

第3回呼吸機能イメージング研究会

サマーセミナー

呼吸機能イメージング
知っておきたい基礎からその応用

プログラム・抄録集

会期

2017年
9月29日(金)・30日(土)

会場

ピアザ淡海
滋賀県立県民交流センター

主催

呼吸機能イメージング研究会

第3回

呼吸機能イメージング研究会 サマーセミナー

日程 **2017年9月29日(金)・30日(土)**

会場 **ピアザ淡海 滋賀県立県民交流センター**
〒520-0801 滋賀県大津市におの浜1-1-20 TEL 077-527-3315

代表
幹事 **村山 貞之** 琉球大学大学院医学研究科 放射線診断治療学講座 教授

事務局
幹事 **大野 良治** 神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座
放射線診断学分野 機能・画像診断学部門長／特命教授

当番
世話人 **中野 恭幸** 滋賀医科大学 内科学講座(呼吸器内科) 病院教授

主催 **呼吸機能イメージング研究会**

運営事務局および参加受付・ご宿泊に関するお問い合わせ先

株式会社JTB西日本 MICE事業部
〒541-0058 大阪市中央区南久宝寺町3-1-8 MPR本町ビル7階
TEL : 06-6252-5044(平日9:30 ~ 17:30)
FAX : 06-7657-8412
E-mail : 3jspfi-summer@west.jtb.jp
URL : http://plaza.umin.ac.jp/~jspfi/held_info.html

目 次

ごあいさつ	3
参加者へのご案内.....	4
会場アクセス.....	5
会場案内図	6
日 程 表	7
プログラム	8
抄録・テキスト	11

ごあいさつ

呼吸機能イメージング研究会の代表幹事を務めております、琉球大学放射線科の村山貞之です。

このサマーセミナーは、今年で3年目になります。過去2年間の良かったところ、良くなかったところなどを踏まえつつ、皆さまにとって実りあるセミナーを目指しております。今年も、滋賀医科大学呼吸器内科の中野恭幸病院教授に当番世話人をお願いしました。テーマを「呼吸機能イメージング 知っておきたい基礎からその応用」とし、内科系は強制オシレーション法（FOT）を含む肺機能検査・画像と肺機能検査を用いた研究、画像診断系はCT画像とMRI画像の基礎・機能をみるCT、PET-CT、MRI、医用工学系は画像解析の基礎・CADと盛りだくさんな内容を企画されておられます。

この研究会は、画像診断医、呼吸器内科医、核医学専門医、医用工学の先生方が一堂に集い、呼吸機能画像の新しい展開を模索し、数々の実績も残してきたところではありますが、サマーセミナーでは、主に放射線科や呼吸器内科の比較的若い医師や研究者、イメージング関連の工学系の若手の先生や大学院生などを対象として開催しています。呼吸機能イメージングについて興味を持っていただく研究者、臨床家の方々の裾野を広げたいという趣旨で始めました。

今年も、呼吸器系の臨床・研究のメッカとも言うべき関西での開催となります。遠路からいらっしゃる方々も大歓迎ですが、関西近隣の方々にはアクセスがよいですから、たくさんのご参加を期待しております。ご興味のある方々は、ぜひご参加をお願いいたします。

第3回 呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー

代表幹事 **村山 貞之**

琉球大学大学院医学研究科 放射線診断治療学講座 教授

参加者へのご案内

1. 受付

9月29日(金) 13:30から参加受付を開始し、参加証をお渡しいたします。参加費は会員10,000円、非会員15,000円です。情報交換会に出席される場合は、会員・非会員ともに別途情報交換会参加費5,000円をお支払ください。事前に決済を完了されている場合は、当日お支払いの必要はありません。

参加受付

日 程	場 所
29日(金) 13:30～19:00	3F/ 大会議室前
30日(土) 8:30～12:00	

2. 参加証

会期中は必ずご着用ください。

3. 情報交換会

29日(金) 19:20よりホテルピアザびわ湖 6F「クリスタルルーム」にて、情報交換会を開催いたします。ピアザ淡海とホテルピアザびわ湖は同じ建物です。
情報交換会の参加費は5,000円です。

4. 遺失物について

貴重品・荷物は必ず携帯してください。万一盗難・事故が発生した場合、主催者は一切その責を負いません。

5. 服装について

カジュアルな服装でお越しください。

会場アクセス



●近隣からの所要時間

- JR大津駅から京阪・近江バス
なぎさ公園線 約8分「ピアザ淡海」下車
- JR大津駅からタクシー約5分
- JR膳所駅から徒歩約12分
- 京阪電車石場駅から徒歩約5分
- 名神大津インターから約7分
- 地下駐車場77台(有料)

京都から約20分。アクセス至便です。



電車ご利用の場合

- 大阪から…… JR大津駅まで、JR東海道本線利用で約38分
- 東京から…… 京都駅まではJR東海道新幹線
JR京都駅～膳所駅まで、JR東海道線利用で約12分

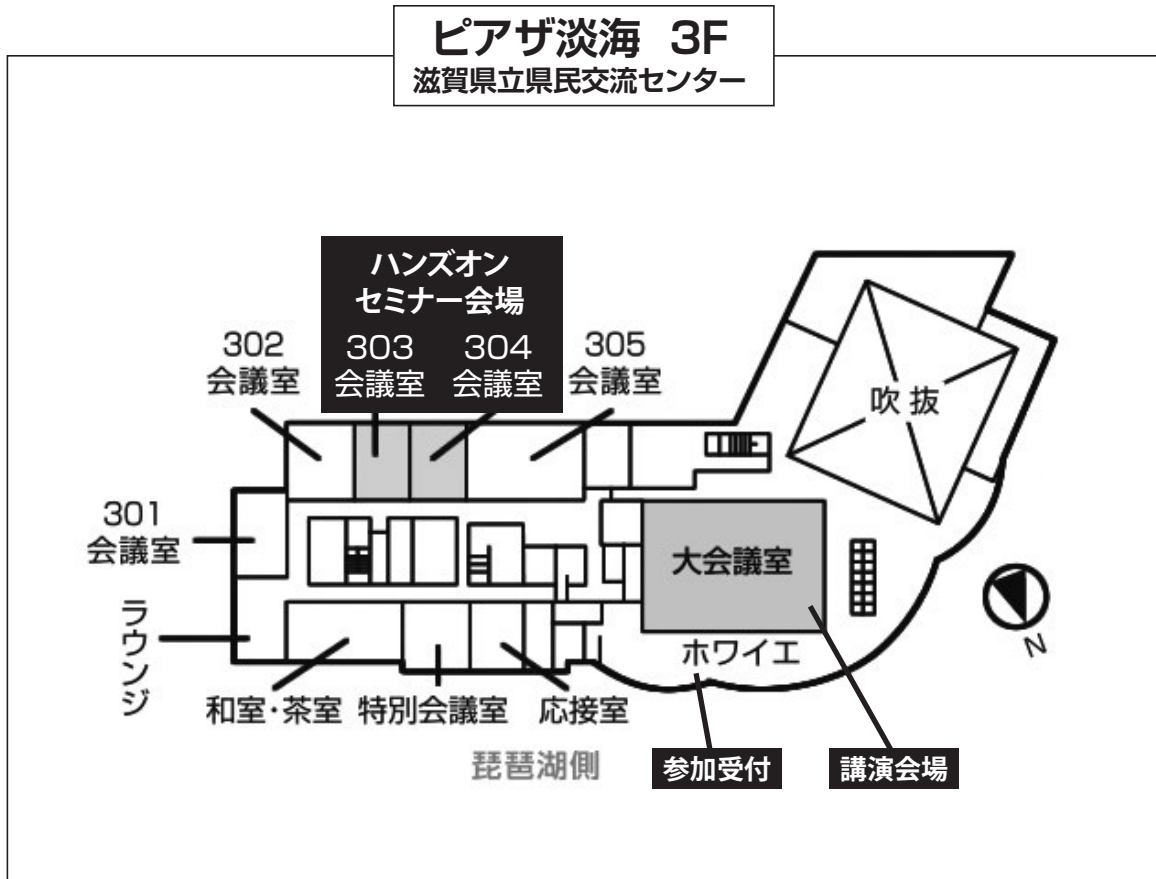
お車をご利用の場合

- 大津I.C.から…… ピアザ淡海まで約7分

空路ご利用の場合

- 大阪国際空港(伊丹空港)からJR京都駅まで…… 空港バス利用で約55分
- 関西国際空港から…… JR京都駅まで、JR関空特急「はるか」利用で約1時間13分

会場案内図



情報交換会 ホテルピアザびわ湖 6階「クリスタルルーム」 1階からホテルエレベーターでお越しください。

日 程 表

講演会場：3階/大会議室

	第一日目 9月29日(金)	第二日目 9月30日(土)
9:00		8:30～ 受付
10:00		9:00～10:30 教育講演2「放射線」 座長:村田喜代史 (1) 機能をCTで見る 演者:永谷 幸裕 (2) 機能をPETで見る 演者:東 達也 (3) 機能をMRIでみる —エビデンスに基づく胸部MRIの実践にむけて— 演者:大野 良治
11:00		10:45～11:45 ランチョンセミナー 「統合された診療データの次なる活用を考える CITA Clinical Finder(シータ・クリニカルファインダー) のご紹介」 座長:村山 貞之 演者:平川 毅 共催:富士フィルムメディカル株式会社
12:00		12:00～13:30 教育講演3「工学」 座長:仁木 登 (1) 画像解析の基礎 演者:羽石 秀昭 (2) CAD 演者:木戸 尚治 (3) 画像解析でどこまで見えるのか? 演者:河田 佳樹
13:00		13:30～ 受付
14:00	14:25～14:30 開会式	13:30～13:35 閉会式
15:00	14:30～15:00 基調講演 「呼吸機能イメージングについて」 演者:中野 恭幸	
16:00	15:00～15:50 アフタヌーンセミナー 「State of the Art Lung MR Imaging」 座長:竹中 大祐 演者:大野 良治 共催:東芝メディカルシステムズ株式会社	
17:00	16:00～17:15 ハンズオンセミナー 会場:3階/大会議室、303会議室、304会議室 共催:アミン株式会社/ザイオンソフト株式会社 GEヘルスケア・ジャパン株式会社 株式会社フィリップス エレクトロニクス ジャパン	
18:00	17:30～19:00 教育講演1「呼吸器」 座長:中野 恭幸 (1) 肺機能検査について 演者:長尾 大志 (2) 新しい肺機能検査 強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT) 演者:白井 敏博 (3) 画像と肺機能検査を用いた研究 演者:室 繁郎	
19:00	19:20～21:00 情報交換会 会場:ホテルピアザびわ湖 6階/クリスタルルーム	
20:00		
21:00		

プログラム

■第一日目…9月29日(金)

14：25～14：30

開会式

代表幹事：村山 貞之
(琉球大学大学院医学研究科 放射線診断治療学講座 教授)

14：30～15：00

基調講演

呼吸機能イメージングについて

中野 恭幸 (滋賀医科大学 内科学講座 (呼吸器内科) 病院教授)

15：00～15：50

アフタヌーンセミナー

座長：竹中 大祐
(兵庫県立がんセンター 放射線診断科 部長)

State of the Art Lung MR Imaging

大野 良治 (神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線診断学分野 機能・画像
診断学部門長/特命教授、同 先端生体医用画像研究センター センター長)

共催：東芝メディカルシステムズ株式会社

16：00～17：15

ハンズオンセミナー (会場：3階/大会議室、303会議室、304会議室)

※3グループに分かれ、25分ずつのハンズオンセミナーを巡回して受講していただきます。

共催：アミン株式会社/ザイオソフト株式会社
GEヘルスケア・ジャパン株式会社
株式会社フィリップス エレクトロニクス ジャパン

17：30～19：00

教育講演1「呼吸器」

座長：中野 恭幸
(滋賀医科大学 内科学講座 (呼吸器内科) 病院教授)

(1) 肺機能検査について

演者：長尾 大志 (滋賀医科大学 内科学講座 (呼吸器内科) 講師)

(2) 新しい肺機能検査 強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

演者：白井 敏博 (静岡県立総合病院 呼吸器内科 部長)

(3) 画像と肺機能検査を用いた研究

演者：室 繁郎 (京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授)

19：20～21：00

情報交換会 (会場：ホテルピアザびわ湖 6階/クリスタルルーム)

■第二日目…9月30日(土)

9:00～10:30

教育講演2「放射線」

座長：村田 喜代史
(滋賀医科大学 放射線医学講座 教授)

(1) 機能をCTで見る

演者：永谷 幸裕 (滋賀医科大学 放射線医学講座 助教)

(2) 機能をPETで見る

演者：東 達也 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 臨床研究クラス
スタ 分子イメージング診断治療研究部 部長)

(3) 機能をMRIでみる —エビデンスに基づく胸部MRIの実践にむけて—

演者：大野 良治 (神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線診断学分野
機能・画像診断学部門長／特命教授、同 先端生体医用画像研究
センター センター長)

10:45～11:45

ランチョンセミナー

座長：村山 貞之
(琉球大学大学院医学研究科 放射線診断治療学講座 教授)

統合された診療データの次なる活用を考える

CITA Clinical Finder (シータ・クリニカルファインダー) のご紹介

平川 毅 (富士フィルムメディカルITソリューションズ株式会社 執行役員 第一事業本部長)

共催：富士フィルムメディカル株式会社

12:00～13:30

教育講演3「工学」

座長：仁木 登
(徳島大学 名誉教授・特命教授)

(1) 画像解析の基礎

演者：羽石 秀昭 (千葉大学フロンティア医工学センター 教授)

(2) CAD

演者：木戸 尚治 (山口大学大学院創成科学研究科 工学系学域 知能情報工学分野 教授)

(3) 画像解析でどこまで見えるのか？

演者：河田 佳樹 (徳島大学大学院 社会産業理工学研究部 教授)

13:30～13:35

閉会式

代表幹事：村山 貞之
(琉球大学大学院医学研究科 放射線診断治療学講座 教授)

抄録・テキスト

呼吸機能イメージングについて

中野 恭幸

滋賀医科大学 呼吸器内科

2009年（平成21年）に呼吸機能イメージング研究会は正式に発足し、第一回の学術集会を開催いたしました。そして、来年（2018年）には記念すべき第10回の学術集会が予定されています。この10年間で、「呼吸機能イメージング」という言葉も少しは認知されるようになってきたのではないかと考えております。

そもそも、呼吸機能イメージングという言葉は、英語のPulmonary Functional Imagingから来ています。これは、通常、Functional Imagingという言葉にPulmonaryがついたものと解釈されています。すなわち、画像を用いて臓器の形態を見るだけでなく、画像を用いて臓器が持つ機能を評価しようとするものです。このFunctional Imagingは呼吸器の分野以外でも行われていますので、呼吸器領域をあらわすためにPulmonaryがついてPulmonary Functional Imagingになったのではないかと考えています。これを日本語になおしたものが呼吸機能イメージングです。日本語で呼吸機能イメージングというと、画像を使って呼吸機能検査を行うものだと解釈されがちです。しかし、呼吸機能イメージングにはもっと広い意味があるのです。いわゆる古典的な呼吸機能検査以外に「機能」を評価する方法は数多くあります。また、あまり「機能」にこだわりすぎる必要はないのかもしれませんが。コンピュータを中心とする工学・技術の進歩は、これまで私たちが考えてこなかった方向に呼吸機能イメージングを導いていってくれるのではないかと期待しています。

この呼吸機能イメージング研究会は、呼吸器系の研究者、放射線系の研究者、そして工学系の研究者が一堂に会し、討論を積み重ねることで発展してきました。しかし、その反面、呼吸機能イメージングに馴染みのない方々にとっては、取付きが悪いものになってしまいました。そこで、基本から呼吸機能イメージングを学ぶ場としてサマーセミナーが企画され、今回で3回目を迎えることとなります。今回のサマーセミナーを通してひとりでも多くの参加者に呼吸機能イメージングのおもしろさをお伝えできればと考えています。

「呼吸器」(1)

肺機能検査について

長尾 大志
滋賀医科大学 呼吸器内科

肺機能検査は肺の「機能」を定量的に測定するための簡便かつ安価な検査である。肺の機能は単純化すれば空気を出し入れし、酸素を体内に取り込むということが主体であり、その機能障害を評価する代表的な項目として、肺活量 (Vital Capacity : VC)、1秒量 (Forced Expiratory Volume in 1.0 second : FEV_{1.0})、拡散能 (Diffusing Capacity of Lung for Carbon monoxide : DLco) がある。

VCやFEV_{1.0}の測定はスパイロメトリーで可能である。スパイロメトリーとはスパイロメータを用い、口で加えたチューブを通過する空気の量と時間を記録するもので、この記録曲線をスパイログラムという。

VCは肺内に出し入れ出来る最大の空気量である。最大吸気位まで吸息した後に最大呼気位まで呼息し、その差を測定する。実測値が性・年齢・身長から求めた標準値の何%であるかを%VCとして表し、80%未満を拘束性障害と呼ぶ。

最大吸気位まで吸息した後に、最大の努力をもって最大呼気位まで呼息 (強制呼気) すると、疾患によっては呼気抵抗がかかるために、肺活量 (努力肺活量)、および、呼気開始から最初の1秒間に呼出される空気の量 (FEV_{1.0}) が減る。特にFEV_{1.0}は呼気の抵抗を見る指標として使われる。

FEV_{1.0}がどの程度異常なのかを見る指標として、1秒率と%FEV_{1.0}がある。努力肺活量に対するFEV_{1.0}の割合、つまり、強制呼気時に、最初の1秒間に全体の何%吐けたかを表すのが1秒率であり、この値が70%未満の場合、閉塞性障害という。

%FEV_{1.0}は%VCと同じ考え方で、性・年齢・身長から求めた標準FEV_{1.0}に対する測定値の割合であり、COPDの重症度を見るのに用いる。例えば、%FEV_{1.0}が50%未満の場合、COPDとしては重症扱いになる。

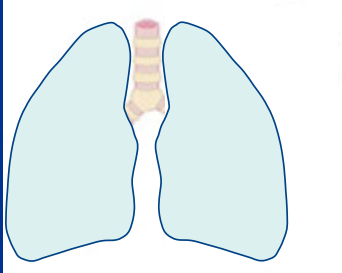
拡散能は肺胞に入った酸素が拡散して動脈血内に入っていく効率を表す指標である。酸素の拡散能は測定が難しいため、代わりに一酸化炭素 (CO) の拡散能を計測してDLcoとし、代用している。元々は肺実質の病変と、気道のみ病変を鑑別するのに使われている。

肺機能検査について

呼吸器内科 長尾大志

滋賀医科大学
SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

正常の肺



呼気、吸気で肺はふくらみ、しぼむ。

1分間に12~15回

通常はあまり抵抗なく行われる

スパイロメトリー

- X軸に時間・Y軸に肺気量の変化を記録する
- ゆっくり吸ってゆっくり吐く←気道（空気の通り道）の抵抗をなるべく少なくするため
- 勢いよく吐くと、気道抵抗がある場合実際より低い値になる

スパイロメトリー

- TLC（Total Lung Capacity：全肺気量）-- 肺のなかに存在しうるすべての空気量--は測定できない（RVが測れないから）
- VC（Vital Capacity：肺活量）：いわゆる肺活量 = 最大吸気位と最大呼気位の間
- %VC：性・年齢・身長から求めた標準VCに対する測定値の割合（ %未満は 性障害）

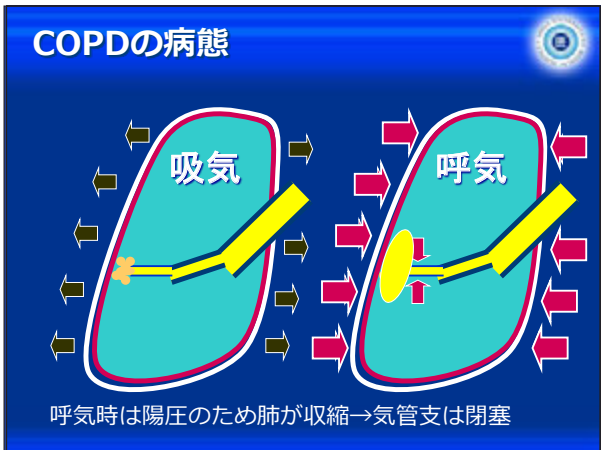
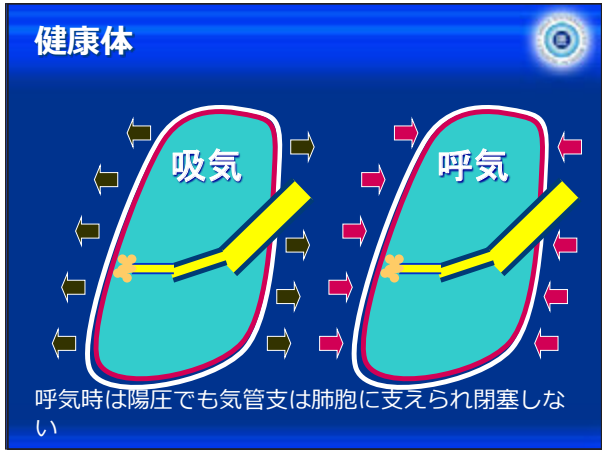
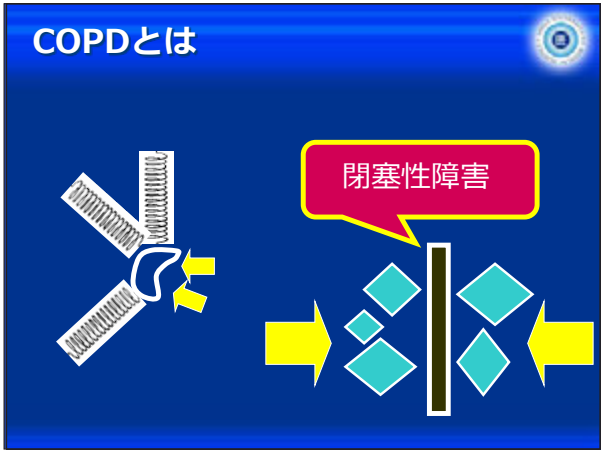
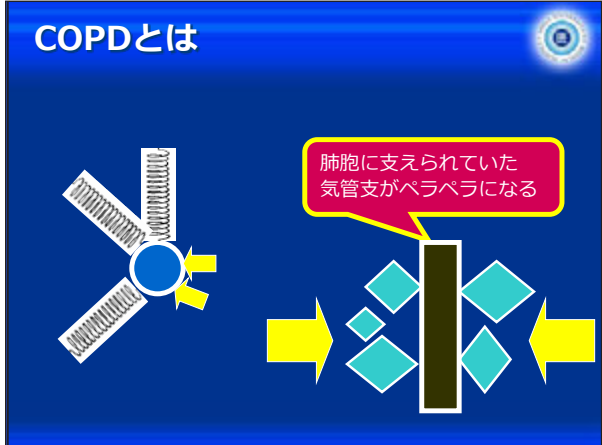
スパイロメトリー

- RV（Residual Volume：残気量）--最大呼気位における肺内に存在する空気量--はスパイロでは測定できない
- FRC（Functional Residual Capacity：機能的残気量）：安静呼気位における肺内に存在する空気量

COPDとは



肺胞に支えられた（末梢の）気管支



- ### COPD患者の肺
- 息を吐ききれない
 - 息を吐ききったあとも空気が残る
 - 少しずつ吐ききれない空気がたまってくる → 肺がのびる

健常者、COPDの肺気量分画

VCが小さくなる

RVがどんどん大きくなる

TLC: 全肺気量
FRC: 機能的残気量
RV: 残気量
VC: 肺活量
IC: 最大吸気量

COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版: 日本呼吸器学会
COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版より

均等に圧力がかかると円形になる

- どんどん肺が膨れる
- 胸郭が拡大する

↓

- 胸郭は上から見たときに円に近づく

ビア樽状胸郭

- どんどん肺が膨れる
- 胸郭が拡大する

↓

- 胸郭は上から見たときに円に近づく = 樽状胸郭

COPD症例の胸部X線写真

滴状心

横隔膜の低位・平坦化

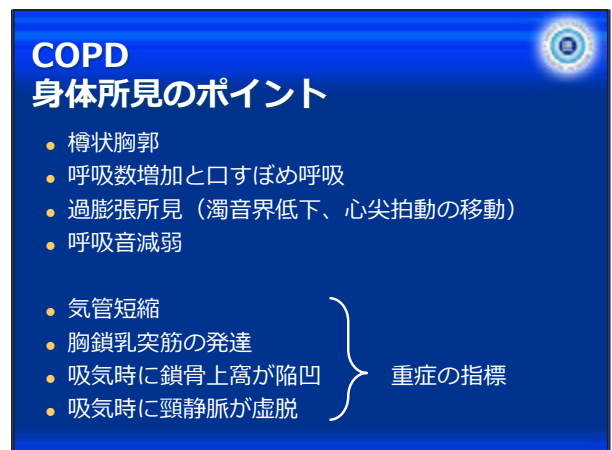
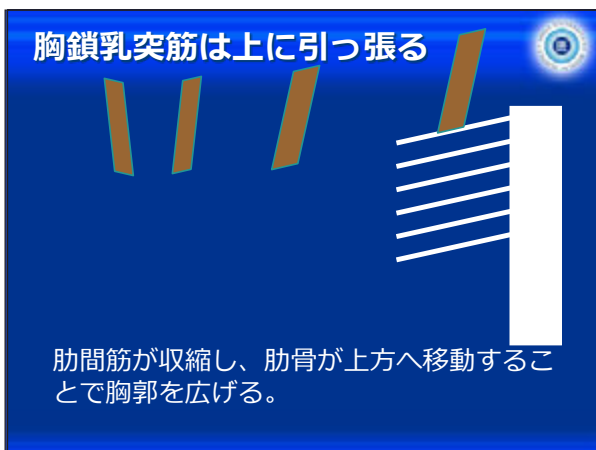
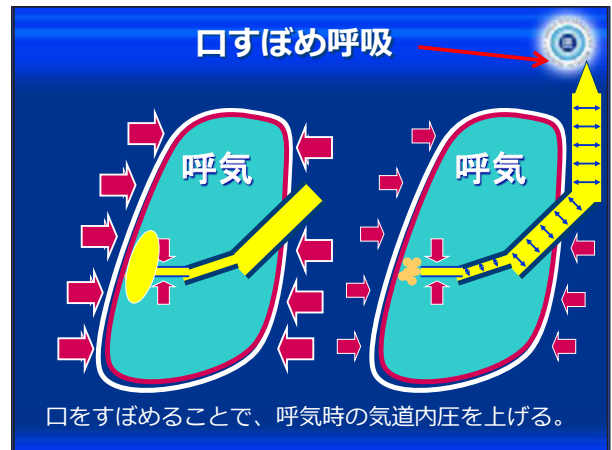
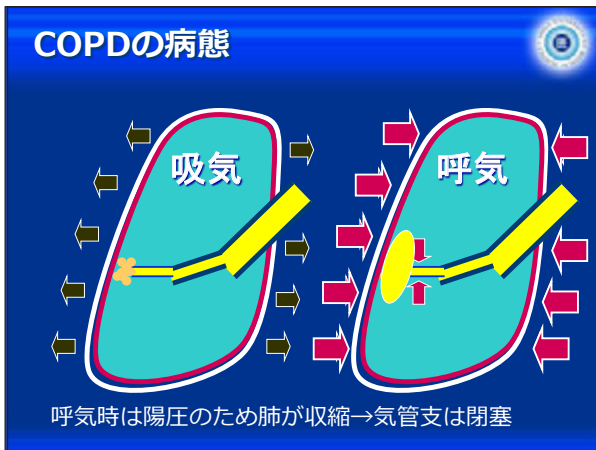
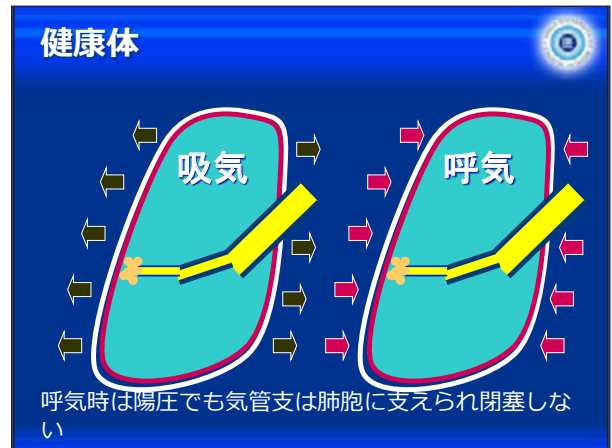
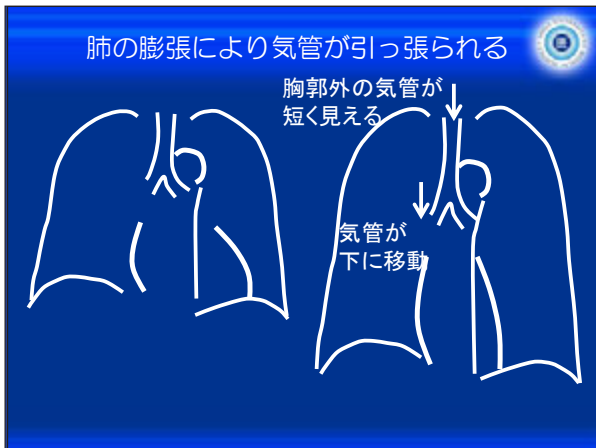
全体的に黒っぽい

胸郭前後径の増加

横隔膜の低下により心臓が立つ

心尖拍動の移動

濁音界低下



フローボリューム曲線

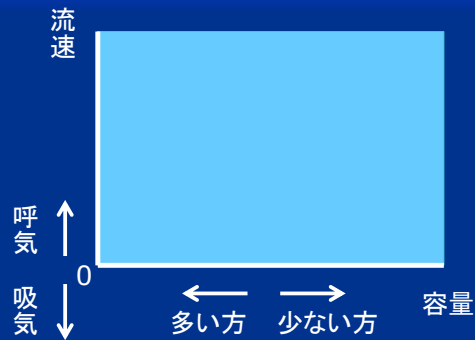
- 最大吸気位から最初の1秒間に出来るだけ空気を出呼する (= 1秒量: FEV_{1.0})
- その人の1秒量が健康な人(理想値)に比べてどうか (= %1秒量: %FEV_{1.0})
- 最大吸気位から一気に努力して呼出した時の肺活量 (= 努力肺活量: FVC)
- 努力肺活量に対する1秒量の割合 (= 1秒率: FEV_{1.0}%) %未満は 性障害

2つの指標

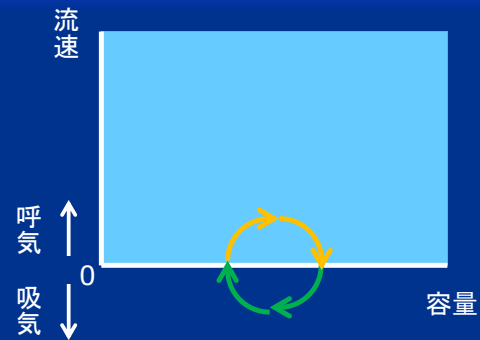
$$\%1\text{秒量} = \frac{1\text{秒量 (L)}}{\text{正常予測1秒量 (L)}} \times 100$$

$$1\text{秒率} = \frac{1\text{秒量 (L)}}{\text{努力肺活量 (L)}} \times 100$$

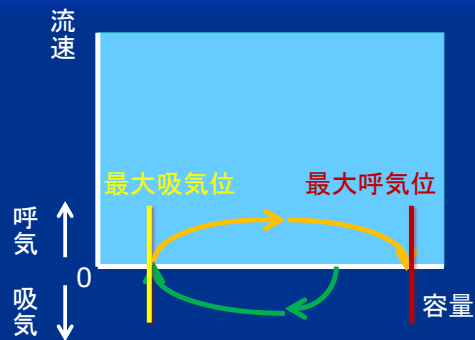
フローボリューム曲線



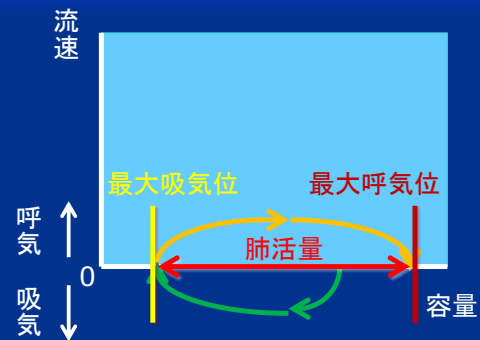
安静換気の吸気-呼気

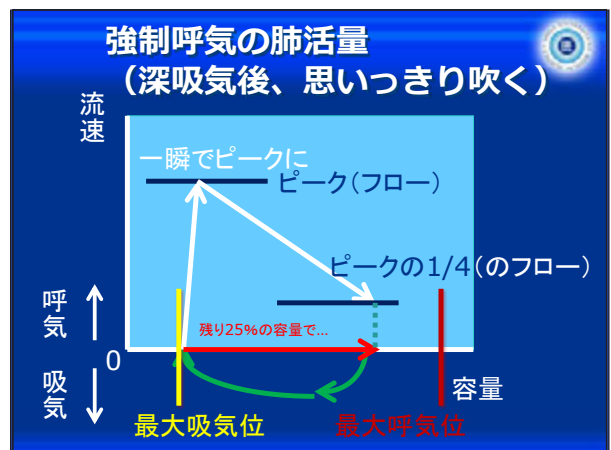
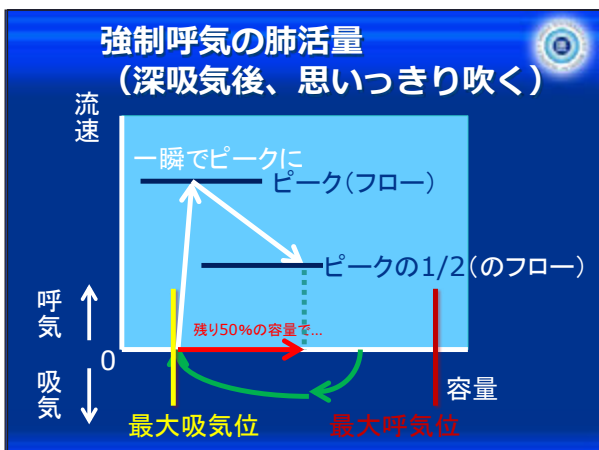
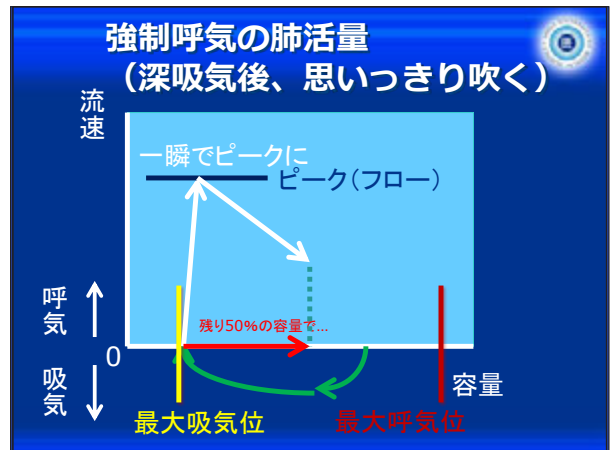
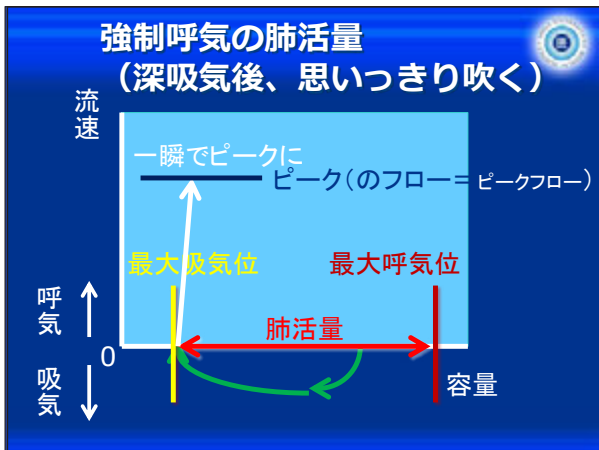
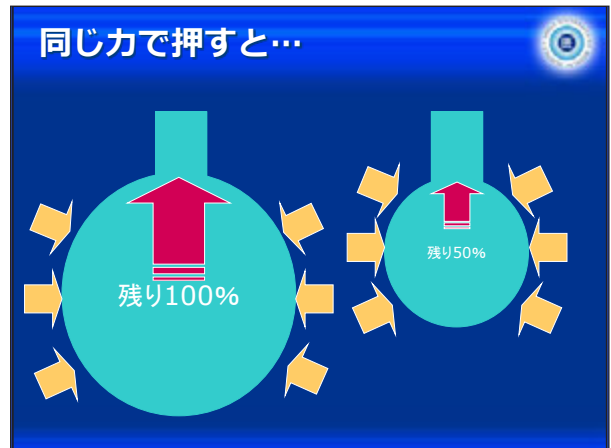
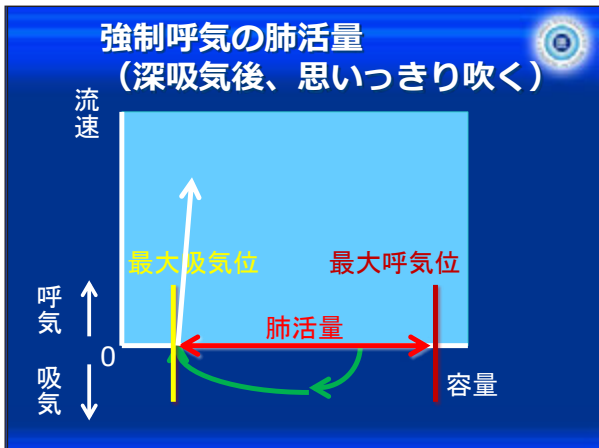


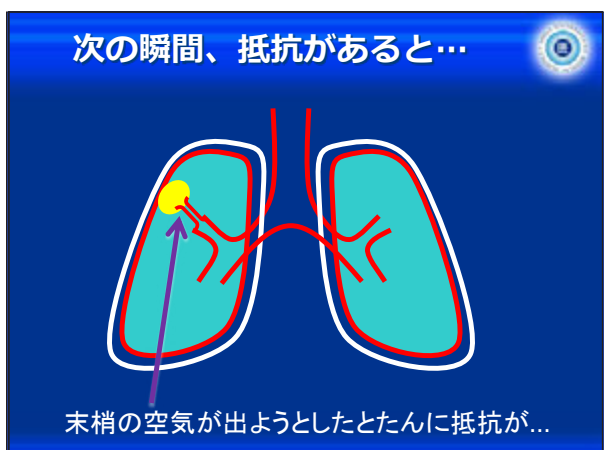
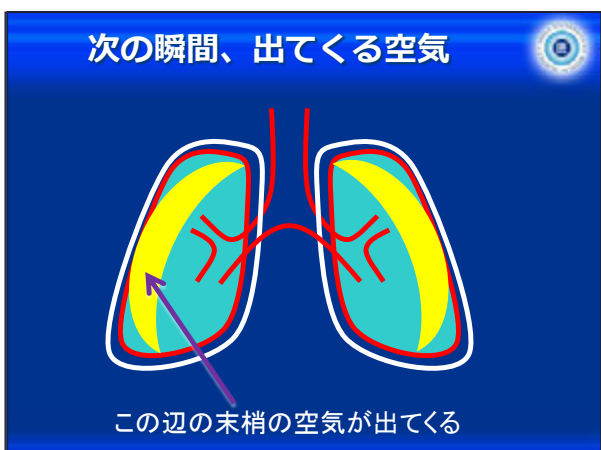
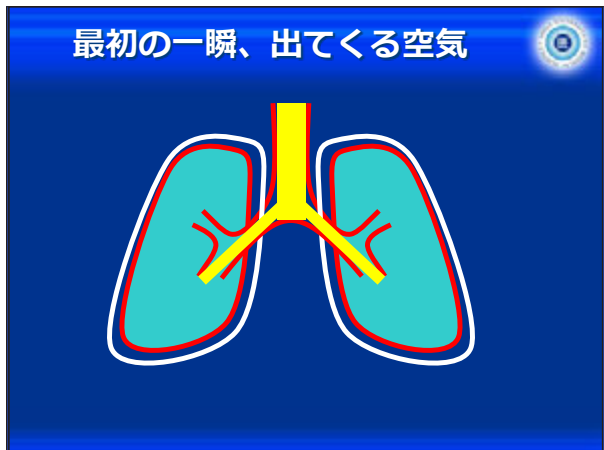
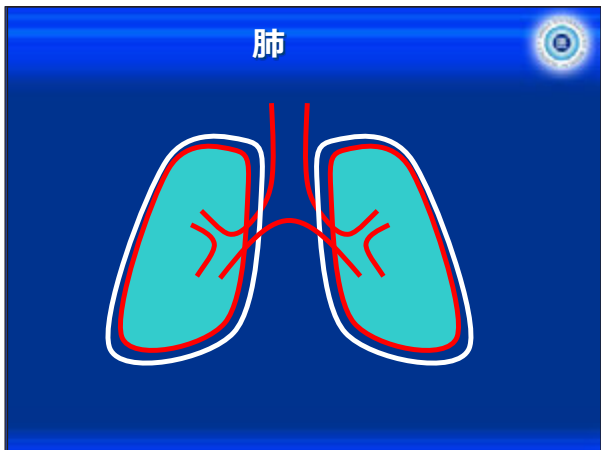
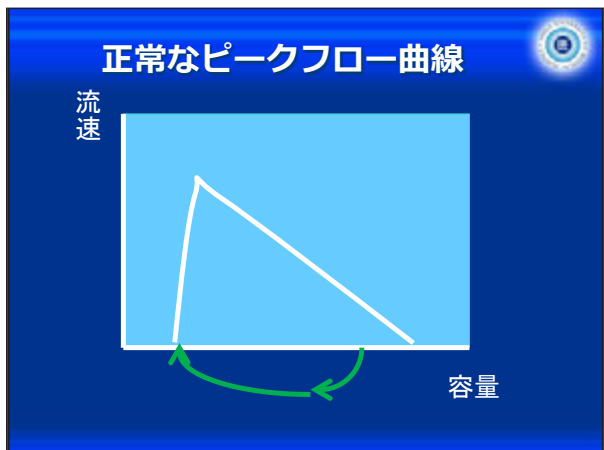
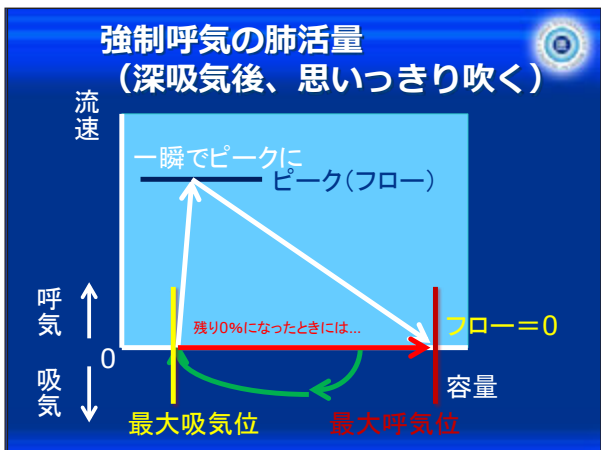
安静換気の肺活量 (大きく吐いて~)

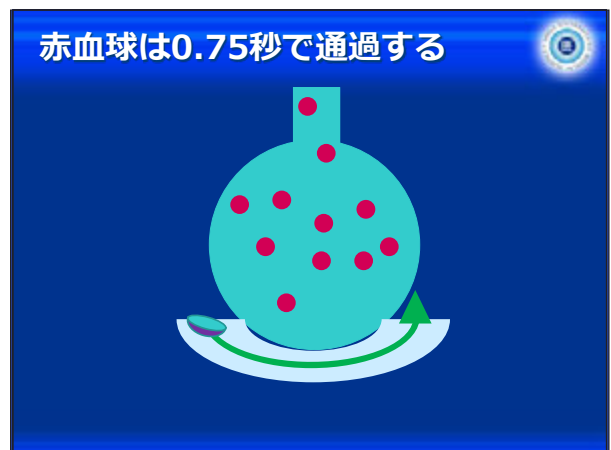
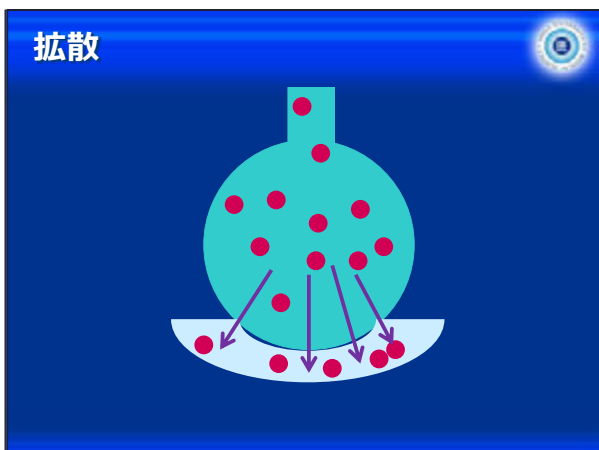
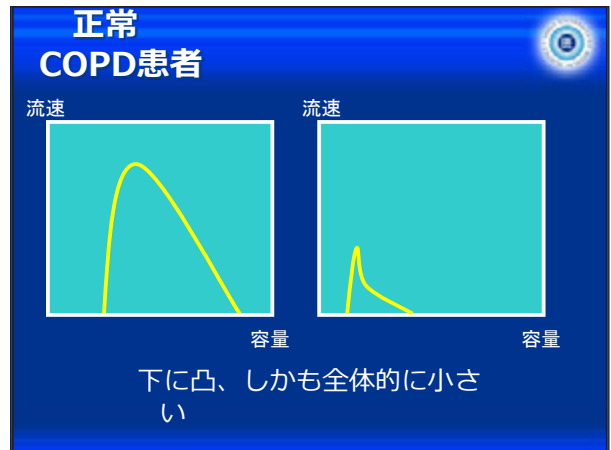
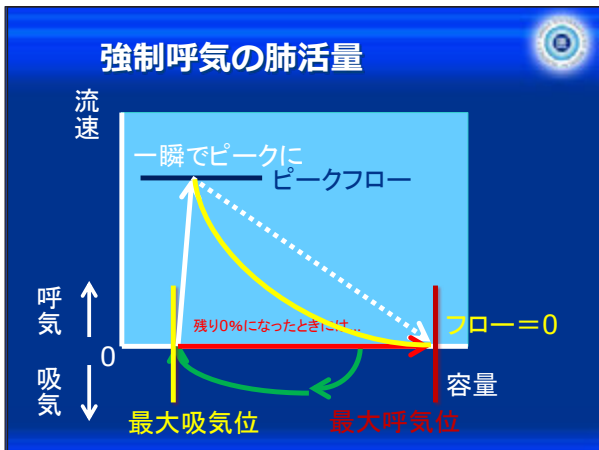
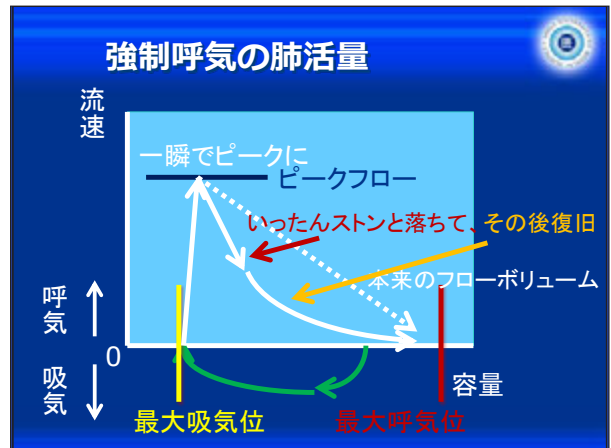
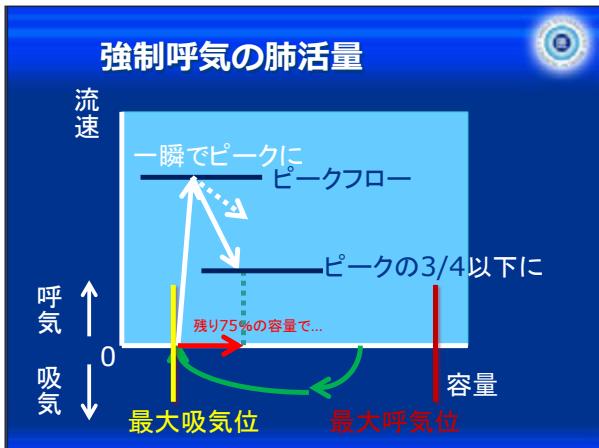


安静換気の肺活量 (深呼吸)

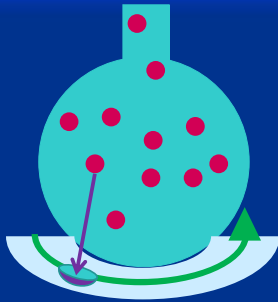




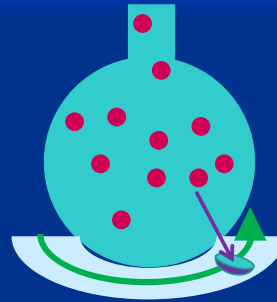




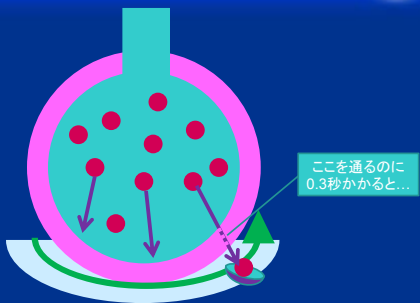
0.25秒で酸素を受け取り飽和する



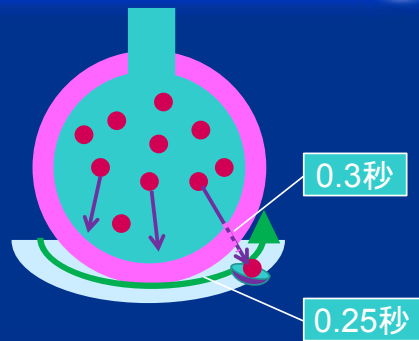
労作時には0.25秒で通過する



酸素が肺胞壁をなかなか通れない



拡散障害



拡散障害

- 肺胞に入った O_2 が血液に移動する (= 拡散) のが障害されること。
- 換気して O_2 が肺胞に入っているのに、低酸素血症になっている。
- 換気も血流も正常なのです。

肺拡散能 D_LCO

- 拡散能力のことをdiffusing capacity (D) という。肺の拡散能力は、diffusing capacity of the lungで、 D_L と表記する。Lが大文字の下付き (of the lungを表す) になる。
- 本来は O_2 の拡散能力を測定したいが、通常は一酸化炭素 (CO) の拡散能力を測定し、 O_2 拡散能力の代わりとし、 D_LCO と表記する。

拡散能を測定するには

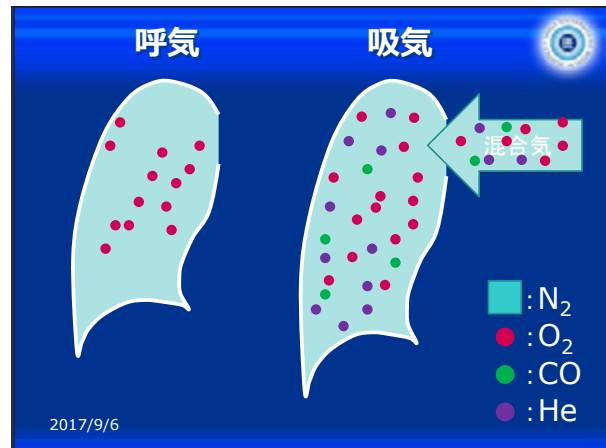
- O_2 : 血液 (溶媒) にも溶ける
Hbとの結合はそれほど強固ではない
毛細血管を流れてくる静脈血の酸素濃度が高いと溶解しにくくなる
血管内の血液が増えると、その分酸素は多く溶解込む
- CO : 強力にHbと結合して、血液には溶けない

肺拡散能 D_LCO

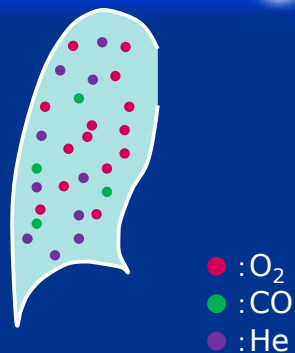
- 具体的には、COを含む空気を吸ってもらって、呼気にどれだけCOが残っているかを見ることで、肺胞から血中に拡散したCO量を計算する。
- この D_LCO が低下する病態を拡散障害と言い、肺胞の壁が分厚くなる間質性肺炎、肺水腫で起こるが、肺胞自体の数が減るCOPDでも測定上 D_LCO は低下する。

拡散能測定法・1回換気法

- 元々体内にない、CO、Heを含む混合ガスを吸う。そして、10秒間息を止める。
- $O_2 = 21\%$ 拡散する
- $CO = 0.3\%$ 拡散し、Hbにくっつく
- $He = 5\%$ 拡散しない



息止めで希釈、その後拡散

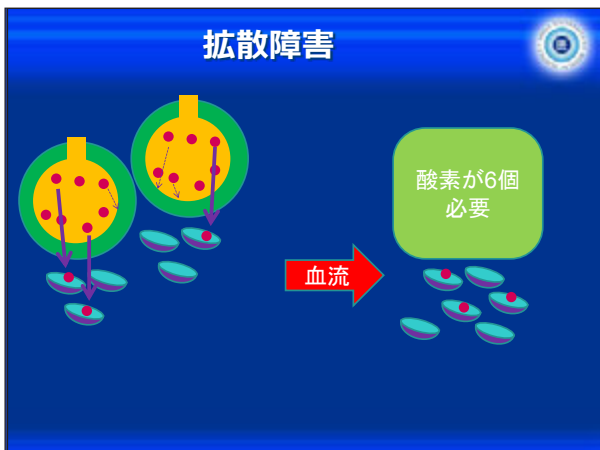


希釈と拡散

- Heは希釈される。
- COは希釈+拡散される。

吸気-呼気中のHe、CO濃度の差を測定

- COの差(希釈+拡散)-Heの差(希釈)
= 拡散による濃度低下



拡散障害になる疾患

肺胞が分厚くなる疾患

- 間質性肺炎
- 肺水腫

肺胞が減る疾患

- COPD

2017/9/6

「呼吸器」(2)

新しい肺機能検査 強制オシレーション法 Forced oscillation technique(FOT)

白井 敏博

静岡県立総合病院 呼吸器内科

FOTは、安静換気時に空気の圧力振動（オシレーション）を口元から加え、肺から戻ってくる気流と圧から“呼吸インピーダンスZrs（一種の抵抗）”を測定する呼吸機能検査である。スパイロメトリーが安静換気に引き続いて測定される肺活量や1秒量を評価するのに対して、FOTは安静換気そのものを評価する点が異なる。歴史は古く1950年代から研究されており、古典的には単周波数のオシレーションが用いられてきたが、現在の市販機器（モストグラフとIOS）は広域周波を用いている。Zrsは粘性抵抗に相当する呼吸抵抗Rrsと弾性または慣性に相当する呼吸リアクタンスXrsに分けられ、 $(Zrs)^2=(Rrs)^2+(Xrs)^2$ の関係にある。呼吸抵抗は気道抵抗や肺組織抵抗、胸郭抵抗も含んでいるが、実用的には“気道径”を反映すると理解される。呼吸リアクタンスは“肺の硬さ”を反映すると言われるが、“空気の入りにくさ”（肺実質または気道に異常がある）と理解するのがよい。

モストグラフは測定値がカラー3D画像で表される点が最大の利点である。ひとことでは、呼吸抵抗は健常者が緑、喘息で黄から橙、COPDでは呼吸リアクタンスが大きく深いマイナスの値をとることが知られている。また、吸気・呼気相の平均値だけでなく、吸気相、呼気相、その差の値がデフォルトとして表示されるのも特徴である。

5Hzにおける呼吸抵抗（R5）は、喘息およびCOPDにおいて1秒量と中等度に相関し、気道径を反映する代表的な指標である。可逆性試験のR5の変化率は1秒量よりも一般に大きく、未治療の喘息患者におけるICS/LABA配合薬による1秒量の改善（10%以上）の予測因子である。5Hzのリアクタンス（X5）の吸気と呼気の差は、COPDにおける呼気の気流制限、つまり、動的肺過膨張と運動制限を反映する。

FOTは強制呼出が必要でない点で患者への侵襲が少なく、スパイロメトリーがうまくできない小児や老人に有用であるが、スパイロメトリーの代用ではなく、相補的に用いるべきである。

強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

静岡県立総合病院 呼吸器内科
白井敏博

強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

- 強制オシレーション法の原理と指標
- MostGraphのカラー3D画像解析
- 測定意義とIOSとの比較
- 測定データの解釈
 - ・気管支喘息
 - ・COPD

Impulse Oscillation System (IOS)



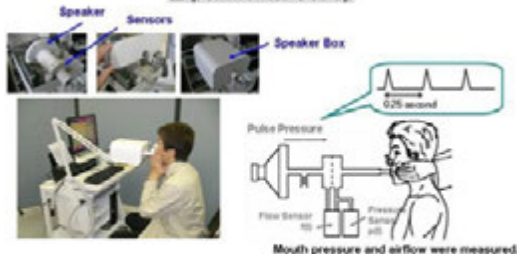
<http://www.medicalexpo.com/prod/cafefusion/pulmonary-function-testing-systems-forced-oscillation-testing-technique-pft-75330-502092.html>

MostGraph-01



<http://www.chest-mi.co.jp/product/mostgraph-01/>

Experimental Set-up



Analysis of Zrs using Fourier transform

$$Zrs(\omega) = \frac{P(\omega)}{V(\omega)} = \frac{Rrs(\omega) + jXrs(\omega)}{1} = Rrs(\omega) + jXrs(\omega)$$

Resistance Reactance

Kurosawa H, et al. www.ers-education.org/media/2009/eposters/1118.html.

強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

- 安静換気時に空気の圧力振動(オシレーション)を口元から加え、肺から戻ってくる気流(V)と圧(P)から“インピーダンスZrs(一種の抵抗)”を測定する方法。
- 歴史は古く1950年代にさかのぼる。
- 古典的には単周波数のオシレーションが用いられてきたが、現在の市販機器は広域周波(ブロードバンド)を用いる。

呼吸インピーダンス (Zrs)

- オシレーション法で評価できる“抵抗”

$$Zrs = P(\max) / \dot{V}(\max)$$

$$(Zrs)^2 = (Rrs)^2 + (Xrs)^2$$



- 呼吸抵抗(Rrs): 粘性抵抗に相当。
- 呼吸リアクタンス(Xrs): 弾性または慣性に相当。

呼吸抵抗 (Rrs)と呼吸リアクタンス(Xrs)

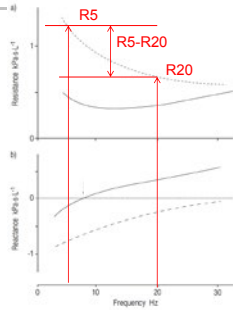
- 呼吸抵抗は気道抵抗(Raw)や肺組織抵抗(Rti), 胸郭抵抗(Rcw)も含んでいるが, 実用的には“気道径”を反映すると理解される。
- 呼吸リアクタンスは“肺の硬さ”を反映するといわれるが, “空気の入りにくさ”(肺実質または気道に異常がある)と理解するのがよさそう。

黒澤一. 医学のあゆみ2013;244:951-956. 最新医学2013;68:1104-1111. 他

呼吸インピーダンスの指標

- 呼吸抵抗 (Rrs) ... 粘性抵抗
R5: 5 Hzの呼吸抵抗
R20: 20 Hzの呼吸抵抗
R5-R20: 周波数依存性の指標

- 呼吸リアクタンス (Xrs) ... 弾性と慣性
X5: 5 Hzのリアクタンス
Resonant frequency (Fres): 共振周波数 (→)
Low frequency area (ALX): 低周波数面積, X5からFresまでの積分値
--- obstructive, — healthy

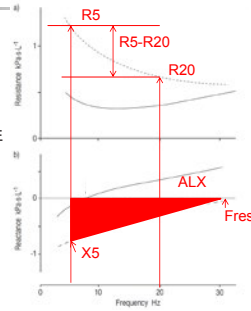


Oostveen E, et al. Eur Respir J 2003;22:1026-41.

呼吸インピーダンスの指標

- 呼吸抵抗 (Rrs) ... 粘性抵抗
R5: 5 Hzの呼吸抵抗
R20: 20 Hzの呼吸抵抗
R5-R20: 周波数依存性の指標

- 呼吸リアクタンス (Xrs) ... 弾性と慣性
X5: 5 Hzのリアクタンス
Resonant frequency (Fres): 共振周波数 (→)
Low frequency area (ALX): 低周波数面積, X5からFresまでの積分値
--- obstructive, — healthy



Oostveen E, et al. Eur Respir J 2003;22:1026-41.

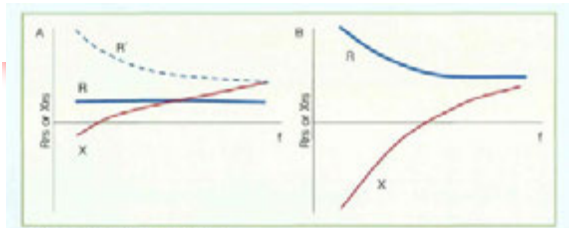


図1. FOTIによる周波数特性の例

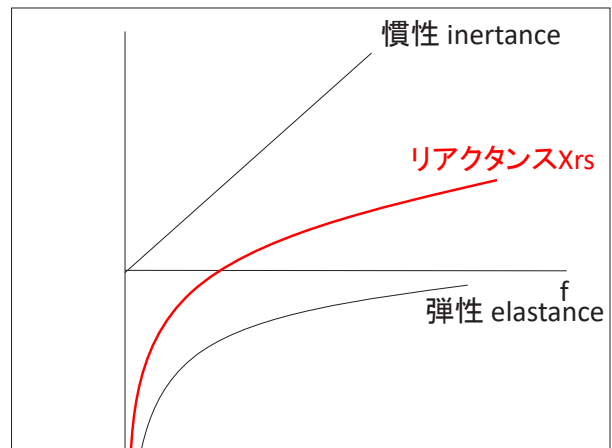
健常例(A)では, Riに周波数依存はなく, Xiは低周波数で陰性, 高周波数で陽性の曲線右肩上がりの曲線となる。X = 0となる周波数は共振周波数 (Fres) である。なお, 小児ではRrsにも周波数依存がみられる (R)。閉塞性肺疾患の典型例 (B) では, Rが全体に高く, また低周波数でより大きくなる周波数依存性を有する。Xの特性曲線は右下方に推移して陰性方向に変化し, Fresが大きくなる。

黒澤一. 喘息. 2013;26:1-6.

慣性 inductance

リアクタンス Xrs

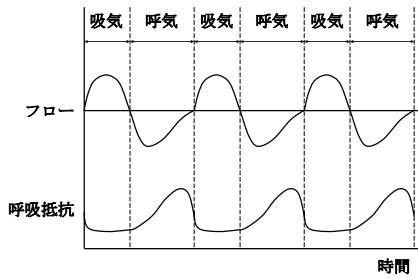
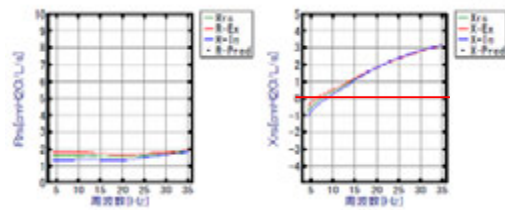
弾性 elastance



強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

- 強制オシレーション法の原理と指標
- MostGraphのカラー3D画像解析
- 測定意義とIOSとの比較
- 測定データの解釈
 - ・気管支喘息
 - ・COPD

モストグラフのRrsとXrsの2D表示

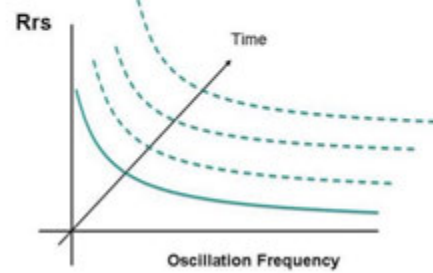


呼吸抵抗の呼吸周期依存性

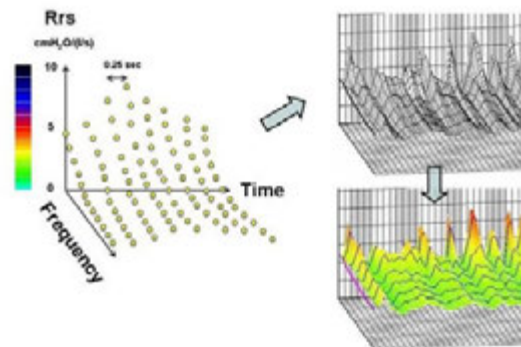
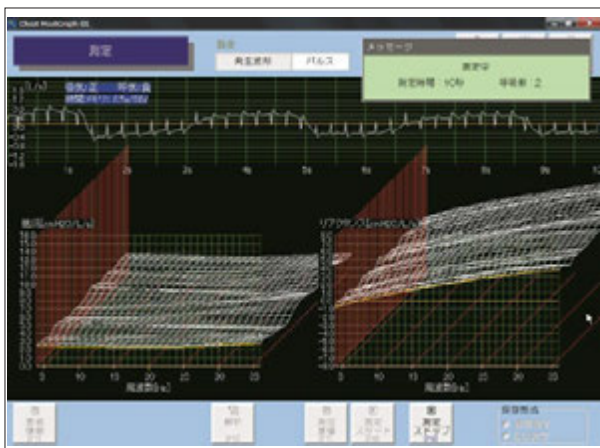
チェスト MostGraph資料

Question ?

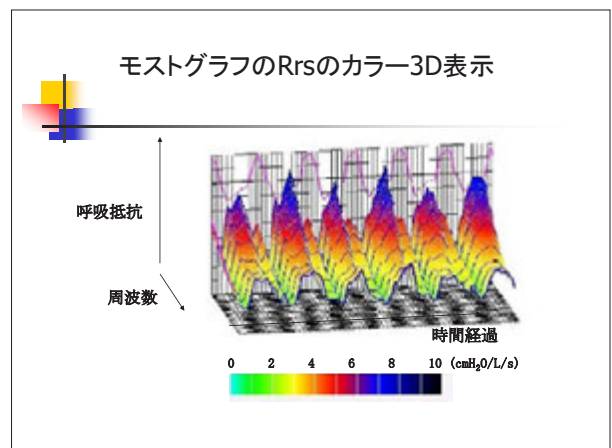
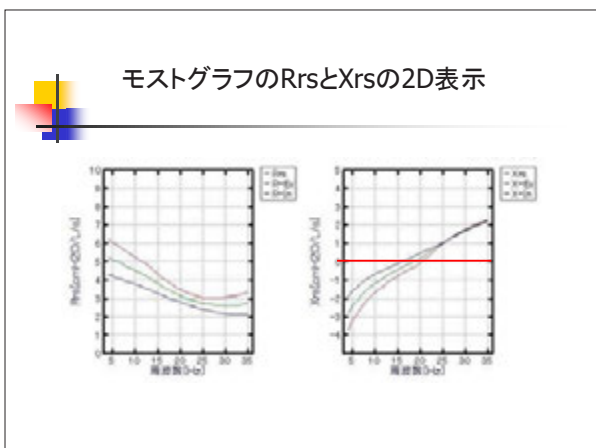
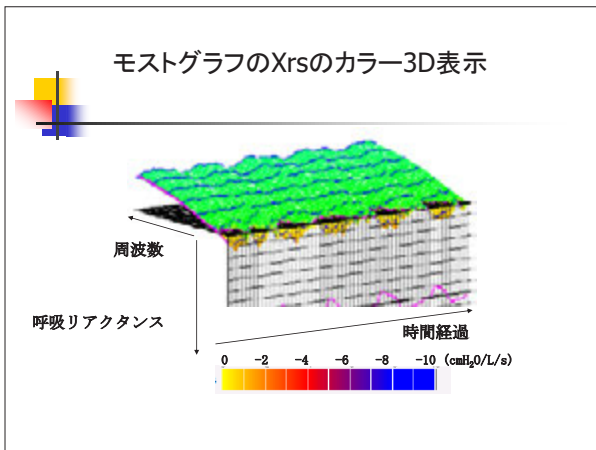
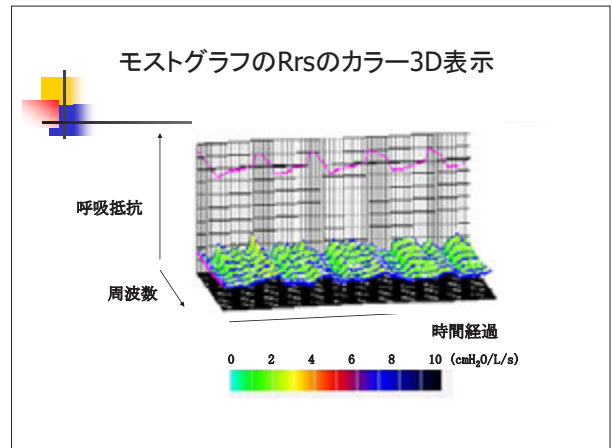
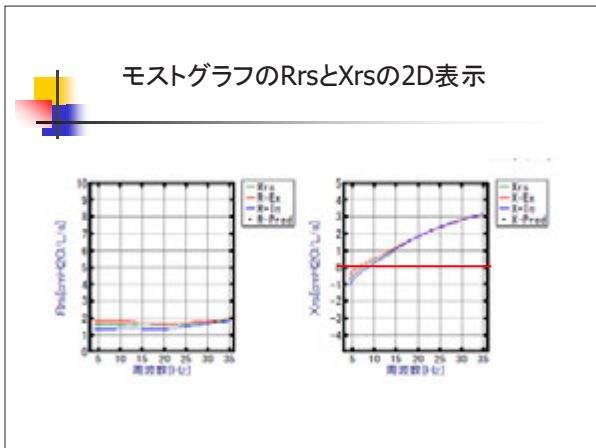
What can we see when we add time axis in Rrs and Xrs curves ?

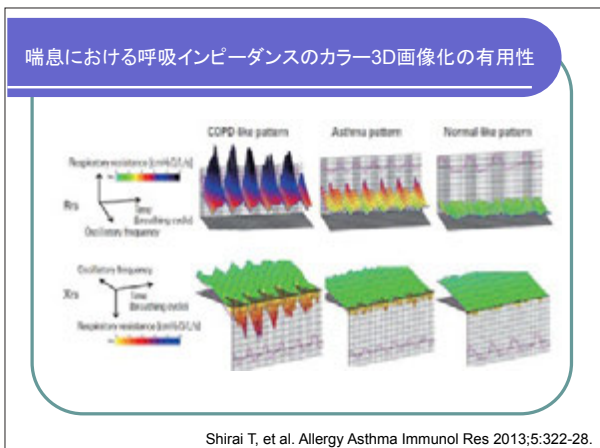
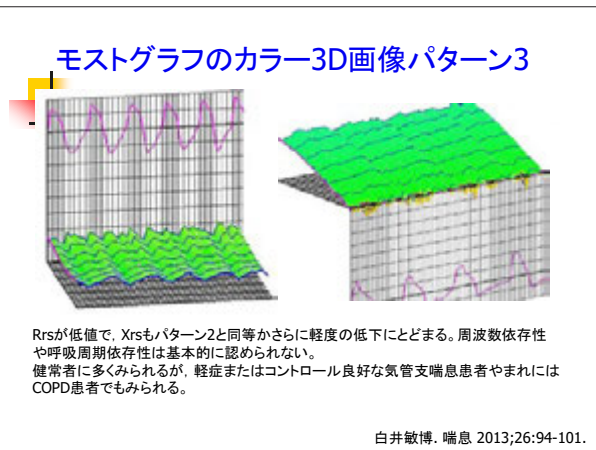
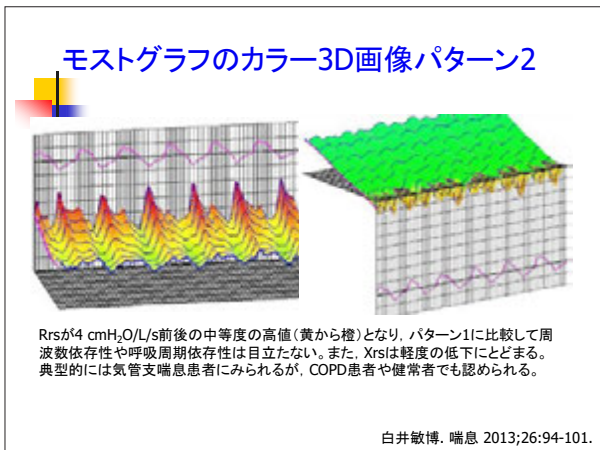
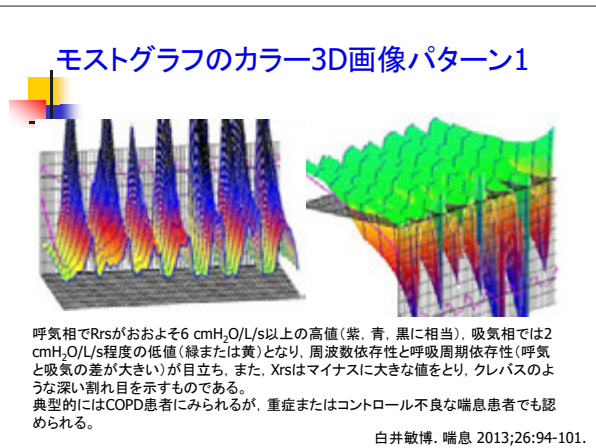
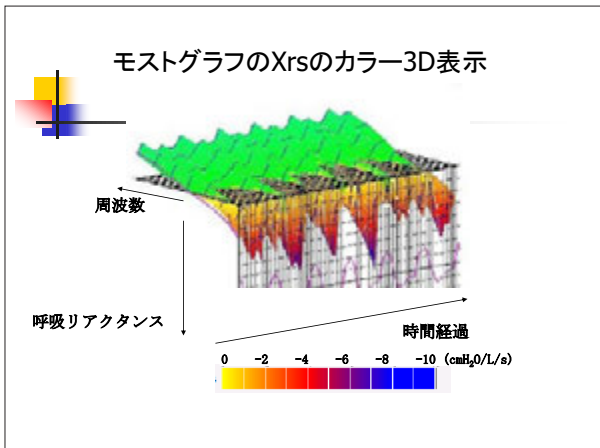


Kurosawa H, et al. www.ers-education.org/media/2009/eposters/1118.html.



Kurosawa H, et al. www.ers-education.org/media/2009/eposters/1118.html.





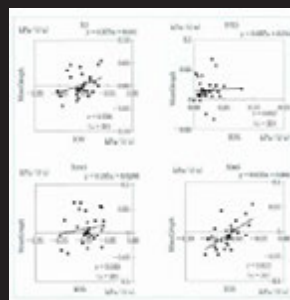
- ### 強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)
- 強制オシレーション法の原理と指標
 - MostGraphのカラー3D画像解析
 - 測定意義とIOSとの比較
 - 測定データの解釈
 - ・気管支喘息
 - ・COPD

強制オシレーション法の意義

- 強制呼出ではなく安静換気で測定できることから患者への負担が少ない。
→一定の安静換気が必要。
- スパイロメトリーができない小児や老人などで有用。
→正常値の確立と解釈法の確立が必要。
- 気道可逆性試験, 気道過敏性試験, 運動誘発試験, 薬剤効果判定, 疫学調査, 検診などに応用可能。

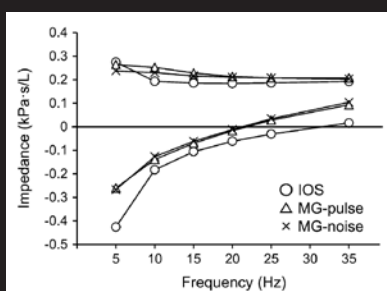
黒澤一. 呼吸. 2010;29:40-47.

健常人の呼吸抵抗測定におけるIOSとMostGraphの比較について



五味ら. 医学検査 2012;61:773-77.

Phantom modelを用いた検討:
IOSのリアクタンスはMostGraphよりも陰性にシフトする



Tanimura K et al. J Physiol Sci 2014;64:377-82.

強制オシレーション法 Forced oscillation technique (FOT)

- 強制オシレーション法の原理と指標
- MostGraphのカラー3D画像解析
- 測定意義とIOSとの比較
- 測定データの解釈
 - ・気管支喘息
 - ・COPD

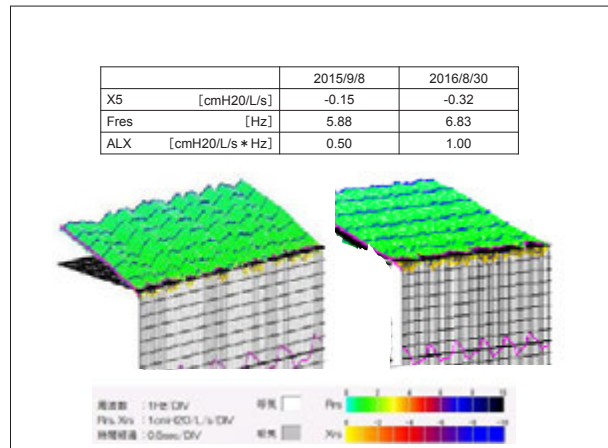
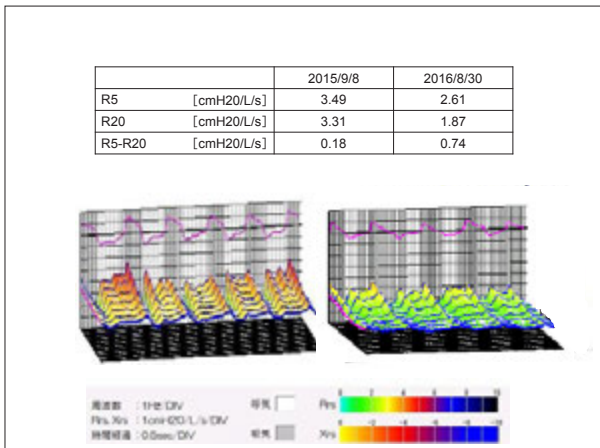
強制オシレーション法のデータ解釈

- 他のパラメーターとの相関により類推
 - ・FEV1の動きと連動するか否か
 - ・横断研究から縦断研究へ
- 生理学のモデルを用いる
 - ・phantom modelや数学(電気回路)モデル
- 測定の精度
 - ・頬抑え, 安静換気の呼吸数やtidal volume, マウスピースの違い

FP/SMからFF/VIへの変更が有効であった症例

2015.9.8 12.8 2016.3.8 6.7 8.30

	FP/SM 250 x 1 µg/day	FF/VI 100 µg/day	Montelukast 10 mg/day		
ACT:	25	25	23	25	25
ACQ:	0	0	0	0	0
FEV1 (L):	2.04				2.18
%FEV1:	84.0				90.8
FVC (L):	2.78				2.95
FeNO (ppb):	91.4	102.5	44.6	5.0	9.0



R5

- 気道径を反映する代表的な指標
- 喘息, COPDにおいてFEV1と中等度に相関する

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

COPDと喘息における呼吸抵抗とリアクタンスのカラー3D画像解析

Table 2. Correlations between Pulmonary Function and Rrs or Xrs in Whole-breath Analysis

	COPD		Asthma	
	rho ²	p-value	rho ²	p-value
FEV ₁ (% predicted)				
R5	-0.401	0.004	-0.136	0.601
R20	-0.286	NS	-0.347	0.013
R5-R20	-0.409	<0.001	-0.513	<0.001
X5	0.579	<0.001	0.422	0.003
Fres	-0.676	<0.001	-0.501	<0.001
FEV ₁ /FVC				
R5	-0.282	0.045	-0.275	NS
R20	-0.209	NS	-0.188	NS
R5-R20	-0.319	0.022	-0.342	0.016
X5	0.394	0.004	0.275	NS
Fres	-0.466	<0.001	-0.356	0.012

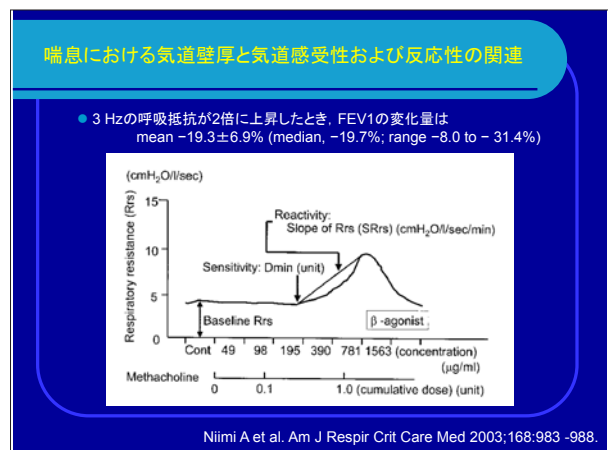
^a Spearman rank correlation coefficient.
Abbreviations: NS, not significant.

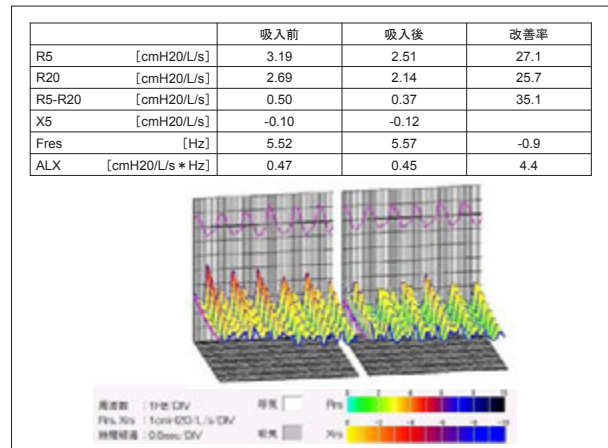
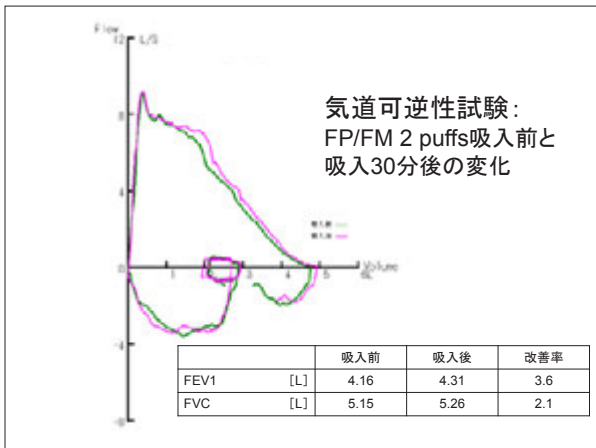
Mori K, et al. COPD 2011;8:456-63.

R5

- 気道径を反映する代表的な指標
- 喘息, COPDにおいてFEV1と中等度に相関する
- 3 Hzのoscillationを用いたAstographの検討では, 呼吸抵抗が2倍に変化した時のFEV1の変化量は, -19.3%であった

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

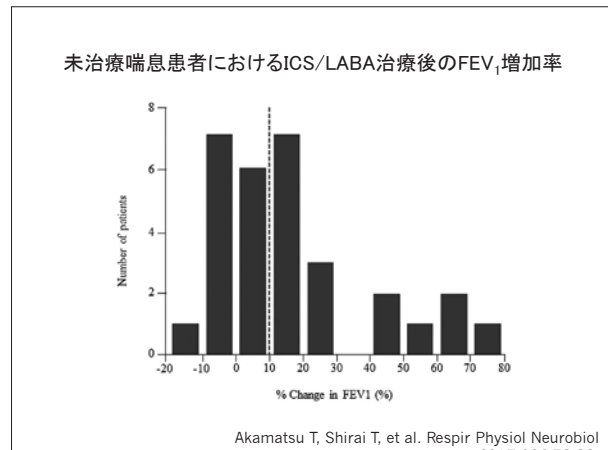




R5

- 気道径を反映する代表的な指標。
- 喘息, COPDにおいてFEV1と中等度に相関する。
- 3 Hzのoscillationを用いたAstographの検討では, 呼吸抵抗が2倍に変化した時のFEV1の変化量は, -19.3%であった。
- 可逆性試験の変化率はFEV1よりも大きい。
- 未治療喘息患者におけるICS/LABA配合薬によるFEV1の10%以上の改善の予測因子である。

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.



FEV1 10%以上の改善を予測する因子
(多変量ロジスティック解析)

Multivariate logistic regression analyses for predicting greater than a 10% improvement in FEV1.

Variables	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	p-value
FeNO	1.03	0.99-1.06	0.107
Duration of asthma	0.87	0.75-1.02	0.081
R5*	15.90	1.15-220	0.039
Fres*	1.65	0.80-3.40	0.177

Abbreviations: FeNO, a fraction of exhaled nitric oxide; Fres, resonant frequency; R5, respiratory resistance at 5 Hz.
* Values are presented in the inspiratory phases.

Akamatsu T, Shirai T, et al. Respir Physiol Neurobiol 2017;236:78-83.

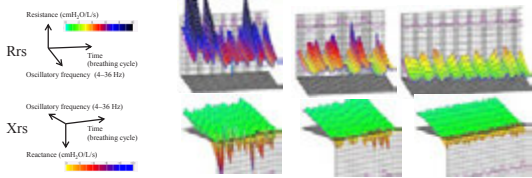
R5

- 気道径を反映する代表的な指標。
- 喘息, COPDにおいてFEV1と中等度に相関する。
- 3 Hzのoscillationを用いたAstographの検討では, 呼吸抵抗が2倍に変化した時のFEV1の変化量は, -19.3%であった。
- 可逆性試験の変化率はFEV1よりも大きい。
- 未治療喘息患者におけるICS/LABA配合薬によるFEV1の10%以上の改善の予測因子である。
- FEV1の変化と連動しないことがある

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

Omalizumabが著効した重症喘息患者の経過

		2009 Dec	2011 Feb	2013 Mar
FVC	(L)	3.17	3.06	3.14
FEV1	(L)	2.56	2.47	2.58
R5	(cmH ₂ O/L/s)	7.13	4.59	2.85
R20	(cmH ₂ O/L/s)	6.34	3.59	1.97
R5-R20	(cmH ₂ O/L/s)	0.79	1.00	0.88
X5	(cmH ₂ O/L/s)	-0.97	-0.85	-0.88
Fres	(Hz)	8.49	9.35	9.92
ALX	(cmH ₂ O/L/s x Hz)	4.52	3.30	3.62



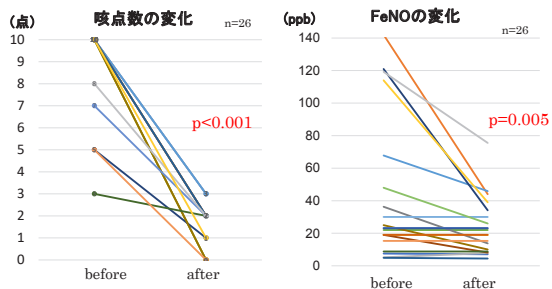
Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

R5

- 気道径を反映する代表的な指標。
- 喘息, COPDにおいてFEV1と中等度に相関する。
- 3 Hzのoscillationを用いたAstographの検討では、呼吸抵抗が2倍に変化した時のFEV1の変化量は、-19.3%であった。
- 可逆性試験の変化率はFEV1よりも大きい。
- 未治療喘息患者におけるICS/LABA配合薬によるFEV1の10%以上の改善の予測因子である。
- FEV1の変化と連動しないことがある
- 咳喘息における治療効果の指標として有用である。

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

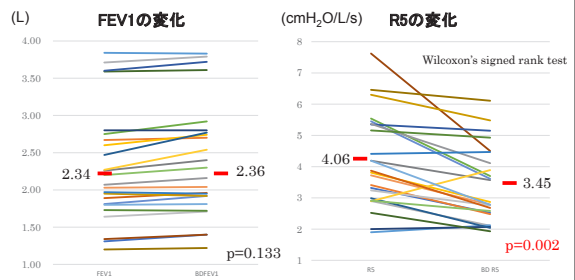
咳喘息における治療前後の咳点数とFeNOの変化



Wilcoxon's signed rank test

渡邊, 白井他 第66回アレルギー学会総会, 2017

咳喘息における治療前後のFEV1とR5の変化



ΔFEV1, ml	74.0 (-28.0 - 280)	ΔR5, cmH ₂ O/L/s	-0.68 (-2.40 - 0.71)
FEV1改善率, %	2.70 (-1.00 - 12.7)	R5改善率, %	20.0 (-11.7 - 41.0)
Median(range)		Median(range)	

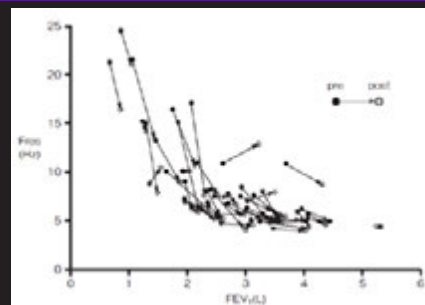
渡邊, 白井他 第66回アレルギー学会総会, 2017

X5, Fres, ALX

- FEV1と相関する。
- FresとFEV1は双曲線の分布をとる→Fresの逆数はFEV1とlinearな関係を示す。

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

モストグラフとスパイロメトリーによる気道狭窄の評価 —可逆性試験を用いた検討—



柴崎, 黒澤ら. アレルギー 2013;62:566-73.

モストグラフとスパイロメトリーによる気道狭窄の評価
—可逆性試験を用いた検討—

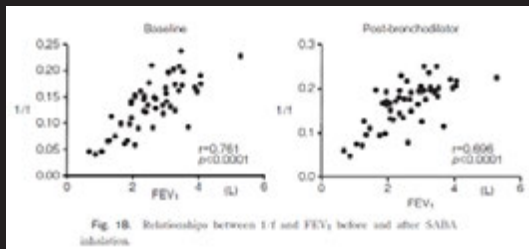


Fig. 18. Relationships between 1/T and FEV1 before and after SABA inhalation.

柴崎, 黒澤ら. アレルギー 2013;62:566-73.

強制オシレーション法
Forced oscillation technique (FOT)

- 強制オシレーション法の原理と指標
- MostGraphのカラー3D画像解析
- 測定意義・精度とIOSとの比較
- 測定データの解釈
 - ・気管支喘息
 - ・COPD

LABA/LAMA配合剤を投与したCOPD症例

2014.8.26 9.9 9.22 10.7

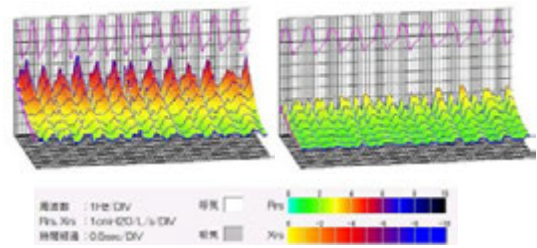
Indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg/day

77歳男性, 病期分類Ⅲ期, combined assessment: B → B (旧分類: D)
“以前はトイレに行くだけで大変であったが, 近くにイチジクを取りに行けるようになった”

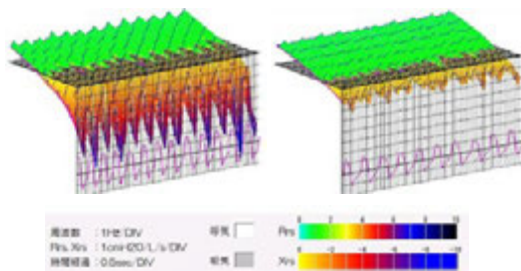
mMRC:	3	2	1	1
CAT:	30	15	9	10 (-20)
FVC (L):	1.76	1.92	1.97	2.35 (+490 mL)
%FVC	47.6	51.8	53.5	63.5
FEV1 (L):	0.89	1.03	1.12	1.23 (+340 mL)
%FEV1	30.1	34.8	38.1	41.7
FEV1/FVC	50.6	53.6	56.9	52.3
IC (L)	1.28	1.31	1.40	1.43 (+150 mL)

mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD Assessment Test

		2014/8/26	2014/10/7	改善率(%)
R5	[cmH2O/L/s]	4.59	2.59	43.6
R20	[cmH2O/L/s]	3.01	1.82	39.5
R5-R20	[cmH2O/L/s]	1.58	0.77	51.3



		2014/8/26	2014/10/7	改善率(%)
X5	[cmH2O/L/s]	-3.43	-1.04	69.7
Fres	[Hz]	22.01	13.79	37.3
ALX	[cmH2O/L/s * Hz]	30.50	5.84	80.9
ΔX5	[cmH2O/L/s]	3.10	0.28	91.0



LABA/LAMA配合剤を投与したCOPD症例

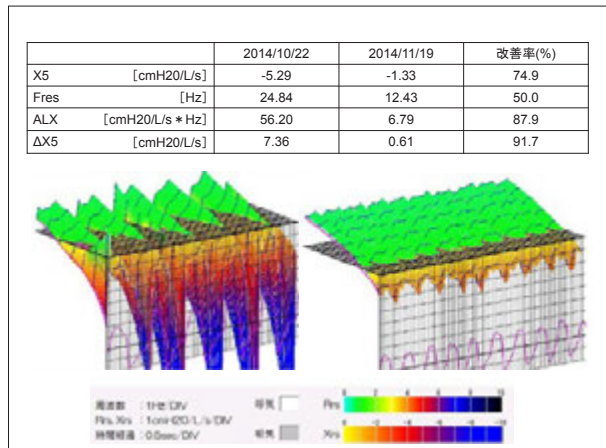
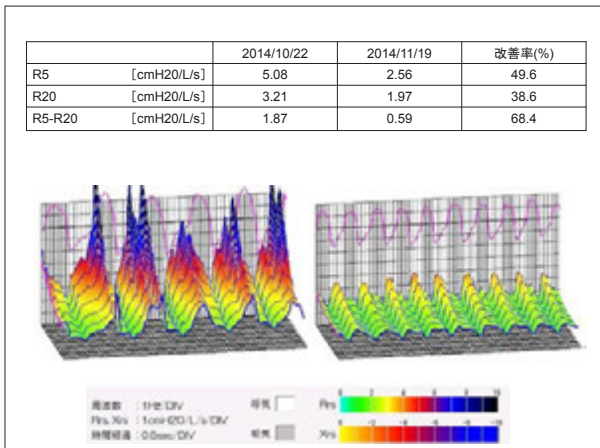
2014.10.22 11.19

Indacaterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg/day

83歳男性, 病期分類Ⅱ期, combined assessment: B → B
“買い物はできるが, 休憩しながら駐車場まで歩く。”

mMRC:	3	2
CAT:	15	13 (-2)
FVC (L):	3.05	3.17 (+120 mL)
%FVC	103.7	107.1
FEV1 (L):	1.64	1.65 (+10 mL)
%FEV1	72.6	72.4
FEV1/FVC	53.8	52.1
IC (L)	2.47	2.54 (+70 mL)

mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD Assessment Test



X5, Fres, ALX

- FEV1との連動の有無にかかわらず、治療により改善する。
- X5の吸気相と呼気相の差($\Delta X5$)は、喘息との鑑別に有用である。

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

COPDと喘息における呼吸抵抗とリアクタンスのカラー3D画像解析

Mori K, Shirai T, et al. COPD 2011;8:456-63.

COPDと喘息における呼吸抵抗とリアクタンスのカラー3D画像解析

Mori K, Shirai T, et al. COPD 2011;8:456-63.

COPDと喘息における呼吸抵抗とリアクタンスのカラー3D画像解析

Variables	Adjusted Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Age (years)	1.070	1.015 - 1.143	0.0254
Male	11.781	1.754 - 102.1	0.0155
Body weight (kg)	0.913	0.842 - 0.977	0.0149
VC (% predicted)	1.073	1.004 - 1.162	0.0557
FEV ₁ (% predicted)	0.952	0.895 - 1.003	0.0860
$\Delta X5$	2.142	1.146 - 4.965	0.0403

Abbreviations: $\Delta X5$, difference between inspiratory X5 and expiratory X5; X5, respiratory system reactance at 5Hz; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; VC, vital capacity.

Mori K, Shirai T, et al. COPD 2011;8:456-63.

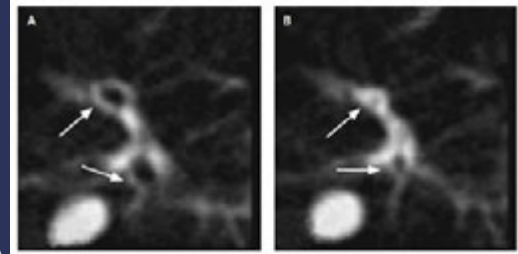
X5, Fres, ALX

- FEV1との運動の有無にかかわらず，治療により改善する。
- X5の吸気相と呼気相の差($\Delta X5$)は，喘息との鑑別に有用である。
- $\Delta X5$ は呼気気流制限，つまり，動的肺過膨張と運動制限，を反映する。

Shirai T, Kurosawa H. Intern Med 2016;55:559-66.

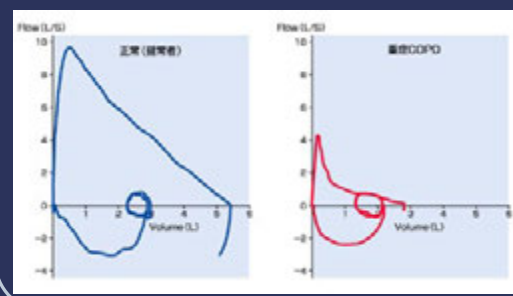
Dynamic airway narrowing 動的気道狭窄

- COPDで径3 mmの末梢気道が呼気時に狭窄するのを捉えた



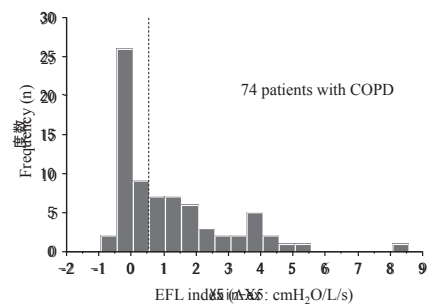
Kurosawa H, et al. N Engl J Med 2004;350:1036.

安静換気時の呼気気流制限 (Expiratory flow limitation)の存在を示している



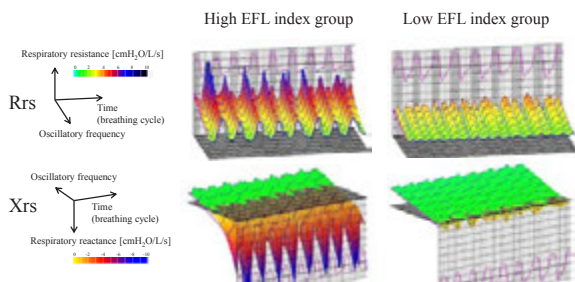
COPD診断と治療のためのガイドライン第二版(2004年)p.39

COPDにおける強制オシレーションで測定される呼気気流制限の寄与因子



Mikamo M, Shirai T, et al. BMC Pulm Med 2014, 14:23.

$\Delta X5$ 高値群と低値群の代表例(COPD)における RrsとXrsのカラー3D画像



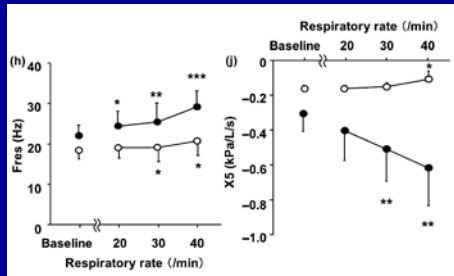
Mikamo M, Shirai T, et al. BMC Pulm Med 2014, 14:23.

$\Delta X5$ 高値に寄与する因子(多変量解析)

Variables	Adjusted	95% confidence	p value
	odds ratio	interval	
mMRC scale	0.969	0.412 – 2.282	0.9432
Emphysema score	1.296	1.013 – 1.659	0.0395
FEV1/FVC (%)	1.197	0.980 – 1.461	0.0777
FEF25-75% (%predicted)	0.752	0.590 – 0.960	0.0220
FRC (% predicted)	1.108	1.039 – 1.181	0.0017
R5 (cmH₂O/L/s)	3.426	1.470 – 7.983	0.0043
$\Delta R5$ (cmH ₂ O/L/s)	0.423	0.134 – 1.342	0.1443

Mikamo M, Shirai T, et al. BMC Pulm Med 2014, 14:23.

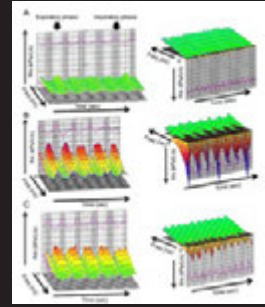
COPD患者では呼吸数増加により、リアクタンスが変化する



Nakagawa M, et al. Respirology 2015;20:87-94.

正常肺機能の喫煙者は、非喫煙健常者とCOPD患者の間値をとる

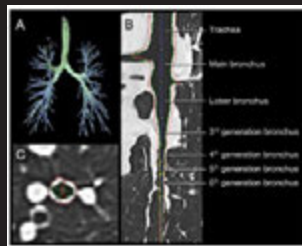
- 非喫煙健常者16例 (A), COPD患者44例 (B), 正常肺機能の喫煙者48例 (C)の強制オシレーション法パラメータについて評価した。
- 喫煙患者の60%が呼吸抵抗, リアクタンスの異常を認め, V50/V25との関連性も有していた。



Shinke H, et al. Respir Investig 2013;51:166-74.

COPD患者における呼吸インピーダンスと3D-CTとの相関

- COPD患者98例と健常者49例を対象に, SYNAPSE VINCENTを用いて気道壁厚, 腔内面積, %LAAとの関連を評価した。
- 呼吸抵抗・リアクタンス, FEV1は腔内面積と相関した。
- R5-R20とFEV1/FVCは気道壁厚と相関した。
- %LAAはFEV1/FVCとリアクタンスと相関した。



Karayama M, et al. Sci Rep 2017;7:41709.

MostGraphのデータ解釈

- 平均値だけでなく, 吸気時, 呼気時, 吸気と呼気の差の各パラメータの変化に注意する
- Rrs, 特にR5は気道径を反映する
- Xrsは肺実質や気道の異常を反映する
- ΔX5は呼気気流制限, つまり, 動的肺過膨張と運動制限, を反映する
- FOTはスパイロの代用ではなく, 相補的に用いるべきである

「呼吸器」(3)

画像と肺機能検査を用いた研究

室 繁郎

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

呼吸器疾患において、肺気量分画や拡散能などの肺機能検査によって、呼吸器系の生理学的能力を把握することが可能である。これらは、換気・ガス交換・循環動態・筋力などの総合的なアウトカムであり、患者状態を把握する上で重要な情報となる。一方で、肺機能検査は往々にして努力依存性であり、全身状態が不良の場合に、正確に測定することが困難なことがある。

一方、呼吸器領域で頻用されるCT画像は、ほぼ努力非依存性に撮像が可能であり、臓器局所の情報が得られるという大きな利点がある。ただし、CT画像は、基本的には形態評価であり、画像指標が対応するべき生理学的指標と必ずしも関連しないこともある。診療と研究にあたっては、それぞれの特徴を勘案して、臨床的に有用な情報を引き出すことが重要である。

COPDは、形態と肺機能の関連が比較的詳細に検討されている疾患である。それは、COPDの病態が、気道のリモデリング、肺胞の破壊、血管系の変化といった、解剖学的に重要な肺の構成要素に病理学的変化をもたらす疾患で、それらの変化が形態変化として高分解能胸部CT画像で捉えられ得るからである。これらの病理学的変化は、生理学的変化(≒呼吸機能障害)の原因となり、労作時の呼吸困難や、予後といった、臨床的に重要なアウトカムの原因となる。本講演では、主に胸部CT画像上の、気腫性変化≒肺野低吸収領域(low attenuation area; LAA)に焦点をあて、COPDの病態解明のためアプローチの一端を概説する。今後の治療法につながる研究アプローチの参考となれば幸いである。

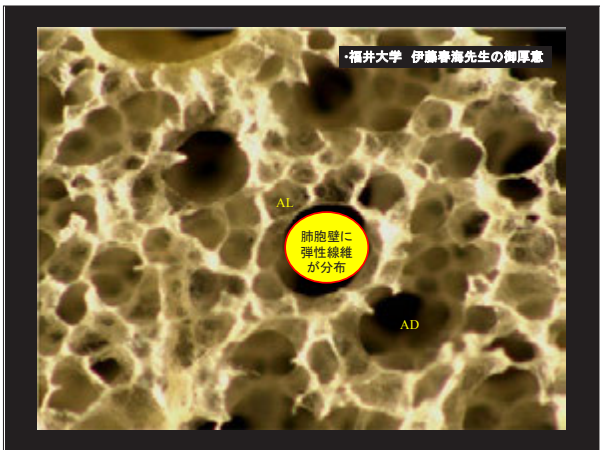
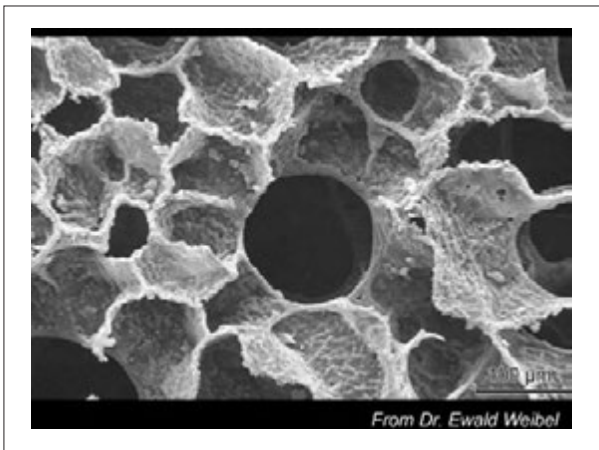
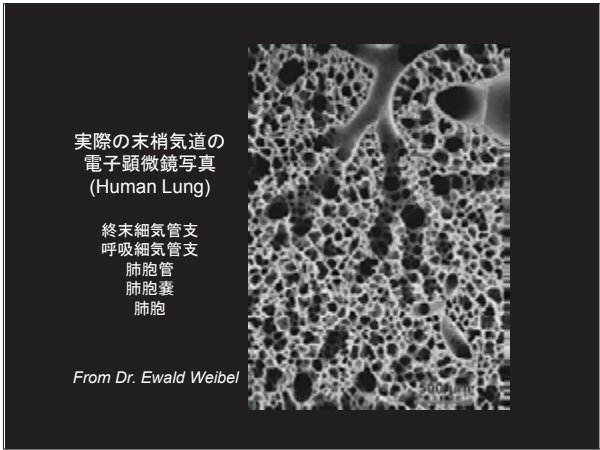
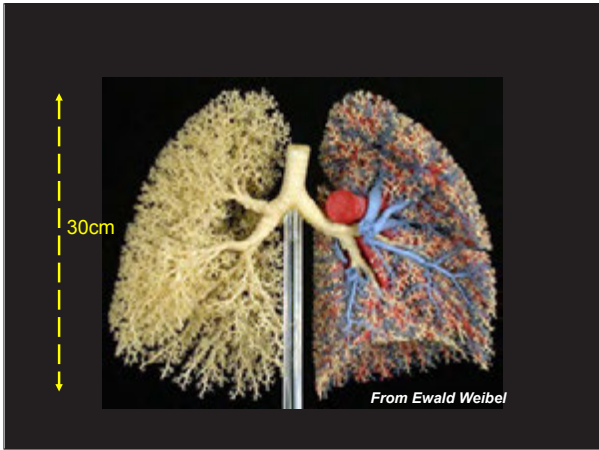
第3回 呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー
2017年9月29日 ピアザ淡海 3F/大会議室

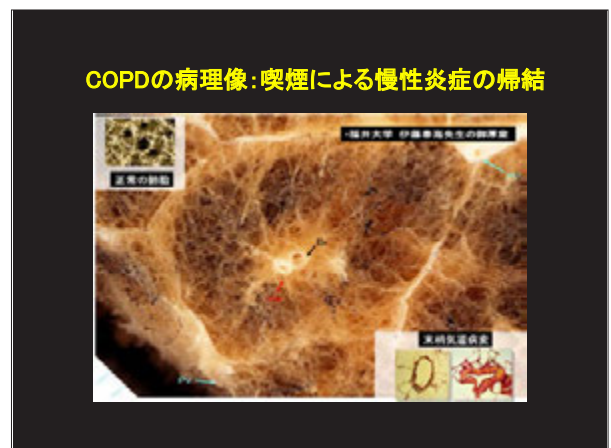
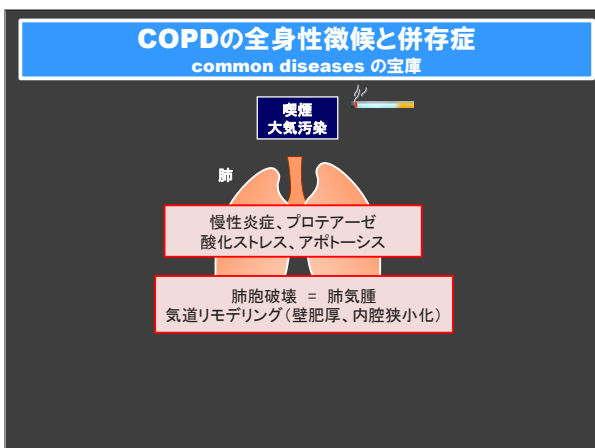
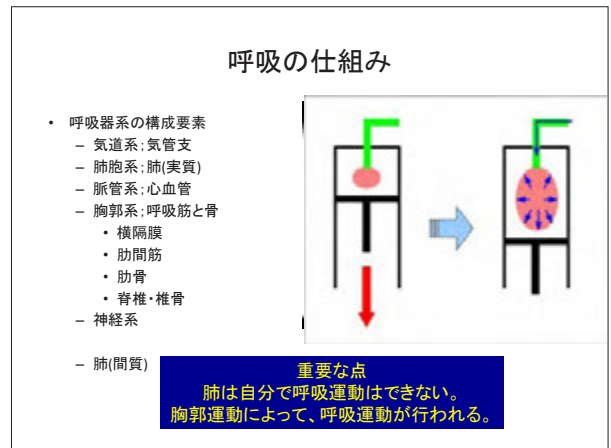
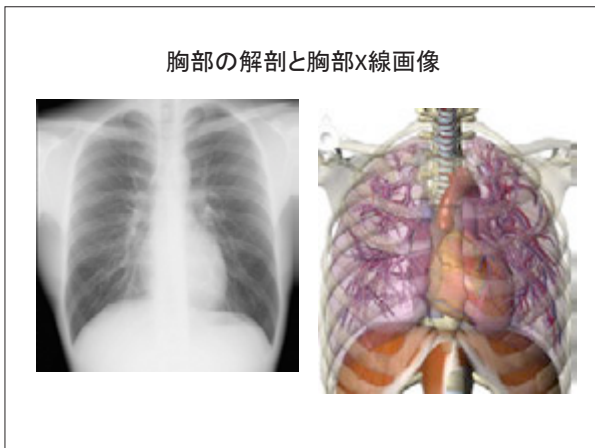
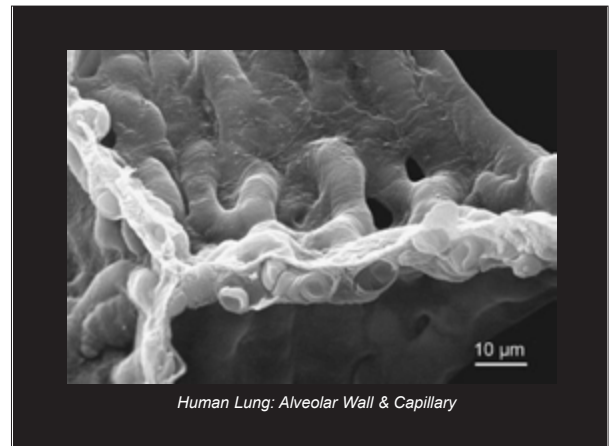
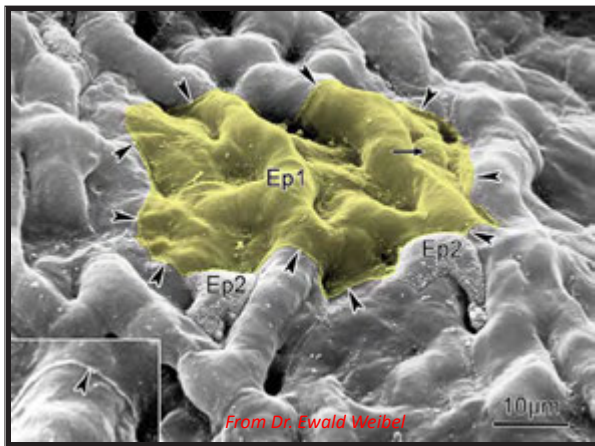
画像と呼吸機能を用いた研究

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科
室 繁郎

本日の概要

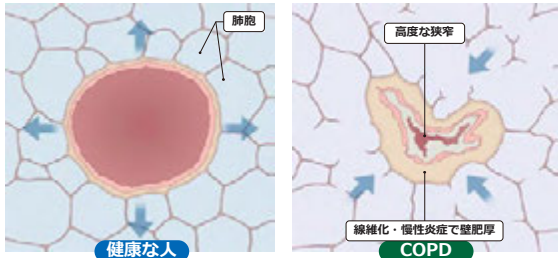
- 正常肺と病的肺 - COPDを例に
 - 病理・形態
 - 病態生理
 - 呼吸機能
- 胸部CT画像を用いた研究



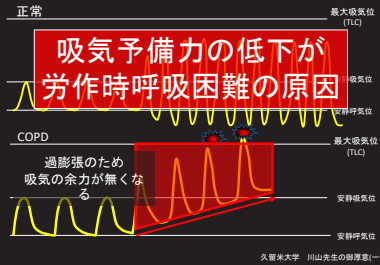


COPDにおける閉塞性障害

健康な人の気道内部は、呼吸に十分なだけの空間が保たれています。
COPDになると、慢性的な炎症により気道の壁がかたく厚くなると同時に、気道内部に粘液がたまるため、気道が狭窄して呼吸困難が起こります。



動的肺過膨張と運動制限



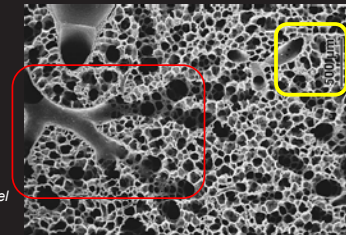
CT画像と呼吸機能

- | | |
|-----------------|-------------------|
| ● CT画像 | ● 呼吸機能 |
| - 臓器局所の情報が得られる | - 臓器全体の能力の情報 |
| - 形態評価 | - 様々な生理学的変化の統合 |
| - 努力非依存性 | - 努力依存性(実生活能力を反映) |
| - 基本的に静的情報 | - 静的・動的情報 |
| - やや高価・被爆 | - 安価・非侵襲的 |
| - 治療効果判定: 腫瘍性疾患 | - 治療効果判定: 非腫瘍性疾患 |

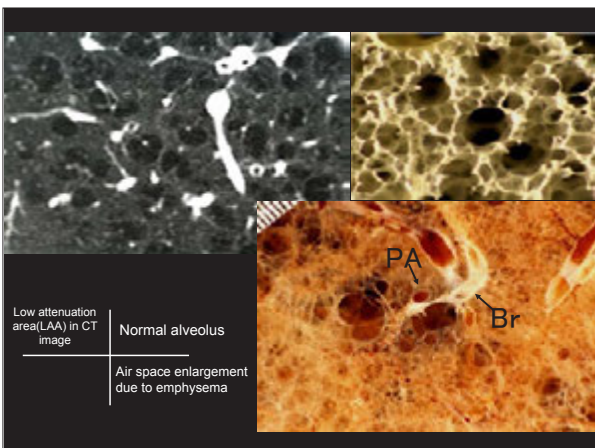
COPD: 肺末梢構造の恒常性維持の破綻

実際の末梢気道の
電子顕微鏡写真
(Human Lung)

終末細気管支
呼吸細気管支
肺胞管
肺胞囊
肺胞

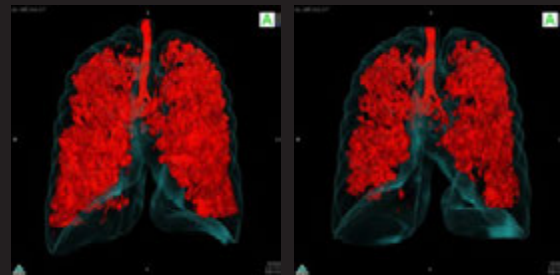


From Dr. Ewald Weibel



気腫性病変の分布と治療効果

Reduction of LAA clusters by LAMA in static inspiratory CT scan



Tanabe N, et al. COPD. 2012;9(4):401-408. より、佐藤晋作成

LAMAで一年間治療前後の呼吸機能比較 base line FEV1 = 1.01L(45.3%pred)

	Tiotropium (n=30)	p-value (within group)	non-bronchodilator (n=12)	p-value (within group)	p-value (between groups)		
At 6 months							
FEV ₁ , mL	65	(-35, 173)	0.02	-5	(-158, 20)	0.31	0.03
At 1 year							
FEV ₁ , mL	15	(-63, 103)	0.25	-65	(-143, 27)	0.10	0.04
RV, mL	-235	(-375, 23)	0.005	75	(-193, 248)	0.29	0.04
TLC, mL	15	(-163, 240)	0.67	75	(-45, 270)	0.13	0.88
RV/TLC, %	-2.9	(-6.6, -0.5)	0.0001	0.3	(-2.4, 2.0)	0.81	0.02
IC, mL	105	(-83, 325)	0.008	30	(-270, 100)	0.95	0.20
IC/TLC, %	0.4	(-1.0, 5.5)	0.04	0.0	(-6.3, 2.5)	0.73	0.17
D,cc	-0.08	(-2.08, 0.75)	0.06	0.52	(-0.77, 3.23)	0.18	0.12

FEV₁, forced expiratory volume in one second; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; RV/TLC, ratio of RV to TLC; IC, inspiratory capacity; IC/TLC, ratio of IC to TLC; D,cc, difference (mean) of carbon dioxide. Non-bronchodilator was defined as patients who were treated with inhaled anticholinergics, but not with long-acting bronchodilators. Data are expressed as mean (SD) (95% percentiles).

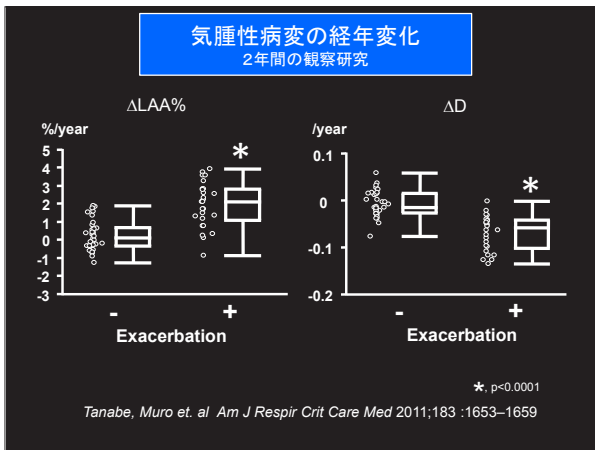
Tanabe, Muro et. al COPD, 9:1-8, 2012

LAMAで一年間治療前後のCT指標比較

	Tiotropium (n=30)	p-value (within group)	non-bronchodilator (n=12)	p-value (within group)	p-value (between groups)		
Airway							
WAZ, %							
Right apical bronchus	-1.59	(-3.94, 0.76)	0.01	-0.44	(-1.97, 2.07)	0.73	0.21
Right basal bronchus	-1.33	(-3.14, 0.21)	0.0008	-0.24	(-3.09, 2.28)	0.73	0.20
Emphysematous change							
LAV%, %	-1.09	(-1.96, 0.89)	0.16	0.52	(-0.04, 1.63)	0.15	0.12
D	0.01	(-0.05, 0.05)	0.76	-0.03	(-0.10, 0.02)	0.15	0.16
Lung volumes							
CT-TLV, mL	-211	(-522, 17)	0.002	3	(-192, 211)	0.68	0.04
LAV, mL	-82	(-265, -1)	0.0003	58.7	(-120, 188)	0.47	0.01

WAZ, ratio (%) of wall area; LAV%, percent low attenuation volume; D, index of low attenuation cluster analysis; CT-TLV, total lung volume measured by computer tomography; LAV, low attenuation volume. Non-bronchodilator was defined as patients who were treated with inhaled corticosteroids, but not with long-acting bronchodilators. Data are expressed as mean (SD) (95% percentiles).

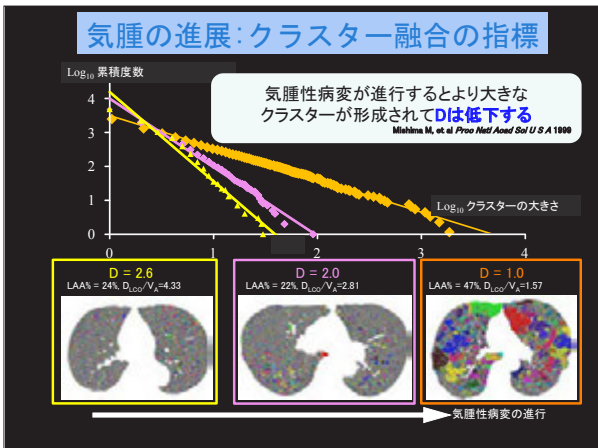
Tanabe, Muro et. al COPD, 9:1-8, 2012



気腫の進展

- ランダムに壊れるのではなく、壊れやすいところがあるはず
- 炎症や蛋白分解酵素にさらされた部位
- mechanical force がかりやすい部位



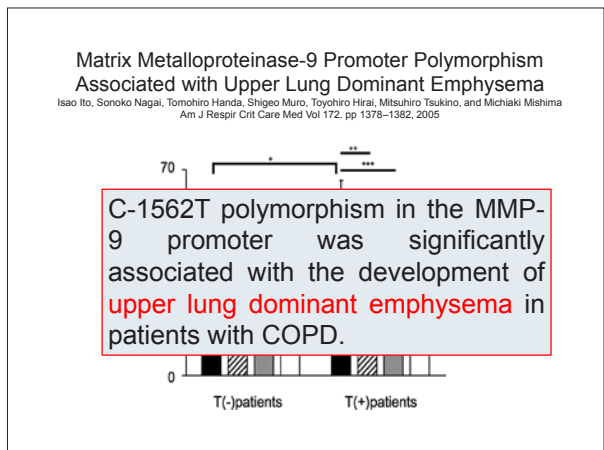
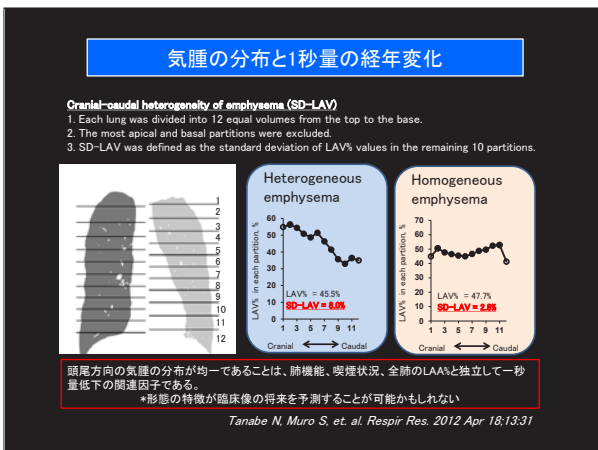
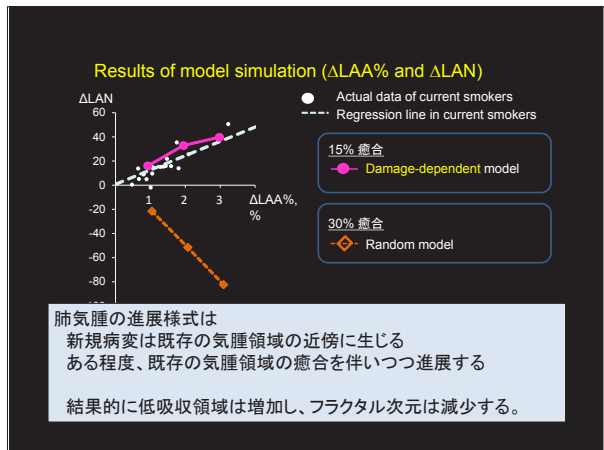
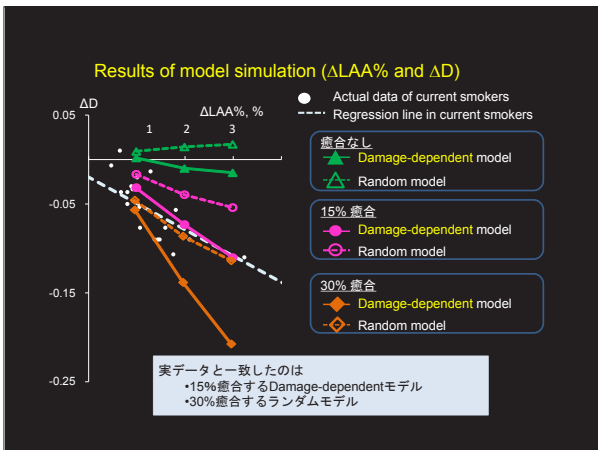


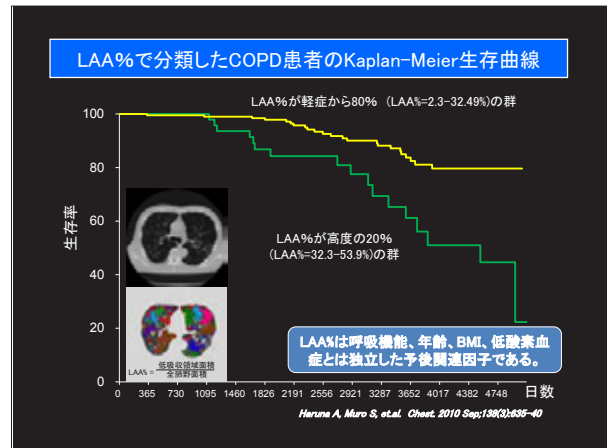
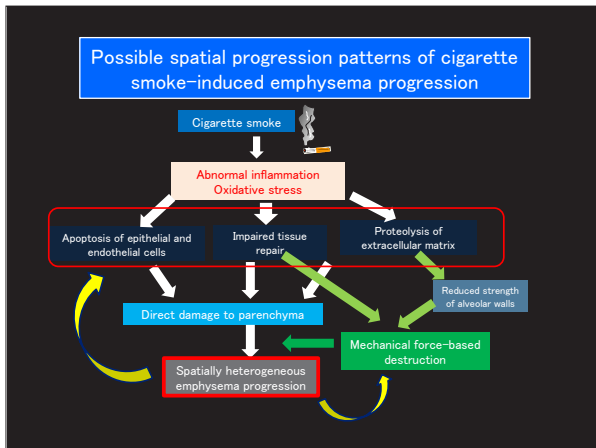
Annual changes in PFTs and CT parameters during 2 year observation period

	Exacerbation (-)	<i>p</i> (within group)	Exacerbation (+)	<i>p</i> (within group)	<i>p</i> (between group)
ΔPFTs					
FEV ₁ , ml/year	-43.7 (-90.1, -3.38)	0.002	-73.9 (-91.9, -4.7)	0.0002	0.46
D _{LCC} /V _A , ml/min/mmhg/L/year	-0.50 (-1.25, -0.08)	0.0008	-0.53 (-1.39, 0.03)	0.002	0.97
ΔCT index					
LAA% (-910), %/year	0.16 (-0.38, 0.98)	0.18	1.63 (0.80, 2.42)	<0.0001	0.0002
LAA% (-930), %/year	0.24 (-0.46, 0.66)	0.27	1.92 (0.92, 2.70)	<0.0001	<0.0001
LAA% (-960), %/year	0.13 (-0.34, 0.68)	0.21	2.10 (1.09, 2.82)	<0.0001	<0.0001
D, /year	-0.02 (-0.03, 0.02)	0.09	-0.06 (-0.10, -0.04)	<0.0001	<0.0001
CT-lung volume, ml/year	52.0 (-88.8, 273.3)	0.11	-45.5 (-255.0, 223.3)	0.52	0.14

Data are expressed as medians (25-75percentile)

Tanabe, Muro et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1653-1659



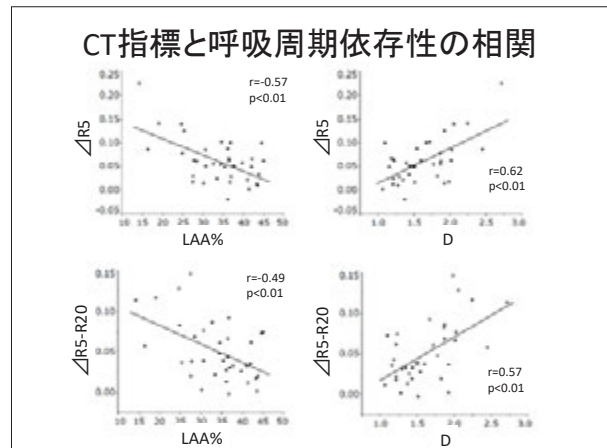


呼吸抵抗の呼吸周期依存性

- COPD患者では、吸気時に比較し呼気時の呼吸抵抗が高値となる。 Yamauchi Y, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012.
- 呼気時に気道が虚脱することが影響している可能性がある。

Kurosawa H, et al. *N Engl J Med*. 2004.

気腫性病変の呼吸周期依存性に対する影響は不明



呼吸周期依存性と各指標の関連 多変量解析

説明変数: 年齢, BMI, %FEV₁, TLC, D_{LCO}/V_A, LAA%

	ΔRS			$\Delta R20$			$\Delta RS-R20$		
	β	p	R ²	β	p	R ²	β	p	R ²
BMI									
TLC	-0.015	0.05	0.08						
D _{LCO} /V _A							0.027	<0.001	0.40
LAA%	-0.003	0.0003	0.33	-0.002	0.02	0.14			
Cumulative R ²			0.41			0.24			0.40

Multivariate stepwise regression analysis

気腫性病変 (CT気腫) の意義

- 単純XP写真では捉え難い気腫性病変の描出が可能
- 気腫性病変の程度と局在を把握できる。
- 証明したい命題によって、画像解析に求められる内容は異なってくる。
- 気腫の分布が、なんらかの素因、genetic backgroundを反映している可能性がある。
- 肺胞破壊の機序が、LAAクラスターの経年変化を解析することにより可能。
- 画像診断と肺機能は、相補的に解釈する必要がある(類似点と相違点)
- 気道系、血管系、筋骨格系も画像診断の対象(相互に関連?)

教育講演2

「放射線」(1) 機能をCTで見る

永谷 幸裕

滋賀医科大学 放射線医学講座

胸部CT画像では、正常肺野領域と、形態学的変化を反映した低吸収域、すりガラス濃度上昇域・網状影・粒状影/分岐状影等の種々の陰影の分布や組み合わせ等に臨床情報を合わせて病態や疾患を診断するが、陰影が軽微な場合においては、病変の程度や広がりを視覚的に評価することは困難な場合が少なくない。定量的解析を加え病変の範囲を決定することにより、病態の診断や経過観察に有用な情報を提供することが可能となるが、CT画像における定量的解析方法は形態評価のみならず機能評価にも有用である。本講演では、呼吸機能検査で診断される、気腫性病変（肺泡破壊が中心）と気道性病変が複雑に混在する慢性閉塞性肺障害（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）において、気流制限や関連する血管改変（vascular remodeling）等の機能的評価に付加的かつ重要な役割を果たしうる、吸気CT画像での肺野低吸収領域（LAA: low attenuation area）、気道壁断面積/全気道断面積比（percentage wall area:%WA）、気道壁平均濃度や肺野小血管断面積等や、吸気と呼気のCT画像を組み合わせた気管支内腔断面積や平均肺野濃度の呼気/吸気比等の定量的指標を概説する。さらに、吸呼気CT画像において、呼吸機能検査では評価が困難な局所気流制限に関する定量的情報を提供する、非線形補間法を用いた位置合わせ技術による差分画像解析方法も解説する。加えて、肺野血流や標準状態の密度が空気と比較し高い非放射性Xenonを用いた肺野換気の定量的評価に応用されている、dual-energy CTや320列面検出器を用いたfirst-pass perfusion CT等の概要や撮影方法、さらに最近臨床応用が可能となった320列面検出器CTに逐次近似応用画像再構成技術を組み合わせ、超低線量で撮影した動態CTの概要や動態CT画像の定量的解析により得られたCOPDの病態や機能評価に関する最新の知見を紹介する。

機能をCTでみる

滋賀医科大学放射線医学講座
永谷 幸裕

COPD

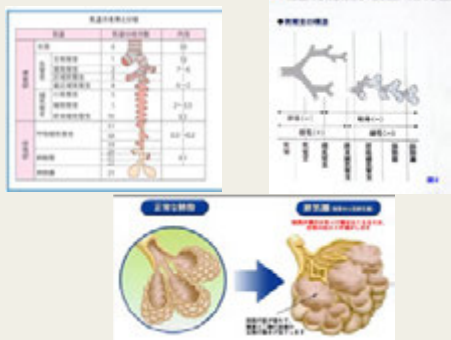
- タバコ煙を主とする有害物質を長期間吸入暴露することにより生じた肺の炎症性疾患。
- 呼吸機能検査上、完全に可逆的でない気流閉塞を示す。
- 経過は進行性で、徐々に生じる呼吸困難・咳・痰等の症状
- 炎症の主座により、気腫性病変(肺泡破壊が中心)と気道性病変の2病型に分類されるが、両者が複雑に混在することが多い。
- 比較的早期から肺野末梢の血管障害が生じる。
- 呼吸早期の奇異性横隔膜運動

- COPD
気腫性病変
中枢気道病変
末梢気道病変
肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

- COPD
気腫性病変
中枢気道病変
末梢気道病変
肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

肺気腫

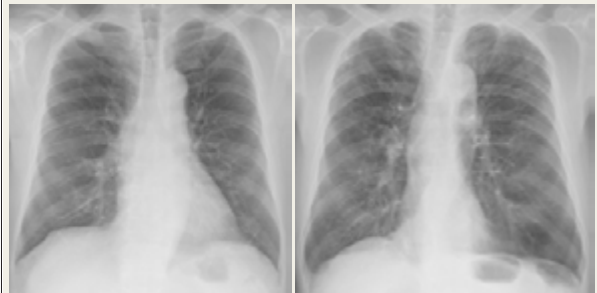
- 肺胞壁の破壊・消失による終末細気管支より末梢の気腔の非可逆的拡張



肺気腫(単純X線写真)

FEV1/FVC: 56.1, FEV1 predicted: 65.2

FEV1/FVC: 23.2, FEV1 predicted: 30.5

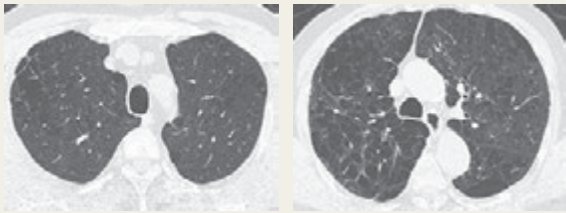


- 横隔膜の平坦化
- 肋間の開大
- 滴状心
- 透過性低下域の血管陰影の狭小化

肺気腫 (CT)

FEV1/FVC: 56.1, FEV1 predicted: 65.2

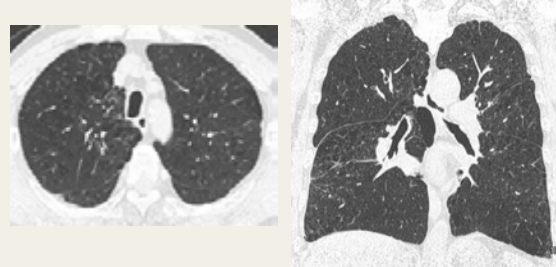
FEV1/FVC: 23.2, FEV1 predicted: 30.5



- 組織量が減少して低吸収 (LAA: low attenuation area)として抽出される

小葉中心性肺気腫

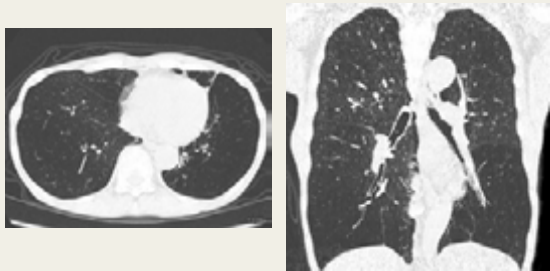
FEV1/FVC: 33.4, FEV1 predicted: 35.8



- 呼吸細気管支周囲固主体
- 初期には上肺野優位の分布
- 喫煙と関連

汎小葉性肺気腫

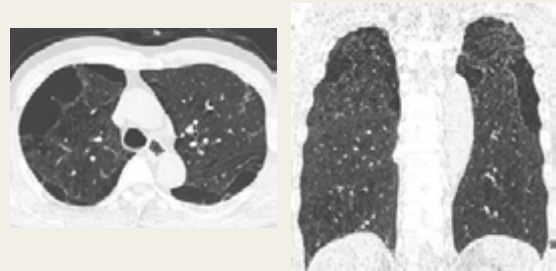
FEV1/FVC: 30.1, FEV1 predicted: 25.6



- 末梢肺胞レベル
- 下肺野優位の分布
- α 1-アンチトリプシンとの深い関係

傍隔壁性肺気腫

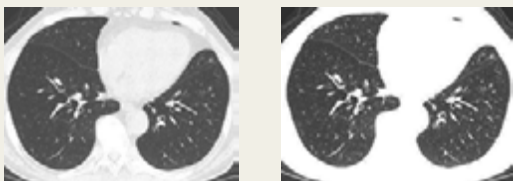
FEV1/FVC: 52.9, FEV1 predicted: 100.6



- 肺胞管、肺胞嚢を侵す
- 胸膜直下に分布
- 上肺野優位の分布
- 他のsub-typeよりも気腫範囲に比して気流制限は軽い

表示条件の視覚的評価への影響

FEV1/FVC: 58.1, FEV1 predicted: 75.5



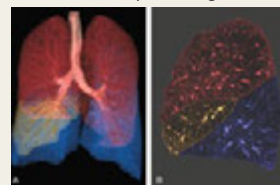
Window level, width: -650 HU, 1500 HU (-1400 HU - 100 HU) Window level, width: -850 HU, 700 HU (-1200 HU - -500 HU)

- 正常肺野領域と肺気腫領域の吸収値の差は非常に小さいので、window levelを低く、window widthを狭く設定すると視覚的に認識しやすい

気腫性病変範囲の把握は困難なことが少なくない

気腫性病変 (定量的評価)

• %LAA-950: the percentage of low attenuation area lower than -950 HU



- 一秒量や一秒率とは逆相関
- 右中葉を除き、拡散能や残気率とも相関
- 残気率との相関は全体的に弱い

- COPDの気流制限が肺気腫の範囲のみで規定されているわけではない。

TABLE 2. Correlation Coefficients Between %LAA and PFT Results

%LAA, Mean \pm SD	FEV1, % Predicted		FEV1/FVC, %		DLCO, % Predicted		RV/ TLC, %	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Whole lung (n=57) (n=52)	-0.67	0.000	-0.68	0.000	-0.62	0.000	0.41	0.002
Right lung (n=29) (n=26)	-0.63	0.000	-0.65	0.000	-0.56	0.000	0.36	0.000
Left lung (n=28) (n=26)	-0.69	0.000	-0.66	0.000	-0.62	0.000	0.43	0.002
BEA (n=17) (n=17)	-0.57	0.000	-0.61	0.000	-0.61	0.000	0.33	0.000
RSA (n=19) (n=15)	-0.53	0.000	-0.52	0.000	-0.58	0.002	0.24	0.000
RLL (n=14) (n=10)	-0.57	0.000	-0.57	0.000	-0.54	0.004	0.26	0.000
LLE (n=10) (n=10)	-0.61	0.000	-0.63	0.000	-0.61	0.000	0.25	0.000
LLE (n=10) (n=10)	-0.62	0.000	-0.62	0.000	-0.58	0.001	0.23	0.000

Wang G et al. J Comput Assist Tomogr 2015; 39:171-175

気腫性病変の分布と気流制限

FEV1/FVC: 55.4, FEV1 predicted: 102.4 FEV1/FVC: 30.1, FEV1 predicted: 25.6

・ 気流制限への影響: 上肺野<下肺野

Haraguchi M et al. Respiration 1998; 65:125-129

- COPD
 - 気腫性病変
 - 中枢気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

中枢気道の変化

FEV1/FVC: 64.6, FEV1 predicted: 77.0 FEV1/FVC: 33.4, FEV1 predicted: 35.8

・ 気道壁肥厚
・ 気道内腔の狭小化

中枢気道の変化

・ B1, right upper lobe
・ 気管支断面内腔の中心を通過する128本の線上で、半値幅を用いて気管支壁断面積を決定。

△ non-smoker
○ non-COPD smoker
■ COPD

・ Percentage wall area % (気道壁の全気道断面に対する面積比)は、気流制限に反比例。

Nakano Y et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1102-1108

中枢気道の変化: 気管支分岐レベルとの関連

WA%
Ai: luminal area

気管支壁 / 気管支壁+内腔
気管支壁 内腔

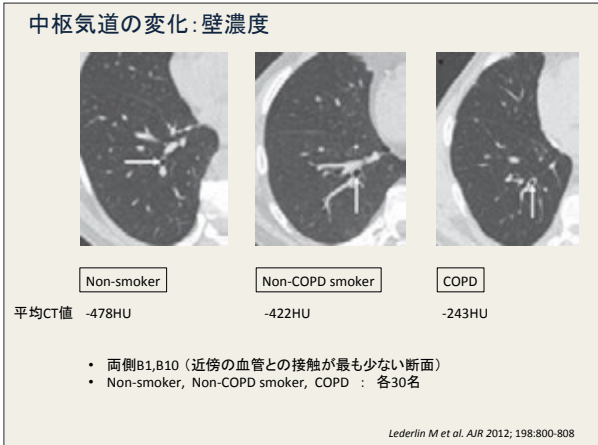
・ 亜区域よりも末梢で関連
・ WA% < Ai

Hasegawa M et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1309-1315

中枢気道の変化: 壁濃度

FEV1/FVC: 64.6, FEV1 predicted: 77.0 FEV1/FVC: 33.4, FEV1 predicted: 35.8

気道壁濃度が、重度の肺気腫で上昇しているように見える



中枢気道の変化:壁濃度

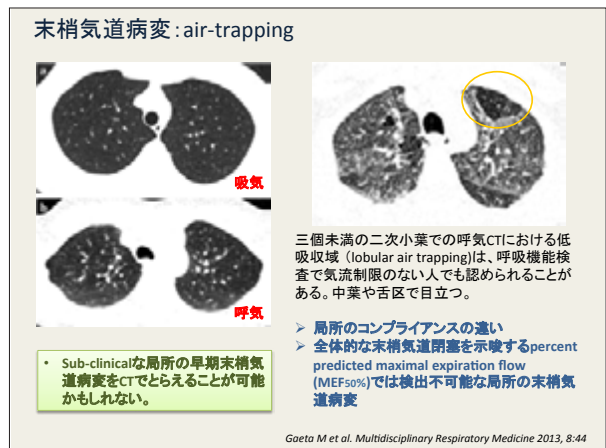
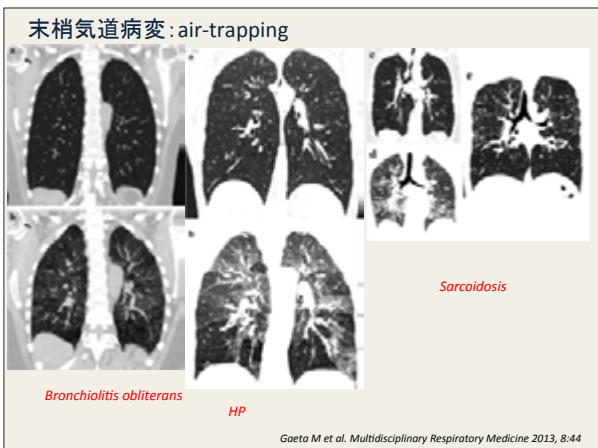
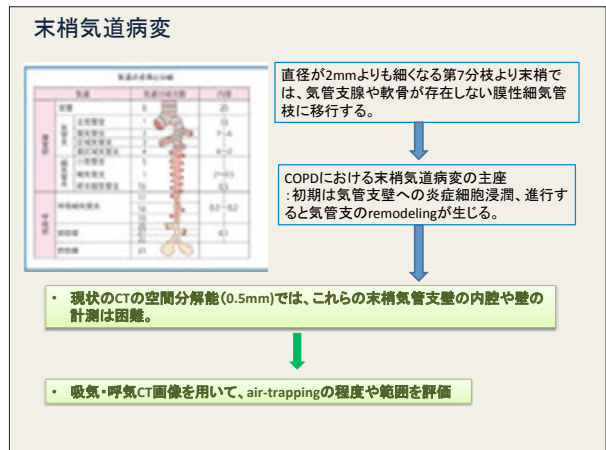
	Non-smoker	Non-COPD smoker	COPD	
Pixel size (mm)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	1.19 (0.2)
Wall attenuation value (HU)	-457.1 ± 68.7 ^a	-386.9 ± 70.4 ^a	-293.2 ± 70.9 ^a	41.54 (< 0.001)
Lumen area (mm ²)	21.2 ± 7.7 ^a	17.2 ± 5.1 ^a	16.5 ± 5 ^a	5.07 (0.008)
Wall area (mm ²)	28 ± 5.6	28.7 ± 5.4	31.4 ± 6.6	1.24 (0.26)
Wall thickness (mm)	1.4 ± 0.2 ^a	1.5 ± 0.2 ^a	1.6 ± 0.2 ^a	10.09 (< 0.001)
Wall area-to-lumen area ratio	1.5 ± 0.3 ^a	1.9 ± 0.4 ^a	2.1 ± 0.4 ^a	18.9 (< 0.001)
Percentage wall area	0.6 ± 0.1 ^a	0.6 ± 0 ^a	0.7 ± 0 ^a	17.88 (< 0.001)
Percentage low-attenuation area (i.e., < -950 HU)	21 ± 4.3 ^a	5.2 ± 3.8 ^a	20.0 ± 14.9 ^a	21.83 (< 0.001)

• 気管支壁厚・気管支壁面積、気管支内腔面積のサイズのparameterは、非喫煙者と喫煙者で差を認めるが、COPDの有無とは関係しない。一方で、気管支壁濃度は、三群を区別することが可能。

• 病理学的には対応は検討されていないが、気管支喘息等の他の気道病変に应用できるかもしれない。

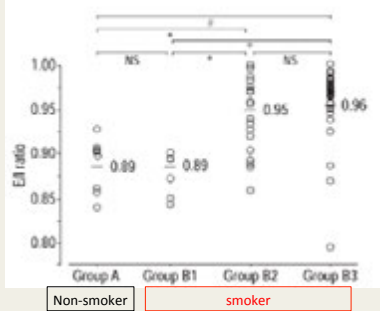
Lederlin M et al. AJR 2012; 198:800-808

- COPD
 - 気腫性病変
 - 中枢気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価



末梢気道病変：定量指標 (E/I ratio in CT density: air trapping ratio (ATR))

E/I ratio: 呼気の肺野平均CT値/吸気の肺野平均CT値



Group B1
呼吸機能正常
Group B2及びB3
FEV1 predicted<80%

Kubo K et al. Eur Respir J 1999; 13:252-256

末梢気道病変：定量指標 (relative value change (RVC₈₆₀₋₉₅₀))

* Relative value change (RVC₈₆₀₋₉₅₀)

= 100×LV₈₆₀₋₉₅₀/LV₅₀₀₋₉₅₀ in expiration/ 100×LV₈₆₀₋₉₅₀/LV₅₀₀₋₉₅₀ in inspiration

TABLE 3: Correlation Between Measured Relative Volume Change in Limited Lung and Results of Pulmonary Function Tests

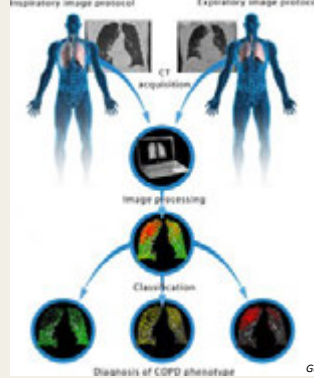
Upper Threshold (mL)	Relative Volume Change (%)		FEV ₁ /FVC		FEV ₁ /FVC		FEV ₁ /FVC		RV/TLC		FVC/FVC		DLCO/PA	
	Mean ± SD	Median	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
1000	5.8 ± 4.7	-4.8	-0.07	0.702	-0.07	0.692	-0.05	0.702	0.01	0.962	-0.02	0.975	0.07	0.870
1200	-6.2 ± 7.0	-7.4	-0.02	0.786	-0.21	0.224	-0.06	0.697	0.14	0.424	-0.09	0.880	0.02	0.982
1400	-4.8 ± 5.9	-3.5	-0.04	0.691	-0.01	0.960	-0.46	0.008	0.34	0.240	-0.40	0.003	-0.32	0.002
1600	-6.7 ± 7.1	-7.2	-0.04	0.691	-0.01	0.960	-0.47	0.008	0.42	0.216	-0.35	0.003	-0.28	0.002
1800	-7.6 ± 12.2	-10.9	-0.02	0.801	-0.04	0.690	-0.50	0.001	0.51	0.001	-0.42	<0.001	-0.35	<0.001
2000	-12.0 ± 14.4	-18.4	-0.12	0.001	-0.13	<0.001	-0.07	0.001	0.55	<0.001	-0.44	<0.001	-0.43	<0.001
2200	-22.0 ± 18.6	-19.0	-0.26	<0.001	-0.26	<0.001	-0.26	<0.001	0.43	<0.001	-0.45	<0.001	-0.44	<0.001
2400	-22.7 ± 18.6	-20.7	-0.40	<0.001	-0.38	<0.001	-0.25	<0.001	0.26	<0.001	-0.20	<0.001	-0.41	<0.001
2600	-15.0 ± 13.4	-16.8	-0.29	<0.001	-0.31	<0.001	-0.08	0.001	0.26	<0.001	-0.55	<0.001	-0.58	<0.001

Note: Relative volume change is difference in relative volume at threshold between inspiratory and expiratory CT. *p < 0.05 predicted. FVC = forced vital capacity, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, FEV_{1-25%} = mid expiratory phase airflow expiratory flow, RVC = functional residual capacity, RV = residual volume, TLC = total lung capacity, RV/TLC = ratio of residual volume to total lung capacity. Blue = differing sign of the lung for carbon monoxide.

これらの全体的な指標では、呼吸機能検査以上の情報は提供困難

Matsuoka et al. Am J Roentgenol 2008; 190: 762-768.

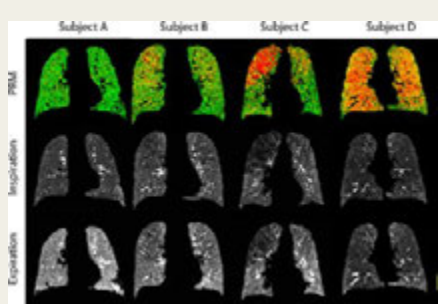
末梢気道病変：定量指標 (based on change in CT density both at inspiration and expiration)



- 吸呼気CTを撮影
- 吸呼気CT画像で肺実質を分離 (気管・血管等を除外)
- 腹側や背側の胸膜までの距離を基準として、肺実質内の局所の動きを決定し、呼気のCT画像を吸気のCT画像に変形。
- ボクセルを吸気と呼気のCT値で分類

Galban CJ et al. Nat Med. 2012; 18(11): 1711-1715.

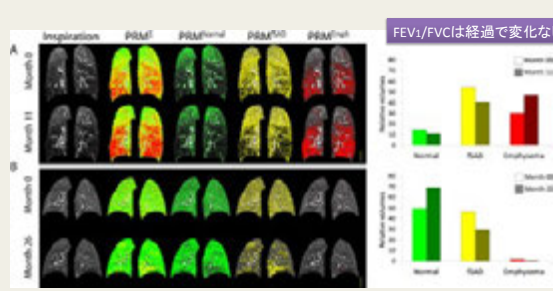
末梢気道病変：定量指標 (based on change in CT density both at inspiration and expiration)



- Normal
吸気 > -950HU
呼気 > -860HU
- fSAD
Functional small airway disease
吸気 > -950HU
呼気 < -860HU
- Emphysema
吸気 < -950HU

Galban CJ et al. Nat Med. 2012; 18(11): 1711-1715.

末梢気道病変：定量指標 (based on change in CT density both at inspiration and expiration)

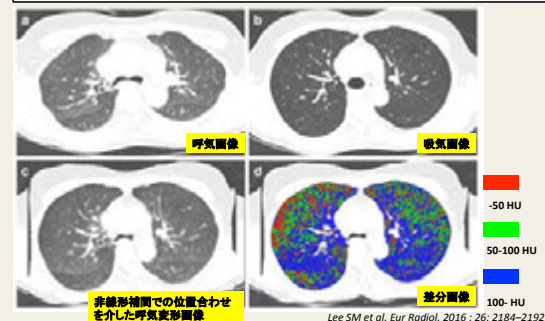


この方法は、吸気と呼気CTでの閾値を一定としている。肺内のCT値は重力の影響等をうけ正常でもばらつきがある。影響は？

Galban CJ et al. Nat Med. 2012; 18(11): 1711-1715.

末梢気道病変：定量指標 (based on change in CT density both at inspiration and expiration)

- 30~120HUの10HU毎に10種類の閾値設定し、差分画像で閾値以下のvoxel数の肺実質全体のvoxel数に占める割合をAir trapping index(ATI)と定義。
- 各閾値でのATIとRV/TLC及びFEF_{25-75%}との相関係数計測し、最適のATIを決定



Lee SM et al. Eur Radiol. 2016; 26: 2184-2192.

末梢気道病変: 定量指標 (based on change in CT density both at inspiration and expiration)



- 呼吸努力の影響の少ない最大中間呼吸気流量と残気率は、ATIが60HUのときに最も強い相関を示した。(相関係数-0.649, 0.651)

Table 4 Correlation between CT parameters and pulmonary function parameters

	ATI	E/I MLD	Exp-ase
FEV ₁	-0.698	-0.712	-0.612 [†]
FEV ₁ /FVC	-0.709	-0.714	-0.641 [†]
DL _{CO}	-0.405	-0.387	-0.245 [†]
RV	0.517	0.528	0.464

- ATI(60HU)は、肺全体での気流制限の程度や拡散能との関連が、平均CT値吸呼気比: E/I ratio in mean CTAVと同様。

ピクセルベースのパラメータであるATIは、末梢気道病変の分布や気流制限のない症例での局所的な不均衡の評価が可能となり、COPDの病態管理や気流制限の早期検出に関して新たなimaging biomarkerとなりうる。

Lee SM et al. Eur Radiol. 2016; 26: 2184-2192.

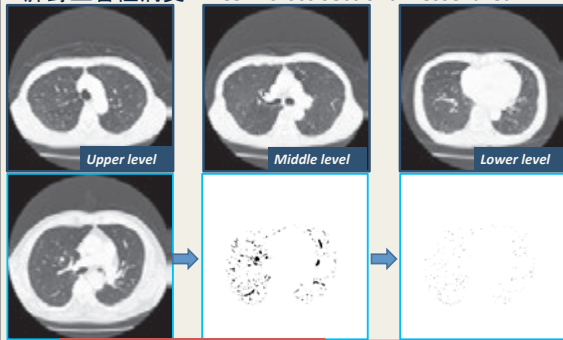
- COPD
 - 気腫性病変
 - 中枢気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変

➢ 動態評価

➢ 血流評価

➢ 換気評価

肺野血管性病変: %CSA: cross sectional vessel area



Smoothing with appropriate Gaussian blurring

Conversion of segmented lung field images to binary images with a window level of -720HU

Mask image for particle analysis after setting vessel size parameters with 0-5 mm² and the range of circularity within 0.9-1.0

肺野血管性病変: %CSA: cross sectional vessel area

➢ CSA<5 = total particle dimensions corresponding to cross section of vessel at subsegmental level running almost parallel to the body axis

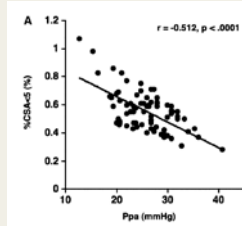
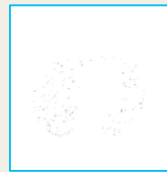


TABLE 3. CORRELATION BETWEEN CROSS-SECTIONAL AREA OF PULMONARY VESSELS AND PULMONARY FUNCTION TESTS IN 112

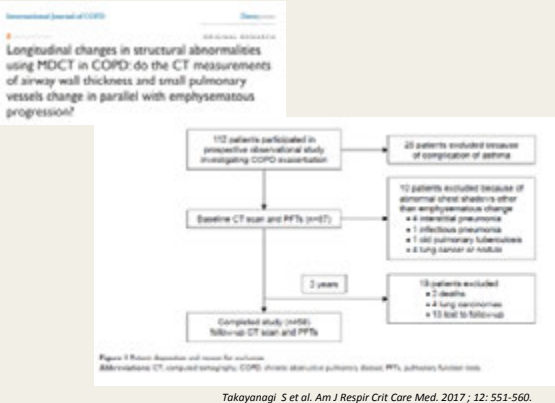
	r	P value
FEV ₁ /FVC	-0.512	<0.001
Ppa	-0.512	<0.001
DL _{CO}	-0.387	0.004
RV	0.517	<0.001

➢ %CSA<5 = the percentage of CSA<5 for the total lung area

- 肺野小血管断面積率は、平均肺動脈圧、予測一秒量、拡散能、肺気腫範囲と相関する

Matsuoka S et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 218-225.

肺野血管性病変: %CSA: cross sectional vessel area



Takayanagi S et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 12: 551-560.

肺野血管性病変: %CSA: cross sectional vessel area

Table 3 Longitudinal changes of WAS, %CSA <5, and LAAS in the patients with current smoking and smoking cessation

Variables	Baseline, mean (±SD)	Follow-up, mean (±SD)	P-value
Current smokers			
WAS			
Third	72.7±7.1	72.8±5.9	NS
Fourth	79.8±6.5	78.5±4.1	NS
Fifth	63.3±4.6	62.3±4.3	NS
%CSA <5	0.72±0.18	0.72±0.21	NS
LAAS	5.7±8.8	8.9±11.9	0.001
Ex-smokers			
WAS			
Third	71.8±5.5	70.6±4.0	0.092
Fourth	79.0±5.0	77.1±5.4	0.019
Fifth	84.3±3.0	81.9±4.4	<0.001
%CSA <5	0.71±0.19	0.70±0.21	<0.001
LAAS	7.8±11.0	9.3±11.9	<0.001

- 禁煙者では、5次分枝の気管壁が薄くなり、血管断面積は増加
- 禁煙継続者では気管壁の縮小なく、血管断面積も変化しない。
- 気腫の範囲はともに増加

Abbreviations: CSA <5, the cross-sectional area of pulmonary vessels <5 mm²; LAAS, low-attenuation area; NS, not significant; SD, standard deviation; WAS, wall area percentage.

Takayanagi S et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 12: 551-560.

肺野血管性病変: %CSA: cross sectional vessel area

Table 4 Longitudinal changes of WVAS, %CSA, and LAAS in the patients with/without exacerbations

Variables	Baseline, mean (±SD)	Follow-up, mean (±SD)	P-value
Exacerbations (-)			
WVAS			
Third	71.7±6.2	72.3±6.2	NS
Fourth	70.9±5.9	70.7±5.1	NS
Fifth	81.6±3.4	81.3±3.8	NS
%CSA	0.78±0.22	0.74±0.20	NS
LAAS	10.1±15.9	12.4±15.0	0.029
Exacerbations (+)			
WVAS			
Third	72.1±5.8	70.4±4.3	0.027
Fourth	79.2±5.2	77.0±5.2	0.012
Fifth	81.9±3.4	81.5±4.4	0.002
%CSA	0.71±0.18	0.78±0.21	0.004
LAAS	4.3±9.1	8.3±10.5	<0.001

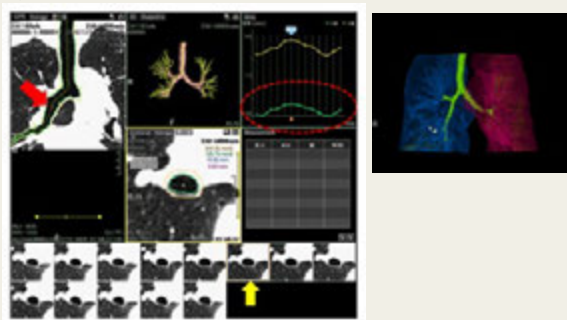
- 急性増悪を起こさなかった症例では、分岐レベルに関わらず気管壁が薄くなり、血管断面積は増加。
- 急性増悪を起こした症例では、気管壁の縮小なく、血管断面積も変化しない。
- 気腫の範囲はともに増加

喫煙や適切な治療で、血管リモデリングや中樞気道病変はある程度改善する。これらの定量的指標がモニタリングに使用可能

Takayanagi S et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 12: 551-560.

- COPD
 - 気腫性病変
 - 中樞気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

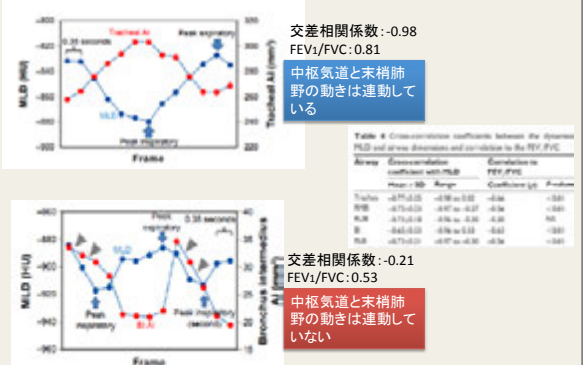
動態評価: 4D-ultra-low-dose CT



気管・右上葉気管支・右中葉気管支・右中間気管支・右下葉気管支の内腔断面積と両側肺野の平均CT値の1呼吸内での運動性

Yamashiro T et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 754-764.

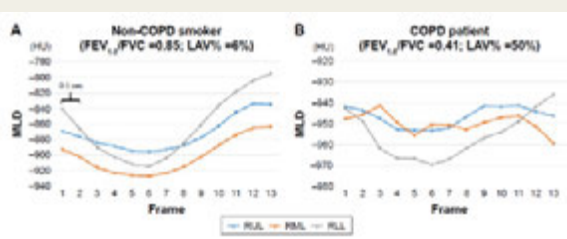
動態評価: 4D-ultra-low-dose CT



一秒率の低下とともに、中樞気道と末梢肺野の動きの連動性はくずれる

Yamashiro T et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 754-764.

動態評価: 4D-ultra-low-dose CT



Pairs of MLD curves	Cross-correlation coefficient	Correlation to FEV ₁ /FVC
	Mean ± SD	Coefficient (ρ)
RgtL - RgtR	0.94±0.049	(0.79 to 0.99)
RgtL - RgtL	0.78±0.366	(-0.79 to 0.99)
RgtL - RgtR	0.82±0.428	(-0.99 to 0.99)
RgtL - RgtL	0.70±0.493	(-0.99 to 0.99)
LgtL - LgtL	0.84±0.298	(-0.99 to 0.99)
RgtL - LgtL	0.92±0.180	(0.83 to 0.99)
RgtL - LgtL	0.80±0.524	(-0.87 to 0.99)
Average of all factor pairs	0.84±0.259	(0.61 to 0.99)

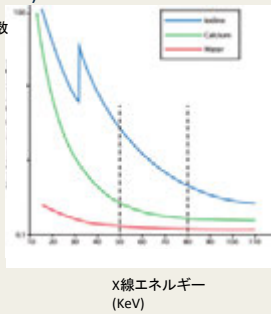
一秒率の低下とともに、各末梢肺野の動きの連動性はくずれる

Yamashiro T et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2101-2109.

- COPD
 - 気腫性病変
 - 中樞気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

血流評価: Dual energy CT (DECT)

- CT再構成画像はスキャン断面内のピクセルに含まれる組織の実効線減弱係数(どの程度X線が吸収されるか:光電吸収)を水を0としたCT値に変換してもの。
- 実効線減弱係数 = 物質固有の質量減弱係数×密度
- X線のエネルギーが大きい → 光電吸収は低下
- 原子番号の大きな物質 → 光電吸収の低下が大きくなる

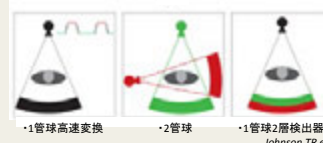


2つの異なるエネルギー(管電圧)で撮影を行い、光電吸収の差異をもとに既知の質量減弱係数から物質の密度を推測することができる

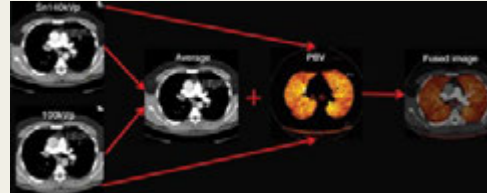
Kaza RK et al. Radiographics. 2012; 32: 353-369.

血流評価: Dual energy CT (DECT)

・撮影方式



Johnson TR et al. AJR. 2012; 199: 53-58.

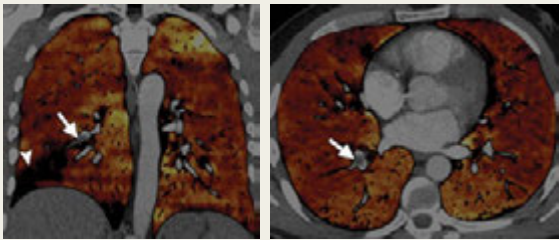


肺野領域においても、各ボクセルの造影剤濃度が灌流血液量(blood volume)に相当するため、造影剤濃度から肺灌流血液量マップを作成できる。

Renani SA et al. Radiographics. 2014; 34: 1769-1790.

血流評価: Dual energy CT (DECT)

- 右下葉外側肺動脈内に閉塞型の血栓
- 右下葉後方肺動脈内に非閉塞型の血栓



冠状断や矢状断面の多断面再構成画像を用いれば、閉塞かどうかの評価は可能であるが、DECTは直接的に還流低下を検出できる。

Renani SA et al. Radiographics. 2014; 34: 1769-1790.

血流評価: Dual energy CT (DECT)

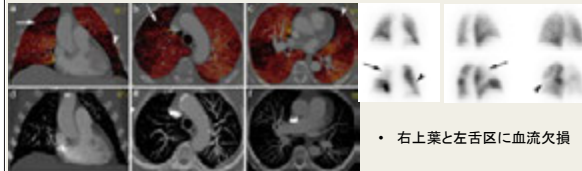


Table 4. Concordance at a segmental level between V/Q scintigraphy and DECT findings in 14 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

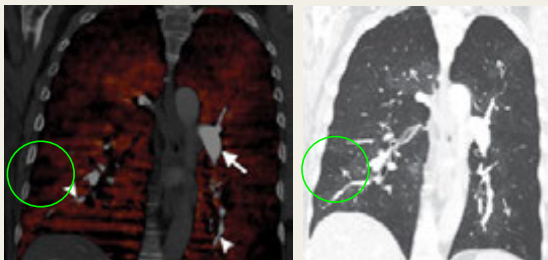
	Non-diagnostic segments	True positive	False positive	False negative	True negative	Raw agreement	Kappa coefficient (95% CI)
Dual-Energy CT perfusion	70	86	35	36	87	72 %	0.44 (0.31-0.57)
CTA all patterns	0	68	41	53	90	63 %	0.24 (0.13-0.37)
CTA totally occlusive patterns	0	56	21	65	100	66 %	0.31 (0.19-0.42)
CTA partially occlusive patterns	0	33	25	87	107	58 %	0.09 (0-0.19)

CTA computed tomography angiography, CI 95 % confidence interval

V/Q scintigraphyをstandard of referenceとしたとき、DECTはCT angiographyよりも肺葉レベルの血流評価に優れている。

Dourmes G et al. Eur Radiol. 2014; 24: 42-51.

血流評価: Dual energy CT (DECT)



- 中枢側及び末梢側で血栓は指摘できない

DECTでのdefectは、conventional CTにおける狭小化血管を伴った相対的な低吸収域に相当した血流低下域と一致しており、scintigraphyやCT angiographyよりも末梢の還流低下を検出できる可能性がある

Renani SA et al. Radiographics. 2014; 34: 1769-1790.

- COPD
 - 気腫性病変
 - 中枢気道病変
 - 末梢気道病変
 - 肺野血管性病変
- 動態評価
- 血流評価
- 換気評価

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

¹³³Xe

- 非放射性Xenon Gas (標準状態の密度: 5.887/空気: 1.293)
- 原子番号: 54 (ヨードの原子番号: 53)
- 肺に吸入すれば、ガスの分布を反映した造影剤とならる
- 一回換気法や再換気法

平均CT値

Xe ガス濃度

• CT値とXenonガス濃度は直線的に変化する。

Honda N et al. Radiology. 2012; 262: 262-268.

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

Pre-contrast

Xe wash-in

Xe wash-out

lung without limited inflow and outflow

lung with limited inflow and outflow but a preserved collateral pathway

• 流入/流出制限や側副換気の有無等の局所相違が明瞭となる

Park EA et al. Radiology. 2010; 256: 985-997.

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

Table 3 Correlation between quantitative based parameters and some basal parameters in the quantified CT parameters

		Percentile	Percentile	Percentile
Empysematous index	R	-0.544*	-0.562*	-0.737*
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Em-trapping index	R	-0.421*	-0.442*	-0.297*
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Em-trapping index	R	-0.607*	-0.517*	-0.617*
	P	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05 indicates a statistically significant correlation.

Table 4 Correlation of the quantified CT parameters with the pulmonary function tests

	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	FEF _{25-75%}	RV	TLC	RV/TLC	DL _{CO}	DL _{CO} /VA
Em	R	-0.384*	-0.362*	-0.456*	-0.464*	0.267	0.642*	-0.714*	-0.814*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ATI	R	-0.467*	-0.369*	-0.754*	-0.697*	0.667	0.797*	-0.413*	-0.517*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Em+ATI	R	-0.581*	-0.332*	-0.607*	-0.509*	0.609*	0.587*	-0.506*	-0.529*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Xe-WO	R	0.047	0.017	0.067	0.077	-0.047	-0.762*	-0.117	-0.767*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Xe-WO+ATI	R	0.379*	0.437*	0.647*	0.506*	-0.728*	-0.417*	-0.117*	-0.617*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Em+Dens	R	-0.714*	-0.607*	-0.717*	-0.717*	0.797*	0.797*	-0.714*	-0.814*
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05 indicates a statistically significant correlation.

• ATI mapping と Xenon dynamic map の相関は中等度。

Lee SM et al. Eur Radiol. 2017; 27: 2818-2827.

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

FEV₁/FVC: 49, FEV₁ predicted: 78, DLco: 19

FEV₁/FVC: 41, FEV₁ predicted: 49, DLco: 10.5

ATI = 33.83%

ATI = 68.71%

ATI = 27.33%

ATI = 63.92%

Xe-WO = 23.28%

Xe-Dens = 14.73%

Xe-WO = 21.91%

Xe-Dens = 14.79%

ATI mapping と Xenon dynamic mapping の分布は同様

ATI mapping と Xenon dynamic mapping の分布は同様でない

Lee SM et al. Eur Radiol. 2017; 27: 2818-2827.

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

COPD

IPF

CPFE upper-predominant

CPFE diffuse

CPFE multi-focal

Table 5. Correlation coefficients for relationships between the percentage of areas enhanced by Xenon and pulmonary function parameters in the whole patients (n = 95).

Variable	Correlation Coefficient	P-value
%FVC (%)	0.137	0.203
FEV ₁ /FVC (%)	0.338	<0.0001
%FEV ₁ (%)	0.528	<0.0001
%FVC (%)	0.341	0.003
%RV (%)	0.584	<0.0001
Pre-TLC (%)	0.579	<0.0001
%DL _{CO} (%)	0.933	0.798
Dens/VA (%)	0.297	0.002

Lee SM et al. Eur Radiol. 2017; 27: 2818-2827.

換気評価: Dual energy CT (DECT) by using Xenon

COPD

IPF

CPFE upper-predominant

CPFE diffuse

CPFE multi-focal

P=0.144

P=0.0001

P=0.0003

P=0.0008

P=0.075

Lee SM et al. Eur Radiol. 2017; 27: 2818-2827.

「放射線」(2)

機能をPETで見る

東 達也

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
臨床研究クラスター 分子イメージング診断治療研究部

PETはPositron Emission Tomographyの略で、陽電子の発光に伴って起こる180度対向方向への消滅放射線の放出という物理現象を画像化したものである。この物理現象を精密に画像化することにより、高い定量性をもつというPETの最大の特徴が生まれた。また、投与する薬剤が化学物質としては非常に微量であり、安全性が高いこと、投与する薬剤に応じた、機能画像、代謝画像が得られることなどの特徴もある。FDGは広く知られた糖代謝を画像化するPET薬剤で、FDG-PETの臨床を簡単に紹介する。PETにおける定量化は、腫瘍分野ではSUV=Standardized Uptake Valueが有名だが、その意味合いや種類、使いわけをご紹介する。また、脳機能に関する解析法である健常者データベースやコンパートメントモデル解析などを簡単に紹介する。また、昨今注目されているtheranostics（診断と治療の融合）をお示しし、核医学治療、標的アイソトープ治療の急速な進歩、普及といった、核医学の分野に訪れている大きな転換点につきご紹介する。呼吸機能に関する核医学診断研究、PET診断研究などは現在のところあまり活発ではないが、今後の研究開発の一助となるように、以上の核医学分野全般における研究や臨床の基礎の基礎から最新トレンドまでをお示しさせていただく予定である。

2017.09.30 (土) ピアザ淡海 大津市 滋賀県

教育講演2 放射線 「機能をPETで見る」

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所
臨床研究クラスター 分子イメージング診断治療研究部
東 達也

本日のメニュー

- PETの基礎 PETとは? FDGとは?
- 定量化とその利用
- 呼吸機能とPET
- 脳機能研究とその解析法
- 核医学の大転換点がそこに
– Theranostics (診断と治療の融合)

2

PETとは?

Positron Emission Tomography

陽電子 放射・発光 断層撮影法

= 陽電子断層撮影法

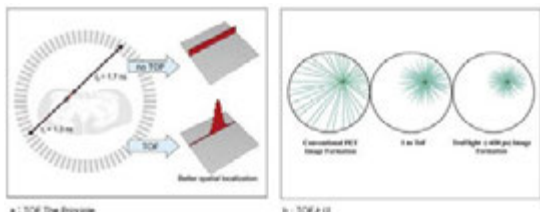
定量性が高い = 「機能の見る」

PET核種¹⁸Fからのγ線の放出原理

二本の消滅放射線を円形に配列した検出器で検出。同時計測されたもののみを正しい信号として捉える。



Time Of Flight (TOF) 技術



「二本の消滅放射線を円形に配列した検出器で検出。同時計測されたもののみを正しい信号として捉える」
→ 「同時」というものが技術の進歩で限りなく短く、時間分別できるようになり、0.4nsなどの違いが判別可能に!

PETの特徴

●数マイクログラム程度
●(1グラムの1/1,000,000)

- 投与する薬剤が化学物質としては非常に微量であるため、副作用がなく、造影剤アレルギーで造影CT,MRのできない患者、腎不全・透析患者でも検査可能。
- 一度の薬剤投与で、全身の検査が可能。一目で全身状態が把握可能なMIP像。
- 投与する薬剤に応じた、機能画像、代謝画像が得られる。
- 形態画像(形を見る検査)であるMD-CTと融合した総合画像診断が可能。
- 病変が陽性に描出される(光る)ため、異常を認識しやすい。
- 検査が容易。(薬剤を投与して、ベッドに寝かせるだけ。)
- 半減期: すぐ無くなるので、放射線の身体への影響が少ない。一方で、作り置きのできない薬である。
- 同時計測という精密な物理現象に基づいており、定量性が高い。



6

表1 画像診断に用いるくすりの濃度

	投与量	割合
核医学		
アイソトープ	5×10^{-14} mole	1
MRI		
ガドリニウム	5m mole	10^9
CT		
ヨード造影剤	500m mole	10^9

核医学で患者に投与する薬剤量は、MRIやCTに使用する造影剤量に比べて、桁違いに少ない。これが核医学の最大の利点である。

必要条件：
比放射能 (物質に対する放射能の比) が十分に高い、品質の良い製剤で、かつ、製造後半減期を大きく超えない時間帯で使用する場合

マイクロドーズ(MD)試験

医薬品開発早期に、ヒトに対するマイクロドーズ量(薬効発現量の1/100以下かつ100 μ g以下)の投与により、主として薬物動態を知ることが目的とした新たな医薬品開発手法で、PETもその一方法として推奨されている。



GMPに対応した高額なサイクロ合成装置に投資することで、企業からのMD試験の受注を得て、利益を上げる！

^{18}F -FDG

^{18}F -Fluoro-Deoxy-Glucose

Glucose = ブドウ糖

FDG = フッ素化されたブドウ糖

活発に活動している組織はエネルギーを必要としている。

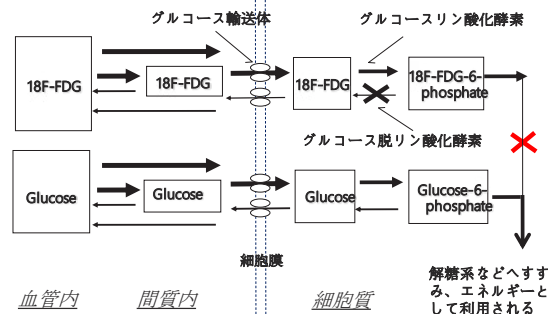
そのためブドウ糖など栄養源となる物質を吸収し、利用している。

人体では、特に **脳や運動しているときの筋肉** など

ほとんどのがんも

FDGの細胞内集積の仕組み

FDGは毒物? : 大量に取り込めば、解糖系を阻害し、細胞死をきたす



がん細胞に取り込まれ、そのまま蓄積される

FDGの特徴

- 数マイクログラム程度
- (1グラムの1/1,000,000)

- ・ グルコース類似体である。
- ・ 本来は糖代謝を止める毒物である。
- ・ 脳、心臓、活動中の筋肉、がんなどの糖代謝の亢進した組織に集積する。
- ・ F-18: ポジトロン核種で標識されている。すなわちF-18という放射性物質がくっついている。
- ・ 半減期 約110分



FDG-PET検査の欠点1

1. 一部の腫瘍では集積が悪い
 胃がん(特に早期)、一部の肺がん、一部の肝臓がん、一部の膵臓がん、一部の前立腺がんなど
2. 尿からFDGが排泄されるので
 尿路系のがんでは見えにくい
 腎がん、腎盂がん、膀胱がんなど
3. 生理的集積があるため、見えにくい
 脳、咽頭部、唾液腺、胃、大腸、乳腺、精巣、卵巣、子宮、筋肉など

FDG-PET検査の欠点2

- 食後、糖尿病等では集積が悪い
- 強い炎症には集積する
肺炎、結核、放射線治療後の変化、サルコイドーシス、膿瘍、痔、リウマチ性関節炎、自己免疫性膵炎など
- 良性腫瘍にも集積する
大腸腺腫、甲状腺腺腫、唾液腺のワルチン腫瘍など

13

PET/CT検査の欠点3

- 呼吸に伴う横隔膜付近の動きは意外に大きい
CTは通常息を止めて行う(深吸気)
PETは安静呼吸しながら行う
PET/CTでのCT撮影は安静呼吸下で行う
- PET撮影し、別に撮影したCTと融合画像をつくるには
CTでは通常腕上げで撮影する
PETでは腕下げで撮ることも多い

定量化が可能

SUV = Standardized Uptake Value

◆トレーサーの病巣への集積度を示す指標

$$= \frac{\text{関心領域の放射能濃度(Bq/ml)} \times \text{校正定数}}{\text{投与FDGの放射能(Bq)} / \text{体重(g)}}$$

FDGが体内に均一に分布したと仮定したときの放射能濃度を1とした際、関心領域がその何倍の放射能濃度かを表す指標。

腫瘍診断では

腫瘍内部の最大集積を示す部分の数値を持って、腫瘍のもっとも活性の高い数字と考えて、SUVmaxとして用いる。従来は多くの腫瘍は不均一な組織なので腫瘍全体の平均値などは用いないことが多かった。

Keyes JW, Jr.

SUV: Standardized Uptake or Silly Useless Value?

J Nucl Med 1995;36:1836 (review).



All rights reserved:
tv asahi

Silly, おばかで
Useless, 役立たず?

数字を過信してはいけません!

16

SUVなどの定量値を用いてもものを言うためには、

- 同一患者の同一病変について経過を追う場合で、
- 同じPETカメラを使い、撮像開始時間をそろえて、
- 部分容積効果やカウントリカバリーの影響を気にせず、すむ2cm以上の大きな病変の評価で、
- 病変全体を囲み、1ピクセルの最大値を採用し、
- 体格や血糖の補正を行ったもの

Keyes JW, Jr. J Nucl Med 1995;36:1836.

これらを考えておかないと、信頼に値するデータとはいえない

17

SUVに影響を与える因子

- 腫瘍因子:
 - GLUTの発現
 - hexokinase・G-6-Pase活性
 - 細胞密度
 - 腫瘍のサイズ
 - 随伴炎症・抗腫瘍免疫
- 患者因子:
 - 血糖値、インスリン値
 - 食事状況・運動状況
 - FDGの全身分布状況
 - 肥満(過補正:脂肪組織には分布しないため)
 - 呼吸や体動
- 撮影因子:
 - 撮像開始時間
 - 撮影PET機種
 - ROIの種類とサイズ
 - SUVmaxかSUVmeanか
 - 画像再構成法
 - Matrix size
 - FBP or OSEM
 - MAC or SAC
 - フィルター
 - Calibration factor
 - 画像表示ソフト

PETの半定量評価法のいろいろ

- ❖ SUV: Standardized Uptake Value: 腫瘍では**SUVmax**が多い

$$SUV = \frac{\text{放射能濃度[Bq/mL]} \times \text{係数}}{\text{放射能投与量[Bq]} / \text{体重[g]}}$$

- ❖ SUL: Lean Body Mass Corrected SUV

$$SUL = \frac{\text{放射能濃度[Bq/mL]} \times \text{係数}}{\text{放射能投与量[Bq]} / \text{除脂肪体重[g]}}$$

- ❖ SUVpeak: 1cm³球形VOI内の平均値を測定
その平均値の最も高い値
- ❖ MTV: Metabolic Tumor Volume
SUVmaxの一定以上の値(40%以上など)の体積
- ❖ TLG: Total Lesion Glycolysis
MTV × **SUVmean (MTV内の平均SUV)**

PETによる治療効果判定基準: EORTC基準

ベースラインと比較したSUV変化に基づいて判定する。
Viable tumor がFDG-avid な腫瘍であることが前提であり、
サイズ変化も評価必要。

- CMR: 異常集積が完全に消失、周囲組織との判別ができなくなる
- PMR: 化学療法1サイクル後のSUVが15% ± 25%、治療後のSUVが > 25%の減少
- SMD: SUVの変化が-15% ± 25%でかつ集積の範囲の拡大が20%以内に収まる
- PMD: SUVの増加が25%以上、もしくは集積の範囲の拡大が20%以上の増加、もしくは新病変の出現

PETによる治療効果判定基準: PERCIST基準

PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)

Wahl らの提唱する SUL(除脂肪体重で補正を行ったSUV)計測による方法

SUL値における係数のは、PET、PET-CTの製造会社間で独自性があり、単独の絶対値としては、使用に注意を要する

Wahl RL, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med 50 Suppl 1:122S-50S, 2009

PETによる治療効果判定基準: PERCIST基準

概略

病変のSULpeakを測定し、治療前後の変化量%を計算

- 病変集積がバックグラウンドレベルまで消失 ==> CMR
complete metabolic response
- SULpeak減少量 > 30%, or > 0.8SUL ==> PMR
partial metabolic response
- SULpeak増加量 > 30%, or > 0.8SUL ==> PMD
progressive metabolic disease
- それ以外 ==> SMD
stable metabolic disease

Wahl RL, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med 50 Suppl 1:122S-50S, 2009

非常に煩雑な計算、処理が必要で、あまり普及していなかったが、最近では自動計測してくれるソフト搭載のPET機が標準化しつつある。

「肺機能」「呼吸機能」vs「PET」「核医学」

- ウェブで検索しても、、、



PubMedで検索

- (((lung) AND PET) AND function) NOT cancer) NOT tumor) NOT animal : 426 hits
- lung cancer PET : 6180 hits

23

呼吸機能領域における核医学診断

- 肺血流診断:
 - SPECT製剤: ^{99m}Tc-MAA (大凝集アルブミン) 保険収載
 - PET製剤: ⁶⁸Ga-エアロゾール(Galligas)
- 肺換気診断:
 - SPECT製剤: ¹³³Xe-キセノンガス } 保険収載
 - ^{81m}Kr-クリプトンガス } 保険収載
 - ^{99m}Tc-テクネガス } 保険収載
 - PET製剤: ¹³N-窒素ガス (¹³N₂): 研究のみ
 - ⁶⁸Ga-MAA (Galligas)

24

Theranostics World Congress Ga-68 & PRRT
(Ga-68 とPRRTのtheranostics 国際会議) 2011年創設

世界に広がるGa-68 ← *Self-Propagating World*

アジア、アフリカを含む世界中に広がっているのに、、、日本は蚊帳の外

68Ge/68Gaジェネレーターを「医療機器」「医薬品」として扱うか:
このあたりの法的規制が定まっておらず、学会と当局とで調整中

MAA製剤の問題点

- ・ アルブミン製剤 = 生物由来製剤である(献血を利用)
- ・ 一定の感染リスク

2. 製剤の組成
(1) 有効成分(活性成分)の含量
1バイアル中、大腸菌人血清アルブミンを2.1mg含有する。
本剤の成分である「大腸菌人血清アルブミン(生物由来製品指定成分名)」には人血清アルブミン(採取国:日本、献血)が使用されている。

換気シンチPETガス製剤の問題点

- ・ 放射線管理区域における空气中濃度限度の問題
- ・ 被ばく管理上、取り扱いが面倒

26

健常者データベースによる解析

- ・ 統計学的画像解析法において、
 - 複数の健常者の画像を加算平均して作成したノーマルデータベース(以下NDB)と症例画像をpixelごとに比較し、解析症例のpixel値が正常平均値から何標準偏差分乖離しているかを各種のパラメータで定量化し、pixelごとに表示することで、客観的に評価する解析法

- ・ 「標準脳」へのあてはめが重要

27

コンパートメントモデル解析

Models for CBF Analysis

図1. 脳血流測定用¹⁵O-labeled PETガス(定常状態)の解析モデルの概要。
CM, compartment model; ARI, autoradiography; DTP, dual-tracer ARI; F, blood flow; C_a, arterial concentration of radioactivity; C_v, venous concentration of radioactivity; C_t, tissue concentration of radioactivity; Q, arterial-to-venous blood volume; Q₀, tissue volume; A, half-life time of the tracer; p, volume of distribution

生体の各臓器をまとめて1つの箱と考えて、解析する方法

- ・ 脳血流、脳機能などの解析の基本

28

O-15ガスをを用いた脳酸素代謝検査

1/ O-15標識のCO
2/ O-15標識のO2
3/ O-15標識のCO2
を吸入させて、脳画像を撮影し、ピクセルごとに差分などをとり、解析する

図2. 脳血流測定用¹⁵O-labeled PETガスの解析モデルの概要。
CBV, cerebral blood volume; CBF, cerebral blood flow. その他の記号は図1参照

- ・ 脳血流などの解析: MRIなどでも可能
- ・ 脳実質における酸素代謝: PETが不可欠
- ・ Misery perfusionの解析、脳血管バイパス術の適否、効果判定が可能

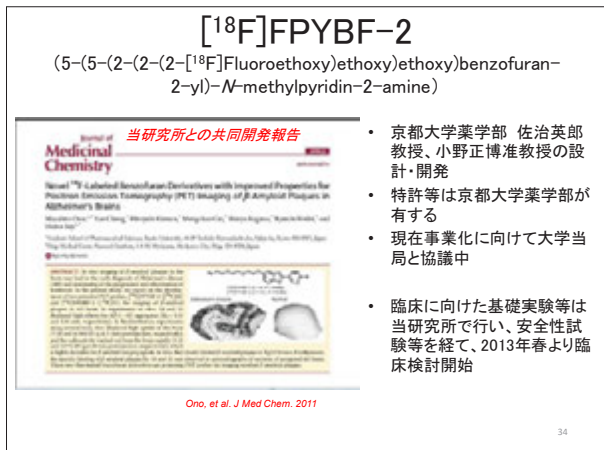
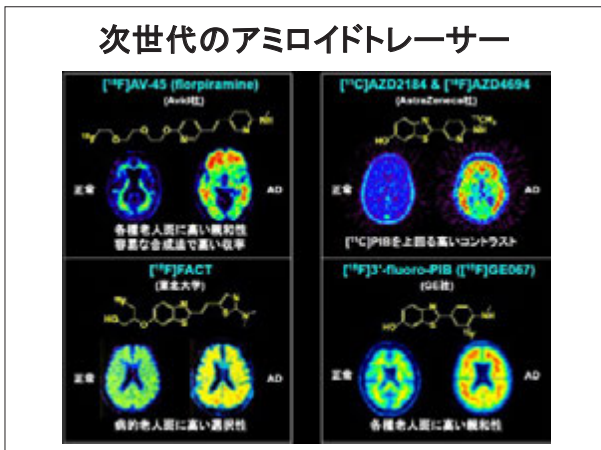
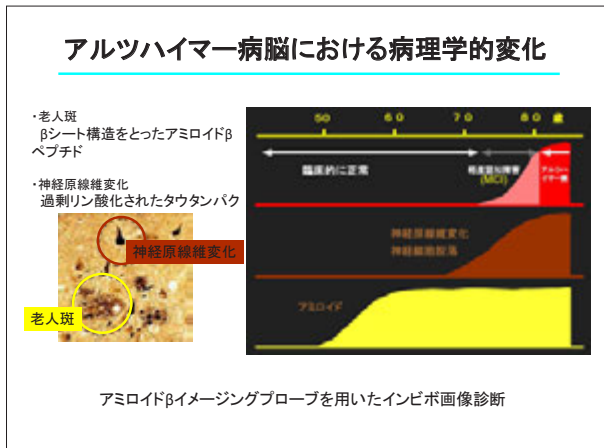
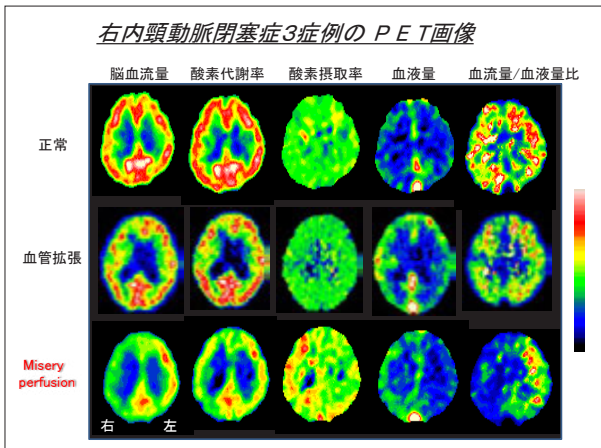
29

O-15 gas PETの様子

ガスを吸わせて検査

動脈採血

O-15 (¹⁵O):
物理的半減期約10分



SUVR計測の自動化

- ・ 健常者データベースの構築と自動診断解析ソフトの構築

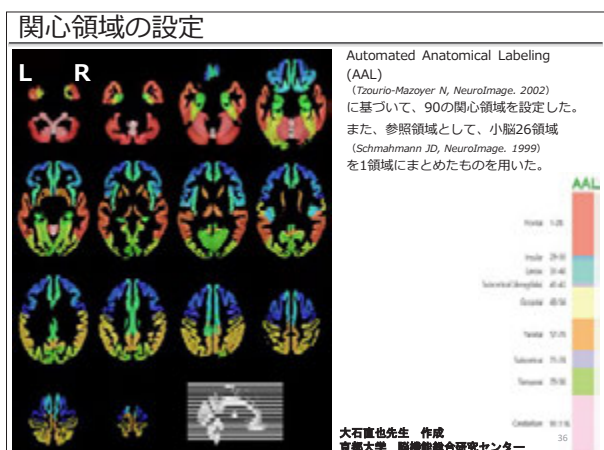
テンプレート作成

- ・ Pmod 3.0を使用、0-10分の早期像と50-60分の後期像を作成
- ・ SPM8を用いて、後期像を早期像にcoregistration
- ・ SPM8を用いて、早期像を解剖学的に標準化処理。テンプレートには京都大学の作成したPiB-PETの早期像テンプレートを用いた。DCT変換パラメータを用いて、後期像も同様に標準化。
- ・ 健常被験者24名の早期像、後期像の平均画像を作成。

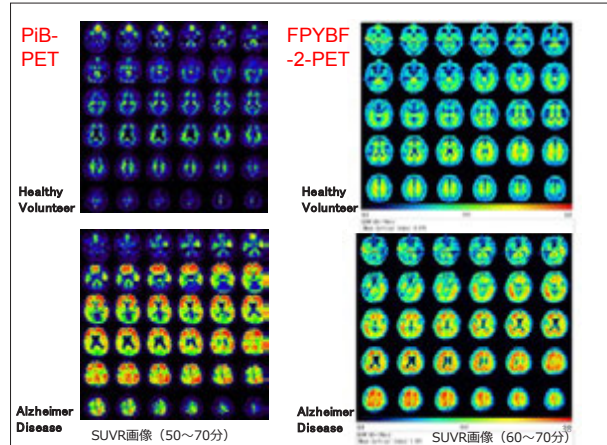
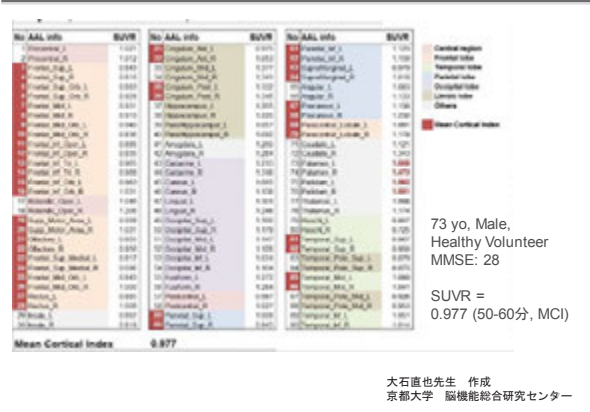
SUVR解析

- ・ Pmod 3.0を使用、後期像のintegrated imageを作成。
- ・ SOM, Matlabを用いて、SUVR画像を作成。
- ・ AAL (automated anatomical labeling)テンプレート (Tzourio-Mazoyer N, NeuroImage 2002)に基づく90の関心領域。また、小脳26領域を1つにまとめたものを参照領域とした。
- ・ prefrontal cortex, lateral temporal cortex, parietal cortex, and anterior/posterior cingulate gyrus. の領域VOI平均値をmean cortical indexと定義し(Mormino EC, Brain. 2008)、算出。PiB-PET論文に準拠。

大石直也先生 作成
京都大学 脳機能総合研究センター



関心領域毎の集積 (SUVR)



PET, 核医学におけるパラダイムシフト

- PETに利用される核種
 - 従来のPET4核種 (C-11, N-13, O-15, F-18) は生体を構成する元素 (F-18以外) であり、生体内の代謝に深く関連していた
 - 核種製造技術の進歩と金属核種の台頭 (Ga-68, Zr-89など)
 - Precision Medicine の進展
- 診断 (diagnosis) と治療 (therapy) の融合
 - Theranostics (核種の付替えで診断と治療を両立可能)
 - 従来のRI治療薬はすべてベータ線核種
 - 治療用のアルファ核種の登場

39

腫瘍イメージング製剤の開発

従来	最近の流れ
<ul style="list-style-type: none"> • サイクロトロン核種 (150, 11C, 18F) のみ • 非特異的な代謝イメージング (糖代謝など) 中心 • FDGによる腫瘍診断の拡大 • FDG-PET, PET/CT腫瘍診断、診療マネジメントでの地位確立 • PET, PET/CT診断、施設の拡大 	<ul style="list-style-type: none"> • 68Gaの台頭 (68Ge/68Gaジェネレーターによる製造) • 68Ge/68Gaジェネレーターの販売が拡大 • サイクロトロンによる68Ga製造の試みも • 個別の腫瘍特異的なイメージングの拡大 (ソマスタチンアナログ, PSMAなど)

40

68Ga の台頭

- 従来のガリウム製剤はSPECT核種である ⁶⁷Ga (半減期78時間、ガンマ線エネルギー 93.3keV (39.2%), 185keV (21.2%), 300keV (16.8%)) 標識の ⁶⁷Ga-citrate (クエン酸ガリウム) が一般的
 - サイクロトロンにて製造 (⁶⁸Zn(p, 2n)⁶⁷Ga)
- PET核種である ⁶⁸Ga (半減期68分、511keV ポジトロン放出) が登場
 - Ge/Gaジェネレーターにより製造
 - 治療用金属核種と共通のキレートで標識可能
 - 多数の小分子、抗体などと安定的に標識可能

41

Ge-68/Ga-68ジェネレータの普及

- サイクロトロンを使わずに、簡便にPET用の核種Ga-68 (半減期68分の金属核種) を製造可能
- 通常1-2年間は親核種Ge-68 (半減期271日) はGa-68を製造しつづけることができる

Ge-68/Ga-68ジェネレーター
供給元: Eckert & Ziegler Radiopharma社
2017年現在販売中承認

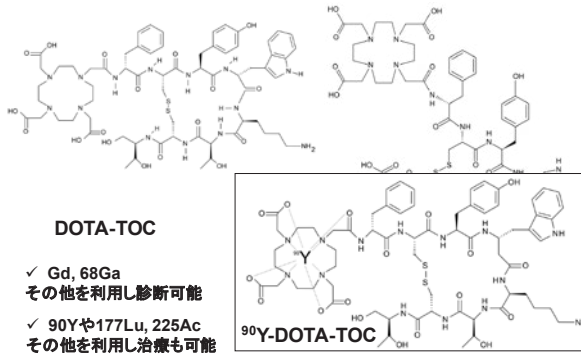
千代田テクニカルホームページより

図1: 安定Ge-68から親核種Ga-68への崩壊、娘核種Ga-68を経て安定Zn-68へと崩壊する図式。

世界的に広く普及している

キレート剤:DOTAの利用

1976年に発見されたポリアミノカルボン酸



DOTA-TOC

- ✓ Gd, 68Ga
その他を利用し診断可能
- ✓ 90Yや177Lu, 225Ac
その他を利用し治療も可能

90Y-DOTA-TOC

キレート剤 多種多様なキレート: 最適なものの選択

50%阻害濃度

阻害剤としての活性の指標:
どの程度の量で、標的の半数の阻害ができるか?

保持時間

治療に適す

イメージングに適す

Giesel, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:678-688

Precision Medicine: 精密医療, 個別化医療

2015年...

Former president Obama B

Toward a new era of precision medicine!

Precision medicine is more individualized.

NIH director, Collins FS

従来のがん治療の問題点: 抗癌剤は副作用が不可避。
「がん細胞の多様性, がんの組織の不均一性」: 多剤併用化学療法が主流 → 多薬毒多種多様な副作用

「それぞれのがんで異なる変異パターンを治療に結びつける」

DNAレベルでの検診により、最適な治療法の選択へ(抗体や小分子など)

癌がゲノム情報等によって再定義され、その情報に基づく治療が実施される精密医療・個別化医療の時代に突入...

癌	治療法	ゲノム	治療法
肺癌	治療A	ゲノムA	治療A
乳癌	治療B	ゲノムB	治療B
膀胱癌	治療C	ゲノムC	治療C
大腸癌	治療D	ゲノムD	治療D
前立腺癌	治療E	ゲノムE	治療E

精密核医学(Precision Nuclear Medicine)

- Theranostics = therapeutics + diagnostics
- 病態分子イメージングにより治療の適格性を確認、投与量の決定
- 標的アイトーブ治療(TRT)により安全に有効に治療

がん患者

in vitro 診断 (ゲノム診断, 病理診断等)

in vivo 診断 (画像診断)

治療

社会復帰

病態分子イメージング

標的アイトーブ治療(TRT)

様々な分子イメージングと標的アイトーブ治療と個々のがん患者の遺伝子やタンパク質等の診断を組み合わせることで、個々の患者に適した治療薬の選択、投与量やスケジュール等の設定を可能とし、安全かつ効果が高いQOLに優れた治療を実現できる治療である精密核医学の確立を目指す。

第5のTRT治療薬

塩化ラジウム-223 (Xofigo®)

製造:
アクチニウム227(235U由来ないし天産)原料からの抽出、精製

Decays via a series of α, β, and γ-emitting daughters

Alpharad - Positive survival data (PSA & QoL)

生存期間の延長も

- 初めてのα線放出RI内用療法薬
- 対象は骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌のみ
- 欧米ではすでに承認(2013年)
- 日本国内でも「ゾーフィゴ®」としてついにH28年(2016年) 5.11保険承認(一回684,930円)
- 関連学会の定めた実施要綱:「適正使用マニュアル」(H28.5月)に従って治療される場合に限り適用: これまで整備されていなかったアルファ線製剤に対応した被ばく管理等のマニュアル作成
- 外来治療が可能で(4週間間隔で最大6回まで)、入院の必要はない(体重220kgまで)
- 体重X用量(55kBq/kg)
- 臨床使用されており、2014年の米国市場規模が数百億円と拡大している模様
- 国内でも徐々に広がりがつつある

47

標的アイトーブ治療(Targeted Radioisotope Therapy(TRT)プロジェクト

細胞障害性の高い放射性核種をがんが集積させる治療法

がん細胞の標的分子

リガンド(低分子基質やホルモン)や抗体

標的アイトーブ

α核種: 211At, 225Ac, 223Rn, 212Pb

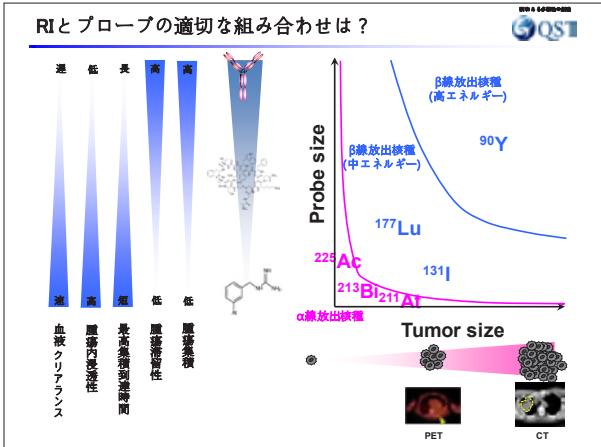
β核種: 131I, 90Y, 177Lu, 89Sr, 67Cu

β+オージェ核種: 64Cu

抗体

キレート剤

低酸素領域



第7のTRT治療薬の候補

前立腺特異的膜抗原 (PSMA)

Prostate-specific membrane antigen (PSMA)

- 750のアミノ酸からなるII型膜糖タンパク
- 正常前立腺上皮、前立腺癌上皮や非前立腺組織の一部に発現
- 前立腺癌において、腫瘍の進展と相関
- ホルモン療法抵抗性および転移性癌で高いレベルで発現

Schulke, N.; et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2003.

PSMA を標的とした免疫治療や抗体治療の研究

- 前立腺癌に対する診断・治療の標的として注目

前立腺がんという患者数の多い疾患での治療薬としての意義は大きい

ホルモン抵抗性前立腺がん 骨転移への診断・治療

診断: 68Ga-PSMAと 治療: 177Lu-PSMA

- 68Ga-PSMA-HBED-CC PETは、SPECTを併用した骨シンチより診断能が高い。
- 治療前に 68Ga-PSMA HBED-CC PET/CT施行。
- 177Lu-PSMA I&T治療による吸収線量を解析可能。
- 正常臓器の吸収線量を測定、30GBq(4回)までの治療の安全性を確認可能。

Pyka T, Okamoto S, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Nov;43:2114-2121

Okamoto S, Schwaiger M, Eiber M, et al. J Nucl Med. 2016 Sep 22. [Epub ahead of print]

骨シンチ前後画像 Ga-68 PSMA-PET全身像

第8のTRT治療薬の候補

PSMAをターゲットにしたアルファ線核種の登場

イメージング: PSMA-11によるPET
治療: PSMA-617によるTRT

かなり進行した前立腺癌が、完全奏効CR(PSA陰性)を示している！

ベータ線核種 177Lu-PSMA治療不応の症例:

TRTの進歩: ホルモン不応性前立腺癌骨転移に対して

② Sr-89 (メタストロン) β線核種
⑤ Ra-223 (Xofigo®) α線核種
⑦ Lu-177 β線核種
⑧ Ac-225 α線核種

前立腺特異的膜抗原 PSMA: βの飛程(230 μm)に適切

前立腺特異的膜抗原PSMA: αの飛程(47 μm)に最適

⑧ Ac-225 α線核種 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移 (end stage)

✓ 疼痛緩和のみ → ✓ 生存期間の延長も → ✓ CR(2例)

標的アイソトープ治療TRT製剤の開発

従来の流れ

- 原子炉核種(131I, 89Sr, 90Y)のみ
- ベータ線核種のみ
- 個別のがん種、腫瘍特異的な、生理活性、抗原、表面マーカーが中心 (ヨウ素代謝、骨活性亢進、CD20など)
- (比較的) 稀少疾患が中心
- I-131の周囲被ばくに応じた入院治療、治療病室の不足
- 徐々に外来可能な治療へのシフト

最近の流れ

- 177Luの台頭(原子炉による製造)
- アルファ線核種の台頭(211At, 225Ac他)・サイクロトロンによるアルファ線核種製造技術の向上
- 個別のがん種、腫瘍特異的なリガンド・抗原が台頭(オクトレオチド、PSMAなど)
- がん種に非特異的なリガンド・抗原へ(PSMA: 非特異的、今後HER2などの抗体への標識核種によるTRTが進む)
- 幅広く、市場規模の大きい疾患へのシフト
- ますます外来可能な治療へのシフト

Take Home Messages

- 残念ながら、呼吸機能に関するPET診断、核医学診断などはあまり盛んではありません
- 逆に言うと、研究開発分野がまだまだ残されている分野と言えます
- 一方で、核医学には、腫瘍領域、脳機能領域などで培われてきた多くの診断法、解析法などがあり、その定量性は高く評価されており、簡単に紹介いたしました
- 核医学の世界では、治療と診断の融合、核医学治療（標的アイソトープ治療）が急速に発展しており、近い将来大きな変革が訪れます
- 呼吸機能領域において、新しい研究領域を切り開いていく皆様のご参考になりましたら、幸いです

55

「放射線」(3)

機能をMRIでみる —エビデンスに基づく胸部MRIの実践にむけて—

大野 良治

神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線診断学分野 機能・画像診断学部門
同 先端生体医用画像研究センター

肺疾患における形態診断は主として胸部単純写真、薄層多列検出器型CT (Multi-Detector Row CT:以下MDCT) で行われるが、機能診断は核医学検査にて行われてきた。その一方で、核磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging: 以下MRI) は1980年代後半から1990年代前半に臨床応用が試みられたものの、その臨床適応は縦隔腫瘍診断や肺癌の胸壁浸潤評価などに限定されてきた。

しかし、1990年代後半から2000年代にかけてのMR装置及び技術の進歩や様々な定量評価を可能にするソフトウェアの開発などにより、胸部MRIは様々な胸部疾患において形態及び機能診断を行うことが可能な新たな胸部画像診断法として本邦よりも早く欧州のみならず米国において再評価されつつある。また、それと併せて欧米では胸部MRIに関する系統的な教育プログラムの開講なども試みられている。

このような状況下で今回呼吸機能イメージング研究会においても本サマーセミナーを通じて、胸部MRIの臨床現場における実践を目指して、その基礎および臨床応用に関する講演を行ってきた。

そこで、今回の講演はEvidenceが示されたMR撮像法による肺機能イメージングの実践を日常臨床に行うことを目的に講義を行う。本講演が参加者の知識の整理あるいは各施設での臨床応用及び臨床研究の一助になれば幸いである。



機能をMRIでみる

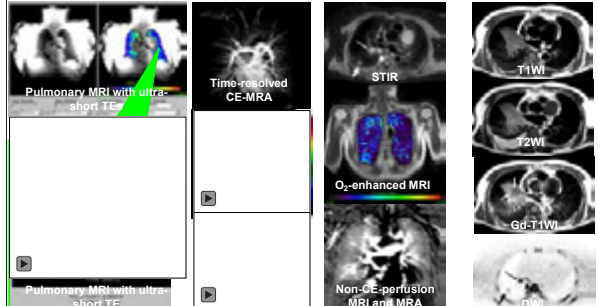
エビデンスに基づく胸部MRIの実践にむけて

¹神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線診断学分野 機能・画像診断学部門
²同 先端生体医用画像研究センター

大野 良治

Pulmonary MR Imaging since 1990's

< 0.1 ms (100 μs) 0.1-1.5 ms 1.6-4.0 ms 10 ms ≤



Clinical Indications of Chest MR Imaging

I. Pulmonary Vascular Diseases

- 1. Pulmonary Thromboembolism
 - 2. Pulmonary Arteriovenous Malformation
 - 3. Pulmonary Hypertension
- } • **Diagnosis**
• **Disease Severity Assessment**
• **Therapeutic Planning and Effect Evaluation**

II. Non-Pulmonary Vascular Diseases

- 1. Pulmonary Nodules
 - 2. Lung Cancer
 - 3. Mediastinal Tumor
 - 4. Pleural Diseases
 - 5. Chronic Obstructive Pulmonary Disease
 - 6. Asthma
 - 7. Interstitial Lung Diseases
- } • **Nodule Detection**
• **Diagnosis**
• **Staging**
• **Postoperative Lung Function Prediction**
• **Therapeutic Effect Prediction and Assessment**
- } • **Disease Severity Assessment**
• **Therapeutic Effect Evaluation**

Overview

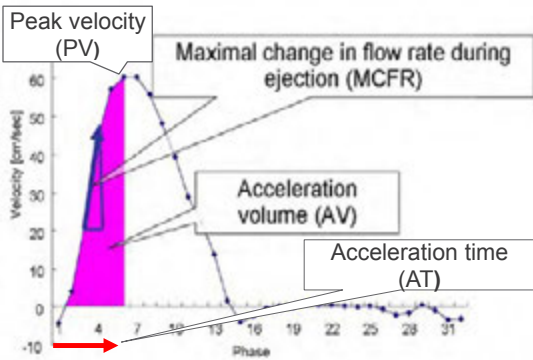
I. MR-Based Pulmonary Vascular Disease Assessments

- 1. Pulmonary Thromboembolism Assessment
- 2. Pulmonary Arteriovenous Malformation Assessment
- 3. Pulmonary Hypertension Assessment

II. MR-Based Non-Vascular Disease Assessments

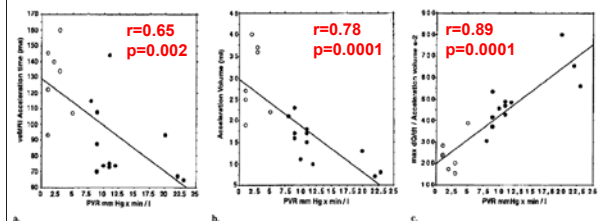
- 1. Pulmonary Nodule Detection and Assessment
- 2. Mediastinal Tumor Assessment
- 3. Pleural Disease (or Malignant Mesothelioma) Assessment
- 3. Staging of Lung Cancer
- 4. COPD, Asthma and/ or Interstitial Lung Diseases

Phase-Contrast MRI



Hemodynamic Parameters from MR Data

-PC-MR Parameter vs. PVR from Catheter-



Mousseaux E, et al. Radiology. 1999;212:896-902.

Hemodynamic Parameters from MR Data -Patients without PAH vs. Patients with PAH-

Table 3
Phase-Contrast MR Imaging Data in Study Group and PAH Subgroups

Parameter	Total	Patients without PAH	Patients with PAH	P Value*	Subgroup 1	Subgroup 2	Subgroup 3	P Value†
No. of patients	59	37	22		17	16	12	
Mean age (years)	70.3 ± 14.3	69.9 ± 12.7	69.2 ± 13.4	.907	69.3 ± 14.4	67.7 ± 14.9	70.7 ± 10.2	.239
Peak velocity (cm/s)	89.9 ± 26.8	86.3 ± 21.8	94.1 ± 28.4	<.001	86.9 ± 22.9	85.1 ± 22.4	99.1 ± 32.5	.001
Average velocity (cm/s)	8.3 (6.1)	15.6 (5.5)	8.8 (2.6)	<.001	9.1 (2.5)	8.2 (2.7)	9.6 (5.5)	.366
Maximum PA area (cm ²)	16.7 (4.7)	7.1 (2.5)	11.8 (2.3)	<.001	10.9 (2.5)	11.6 (6.1)	12.1 (6.3)	.776
Maximum PA area (cm ²)	8.4 (4.7)	4.8 (2.1)	9.7 (2.6)	<.001	8.9 (3.7)	9.7 (3.9)	10.4 (4.1)	.366
Average PA area (cm ²)	8.4 (4.8)	5.1 (2.1)	9.7 (2.6)	<.001	9.9 (2.7)	10.9 (4.4)	10.9 (4.1)	.366
PA area (cm ²)	27.2 (6.5)	48.1 (23.5)	17.4 (7.5)	<.001	17.1 (6.1)	17.4 (6.1)	20.4 (9.9)	.734
AT (mm)	155 ± 36	149.7 ± 23	177.8 ± 38	.01	159.3 ± 30.5	158.5 ± 32.7	150.2 ± 23.4	.161
AT (mm)	384.8 (75)	380 (74.2)	393.4 (77.3)	.25	389.9 (85)	386.9 (81)	402.6 (82.5)	.211
SV (ml)	8.37 (6.38)	3.37 (5.08)	8.38 (5.88)	.03	8.33 (5.87)	8.33 (5.7)	9.37 (6.08)	.001
Average velocity during AT (cm/s)	76.9 (15.1)	28.4 (16.2)	16.9 (8.7)	<.001	18.9 (9.2)	17.2 (8.9)	14.7 (11.8)	.76
Average velocity during AT (cm/s)	19 (11.3)	29.4 (12.4)	14.8 (8.5)	<.001	14.3 (8.5)	13 (7.0)	14 (8.4)	.302

Note.—Data are mean ± standard deviation or median with interquartile range in parentheses, unless otherwise indicated.
*Comparison between patients without PAH and patients with PAH.
†Comparison between subgroups of PAH patients as indicated in Table 1.

Sanz J, et al. Radiology. 2007; 243: 70-79.

SV and PASP Measurements -Cardiac US vs. Phase-Contrast MRI-

Table 1
Correlation Coefficients, Mean Differences, and Limits of Agreement of SV and PASP Between Catheterization and Cardiac US or PC-MRI

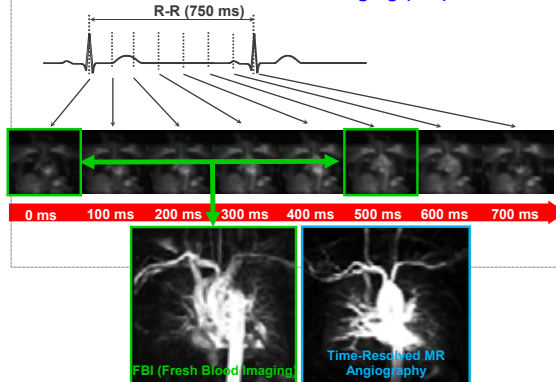
	US vs. cath.	MRI vs. cath.
SV (mL)		
Correlation coefficient (r)	0.01	0.96*
Correlation coefficient (r ²)	<0.01	0.94*
Mean difference	8.9	-1.1
Upper limits of agreement	51.0	8.0
Lower limits of agreement	-33.2	-5.8
PASP (mmHg)		
Correlation coefficient (r)	0.96*	0.94*
Correlation coefficient (r ²)	0.72*	0.88*
Mean difference	-2.7	-2.4
Upper limits of agreement	21.8	11.3
Lower limits of agreement	-33.6	-17.7

*Values are statistically significant (P < 0.0001).

†Values are statistically significant (P < 0.01).

Nogami M, et al. J Magn Reson Imaging. 2009; 30: 973-980.

Non CE-MR Angiography on Titan 3T -ECG-Gated 3D Fresh Blood Imaging (FBI) on 3T-



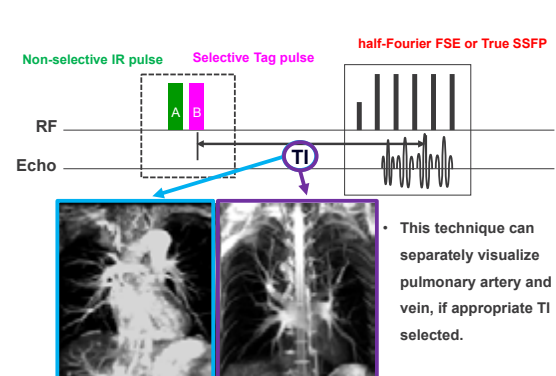
Non CE-MR Angiography on Titan 3T -ECG-Gated 3D Fresh Blood Imaging (FBI) on 3T-

67-year old male patient with suspected acute PTE

Time-Resolved (4D) MR Angiography on 3T FBI on 3T

- Higher signal from blood due to increased T1 value on 3T system
- Improving spatial resolution without any increased SAR level.
- Capability for reproducible examination, if quality is not satisfied.
- No need for considering nephrogenic systemic fibrosis (NSF), asthma and other adverse effects due to contrast media.

Non CE-MR Angiography on Titan 3T -Time Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP) on 3T-



Non CE-MR Angiography on Titan 3T -Non-CE-MR Angiography using FBI and Time-SLIP vs. 4D CE-MR Angiography vs. Thin-Section CT-

TABLE 5: Comparison of Assessment of Pulmonary Vascular Anomalies by Non-Contrast-Enhanced MR Angiography, 4D Contrast-Enhanced MR Angiography, and Thin-Section Contrast-Enhanced MDCT

Lesions, N (pts)	Az	Threshold Value	Sensitivity*	Specificity*	PPV*	NPV*	Accuracy*
Overall pulmonary arteries							
Non-contrast-enhanced MR angiography	0.94	4	77.1 (2/3)	97.4 (2/3)	96.4 (2/3)	82.2 (2/3)	87.8 (4/2)
4D Contrast-enhanced MR angiography	0.94	4	77.1 (2/3)	97.4 (2/3)	96.4 (2/3)	82.2 (2/3)	87.8 (4/2)
Thin-section contrast-enhanced MDCT	0.96	3	91.4 (3/3)	89.9 (3/3)	98.9 (3/3)	91.8 (3/3)	90.4 (6/3)
Overall pulmonary veins							
Non-contrast-enhanced MR angiography	0.85	4	56.2 (4/8)	98.9 (4/5)	88.3 (4/5)	14.1 (4/4)	82.2 (4/7)
4D Contrast-enhanced MR angiography	0.87	4	61.5 (5/8)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	15.4 (5/5)	95.8 (7/7)
Thin-section contrast-enhanced MDCT	0.88	4	61.5 (5/8)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	15.4 (5/5)	95.8 (7/7)

Note.—Az = area under the curve, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value.
*Values are percentages (n/N).

- There were no significant difference of area under the curve (Az) and diagnostic performance among all methods for pulmonary vascular anomaly assessment.

Time-Resolved CE-MR Angiography

37-year-old male normal volunteer

Protocol C (total dose of 5 mL Gd-DTPA BMA and bolus injection rate of 5 mL/s)

Ohno Y, J Magn Reson Imaging. 2003;17:330-336.

Key points for Examination:

- Applying 3D T1-weighted fast gradient-echo (GRE) sequence
- Applying high bolus injection protocol with saline chaser.
- Applying parallel imaging technique to improving spatial resolution and/or temporal resolution.

Time-Resolved (4D) CE-MR Angiography

45-year-old female with acute pulmonary embolism

Ohno Y, et al. AJR Am J Roentgenol. 2004;183:91-98.

Diagnostic Capability of Pulmonary Thromboembolism using CE-MRA

Reference	No. of Patient	Method(s)	Gold standard	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Meaney et al ¹	30	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	75-100	95-100
Gupta et al ²	36	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	85	96
Oudkerk et al ³	141	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	77	98
Ohno et al ⁴	48	Time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	92	94
Kluge et al ⁴	62	Real-time MR imaging used True FISP, non-time-resolved 3D CE-MR angiography and dynamic 3D CE-perfusion MR imaging	16-detector row CT angiography	81	100
Stein et al ⁵	371	3D CE-MR angiography	Combination of various tests	78	99

Ohno Y, et al. AJR Am J Roentgenol. 2017; 208: 517-530.

Diagnostic Capability of Pulmonary Thromboembolism using CE-MRA

Reference	No. of Patient	Method(s)	Gold standard	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Meaney et al ¹	30	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	75-100	95-100
Gupta et al ²	36	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	85	96
Oudkerk et al ³	141	Non-time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	77	98
Ohno et al ⁴	48	Time-resolved 3D CE-MR angiography	Pulmonary DSA	92	94
Kluge et al ⁴	62	Real-time MR imaging used True FISP, non-time-resolved 3D CE-MR angiography and dynamic 3D CE-perfusion MR imaging	16-detector row CT angiography	81	100
Stein et al ⁵	371	3D CE-MR angiography	Combination of various tests	78	99

Ohno Y, et al. AJR Am J Roentgenol. 2017; 208: 517-530.

Non-CE Lung Perfusion MRI on 1.5T System

Roberts DA, et al. Radiology. 1999;212:890-898.

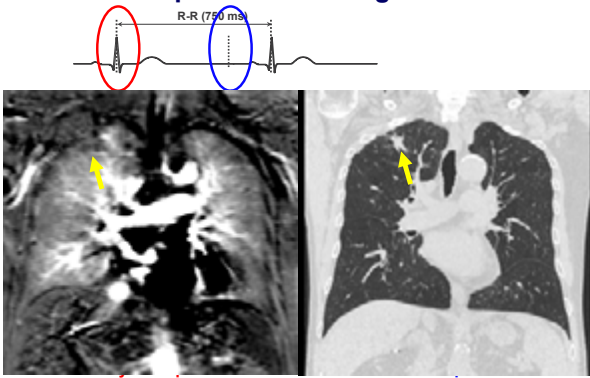
Mai VM, et al. J Magn Reson Imaging. 1999;9:483-487.

Non-CE Lung Perfusion MRI on 1.5T System

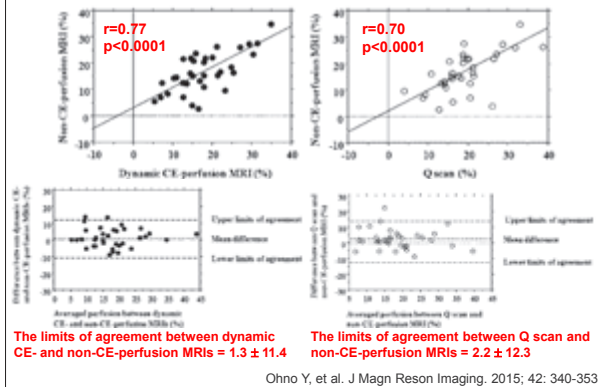
Hatabu H, et al. Magn Reson Med. 2000;44:808-812.

Ogasawara N, Suga K, et al. J Magn Reson Imaging. 2004;20:601-611.

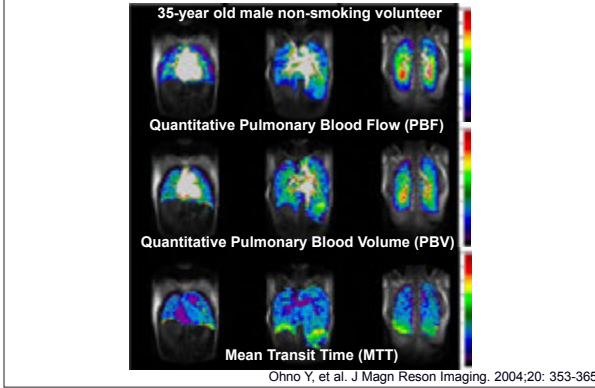
3D Non-CE Perfusion MRI using ECG-Gated FBI Sequence on Vantage Titan 3T



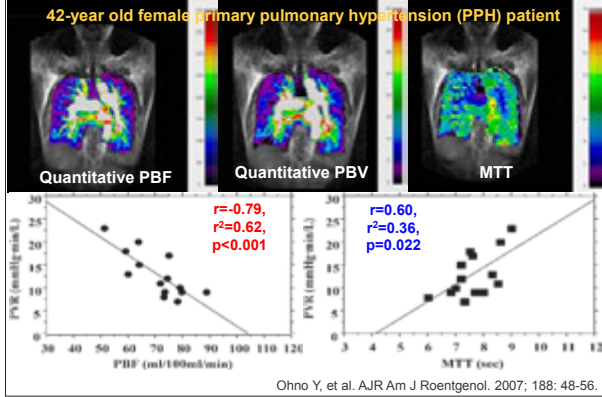
Regional Perfusion Assessment Capability -Q scan vs. Dynamic CE-perfusion MRI vs. Non-CE-perfusion MRI-



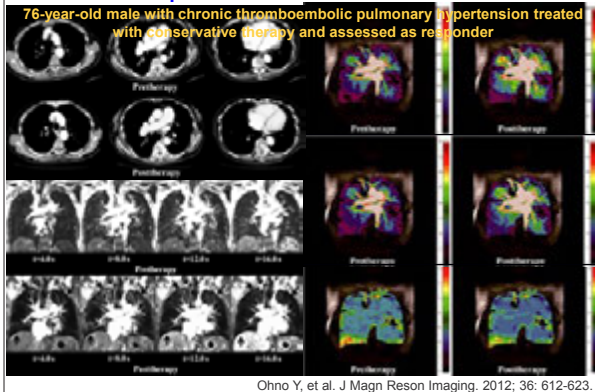
Dynamic CE-First Pass Perfusion MRI -Quantitative Assessment-



Quantitative CE-Perfusion MRI -Disease Severity Assessment in PPH-



Quantitative CE-Perfusion MRI -Therapeutic Effect Assessment in CTEPH-



Quantitative CE-Perfusion MRI -Therapeutic Effect Assessment in CTEPH-

Table 3
Capability of Each Index to Differentiate Between Responders and Nonresponders Among CTEPH Patients After Conservative Therapy

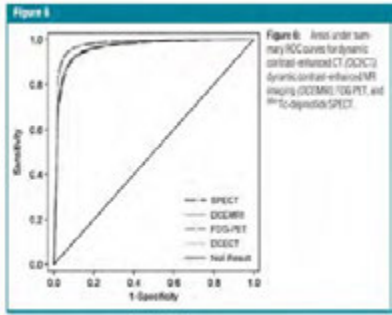
Improvement in:	Feasible threshold value	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	AC (%)
R/LV diameter ratio	<0	100 (13/13)	87.8 (8/11)	86.7 (13/15)	100 (9/9)	91.7 (22/24)
CTEPH _{low} (%)	<0	100 (13/13)	36.4 (4/11)	65 (13/20)	100 (8/8)	70.8 (17/24)
CTEPH _{low} (%)	≥0	100 (13/13)	94.5 (10/11)	72.2 (13/18)	100 (8/8)	79.2 (18/23)
PBF (ml/100ml/min)	<7	100 (13/13)	90.9 (10/11)	92.9 (13/14)	100 (10/10)	95.8 (22/23)
PBF (ml/100ml)	<0.9	100 (13/13)	72.7 (8/11)	81.3 (13/16)	100 (8/8)	87.5 (21/24)
MTT (s)	<1	100 (13/13)	72.7 (8/11)	81.3 (13/16)	100 (8/8)	87.5 (21/24)

R/LV diameter ratio: Right ventricle (RV)/left ventricle (LV) diameter ratio. CTEPH_{low}: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension index assessed on CT. CTEPH_{low}: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension index assessed on time-resolved MR angiography. PBF: Pulmonary blood flow, PBV: Pulmonary blood volume, MTT: Mean transit time, SE: Sensitivity, SP: Specificity, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, AC: Accuracy assessment
*Significant difference with CTEPH_{low} (P < 0.05)

Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2012; 36: 612-623.

Dynamic CT vs. PET/CT vs. Dynamic MRI

-Malignant vs. Benign Nodules-



Cronin P, et al. Radiology. 2008; 246: 772-782.

Dynamic CT vs. PET/CT vs. Dynamic MRI

-Malignant vs. Benign Nodules-



Cronin P, et al. Radiology. 2008; 246: 772-782.

Dynamic CT vs. PET/CT vs. Dynamic MRI

-Malignant vs. Benign Nodules-

Table 3
Feasible Threshold Values, Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Values, Negative Predictive Values, and Accuracies of Combined Wash-In and Wash-Out Parameters on Dynamic CT, Both Dynamic MR Indices and SUVmax on PET/CT for Differentiation of Malignant Nodules From Benign and Active Infectious Nodules

	Cutoff value	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	AC (%)
Maximum enhancement combined with absolute loss of enhancement	60.0 HU and ≤ 30 HU	93.4 (142/152)	42.0 ^{***} (21/50)	83.0 (142/171)	67.7 (21/31)	80.7 ^{***} (163/202)
Net enhancement combined with absolute loss of enhancement	20.0 HU and ≤ 30 HU	93.4 (142/152)	52.0 [†] (26/50)	85.5 (142/166)	72.2 (26/36)	83.2 [†] (168/202)
Slope of enhancement combined with absolute loss of enhancement	0.4 HU/second and ≤ 30 HU	93.4 (142/152)	48.0 [†] (24/50)	84.5 (142/168)	70.6 (24/34)	82.2 [†] (166/202)
Maximum relative enhancement ratio	0.2	96.0 (148/152)	54.0 (27/50)	86.4 (146/169)	81.6 (27/33)	85.6 (173/202)
Slope of enhancement ratio	0.04/second	96.0 (148/152)	64.0 (32/50)	89.0 (148/164)	84.2 (32/38)	88.1 (178/202)
SUV _{max}	1.8	93.4 (142/152)	54.0 (27/50)	86.0 (142/165)	73.0 (27/37)	83.7 [†] (169/202)

^{*}Significant difference from maximum relative enhancement ratio ($P < 0.05$).
[†]Significant difference from slope of enhancement ratio ($P < 0.05$).
^{**}Significant difference from SUV_{max} ($P < 0.05$).
^{***}Significant difference from maximum relative enhancement ratio ($P < 0.05$).
 SE = sensitivity, SP = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, AC = accuracy.

Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2008; 27: 1284-1295.

Dynamic CT vs. PET/CT vs. Dynamic MRI

-Nodule requiring further intervention and treatment vs. Nodules requiring no further evaluation-

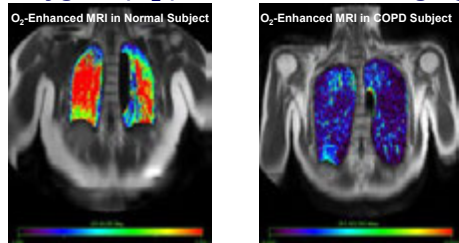
Table 4
Feasible Threshold Values, Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value, and Accuracy for Distinguishing Pulmonary Nodules Requiring Further Intervention and Treatment Group From Those Requiring No Further Evaluation by Means of Dynamic CT Indices, Dynamic MR Indices, and SUV on PET/CT

	Cutoff value	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	AC (%)
Maximum enhancement	60.0 HU	95.1 (155/163)	43.6 ^{***} (17/39)	87.6 (155/177)	68.0 (17/25)	85.1 ^{***} (172/202)
Net enhancement	20.0 HU	94.5 (154/163)	48.7 ^{***} (19/39)	88.5 (154/174)	67.9 (19/28)	85.0 ^{***} (173/202)
Slope of enhancement	0.4 HU/second	93.9 (153/163)	43.6 ^{***} (17/39)	87.4 (153/175)	63.0 (17/27)	84.2 ^{***} (170/202)
Maximum relative enhancement ratio	0.2	96.3 (157/163)	66.7 [†] (26/39)	92.4 (157/170)	81.3 (26/32)	90.6 [†] (183/202)
Slope of enhancement ratio	0.04/second	96.3 (157/163)	82.1 (32/39)	95.7 (157/164)	84.2 (32/38)	93.6 (189/202)
SUV _{max}	1.8	93.9 (153/163)	66.7 [†] (26/39)	92.2 (153/166)	72.2 (26/36)	88.6 [†] (178/202)

^{*}Significant difference from maximum relative enhancement ratio ($P < 0.05$).
[†]Significant difference from slope of enhancement ratio ($P < 0.05$).
^{**}Significant difference from SUV_{max} ($P < 0.05$).
^{***}Significant difference from maximum relative enhancement ratio ($P < 0.05$).
 SE = sensitivity, SP = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, AC = accuracy.

Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2008; 27: 1284-1295.

Oxygen-(O₂-) Enhanced MR Imaging



- Functional assessment based on not only ventilation, but also oxygen diffusion in smokers, COPD, asthma and lung cancer.
- Potential for directly assessment of respiration with high spatial resolution and without ionizing radiation.
- No need for special equipment and gas.

Oxygen-(O₂-) Enhanced MR Imaging

-Smokers with and without COPD-

TABLE 1. CORRELATIONS AMONG LIFETIME SMOKING EXPOSURE, PULMONARY FUNCTIONAL PARAMETERS, OXYGEN-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING, AND QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY IN ALL GROUPS

	MREER		CT-based FLV	
	r Value	P Value	r Value	P Value
Lifetime smoking exposure	-0.37	<0.0001	-0.37	<0.0001
FEV ₁ /FVC%	0.68	<0.0001	0.52	<0.0001
%FEV ₁	0.65	<0.0001	0.37	<0.0001
%DLCO/VA	0.61	<0.0001	0.48	<0.0001

Definition of abbreviations: CT = computed tomography; FLV = functional lung volume; MREER = mean relative enhancement ratio.

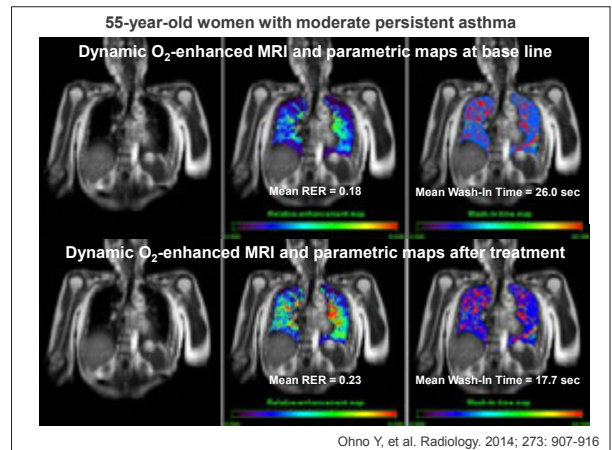
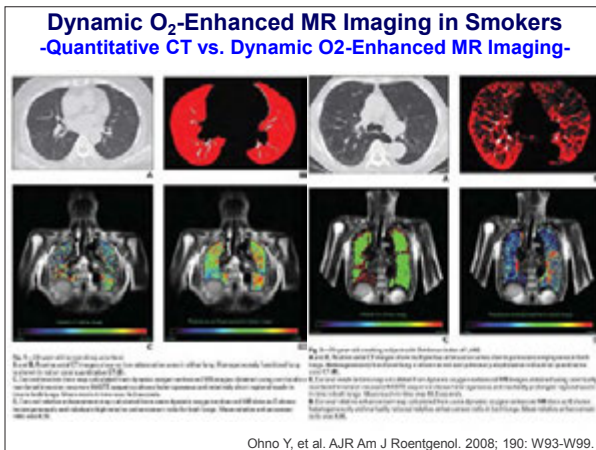
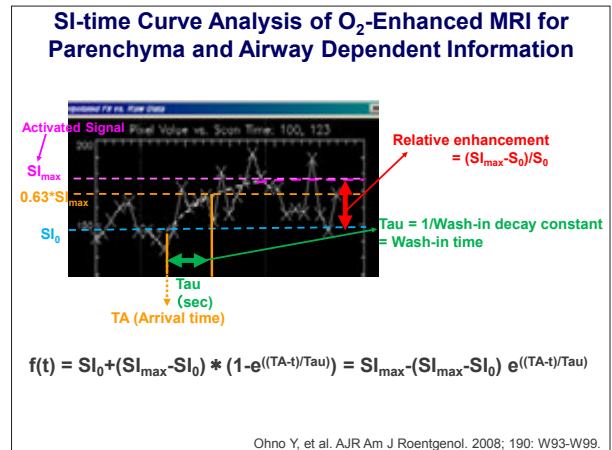
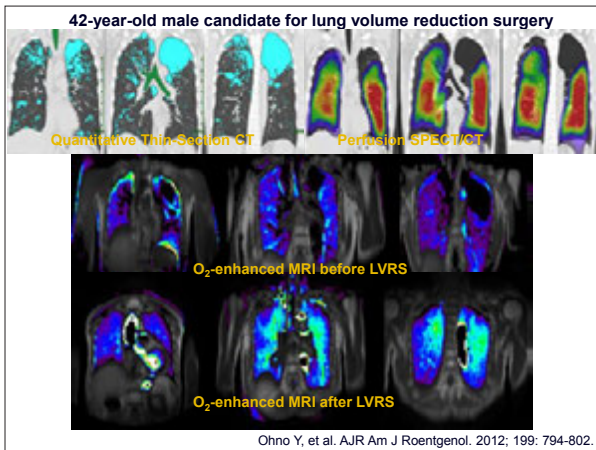
TABLE 3. CHARACTERISTICS AND STATISTICAL RESULTS OF OXYGEN-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR ALL GROUPS

	Smokers without COPD	Mild COPD	Moderate COPD	Severe or Very Severe COPD
Cases, n	40	40	40	40
Age, yr	62 ± 13 [†]	62 ± 12	62 ± 11	62 ± 10
Lifetime smoking exposure, pack-years	32 ± 27 [†]	35 ± 23.7	32 ± 22 [†]	72 ± 43 [†]
FEV ₁ /FVC%	85.8 ± 5.0	65.0 ± 3.9 [†]	51.1 ± 9.0 [†]	37.7 ± 12.0 ^{††}
%FEV ₁	92.0 ± 10.2	84.6 ± 4.9 [†]	62.4 ± 8.7 [†]	32.7 ± 7.1 [†]
%DLCO/VA	90.4 ± 18.3	78.3 ± 13.8 [†]	65.0 ± 15.0 [†]	47.8 ± 13.6 [†]
MREER	0.21 ± 0.07	0.16 ± 0.04 [†]	0.13 ± 0.04 [†]	0.09 ± 0.04 ^{††}
CT-based FLV	0.70 ± 0.14	0.63 ± 0.13	0.50 ± 0.16 [†]	0.43 ± 0.18 [†]

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT = computed tomography; FLV = functional lung volume; MREER = mean relative enhancement ratio.

^{*} Values represent mean ± SD unless otherwise noted.
[†] Significant difference with smokers without COPD group ($P < 0.05$).
^{††} Significant difference with mild COPD group ($P < 0.05$).
[‡] Significant difference with moderate COPD group ($P < 0.05$).

Ohno Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1095-1102.



Differentiation of Malignant from Benign SPN -ADC vs. LSR (Lesion-Spinal Cord Ratio)-

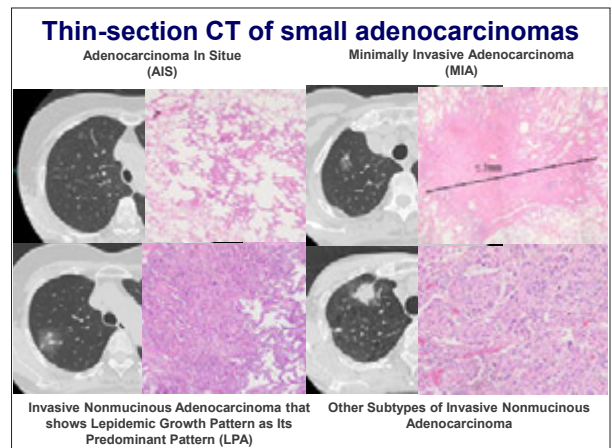
Table 2

Diagnostic Capability of ADC and LSR

Parameter	Cutoff Value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
ADC	0.834	33.3 (9/18)	90 (9/10)	59.1 (13/22)	16.7 (1/6)	50 (14/28)*
	0.913	38.9 (7/18)	80 (9/10)	60 (12/20)	25 (2/8)	
LSR	1.135	83.3 (15/18)	90 (9/10)	86.7 (15/17)	90 (9/10)	85.7 (24/28)
	0.953	88.9 (16/18)	80 (9/10)	88.9 (16/18)	80 (8/10)	

Abb.—NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value. ADC is measured as $\times 10^{-3}$ mm²/sec.
*Significant difference with LSR ($p < .05$).

Uto T, Takehara Y, et al. Radiology. 2009; 252: 247-254.



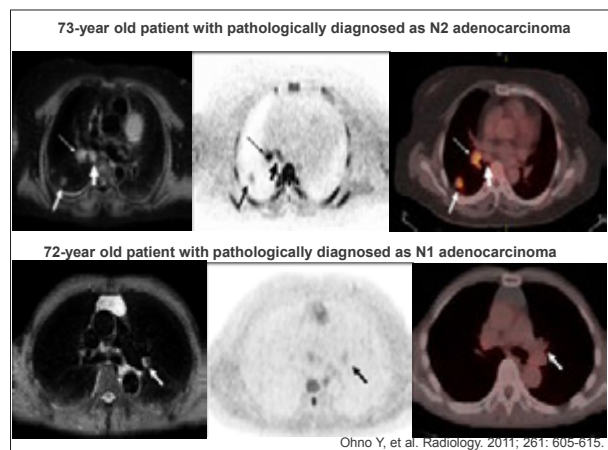
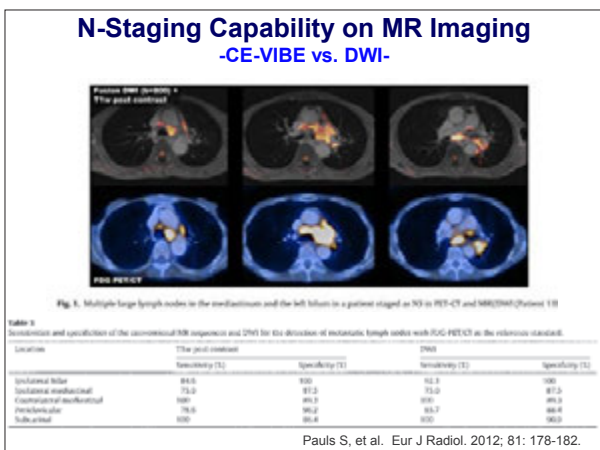
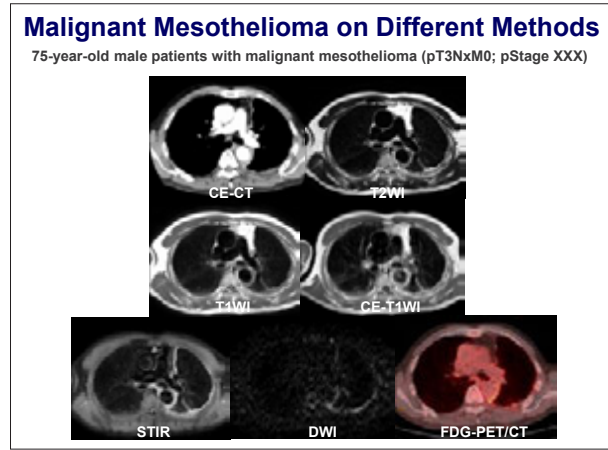
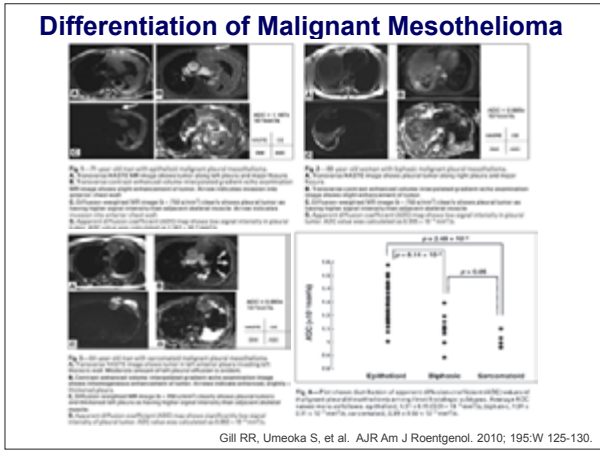
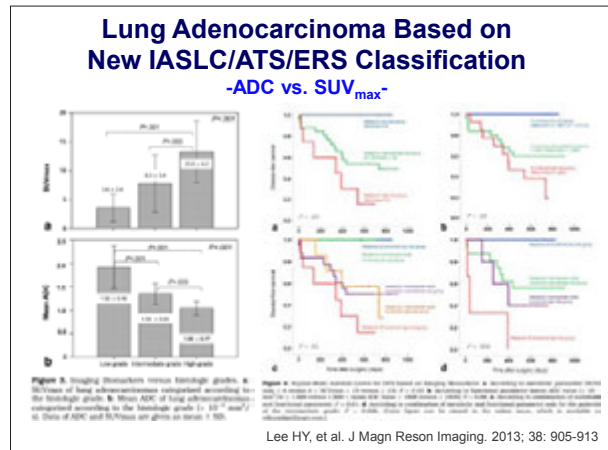
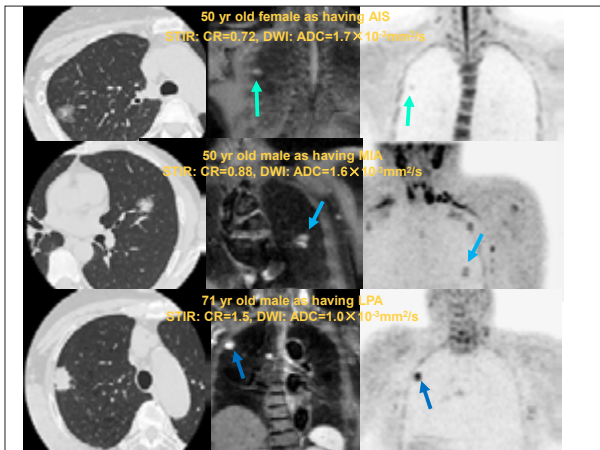


Table 3
Comparison of Quantitative Diagnostic Capability in 3-Stage Assessment of DTR Turbo SE Imaging, DW MRI Imaging, and FDG PET/CT

Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
DTR Turbo SE Imaging	82.0 (71/87)	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)
DW MRI	82.0 (71/87)	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)
DW MRI Imaging	78.2 (68/87)*	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)
FDG PET/CT	82.0 (71/87)**	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)

Note: Data are given as percentage.
*P < .05 when compared with DTR.
**P < .05 when compared with PET/CT.

Table 4
Comparison of Qualitative Diagnostic Capability in 3-Stage Assessment of DTR Turbo SE Imaging, DW MRI Imaging, and FDG PET/CT

Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Accuracy (%)
DTR Turbo SE Imaging	77.8 (71/91)	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)
DW MRI Imaging	77.8 (71/91)	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)
FDG PET/CT	82.0 (71/87)**	88.2 (42/48)	81.0 (77/94)	85.7 (42/49)	84.6 (77/91)

Note: Data are given as percentage.
**P < .05 when compared with qualitative assessed DTR Turbo SE Imaging.

Ohno Y, et al. Radiology. 2011; 261: 605-615.

Conclusion

- MRIによる機能評価は血流、呼吸或いは水分子の拡散に基づく情報を臨床応用できるが、撮像法や解析ソフトなどの整備を要するものもある。
- 胸部MRIはすでに血管性疾患及び非血管性疾患でEvidenceのある検査であり、欧米でも広く臨床応用されているので、積極的に臨床応用してください。
- 「為せば成る、為さねば成らぬ何事も、成らぬは人の為さぬなりけり」

教育講演3

「工学」(1)

画像解析の基礎

羽石 秀昭

千葉大学フロンティア医工学センター

医用画像がもつ特徴を数量化することは、診断や治療において客観的な判断につながる。本セミナーでは「画像解析」を「画像特徴の数量化」と捉えることにする。数量化に際しては、まず医用画像がもつ物理的・生理学的意味合いを正しく認識した上で、そこから所望の特徴を算出していく必要がある。ここで「所望の特徴」は多岐にわたっており、その特徴量を算出するための基礎技術もまたきわめて広範である。たとえば、画像入力においては、物理的な現象をセンサで捉えてデジタル化していく段階で適切な標本化と量子化が必要である。画像が可視化された後は、ノイズ低減処理、2値化、エッジ強調処理、細線化、セグメンテーション、臓器内のテクスチャー解析などがある。動きがある画像データなら動きの解析を行う。今回のセミナーでは、特徴量の算出を静止画と動画に分けていくつかの基礎技術を述べる。

静止画においては局所と大局との分類し、それぞれでの特徴量の算出法を例示する。局所の特徴量としてテクスチャー解析について説明する。具体的には濃度共起行列に基づくエントロピーなど基礎的・古典的なものを概説する。一方、大局的な特徴を捉える方法にはフーリエ変換がある。特に2次元のフーリエ変換をとりあげ、空間周波数の概念など2次元フーリエ変換がもつ意味合いを説明する。

動画あるいは時系列画像についても、各フレーム内での特徴は静止画の場合の解析法が適用できるが、特に時系列画像ならではの解析として、フレーム間の動きや変形の解析が重要になる。特に呼吸機能の解析を想定した場合、呼吸によって生じる体動を局所で算出することが重要となるため、それら動きの解析方法の基礎を説明する。具体的には局所的なパターンがフレーム間でどのように移動したかを求めるオプティカルフローあるいはそれと類似した手法について説明する。

教育講演3

「工学」(2)

CAD

木戸 尚治

山口大学大学院創成科学研究科 工学系学域 知能情報工学分野

医用画像解析研究の初期においてはコンピュータと放射線科医との関係は明確とはいえなかったが、続くコンピュータ支援診断 (Computer-aided Diagnosis: CAD) の時代においては、それまでの「自動診断」ではなくコンピュータの解析結果をセカンド・オピニオンとして放射線科医に提供する「支援診断」が目的とされたことにより研究・開発が加速した。これまでのCADを第1世代とするとその構成は、大きく画像解析のための関心領域 (Region of Interest: ROI) の設定、ROIからの画像特徴量の抽出、コンピュータによる特徴量に基づく検出や鑑別といったプロセスからなっている。これらのプロセスにおいて重要となるのはコンピュータに画像を理解させるための工学的な手法による画像特徴量の抽出処理であり、この画像特徴は開発者により試行錯誤的に設計される。乳癌検出のCADが米国食品医薬局 (Food and Drug Administration: FDA) の認可を受けたことにより、CADが大いに普及すると期待されたが、大腸ポリープ検出CADなどを除くと実用化のペースは遅い。これは、適切な画像特徴を開発者側で定義することが困難なことが要因のひとつであると考えられる。ディープラーニングを用いた第2世代のCADでは、画像からの特徴量抽出がコンピュータ側で可能なために、ROI画像から病変の検出や鑑別をするプロセスを直接実行することができる。最近、放射線医学領域ではRadiomicsに関係する発表が増加しているが、Radiomicsとは放射線医学における多様で大量な情報を統合的に用いて質の高い画像診断をめざそうとする学問分野である。Radiomicsにおいてはディープラーニングを用いることにより、画像からの特徴抽出をコンピュータにより汎用的に高精度でおこなうことが可能となりCADは第3世代へと踏み出すことが期待される。

YAMAGUCHI UNIVERSITY



CAD

山口大学大学院創成科学研究科
工学系学域知能情報工学分野
木戸 尚治




第3回呼吸機能イメージング研究会
サマーセミナー

YAMAGUCHI UNIVERSITY

本発表の内容に関連する利益相反事項は

ありません



YAMAGUCHI UNIVERSITY

コンピュータ支援診断 (Computer-aided Diagnosis: CAD)

- CADとは
 - 医用画像に含まれる病巣などをコンピュータによって定量的に分析した結果を、“第2の意見”として利用する医師による診断
 - 自動診断ではない
- CADの必要性
 - 画像診断における主観的判断
 - 病巣の見落とし
 - 診断のばらつき
 - 多数の画像による読影時間の増加







YAMAGUCHI UNIVERSITY

果物の分類

特徴

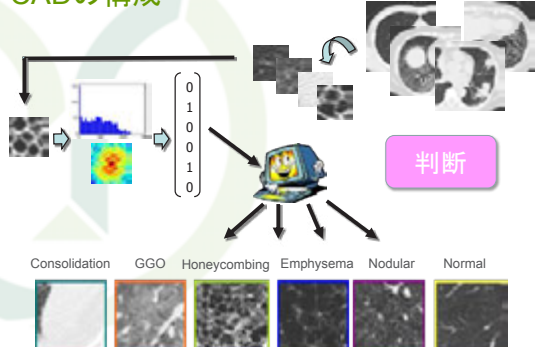
+

判断

	“色” = “ ● ”, 形” = “ ▽ ”		= “イチゴ”
	“色” = “ ● ”, 形” = “ ○ ”		= “リンゴ”
	“色” = “ ● ”, 形” = “ ○ ”		= “オレンジ”

YAMAGUCHI UNIVERSITY

CADの構成



Consolidation GGO Honeycombing Emphysema Nodular Normal

YAMAGUCHI UNIVERSITY

判断のための方法

- 手続き(アルゴリズム)ベース
 - ルールベース
- 非手続き(モデル)ベース
 - 機械学習
 - サポートベクターマシン(SVM)
 - ベイズ識別器
 - Random Forest
 - ……
 - ディープラーニング

YAMAGUCHI UNIVERSITY

ルールベースによる果物の分類

YAMAGUCHI UNIVERSITY

ルールベースによる果物の分類

ルール1: if “色” = “黄” then “オレンジ” else “イチゴ or リンゴ”

ルール2: if “形” = “三角” then “イチゴ” else “リンゴ or オレンジ”

- ✓ ルール1: True → “オレンジ”
- ✓ ルール1: False → ルール2: True → “イチゴ”
- ✓ ルール1: False → ルール2: False → “リンゴ”

YAMAGUCHI UNIVERSITY

エキスパートシステム

- 専門家の代わりをするコンピュータシステム
- 専門家とは、特定の分野の専門知識を持ち、その分野に関して**適切なアドバイス**ができる人
- 知識処理の時代(1980年代～)
 - どんな問題でも解くことのできる汎用のシステムではなく、**対象領域の知識**を十分に用いたシステムによって、問題を解決する試みが行われた。

YAMAGUCHI UNIVERSITY

人工知能(AI)の歴史

1603夜『人工知能は人間を超えるか』松尾豊|松岡正剛の千夜千冊

YAMAGUCHI UNIVERSITY

MYCIN

- エキスパートシステムの代名詞
- スタンフォード大学で1970年代初めに5, 6年の歳月をかけて開発された
- 伝染性の血液疾患を診断し、抗生物質を推奨するようにデザインされている。

What is the patient's name? (患者の名前?)
John Doe
Male or Female? (性別?)
Male (M)
Age? (年齢?)
Has he 50, 100?
Have you obtained positive cultures indicating bacterial type? (一般的タイプよりも有用性の結果を得たか?)
Yes (はい)
What type of infection is it? (それはどのタイプ?) (病原体)
Primary Bacteremia.
When did symptoms first appear? (症状が最初に現れたのはいつ?)
May 6, 1985. (1985年5月6日)

YAMAGUCHI UNIVERSITY

MYCINIにおける推論

- 推論エンジンと知識ベースが独立
- **ルールベース**
 - IF・THENルール: もし～ならば～せよ
 - 500程度のルール

ルールの例

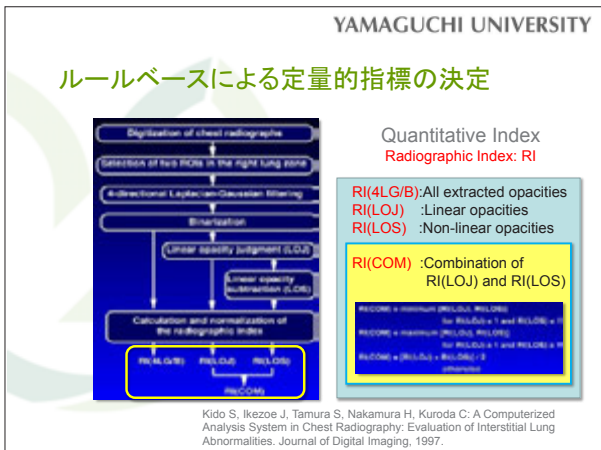
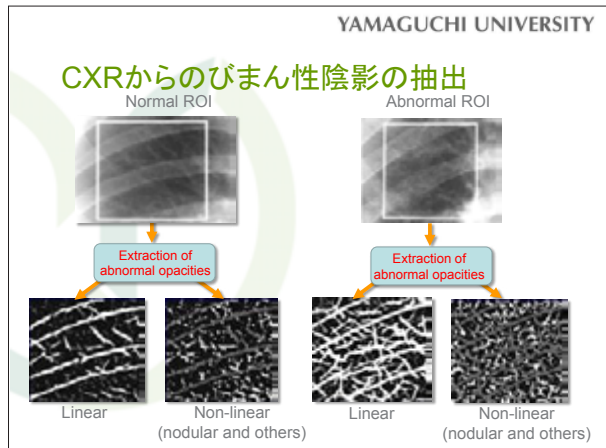
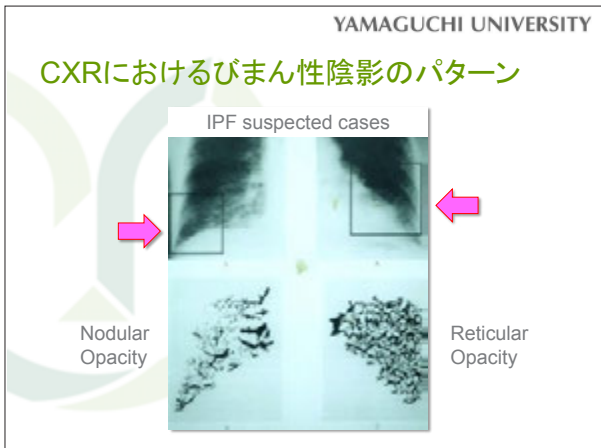
```

if (defrule 32
  (site culture is blood)
  and (gram negative is neg)
  and (morphology organism is rod)
  and (color pellet is aerobic)
  then 4
  (identity organism is pseudomonas?))
            
```

.4: 確信度40%

診断のための対話

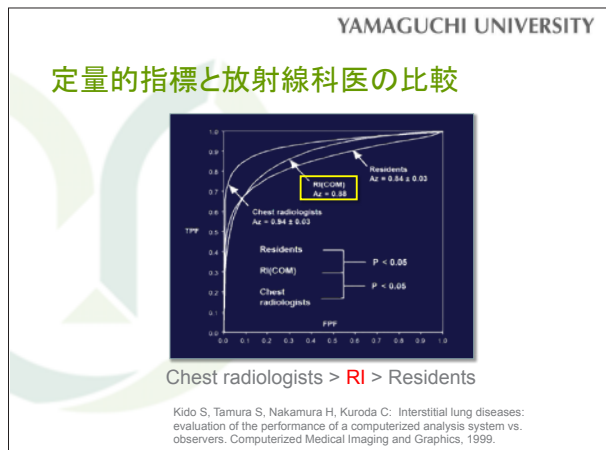
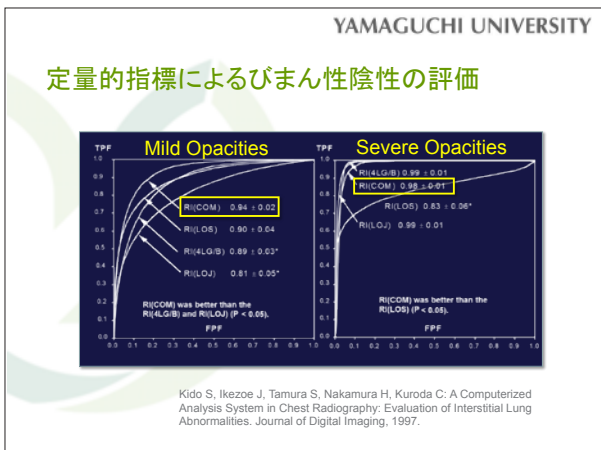
Q: 種はどこと?
A: 血液
Q: 細菌のグラム染色による分類の結果は?
A: ネガティブ
Q: 細菌の形は?
A: 桿状
Q: 患者の病みはひどいか、ひどくないか?
A: ひどい
→ pseudomonas (緑膿菌)と判定



YAMAGUCHI UNIVERSITY

ルールベースによる定量的指標の決定

- ルール1: if RI(LOJ) < 1 and RI(LOS) < 1 then
ROI(COM) = minimum[RI(LOJ), RI(LOS)]
- ルール2: if RI(LOJ) ≥ 1 and RI(LOS) ≥ 1 then
ROI(COM) = maximum[RI(LOJ), RI(LOS)]
- ルール3: if otherwise then
ROI(COM) = [RI(LOJ) + RI(LOS)] / 2



YAMAGUCHI UNIVERSITY

IBM Watson™

- Cognitive computing ≡ **エキスパートシステム**
 - ・ 単なる機械学習とは異なる
- 専門家のように知識についての推論により問題を解く
 - ・ 推論エンジンと知識ベースを持つ
- Eyes of Watson (RSNA2016)






クイズ番組「Jeopardy!(危険!)」の中で2人の人間チャンピオンを破る

YAMAGUCHI UNIVERSITY

IBM Watson™

- Eyes of Watson (RSNA2016)

Analyzing Text
Analyzing Images
Reasoning
Selecting Answer

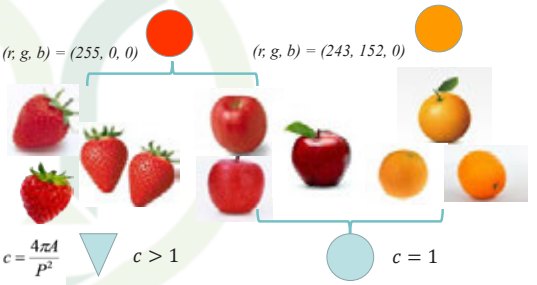
YAMAGUCHI UNIVERSITY

機械学習 (Machine Learning) : 定義

- 観測センサーやその他の手段で収集された**データの中から一貫性のある規則**を見つけだそうとする研究(人工知能学会)
- 人間が**自然に行っている学習能力**と同様の機能をコンピュータで実現しようとする技術・手法(Wikipedia)
- 明示的に**プログラムしなくても学習する能力**をコンピュータに与える研究分野(アーサー・サミュエル, 機械学習の父)

YAMAGUCHI UNIVERSITY

機械学習による果物の分類



$(r, g, b) = (255, 0, 0)$ $(r, g, b) = (243, 152, 0)$

$c = \frac{4\pi A}{P^2}$ $c > 1$ $c = 1$

画像特徴ベクトル (色, 形) → **識別器**

YAMAGUCHI UNIVERSITY

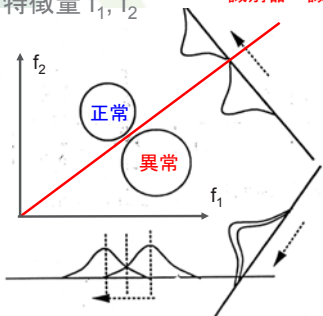
機械学習 (Machine Learning) : 識別器

- 識別器(Classifier)とは
 - ・ 画像・音声などのデータを意味を持つクラスに分類するアルゴリズム
 - ・ 大量のデータから識別パラメータを構成する**非ルールベース・統計的手法**が主流
 - ・ 識別パラメータの決定を“**学習**”や“**トレーニング**”という
 - ・ 代表的な識別器としては、サポートベクターマシン(SVM)、ニューラルネットワーク、k近傍識別器、ベイイズ識別器、random forest など

YAMAGUCHI UNIVERSITY

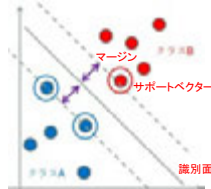
識別とは

- 2つの特徴量 f_1, f_2



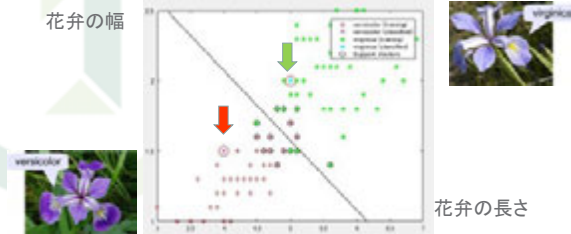
サポートベクターマシン(SVM)

- 汎化能力の高い識別器であり、現在広く利用されている。
 - ・ニューラルネットワークでは過学習が問題
- 線形識別だけでなく、非線形識別にも対応する。
 - ・サポートベクター(識別面の最近傍サンプル点)のみを用いて識別面を決定する
 - ・マージン(余白)を最大化する



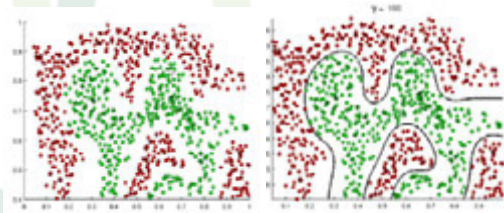
SVMの例題

- フィッシャーのアヤメのデータの分類
 - ・versicolor 種と virginica 種の分類
 - ・花弁の長さ と 花弁の幅: (5,2), (4,1.5)を追加

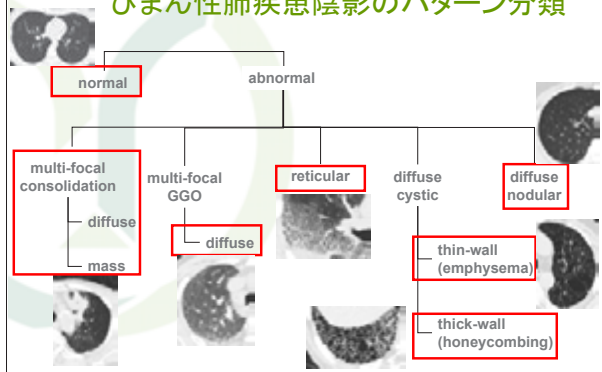


非線形SVMによる識別

- ガウス カーネルを使用した SVM 分類器



びまん性肺疾患陰影のパターン分類



機械学習(SVM)を用いた識別



Shikata H, Kido S: Pattern Classification System for Abnormal Attenuations Caused by Diffuse Lung Disease in Chest X-Ray 3D CT Images by means of Texture Analysis and SVM. IEICE, 2008.

びまん性陰影パターンの識別結果

	CON	GGO	HCM	RET	EMP	NOD	NOR	Acc.
CON	62	0	3	1	0	0	0	93.9%
GGO	0	99	0	4	0	3	2	91.7%
HCM	1	0	131	1	3	0	0	95.5%
RET	0	4	1	74	0	3	0	90.2%
EMP	0	0	2	0	208	3	8	94.1%
NOD	0	2	0	2	3	59	15	72.8%
NOR	0	4	0	0	7	0	740	98.5%

CON: Consolidation HCM: Honeycombing EMP: Emphysema NOR: Normal
GGO: Ground-glass Opacity RET: Reticular NOD: Diffuse nodular

YAMAGUCHI UNIVERSITY

第1世代CAD (Feature-based CAD)

Consolidation GGO Honeycombing Emphysema Nodular Normal

YAMAGUCHI UNIVERSITY

第1世代CADの技術的課題

- 病変・臓器の適切な**特徴量抽出(定義)**することがCADの性能決定において重要である.
- しかしながら, 例えば胸部領域では結節やびまん性肺疾患など**病変が多様**である.
- 多様な病変に対して適切な特徴量を定義することは**困難な作業**である. ex.スピキュラ検出

言語情報

画像情報

YAMAGUCHI UNIVERSITY

ディープラーニング(深層学習)

- 多層構造のニューラルネットワーク(ディープニューラルネットワーク)を用いた機械学習

YAMAGUCHI UNIVERSITY

人工知能(AI)の歴史

1603夜『人工知能は人間を超えるか』松尾豊|松岡正剛の千夜千冊

YAMAGUCHI UNIVERSITY

人工知能, 機械学習, ディープラーニングの関係

YAMAGUCHI UNIVERSITY

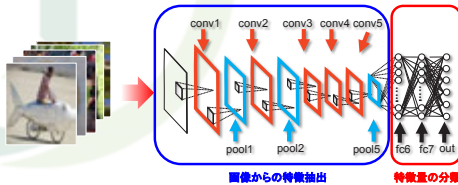
ILSVRC2012の衝撃

- ImageNet Large-scale Visual Recognition Challenge
 - ImageNetの自然画像データベース(1400万枚, 2万2千カテゴリ)のデータを用いたコンテスト(1000クラスの物体カテゴリ分類: 学習用データ120万枚, 検証用データ5万枚, テストデータ10万枚)
- Deep Learningを用いたチームが**圧勝**
 - SuperVision (AlexNet)
 - 誤識別率を10%以上改善
 - 過去数年間は1~2%

畳み込みニューラルネットワーク(CNN)

■Convolutional Neural Network

- 複数の畳み込み層とプーリング層により構成
- 画像認識で必要となる特徴量の選択が不要



ディープラーニングによる果物の分類



畳み込み層 (Convolution Layer)

■畳み込み層 (Convolution Layer)

- 画像のフィルタ処理に相当する処理
- 特徴抽出器としての役割



プーリング層 (Pooling Layer)

■プーリング層 (Pooling Layer)

- 領域内の最大値または平均値を出力
- 最大値プーリング層: Max Pooling
- 平均値プーリング層: Average Pooling
- 平行移動等に対するロバスト(頑強)性に関係



自然画像認識

■人物, 動植物, 風景などの一般画像認識



Dandelion (タンポポ) Colts' Foot (フキタンポポ)
17 Category Flower Dataset
<http://www.robots.ox.ac.uk/~vgg/data/flowers/17/>

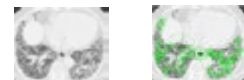
SURF + Bag-of-featuresを用いた識別

Category	Count
Dandelion	80
Colts'Foot	80

Training	Test
56 (70%)	24 (30%)

SURF/BOF	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	16	8
Colts' Foot	8	16

SURF (Speed Up Robust Features)
局所特徴量"のひとつ
*特徴点検出法により画像中の濃淡の変化が大きい特徴点を検出し、その特徴点周りの領域を画素値や微分値により特徴ベクトルにしたもの



Bag-of-Features

一般物体認識において現在最も広く普及している画像特徴表現で、画像中の多数の局所特徴をベクトル量子化してストラムにしたもの



YAMAGUCHI UNIVERSITY

CNNを用いた識別

Category	Count
Dandelion	80
Colts' Foot	80


Pre-trained network: AlexNet
 ・十分に大規模な画像データセットで学習したネットワークを転用(転移学習)
 ・AlexNet: ILSVRC2012のwinner

Training	Test
56 (70%)	24 (30%)

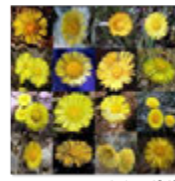
CNN	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	23	1
Colts' Foot	1	23

YAMAGUCHI UNIVERSITY

SURF/BOFとCNNの識別結果の比較



Dandelion(タンポポ)



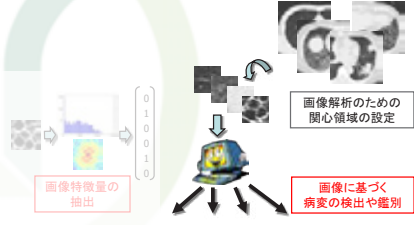
Colts' Foot(フキタンポポ)

SURF/BOF	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	16	8
Colts' Foot	8	16

CNN	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	23	1
Colts' Foot	1	23

YAMAGUCHI UNIVERSITY

第2世代CAD (Image-based CAD)




画像特徴量の抽出


画像解析のための関心領域の設定

画像に基づく病変の検出や鑑別


Consolidation




GGO




Honeycombing




Emphysema



Nodular



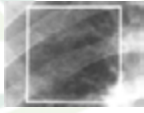
Normal



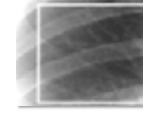
YAMAGUCHI UNIVERSITY

Classification of DLD Opacities on CXR

- Patients w/wo DLD on CXR.
- Region of interests (ROIs) from right upper or lower lungs were extracted.
 - Size: 44.8 X 44.8 mm (256 X 256 pixels)
 - 130 abnormal ROIs, 91 normal ROIs



Abnormal ROI



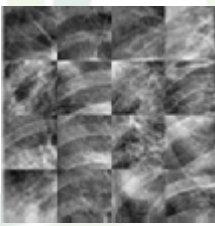
Normal ROI

Kido S, Hashimoto N, Hirano Y: Analysis of Diffuse Lung Diseases on Chest Radiographs: Feature Extraction Based Method versus Non-feature Extraction Based Method. EMBC2017.

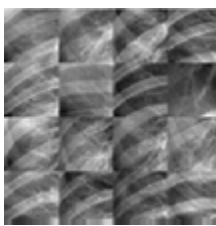
YAMAGUCHI UNIVERSITY

DLD Opacities on CXR

- DLD opacities on CXR have various kinds of image patterns.



Abnormal



Normal

YAMAGUCHI UNIVERSITY

Feature-based CAD

- Image feature: SURF
- Bag-of-features




Image feature SURF

→ Bag-of-features

Classification by Feature-based CAD

Category	Num	Category	Num
Abnormal	130	Abnormal	91
normal	91	normal	91

	Abnormal	Normal
Abnormal	71	20
Normal	23	68

Accuracy = 77.0%

Image-based CAD

- CNN
- Pre-trained network: AlexNet



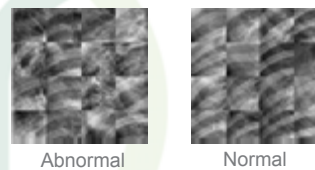
Classification by Image-based CAD

Category	Num	Category	Num
Abnormal	130	Abnormal	91
normal	91	normal	91

	Abnormal	Normal
Abnormal	83	8
Normal	9	82

Accuracy = 90.7%

Feature-based vs. Image-based CAD



fCAD	Benign	Malignant
Benign	71	20
Malignant	23	68

Accuracy = 77.0%

iCAD	Benign	Malignant
Benign	83	8
Malignant	9	82

Accuracy = 90.7%

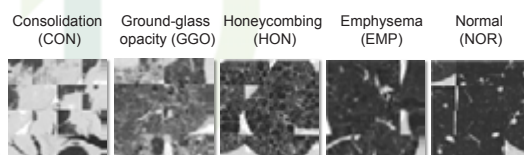
Classification of DLD Opacities on HRCT

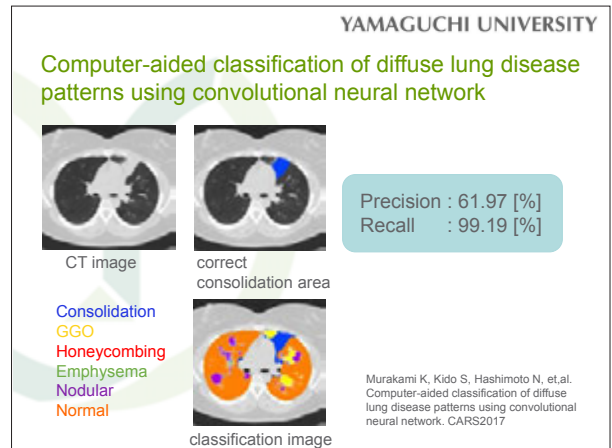
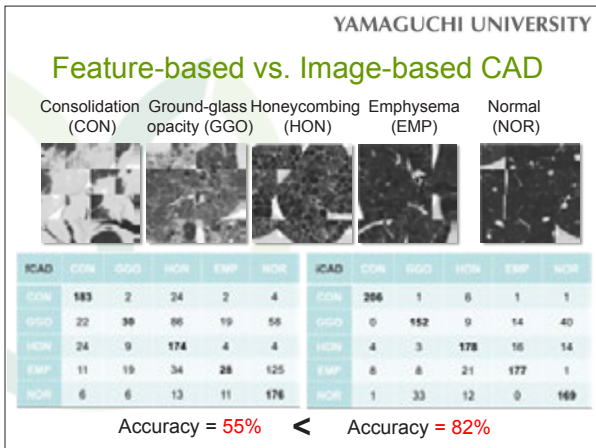
- 372 patients w/wo DLD on HRCT
 - 56 consolidation (CON), 56 honeycombing (HON), 121 ground-glass opacity (GGO), 167 emphysema (EMP), and 55 normal (NOR) were included.
 - 9,635 patches (715 CON, 1,051 HON, 1,886 GGO, 3,474 EMP, and 2,509 NOR) were obtained, and same number of 715 patches for all patterns were randomly selected.

Kido S, Hirano Y, Hashimoto N. Computer-aided classification of pulmonary diseases: Feature extraction based method versus non-feature extraction based method. IWAIT2017.

DLD Opacities on HRCT

- 4 patterns of DLD and normal
- ROI size: 32 X 32 pixels





YAMAGUCHI UNIVERSITY

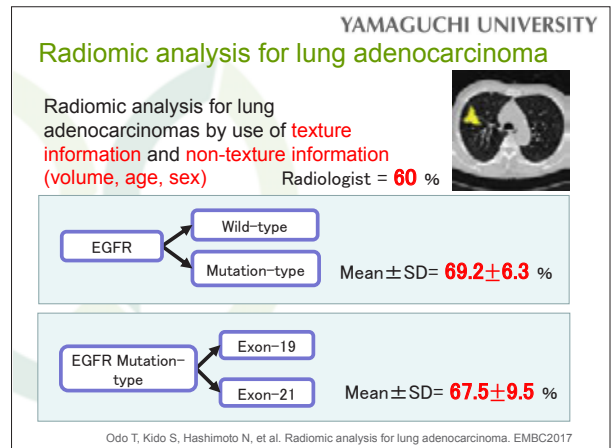
Radiomics: 画像データと非画像データの統合

- Radiomics = Radiology + omics
 - 放射線医学領域における多様で大量な情報を統合的に用いて質の高い画像診断をめざそうとする学問分野
- Radiogenomics = Radiology + genome + omics
 - 医用画像における形態・機能特徴と遺伝子情報発現の関係を明らかにすることをめざす学問分野



Radiomics = Data science
 → CAD第3世代
 Radiologyの枠を超える進展

Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nature Communications, Volume 5, 3 June 2014, Article number 4006, Open Access



- YAMAGUCHI UNIVERSITY
- ### ディープラーニング時代のCAD
- Data driven
 - アルゴリズム → データ
 - Model base
 - プログラム(手続き) → 学習モデル(非手続き)
 - Weak points of AI (Deep learning)
 - 大量のデータが必要
 - 性能がデータに依存
 - データ(症例)の質・量が重要



教育講演3

「工学」(3)

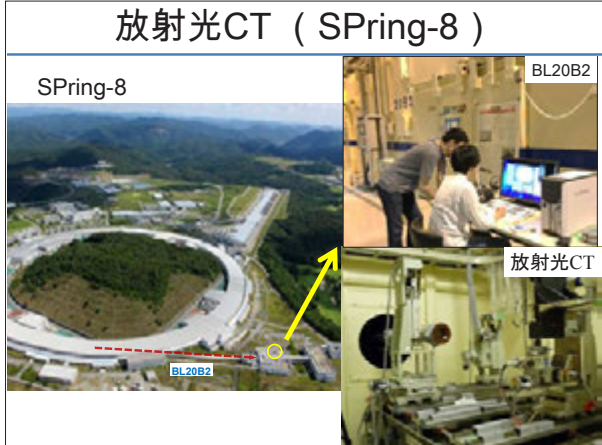
画像解析でどこまで見えるのか？

河田 佳樹

徳島大学大学院 社会産業理工学研究部

我々は、大規模なCT画像情報を含む多元情報の計算解剖モデルを用いて診断・治療法の高度化を目指した研究「多元計算解剖モデルを利用した腫瘍診断支援システム」を推進させている。これは、放射光CT／超高精細CTのマルチスケールCT画像及び病理画像からなるマルチスケールデータベースを構築し、マイクロ・マクロの3次元CT画像の多元情報による肺がん・COPD・間質性肺炎の本態解明から個別化診断・治療への展開を目標としている。ここでは、未踏分野の肺3次元マイクロ病態解明に不可欠な肺3次元マイクロ病態イメージングの技術基盤として研究開発を進めている放射光CTを用いた肺二次小葉の3次元マイクロ形態のイメージングと肺2次小葉内の気管支系・血管系に注目した3次元マイクロ形態解析について報告する。

肺疾患の形成メカニズムを理解するには主要な肺末梢構造を含む肺二次小葉の定量的な構造解析は重要である。病態の発症・進化機序をイメージングするには肺二次小葉全体を画像化する視野が必要である。さらに、血管系の解析には肺泡毛細血管をイメージングできる $3\mu\text{m}$ 程度の高解像度が要求される。マイクロCTはこれらの肺マイクロ構造を描出するものとして期待されているが、低SN比のため密度分解能が不十分なことや撮影視野(FOV 10mm程度)が小領域であることに制約がある。そこで、高輝度、大断面積で平行性の高いビームを作り出すことが可能な白色X線が利用できる放射光CT(SPring-8)を用い、肺二次小葉全体の画像化に取り組んでいる。放射光CTを用いた肺2次小葉の3次元マイクロ形態のイメージングによって従来の鋳型標本による肺末梢構造の形態学的研究や組織標本2次元スライス画像解析で得ることが困難であった肺2次小葉内の3次元マイクロ形態の定量解析が可能になることを示す。

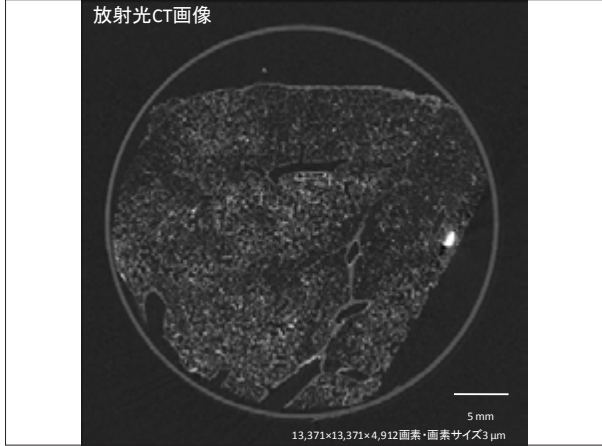


放射光CTの高解像度化・大視野化

肺細血管から肺胞毛細血管に至る血管系や気管支系の3次元マイクロ形態・病態イメージングを可能にする.

(1)放射光CTの検出器の高解像度化
 蛍光板の薄型化(厚さ:6 μm),
 36M画素X線検出器

(2)オフセットスキャンによる視野幅拡大
 検出面の中心軸を回転中心から約10 mm
 ずらして撮影



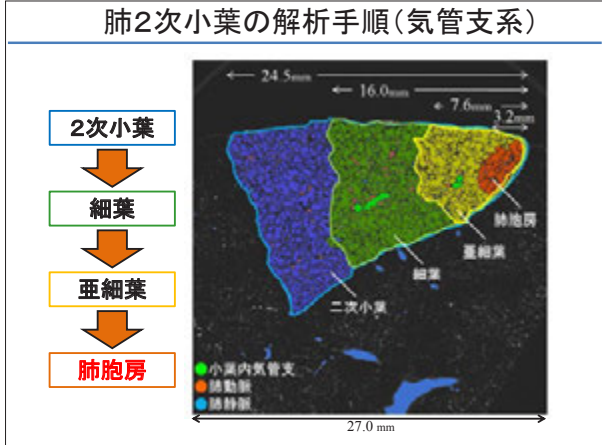
肺3次元マイクロ形態の構造

(1)気管支系

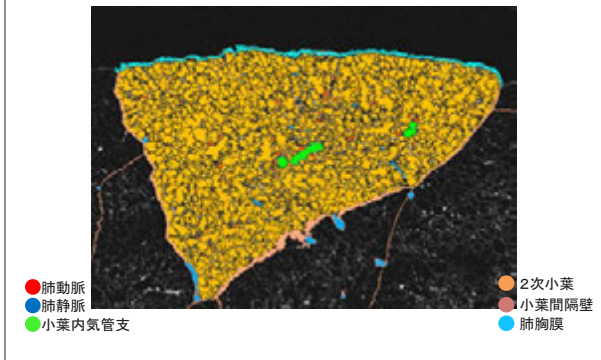
小気管支	2次小葉,
終末細気管支	細葉,
呼吸細気管支	亜細葉, 肺胞房,
肺胞管	肺胞囊

(2)血管系

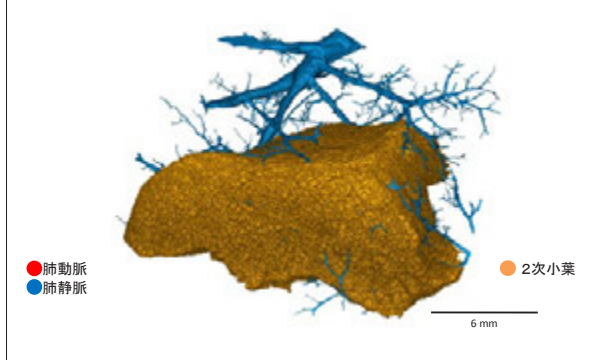
肺動脈, 細動脈, 毛細血管, 細静脈, 肺静脈



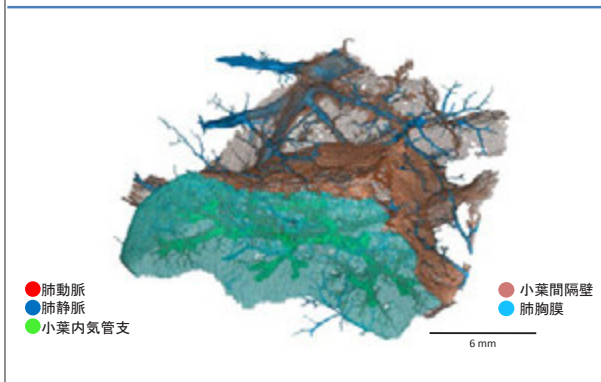
肺2次小葉の解析



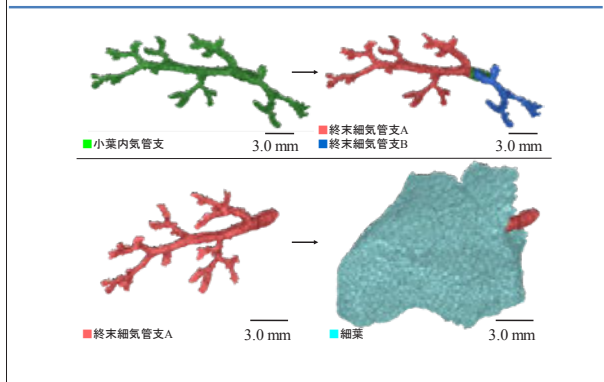
肺2次小葉領域



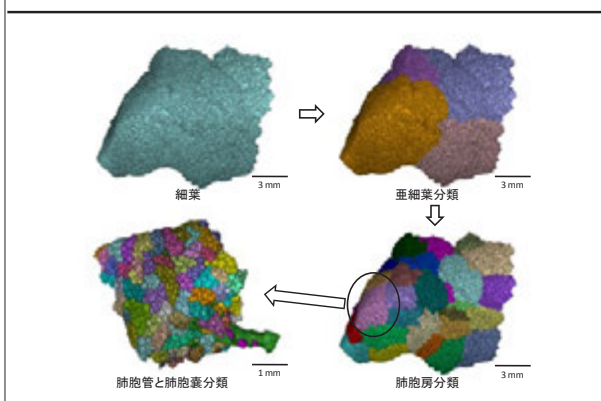
肺2次小葉領域の解析



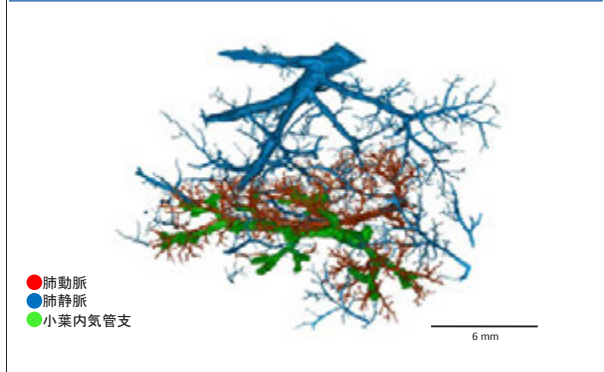
終末細気管支と細葉領域の解析



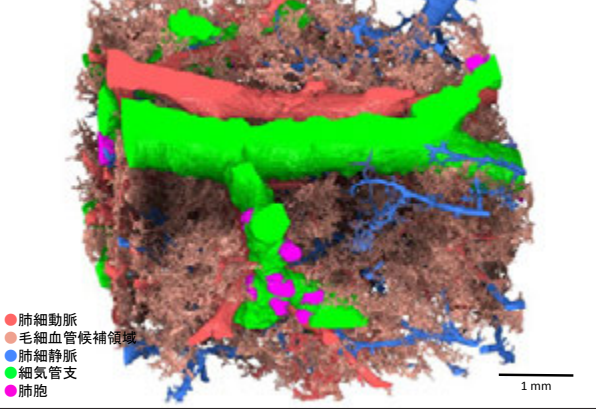
細葉・亜細葉・肺胞房・肺胞管・肺胞囊の解析



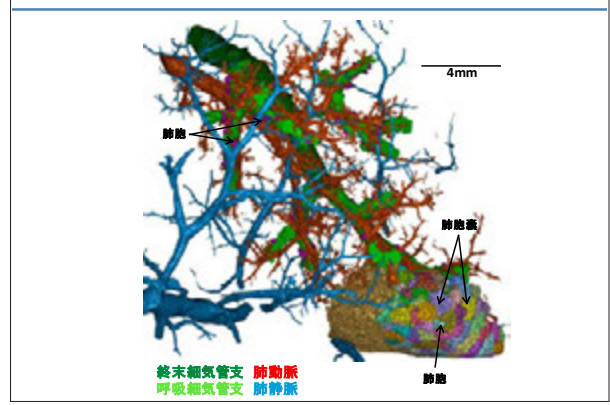
肺2次小葉の解析(血管系)



肺胞房内の細血管系



放射光CTを用いた肺3次元マイクロ形態イメージング



State of the Art Lung MR Imaging

大野 良治

神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線診断学分野 機能・画像診断学部門
同 先端生体医用画像研究センター

呼吸器診療の臨床現場において形態診断においてはCTの臨床的有用性はゆるぎないものになっており、機能診断、代謝診断あるいは分子イメージングとしては核医学が中心に用いられてきている。一方、MRIは1990年代から胸部疾患への臨床応用は長く限定的に用いられてきた。

しかし、2000年以降MRIにおいては急速な各種MR撮像技術や撮像法の開発と各種造影剤の臨床応用及び画像解析ソフトの臨床応用により、形態・機能診断や分子イメージングなどが様々な胸部疾患を対象に臨床応用研究がなされ、その臨床応用はこの20年弱で飛躍的に拡大しつつあり、欧米でも保険適応になったことで、急速にその臨床実践及び応用が進められている。

胸部MRIは欧米や我が国では一般的には1.5 Tesla MR装置で行われるが、2007年以降の我が国における超高磁場3 Tesla MR装置の体幹部領域での臨床適用により、急速に3 Tesla MR装置の臨床応用が進められている。

東芝メディカルシステムズは2011年に3 Tesla MR装置Vantage Titan 3Tを市販し、2016年にはSaturn technologyを搭載したSaturn Gradient Optionを臨床応用するに至った。神戸大学では東芝メディカルシステムズとの共同研究をもとに2011年以降継続的にVantage Titan 3Tの体幹部領域の臨床開発および臨床応用研究を行っている。

本講演においては胸部領域におけるVantage Titan 3Tを用いた胸部MRIの最新技術とその臨床応用や将来展望に関して述べたい。

統合された診療データの次なる活用を考える CITA Clinical Finder (シータ・クリニカルファインダー)のご紹介

平川 毅

富士フイルムメディカルITソリューションズ株式会社 執行役員 第一事業本部

本格的な電子カルテシステムの登場による診療業務のIT化が始まってから15年以上が経過した。当初の医療ITシステムの目的は、医療事務や診療業務の効率化・省力化が主であったが、昨今は、統合・蓄積された診療データを活用して、医療の質・安全性を向上させる事や、診療及び病院経営における様々な課題解決を行う事へと移っている。そしてその課題は、病院により様々であり、経営を取り巻く環境・時代によって変化している。例えば医療の質・安全性の向上においては「多職種協働によるチーム医療」や「ケアプロセスの可視化」が推進されているほか、事故防止を目的とした「検査レポートの未読/既読管理」なども解決すべき課題としてあげられている。また経営に関わる課題としては、特定共同指導を始めとした各種の「保険指導対策」や、在院日数の短縮に向けた「退院支援の推進」、またいくつかの重大医療事故の発生をきっかけとして、病院においても「内部統制」や「ガバナンスの強化」といったような事が求められるようになってきた。

このような点に着目し、当社の統合診療支援システムである「CITA Clinical Finder (シータ・クリニカルファインダー)」に新機能を搭載した。本製品は元々、電子カルテシステムや文書システム、各種の部門システムから多くの診療情報を連携～統合管理し、患者単位で自由に参照できるシステムであったが、今回、この統合された診療データを活用して、目的の患者群（例えば自分が受け持つ入院患者や手術予定患者など）を一覧表示し、様々な診療データや検査・文書記載などの進捗状況を容易に確認出来る機能を開発した。この機能により、これまで電子カルテや部門システムに散在され、患者一人一人の画面を開いて確認しなくてはならなかった診療情報を、複数人分を同時に、一目で確認できるようになった。一覧に表示したい情報は自由に設定ができるため、様々な目的に応じて活用することが可能である。例えばチーム医療を円滑に行う事を目的とした場合、医師・看護師・栄養士・薬剤師など、それぞれが記載した情報を並べれば、複数職種が所属するチームでのカンファレンスは簡便化し、異なる職種やチーム間でのコミュニケーションも飛躍的に向上すると考える。また保険指導対策を目的とした場合は、病名決定の根拠となった各種の検査結果や、診療報酬の算定要件となる文書の作成状況、同意書の取得状況などを一覧に表示させることにより、簡便に漏れなく管理することが可能となる。これは同時にケアプロセスの可視化をしていることにもなり、病院組織のマネジメントやガバナンスを強化する上でも重要なポイントではないかと考える。

本セミナーでは、この「CITA Clinical Finder」の新機能や活用事例を紹介する。

MEMO