを明らかにした。

共同研究者：

前谷知毅、田辺直也、寺田悟、白石祐介、島寛、鍛冶静雄、坂本亮、小熊毅、佐藤晋、柘田出

**A. 研究背景と目的**

気道径と肺の大きさの不一致とされる dysanapsis は、さまざまな呼吸器疾患の発症リスクである可能性が示唆されており、幼少期から成人に至る肺の成長過程での障害の一形態とされる。また、健常とされる人においても呼吸機能検査結果に影響を及ぼす可能性が示唆され、さらには将来の呼吸器疾患発症予測や、幼少期の呼吸器能障害についても代替的な評価法と期待される。このように Dysanapsis の評価は、難治性呼吸器疾患患者における換気機能障害の理解にも役立つことが期待されている。

本研究では、無症状非喫煙者に肺がんスクリーニング目的で実施された胸部 CT 画像を用い Dysanapsis を定量的に評価し、呼吸機能検査結果との関連性を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

武田病院の健診で肺ドックを 2016 年から 2020 年に受診された 40 歳以上の非喫煙者を対象とした。スパイロメトリと吸気 CT は同日施行された。呼吸器疾患の既往歴・CT 上吸気不良・異常陰影を認める例を除外した。規定の条件(120KVp, スライス圧:1.0mm, FC53)により作成した画像を用い、気管、主気管支、中間

気管支間、区域・亜区域気管支の計 14 か所において気道内径を測定し、気道内径の幾何平均/肺体積の 3 乗根を Airway to lung ratio (ALR)として計算した。また AFD は 3 次元的に抽出された気管支樹を 2 値化し、ボックスカウント法を用いて計算し、総分枝数(TAC)は気管支樹の中心線を抽出しカウントした。他に気道樹の表面積を cauchy-crofton 法を用いて計算し、体積比(SA/V)、内腔の先細り (Tapering index) は Oguma T, et al. Thorax 2015 の既報を元に計算した。1 年以内に再測定のあった被験者を用いて intraclass correlation coefficient (ICC)を計算し、再現性を評価した。

### C. 研究結果

呼吸器疾患既往のない無症状非喫煙者 431 人を検討した。ICC は、ALR 0.91, TAC 0.79, AFD 0.72, SA/V 0.56, Tapering index 0.55 と再現性は全指標良好であった。

ALR 低値は 1 秒量および 1 秒率低値と関連していた。他の気道指標との関連については、ALR と AFD および TAC との相関は  $r=0.41$ ,  $0.13$  であり、TAC と AFD との相関( $r=0.64$ )より弱かった。年齢、性別、身長、平均肺野濃度で調整された多変量モデルでは、ALR とは独立して AFD と TAC の低値は 1 秒量および 1 秒率の低値と関連していた。

### D. 考察

Dysanapsis は無症状非喫煙健常者においても、Dysanapsis は呼吸機能に関与していた。さらに気道形態の複雑性・総気道数は、肺・気道のサイズミスマッチとは独立して健常者の呼吸機能に関与しており、気道・肺の形態的な関与は極めて複雑であることが再認識された。

肺の成長過程の障害が Dysanapsis を来すとされ、幼少期から成人期にかけて呼吸器能障害の根源的な関連する 1 指標として、Dysanapsis は重要な視点であることが示唆される。今後さまざまな呼吸器疾患患者における呼吸機能障害を解釈する際に重要な視点となることが示唆される。

### E. 結論

無症状非喫煙健常者においても、Dysanapsis と気道分枝数低値、気管支樹形状の複雑さが、肺機能の低値と関連していることを明らかにした。

### F. 研究発表

#### 1. 論文

Maetani T, Tanabe N, Terada S, Shiraishi Y, Shima H, Kaji S, Sakamoto R, Oguma T, Sato S, Masuda I, Hirai T. Physiological impacts of computed tomography airway dysanapsis, fractal dimension, and branch count in asymptomatic never smokers. J Appl Physiol. 2023;134(1):20-27.

doi:10.1152/jappphysiol.00385.2022

RESEARCH ARTICLE

## Physiological impacts of computed tomography airway dysanapsis, fractal dimension, and branch count in asymptomatic never smokers

Tomoki Maetani,<sup>1</sup> Naoya Tanabe,<sup>1</sup> Satoru Terada,<sup>1</sup> Yusuke Shiraishi,<sup>1</sup> Hiroshi Shima,<sup>1</sup> Shizuo Kaji,<sup>2</sup> Ryo Sakamoto,<sup>3</sup> Tsuyoshi Oguma,<sup>1</sup> Susumu Sato,<sup>1,4</sup> Izuru Masuda,<sup>5</sup> and Toyohiro Hirai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University, Fukuoka, Japan; <sup>3</sup>Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>4</sup>Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; and <sup>5</sup>Medical Examination Center, Takeda Hospital, Kyoto, Japan

### Abstract

Dysanapsis, a mismatch between airway tree caliber and lung size, contributes to a large variation in lung function on spirometry in healthy subjects. However, it remains unclear whether other morphological features of the airway tree could be associated with the variation in lung function independent of dysanapsis. This study used lung cancer screening chest computed tomography (CT) and spirometry data from asymptomatic never smokers. Dysanapsis and the complexity of airway tree geometry were quantified on CT by measuring airway to lung ratio (ALR) and airway fractal dimension (AFD). Moreover, total airway count (TAC), ratio of airway luminal surface area to volume (SA/V), longitudinal tapering and irregularity of the radius of the internal lumen from the central to peripheral airways (Tapering index and Irregularity index) were quantified. In 431 asymptomatic never smokers without a history of lung diseases, lower ALR was associated with lower forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) and FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FEV<sub>1</sub>/FVC). The associations of ALR with AFD and TAC ( $r = 0.41$  and  $0.13$ ) were weaker than the association between TAC and AFD ( $r = 0.64$ ). In multivariable models adjusted for age, sex, height, and mean lung density, lower AFD and TAC were associated with lower FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC independent of ALR, whereas SA/V and Tapering index were not. These results suggest that the smaller airway tree relative to a given lung size and the lower complexity of airway tree shape, including lower branch count, are independently associated with lower lung function in healthy subjects.

**NEW & NOTEWORTHY** This study showed that fractal dimension and total airway count of the airway tree on computed tomography are associated with lung function on spirometry independent of a smaller airway for a given lung size (dysanapsis) in asymptomatic never smokers without a history of lung diseases. In addition to dysanapsis, the morphometric complexity of the airway tree and the airway branch count may cause a substantial variation of lung function in these subjects.

*airway fractal dimension; airway morphology; dysanapsis; lung function; total airway count*

### INTRODUCTION

Assessment of the maximum expiratory flow-volume curve on spirometry is essential in the diagnosis and management of lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma (1, 2). Forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) and forced vital capacity (FVC) are obtained on spirometry and normalized according to the reference values based on age, sex, height, and ethnicity (3, 4). However, despite normalization, FEV<sub>1</sub> and FVC show substantial variation even in healthy subjects (5). This has raised the hypothesis that other factors, including genetic variations and abnormal lung growth, affect airway morphology and cause heterogeneity in lung function; however, this hypothesis remains to be elucidated.

Dysanapsis, defined as a mismatch between airway tree caliber and lung size, was first introduced by Green et al. (5)

to account for the heterogeneity of lung function on spirometry. A smaller airway caliber for a given lung size is associated with lower lung function (6, 7). Dysanapsis exhibited by computed tomography (CT) is associated with lower FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in patients with COPD and healthy subjects (8, 9) and increases the risk of future development of COPD in smokers (10). Moreover, dysanapsis based on central airways on CT reflects smaller-sized peripheral airways (11). However, it is unclear whether CT-assessed dysanapsis fully reflects the complex morphological patterns of the entire airway tree and the variation of lung function in healthy subjects.

Morphological features of the airway tree have been described from various perspectives using CT, such as fractal geometry, count of airway branch segments, ratio of airway luminal surface area to volume (SA/V), longitudinal tapering and irregularity of lumen size. Fractal geometry allows for

Correspondence: N. Tanabe (ntana@kuhp.kyoto-u.ac.jp).  
Submitted 5 July 2022 / Revised 17 October 2022 / Accepted 19 October 2022

20

8750-7587/23 Copyright © 2023 the American Physiological Society.



Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappphysiol at Kyoto Univ (130.054.110.022) on February 25, 2023.

