

これからの

呼吸機能イメージング研究を行うために

必要な知識を身につけよう！

主催
呼吸機能
イメージング
研究会

第4回 呼吸機能イメージング研究会

サマーセミナー

プログラム・抄録集

会
期

2018年

9/28(金)・29(土)

会
場

神戸ホテルフルーツ・フラワー

〒651-1522 兵庫県神戸市北区大沢町上大沢2150
TEL: 078-954-1000

第4回

呼吸機能イメージング研究会 サマーセミナー

日程 **2018年9月28日(金)・29日(土)**

会場 **神戸ホテルフルーツ・フラワー**
〒651-1522 兵庫県神戸市北区大沢町上大沢2150 TEL:078-954-1000

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

当番
世話人 **大野 良治** 神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 放射線医学分野
機能・画像診断学部門/先端生体医用画像研究センター 特命教授

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9階

TEL：06-6252-5049(平日9:30～17:30)

FAX：06-7657-8412

E-mail：4jspfi-s@jtb.com

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
テキスト・抄録	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4年目になります。過去三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、神戸大学放射線科の大野良治教授に当番世話人をお願いしました。セミナーの内容は、内科系は“呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価”、画像診断系は、“すぐに使える呼吸機能イメージング 血流評価・換気評価”、医用工学系は、“CADおよびAI研究に向けて”、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主旨で始めました。

今年も、昨年に続いて呼吸器系の臨床・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ので、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、ぜひ参加をお願いいたします。

第4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28日(金) 12:30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
28日(金) 13:30～19:00	2F / 六甲の間 前
29日(土) 8:30～12:00	

2. 参加証

会期中は必ず着用してください。

3. 情報交換会

28日(金) 19:20より神戸ホテルフルーツ・フラワー「バーベキューハウス」にて、情報交換会を開催いたします。情報交換会の参加費は5,000円です。

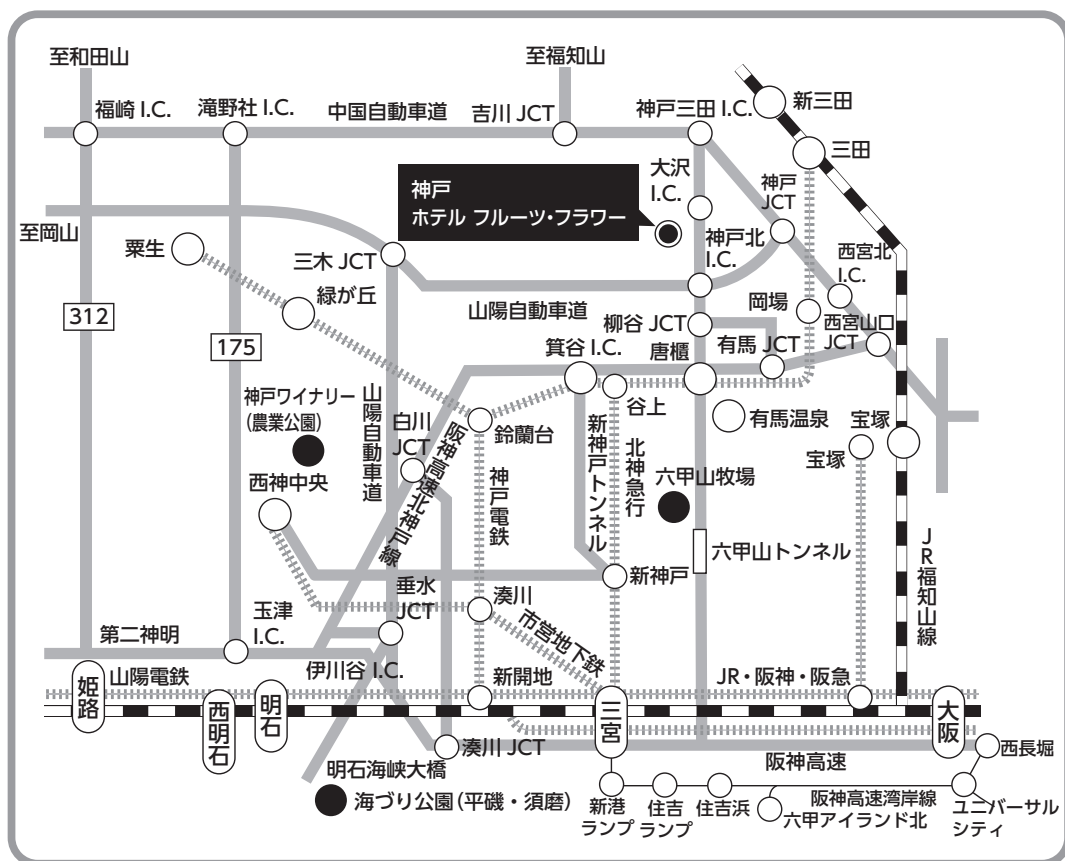
4. 遺失物について

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



交通のご案内

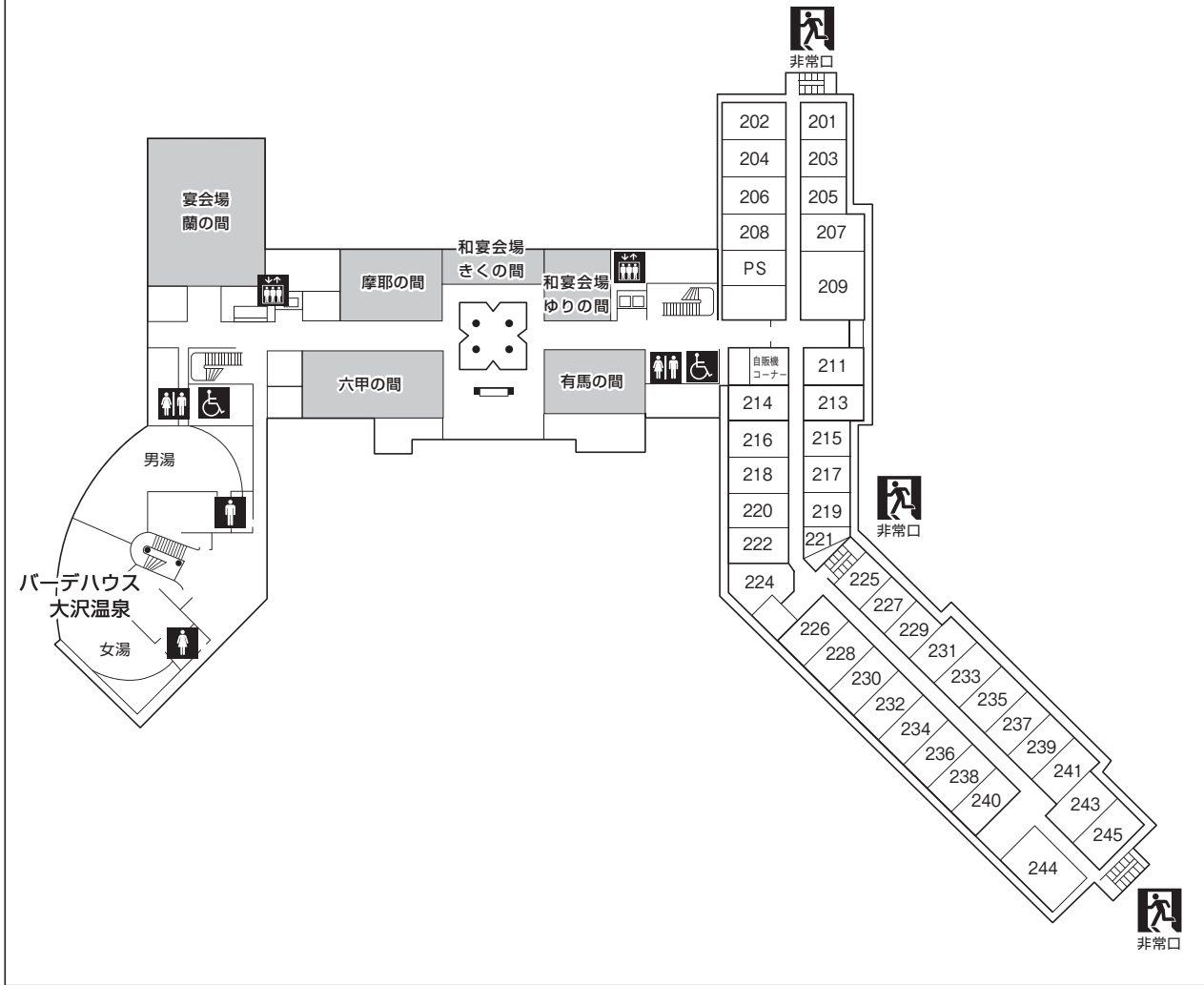
- 神戸電鉄をご利用の場合…「岡場駅」からバス、タクシーで15分
- JRをご利用の場合…「三田駅」からタクシーで15分
- 車をご利用の場合…六甲北有料道路「大沢インター」からすぐ

車で **神戸市内** …30分 **大阪市内** …1時間

京都 …1時間10分 **奈良** …1時間20分

会場案内図

神戸ホテルフルーツ・フラワー 2F



情報交換会 バーベキューハウス

日 程 表

講演会場：神戸ホテルフルーツ・フラワー

	第一日目 9月28日(金)	第二日目 9月29日(土)
10:00		10:00～ 開場
11:00		10:30～11:50 セミナー3 「呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価」 座長:内山 眞幸 (1)COPDの病態と管理 演者:川山 智隆 (2)一喘息一 演者:松本 久子 (3)Pulmonary Hypertension～肺高血圧症～ 演者:杉浦 寿彦
12:00		12:00～13:00 ランチョンセミナー 会場:薔薇の間 「Xenon-Enhanced CTの基本と実践」 座長:畠中 正光 演者:大野 良治 共催:安西メディカル株式会社
12:30	12:30～ 受付	
13:00		
13:25	13:25～13:30 開会の辞	
14:00	13:30～14:50 セミナー1 「CADおよびAI研究に向けて」 座長:青木 隆敏 (1)経時的差分像生成法とCAD 演者:金 亨燮 (2)AIを用いたCADの現状と将来 演者:木戸 尚治 (3)AI学習の効率化に関する研究事例 演者:間普 真吾	13:30～14:50 セミナー4 「すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 2:換気評価」 座長:中野 恭幸 (1)呼吸器の核医学 演者:小野 修一 (2)Motion analysis by 4D-CT 演者:山城 恒雄 (3)Xenon CT & Oxygen-Enhanced MRI 演者:大野 良治
15:00		14:50～15:00 閉会の辞
16:00	15:10～16:10 ハンズオンセミナー 会場:六甲の間、有馬の間、摩耶の間 共催:株式会社フィリップス・ジャパン キヤノンメディカルシステムズ株式会社 GEヘルスケア・ジャパン株式会社	
17:00	16:30～17:50 セミナー2 「すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1:血流評価」 座長:田邊 信宏 (1)Dual-Energy CT 演者:小澤 良之 (2)Perfusion CT 演者:藪内 英剛 (3)PC-MRIによる肺動脈血流測定 演者:村山 貞之 (4)Perfusion MRI 演者:岩澤 多恵	
18:00		
19:00	18:00～19:00 イブニングセミナー 「がんと血栓 ～トルーソー症候群からDOACまで～」 座長:平井 豊博 演者:山本 正嗣 共催:第一三共株式会社	
20:00	19:20～21:20 情報交換会 会場:バーベキューハウス	
21:00		

プログラム

■第一日目…9月28日(金)

13：25～13：30

開会の辞

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)

13：30～14：50

セミナー1 CADおよびAI研究に向けて

座長：青木 隆敏
(産業医科大学 放射線科学教室 准教授)

(1) 経時的差分像生成法とCAD

演者：金 亨燮(九州工業大学大学院 機械知能工学系知能制御工学部門 教授)

(2) AIを用いたCADの現状と将来

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) AI学習の効率化に関する研究事例

演者：間普 真吾(山口大学大学院 創成科学研究科 准教授)

15：10～16：10

ハンズオンセミナー(会場：六甲の間、有馬の間、摩耶の間)

※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：株式会社フィリップス・ジャパン
キヤノンメディカルシステムズ株式会社
GEヘルスケア・ジャパン株式会社

16：30～17：50

セミナー2 すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1: 血流評価

座長：田邊 信宏
(千葉大学大学院 医学研究院 呼吸器内科学 特任教授)

(1) Dual-energy CT

演者：小澤 良之(名古屋市立大学大学院 医学研究科 放射線医学分野 准教授)

(2) Perfusion CT

演者：藪内 英剛(九州大学大学院 医学研究院 保健学部門 医用量子線科学分野 教授)

(3) PC-MRIによる肺動脈血流測定

演者：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)

(4) Perfusion MRI

演者：岩澤 多恵(神奈川県立循環器呼吸器病センター 放射線科 部長)

18：00～19：00

イブニングセミナー

座長：平 井 豊 博
(京都大学 呼吸器内科 教授)

がんと血栓 ～トルーソー症候群からDOACまで～

山本 正嗣(神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科 助教)

共催：第一三共株式会社

19：20～21：20

情報交換会(会場：バーベキューハウス)

■第二日目…9月29日(土)

10:30～11:50

セミナー3 呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価

座長：内山 眞 幸

(東京慈恵会医科大学 放射線医療講座 教授)

(1) COPDの病態と管理

演者：川山 智隆(久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門
久留米大学病院 呼吸器病センター 教授)

(2) ー喘息ー

演者：松本 久子(京都大学大学院 医学研究科呼吸器内科学 准教授)

(3) Pulmonary Hypertension ～肺高血圧症～

演者：杉浦 寿彦(千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 助教)

12:00～13:00

ランチョンセミナー(会場：薔薇の間)

座長：畠 中正 光

(札幌医科大学 放射線診断科 教授)

Xenon-Enhanced CTの基本と実践

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
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：安西メディカル株式会社

13:30～14:50

セミナー4 すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 2：換気評価

座長：中野 恭 幸

(滋賀医科大学 内科学講座呼吸器内科 教授)

(1) 呼吸器の核医学

演者：小野 修一(弘前大学大学院 医学研究科 放射線診断学講座 診療教授)

(2) Motion analysis by 4D-CT

演者：山城 恒雄(琉球大学医学部附属病院 放射線科 講師)

(3) Xenon CT & Oxygen-Enhanced MRI

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 特命教授/同 先端生体医用画像研究センター センター長)

14:50～15:00

閉会の辞

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)

テキスト・抄録

セミナー 1

CADおよびAI研究に向けて

(1) 経時的差分像生成法とCAD

金 亨燮

九州工業大学大学院 工学研究院 機械知能工学系知能制御工学部門

近年、画像診断分野では、診断の高精度化・診断精度のバラツキの低減や効率化を目的としたコンピュータ支援診断（CAD：Computer Aided Diagnosis）が注目を集めている。CADとは、計算機により医用画像を解析・定量化した結果を、医師が「第2の意見」として利用するもので、これまでにマンモグラフィを始め、胸部単純X線写真等、様々な医用画像を対象としたCADの研究・開発が行われてきた。特に、乳がんの早期発見を行うためのCADにおいては商用化CADシステムも販売され、欧米を始め国内のマンモグラフィ検診においても利用されている。

一方、胸部単純X線写真においても肺がん早期発見を目的とした結節状陰影の検出や間質性肺疾患の鑑別を行うためのCADアルゴリズムや経時的差分技術が開発されてきた。これらの技術は、診断能向上に関する研究だけではなく、CADを利用した読影実験に関する研究も盛んに行われ、その効果が期待されている。特に、経時的差分技術においては、多くの臨床評価実験を通して、微細な経時変化や結節状陰影の検出に対する有効性が検証されてきた。

胸部CT像を対象としたCADの構築には、「関心領域の抽出」、「画像の位置合わせ」、「異常陰影の検出」の3つの要素技術が必要である。本講演ではまず、CT画像を対象としたCADの一例として経時的差分像技術を取り上げ、肺や領域の抽出法の構築法、同一被験者の過去・現在の画像セットからの非剛体画像位置合わせ技術の詳細を紹介し、臨床実験用のソフトウェアによる読影実験の効果について述べる。次に、得られる差分像を用いた20ミリ以下の結節状陰影やGGO（Ground Glass Opacity）を対象に、病変候補領域の検出を行うための従来の人工ニューラルネット（ANN：Artificial Neural Network）による識別法について紹介する。特に、従来の識別器を用いたCAD構築における各種特徴量ベースに基づく診断能結果と、特徴量設計時の問題点・限界を紹介する。最後に、新たな識別法としての深層学習による異常陰影検出法の展開について述べる。

**CADおよびAI研究に向けて
～経時的差分像生成法とCAD**

九州工業大学大学院・工学研究院
金 亨 變

背景

肺がん
早期発見早期治療が重要 → CTによる診断

CTの高精細、高画質に伴う画像枚数増
読影医師への負担増

CADシステムの導入



MDCT^[2]

[1] 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス <http://gancho.jp/professionals/> (2017/2/20アクセス)
[2] 東芝メディカルシステムズ株式会社 <http://www.toshiba-medical.co.jp/medical/products/ct/> (2017/2/26アクセス)

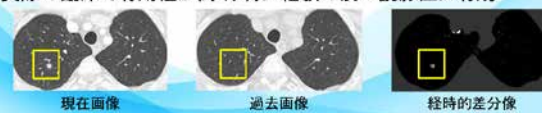
背景

CAD(Computer Aided Diagnosis)システム^[3]

- ・コンピュータを用いた支援診断
- ・医用画像の処理や解析
- ・医師が第二の意見として利用

経時的差分像技術^[4]

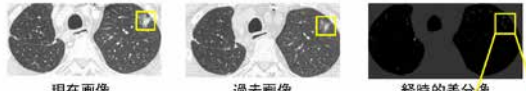
現在画像と過去画像の差分演算を行い病変部を強調
実際の臨床で有用性が高く、特に経験の浅い読影医に有効



現在画像 過去画像 経時的差分像

[3] K. Doi, "Computer aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential", Computerized Medical Imaging and Graphics, Vol. 31, No. 4-5, pp. 358-371(2007).
[4] A. Kato et al., "Digital image subtraction of temporally sequential chest images for detection of interval change", Medical Physics, Vol. 21, No. 3, pp. 453-463(1994).

背景



現在画像 過去画像 経時的差分像

GGO(Ground Glass Opacity): すりガラス状陰影
濃度が淡く早期発見が困難

先行手法^[5]による位置合わせ

Global Matching + Local Matching
+ Elastic Matching + Voxel Matching

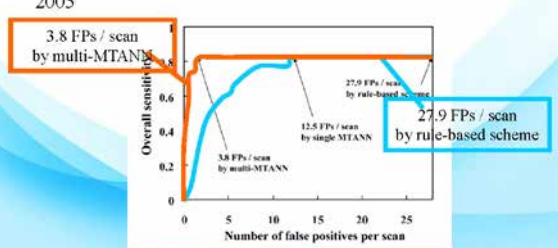
GGO陰影の欠損・消滅

位置合わせ手法であるVoxel Matchingが原因

[5] Kim, Miyake et al., "A Method for Reduction of Subtraction Artifacts on Temporal Subtraction Images by Use of Gradient Vector Flow Technique", Joint Meeting Considering The 3rd Meeting of Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging, p.163(2011).

関連研究: 結節状陰影の検出技術

Doi, "Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging", The British Journal of Radiology, 2005



Overall sensitivity

Number of false positives per scan

3.8 FPs / scan by multi-MTANS

12.5 FPs / scan by single MTANS

27.9 FPs / scan by rule-based scheme

研究目的

**胸部CT画像の経時的差分技術の開発と
結節状陰影の自動検出への応用**

- 胸部CT画像の肺領域の自動抽出
- 胸部CT画像の経時的差分像技術法の開発
- 異常陰影の検出能の向上

胸部CT画像の肺領域の自動抽出



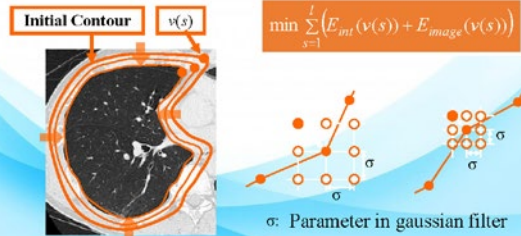
- 疾患部の特定・経過観察に有効
- マウス操作による補正等が必要
- 胸部CT画像の肺領域の自動抽出法の開発
→ 動的輪郭モデルを用いた自動抽出法

動的輪郭モデル

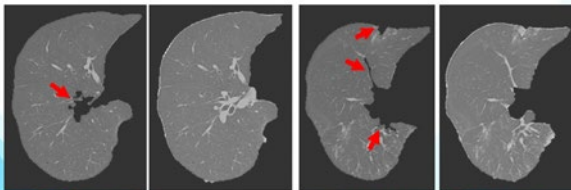
(ACM: Active Contour Model)



Kass, et al., "Snakes: Active Contour Models", International Journal of Computer Vision, 1988



肺領域抽出結果



閾値処理

提案手法

閾値処理

提案手法

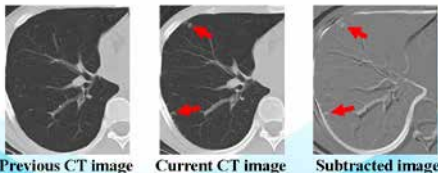
胸部CT画像の経時的差分技術

— 非剛体変形手法の開発 —

胸部CT画像の経時的差分技術



Ishida et al., "Development of 3D CT temporal subtraction based on nonlinear 3D image warping technique", Proc. The 91st RSNA, 2005



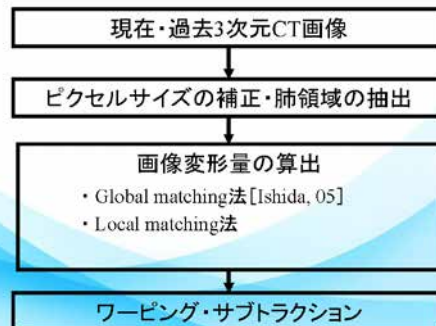
Previous CT image

Current CT image

Subtracted image

- 非剛体変形手法を用いた胸部CT画像の経時的差分技術の開発

経時的差分技術のフロー



画像変形量の導出 (1) <Global Matching法>

Current CT images

Previous CT images

Template image

Selected image

画像変形量の導出 (2) <3D Local Matching法>

The center of VOI

※ The number of VOI: 3000-4000

Template VOI

Search region VOI

Global shift vector

Local shift vector

実験概要

- CT装置 Aquilion16, TOSHIBA
Light Speed-QXi, GE
- 画像情報 空間分解能 0.66[mm]
5[mm]厚 1.25[mm]間隔
1[mm]厚 1[mm]間隔
- 適用症例数 20例
- 撮影間隔 平均3ヶ月

経時的差分技術の結果画像 (1)

Previous CT image

Current CT image

Non-registration

経時的差分技術の結果画像 (2)

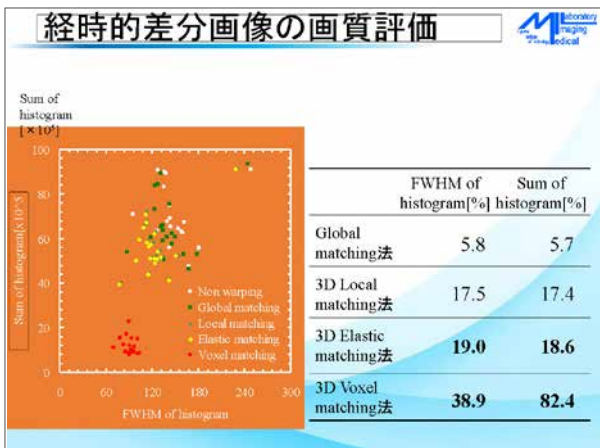
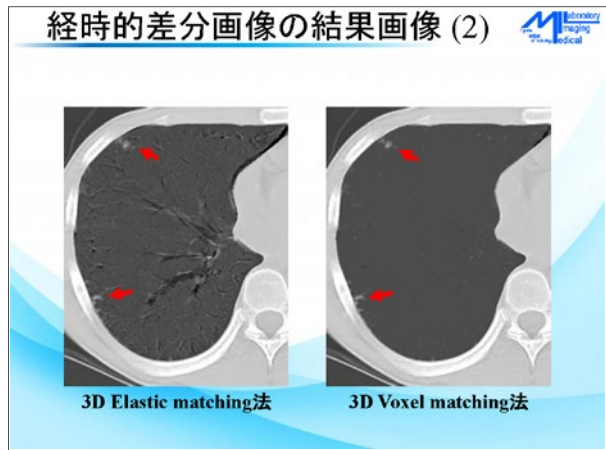
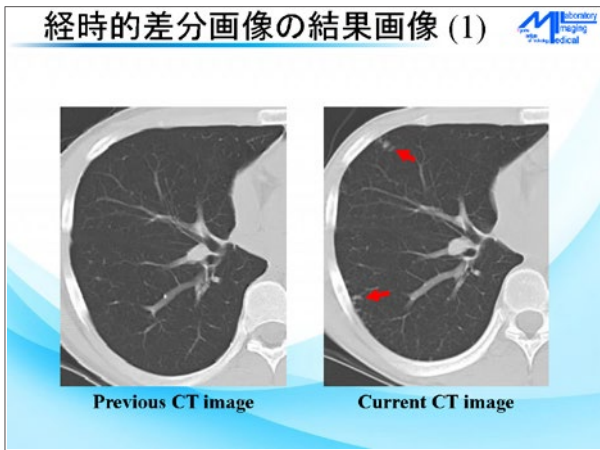
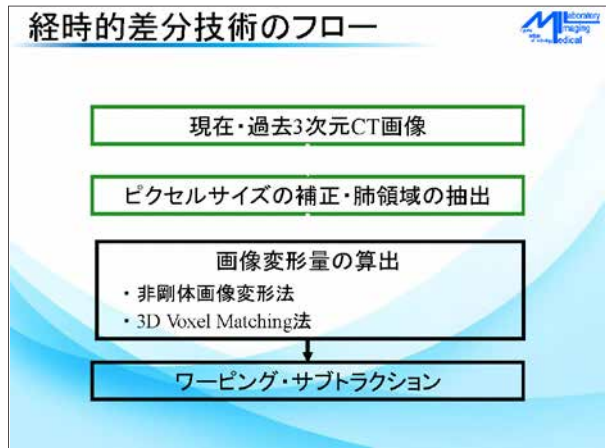
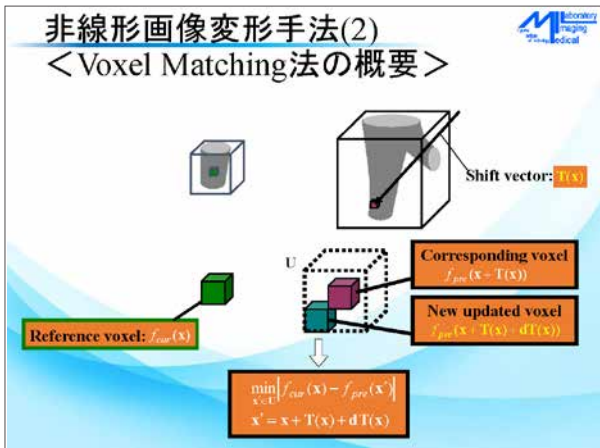
Global matching法

3D Local Matching法

3D Elastic Matching法

非線形画像変形手法(1) <Voxel Matching法>

- 従来法の問題点
 - (部分)画像を対象とした変形
 - 局所的濃度変化・局所的な位置ずれに弱い
 - 変形モデルが複雑
- 提案法の着目点
 - 現在画像上のボクセルと最も似ている過去画像上のボクセルとを対応づける！！



経時的差分技術の 結節状陰影検出への応用

一経時的差分画像からの結節状陰影の検出一

経時的差分画像からの 結節状陰影の検出



- 胸部CT画像の結節状陰影の検出
→ 偽陽性陰影(血管影の誤検出)の問題
- 経時的差分技術を結節状陰影の検出に応用
→ 偽陽性陰影の削減
→ 経時的差分技術を用いたCADに応用
→ 時系列のCT画像を用いた結節状陰影の検出

結節状陰影の自動検出のフロー



現在・過去3次元CT画像

経時的差分技術



実験概要



- CT装置 Light Speed-QXi, GE
- 画像情報 画像分解能 0.66[mm]
5[mm]厚 5[mm]間隔
- 適用症例数 6例
- 撮影間隔 平均3ヶ月
- 検出対象 充実型, 含気型の結節状陰影
119個

検出結果の比較 (1)



結節状陰影の寸法による検出精度の比較

	TPF[%]	FPS[/scan]
Large nodules over 20[mm]	96.9 (31 / 32)	1.2
Small nodules under 20[mm]	87.3 (76 / 87)	50.0
	89.9 (107 / 119)	51.2

各手法による検出精度の比較

	TPF[%]	FPS[/scan]
Small nodules under 20[mm]		
Detection of nodule candidates	79.3 (69 / 87)	47.2
Rule-based method with ANN	79.3 (69 / 87)	11.0

TPF: True Positive Fraction FP: False Positive

検出結果の比較 (2)



Consistency testとValidation testの比較

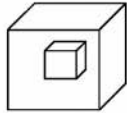
Small nodules under 20[mm]	TPF[%]	FPS/scan
Consistency test	71.2 (62 / 87)	9.8
Validation test	71.2 (62 / 87)	11.5

- 結節状陰影の検出精度
→ TP: 78.1 [%], FP: 12.7 [/scan]

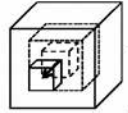
GGO領域のセグメンテーション



Voxel Matching(VM)



$f_{cur}(x, y, z)$
現在画像



$f_{pre}(x, y, z)$
 $f_{pre}(x', y', z')$
過去画像
 x', y', z' :変形後座標

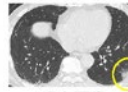
$$E = \min |f_{cur}(x, y, z) - f_{pre}(x', y', z')|$$

Voxel Matching(VM)^[6]

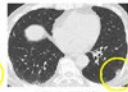
- ・現在画像、過去画像を $1 \times 1 \times 1$ のボクセルに分割
- ・現在画像、過去画像の差分値が最小となる領域の探索
- ・過去画像上のボクセルのワーピング

[6]Jin et al., "Development of a voxel matching technique for substantial reduction of artifacts in temporal subtraction images obtained from thoracic MDCCT", Journal of Digital Imaging, Vol.23, pp.31-38(2010).


背景




現在画像



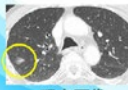
過去画像




先行手法(VMあり)



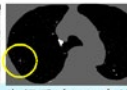
先行手法(VMなし)



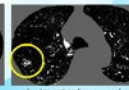
現在画像



過去画像

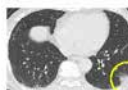


先行手法(VMあり)

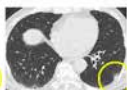


先行手法(VMなし)


背景




現在画像



過去画像



先行手法(VMあり)



先行手法(VMなし)

目的

GGOの強調とアーチファクトの抑制のトレードオフ関係の最適化した経時的差分像の作成


提案

先行手法 (VMなし)の経時的差分像からGGO陰影を強調表示した経時的差分像の生成

フローチャート(提案手法)

```

    graph TD
      START([START]) --> A[初期経時的差分像の作成[5]]
      A --> B[GGO初期候補領域の選択]
      B --> C[GGO初期候補領域の抽出]
      C --> D[偽陽性陰影の削減]
      D --> E[Voxel Matching]
      E --> F[最終経時的差分像の作成]
      F --> END([END])
  
```

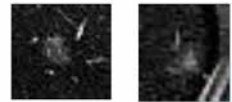


[5]Kim, Miyake et al., "A Method for Reduction of Subtraction Artifacts on Temporal Subtraction Images by Use of Generalized Gradient Vector Flow Technique", Inter-Meeting combining The 3rd Meeting of Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging and 5th International Workshop for Pulmonary Functional Imaging, p.15-20(2011).

GGO初期候補領域の抽出

GGO抽出の問題

- 淡い濃度
- 血管付随
- 不明瞭な境界




GGO例

セグメンテーション手法


Superpixel + Graph Cuts

画素(Pixel) → 大きな画素(Superpixel)

Superpixel



原画像



Superpixels

画素を類似した性質を持つ複数の小領域に分割

SLIC^[8] (Simple Linear Interactive Clustering)

- ・計算時間コストが小さい $O(N)$
- ・近い大きさの形に分割
- ・三次元への拡張が可能

[8]Radhakrishna Adhantia, Apu Shaji et al., "SLIC Superpixels Compared to State-of-the-art Superpixel Methods", Journal of Latex Class Files, Vol.6, No.1, pp1-8(2011).

提案手法

画素をノードとしたグラフカット

Superpixelをノードとしたグラフカット

画素をノード → ・ノイズや局所的な濃度値に依存

Superpixelをノード → ・境界に頑健
・周辺情報を平滑化

計算時間の削減 **抽出精度の向上**

偽陽性陰影の削減

SVM(Support Vector Machine)^[9]

パターン認識アルゴリズム

最大マージンを実現する2クラス問題の線形識別関数構成法

識別条件

- 明らかな血管とGGO陰影の識別
- 計算コストの低い手法
- 未知データに対する高い識別性能

[9] 野田, サポートベクターマシン, オーム社, pp.34-56(2007).

偽陽性陰影の削減

特徴量

- 球形度 …形状が球体に似ている度合い
- 細長さ …形状の細長さ
- 最大ベクトル集中度 …勾配ベクトルの集中度
- 標準偏差 …領域内の濃度値の標準偏差
- 最大4位平均値 …領域内濃度値の上位4つの平均値

実験環境

OS	Windows 10 Home Premium
CPU	Intel(R) Core(TM)i7-3930K 3.20[GHz]
メモリ	16.00 [GB]
開発環境	Microsoft Visual Studio 2010

CT装置	TOSHIBA, Aquilion
画像サイズ	512 × 512[pixel]
ピクセル寸法	0.625-0.723[mm]
スライス厚	0.2[mm]
症例数	20症例

実験結果(経時的差分像)

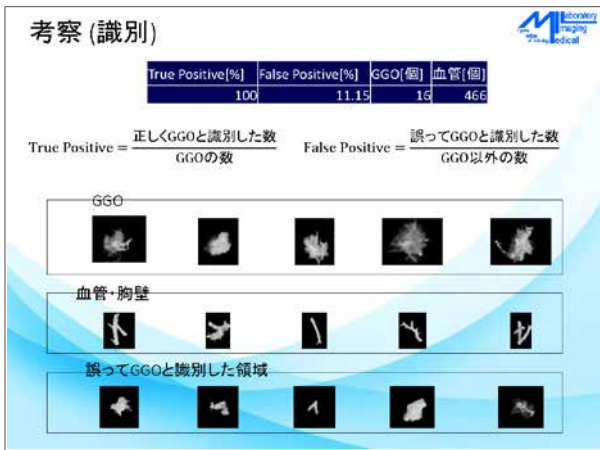
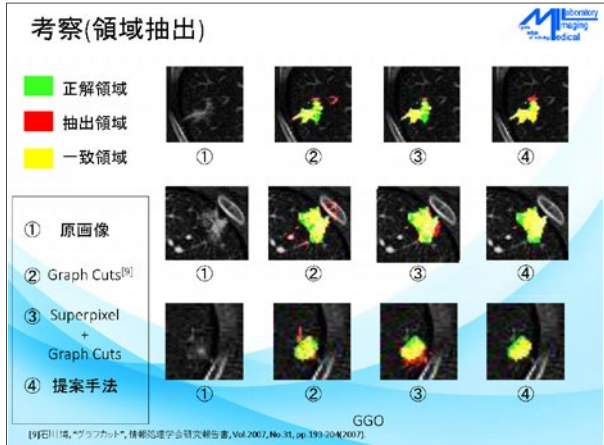
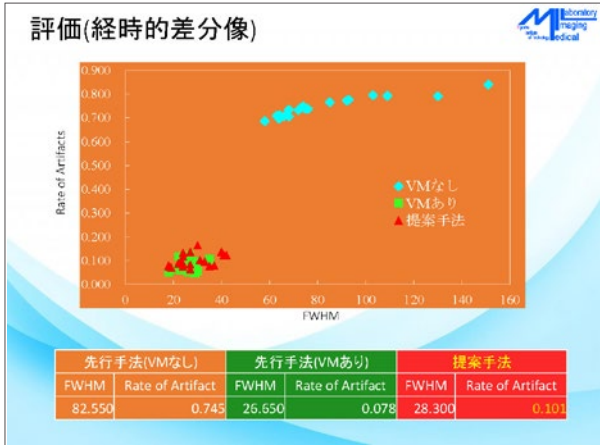
先行手法(VMなし) 先行手法(VMあり) 提案手法

先行手法(VMなし) 先行手法(VMあり) 提案手法

実験結果(経時的差分像)

先行手法(VMなし) 先行手法(VMあり) 提案手法

先行手法(VMなし) 先行手法(VMあり) 提案手法



結論

経時的差分像技術を用いた胸部CT画像上のGGO候補領域の強調法

- 勾配ベクトル集中度を用いたSuperpixelの作成
- Superpixelを用いたGraph Cutsによる領域抽出
- SVMIによるGGO陰影と血管の識別
- 経時的差分像の作成

Rate of Artifact: 0.101

今後の展望


- パラメータ・閾値の調整
- 複数の医師による臨床評価実験

CNNによる胸部CT画像からの経時的差分画像上の異常陰影の検出

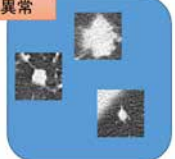
Detection of Abnormal Candidate Regions on Temporal Subtraction Images based on CNN

Keywords : Computer Aided Diagnosis, Temporal Subtraction Technique, Deep Learning, Convolution Neural Network, Lung Cancer



提案手法 49 

異常



正常

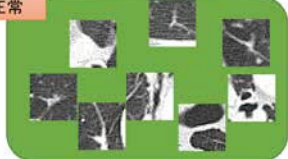


図 データセットの例

入力画像に偏り ⇒ 多数派の影響大[12]


医用画像では...

- ・異常領域よりも**正常**領域の方が多い
- ・異常領域に近い正常領域が少ない

⇓

正常領域の**間引き**をしたネットワーク


[12] N. Ipekci et al., "Learning from Imbalanced Data Sets - A Comparison of Various Strategies", AAAI2009 Workshop, Technical Report WS-09-05, pp.10-15,(2009)

実験環境 50 

OS	Ubuntu 16.04 LTS (Linux 64bit)
CPU	Intel® Core i5-6600 CPU @ 3.30GHz × 4
RAM	8.00 GB
GPU	GeForce GTX 970
VRAM	4.00 GB
CUDA Core	1024

Images information

Size of images	512 × 512 [pixel]
Thickness of slices	2.0[mm]
The number of cases	25[cases]

データセットと評価方法 51 

データセット(30度ずつの回転+左右の鏡反転)

- Abnormal
14136[images]
- Normal (Air, Wall, Vessel, Branch)
About 40000[images]


TPR(True Positive Rate)-FP(False Positive)

		Actual class	
		abnormal	normal
Predict class	abnormal	<i>a</i>	<i>b</i>
	normal	<i>c</i>	<i>d</i>

$$TPR = \frac{a}{a + c} \times 100[\%]$$

$$FP = \frac{b}{e} [/case]$$

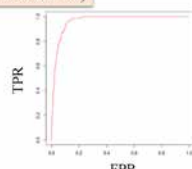
e:the sum of all cases


実験結果 52 



識別結果

	TPR[%]	FP[case]	AUC
Dataset1	100	13.13	0.969
Dataset2	95.24	13.00	0.961
Dataset3	100	1.56	0.992
Average	98.41	9.23	0.974

AUC(Area Under the Curve)



考察 53 


Abnormalの誤認識例 FPの例

太い血管や淡く広がる胸壁を誤認識

⇓

学習データにおいて削除, モデルの浅さ

⇒ 前段階で削除されたデータの混入, モデルの深化, 転移学習の導入

まとめ 54 

> 結論

- ・CNNによる経時的差分画像上の異常陰影の検出法の提案
- ・多段階CNNの提案
TPR:98.41[%], FP:9.23[/case], AUC:0.974

> 今後の展望

- ・新しいモデルの検討
- ・他手法との比較
- ・転移学習の導入

CADおよびAI研究に向けて

(2) AIを用いたCADの現状と将来

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

コンピュータ支援診断 (Computer-aided Diagnosis : CAD) の開発においては病変や臓器からの適切な画像特徴抽出が性能決定において重要であるが、多様な病変が含まれる医用画像においては適切な画像特徴を開発者側で設計することは困難な作業である。現在の第3次人工知能 (Artificial Intelligence: AI) ブームにおける中核技術であるディープラーニング (Deep Learning : DL) においては、画像から人手を介することなくコンピュータ側で種々の特徴抽出をおこなうことが可能であり、その高い識別能力や汎化性能のためにさまざまな分野で研究開発が進められ、医療においては画像診断分野への期待が高い。2012年のImageNet Large-scale Visual Recognition Challenge (ILSVRC) においてDLのモデルのひとつである畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network: CNN) が大きな成功を収めたことにより画像分類に関しては、現在CNNがデファクトスタンダードとなっている。CADにおいては病変の存在診断をおこなうComputer-aided Detection (CADe) と質的診断をおこなうComputer-aided Diagnosis (CADx) を分けて取り扱うことがあるが、画像認識分野においても画像分類以外に画像検出や画像領域抽出などの処理があり、これに対してDLを用いた種々の手法が提案されておりその成果がCADにも応用されている。また最近の放射線医学領域において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Radiomicsが注目されているが、DL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CADの設計も可能である。このようにDLを用いた種々のCAD開発が可能となってきたが、DLの学習に必要な不可欠な大量の画像データとそれに対する適切なアノテーションなどは、今後取り組んでいかなければならない重要な課題であると考えられる。

YAMAGUCHI UNIVERSITY

CADおよびAI研究に向けて: AIを用いたCADの現状と将来

山口大学大学院創成科学研究科
木戸 尚治

第4回 呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー
@神戸

YAMAGUCHI UNIVERSITY

AIを用いたCADの 現状

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

AlphaGo defeats Lee Sedol 4-1 in Google DeepMind Challenge Match

YAMAGUCHI UNIVERSITY

AIの歴史

松尾, 人工知能は人間を超えるか. 2015

YAMAGUCHI UNIVERSITY

人工知能, 機械学習, ディープラーニングの関係

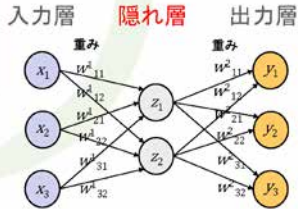
YAMAGUCHI UNIVERSITY

単純パーセプトロン(第1世代)

$$w_1x_1 + w_2x_2 + \dots + w_Nx_N > t_h \rightarrow y = 1$$

多層パーセプトロン(第2世代)

- 単純パーセプトロンを層状に繋いだ構造
- 入力層は入力される信号数, 出力層は出力(識別されるクラス数)によって調整



ニューラルネットワークを用いたびまん性肺疾患の鑑別診断



ニューラルネットワークの問題点

- 過学習しやすい
 - 学習データに依存する
- 隠れ層の数を増やすと学習がうまく進まない
 - 入力と出力の数が増える(隠れ層の数が増える)と学習がうまくできない

→ ニューラルネットワーク冬の時代



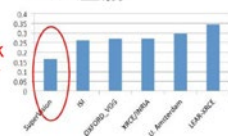
ニューラルネットワークの問題点の解決

- 過学習しやすい
 - Dropout法, バッチ正規化
- 隠れ層の数を増やすと学習がうまく進まない
 - 活性化関数Rectified Linear Unit (ReLU) の発明
- インターネット普及によるデータ量増加
- GPU普及による計算資源増加



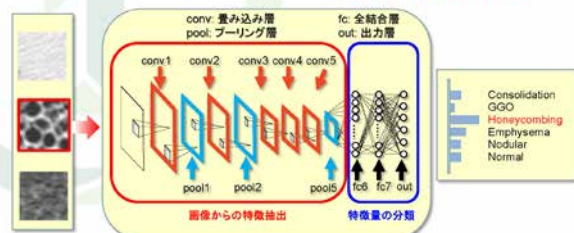
ILSVRC2012の衝撃(画像認識の革命)

- 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)
 - Convolutional Neural Network
 - 画像認識のデファクトスタンダード
 - 誤識別率を10%以上改善
 - 過去数年間は1~2%



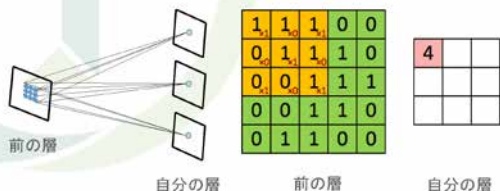
畳み込みニューラルネットワーク(CNN)

- 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



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

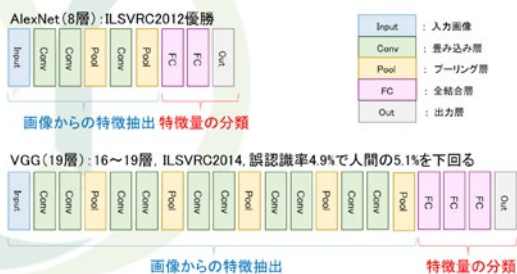


プーリング層 (Pooling Layer)

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



代表的なCNNのネットワークモデル



自然画像における識別

SURF	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	16	8
Colts' Foot	8	16

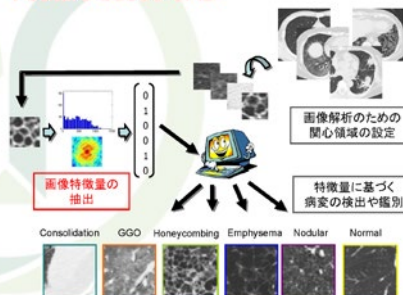
CNN	Dandelion	Colts' Foot
Dandelion	23	1
Colts' Foot	1	23

17 Category Flower Dataset
<http://www.robots.ox.ac.uk/~vgg/data/flowers/17/>

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

これまでのCADの構成

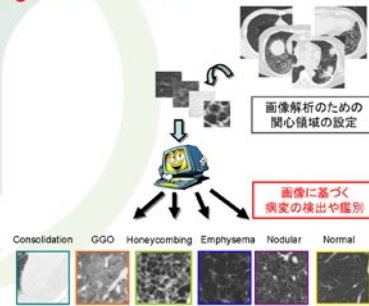


CADの技術的課題

- 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。
- 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



新しいCADの構成 Image-based CAD

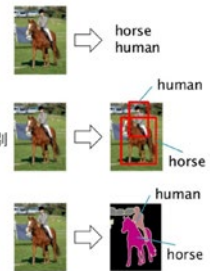


End-to-end CAD



一般画像認識の主要な処理

- **画像分類 (Classification)**
 - その画像が何なのかを識別
 - 物体の名称を答える
 - 物体の位置は問題としない
- **画像検出 (Detection)**
 - その画像のどこに何があるのか識別
 - 矩形で物体の位置を切り出す
- **画像領域抽出 (Segmentation)**
 - その画像領域の意味を識別 (Semantic Segmentation)
 - 画素レベルでの物体領域認識



R-CNNによる画像検出

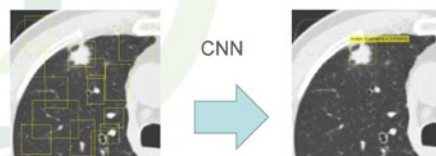
- **候補領域の生成 (Region Proposals)**
 - 濃淡情報やテクスチャ情報をもとに**数多くの矩形 (Bounding-box)**を生成する



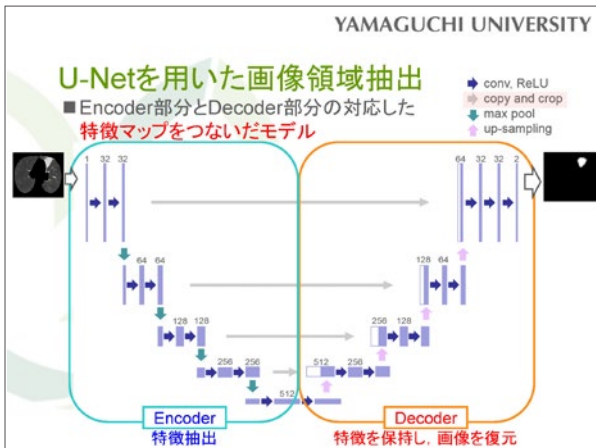
Kido et al., IWAIT2018

R-CNNによる画像検出

- **肺結節領域の決定**
 - 多くの候補領域 (Bounding-box) の中から **CNNにより特徴抽出をおこない結節を含む候補領域を選択する**



Kido et al., IWAIT2018



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

Hugo et al., Nature Communications, 2013

YAMAGUCHI UNIVERSITY

Generative Adversarial Networks (GAN)

■ Generator (生成器) と Discriminator (識別器) を戦わせて画像生成精度を向上させる

- 生成器: 生成データを識別器に“本物データ”と誤識別させようとする
- 識別器: “本物データ”と“生成器が作った生成データ”を識別する

Adversarial games

生成器 (偽札作り) 識別器 (警官)

Goodfellow et al., NIPS2014

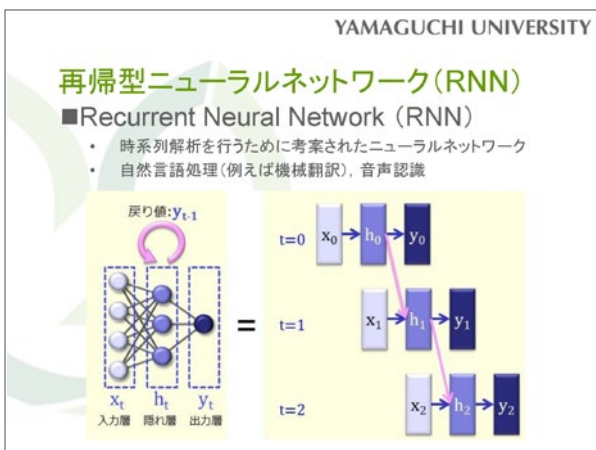
YAMAGUCHI UNIVERSITY

GANによる画像生成例

ベッドルームの画像データセットで学習して生成したベッドルームの画像

「サングラスをかけた男」
 「男」+「女」=
 「サングラスをかけた女」

Radford et al., arXiv2015



YAMAGUCHI UNIVERSITY

画像の概要生成 (Google NIC)

■ CNNとRNNを用いて、ラベルのついていない画像の概要生成が可能

Describes without errors Describes with minor errors Somewhat related to the image Unrelated to the image

A person riding a motorcycle on a dirt road. Two dogs play in the grass. A skateboarder does a trick on a ramp. A dog is jumping to catch a frisbee.
 A group of young people playing a game of frisbee. Two hockey players are fighting over the puck. A little girl in a pink hat is blowing bubbles. A refrigerator filled with lots of food and drinks.

Vinyals et al., CVPR2015

YAMAGUCHI UNIVERSITY

Reading Chest X-Rays Using Deep Learning: Recurrent Neural Cascade Model for Automated Image Annotation

NIH National Institutes of Health
Learning Discovery into Health

Example results

Shin et al., CVPR, RSNA2016

YAMAGUCHI UNIVERSITY

AIを用いたCADの 将来

YAMAGUCHI UNIVERSITY

LETTER

doi:10.1038/nature21056

Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks

Andre Esteva¹, Brett Kuper¹, Roberto A. Novoa^{1,3}, Justin Ko¹, Susan M. Swetter^{1,4}, Helen M. Blau¹ & Sebastian Thrun¹

- The CNN achieves performance on par with all tested experts across both tasks, demonstrating an artificial intelligence capable of classifying skin cancer with a level of competence comparable to dermatologists.
- Outfitted with deep neural networks, mobile devices can potentially extend the reach of dermatologists outside of the clinic.

Esteva et al., Nature2017

YAMAGUCHI UNIVERSITY

Skin Lesion Image Classification

129,450 skin lesions comprising 2,032 different diseases

GoogLeNet Inception-v3 (Transfer Learning)

1.28 million images over 1,000 generic object classes

Training Classes (757)

- Acral lentiginous melanoma
- Amelanotic melanoma
- Lentigo melanoma
- Blue nevus
- Fibro nevus
- Malignant spot
- ...

Esteva et al., Nature2017

YAMAGUCHI UNIVERSITY

CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning

Pravek Rajpurkar¹, Jeremy Irvin¹, Kayle Zhu, Brandon Yang, Hershel Mehta, Tony Duark, Daisy Ding, Aamir Bagul, Curtis Langlotz, Kaleb Sidorovskaya, Harrison H. Lungren, Andrew Y. Ng

We develop an algorithm that can detect pneumonia from chest X-rays at a level exceeding practicing radiologists. We train CheXNet on the recently released ChestX-ray14 dataset, which contains 112,120 frontal-view chest X-ray images individually labeled with up to 14 different thoracic diseases, including pneumonia.

	F1 Score (95% CI)
Radiologist 1	0.263 (0.209, 0.433)
Radiologist 2	0.356 (0.282, 0.428)
Radiologist 3	0.365 (0.291, 0.435)
Radiologist 4	0.442 (0.390, 0.492)
Radiologist Avg.	0.287 (0.230, 0.442)
CheXNet	0.433 (0.287, 0.481)

Pathology	Wang et al. (2017)	Yeo et al. (2017)	CheXNet (ours)
Atelectasis	0.736	0.772	0.8094
Cardiomegaly	0.967	0.984	0.9248
Effusion	0.781	0.859	0.8638
Infiltration	0.699	0.696	0.7343
Mass	0.706	0.792	0.8676
Nodule	0.671	0.717	0.7862
Pneumonia	0.633	0.713	0.7646
Pneumothorax	0.806	0.841	0.8887
Consolidation	0.706	0.736	0.7913
Edema	0.835	0.882	0.8879
Emphysema	0.815	0.829	0.8371
Hernia	0.769	0.787	0.8047
Normal Thickening	0.708	0.765	0.8062
Hernia	0.767	0.814	0.8164

Rajpurkar et al., arXiv2017

YAMAGUCHI UNIVERSITY

CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning

Pravek Rajpurkar¹, Jeremy Irvin¹, Kayle Zhu, Brandon Yang, Hershel Mehta, Tony Duark, Daisy Ding, Aamir Bagul, Curtis Langlotz, Kaleb Sidorovskaya, Harrison H. Lungren, Andrew Y. Ng

Rajpurkar et al., arXiv2017

Takeover of Radiology by Machines

Not So Elementary: Experts Debate the Takeover of Radiology by Machines
 Panelists discuss the hype around machine learning at an RSNA 2016 session. © RECAP/NO DAWG/AN



Dr. Erickson, of the Mayo Clinic in Rochester, Minn., said that improvements in graphic processing units (GPUs) and developments like deep learning (DL) have enabled computers to surpass humans in some cases of image recognition. He cited the potential of DL to improve radiology by identifying normal screening exams and delivering high quality preliminary reports. In five years, DL will likely be able to create reports for mammography and chest x-rays, he said, and in 15 to 20 years for most of diagnostic imaging.

Dr. Siegel, of the University of Maryland Medical Center in Baltimore, argued that these image recognition improvements are not applicable to radiology. "Radiology represents a completely different challenge, with much larger and more complex information," he said. "The information is extraordinarily more complex than picking out a dog or a cat. There are so many reasons why it is silly to think we'll be replaced in 20 years or in our lifetimes."

RSNA2016

7 steps to better AI algorithms

- Only about 2% of radiologists said they always rely on CAD to provide an accurate diagnosis, and half said they never rely on CAD.
- An interesting mismatch between utilization of CAD for mammography and the level of reliance that we radiologists have on it.
- The next generation of artificial intelligence should improve efficiency and productivity, increase accuracy and reliability, and do so at an affordable price.



Dr. Eliot Siegel from the University of Maryland.

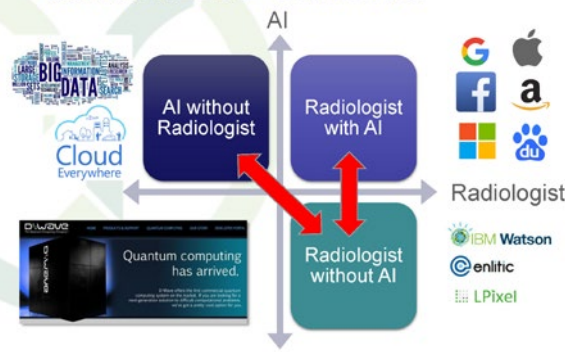
AuntMinnie.com 2017

7 steps to better AI algorithms

1. It should measure things radiologists aren't already measuring.
2. It shouldn't constrain a radiologist's workflow.
3. Its findings should be available on the radiologist's workstation.
4. It shouldn't just act like a second reader.
5. It should tell us why, not just whether.
6. It should provide quality feedback to radiologists.
7. It should learn from its own mistakes.

Dr. Eliot Siegel from the University of Maryland. AuntMinnie.com 2017

放射線科医と人工知能の将来



瑠璃光寺@山口市



ご静聴ありがとうございました



常盤公園@宇部市



CADおよびAI研究に向けて

(3) AI学習の効率化に関する研究事例

間普 真吾

山口大学大学院 創成科学研究科

医用画像におけるコンピュータ支援診断システム（CAD）の構築に機械学習を応用する研究が活発に行われている。特に近年、深層学習が画像認識や音声認識の分野で高い認識精度を示したことにより、CADへの応用も急速に進んでいる。しかし、深層学習を含む機械学習の多くは教師あり学習であり、大量の正解ラベルつき訓練データを必要とする。深層学習では数万以上の訓練データを必要とするケースもあり、大量の画像に医師が正常または異常の種類をラベルを付与する作業が必要となるため、大変な労力がかかる問題がある。本研究では、肺CT画像を対象としたびまん性肺疾患の陰影分類を目的とし、正解ラベルを必要としない「教師なし分類アルゴリズム」、少数の正解ラベルつき訓練データを効率的に学習に利用する「半教師あり分類アルゴリズム」、および敵対的生成ネットワーク（Generative Adversarial Network, GAN）を用いた「データ拡張（データオーギュメンテーション）」の紹介を行う。教師なし分類アルゴリズムは、深層自己符号化器とBag-of-features法による特徴抽出とK-means法によるクラスタリングを組合せた手法である。半教師あり分類アルゴリズムは、特徴抽出法は上記と同様であるが、自己学習と能動学習と呼ばれる方式をサポートベクターマシン（SVM）に導入し、少数の訓練データを効率的に学習に利用する手法である。教師なしおよび半教師あり学習アルゴリズムの性能評価には、山口大学附属病院から提供を受けたCT画像を用い、各CT画像を32×32 [pixel] の関心領域（Region of Interest, ROI）画像に分割し、6種類の陰影に分類する実験を行った。陰影の種類は、浸潤影、すりガラス陰影、蜂巣肺、肺気腫、粒状影、正常陰影である。データオーギュメンテーションの研究では、深層畳込みGAN（DCGAN）を用いて本物に近い画像データを生成し、教師データとして利用する。実験では、6種類の陰影に対してそれぞれDCGANの学習を行い、画像データの生成を行った。生成画像が識別器の学習に有用であることを検証するため、医師によるアノテーション済み訓練画像とDCGANで生成した画像を組合せて学習を行った場合と、医師によるアノテーション済み訓練画像のみを用いて学習を行った場合の比較を行い、生成画像の有用性を検証している。

1

AI学習の効率化に関する研究事例

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

間普 真吾 (Shingo MABU)

2

目次

- 研究の背景
 - 学習の効率化
 - 教師なし学習と半教師あり学習
 - データの水増し(Data augmentation)
 - 従来の水増し法
 - 敵対的生成ネットワーク(GAN)を用いた水増し法
- 事例紹介
 - びまん性肺疾患の教師なし陰影識別システム
 - びまん性肺疾患の半教師あり陰影識別システム
 - 敵対的生成ネットワークを用いたデータ生成

3

研究の背景

- 「教師あり学習」と「教師なし学習」

教師あり学習:
正解ラベルつき訓練データが必要

Label:
Normal
Consolidation
Nodular
Emphysema
GGO
Honeycomb

↓ 訓練

識別

教師なし学習:
正解ラベルが必要ない

↓ クラスタリング
(グループ化)

4

研究の背景

- 研究のポイント1(従来の問題点)
 - デジタル医療機器の発達により、大量の医用画像が取得できるようになった
 - しかし、数百~数千もの画像に医師が診断結果のラベルを付与すること(アノテーション)は大変な作業である

肺CTの元画像

→

ラベリング後

5

研究の背景

- びまん性肺疾患
 - 陰影の例(6クラス分類問題)

正常

浸潤影

すりガラス陰影(GGO)

肺気腫

蜂巣肺

粒状影

6

研究の背景

- 研究のポイント2(従来の問題点)
 - 画像の特徴(撮影条件による濃淡変化など)が
 - CT装置によって異なる
 - 医療機関が異なれば設定も異なる

ある医療機関でよい識別性能を示したコンピュータが
他の医療機関で同じ性能を示すとは限らない

↓

再学習が必要(つまり、ラベリングからやり直し)

7 研究の背景

- 目的
 - 教師なし陰影識別システムの構築
 - 正解ラベルなしでコンピュータを学習させる
 - 画像間の特徴量の違いのみに基づいて陰影をグループ化する
 - Deep-autoencoder, Bag-of-features法, K-meansクラスタリングの組合せ
 - 半教師あり陰影識別システムの構築
 - 少数のラベルありデータでコンピュータを学習させる
 - Deep-autoencoder, Bag-of-features法, SVMの組合せ
 - 自己学習 (self-training), 能動学習 (active learning) を導入

8 研究の背景

- データの水増し (Data augmentation)
 - よく行われる水増し法
 - 回転
 - 鏡映
 - 鏡映+回転

しかし、画像の特徴は類似している。データの多様性が問題

9 研究の背景

- データの水増し (Data augmentation)
 - 敵対的生成ネットワークを用いた水増し法
- GANとは
 - 本物そっくりの偽画像を生成する人工知能アルゴリズム
 - 有名な例) セレブ画像生成

訓練画像 → GAN データ生成 → 生成画像

10 教師なし陰影識別システム

- 手順 Mabuchi et al., WCTI2017
 - 肺CT画像から 32×32 [pixel] の関心領域 (ROI) を切り出す
 - 関心領域の抽出: 肺CT画像 → 関心領域 (ROI) 分割 → 識別対象の ROI
 - 特徴抽出: ROI → 深層自己符号化器 → 特徴量変換 → ヒストグラム化 → Bag of features
 - 各ROIを深層自己符号化器で特徴量変換し、その後Bag-of-features法でヒストグラム化
 - K-meansクラスタリング: 特徴量変換後のROIを同じクラスター (グループ) に割当てて
 - クラスタリング結果: クラスター1 (正常), クラスター2 (異常), クラスター3 (異常), クラスター4 (異常), クラスター5 (異常)

11 教師なし陰影識別システム

- フローチャート
 - 入力: CT画像
 - 関心領域 (ROI) 画像生成
 - 1. 深層自己符号化器による特徴抽出
 - 2. Bag-of-features法を用いたROIのヒストグラム表現
 - ヒストグラム化
 - Visual words #
 - 3. K-meansクラスタリング
 - 似た画像が同じクラスターに割当てられる
 - ラベル付き ROI 出力

12 教師なし陰影識別システム

- Step 1 深層自己符号化器による特徴抽出
 - 1) 各ROIからパッチ画像を切り出す
 - 後のステップで、パッチ画像 (部品) の組合せでROIの特徴を表現するために行う

識別はROI単位で行うが、小さな部品に分解する

32 ROI (Total: 10094 ROIs) → Patch (Total: 5,814,144 パッチ)

教師なし陰影識別システム

- Step 1 深層自己符号化器による特徴抽出
 - 2) 7層自己符号化器で特徴抽出を行う

入力パッチ画像

ユニット数 64 56 48 40 32 16 12

出力特徴量

エンコード

教師なし陰影識別システム

- Step 2: Bag-of-features法
 - 1) K-meansクラスタリングの適用
 - 5,814,144個のパッチを1024個のグループに割当て

一つのグループ

各グループの中心 = Visual word

陰影を構成する代表的な部品

深層自己符号化器によって生成された12次元の特徴空間

教師なし陰影識別システム

- Step 2: Bag-of-features
 - 2) ヒストグラム生成
 - 各ROIを1つのヒストグラムで表現する
 - もっとも近いVisual wordsの分布を表現する

Patch

ROI

最も近いVisual wordsを探す

Visual words (Important features)

Frequency

ヒストグラム表現

Step 3 K-meansクラスタリング

教師なし陰影識別システム

- Step 3: クラスタリング
 - 陰影が異なればヒストグラムの形も異なる

似たROIは同じクラスタに割当てられる

K-means クラスタリング

Cluster 1

Cluster 2

Cluster 3

ROI 1

ROI 10094

教師なし陰影識別システム

- データセット
 - 山口大学附属病院で撮影された肺CT画像406症例
 - 各画像は32 × 32の関心領域 (ROI) 画像に分割した (10094 ROIs)
- 実験の目的
 - クラスタリング精度の評価
 - 生成されたクラスタの特徴を分析する

陰影ごとのROI数	
陰影ラベル	ROI数
正常	2911
浸潤影	234
すりガラス陰影	2284
肺気腫	3095
蜂巣肺	504
粒状影	1066

教師なし陰影識別システム

- クラスタリング精度
 - 全体
 - 72.8%
 - 陰影ごとの最良値と最悪値
 - Best: 浸潤影 83.7%
 - Worst: 蜂巣肺 53.5%

陰影ごとの精度	
陰影ラベル	精度 [%]
正常	63.1
浸潤影	83.7
すりガラス	78.5
肺気腫	84.4
蜂巣肺	53.5
粒状影	---

全体の精度=72.8%

教師なし陰影識別システム

19

- クラスタリングの結果
 - 正常クラスタ(いくつか他の陰影が混じっている)

すりガラス陰影 肺気腫 粒状影

似ている画像が集まっている他陰影の混じりが見られる

多元計算解剖学

教師なし陰影識別システム

20

- クラスタリングの結果
 - 浸潤影クラスタ

浸潤影はクラスタリング精度が高い

多元計算解剖学

教師なし陰影識別システム

21

- クラスタリングの結果
 - 蜂巢肺クラスタ

蜂巢肺 (242) 正常 (8) 浸潤影 (3) すりガラス陰影 (135) 肺気腫 (37) 粒状影 (27)

蜂巢肺クラスタには他陰影の混じりが多いが、陰影の傾向が類似している

□内の数値は本クラスタに割当てられた陰影の個数

多元計算解剖学

教師なし陰影識別システム

22

- 本節のまとめ
 - 深層自己符号化器とBag-of-features法による教師なし陰影識別システムを提案した
 - しかし、まだ改善の余地がある
 - 完全な教師なし学習は難しい
 - 半教師あり学習へ拡張
 - 少量の正解ラベルつきデータを効果的に活用する
 - 少量であれば医師の負担も軽い

多元計算解剖学

半教師あり陰影識別システム

23

- フローチャート

1. 深層自己符号化器による特徴抽出

2. Bag-of-features法を用いたROIのヒストグラム表現

3. 繰返し半教師あり学習による識別器の構築

- SVMによる識別
- 自己学習
- 能動学習

ラベルつきROI 出力

多元計算解剖学

半教師あり陰影識別システム

24

- 繰返し半教師あり学習の流れ

少数の訓練データ (1%)

自己学習(訓練データに追加)

能動学習 (人によるラベリング) (0.1%)

識別器

ラベルつきデータ

- 確信度が高い
- 確信度が低い (0.1%)
- その他

テストデータ (99%)

訓練

多元計算解剖学

半教師あり陰影識別システム

- Step 1, Step 2(特徴抽出法)は教師なし医用画像診断システムと同様
- Step 3: 繰返し半教師あり学習
 - 1) 初期の訓練データとテストデータを用意する

半教師あり陰影識別システム

- Step 3: 繰返し半教師あり学習
 - 2) SVMによる識別と確信度計算
 - 最大のクラス所属確率をもつ陰影ラベルを割当て

エントロピーで確信度を定義する

$$H(d) = \sum_{c \in \text{class}} p_c(d) \log \frac{1}{p_c(d)}$$

大: 確信度低
小: 確信度高

半教師あり陰影識別システム

- Step 3: 繰返し半教師あり学習
 - 3) 訓練データを徐々に増やす

- 自己学習
 - クラス所属確率 $\geq 99\%$ のテストデータを訓練データに紐づかす
- 能動学習
 - 確信度が低いデータの中から18個を選択し、放射線科医によるラベル付けを行う

※人間によるサポートなしで識別精度を高めるのが最も良いが、実用上の学習効率を高めるため能動学習を導入した

半教師あり陰影識別システム

- 半教師あり学習(自己学習・能動学習)の有無による識別率の比較

半教師あり陰影識別システム

- Confusion matrix (1)
 - 訓練データの数 = 3029 (16.3%)
 - 識別率 = 90.0%

正常と粒状影の識別がやや困難 (放射線科医の意見と一致)

真のクラス	識別クラス						計	再現率[%]
	NOR	CON	GGO	HCM	EMP	NOD		
正常(NOR)	2,152	0	34	56	2	26	2,270	94.8
浸潤影(CON)	0	2,948	5	0	37	0	2,990	98.6
すりガラス陰影(GGO)	65	32	2,231	7	233	39	2,607	85.6
蜂巣肺(HCM)	167	0	13	2,355	56	21	2,612	90.2
肺気腫(EMP)	0	70	63	30	2,557	32	2,752	92.9
粒状影(NOD)	370	0	107	69	20	1,744	2,310	75.3
計	2,754	3,050	2,453	2,517	2,905	1,862	15,541	—
精度[%]	78.1	96.7	90.9	93.6	88.0	93.7	—	90.00%

半教師あり陰影識別システム

- Confusion matrix (2)
 - 訓練データの数 = 9293 (50.0%)
 - 識別率 = 98.5%

識別率は良いしかし、正常に対する人間のラベリング数が多い、正常のラベリングが最も難しいことがわかる

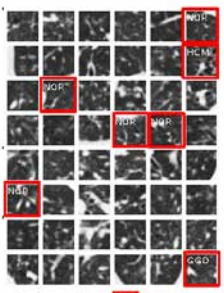
真のクラス	識別クラス						計	再現率[%]
	NOR	CON	GGO	HCM	EMP	NOD		
正常(NOR)	58	0	10	14	0	0	82	70.7
浸潤影(CON)	0	2,823	1	0	17	0	2,839	99.4
すりガラス陰影(GGO)	0	6	1,404	1	6	0	1,417	99.1
蜂巣肺(HCM)	0	0	1	1,941	8	0	1,950	99.5
肺気腫(EMP)	0	20	5	9	1,816	3	1,853	98.0
粒状影(NOD)	3	0	25	14	0	1,094	1,136	96.3
計	61	2,847	1,446	1,979	1,847	1,097	9,277	—
精度[%]	95.1	99.1	97.1	98.1	98.3	99.2	—	98.5%

半教師あり陰影識別システム

- 識別結果の例
 - 図は粒状影に対する識別結果を表す
 - いくつかの誤識別が見られる
 - しかし、陰影パターンは非常に似ていることがわかる
 - 放射線科医はROIのような局所的な陰影で診断をしておらず、CT全体を見ている

↓ 次の研究

CT全体を考慮したラベリングを行う (つまり context の考慮)



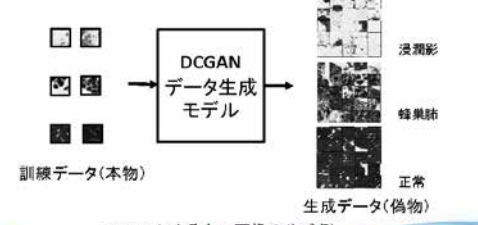
誤識別
粒状影に対する識別結果

半教師あり陰影識別システム

- 本節のまとめ
 - 半教師あり学習によるびまん性肺疾患の陰影識別システムを構築した
 - 深層自己符号化器、Bag-of-features法、SVMを組合せた
 - 実用上の効率化を考慮、自己学習と能動学習を用いた
 - 訓練データ数が同じ場合には自己学習と能動学習が有効であることがわかった
- 今後の課題
 - 特徴抽出等の改善によってできるだけ人間によるラベリングを減らす
 - CT全体、または関心領域周辺の情報を考慮した識別を行う

Deep Convolutional GAN (DCGAN)による人工画像生成

- びまん性肺疾患画像の生成
 - 本物に近い人工画像を生成できれば訓練データの増しが可能になる



DCGANによる人工画像の生成例

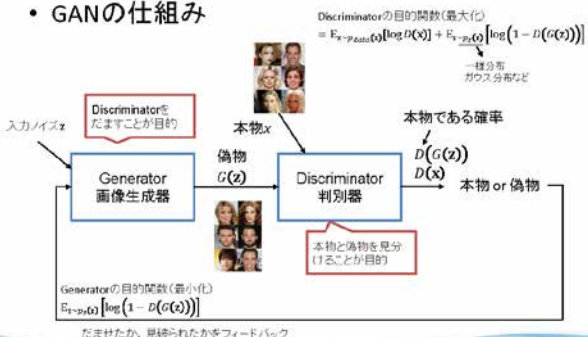
Deep Convolutional GAN (DCGAN)による人工画像生成

- GANの仕組み
 - Discriminatorの目的関数(最大化)

$$= E_{x \sim p_{data}(x)} [\log D(x)] + E_{z \sim p_z(z)} [\log(1 - D(G(z)))]$$

→ 二様分布ガウス分布など
 - Generatorの目的関数(最小化)

$$E_{z \sim p_z(z)} [\log(1 - D(G(z)))]$$



だまされたか、見破られたかをフィードバック

Deep Convolutional GAN (DCGAN)による人工画像生成

- 生成画像を訓練データに含めたときの識別率
 - 教師データ数 (ROIs)
 - 500 per class (total: 3000)
 - 生成データ数
 - 200 per class (total: 1200)
 - 識別器はVGG16(畳込みニューラルネットワークの一種)

訓練データが少ないケースを想定した

	生成画像なし	生成画像有
平均	74.3	77.3
標準偏差	1.19	0.99
t検定 (P値)	8.24×10^{-6}	

Deep Convolutional GAN (DCGAN)による人工画像生成

- 本節のまとめ
 - DCGANを用いたデータ拡張とその評価を行った
 - 生成画像を訓練データとして使用することで識別率の向上が見られた
- 今後の課題
 - DCGANによる生成画像にはノイズが多い
 - 最新のGANアルゴリズムやびまん性肺疾患の陰影生成に有用なニューラルネットワークの構成を明らかにする
 - 多様で質のよいデータ生成を行う仕組みづくりを行う

37

全体のまとめ

- 教師データが少ないときに効率的な学習が行えるアルゴリズムの研究事例を紹介した
 - びまん性肺疾患の陰影分類のため、教師なし学習、半教師あり学習の枠組みを構築した
 - DCGANを用いたデータ拡張を行った
- 現在取組中の課題
 - CT全体の情報を考慮した識別システムの構築
 - 肺X線単純画像に対する異常検知
 - DCGANによるデータ拡張の改良
 - 聴診音識別 など

→ 様々な情報を統合したシステムへ展開

多元計算解剖学

38

謝辞

ご清聴ありがとうございました



多元計算解剖学
Multidisciplinary Computational Anatomy

- 本研究は JSPS 科研費 新学術領域研究 多元計算解剖学 JP26108009 の助成を受けたものです。

多元計算解剖学

セミナー2

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1：血流評価

(1) Dual-energy CT

小澤 良之

名古屋市立大学大学院 医学研究科 放射線医学分野

Dual-energy 撮像は異なる2つのエネルギーを用いて撮像する方法で、そのdual-energy dataの取得法は各CT装置の特性により、dual source方式、fast kV switch方式、dual layer方式、rotate-rotate方式などがある。これにより物質弁別やアーチファクトの軽減といった、従来のsingle-energy撮像では得られなかった様々な画像を臨床現場に送り出している。肺血流は核医学領域の肺血流シンチグラフィによって評価されてきたが、dual-energy CTによる造影後肺内ヨードの抽出および、その分布の画像化が可能となり、肺血栓塞栓症の診断において造影CTによる血栓の描出に加え、その肺内血流の状態も評価することができるようになりdual-energy CTによる有用性が認識されている。またCTでは検出が困難な末梢の微小な肺動脈血栓においても、肺血流画像を加えることによって、その存在を推定することも可能である。区域ごとで肺機能が異なる場合に肺シンチグラフィで行われてきた術後肺機能予測もdual-energy CTによる肺血流画像においても評価できる可能性があり、通常撮像されるCTで得られるような腫瘍の性状、進展度、リンパ節などの情報のみでなく、術後肺機能予測のためのデータも収集できる。肺高血圧症は近年その診断、治療につき進歩しているが、肺高血圧症臨床分類第4群に分類されている慢性血栓塞栓性肺高血圧症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH）においては、肺動脈血栓および肥厚内膜の除去を行う外科的治療を標準とし他の肺高血圧症と治療方針が異なる。CTEPHの画像診断には肺換気・血流シンチグラフィや造影CTが用いられるが、dual-energy CTによる肺血流画像は両者の長所・短所を補完した情報を得られ、その有用性が報告されている。今回、肺血流評価におけるdual-energy CTの特性につき概説する。

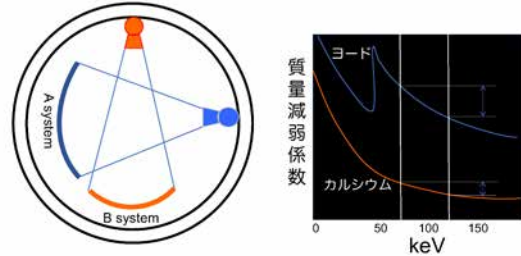
すぐに使える(?)
呼吸機能イメージング
part 1: 血流評価

Dual-Energy CT

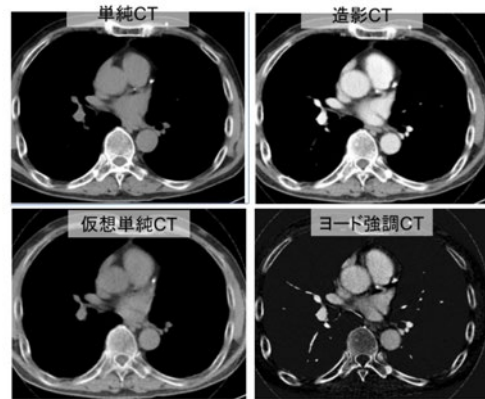
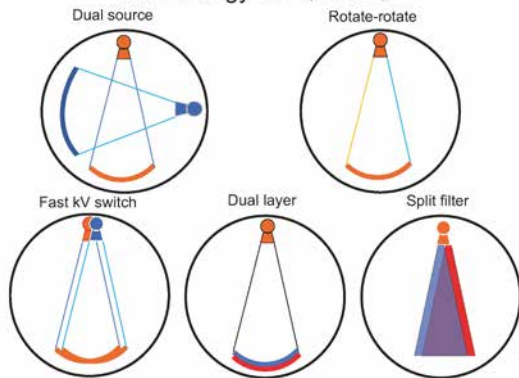
名古屋市立大学大学院 医学研究科
放射線医学分野
小澤 良之

Dual energy scan by dual source CT

Siemens 社
X線管球-検出器を2組搭載したCT.



Dual energy CT (DECT)



DECTによる肺血流評価

原理:

X線が物質を通過する際の減弱はX線のエネルギーにより異なり、個々のエネルギーから得られる減弱曲線は物質固有。



異なる2つのエネルギー(管電圧80kVもしくは100kVと140kV等)から得られたデータより、肺内のヨードの弁別後、抽出し、肺内ヨード分布を画像化(肺血流(灌流)画像)。

肺血流シンチグラフィとの関係

• DECTの肺血流画像と肺血流シンチの画像の原理

• DECTとの所見一致率

肺血流シンチグラフィ

^{99m}Tc -MAA

(macro aggregated albumin)

- MAA粒子径10-60 μm 。肺毛細血管内径より少し大きい。
- 静注すると毛細血管に一時的な微小塞栓を生じ、肺に集積。
- MAA粒子の分布は肺動脈血流に比例する
- 肺血流の状態の画像化

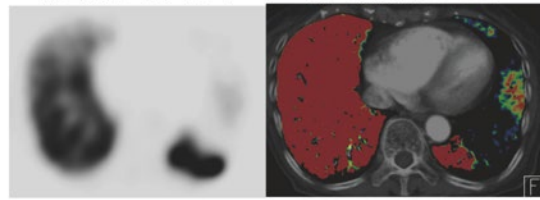
(肺動脈の一次通過状況を画像化)



DECTを用いた肺血流画像は肺動脈のみならず、気管支動脈などの体循環血流も同時に画像化している可能性あり。
(側副血行路の発達した慢性肺塞栓症例では肺血流シンチグラフィ上の集積欠損像が、DECTを用いた肺灌流画像では側副血行路にも造影剤が到達し、同部において灌流が保たれて描出される。)

肺血流シンチグラフィ

肺血流画像 (DECT)



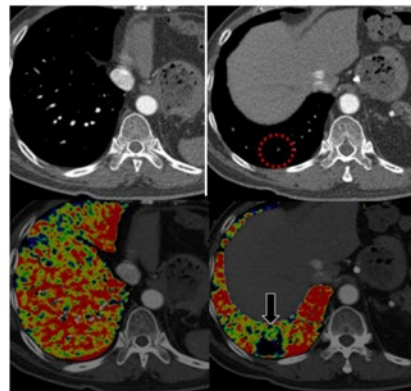
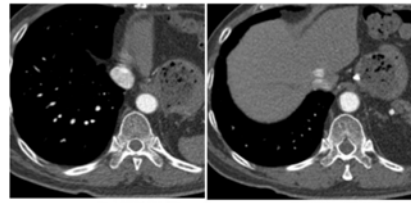
Dual energy CT perfusion imaging is able to display pulmonary perfusion defects with good agreement to scintigraphic findings.

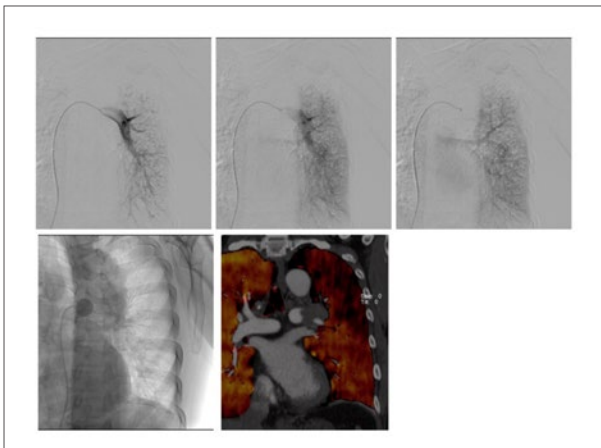
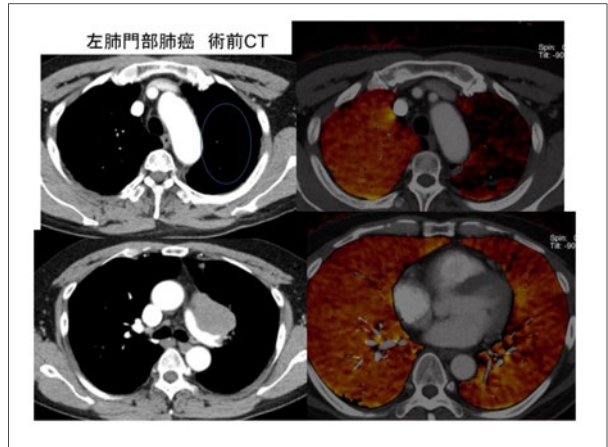
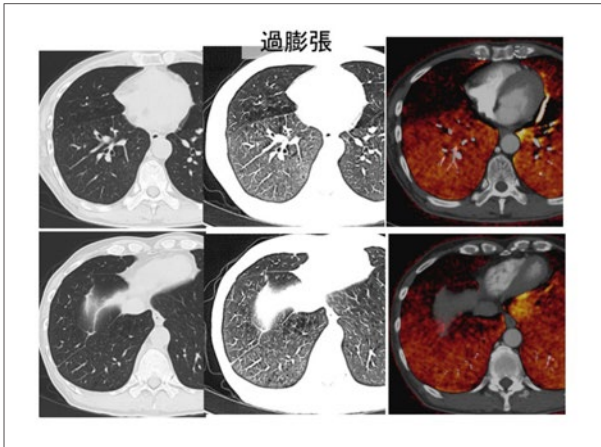
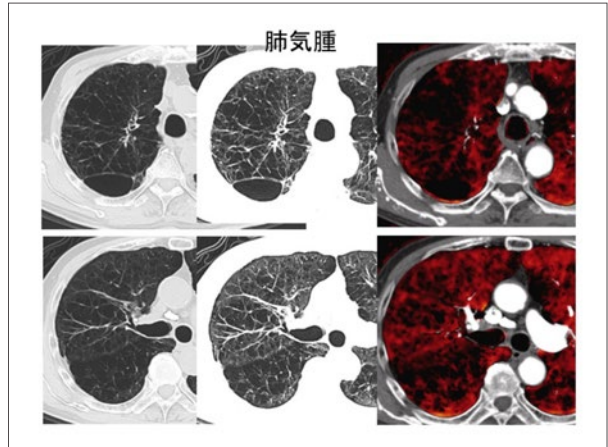
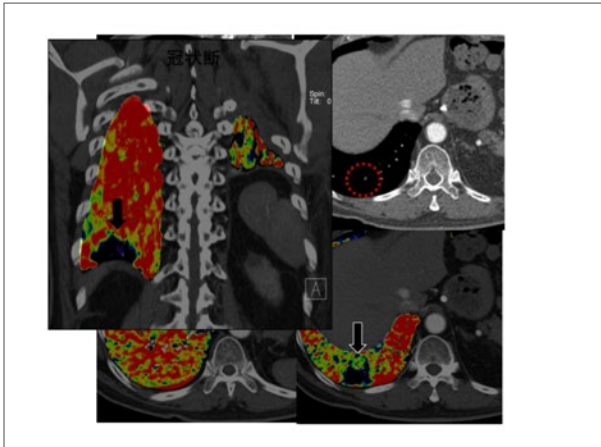
(Thieme SF, et al. Eur J Radiol 2008;68:3:369-374)

DECTの肺血栓診断への応用

- 肺血栓塞栓症の診断時にV/Q scanの代替となる iodine map画像の作成が可能。
- iodine mapとCTPAの組み合わせは肺血栓塞栓症診断において高いPPV、NPVの診断能。正常なiodine mapの場合は、高いNPVをもって肺血栓塞栓症を除外できる。
- iodine mapは、肺血栓塞栓症診断のみでなく、血栓とは無関係な血流欠損(アーチファクト、肺分画症、気腫や嚢胞などの肺病変)の除外にも有用。

Tabari A, et al. J Thorac Imaging 2017;32:89-100





**肺癌術後肺機能予測における
肺血流DECT**

51例
DECT、肺血流シンチ、肺機能評価を施行し、術後6ヶ月で肺機能評価。
weighted average imageを用いてそれぞれの肺葉を区分。
肺血流画像に用いてヨード値を定量的に測定。
・肺葉血流（lobar perfusion）：ヨード値に肺葉の容積をかけることで計算。
・肺葉血流 / 全肺血流（Whole lung perfusion）
・予測術後FEV1と実際の術後FEV1の一致率の検証

→ DECTによる肺血流画像は肺血流シンチよりもより正確に術後肺機能を予測できる

Chae EJ, et al. Invest Radiol 2013;48:622-627

肺高血圧における肺血流DECT

肺高血圧症

(右心カテーテル検査による)

安静時肺動脈圧平均値 (mean PAP) 25mmHg以上

原因不明の予後不良な疾患だったが医学の進歩に伴い診断・治療法の著しい進歩を遂げている。

肺高血圧における肺血流DECT

肺高血圧症臨床分類 (肺高血圧症治療ガイドライン2017)

第1群: 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

第2群: 左心性心疾患に伴う肺高血圧症

第3群: 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症

第4群: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

第5群: 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

CTEPH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

- 急性肺塞栓の稀な合併症
- 血栓溶解が不完全な場合に残存した血栓の器質化による肺動脈狭窄 or 閉塞 → 肺高血圧症
- 器質化血栓を摘除できれば根治の可能性あり
- 外科的血栓摘除、近年ではバルーン肺動脈形成術

CTEPHの診断法とその特徴 - DECTの役割 -

Pulmonary angiography

- Gold Standardは肺動脈造影による血栓の証明
(* PAH症例で肺動脈造影はリスクがあり、原則PAHの適応なし)
- 肺動脈造影はCTEPHが疑われ、手術で摘除可能かどうかを評価するのに行われる。

CT angiography

- 肺動脈造影と比較し、侵襲性なし。
- 肺動脈閉塞の可視化。壁付着血栓、web、bandも評価できる。
- 外科治療時の病変部への血管アクセス評価も可能。

Dournes G, et al. Eur Radiol 2014;24:42-5

CTEPHの診断法とその特徴 - DECTの役割 - V/Q scan

- PHのCTEPHスクリーニングでは現在一般的に施行
- 感度 97.4%

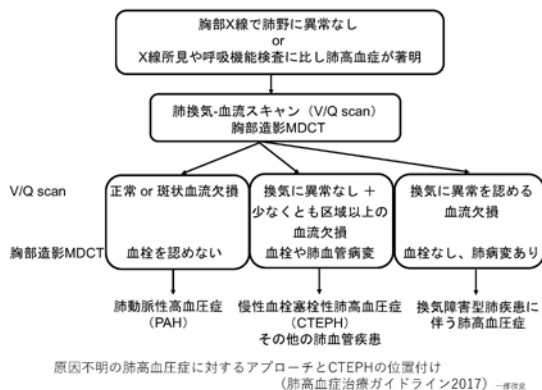
DECT

- 従来のCTPA画像 + iodine map
→ 肺の還流情報を画像化。
- CTEPHは末梢肺動脈病変のため、肺血流欠損は中枢血管の閉塞なしに生じる。
→ 血管内 + 肺血流画像を評価可能なDECTは重要

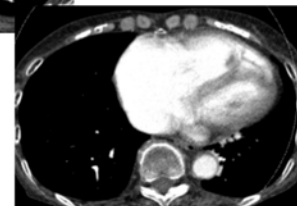
CTEPHにおけるDECTの画像所見

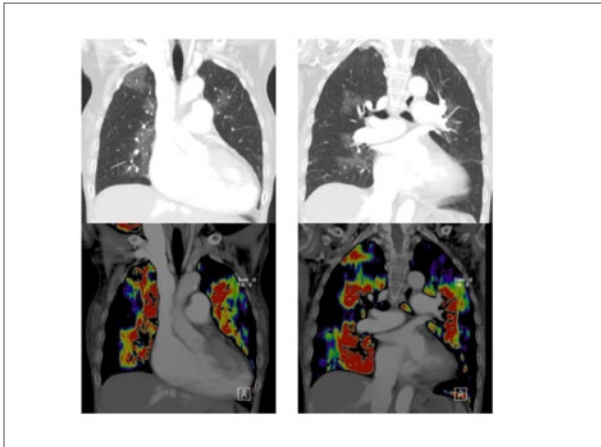
慢性的な動脈閉塞により二次的に生じる区域性の血流欠損 (肺血流シンチ、肺動脈造影もしくはCTPAと様々な程度で合致)

Dournes G, et al. Eur Radiol 2014;24:42-5



CTEPH





セミナー 2

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1 : 血流評価 (2) Perfusion CT

藪内 英剛

九州大学大学院 医学研究院 保健学部門 医用量子線科学分野

Perfusion CTはヨード造影剤を急速静注し、同一断面を連続撮影し、ボクセルごとの時間濃度曲線を得て、造影剤のfirst-passから組織の毛細血管の血流である灌流情報を得る方法である。多列検出器CTの出現により撮像時間が短縮したことで、腫瘍の部分を何度も繰り返し短時間で撮像できるようになり、perfusion CTが可能となった。腫瘍は血管新生により、正常組織よりも灌流が増加した状態であり、化学療法や放射線療法による血行動態の変化をperfusion CTでとらえる試みは、肺癌に対しては2006年のNgらの報告に始まり、多数の報告が見られる。

初期のperfusion CTはヘリカルスキャンで収集するため頭側と尾側で時間差があり同時収集ができない欠点があったが、最近の技術的進歩としては、Area detector CTにより最大16cmの範囲の同時収集が可能となったこと、逐次近似画像再構成法により統計学的にノイズを推定し除去可能となり大幅な被ばく低減が可能となったことがあげられる。また、肺では血流が二重支配である点から、数学的アルゴリズムのうち、体循環と肺循環からの血流を分けて解析するDual-input maximum slope法を用いた報告が見られる。

Dual-input maximum slope法を用いたperfusion CTを施行し、放射線化学療法後のresponderとnon-responderをより明瞭に区別できたとの報告や、bevacizumab治療群において治療前の気管支動脈灌流がその後の腫瘍縮小率や予後と相関していたとの報告が見られる。他の分子標的薬（EGFR-TKIやALK阻害薬）や免疫チェックポイント阻害薬（PD-1, PDL-1抗体）と異なり、bevacizumabには今のところ病理学的、遺伝子バイオマーカーが報告されておらず、perfusion CTは画像バイオマーカーとして期待されている。

本講演では、造影法、撮影法、被ばく、解析法について概説し、肺癌治療効果予測以外の応用として、肺結節の良悪性鑑別、前縦隔腫瘍の鑑別、肺癌リンパ節転移の診断におけるperfusion CTの有用性についても述べる。

Perfusion CT

九州大学大学院医学研究院保健学部

藪内 英剛

2018.09.28

Overview

- Perfusion CTの概要
 - ✓ 造影法
 - ✓ 撮影法
 - ✓ 被ばく
 - ✓ 解析法
- 臨床応用
 - ✓ 肺結節の良悪性鑑別
 - ✓ 縦隔腫瘍の鑑別
 - ✓ 肺癌リンパ節転移の診断
 - ✓ 肺癌化学療法の治療効果判定・予測

Perfusion CT 検査法概略

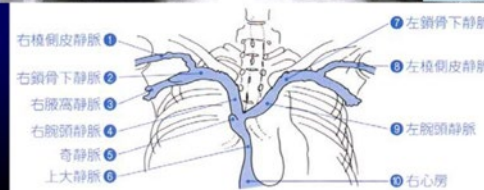
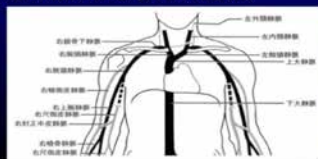
1. 単純CTを施行し、撮影部位、範囲を決定する
2. 造影剤の急速静注を行う
3. 同一寝台位置での連続撮影を行う
4. 各pixelのtime density curve(TDC)を算出する
5. 解析ソフトにより臓器の血流解析を行う

造影法

- 栄養動脈の時間濃度曲線 TDC
 - 組織の時間濃度曲線 TDC
 - 造影剤の高速注入が必要
- } 組織への流入血液量を算出
- 造影方法: 固定量/体重依存
 - 右尺側皮静脈から20G以上の留置針
 - 40-50mLを3-5mL/secで注入、生食で後押し
 - 高濃度造影剤(350~370mg/mL)

ASIST-Japan 灌流画像実践ガイドライン2006

- ルート確保は右尺側肘静脈を20G以上の留置針で確保することが推奨される。
- 左肘静脈からの投与は内頸静脈への逆流が起こりやすく、また心臓までの経路が長い為、造影剤のポアラス性が悪くなる場合がある。



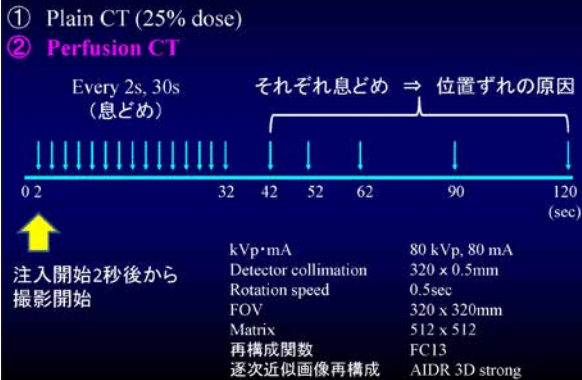
撮影法

- 管電圧・管電流
120-150kV ⇒ 100 or 80 kV (胸部は80kVが基本)
- 撮影範囲
Helical vs non-helical
⇒ helical scanは上端と下端で造影タイミングが異なる
Area Detector CT (Aquilion One, Toshiba Medical Systems)により最大16cmの範囲の同時収集が可能となった
- 画像再構成法
逐次近似画像再構成法: 統計的にノイズを推定し除去
⇒ 被ばく低減

撮影法

- 撮影タイミング
 - ・造影剤到達の数秒前から撮影開始
 - ・撮像時相: 動脈優位相: 1sec間隔 (2sec以下、45sec以内) (血管内造影剤)
 - 静脈優位相: 5sec間隔 (間質に移行)
- 病変部の位置合わせ
 - ・呼吸相が異なる時相の画像を位置合わせを行う
⇒ 症例によっては位置合わせ困難(事前の練習が必要)
 - ・Target phase (病変が視覚的に最も増強される相)を決定する

CT imaging protocol

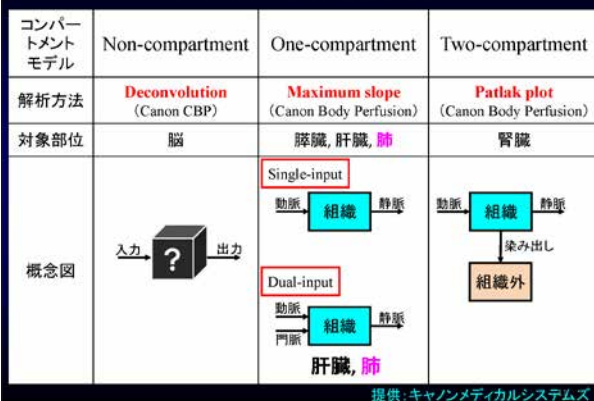


被ばく線量

kVp・mA	80 kVp, 80 mA
逐次近似画像再構成	AIDR 3D strong
CTDI vol	24 mGy
DLP	390 mGy・cm
Estimated eff. Dose	5.5 mSv
SSDE	15.7 mGy (conversion factor, 0.014 mSv/mGy・cm)

↓
病変が小さい場合は撮影範囲を16cm⇒10cmなどに縮小し、さらに被ばく低減

Perfusion CT 解析法



CT解析法 長所・短所

	Deconvolution	Maximum Slope	Patlak plot
長所	・造影剤注入速度が3~5ml/sec程度でも定量性を確保できる ・循環動態に左右されにくい	・撮影時間<45s →動きの影響が少ない	・間質への漏出を考慮→血管透過性を評価できる
短所	・造影剤が血管外に拡散しないことが前提 ・間質への漏出があると(脳腫瘍など)、関心領域内の血液量CBVについて誤差が生じる	・TDC上の最大傾斜測定の際に、静脈への造影剤流出がないことが前提 →造影剤高速注入(5-10 ml/s)が必要(低速注入では解析精度が低下) →血流量の過小評価 ・最大傾斜の計測にノイズや動きの影響を受ける	・造影前、早期相、後期相すべてのデータが必要で、最もノイズの影響を受けやすい ・早期相と後期相の位置合わせが困難な場合がある

Body Perfusion: Analysis and parameter

Parameter

<Maximum Slope>Single /Dual input

AF : Artery flow [ml/min/100ml]
 PF : Portal flow [ml/min/100ml]
 PI : Perfusion index (artery flow ratio) (AF/AF+PF) [%]
 (PF, PIは、Dual Inputの場合のみ。)

<Patlak Plot>

Flow : Artery flow [s]
 Equiv.BV : Blood volume
 Clearance : Clearance [s]

提供: キヤノンメディカルシステムズ

CT Perfusion 解析は何を測定しているのか?

ヨード造影剤を体内へ注入し、組織における造影剤の濃度変化 (=CT値変化)を測定している

造影剤濃度 ∝ CT値

CT Perfusion はTDC (Time Density Curve)を測定し解析を行う

提供: キヤノンメディカルシステムズ

CT Perfusion 解析は何を測定しているのか?

入力情報(流入動脈(Ca))と出力情報(組織(Ct))のTDC(Time Density Curve)から、組織灌流を数学的に算出する

各臓器に適したモデルを設定し
 各モデルに適した解析アルゴリズムを用いて解析する
 結果血流という複数枚の4次元情報を一枚の3次元カラーマップで表現する

提供: キヤノンメディカルシステムズ

Maximum Slope algorithm

流出が生じる前のfirst passに注目して評価を行う方法

・よって血流量に相当する速度係数kaは下式で表される。

$$ka = \frac{1}{Ca} \frac{dCt}{dt}$$

・解析誤差が最小となる条件は下式となる。

$$ka = \frac{1}{(Ca(max))} \frac{dCt}{dt} (max)$$

・Fickの法則より下記の方程式が得られる。

$$\frac{dCt}{dt} = ka \cdot Ca - kv \cdot Cv$$

・簡単のためcv=0(流出無し)と想定。
 (静脈のTDCを測定することは困難)

$$\frac{dCt}{dt} = ka \cdot Ca$$

・c₀の最大値とc₀の最大傾斜が分かれば良い。

提供: キヤノンメディカルシステムズ

CT image analysis

Dual Input Maximum Slope Method

- Aorta
- Pulmonary artery
- Left atrium
- Tumor (Start/End/Max)

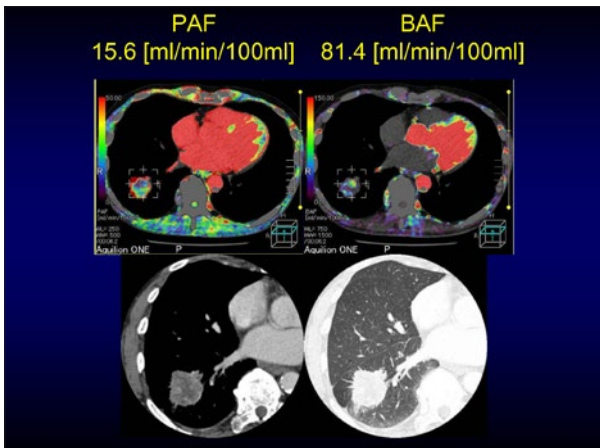
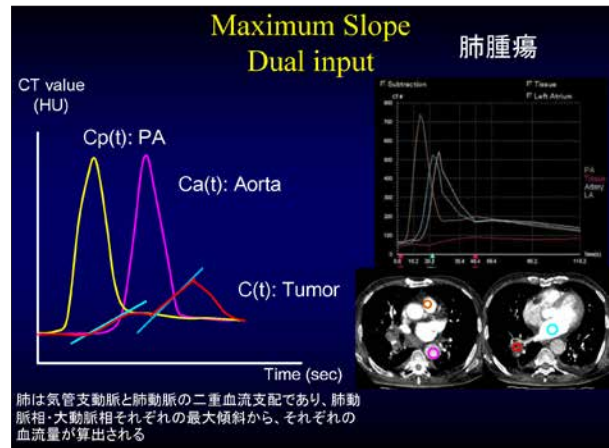
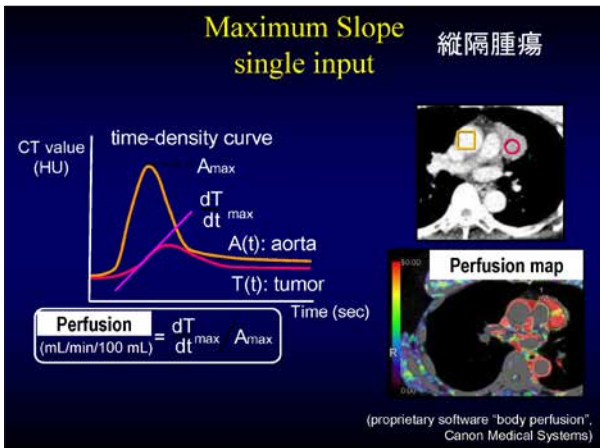
CT Parameters

- > PAF (ml/min/100ml)
- > BAF (ml/min/100ml)

Body perfusion software (Canon Medical Systems, Tokyo, Japan)

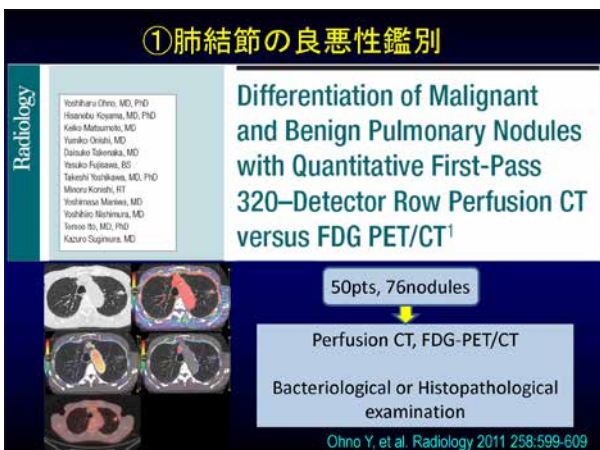
時間濃度曲線 Time Density Curve (TDC)

変化急: 密な撮影が必要 変化緩徐: 疎な撮影で十分



II. 胸部領域におけるperfusion CT

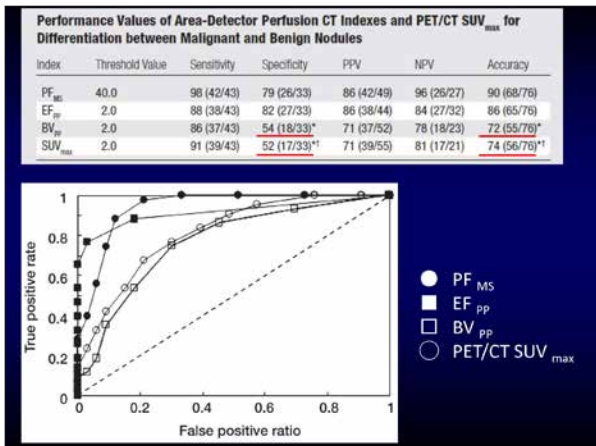
- ✓ 肺結節の良悪性鑑別
- ✓ 縦隔腫瘍の鑑別
- ✓ 肺癌リンパ節転移の診断
- ✓ 肺癌化学療法の治療効果判定・予後予測



- Malignant nodule (n=43)
- Benign nodule with low biologic activity (n=6)
4 tuberculomas and 2 hamartomas
- Benign nodule with high biologic activity (n=27)
21 OPs, 4 NTMs, 2 fungus infections

320row MDCT (ADCT)
Maximum slope (single input) ; $Perfusion_{MS}$
Patlak plot; EF_{PP} , BV_{PP}

FDG-PET/CT
 SUV_{max}



②縦隔充実腫瘍の鑑別

Evaluation of anterior mediastinal solid tumors by CT perfusion: a preliminary study

25pts with anterior mediastinal tumor

- Thymoma (n=7)
- Thymic hyperplasia (n=8)
- Thymic ca. (n=3)
- Lung ca. (n=3)
- Other malignant tumors (n=4)

Perfusion ADCT -Patlak Plot

- Blood flow
- Blood volume
- Permeability surface

Bakan S, et al. Diagn Interv Radiol 2017; 23: 10-14

Perfusion parameters	Thymoma (n=7)	Thymic hyperplasia (n=8)	Lymphoma (n=4)	All malignant tumors (n=10)
BF	61.7 (34.9-231)	57.4 (19.0-72.7)	35.7 (24.5-59.8)	42.5 (17.8-78.6)
BV	11.4 (5.2-20.2)	8.5 (3.9-13.1)	5.3 (2.5-7.2)	6.2 (2.5-11.8)
PS	22.3 (9.3-36.8)	21.7 (7.1-32.7)	11.0 (2.2-14.8)	13.8 (2.2-23.2)

Thymoma vs.			
	Thymic hyperplasia	Lymphoma	All malignant tumors
	0.355	0.059	0.032*
	0.165	0.023*	0.025*
	0.817	0.089	0.205

③肺癌リンパ節転移の診断

Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion Area-Detector CT: Preliminary Comparison of Diagnostic Performance for N Stage Assessment With FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer

77pts with NSCLC

Candidates for surgery

Perfusion ADCT -Maximum Slope single input dual input -Patlak Plot

FDG-PET/CT -SUV_{max}

ROC Analysis (Az)

- systemic arterial perfusion (0.89)
- permeability surface (0.78)
- SUV_{max} (0.85)
- Total perfusion (0.70)
- Distribution volume (0.55)

Ohno Y, et al. AJR 2017;209:253-262.

④肺癌化学療法の治療効果予測

Francesco Fraioli, MD
Michele Anzidei, MD
Fulvio Zaccagna, MD
Maria Luisa Mennini, MD
Goffredo Serra, MD
Bruno Gori, MD
Flavia Longo, MD
Carlo Catalano, MD
Roberto Passariello, MD

Whole-Tumor Perfusion CT in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma Treated with Conventional and Antiangiogenetic Chemotherapy: Initial Experience¹

Fraioli F, et al. Radiology 2011;259(2):574-582.

45pts inoperable adenocarcinoma.

Baseline

90day

64-row MDCT
100 kV, 120 mAs
24 x 1.2 mm
rotation time of 0.33 s
136mm/1.75s x 40, total 70s

Patlak plot
⇒ blood flow, blood volume, Time to peak, Permeability

Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab

Measurement	Baseline*	First Follow-up*	Second Follow-up*	PValue [†]
RECIST (mm)	51.96 ± 35.3	41.5 ± 28.8	32.1 ± 17.5	.001
CT perfusion				
Blood flow (mL/100 mL/min)	49.9 ± 16.9	41.7 ± 14.9	21 ± 4	.018
Blood volume (mL/100 mL)	6.3 ± 2.7	5.9 ± 2.3	4.2 ± 2.4	.27
Time to peak (sec)	18.7 ± 4.4	18.9 ± 5.3	17.6 ± 4.7	.844
Permeability (mL/100 mL/min)	16.0 ± 3.1	14.3 ± 2.9	12.8 ± 3.6	.013

Parameter	Baseline			First Follow-up			Second Follow-up		
	PR (n=11)	PD (n=2)	SD (n=30)	PR (n=11)	PD (n=2)	SD (n=30)	PR (n=9)	PD (n=1)	SD (n=27)
CT perfusion									
Blood flow (mL/100 mL/min)	49.9 ± 16.9	41.7 ± 14.9	21 ± 4	41.5 ± 8.1	29.3 ± 0.5	42.6 ± 16.7	23.9 ± 4.1	17.7	19.6 ± 5.1
Blood volume (mL/100 mL)	6.4 ± 1.7	3.3 ± 0.3	6.5 ± 2.9	5.7 ± 1.5	3.3 ± 0.35	6.1 ± 2.5	3.6 ± 1.1	2.1	2.7 ± 1.4
Time to peak (sec)	20.2 ± 2.3	27.4 ± 0.14	17.6 ± 4.4	20 ± 4.0	20.2 ± 0.35	18 ± 5.3	14.6 ± 2	24	18.8 ± 5.1
Permeability (mL/100 mL/min)	15.5 ± 2.7	16.0 ± 0.1	15.9 ± 3.4	15.8 ± 2.5	12.9 ± 0.1	13.8 ± 3.1	15.2 ± 3	11.5	11.3 ± 3.4

Contents lists available at ScienceDirect
European Journal of Radiology
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad

Dynamic contrast-enhanced perfusion area detector CT for non-small cell lung cancer patients: Influence of mathematical models on early prediction capabilities for treatment response and recurrence after chemoradiotherapy

Yoshiharu Ohno (MD, PhD)^{a,b,c}, Hisanobu Koyama (MD, PhD)^c, Yasuko Fujisawa (BS)^d, Takeshi Yoshikawa (MD, PhD)^{a,b}, Shinichiro Seki (MD, PhD)^c, Naoki Sugihara (MEng)^d, Kazuro Sugimura (MD)^c

- 66 pts with NSCLC (Stage IIIA, IIIB)
- Responder vs Non-responder (RECIST)
- Perfusion CT (ADCT, dual-input maximum slope)
 - Total perfusion
 - Pulmonary perfusion
 - Systemic artery perfusion

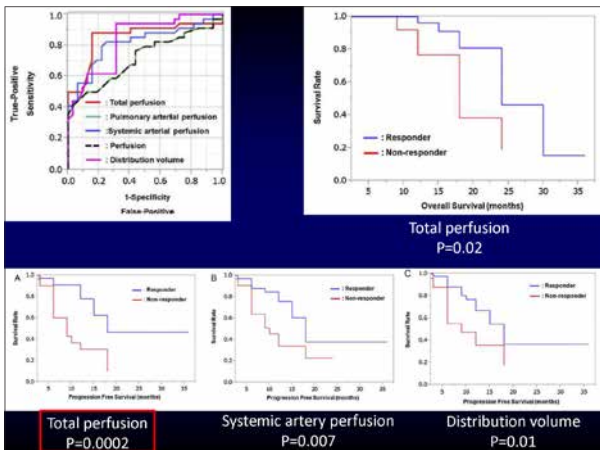
Ohno Y, et al. EJR 2016

Comparison of gender, age, performance status, long-axis diameter, clinical stage, dynamic first-pass CE-perfusion ADCT indices, PFS period and OS period for RECIST responders and RECIST non-responders.

	Responders	Non-responders	p value
Gender			
Male (cases)	27	22	0.49
Female (cases)	7	10	
Age (years old)	68.7 ± 5.7	68.8 ± 5.0	0.87
Performance status	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.23
Long-axis diameter (mm)	53.7 ± 15.4	53.9 ± 16.6	0.74
Clinical stage			
Stage IIIA (cases)	18	12	0.21
Stage IIIB (cases)	16	20	
Dual-input maximum slope model			
Total perfusion (ml/100 ml/min)	(Mean ± standard deviation) -10.2 ± 13.9	3.2 ± 5.2	<0.0001
Pulmonary arterial perfusion (ml/100 ml/min)	(Mean ± standard deviation) -5.1 ± 8.4	0.2 ± 4.1	<0.0001
Systemic arterial perfusion (ml/100 ml/min)	(Mean ± standard deviation) -5.1	3.0 ± 5.3	<0.0001
Single-input maximum slope model			
Perfusion (ml/100 ml/min)	(Mean ± standard deviation) -4.9 ± 8.1	0.2 ± 3.9	0.002
Perifluor model			
Permeability surface (ml/100 ml/min)	(Mean ± standard deviation) -4.9 ± 7.7	-2.6 ± 13.1	0.38
Distribution volume (ml/100 ml)	(Mean ± standard deviation) -3.3 ± 3.3	1.2 ± 3.5	<0.0001
Clinical outcome			
Progression free survival (PFS) (months)	Median 18	9	<0.0001
Overall survival (OS) (months)	Median 24	18	0.02

Capability of each dynamic CE-perfusion ADCT index showing a significant difference between RECIST responders and RECIST non-responders for differentiation between the two groups.

Indices	Threshold value	SE	SP	PPV	NPV	AC
Total perfusion (ml/100 ml/min)	-3.0	88.2	84.4	85.7	87.1	86.4
Pulmonary arterial perfusion (ml/100 ml/min)	-6.0	79.4	90.9	92.3	90.8	86.2
Systemic arterial perfusion (ml/100 ml/min)	-2.0	79.4	80.6	81.8	78.1	78.8
Perfusion (ml/100 ml/min)	-5.8	81.2	96.9	93.1	90.8	86.2
Distribution volume (ml/100 ml/min)	-0.5	94.1	68.8	76.2	91.7	81.8



Prediction of Therapeutic Effect of Chemotherapy for NSCLC Using Dual-Input Perfusion CT Analysis: Comparison among Bevacizumab Treatment, Two-Agent Platinum-based Therapy without Bevacizumab, and Other Non-Bevacizumab Treatment Groups¹

Yabuuchi H, et al. Radiology 2018; 286:685-695

Anti-VEGF Drug (Bevacizumab)

	CBDCA + PAC + Bevacizumab	CBDCA + PAC
Overall survival	12.3Mo	10.3Mo
Progression free survival	6.2Mo	4.5Mo
Response rate	35%	15%

P < .01

Sandler A, et al. N Engl J Med. 2005

➤ However, histological biomarker for bevacizumab has not yet been reported.

Patients

Period: Nov 2012 ~ Dec 2014
 Patients: 66 (Male 42, Female 24)
 Age: 29-82 (Ave. 63.6)
 Histology: Ad 57, Sq 7, LCNEC 2

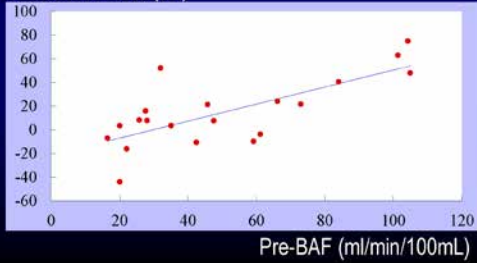
Regimen:

CBDCA + Pem + Bev (bevacizumab)	20
CBDCA + Pem	13
EGFR-TKI	11
CBDCA + PTX	8
DTX	5
Pem	3
CRZ	2
CDDP + Pem	2
CDDP + VNR	1
CDDP + GEM	1

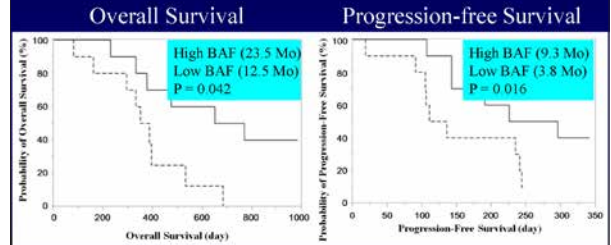
Bev (+) 20
 Platinum-based 25
 Other 21

③肺癌化学療法の治療効果予測
血管新生阻害剤

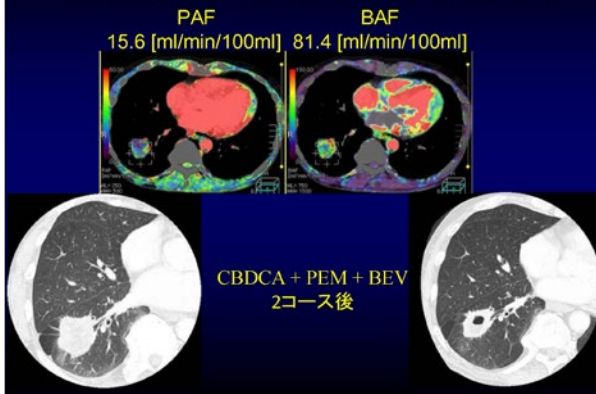
Tumor reduction rate and pre-BAF
BEV(+) group
Tumor reduction rate (%)



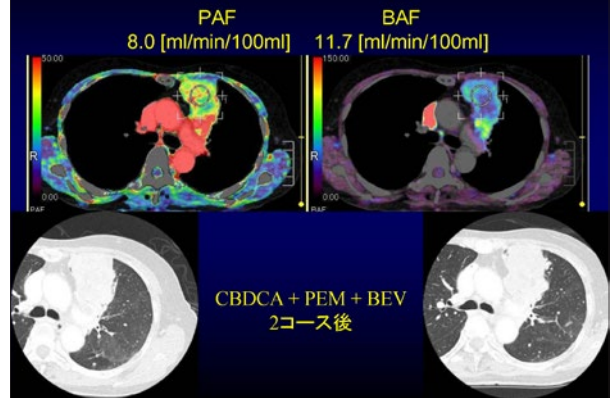
pre-BAF and prognosis
BEV(+) group



60歳台男性 (腺癌, cT2bN3M1c, stage IV)



70歳台女性 腺癌 cT4N2M1a, St. IV



Perfusion CT測定値の再現性

観察者間、観察者内誤差

	観察者間	観察者内
Blood flow	0.945, 0.927	0.979, 0.971
Blood volume	0.874, 0.893	0.93, 0.916
Time to peak	0.85, 0.887	0.91, 0.884
Permeability	0.911, 0.939	0.924, 0.951

Fraioli F, et al. Radiology 2011;259:574-582

	観察者間	観察者内
Ktrans	0.916	0.973
total tumour extravascular flow	0.978	0.982

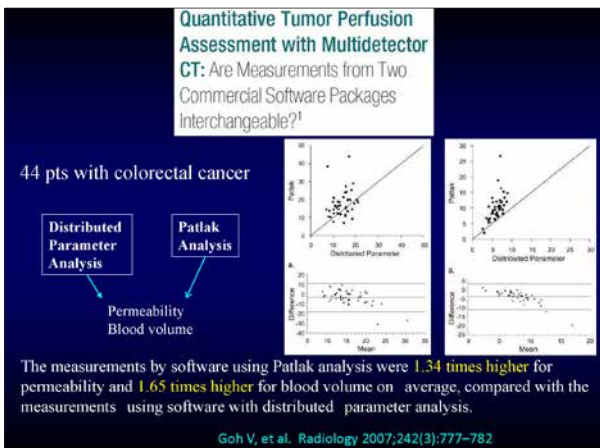
Tacelli, et al. Eur Radiol 2013; 23:2127-2136

Intraobserver and interobserver agreement of volume perfusion CT (VPCT) measurements in patients with lung lesions

Site	MS	SD of MS	MS Limits	Reproducibility	WCV (%)	KVC
<4cm						
BF (ml 100 ml/min)	-0.04	1.00	3.18	-4.07	23.41	24.95
Interobserver	-0.69	0.57	0.47	-1.05	6.84	8.26
Intraobserver	1.24	1.77	4.93	-2.24	20.91	44.17
BF (ml 100 ml/min)	0.40	0.37	1.31	-0.31	4.40	11.97
Interobserver	-1.88	0.76	-1.32	-0.44	22.74	46.53
Intraobserver	0.92	2.02	3.91	-3.17	23.79	18.79
>4cm						
BF (ml 100 ml/min)	-1.59	3.23	0.07	-4.06	18.76	19.10
Interobserver	0.24	0.36	0.07	-0.48	1.04	3.04
Intraobserver	-2.20	1.04	-0.11	-4.29	15.97	33.41
BF (ml 100 ml/min)	-0.85	0.59	0.34	-2.04	8.37	12.81
Interobserver	1.59	1.06	0.71	-0.54	14.86	25.34
Intraobserver	0.14	0.83	0.47	-0.18	3.22	3.24

Reproducibility also depends on tumor size, with smaller lesions having lower agreement; the within-subject coefficients of variation in tumors smaller than 4 cm ranged 25%–46%, compared with 19%–33% for tumors 4 cm or larger.

Sauter AW et al. Eur J Radiol 2012;81(10):2853-2859.



Limitations of perfusion CT

- Motion artifact
- Streak artifact
- 撮影法 (helical vs non-helical)
- 解析法 (algorithm, software)
- 造影剤投与量、投与方法
- 患者の循環動態
- 被ばくの増加

} 結果に及ぼす可能性

⇒ 撮像法・解析法の標準化が必要

Take Home Messages

- CT装置、撮影法、解析法の進歩により、胸部領域で二重血流支配の灌流解析が可能となった
- 胸部領域では、肺結節や縦隔腫瘍の鑑別診断、肺癌N因子診断、肺癌に対する放射線、化学療法の効果判定、予後予測での有用性が期待される

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1：血流評価

(3) PC-MRIによる肺動脈血流測定

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

Phase-contrast MRI（以下PC-MRI）では、流体の流速と信号強度が比例するので、血管内の血液の流速、流量などを簡便に計測できる方法として、広く利用されてきている。我々の施設では、早期からこのPC-MRIを肺動脈血流計測に活用してきている。本講演では、撮影法の基本的な話と、これを用いた臨床研究の歴史、及び当教室で行ってきた研究内容について詳述する。

PC-MRIの利点については以下の点が挙げられる。①測定結果の信頼性、再現性が高い。②MRIなので、放射線被曝がなく、造影剤も使わないので、気楽に検査できる。③超音波と違い左右肺動脈を個別に測定できる。④以上のことから、治療効果や経過観察に使える。一方、PC-MRIの欠点は以下の事柄が挙げられる。①基本的に流速を測るものであり、直接圧測定はできない。②撮影法をマスター、特に測定面を選択するのに、やや習熟度が必要である。③肺局所の血流は評価できない。④MR全般に言えるが、測定値の機種間の相同性にやや不安がある等が挙げられる。

PC-MRIは15秒ほどで撮影でき息止めにも対応しているが、息止めはValsalva法になり肺動脈血流速度に影響があるため、正常呼吸下で、心電図同期をかけながら行うべきものである。それでも5分程度で撮影できるので、MRIでの肺動脈の評価の際には、是非追加検査として行って欲しい検査である。

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1: 血流評価
PC-MRIによる肺動脈血流測定

琉球大学大学院医学研究科
放射線診断治療学講座
村山 貞之

Phase contrast MRI(PC-MRI)

- 造影剤を用いず血流のみを画像化する方法
→画像化したい流速を設定できる
→遅い血流に強くMRVenographyとして利用

Venography

PC-MRI

- 速度情報(流速と流れの方向)がわかる

速度エンコードカラー表示

PC-MRI

- 傾斜磁場を用い、血流のみの画像を作る方法
- 傾斜磁場の中では流体は流速に比例した位相のずれが生じる。
- PC法では位相のずれをとらえて流速を求める。
- 流速に面積を乗じることで流量を算出できる。

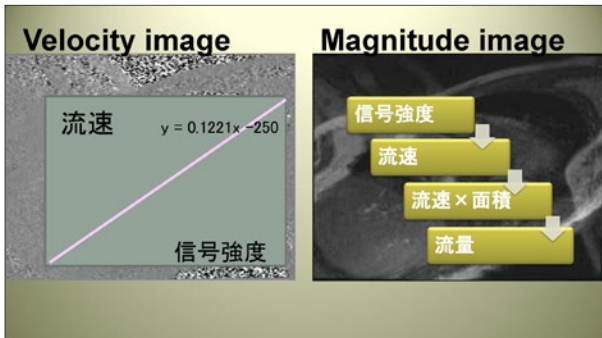
Lotz et al. RadioGraphics 2002;22:651-671

Phase Shift Imaging
(Bipolar flow encode gradient)

わかりやすいMRI2
著: H.H.Schild
監訳: 三木幸男
バイエル薬品CC

MRI phase contrast法

- Cine MRI phase-contrast法(PC法)では心電図と同期させて撮像。
- Magnitude imageとVelocity Imageの2種類の画像が得られる。Velocity Imageは速度の情報が画像化されたもの。



測定方法

- スライス内の目的とする血管の内径をプロットし平均の信号強度を測定する。

測定方法

- 1心拍分、32スライス(琉球大)でこの処理を行い、時間流速曲線を描く。すべてを加算すると1心拍の流量(ml/beat)となる。

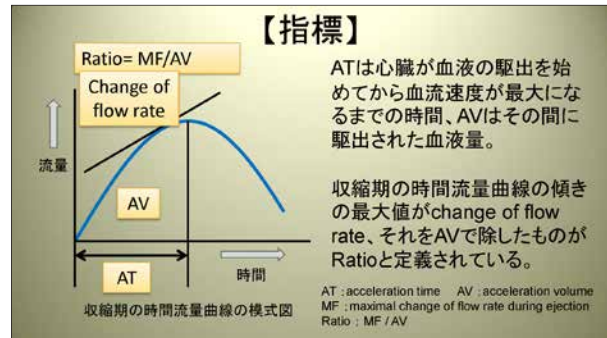
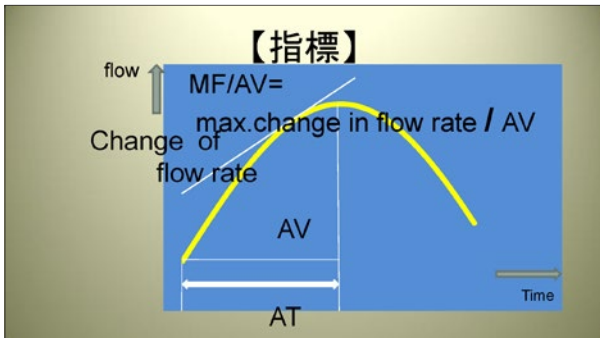
計測において重要な点は**目的の血管に対して直交する面**での計測を行う。
スライス角度が15°ずれると10%以上の計測誤差が生じる。

肺動脈本幹の計測面の探索

肺動脈左枝の計測面の探索

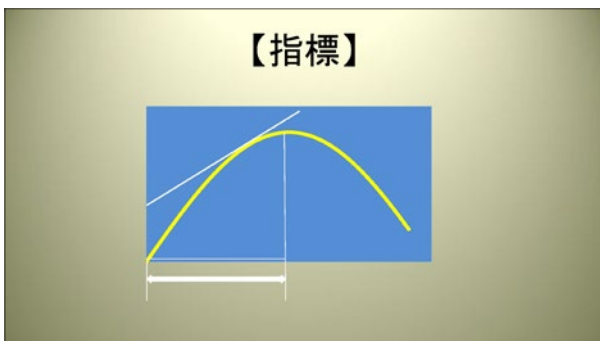
Mausseauxらによる肺血管抵抗を評価するのに有効とされる指標値を参考に研究開始

Mausseaux, Radiology 2000



ATは心臓が血液の駆出を始めてから血流速度が最大になるまでの時間、AVはその間に駆出された血液量。

収縮期の時間流量曲線の傾きの最大値がchange of flow rate、それをAVで除したものがRatioと定義されている。



PC-MRAから得られる肺動脈時間流速曲線による放射線肺臓炎の発生予測

Murayama S, et al. 2004 J Comput Assist Tomogr

文科省科研費 基盤研究(C) 1999-2001 MR肺動脈流速測定、肺血流灌流量測定による放射線肺臓炎の発症予測の確立

【目的】

放射線肺臓炎(以下RP)が生じると肺血管抵抗が上昇することが知られている。PC- cine MRAを用いることで左右分肺の肺動脈時間流速曲線が得られることから、治療前から肺血管抵抗が上昇している患者にRPが生じやすいと仮説を立て、検証するために、この研究を行った。

具体的には、PC- MRAによる肺動脈時間流速曲線から計測される種々の因子が、RPの先行指標となるかを検討した。

【対象】

1998年～2002年
原発性肺癌・食道癌放射線治療症例
治療開始前にPC-cine MRAによる肺動脈時間流速曲線を作成
原発性肺癌18例・原発性食道癌22例
男：女 = 34：6、平均年齢 68歳(45-85歳)

RPとのnon RPの左右それぞれの肺動脈の時間流速曲線から以下の指標を比較した。

- 加速開始からピークまでの面積(ピーク領域面積; AV)
- 収縮開始からピークに達するまでの時間(ピーク時間; AT)
- 最大加速度/ピーク領域面積(RMF/AV)
- 収縮期最大加速度(MF)
- ピークまでの半値幅までの時間(図2)

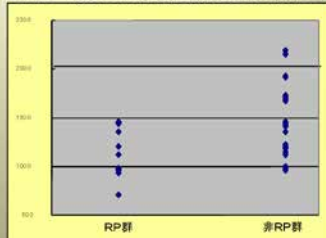
RP症例:

肺癌 5/18 (grade2;2, grade 3;2, grade4;1)

食道癌4/21(grade 2;2, grade3;2, grade4;1)

	ピーク領域面積(cm)	ピーク時間(msec)	最大加速度(cm/s ²)	最大加速度/ピーク領域面積	半値幅(msec)
放射線療法群	2.29 ± 1.24	111.4 ± 24.4	814.8 ± 225.6	441.1 ± 199.6	48.30 ± 19.50
非放射線療法群	3.40 ± 1.41	146.0 ± 30.5	821.1 ± 269.0	275.8 ± 134.2	71.50 ± 23.82
Test等比数	0.012	<0.001	0.942	0.001	0.002

RP群のピーク時間の平均値111msをcut off値として感度、特異度、正診率を求めると感度58%、特異度88%、正診率83%であった。肺動脈圧が高いとRPIになりやすい。



その後の機器の進歩と他施設での研究

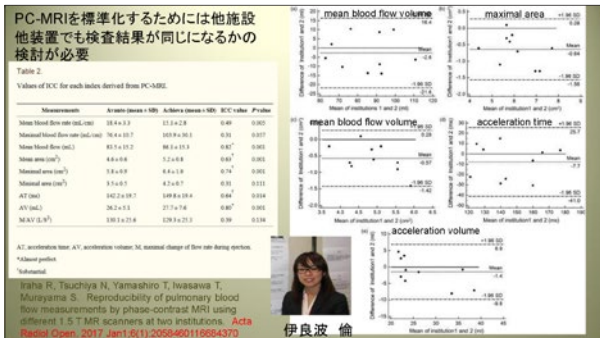
- 以前の装置では信号強度が弱く、多数の加算回数が必要であったが、現在の装置ではマルチコイル撮像法(SENSEなど)を用いて10-15秒での計測も可能になった。
- 肺高血圧評価におけるPC-MRA flow計測の有用性 (Ley S, Eur Radiol 2007, Sanz J, Radiology 2007)
- Cystic fibrosis患者のPC-MRA flow計測による肺動脈圧評価 (Ley S, Eur Radiol 2005)
- 簡易ベルヌーイ法によるMR肺動脈圧測定 (Nogami M, J Magn Reson Imaging 2009)

PC-MRIの利点

- 測定結果の信頼性、再現性が高い
- MRIなので、被曝がなく、造影剤も使わないので、気楽に検査できる
- 超音波と違い左右肺動脈を個別に測定できる
- 以上のことから、治療効果や経過観察に使える。

PC-MRIの欠点

- 基本的に流速を測るものであり、直接圧測定はできない
- 撮影法をマスター、特に測定面を選択するのに、やや習熟度が必要
- 肺局所の血流は評価できない
- MR全般に言えるが、測定値の機種間の相同性にやや不安がある。



当施設での研究の方向性

- 肺線維症と肺高血圧症に注目
- 肺線維症のさまざまな血行動態を研究
 - 肺線維症の肺動脈圧/肺血管抵抗の変化の計測
- 肺線維症患者では、健常者と比較し肺動脈圧/肺血管抵抗が上昇していた。肺高血圧を合併している患者と合併していない患者にも有意な差を示す傾向にあった。 Ayukawa Y, Murayama S, Tsuchiya N, et al. *Jpn J Radiol*. 2011 Oct;29(8):563-9.
 - Valsalva 息止め法で心拍出量の低下はないのでは
 - 気管支動脈肺動脈シャントは増加するのか？
 - ともに正常者と変化はなかった。 Tsuchiya N, Ayukawa Y, Murayama S. *Jpn J Radiol*. 2013 Mar;31(3):197-203.
 - 肺動脈血流量の減少は、肺容量の減少と比例しているのか？

6th IWPF1, Madison, WI, July 18-20, 2013

肺線維症患者の肺血流量と肺容量の関連についての研究

土屋奈々絵

Tsuchiya N, Yamashiro T, Murayama S. *Eur J Radiol*. 2016 Sep;85(9):1581-5.

Introduction

- 肺線維症 (PF) 患者では、肺容量の減少が、病変の進行度や予後と相関している。 King TE Jr, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1171-81.
- 以前の我々の研究の結果から肺血流も減少することを示された。 Tsuchiya N, et al. *Jpn J Radiol*. 2013;31:197-203.
- 本研究の目的は、PFで肺血流と肺容量の間に相関関係があるかを評価することである。

対象と方法

- 対象: 臨床症状、肺機能検査と胸部CTIによって診断される肺線維症患者
- 症例集積期間: 2007年 7月-2011年 7月
- MRIとCTの間隔<1ヵ月
CTは、日常的な臨床使用の一部として施行
- データ解析: ピアソンの相関係数 (SPSS Statistics Version19) により全肺、左右肺で肺血流と肺容量の関係を分析した。
- 偏相関分析は、年齢、高さ体重を可変的にすることにより解析。
- 0.05未満のp値を統計的に有意とした。

Patients Characteristics

Patients Characteristics	
Age (yr)	59 ± 13 (24-79)
Sex	9 male, 18 female
Height (cm)	154 ± 9 (140-173)
Weight (kg)	55 ± 13 (31-88)
%VC (%) (80% < normal)	71.5 ± 17.6 (40.8-107)
%DLco (%) (80% < normal)	57.7 ± 20.0 (15.5-81.6)
Idiopathic : Collagen	9:18
Interval between MRI and CT (days)	-10 ± 21 (-31-31)

Phase-contrast MRI (PC-MRI)

- 1.5T system*
- 4-channel phased array coil
- Parallel imaging: GRAPPA (acceleration factor R=2)
- Phase-contrast flow measurements were performed in the **pulmonary trunk, right and left pulmonary arteries.**
- Flow was measured perpendicular to each vessel, resulting in double-oblique slice orientation

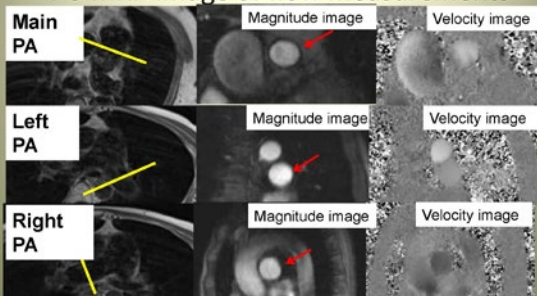
* Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany

Sequence parameters

Slice thickness	6mm
FOV	260mm
Matrix	256x256
Segmentation factor	4
Flip angle	30°
Number of acquisitions	3
Temporal resolution	18-36 msec
Receiver bandwidth	391 Hz/pixel
Velocity encoding	150cm/s

2D flash, Retrospective ECG triggering, 32 frames per heart beat, TR 27.25ms/ TE 3.14ms

PC-MRI : Image of flow measurements



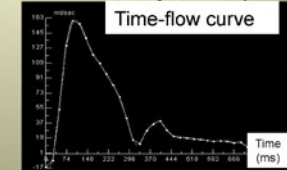
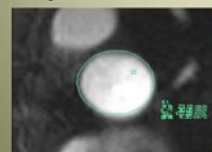
PC-MRI : flow analysis

- Tracks area of interest
- Flow is automatically calculated with blood-flow analysis software*

$$\text{Flow} = \text{Velocity} \times \text{Area}$$

ml/sec ml/cm cm²

* Argus, version VA60C, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany

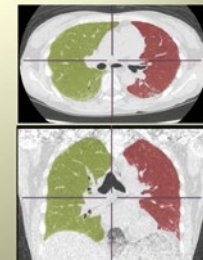
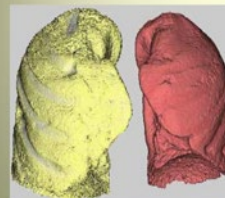


Chest CT

Number of Patients(N=27)	2	4	16	5
Model	LightSpeed QX/i *	Aquilion 64**	LightSpeed VCT*	Aquilion One**
Voltage	120 kVp	120 kVp	120 kVp	120 kVp
Current	Auto mA	Auto mA	Auto mA	Auto mA
Collimation	4 x 0.5mm	64 x 0.5mm	64 x 0.5mm	160 x 0.5mm
Rotation time	0.5s	0.5s	0.4s	0.5s
Helical pitch	6	53	55	129
Matrix	512 x 512	512 x 512	512 x 512	512 x 512
Slice thicknesses	2.5mm	1mm	1.25mm	1mm
Algorithm for the lung	Lung	"FC86"	Lung	"FC86"
Algorithm for the soft tissue	Lung	"FC13"	Lung	"FC14"

*:GE medical Systems, Milwaukee, WI **:Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan

Analysis of lung volume



Lung volume are automatically separated and calculated with 3D analysis software*

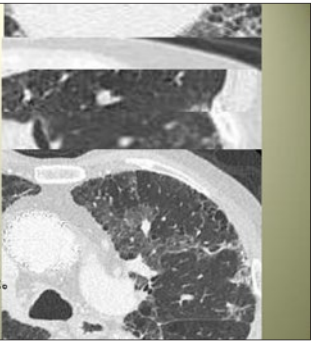
* SYNAPSE VINCENT, version 3.1; FUJIFILM Holdings Corporation, Tokyo, Japan

CT visual score


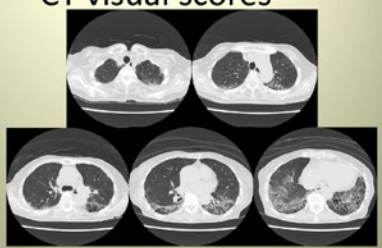
異常肺の定義

- 蜂窩肺
- 牽引性気管支拡張
- 小葉内間質肥厚
- 不整な小葉間隔壁肥厚
- すりガラス影

CT visual CTは2人の放射線科医が5つの解剖学的なレベルで測定し、値を平均した。



CT visual scores

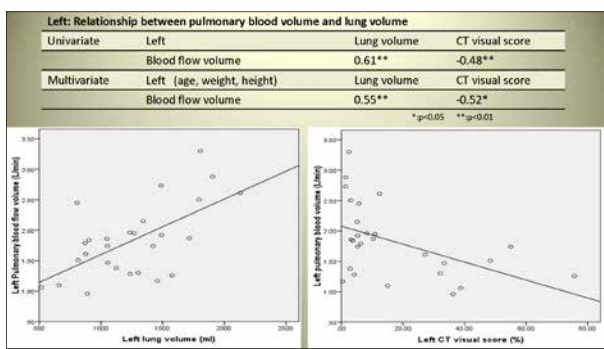
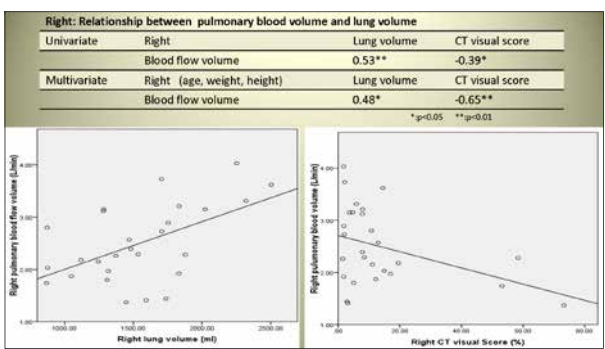
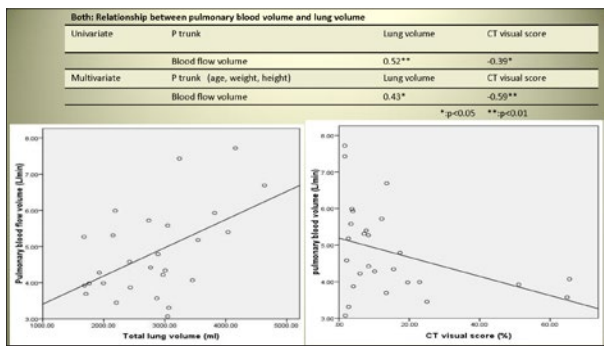



The proportion of abnormal lung was evaluated at five anatomic levels: third thoracic vertebra(1), mid-arch of the aorta(2), carina(3), pulmonary venous confluence(4), and 1 cm above the apex of the right diaphragmatic dome(5).

Results

	Lung volume (ml)	CT visual score (%)	Pulmonary blood flow volume (L/min)
P trunk	2795 ± 805 (1678-4633)	14.7 ± 17.9 (1.6-65.5)	4.8 ± 1.2 (3.1-7.7)
Right	1543 ± 432 (868-2504)	13.5 ± 18.3 (1.5-73.2)	2.5 ± 0.7 (1.4-4.0)
Left	1252 ± 405 (517-2128)	16.8 ± 19.7 (0.4-75.7)	1.8 ± 0.6 (1.0-3.3)
R:L = 55:45			R:L = 58:42

mean ± SD (min-max)



Discussion

- 肺線維症において、肺容量は進行性線維形成で減少する。
- 肺容量の減少は、重症度と予後と関連している。
- 先行研究において、肺血流は肺線維症を有する患者で減少していた。
<https://doi.org/10.1183/13446449.11011111>
- これは、肺小動脈細静脈で増加した抵抗による可能性がある。
- 肺血流量の減少は、肺容量の減少と異常な肺組織の量の増加に関連がある。
- このように、線維形成の進行は肺血流に影響を及ぼす。そして、それはおそらく肺血管抵抗増加に関連があるだろう。

第177回日本医学放射線学会九州地方会, Nagasaki, June 15-16, 2013

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) に対する 肺動脈拡張術 (BPA) の治療効果判定に Phase-contrast MRI (PC-MRI) が 有用であった症例

土屋奈々絵¹⁾ 鮎川雄一郎¹⁾
池宮城秀一²⁾ 大城克彦²⁾ 村山貞之¹⁾

1) 琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座
2) 同 循環器・腎臓・神経内科学講座

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

器質化した
血栓

➔

肺動脈が
慢性的に閉塞

➔

肺高血圧症

平均肺動脈圧 > 25 mmHg
半年以上の塞栓症の経過がある

中枢型
肺動脈血栓
内膜摘除術

末梢型
肺動脈拡張術

Piazza G, et al. N Engl J Med. 2011 Jan 27;364:351-60.
Fukunaga Y, et al. Circ J. 2011;75:1801-10.

肺動脈拡張術 (BPA)

2001年
Feinsteinらにより報告

適応


- 末梢型の手術不適応例
- 肺動脈血栓内膜摘除術後の残存病変や再発病変

合併症

- 出血
- 肺水腫
- 右心不全

効果

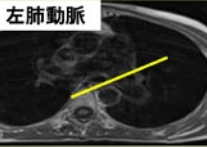
- 症状の改善
- 肺血行動態の改善 (mean PAP/RVP/PVR)
- 長期予後




Piazza G, et al. N Engl J Med. 2011 Jan 27;364:351-60
Sugimura K, et al. Circ J. 2011;76:485-488.
Feinstein JA, et al. Circulation 2001;103:10-13

PC-MRI: 左右肺動脈を別々に評価可能

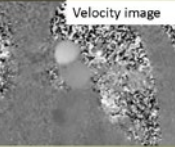
左肺動脈



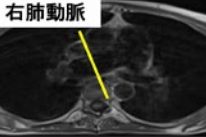
Magnitude image



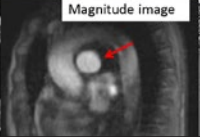
Velocity image



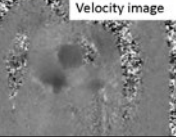
右肺動脈



Magnitude image

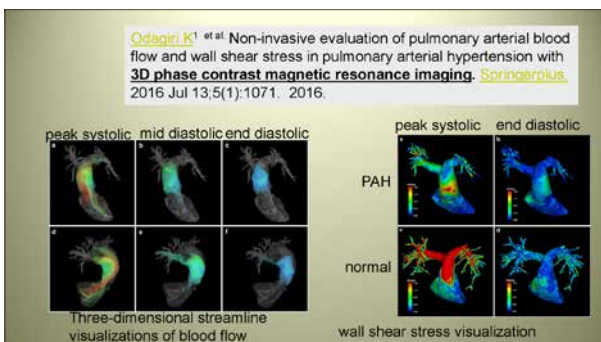
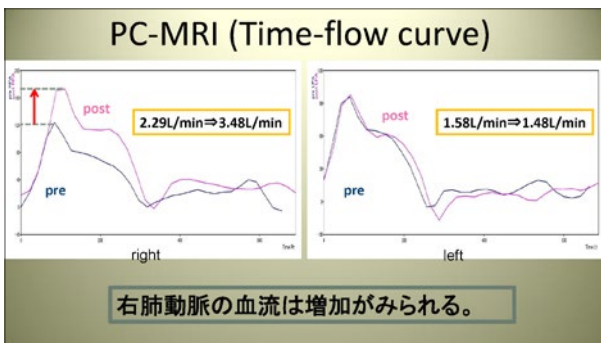
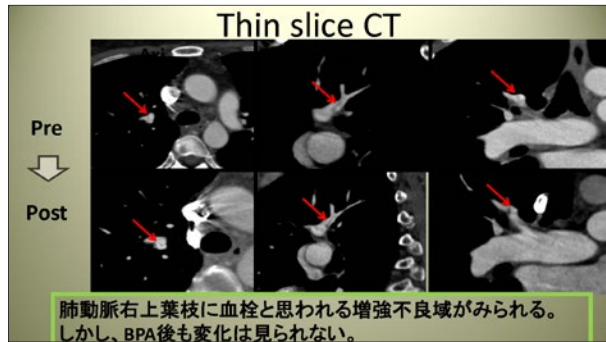
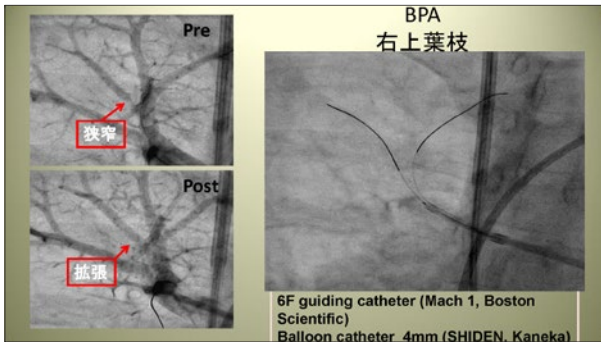


Velocity image



Case 1. 48歳女性: 2年前に失神の精査でCTEPHと診断

DAY	Event	心エコー: PA圧
-1	CTA	95 mmHg
Day0	PC-MRI	6分間歩行距離: 200 m
2	肺血流シンチ	平均肺動脈圧: 42 mmHg
17	肺動脈拡張術 (BPA) ① 左下葉	
31	肺動脈拡張術 (BPA) ② 右下葉	
45	肺動脈拡張術 (BPA) ③ 左下葉	平均肺動脈圧: 31 mmHg
59	肺動脈拡張術 (BPA) ④ 右よ中葉	
65	PC-MRI	心エコー: PA圧 53 mmHg
66	CTA	6分間歩行距離: 300 m
	低酸素血症、肺動脈圧改善し退院	
131	心エコー	心エコー: PA圧 68 mmHg
146	肺血流シンチ	
	再度BPAが計画されている	



すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 1：血流評価 (4) Perfusion MRI

岩澤 多恵

神奈川県立循環器呼吸器病センター 放射線科

Perfusion MRIは肺の血流状態を評価する画像の総称である。大きく、造影剤を使用するものと、非造影の手法に分けられる。非造影の手法にはArterial spin labeling 法⁽¹⁾、や心臓の拡張期・収縮期の信号差を利用する方法⁽²⁾、Fourier decomposition法⁽³⁾などがあり、侵襲がほぼないという点で、MRIの長所が最大限生かせる方法である。今回は、ほとんどの臨床のMRI装置でも可能な造影剤を使用したperfusion MRIを説明する。

造影perfusion MRIでは、造影剤注入後に連続的に臓器を撮影し、造影剤の動態画像を収集し、血流量などの臓器の定量的なパラメータを得る。撮影方法としては3D radiofrequency spoiled gradient-echo sequenceが一般的であり⁽⁴⁾、Ultrashort TEの応用も報告されている⁽⁵⁾。画像解析にはIndicator Dilution theoryを用いて、血液量 (PBF)、平均通過時間 (MTT)、血液量 (PBV) を算出する手法などが提案されている⁽⁴⁾。信号の飽和を避けるために、造影剤は通常用の半分もしくはそれ以下を目安に投与する。撮像方法や解析手法により適切な造影量は異なるため、各施設ごとに調整が必要である⁽⁶⁾。注入速度は秒5mlで、生理食塩水での後押しが必要である。

perfusion MRIの各種パラメータは肺結節の良性悪性の鑑別や肺癌の術後肺機能予測に有用であることが報告されている^(7,8)。肺動脈血栓塞栓症、肺高血圧症における有用性も報告されている⁽⁹⁾。COPDでは、CTで肺気腫が目立たず、呼吸機能も比較的保たれている症例でも血流低下が見られることが報告されている⁽¹⁰⁾。

従来報告は肺動脈のみを入力関数として扱うことが多かったが、実際には肺は肺動脈と気管支動脈などを経由した大動脈由来の血流の2重支配となっており、肺の間質への造影剤の染み出しも無視できない。肺血流の解析では、単純な1入力モデルによる定量評価には限界があると思われる。坂らは、肺動脈と大動脈の2入力として、かつ肺動脈と大動脈の信号変化を γ fittingせずそのまま入力関数として用いる手法を提案した⁽¹¹⁾。Perfusion MRIとして確立された手法はなく、今後さらなる研究が必要である。

- 参考文献**
1. Henderson AC, et al. J Appl Physiol (1985). 2013 Aug 1; 115(3): 313-24.
 2. Miyazaki M, et al. J Magn Reson Imaging. 2012 Jan; 35(1): 1-19.
 3. Chen L, et al. J Magn Reson Imaging. 2018 Feb 13. doi: 10.1002/jmri. 25977.
 4. Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2004 Sep; 20(3): 353-65.
 5. Bannas P, et al. Radiology. 2016 Feb; 278(2): 413-21
 6. Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2007 Jan; 25(1): 55-65.
 7. Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2018 Jun; 47(6): 1437-1458.
 8. Ohno Y, et al. AJR. 2007 Aug; 189(2): 400-8
 9. Ohno Y, et al. AJR Am J Roentgenol. 2007 Jan; 188(1): 48-56.
 10. Hueper K, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Sep 1; 192(5): 570-80
 11. 坂知樹ら Medical Imaging Technology. 2016 34(5) : 245-258

すぐに使える？呼吸機能イメージング Part 1 血流評価

Perfusion MRI

神奈川県立循環器呼吸器病センター
岩澤多恵

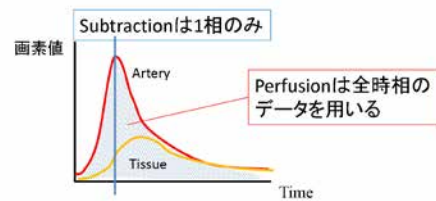
本発表についての
利益相反はありません。

MRIによる肺血流評価

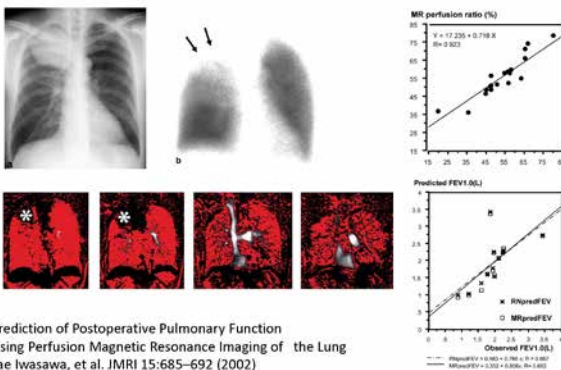
- 造影剤を用いた Perfusion MRI
- 非造影MRIによる評価方法
 - Arterial spin labeling 法
 - 心臓の拡張期・収縮期の信号差を利用する方法
 - Fourier decomposition法

造影剤を用いたPerfusion概要

造影剤注入後に連続的に臓器を撮影することで
造影剤の動態画像を収集し、解析することにより血流量などの
臓器の定量的なパラメータを得る。

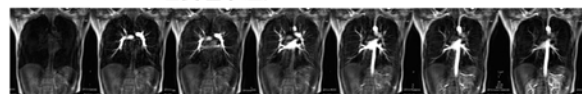


MRIによる subtraction 画像



造影MRIの撮影方法

- 1.5-T MR scanner (Achieva; Philips Medical Systems,)
- 32-channel phased-array coil.
- 3D radiofrequency spoiled gradient-echo (GRE) sequence.
 - TR = 2.35 msec, TE = 0.8 msec, flip angle = 25° ,
 - matrix size = 132 × 208, rectangular field of view = 430 × 430 mm
 - 12 slabs covered whole lung (thickness 12mm)
- 1相の3Dがおおよそ1秒
- 通常量の半分の造影剤使用
- ガドリスタを2.5mL/secondで造影剤注入後, 5mL/second 20 mL の生理食塩水注入



Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2004 Sep;20(3):353-65

UTEによる 時間分解能、空間分解能の上昇

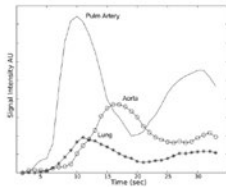


Figure 1. Typical temporal response for first-pass response as measured in the pulmonary artery (red line), lung (black line with 'x' markers), and venous sinus (blue line with open circles).

Bell, LC, et al.
J Magn Reson Imaging. 2015 Jan;41(1):52-9

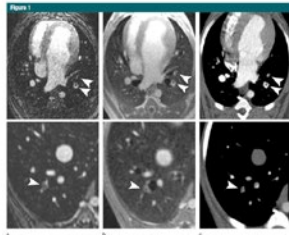


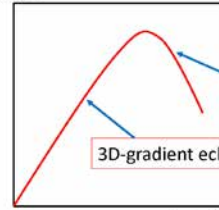
Figure 2. MR images showing first-pass response in the lung (black line with 'x' markers), the venous sinus (blue line with open circles), and the aorta (red line with open circles). The images are shown in the top row in the left-to-right order and in the bottom row in the right-to-left order. The images are shown in the top row in the left-to-right order and in the bottom row in the right-to-left order. The images are shown in the top row in the left-to-right order and in the bottom row in the right-to-left order.

Bannas P, et al.
Radiology. 2016 Feb;278(2):413-21

造影剤の投与量

MRIでは造影剤濃度と信号強度が正比例しない。

信号強度



$$C(t) = k\Delta R^2 = -\frac{k}{TE} \ln \frac{S(t)}{S(0)}$$

脳頭静脈やSVCでは
造影剤濃度が高く、信号が低下

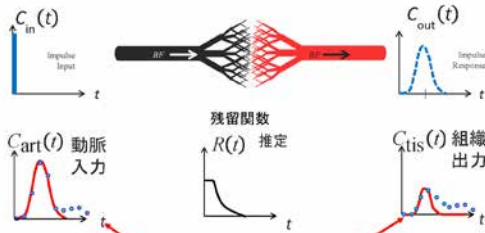
3D-gradient echo法では基本的に肺内は直線関係

造影剤濃度

造影剤は少な目に使用
適正な量は各施設、撮像方法により異なる
Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2007 Jan;25(1):55-65.

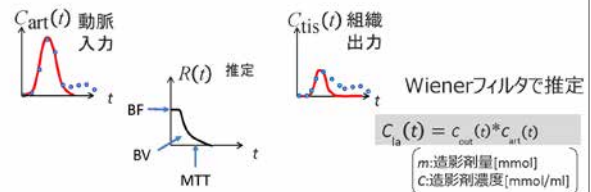
Perfusion MRIの定量的解析 Indicator Dilution Theory

- 実際にはArterial Input Functionは曲線となる。
- 大動脈からの血流や組織の造影効果が無視できない



γ関数をフィットし、
再灌流や体循環を除去

Perfusion MRIの定量的解析



血流量 $BF[\text{ml/sec}] = m / \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt$

平均通過時間 $MTT[\text{sec}] = \int_0^{\infty} t \cdot C_{out}(t) dt / \int_0^{\infty} C_{out}(t) dt$

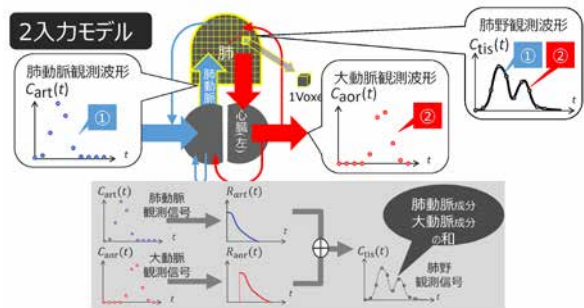
血液量 $BV[\text{ml}] = BF \cdot MTT$

造影MRIの解析手法

	Input	Impulse response function	transfer factor	Tissue perfusion
γ fit model	γ fitting	output /input	-	γ function
2 compartment model	γ fitting	2-compartment model	k^{trans}	γ function + k^{trans}
本手法 *	Original Signal	γ fitting	k^{trans}	2-compartment model with γ-reference

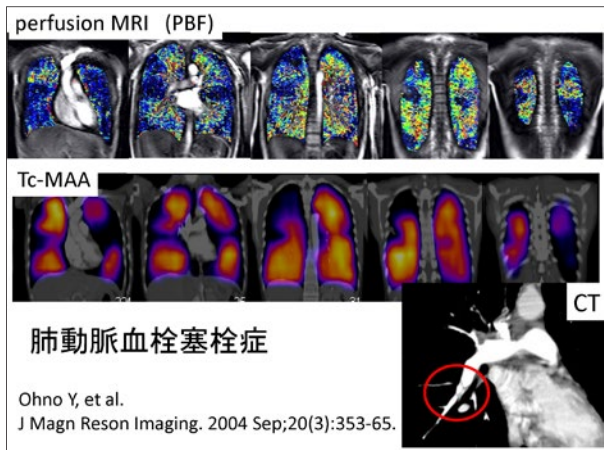
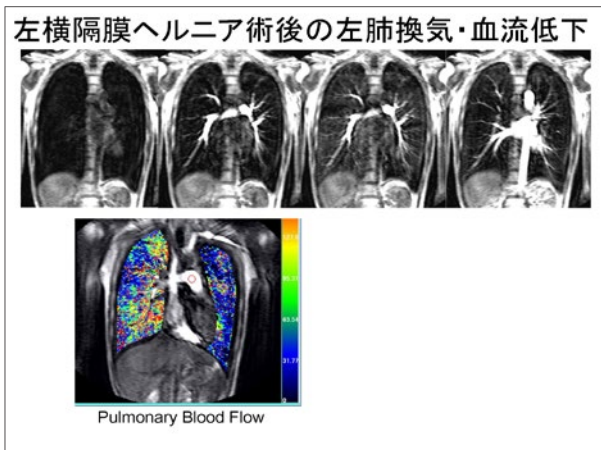
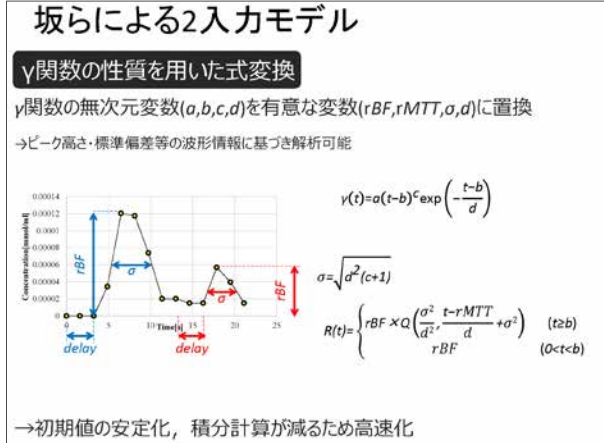
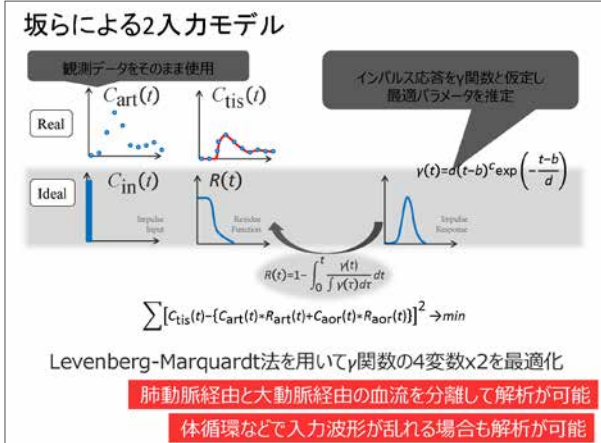
* 坂知樹ら、大動脈再灌流を考慮した造影MR血流解析手法
Med Imag Tech 34(5):245-258,2016

坂らによる2入力モデル



$$C_{tis}(t) = R_{art}(t) \cdot C_{art}(t) + R_{aor}(t) \cdot C_{aor}(t)$$

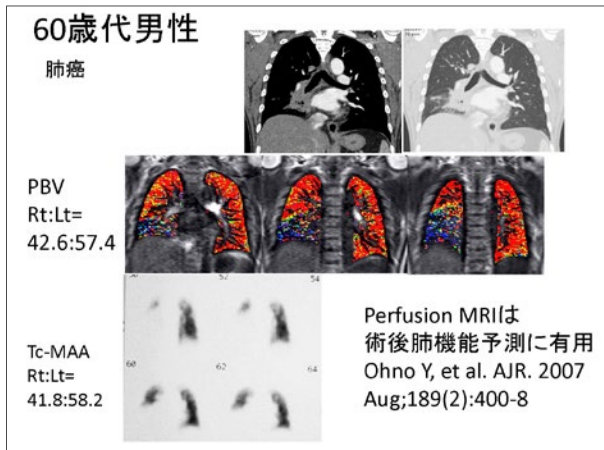
従来法(Wienerフィルタ)を用いて2つの応答を推定するのは困難

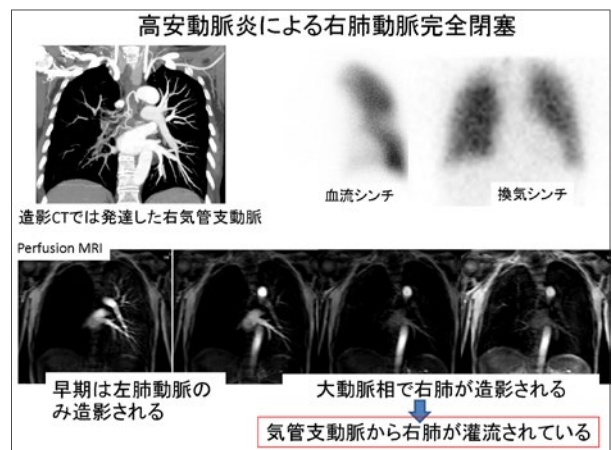
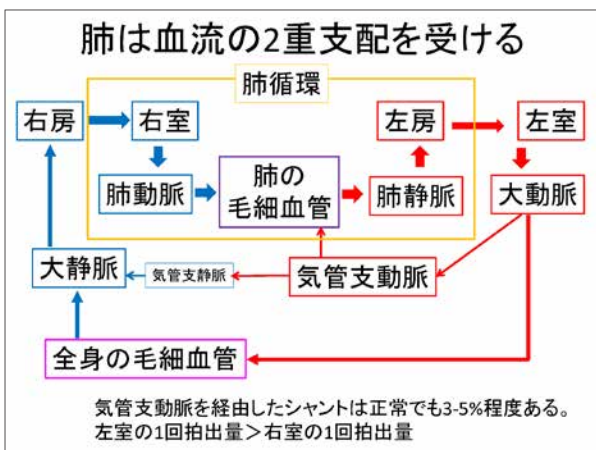
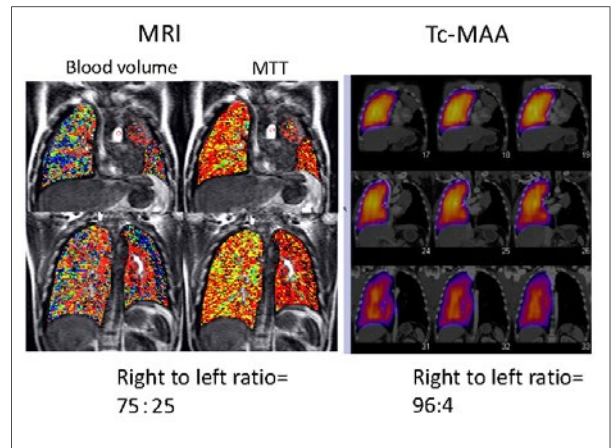
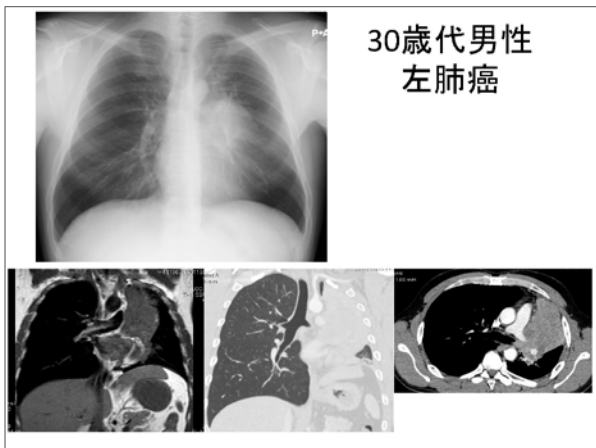
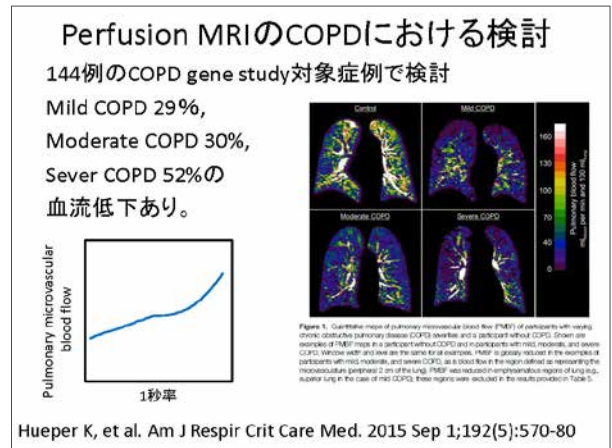
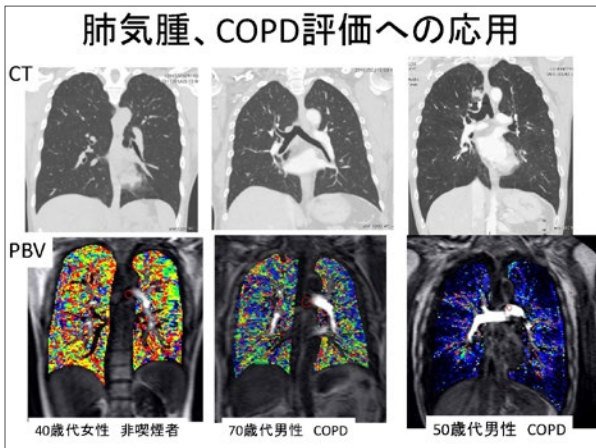


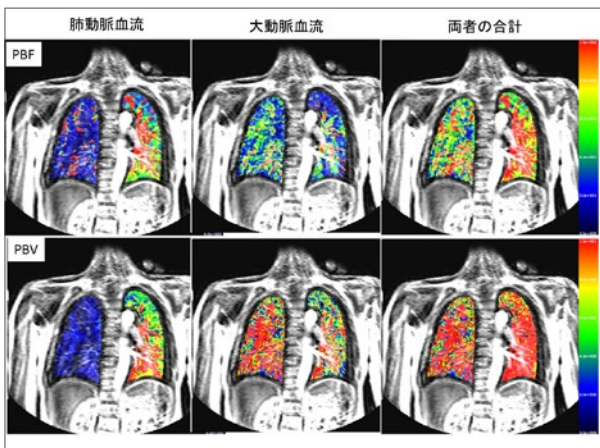
肺結節の鑑別に関する perfusion MRIの有用性の検討

	方法	結節数	感度 %	特異度 %	正診率 %
Ohno Y 2008, JMRI	1.5T Maximum relative enhancement ratio	202	96	54	85.6
Coolen J 2014 Eur Radiol	3T MR Visual curve typing	54	100	51	91
	PET/CT SUVmax		93	36	76
Ohno Y 2015 Radiology	3T MR Maximum relative enhancement ratio	218	92	49	76
	CT Nodular perfusion		91	28	67
	PET/CT SUVmax		89	31	67

Ohno Y, et al. J Magn Reson Imaging. 2018 Jun;47(6):1437-1458.







Summary

- Gd造影剤を急速注入しながら撮影する perfusion MRIは、比較的簡便に撮影できる。
- Perfusion MRIから、PBF, MTT, PBVを測定できる。
- Perfusion MRIの解析には1入力モデル、2入力モデルなど、様々な手法が提案されている。

謝辞

横浜国大 後藤敏行 影井清一郎
 金沢工業大学 坂知樹
 神奈川県立循環器呼吸器病センター
 呼吸器内科

小倉高志 小松茂 萩原恵里、馬場智尚
 北村英也、関根朗雅、奥田良、織田恒幸、池田慧

呼吸器外科

田尻道彦 荒井宏雅



セミナー 3

呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価

(1) COPDの病態と管理

川山 智隆

久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門
久留米大学病院 呼吸器病センター

日本におけるCOPD患者は高齢者に多く、年間死亡者数は16,000人に達する。COPDは「たばこ煙を主とする有害物質を長期に吸入暴露することで生じた肺の疾患である。呼吸機能検査で正常に復することのない気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に作用することにより起こり、通常は進行性である。臨床的には徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とするが、これらの症状に乏しいこともある。」と定義される。気流閉塞は体内酸素濃度とは関係なく努力性呼吸を引き起こすことで呼吸困難を生じさせる。COPDは肺の形態学的な変化すなわち器質的な変化が肺の機能異常をもたらし、呼吸機能低下による機能的な呼吸予備能力が損なわれる。ひとつは肺胞破壊によって静肺コンプライアンス亢進と弾性力低下を来し、もうひとつは末梢気道壁が線維化を来し、気道壁肥厚による気道内腔が狭小化していくことで気流が低下する。つまり肺胞および末梢気道の器質的な変化によってCOPD患者は、吸気は容易に行えるが呼気が困難になる。呼吸機能検査では肺活量に対する1秒量の低下すなわち気流閉塞を示す。COPD患者は努力性呼吸のために全身のエネルギー消費による“痩せ”が生じさせ、一方で呼気補助筋仕事量の増加に伴う胸鎖乳突筋が肥厚してくる。その仕事量は労作によって増すことでより一層の呼吸困難感や疲労感を訴え、さらに労作に伴う頻呼吸に呼気量が追い付かずに、動的肺過膨張と吸気予備能低下を招く。患者は労作時呼吸困難を回避するため、自分の活動に抑制をかける。そのことで徐々に運動耐容能が低下し、身体活動性も衰えていく。しばしばCOPD患者はフレイルやサルコペニア状態に陥り、生命予後を悪化させることが知られている。日本のガイドラインでは、管理目標を達成するために、治療として気流閉塞を解除するために長時間作用性気管支拡張薬を用いながら、運動耐容能や身体活動の維持と向上を目指し、包括的リハビリテーションの導入が推奨されている。本セッションでは最近のエビデンスを示しながらCOPDの病態とその管理について述べたいと思う。

久福米大学
Kurume University

第4回 呼吸機能イメージング研究会
2018年9月29日(土)
神戸市

COPDの病態と管理




川山 智雅
久福米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

1秒率<0.7は気流閉塞のゴールドスタンダード

1秒率 (G) < 0.7

☆ 1秒率 (G) = 1秒量 / 努力性肺活量 * 100
☆ 判定 = 気管支拡張薬を使用した後

本基準のみを使用して、気流閉塞の有無を判定してよいかは悩ましい

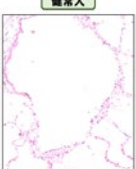
- 年齢が高い集団であると=1秒率<0.7は偽陰性者が多くなる
- 年齢が低い集団であると=1秒率<0.7は偽陽性者が多くなる

日本呼吸器学会, COPD慢性呼吸器疾患診療に求められるQOLの向上 第4巻 2018年

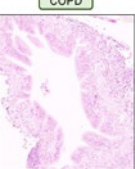
COPD患者さんの肺は気管支周囲線維化と肺気腫性変化

末梢気管支

健康人

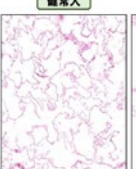


COPD




肺胞

健康人



COPD



Kurume University School of Medicine

COPDは息は吸えるけど吐けなくなる病気(換気力低下)

健康人



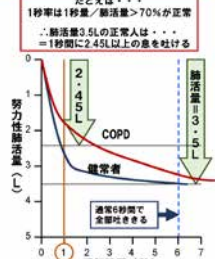
COPD



Respiratory Disease Center, Kurume University School of Medicine

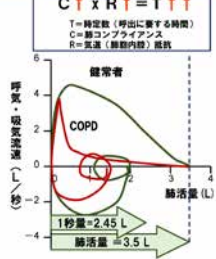
気流閉塞とフロー・ボリューム曲線での概念

たとえば・・・
1秒率は1秒量/肺活量>70%が正常
∴肺活量3.5Lの健康人は・・・
=1秒間に2.45L以上の息を吐ける



健康者

1秒量=2.45 L
肺活量=3.5 L



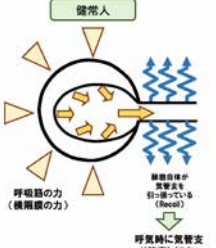
COPD

1秒量=2.45 L
肺活量=3.5 L

[日本呼吸器学会呼吸器専門委員会, 臨床呼吸器病態, 第7巻, 2009年創刊]

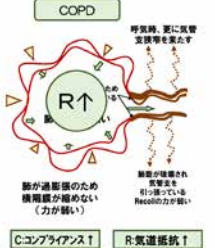
形態変化が引き起こす健康人とCOPD患者との呼吸の違い

健康人



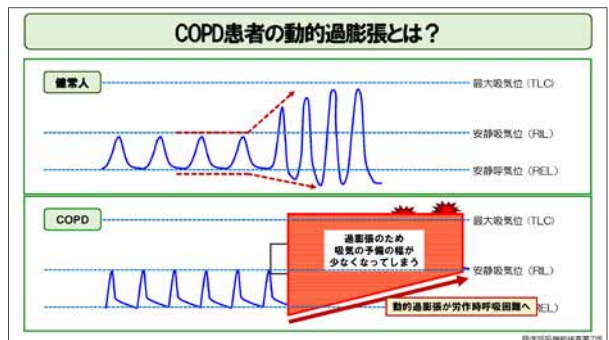
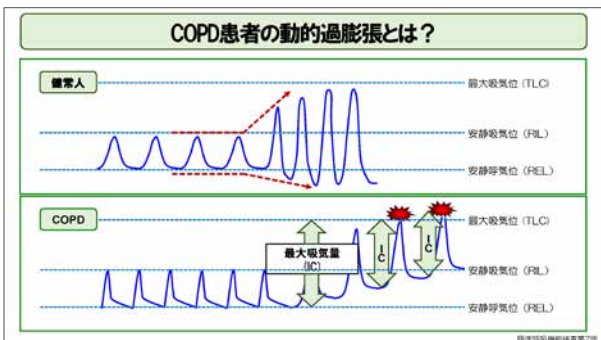
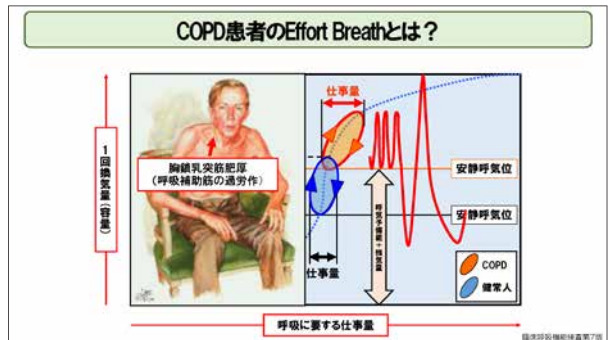
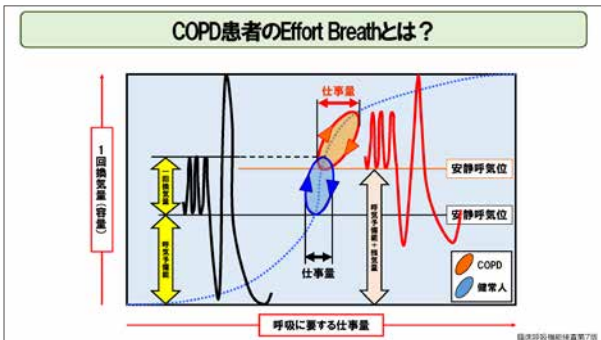
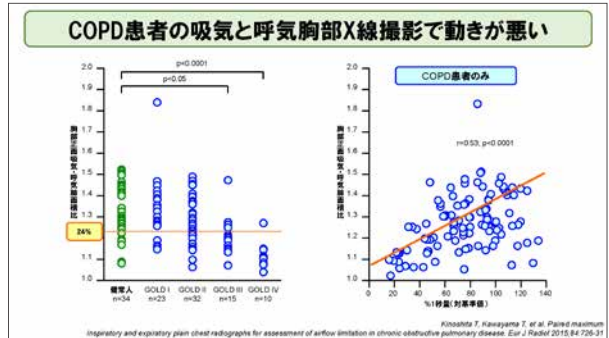
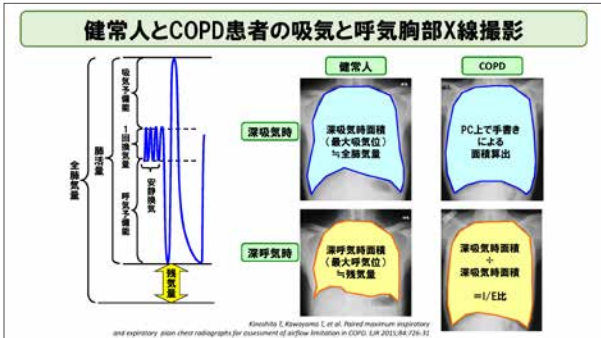
呼吸筋の力(横隔膜の力)
呼吸時に気管支が収縮しにくい

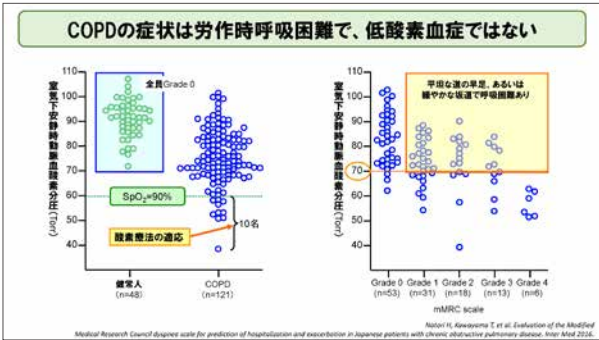
COPD



呼吸時、更に気管支拡張を要する
肺が過膨張のため横隔膜が縮めない(力が弱い)
C:コンプライアンス↑ R:気道抵抗↑

臨床呼吸器病態第7巻

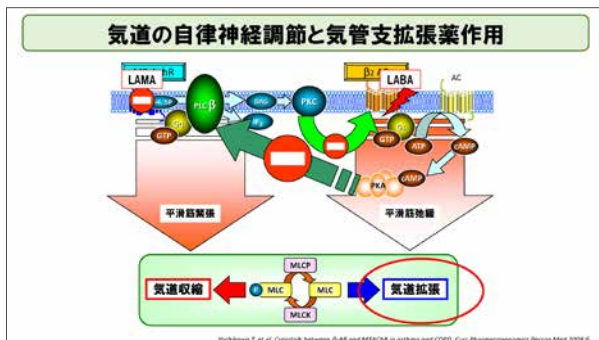
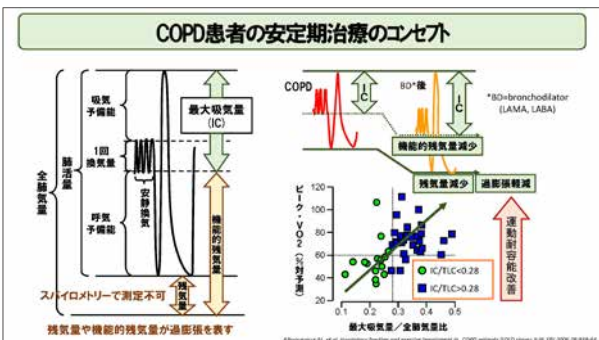
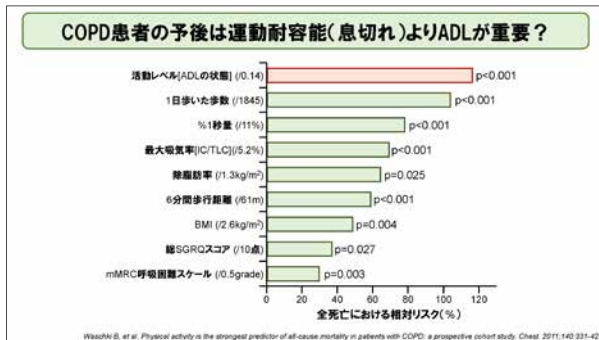
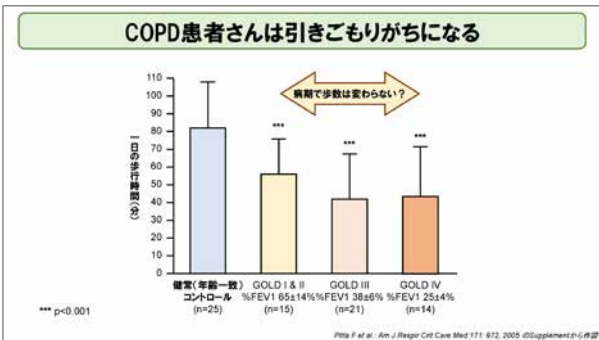


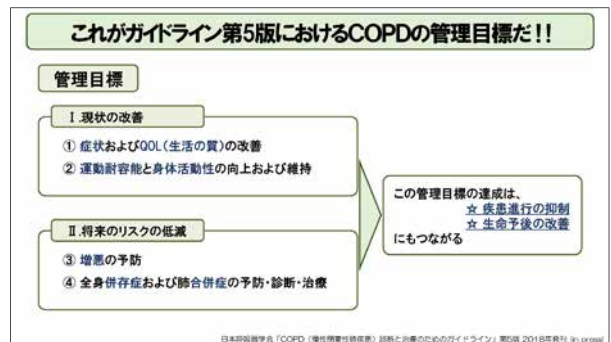
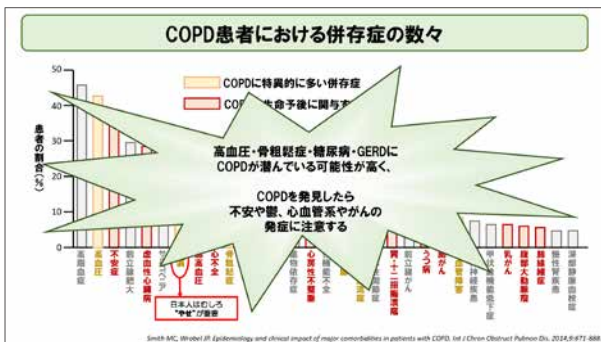
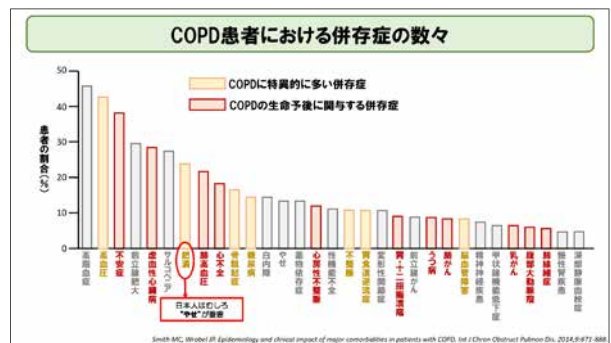
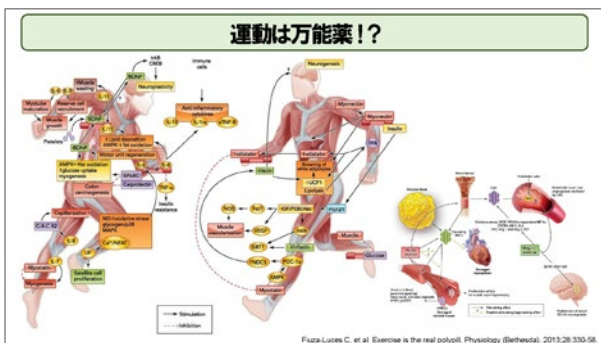
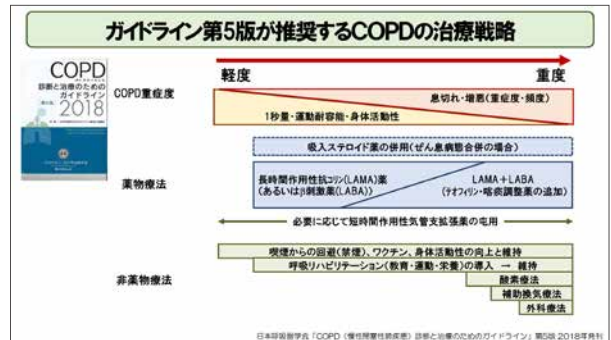
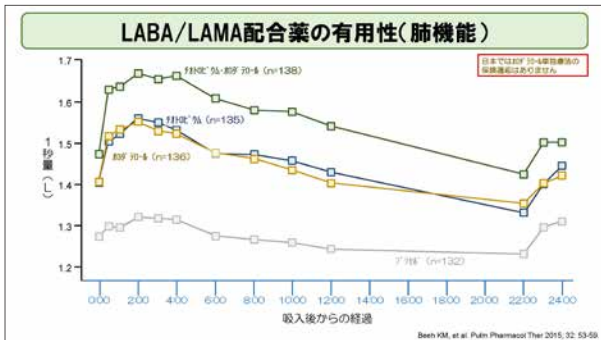


息切れ (Dyspnea) は呼吸不快感 (Respiratory Discomfort)

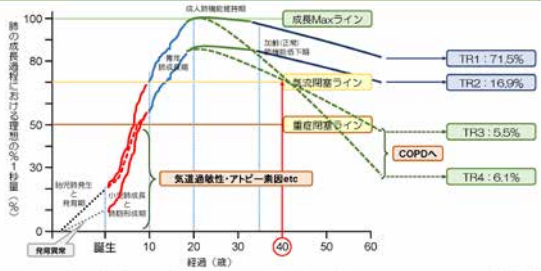
- a) Air Hunger (空気飢餓感)
 - 空気が足りない
 - 息苦しい
 - 吸わないとられない
- b) Effort Breath (努力感)
 - 努力しないと呼吸ができない
 - 呼吸するのが疲れる
 - 呼吸が大きい
- c) Chest Tightness (圧迫感)
 - 胸が硬い感じで吸うのが大変
 - 胸が重い感じ

Parshall MB, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *AJRCCM* 2012; 185(4): 435-52.





発育過程でCOPDへの進展する群が？



Reynold S and Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet* 2015; 385: 1778-88.
Lange P, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 111-122.

セミナー 3

呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価

(2) - 喘息 -

松本 久子

京都大学大学院 医学研究科呼吸器内科学

喘息は気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患である。変動性をもった気道狭窄は、気道可逆性、気道過敏性の程度で評価される。ここには気道平滑筋の収縮・弛緩に加え、種々の要因が関与する。気道過敏性亢進には、気道上皮障害、副交感神経緊張、気道炎症、気道平滑筋収縮能亢進、粘弾性負荷の減弱、気道壁肥厚、過分泌・浸出物など喘息病態に重要な因子が関わる。なかでも2型/好酸球性気道炎症は気道上皮障害や気道リモデリング、粘液栓形成などを介して気道過敏性を亢進させ、臨床的には頻回の増悪に反映される。喘息治療の標的である2型/好酸球性気道炎症は、軽症から中等症の喘息例では吸入ステロイド薬を中心とした治療により制御されやすいが、5-10%を占める重症喘息の過半数では炎症が遷延し、抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-5受容体 α 抗体など生物製剤の導入が必要となる。

気道リモデリングは、炎症と修復の結果、気道組織が正常に復さず、コラーゲン、ファイブロネクチン、テネイシンなどの細胞外基質蛋白質の沈着による気道基底膜（網状層）肥厚や線維化、気道平滑筋細胞の肥大・増生、分泌構造の増加、血管新生などが生じる現象をさす。中枢から末梢気道において形成され、可逆性の乏しい気道狭窄や不均等換気につながるため、リモデリング抑制も喘息管理目標の一つである。前述した2型/好酸球性気道炎症の他、好中球性炎症、機械的刺激もリモデリング形成に寄与するとされる。炎症を伴わない例も一部に存在し、気管支熱形成術（サーモプラスティ）の適応となる。

喘息における呼吸機能イメージングの最大の強みは、変動性のある気道狭窄・リモデリングや、換気欠損部位が可視化できる点である。呼吸機能の情報に加えて、狭窄部位が可視化され、背景の分子・細胞との関連情報が得られる呼吸機能イメージング研究の意義は大きい。また呼吸機能イメージング研究により、未知の機能変化・構造変化が見出される可能性もある。本セミナーでは呼吸機能イメージング研究を深めるべく、喘息の病態生理について気道過敏性亢進、2型/好酸球性気道炎症、末梢気道病変、重症度指標を中心に概説し、関連解析に役立てていただくことを目指す。

呼吸機能イメージング研究で 知っておいてほしい 病態生理と重症度評価 —喘息—

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学
松本久子



2018.9.29 神戸

喘息の定義と診断の目安

定義: 気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患である

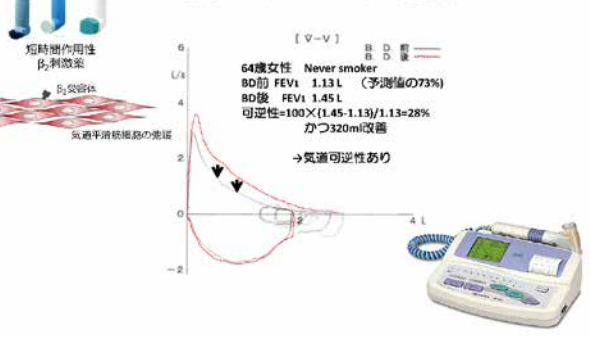
1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復
 2. 可逆性の気流制限
 3. 気道過敏性の亢進
 4. 気道炎症の存在
 5. アトピー素因
 6. 他疾患の除外
- 1,2,3,6が診断に重要である
4が好酸球性の場合は診断的価値が高い
5は喘息の診断を支持する

- 上気道疾患：喉頭炎、喉頭蓋炎、vocal cord dysfunction(VCD)
- 中気道疾患：気管炎、気管支炎、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス、再発性多発動脈炎
- 気管支〜肺野領域の疾患：COPD、びまん性汎肺気管炎、肺線維症、過敏性肺炎
- 循環器疾患：うっ血性心不全、肺血栓塞栓症
- 薬物：アンジオテンシン変換酵素阻害薬などによる咳
- その他：自然気胸、迷走神経刺激症、過敏気管炎様候、心因性咳嗽

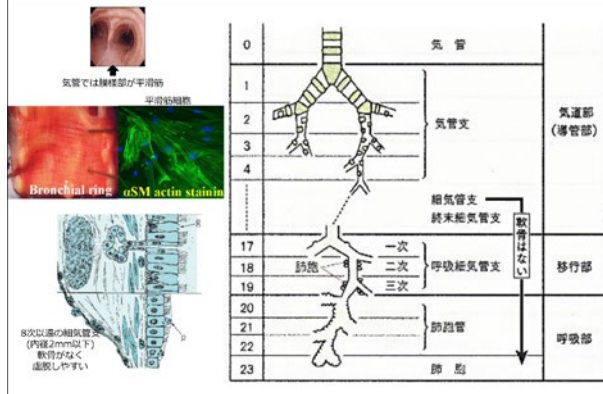
喘息予防・管理ガイドライン 2018

気道可逆性: 拡張薬への反応性

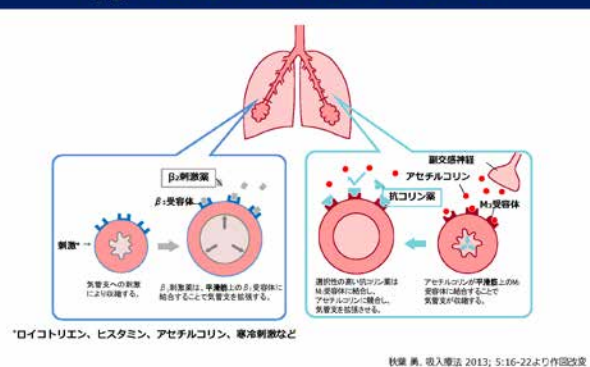
短時間作用性気管支拡張薬吸入前・15-20分後のスパイロで評価
FEV₁が前値の12%以上かつ200ml以上改善すること



気管・気管支の分岐と構造

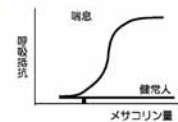


気道平滑筋細胞における β₂受容体とアセチルコリンの働き



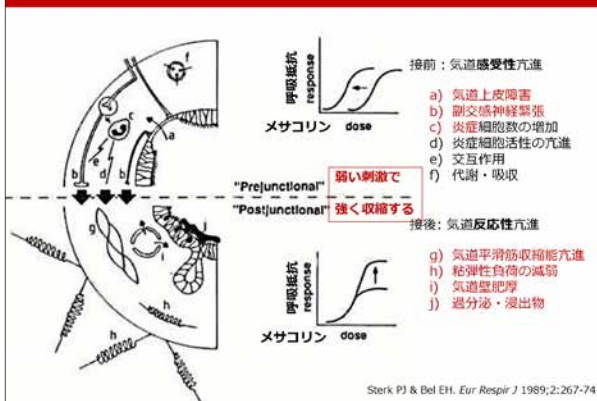
気道過敏性検査: 負荷試験

- 標準法: メサコリンを2分間吸入し、FEV₁を20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀または累積濃度PD₂₀で評価する
- アストグラフ法: メサコリンを低濃度から連続吸入できる機器により、安静換気時の呼吸抵抗を測定する。呼吸抵抗が上昇し始めるときのメサコリンの累積投与量 D_{min}、または曲線の傾きSGrsで評価する

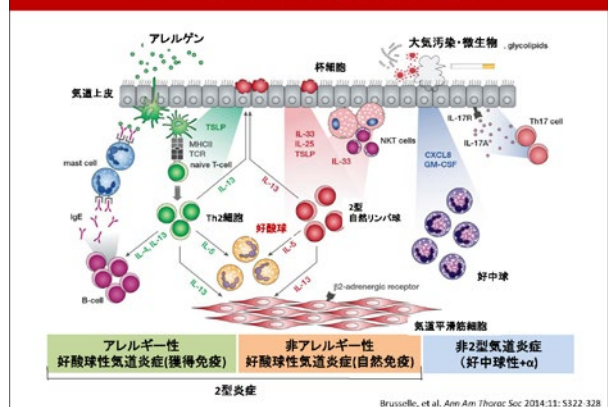


気道抵抗は気道径の4乗に反比例する

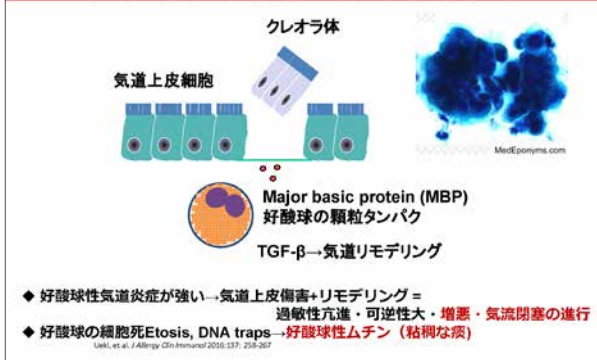
気道過敏性亢進の背景には炎症・上皮障害がある



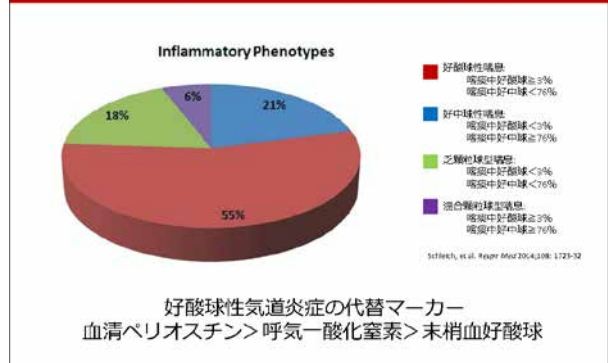
気道炎症：2型/好酸球性炎症



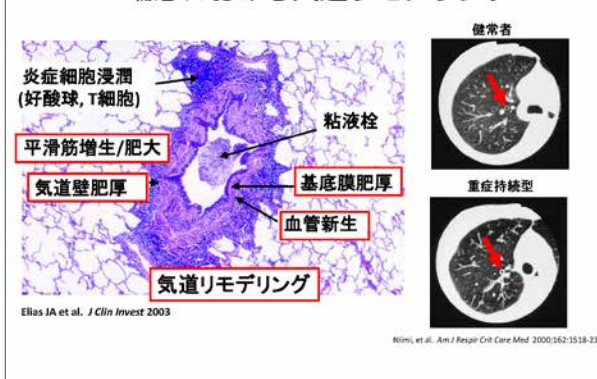
喘息の旧称 -慢性剥離性好酸球性気管支炎-



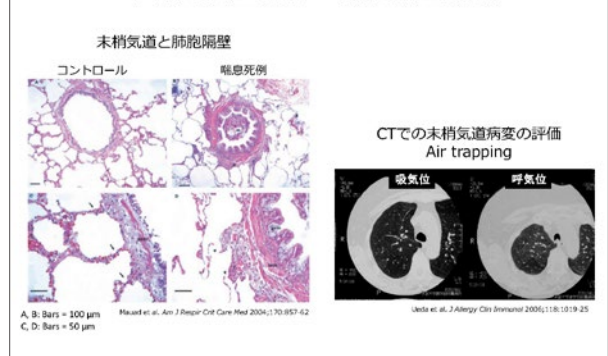
重症喘息における喀痰中好酸球フェノタイプの分布 Belgian severe asthma registry



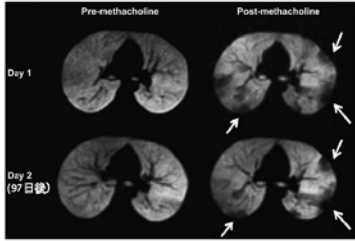
喘息における気道リモデリング



末梢気道病変 末梢気道壁肥厚・肺胞隔壁破断



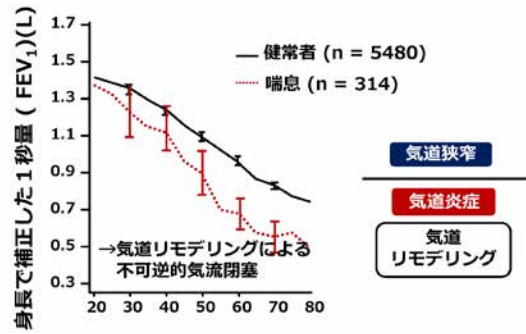
メサコリン負荷後の換気欠損部は 可逆的であるが、3ヶ月後でも再現される



可逆性・再現性のある
斑状換気欠損

de Lange et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:1072-8

非喫煙男性の呼吸機能の長期経過 Copenhagen City Heart Study 1976~1994



Lange P et al. N Engl J Med 1998; 339:1194-2000

喘息における呼吸機能イメージング研究

横断研究 NOT ALL!

- 気道構造の変化：気道壁肥厚・気管支拡張 vs 重症度・気流閉塞・過敏性ととの関係
Nishi A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1319-23; Takemura H, et al. Chest 2004;125:1352-6; Nishi A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:963-9
- Air trappingの存在 vs 重症度・気道過敏性ととの関係
Ueda T, et al. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1039-25
- 気道壁肥厚・air trapping：高齢者喘息でより強い
Inoue H, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:527-33
- 気道内腔：COPDに比し狭い
Shimizu K, et al. Respir Med 2011;105:1279-83
- 気道内腔の不整：COPDに比し軽度
Oguma T, et al. Thorax 2015;70:719-24
- モザイクパターンは呼吸機能と相関しない
Oguma T, et al. Respiration 2015;89:539-49
- 気道壁肥厚に寄与する分子：TIMP-1の相対的増加・好酸球性喘息例で嗜好酸球と相関
Watanabe S, et al. PLoS One 2015;10:e0127743; Inoue H, et al. J Allergy Clin Immunol 2017;140:690-700
- 気道壁肥厚・air trappingなどを指標としたクラスター解析
Castaño S, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;133:729-38; Choi S, et al. J Allergy Clin Immunol 2017;140:690-700
- 非換気領域の存在 vs 重症度との関係
Lange P, et al. Chest 2006;130:1055-62; Choi Y, et al. Eur J Radiol 2011;77:65-91

治療介入

- 12週間の吸入ステロイド薬 (ICS)治療により、気道壁厚は改善するが、平均4年間のICS治療への反応は一定ではない
Nishi A, et al. Am J Med 2004;116:725-31; Matsumoto H, et al. J Intensive Care Med 2011;26:113-9
- 抗IgE抗体治療により気道壁厚は改善
Hoshino M, et al. Respiration 2012;83:503-8; Tago T, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:475-8
- 抗IL-5抗体治療により気道壁厚は改善
Nishi A, et al. N Engl J Med 2009;360:973-84
- 気管支温熱療法 (Bronchial Thermoplasty)により気道壁厚は改善する (1年)しない(5年)
Chen H, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:1319-23; Nishi A, et al. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1020-6

全気道 中枢気道 末梢気道・不均等換気の評価法

侵襲的方法	切除肺	気道粘膜生検	経気管支肺生検
気管支肺胞洗浄			
非侵襲的方法			
スパイロメトリー	FEV ₁	Peak flow	V ₂₅
Impulse Oscillometry	R ₅	R ₂₀	R ₅₋₂₀ , AX ¹⁾ , X ₅
単一-N ₂ 洗い出し曲線 ²⁾	Closing volume (CV), ΔN		
HRCT	気道壁厚		Air trapping
³ He-MRI・O ₂ enhanced-MRI・Xenon CT	換気障害		

1) AX: 低周波数領域リアクタンスの積分値

2) 単一-N₂洗い出し曲線

末梢気道閉塞などで下部呼吸器に存在する場合は各肺野での100%吸入-N₂呼出速度に差がでるため、呼出N₂濃度傾斜の緩急が大きくなる

喘息治療ステップ = 重症度

	症状が月1回以上	週1回以上	毎日/夜間週1以上	毎日+頻回夜間症状
	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低~中用量)	吸入ステロイド薬 (中~高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
基本治療	上記で使用できない場合は以下のいずれかを用いる ●LTRA ●テオフィリン徐放製剤 ※症状が軽なら必要なし	上記で不十分の場合に以下のいずれか1剤を併用 ●LABA (配合剤使用可 ^{*)} ●LAMA ●LTRA ●テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を使用 ●LABA (配合剤使用可 ^{*)} ●LAMA ●LTRA ●テオフィリン徐放製剤 ●LAMA ^{†)}	上記に下記の複数を使用 ●LABA (配合剤使用可) ●LAMA ●LTRA ●テオフィリン徐放製剤 ●LAMA ^{†)} ●IgE抗体 ^{‡)} ●抗IL-5抗体 ●抗IL-5受容体抗体 ●吸入ステロイド薬 ^{†)} ●高容量吸入ステロイド薬
	追加治療 LTRA以外の吸入レギナー ^{†)}	LTRA以外の吸入レギナー ^{†)}	LTRA以外の吸入レギナー ^{†)}	LTRA以外の吸入レギナー ^{†)}
換気障害 ^{†)}	吸入SABA	吸入SABA ^{†)}	吸入SABA ^{†)}	吸入SABA

LABA: ロイコトリエン受容体拮抗薬
LABA: 長時間作用性β2刺激薬
LABA: 長時間作用性β2刺激薬
SABA: 短時間作用性β2刺激薬

喘息予防・管理ガイドライン2018 一般版

難治性喘息/重症喘息の定義

- 喘息予防・管理ガイドライン2018 (成人)

難治性喘息とは、「コントロールに高用量吸入ステロイド薬および長時間作用性β₂刺激薬、加えてロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬、経口ステロイド薬、IgEやIL-5を標的とした生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息」を指す。なお、難治性喘息は一般的に重症喘息とも呼ばれる。

- ERS/ATSガイドライン (6歳以上)

「コントロール不良」となるのを予防するため、GINAにおいてステップ4~5の喘息に対して提案されている治療 (高用量吸入ステロイド薬、および長時間作用性β₂刺激薬またはロイコトリエン受容体拮抗薬/テオフィリン薬) を前年に要した喘息、または全身性ステロイド薬を要した日数が前年の50%以上に達した喘息、あるいはこうした治療にもかかわらず「コントロール不良」である喘息。また、高用量の吸入ステロイド薬または全身性ステロイド薬 (または生物学的製剤の追加) でコントロールされているが、漸減に伴い悪化する喘息 (も重症喘息として定義する)。

一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会監修、喘息予防・管理ガイドライン2018
一ノ瀬正和監修、監修・定義、解説、治療に関するERS/ATSガイドライン日本語版 2014

喘息臨床研究における主なアウトカム 症状コントロール (QOL)・FEV₁・増悪

喘息のコントロール状況

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分の項目が3つ以上当てはまる
発作治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 (FEV ₁ およびPEF)	予測値あるいは自己最高値の80%以上	予測値あるいは自己最高値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満	20%以上	
増悪 (予定外受診、救急受診、入院)	なし	年に1回以上	

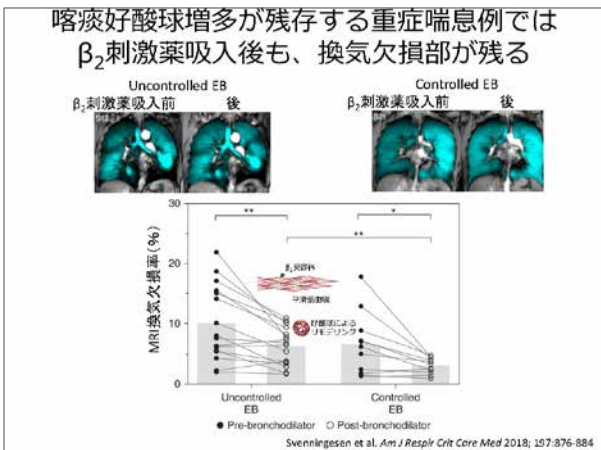
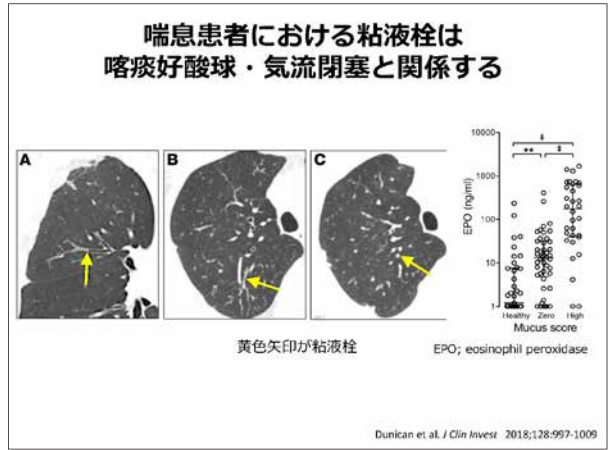
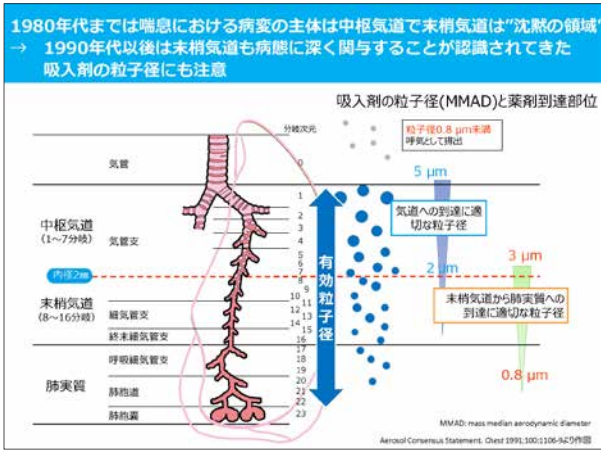
*増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する。

喘息治療ガイドライン2018

喘息臨床研究におけるその他のアウトカム

前向き臨床試験 患者背景因子	前向き臨床試験 効果判定	観察研究
コア指標 マルチアレルゲンスクリーン (アトピー素因)	なし	なし
補助指標 1. 呼気一酸化窒素(FeNO)濃度 2. 喀痰中好酸球(比率) 3. 末梢血好酸球数 4. 総IgE 5. 抗原特異的IgE 6. 尿中ロイコトリエンE4	同左	同左
指標候補 1. ブリックテスト 2. 喀痰中好中球と上清 3. 気道の画像評価 4. 呼気凝集液 5. 遺伝子とゲノム研究由来指標	1. ブリックテスト 2. 喀痰中好中球と上清 3. 気道の画像評価 4. コルチゾール測定 5. 呼気凝集液 6. 遺伝子とゲノム研究由来指標	同左

Szefer, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129:59-23



喘息の病態生理と重症度評価のKey word

- 気道平滑筋：易収縮性
- 2型/好酸球性気道炎症
- 気道上皮：バリア機能の破綻
- 過分泌・粘液栓
- 気道リモデリング
- 末梢気道病変・不均等換気 etc
- 重症度評価：治療濃度・症状・呼吸機能・増悪

呼吸機能イメージング研究で知っておいてほしい病態生理と重症度評価

(3) Pulmonary Hypertension ～肺高血圧症～

杉浦 寿彦

千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科

肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension) は右心カテーテルによる安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg以上の病態をいう。肺高血圧症を引き起こす疾患は多岐にわたり、肺高血圧症をみた場合、その原因疾患を鑑別していき、その原因疾患が治療できるのであればその治療をしていくというのが基本的な治療戦略になっている。

近年肺高血圧症に対する薬物療法や肺動脈バルーン形成術に代表されるIVR (画像下治療)、外科的治療法 (肺移植もふくむ) にかかなりの進歩がみられていて、以前のような予後不良の疾患とは言えなくなってきた。そのために肺高血圧症をみた場合には診断や病勢評価が従来以上に重要になってきている。

肺高血圧症の診断や病勢評価のgold standardは侵襲的な検査である右心カテーテルであるが、臨床家の立場からいえばこれに代わる非侵襲的なそして信頼できる画像診断のモダリティーが従来より渴望されている。心エコーや心臓MRI等が実臨床では使用されているが未だに不十分であり、右心カテーテル検査に取って代わる存在にはまだなり得ていないのが現状であり、この領域のさらなる発展が望まれる。

以上を踏まえこの講義では、まず肺高血圧症についての概説を診断過程を中心に行う。そして肺高血圧症診断の主役とも言える右心カテーテル検査について検査法や解釈、具体的にはどの検査値をどのように測定しているか、そしてそこから何を計算してそこから導き出された数値を解釈しているか、について述べることによって、肺循環生理や肺高血圧症の病態生理についての理解を深めていただければと考えている。

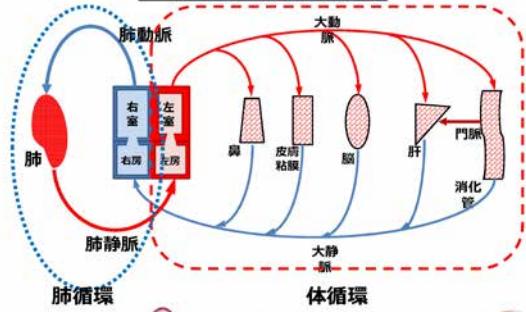
Pulmonary Hypertension ~肺高血圧症~



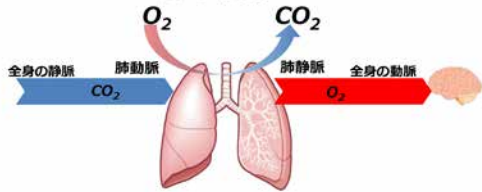
千葉大学医学研究院 呼吸器内科学
 千葉大学医学部附属病院 肺高血圧症センター
 オスラー病・肺動静脈瘻・喀血専門外来

杉浦 寿彦

正常な血液の流れ

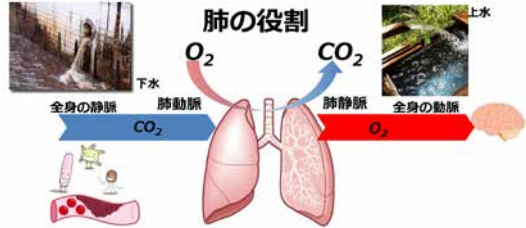


肺の役割



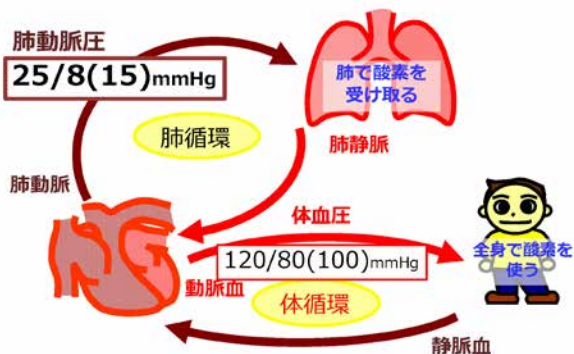
酸素・二酸化炭素の交換

肺の役割

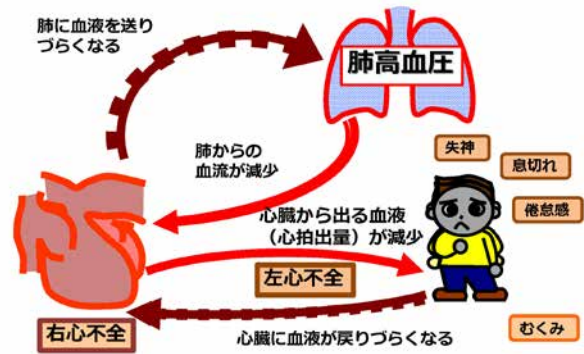


もし血液内に血栓塞栓子や細菌があっても肺の毛細血管がフィルターの役割を果たし、ここで濾過され、線溶系やマクロファージなどで処理されるので、これらが体循環に移行することはない。

正常な血液の流れ



肺の血圧が高いとどうなるか



肺高血圧症の定義

今のところ・・・

右心カテーテル検査にて
安静時の**平均肺動脈圧**が

25mmHg

以上であること

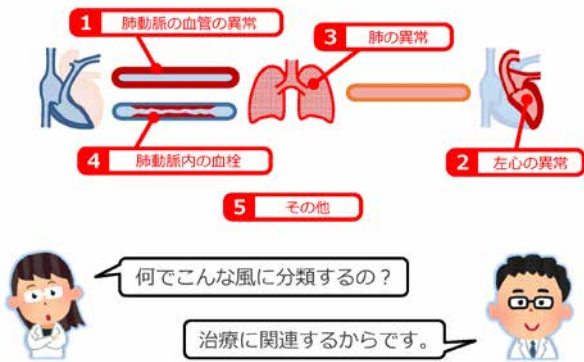


肺高血圧症の修正臨床分類 (Nice 2018)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH)
 - 1.1. 特発性 (Idiopathic PAH : IPAH)
 - 1.2. Ca blocker長期反応性
 - 1.3. 遺伝性 (Heritable PAH)
 - 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. 未知の遺伝子異常
 - 1.4. 薬剤/毒物
 - 1.5. 各種疾患に伴う肺高血圧症 (Associated with PAH : APAH)
 - 1.5.1. 膠原病 1.5.2. HIV感染 1.5.3. 門脈圧亢進症 1.5.4. 先天性シャント性心疾患 1.6.5. 住血吸虫
- 1.6. 肺静脈閉塞性疾患 (Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) および/
または肺毛細血管腫症 (Pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH)
- 1.7. 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
2. 左心疾患にともなう肺高血圧症 (Pulmonary venous hypertension)
 - 2.1. 収縮不全 2.2. 拡張不全 2.3. 弁膜症 2.4. 先天性後毛細血管性閉塞
3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
 - 3.1. 慢性閉塞性肺疾患
 - 3.2. 間質性肺疾患
 - 3.3. 拘束性および珪酸性換気障害を伴う他の肺疾患
 - 3.4. 肺疾患に由来しない低酸素血症
 - 3.5. 発育障害による肺疾患
4. 肺動脈閉塞に伴う肺高血圧症
 - 4.1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症
 - 4.2. その他の肺動脈閉塞
 - 4.2.1. (血管)肉腫 4.2.2. その他の悪性腫瘍 4.2.3. 非悪性腫瘍 4.2.4. 膠原病以外の血管炎
 - 4.2.5. 先天性肺動脈狭窄症 4.2.6. 寄生虫
5. 詳細不明な多因子のメカニズム要因に伴う肺高血圧症
 - 5.1. 血液疾患 5.2. 全身性疾患 5.3. その他 5.4. Complex CHD



肺高血圧症の原因



右心カテーテル



肺高血圧症の定義

今のところ・・・

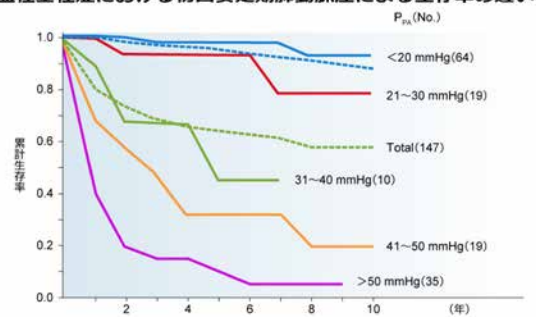
右心カテーテル検査にて
安静時の**平均肺動脈圧**が

25mmHg

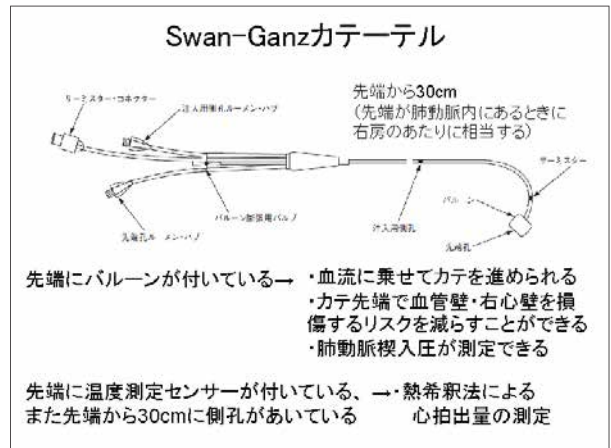
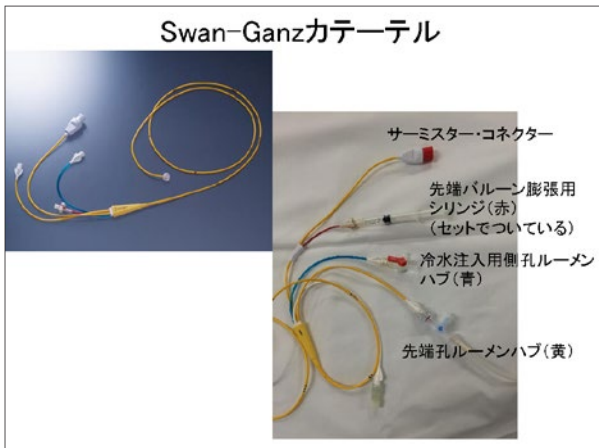
以上であること



肺血栓塞栓症における初回安定期肺動脈圧による生存率の違い



Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University



圧測定

肺動脈楔入圧 (PAWP)(5-12mmHg)

左房圧を反映=左室拡張末期圧 (LVEDP)に等しい
 PAWP>15mmHg→後毛細血管性肺高血圧症(左心疾患あり)

基本的には肺動脈本幹でバルーンを膨らませて、カテを肺動脈末梢に送り込んで、バルーンを血管にはめる。
 測定後は速やかにバルーンをdeflateする。理想は20秒以内で。

- ・バルーンを小さめに膨らませてやるとうまくいくことあり
- ・それでもだめなら枝を変えて測定してみる
- ・それでもだめなら、肺動脈末梢でバルーンをそっと膨らませて、PAWP波形になったところで注入を止めて測定する。

圧測定

肺動脈楔入圧 (PAWP)(5-12mmHg)

左房圧を反映=左室拡張末期圧 (LVEDP)に等しい
 PAWP>15mmHg→後毛細血管性肺高血圧症(左心疾患あり)

終末呼吸の3拍分(=山が盛り上がっているところ)の平均を採用する。

圧測定

肺動脈圧 (PAP)

収縮期(sPAP) : 15-25mmHg 拡張期 (dPAP) : 4-12mmHg
 平均(mPAP) ≤20mmHg
 mPAPは波形を積分して平均を算出
 (mPAP = dPAP + (sPAP - dPAP) ÷ 3 で代用は可能)
 mPAP ≥25mmHg → 肺高血圧症

弛緩期の緩慢な下降
 駆出期の急峻な上昇
 肺動脈閉鎖によるノッチ

心拍出量の測定

熱希釈法 (Thermodilution method)

比重(5%ブドウ糖:1.08)と量(10cc)と温度(0℃)が分かっている液体を、側孔から速早く注入する。これが周囲の血液と混合して血液の温度を変化させる。この温度変化を十分混合された肺動脈に置かれたサーミスターで測定する。

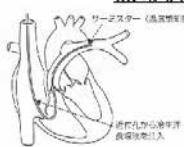
$$CO_{2D} = \frac{V_1(TB - TI)(SI \cdot C_1/SB \cdot CB)60(\text{sec}/\text{min})}{\int_0^{\infty} \Delta TB(t) dt (\text{温度変化曲線下面積})}$$

心拍出量: 高、低

心拍出量が少なければ、温度のピークは低くなり、ベースライン(体温)に戻る時間が長くなる→温度変化曲線下面積が広くなる

心拍出量の測定

熱希釈法 (Thermodilution method)



比重(5%ブドウ糖:1.08)と量(10cc)と温度(0°C)が分かっている液体を、側孔から素早く注入する。これが周囲の血液と混合して血液の温度を変化させる。この温度変化を十分混合された肺動脈に置かれたサーミスターで測定する。

$$CO_{TPI} = \frac{V_1(TB - TI)(SI \cdot CI / SB \cdot CB)60(\text{sec}/\text{min})}{\int_0^{60} \Delta TB(t) dt (\text{温度変化曲線下面積})}$$

(肺動脈温度) 0°C

Gold standardとされているが、先天性疾患の場合には使用できず、強い三尖弁逆流のある場合は測定が不正確もしくは困難


37°C

(時間)

心拍出量が少なければ、温度のピークは低くなり、ベースライン(体温)に戻る時間が長くなる→温度変化曲線下面積が広くなる

心拍出量の測定

Fick法



直接測定が望ましい。

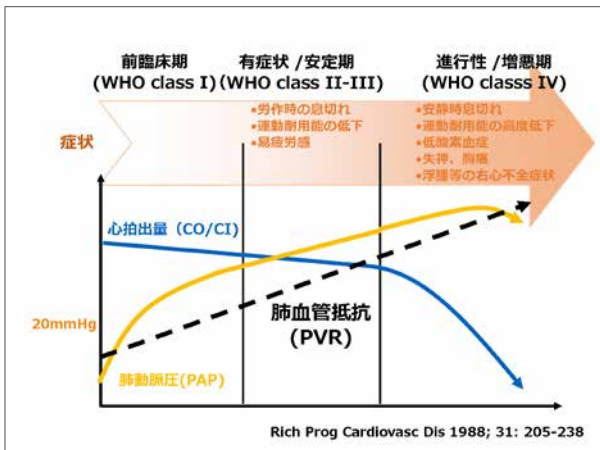
酸素消費量(VO_2) ← 身長・体重・年齢・性別から推定することが可能

混合静脈血酸素含量(SvO_2) ⑧R or L PA(室内気条件の採血)

動脈血酸素含量(SaO_2) ⑦動脈血ガス(室内気下条件)

$$CO = \frac{VO_2}{1.36 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)}$$

理論的にはこれが一番正確に測定できるはずだが、患者さんの呼吸循環状態が安定していることが前提になっているので、現実的でない



レポート

カテで得られたデータ + 身長・体重・年齢・性別・Hb

↓

計算で導き出すデータ

CI(心係数) = CO(心拍出量) / BSA(体表面積)

PVR(肺血管抵抗) (≤3 Wood Unit)

$$PVR = (mPAP - PAWP) / CO$$

$$PAR(肺動脈抵抗) = (mPAP - LVEDP) / CO$$

どのデータが計算して出すもので、それにどのデータが必要なのかはよく理解しておくこと

肺高血圧症の診断及び病勢評価のGold Standard

↓

右心カテーテルによる血行動態の評価
(Hooper MM et al. JACC 2013;62:D42-50)

「侵襲が大きい」 「頻繁にできない」 etc.

↓

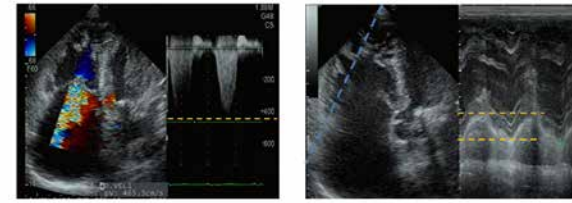
非侵襲的に血行動態を測定する検査法はないか?

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

非侵襲的な血行動態の測定

血流情報から血行動態を推定

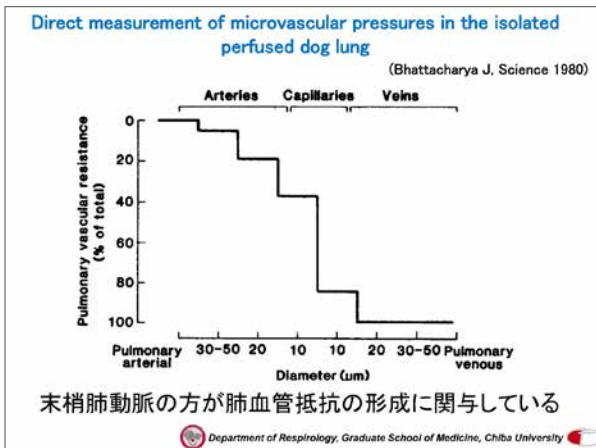
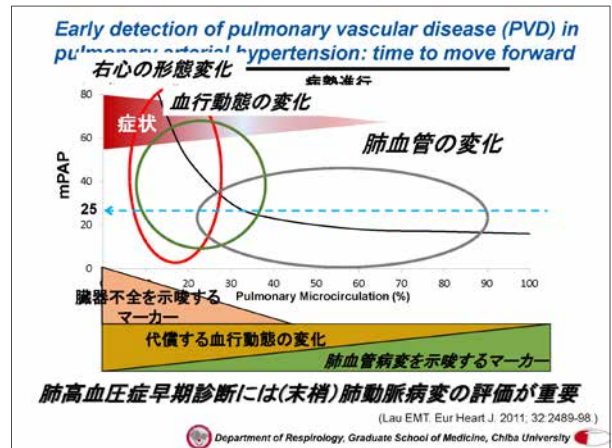
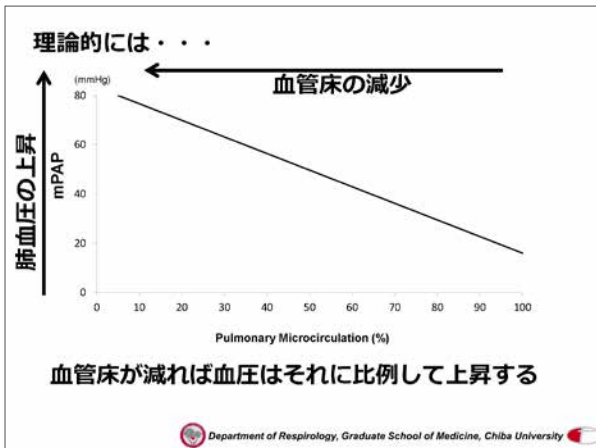
心臓の形態変化から血行動態を推定



心エコー図による三尖弁逆流最大速度 (Brennan JM. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:857-61)

心エコー図による収縮期三尖弁移動距離 (TAPSE) (Forfia PR. AJRCCM 2006;174:1034-41)

Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University



- ### Take home message
- 右心系と肺動脈は直列につながっているため肺動脈による影響を右心系は直接受けてしまう
 - 右心カテーテル検査の実際と臨床でどのような数値をみているかを知ってください
 - 右心カテ以外で血行動態を知る画像診断技術がほしいと臨床家は思っています
- Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

セミナー4

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 2：換気評価

(1) 呼吸器の核医学

小野 修一

弘前大学大学院 医学研究科 放射線診断学講座

核医学検査は、空間分解能が悪く、ものの形を見るのは苦手であるが、CTなどの形態画像診断では得ることが難しい臓器や組織の持つ機能、動態、代謝などを見ることの出来る重要な診断法である。

呼吸器の診断に用いられる核医学には、主に肺血流、肺換気、吸入などの検査がある。

肺血流シンチグラフィは、 ^{99m}Tc -MAA（大凝集アルブミン）を使用する。静注された ^{99m}Tc -MAAが右心系から肺動脈を経て、細動脈から毛細血管で可逆性の微小・微少な塞栓を形成し、そのRIからの γ 線を体外計測する。肺塞栓症や肺門部肺癌、高安動脈炎などの肺動脈血流検討に使用されている。ことに、CTEPH（慢性肺血栓塞栓性肺高血圧症）では、日医放のガイドラインでもグレードAで推奨されている。

肺換気シンチグラフィは、現在、 ^{81m}Kr ガス、 ^{99m}Tc -テクネガスが使用されている。 ^{81m}Kr ガスは、 ^{81}Rb （半減期4.6h）- ^{81m}Kr ジェネレータで抽出された気体を使用する。特徴は、13秒と超短半減期であるので、平衡時肺内分布は換気分布を表現し、半減期が短いため肺容積分布を得ることはできない。従来の ^{133}Xe ガスと異なり、閉鎖回路は不要であり、繰り返し検査、多方向からのイメージ、SPECT 検査が可能である。 ^{99m}Tc -テクネガスは、発生装置を用いて生成された ^{99m}Tc 標識炭素の超微粒子（粒子径50～150 nm）を用いる。本当の気体では無く、超微粒子なので、換気シンチグラフィだけでは無く、吸入シンチグラフィの性格も併せ持つ。他の不活性放射性ガスと比較して画像が鮮明で、その肺内分布は同等とされている。

肺吸入シンチグラフィは、放射性エアロソールをネブライザーで粒子化して吸入する。粒子径は約 $2\mu\text{m}$ である。 ^{99m}Tc -HSA エロソールシンチグラフィは、粒子径が大きいため、気道からのクリアランスのみが抽出されるので、気道線毛運動の評価法として使用され、気道線毛運動の障害されるCOPD、DPB、cystic fibrosis、気管支拡張症、気管・気管支再建術後評価等に応用されている。 ^{99m}Tc -DTPA エロソールシンチグラフィでは、クリアランスが肺上皮透過性の評価法として使用され、様々な間質性肺炎・肺線維症、ARDSなどで応用されている。

当日は、症例を提示しながら、これら、呼吸器核医学の臨床的な特徴、重要性を概説する。

セミナー4 (放射線医学)
すぐに使える(?)呼吸機能イメージング
Part 2: 換気評価

呼吸器の核医学

弘前大学 大学院 医学研究科 放射線診断学講座

小野修一

第4回呼吸機能イメージング研究会サマーセミナー
@神戸Hフルーツフラワー 2018.09.29

本日の内容

- 核医学検査
- 呼吸器の診断に用いられる核医学
 - 肺血流シンチグラフィ
 - 肺換気シンチグラフィ
 - 肺吸入シンチグラフィ

核医学検査

- トレーサー (放射性薬剤) を人体に投与
- 体外に放出される放射線を検出
→ データ化、画像化
 - 装置
 - 一般核医学 (単光子)
 - ガンマカメラ/シンチカメラ
 - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
 - 陽電子 Positron
 - PET (Positron Emission Tomography) 装置
 - 原理
 - 放射線による蛍光作用 (発光現象)

核医学の特性

- 空間分解能は低い。
 - ものの形、形態を見るのは苦手
- 時間分解能も高くない。
 - リアルタイムには見られない。
- 一方、濃度分解能は高い。
- 核医学診断の主眼
 - 機能
 - 動態
 - 代謝 の診断

呼吸器の核医学検査

- 呼吸器の診断に用いられる核医学検査
 - 肺血流シンチグラフィ
 - ^{99m}Tc -MAA (Macro Aggregated Albumin: 大凝集アルブミン)
 - 肺換気シンチグラフィ
 - ^{99m}Tc -テクネガス
 - ^{81m}Kr ガス
 - (^{133}Xe ガス)
 - 肺吸入シンチグラフィ
 - 肺胞上皮透過性 ^{99m}Tc -DTPA
 - 気道線毛上皮運動 ^{99m}Tc -HSA (ヒト血清アルブミン)
 - その他
 - 交感神経機能 ^{123}I -MIBG
 - 血管内皮細胞アミンレセプター ^{123}I -IMP etc. etc.

肺血流シンチグラフィの原理

- ^{99m}Tc -MAA
 - ^{99m}Tc 標識大凝集ヒト血清アルブミン (MacroAggregated human serum Albumin)
- 静注された ^{99m}Tc -MAAが右心系から肺動脈を通り、肺毛細血管前床で人工的塞栓を形成
 - 肺毛細血管の直径は7 μm
 - MAA 粒子の大きさは直径10 ~ 90 μm
 - そのRIからの γ 線を体外計測
- MAA 1キット2 mLの粒子数は、60万 ~ 120万個
 - 全量静注で正常肺毛細血管床の1/150 ~ 1/600 (0.67% ~ 0.17%) を塞栓
 - 通常投与量の125倍を投与しても肺動脈圧は10 ~ 20% 上昇するだけ
 - 可逆的

肺血流シンチグラフィ

- ミルキング
 - $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータから $^{99\text{m}}\text{Tc}$ パーテクネート (過テクネシウム酸) : $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を溶出
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAAキットで標識、静注
- 標識済みのシリンジ製剤も販売
- 肺血流シンチグラフィは前処置不要で緊急検査の対応が可能

肺血流シンチグラフィ

- 造影剤副作用歴のある患者でも安全
- 投与量は成人で 100 ~ 185 MBq (約 3 ~ 5 mCi) 程度
- 被ばく線量は肺が最大で 2.48 mGy/37 MBq
 - 小児でも安全
- 副作用は 10 万件あたり 2 件以下 (日本アイソトープ協会の放射性医薬品副作用事例調査報告)
 - 重篤な副作用の報告はなし
- 肺血流シンチグラフィは SPECT 像を撮影することにより局所の肺血流を評価できる利点

症例提示

肺換気シンチグラフィ

- 放射性不活性ガス
 - $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ガス
 - (^{133}Xe ガス)
- 放射性超微粒子
 - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -テクネガス

(^{133}Xe ガス)

- 肺局所の半減時間、換気率の定量が可能な唯一の検査法
- ^{133}Xe ガスがガラスチューブやバッグに封入された形で供給
- 検査：閉鎖回路内で反復呼吸、平衡に達した後、 ^{133}Xe トラップ内へ洗い出す。
 - 半減期が 5.3 日と長いので被曝防護対策のため閉鎖回路が必要
 - 重症の呼吸機能障害の症例には不可

(^{133}Xe ガス)

- 吸入相、平衡相、洗い出し相の 3 相
 - 吸入相のうち 1 回目の吸入分布が換気分布
 - 平行相での分布が肺容積分布
 - 洗い出し相：
 - air trapping の程度
 - 換気率を評価
- 2016年8月で販売中止
 - 原料供給元の稼働停止

81mKrガス

- ⁸¹Rb (半減期4.6h) –⁸¹mKrジェネレータで抽出
- 13秒と超短半減期
 - 平衡時肺内分布は換気分布を表現
 - 半減期が短いため肺容積分布を得ることは不可
- 閉鎖回路は不要
 - 繰り返し検査
 - 多方向からのイメージ
 - SPECT検査が可能

99mTc-テクネガス

- 「テクネガス発生装置」で生成
 - ^{99m}TcO₄⁻: 259~370MBq/0.1mLを注入
 - ^{99m}Tcで標識された炭素の超微粒子を発生
- 本当の気体ではなく、超微粒子
 - 換気シンチグラフィだけでは無く、吸入シンチグラフィの性格も併せ持つ。
- その粒子径は50~150nm
 - 超音波ネブライザなどにより発生させたエアソールと比較して遥かに小さく、肺胞到達率はきわめて高い。

99mTc-テクネガス

- ¹³³Xe や ⁸¹mKr などの不活性放射性ガスと比較して画像が鮮明で、分布は同等
 - そのため慢性閉塞性肺疾患のみならず換気障害を有する肺疾患に応用
- 高度の閉塞性疾患では、粒子としての性格のため中枢側に hot spot を形成
- ^{99m}Tc-テクネガスは肺泡沈着後の移動がないので、多方向からの撮影やSPECT検査にも好適
- 放射性ガスを使用する換気シンチグラフィより煩雑さが少なく、被験者の負担も軽減
 - 呼吸困難を訴える患者や乳幼児にも可能

99mTc-テクネガス

- ⁹⁹Mo-^{99m}Tc ジェネレータを使用するため常時検査が可能
 - 急性肺血栓塞栓症のような急性呼吸器疾患に対しても緊急検査が対応可能
- ^{99m}Tc-テクネガス吸入シンチグラフィ検査終了後、直ちに ^{99m}Tc-MAA による肺血流シンチグラフィを施行することにより、換気と血流を同時に検討することも可能
- SPECT を併用することにより急性・慢性肺血栓塞栓症の診断能が向上
- 被曝線量 (実効当量) は 4mGy/37 MBq 程度
- 難点は ^{99m}Tc-テクネガス発生装置が必要なこと

換気血流ミスマッチ

- V/Q mismatch
- 肺血栓塞栓症の塞栓域では、区域性/亜区域性の高換気血流ミスマッチ
 - 換気・血流シンチグラフィを同時に行うことにより、他肺疾患との鑑別がほぼ可能
- 他のV/Qミスマッチの原因
 - 高安動脈炎、肺門部肺癌、縦隔リンパ節腫大、肺動静脈瘻、放射線性肺炎、血管炎、心不全、リウマチ肺・CVD-IPなど
- 逆 (リバース) V/Q ミスマッチ
 - 発作期の喘息、気道内異物、COPDなど

PIOPED IIIによる超低確率診断基準

Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis

- 非区域性の血流異常
その他に血流欠損がなく、かつ、心拡大、肺門腫大、横隔膜挙上、線状無気肺、胸水貯留 (CP angle 鈍化)のうちのいずれかの存在
 - 胸部X線写真上の病巣部の大きさよりも小さい血流欠損
 - 胸部X線写真正常で、2つ以上の血流欠損と換気欠損 (matched V/Q defects) かつ、他の肺野は正常血流分布
 - 区域領域の25%以下の1~3つの血流欠損
 - 1区域に限局した上または中肺野における孤立性の三重マッチ欠損 (異常陰影、血流欠損、換気欠損が1病巣に存在)
 - stripe sign: 血流欠損部と近接する胸膜表面との間に血流を有する肺組織の存在 (接線方向からの撮影が最適)
 - 胸腔に1/3以上の胸水貯留があり、それによる欠損像以外に血流欠損なし。
- 上記7項目のうち、1項目でも認められると acute PTE である確率は非常に低い。

V/P SPECT での急性肺血栓塞栓症の診断基準・ 否定診断基準

- V/P SPECT での急性肺血栓塞栓症の診断基準
 - 肺血管解剖に一致した、少なくとも1区域もしくは2亜区域のV/Q mismatch
- V/P SPECT での急性肺血栓塞栓症否定の診断基準
 - 正常血流分布
 - 一致した、あるいは逆ミスマッチ欠損(matched or reversed mismatch V/Q defects)
 - 肺葉、区域、亜区域に一致しないミスマッチ

CTEPH 慢性血栓塞栓性肺高血圧症

- CTEPH と他の肺高血圧症との鑑別に、肺換気血流シンチグラフィが有用
 - 侵襲性が少なく、繰り返し検査が可能で、慢性肺疾患などの換気障害に伴う血流減少を鑑別する意味でも診断的価値は高い。
- CTEPH
 - 区域住の血流欠損が単発または多発
 - 肺血流シンチ所見が正常であれば、CTEPHは除外
 - CTEPHの肺換気シンチ所見は一般に正常
- PAH
 - 肺換気血流シンチグラフィは正常の場合も多い。
 - 換気-血流ミスマッチを伴う末梢の小さな血流欠損や血流の小斑状不均一分布(mottled pattern)がみられることがある

症例提示

肺吸入シンチグラフィ

- 放射性エアロゾール Radioaerosol をネブライザーで粒子化して吸入
 - Aerosol: エロゾール、エアロゾル、エロゾル etc. etc.
- 粒子径は、約2 μm (\approx PM 2.5)
- エロゾール化されるリガンド、標識する核種、エアロゾールの粒子の大きさなどにより様々な種類の放射性エアロゾールが発生可能
- 我が国で臨床的に使用されるのは (但し、健康保険は未収載)
 - $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ (ヒト血清アルブミン)
 - $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$

肺吸入シンチグラフィ

- 吸入後連続的に撮影
- 早期の吸入分布で気道狭窄の有無、その局在、換気情報
- 気道狭窄、気道分泌物が存在すると乱流となりエアロゾールは慣性衝突により気道に過剰沈着
 - 気道病変をより鋭敏に描出することができ、細気管支炎、閉塞性肺疾患などの診断に有用
- 肺胞に到達したエアロゾールの洗い出し
 - 移行表面積、肺容積、肺胞内圧、肺胞を覆う溶液の組成や量、サーファクタント、血液からの逆拡散などに依存

肺吸入シンチグラフィ

- $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ エロゾールシンチグラフィ
 - 粒子径が大きいため気道からのクリアランスのみを抽出
 - 気道線毛運動の評価法として確立
 - 気道線毛運動の障害が予測されるCOPD、DPB、cystic fibrosis、気管支拡張症、気管・気管支再建術後評価等に応用
 - 線毛運動速度は、正常の主～葉気管支で、6-12 mm/分程度。
- $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ エロゾールシンチグラフィ
 - クリアランスは肺上皮透過性の評価法として確立
 - 洗い出し率は、1%/分位、半減時間は、50-80分程度
 - 喫煙でも変化しうる鋭敏な方法
 - 様々な間質性肺炎・肺線維症、ARDS などで応用
- いずれの方法も in vivo でかつ非侵襲的に測定し得る方法として核医学的手法に替わるものはない。

症例提示

以上です。

御清聴、有り難うございました。

先生方の明日からの診療に

少しでもお役に立てれば

これに勝る喜びはありません。

何か御質問などがありましたら

弘前大学 大学院医学研究科 放射線診断学講座

小野修一

shuichi@hirosaki-u.ac.jp

まで御連絡下さい。

どうも有り難うございました。

26

セミナー4

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 2 : 換気評価 (2) Motion analysis by 4D-CT

山城 恒雄

琉球大学医学部附属病院 放射線科

胸部CTは通常は吸気息止め、また呼気息止めで撮影される「静止画」であるが、320列または256列の超多列CTを用いることで、頭尾方向16cmの範囲内であれば被験者の自由呼吸下にCT透視的に動態での撮影を行うことが可能であり、「呼吸ダイナミックCT (dynamic-ventilation CT)」と呼称される。

吸気息止め・呼気息止めの胸部CTに比して、呼吸ダイナミックCTは肺や気道、胸郭などの呼吸性運動の連続的な観察・解析に適しており、小児の先天性気道狭窄や、成人ではCOPD・気管支軟化症などにおいて、従来のCTではおよそ予想できなかった様々な新しい知見をもたらしてくれている。

本講演では、呼吸ダイナミックCTによる種々の病態生理学的な発見を、動画や連続的な定量解析データとして供覧する。また、呼吸ダイナミックCTが呼吸機能検査に匹敵する「換気評価」として、いかに応用できるのか概説する。その中では、琉球大学を始め国内の複数の大学病院・民間病院が参加して研究を進めている、ACTIve (Area-detector Computed Tomography for the Investigation of Thoracic Diseases) Study Groupで行われている、呼吸ダイナミックCTを上下で合体させ全肺の呼吸運動を観察し、換気量を定量的に推察する試みについても紹介する予定である。

一般的な呼吸機能検査の制約として、患者の協力・努力が不可欠であること、スパイロメトリー・ボディプレチスモグラフィーなど複数種の検査があること、左右肺ごと・肺葉ごとの評価が難しいことなどが挙げられるが、上下合体の呼吸ダイナミックCTを用いた換気解析では、これらの制約を解決できる可能性があるものと考えている。

第4回呼吸機能イメージング研究会
セミナー
神戸 Sep 29, 2018

University of Tokushima

シラバス用
抜粋版

すぐに使える(?) 呼吸機能イメージング Part 2: 換気評価
Motion analysis by 4D-CT

環球大学医学部附属病院 放射線科
講師 山城 恒雄

本日の内容

「胸部4D-CT: 呼吸ダイナミックCTとは?」
 どんなの、「吸気・呼気の胸部CTで十分」なのでは?
 「外科的な」呼吸ダイナミックCTの使い方
 ~胸膜下肺癌の両側浸潤、良性胸膜癒着の診断
 換気評価の前に: 前提条件としての「平均肺野濃度と肺容積の関係」
 呼吸ダイナミックCTで発見された「様々な呼吸時の異常運動」
 呼吸ダイナミックCTを用いた「未来の換気評価」の予想図

ACTIVE
real-detector computed tomography
for the investigation of Thoracic Diseases

2009年、Aquilion ONE を最初期に導入した7施設の放射線科が集合(現11施設)。「胸部の新しい画像診断を」

大原総合病院
埼玉医科大学埼玉医療センター
神奈川県立循環器呼吸器病センター
滋賀医科大学
大阪大学
大阪医科大学
神戸大学
天理よろづ相談所病院
岡山大学
産業医科大学
環球大学

逐次近似再構成法「AIDR3D」搭載後に、大層な低線量化が可能に。
ACTIVEとして「呼吸ダイナミックCT」の臨床に乗り出すことを決定! 代表: 村山貞之 教授(環球大)

まず、320列CT「Aquilion ONE (Canon)」とは?

通常の64列CT 320列CT Aquilion ONE

撮影できる長さが短い 撮影できる長さが「5倍」に

Z56列CT Revolution CT (GE) でも撮影可能 麗々谷総合病院のHPより

「呼吸ダイナミックCTとは?」

64列等、従来のCT 320列CT「Aquilion ONE」

Helical scan Dynamic volume scan

Aquilion ONEは、16cmの範囲であれば寝台を動かさずに撮影できる
→ 自由呼吸下のDynamic volume scanning = 呼吸ダイナミックCT

胸部4DCT「呼吸ダイナミックCT」

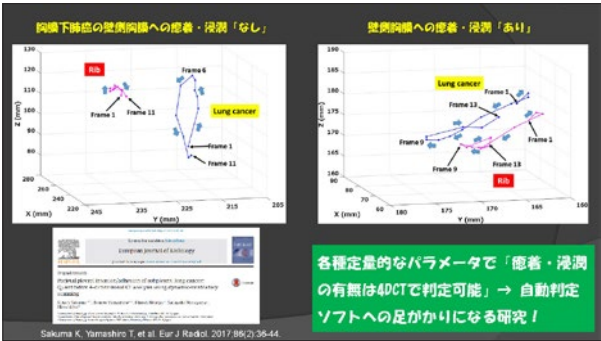
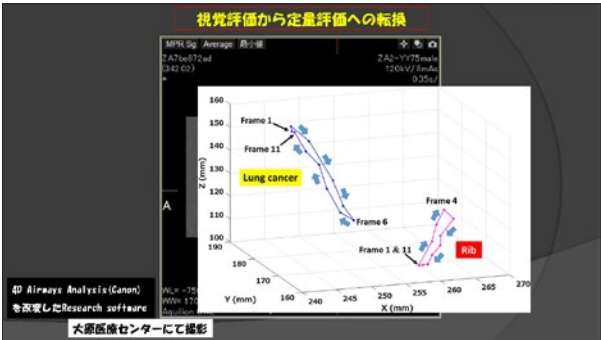
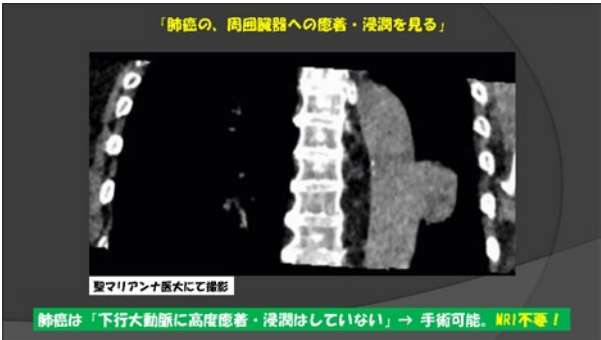
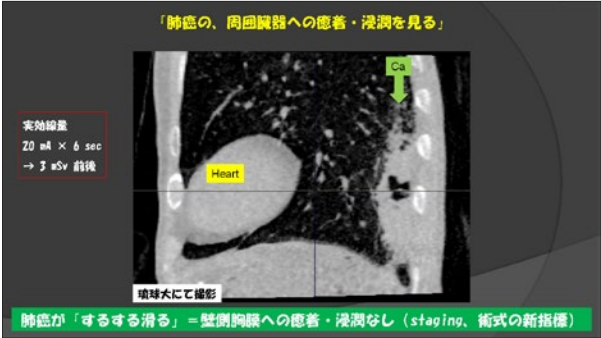
静止面だった「胸部CT」を動画に変えて、「呼吸運動そのもの」を可視化する

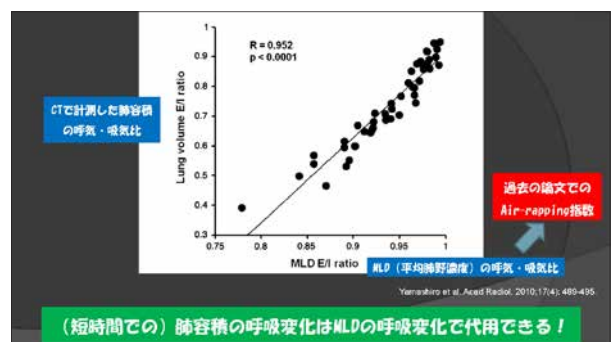
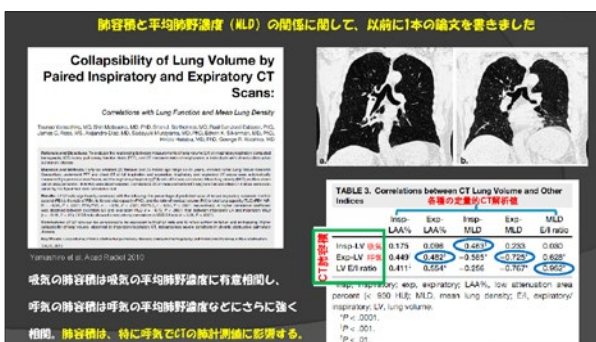
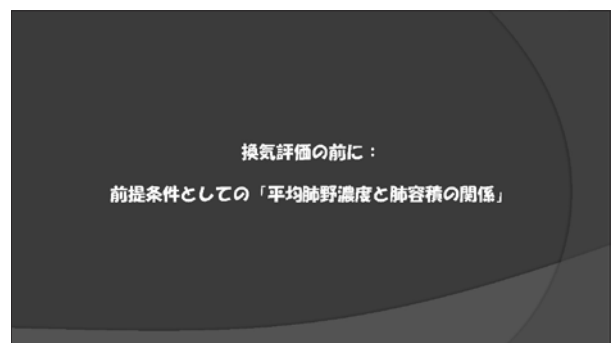
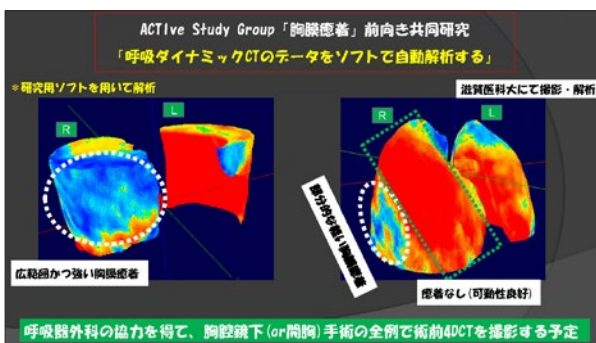
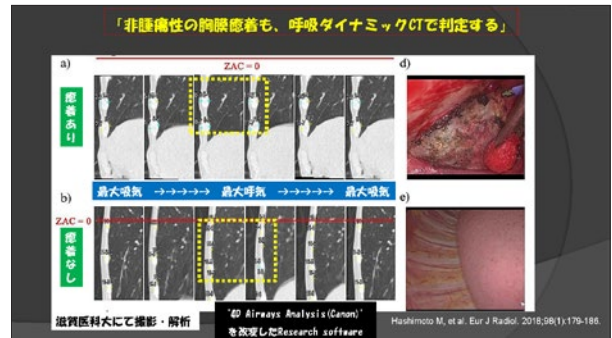
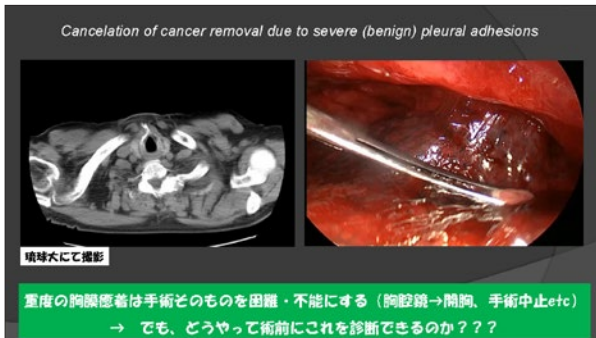
16 cm

実効線量
20 mA × 6 sec
→ 3 mSv 前後

環球大にて撮影

「外科的な」呼吸ダイナミックCTの使い方
 ～胸膜下肺癌の周囲浸潤、良性胸膜癒着の診断





呼吸ダイナミックCTで発見された「様々な呼吸時の異常運動」

呼吸ダイナミックCTの気道自動トラッキング

4D Airways Analysis (Cenoss) による気管支連続体動測定
～フタ跡ファントムの疑似呼吸運動の解析～

Yamashiro T, et al.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;10(1):2045-54.
滋賀医科大学にて撮影

気管軟化症 (EDAC) 疑いの症例

MRIを用いて、COPD/肺気腫患者の横隔膜の呼吸運動を観察した過去の研究は非常に示唆に富む

Magnetic resonance analysis of abnormal diaphragmatic motion in patients with emphysema

T. Inoue¹, S. Kagai¹, T. Gotoh¹, Y. Yoshida¹, K. Mizukoshi¹, H. Kurihara¹, K. Sato¹, S. Yamashiro¹

ADCT解析ソフト
'PhyZiodynamics (ザイオソフト)'

5肺葉内それぞれで、体積一定のVOIをトラッキングし、内部の平均肺野濃度を連続計測。

Inoue T et al. Eur Respir J 2002;15(2):225-31

重症COPDでは、横隔膜の奇異性運動や、横隔膜と胸廓の運動の「非連動」が見られる。肺内でも存在しないか。

重症COPDでは、各肺葉間の呼吸運動の同時性が消失する。「バントマイム様」の肺運動

Asynchrony in respiratory movements between the pulmonary lobes in patients with COPD: continuous measurement of lung density by 4-dimensional dynamic-ventilation CT

Non-COPD smoker
[REV₅₀]/VC = 0.82; LAV% = 6.5%

COPD patient
[REV₅₀]/VC = 0.41; LAV% = 50.5%

MUD

下葉が吐いて、上中葉が吸ってる！？
Collateral ventilationの存在？

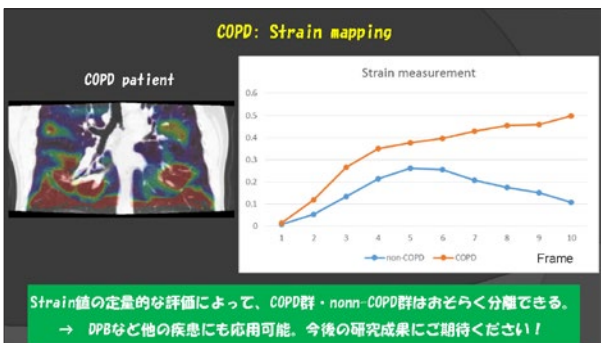
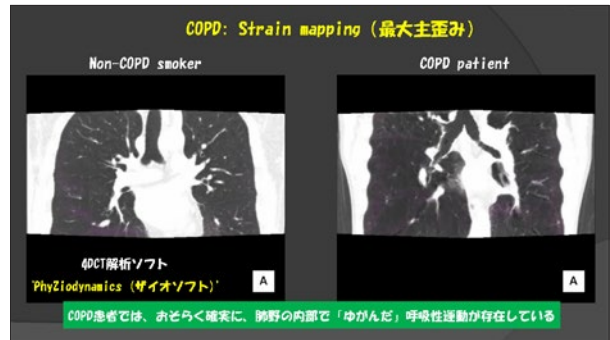
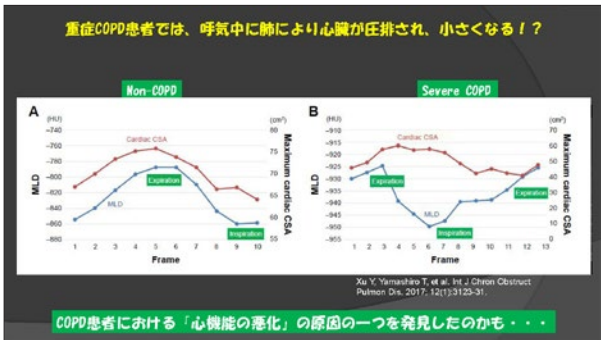
Yamashiro T, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;12(1): 2101-9.

呼吸ダイナミックCTによる「珍発見」

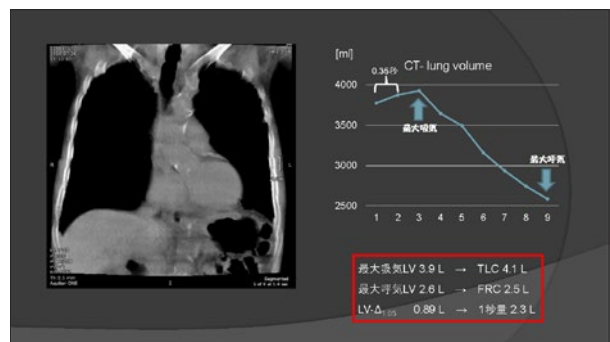
「COPD患者では呼吸時に心臓が肺により圧排される」

Non-COPD Severe COPD


大原医療センターにて撮影



呼吸ダイナミックCTを用いた
「未来の換気評価」の予想図



Active Study Groupとして、上下合体呼吸ダイナミックCTを用いた「呼吸機能評価」を開始!



【長所】
 左右肺、5肺葉の分離が可能。
 → 「主気管支狭窄の拡張前後の評価」
 「真のcollateral ventilationの証明」
 「術後肺機能予測の精度向上」
 「COPD Valve/Coil治療、LVRSの術前評価」

【短所】
 撮影時間の短縮のため、「最大吸気・最大呼気」が困難
 仰臥位の撮影! 座位のスパイロとは異なるはず
 放射線増量・・・

近日中に第1報をPublishできるよう、最善を尽くします!


まとめ

胸部4D-CT「呼吸ダイナミックCT」は、呼吸運動を動態として観察できる有力なツールである。

未知の病的現象が「呼吸ダイナミックCT」で次々に明らかになっている。

合体ツールを用いて、換気評価のものにも応用できる可能性が高い。

ご清聴ありがとうございました!



第54回
 日本医学放射線学会
 秋季臨床大会
 The 54th Annual Meeting of
 The Japan Radiological Society
 Autumn Clinical Meeting
 Held on 11-12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 October 2014
 at the Grand Hyatt Tokyo
 11-12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 October 2014
 at the Grand Hyatt Tokyo

セミナー 4

すぐに使える(?)呼吸機能イメージング Part 2: 換気評価

(3) Xenon CT & Oxygen-Enhanced MRI

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

肺疾患における換気イメージングは長く核医学において施行されてきたが、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、1990年代後半から³Heliumおよび¹²⁹Xenonによる超偏極希ガスMRI (Hyperpolarized Noble Gas MRI)、¹⁹F-Forine-enhanced MRIおよびOxygen-enhanced MRIによる換気イメージングがCOPD、喘息をはじめ様々な疾患に臨床応用が試みられ、2000年以降には盛んに臨床応用研究が進められている。

あわせて、非放射性Xenonは1978年に初めてCTにおける換気イメージングの可能性が示唆されて以来、永らくその応用は進められていなかった。そして、2000年代以降に動物実験などで換気評価に用いられるのみであった。しかし、2000年代後半からDual-Source CTの臨床応用によるDual-Energy CTの臨床応用により、国内外における臨床応用研究が急速に進められ、核医学検査の代用としてのその臨床的有用性が確立されつつある。また、Dual-Energy CTを可能とする様々なCT装置も臨床応用されるとともに、新たなXenon-enhanced CT法としてUnenhanced CTデータとXenon-enhanced CTデータによる差分 (Subtraction) 法も提唱されつつある。

そこで、今回の講演および安西メディカル共催のランチョンセミナーと合わせて、核医学に代わる新たな換気イメージング法に関して解説するとともに、その実践を念頭において講義を行う。

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。



セミナー 4

すぐに使える (?) 呼吸機能イメージング Part 2: 換気評価

Xenon CT & Oxygen-Enhanced MRI

大野良治^{1,2}

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

Declaration of Conflict of Interest or Relationship

• Speaker Name:

Yoshiharu Ohno, M.D., Ph.D.

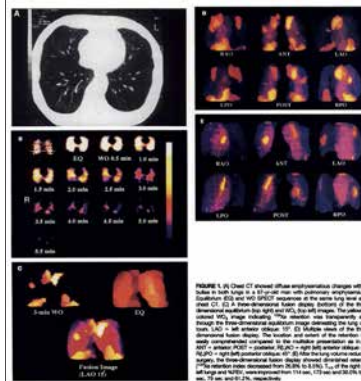
➢ I have the following conflicts of interest to disclose with regard to the subject matter of this presentation:

- ✓ Research grants from Canon Medical Systems Corporation, Philips Electronics Japan, Byer Pharma, Daiichi-Sankyo, Co., Ltd, Eisai, Co., Ltd, Fuji Pharma

換気イメージング

- I. Ventilation Scintigraphy, SPECT or SPECT/CT
 1. Inert gas: ¹³³Xenon (¹²⁷Xenon), ^{81m}Krypton
 2. Technegas: ^{99m}Tc-aerosol (Particle size: 0.02-0.2µm)
 3. Aerosol: ^{99m}Tc-DTPA/ Phytate (Particle size: 0.5µm)
- II. Ventilation Magnetic Resonance (MR) Imaging
 1. Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging
 - ³Helium and ¹²⁹Xenon
 2. ¹⁹Fluorine-Enhanced MR Imaging
 3. Oxygen (O₂)-Enhanced MR Imaging
- III. Ventilation Computed Tomography (CT)
 1. Xenon-Enhanced CT
 - Dual-Energy CT and Subtraction CT

¹³³Xenon (¹³³Xe)

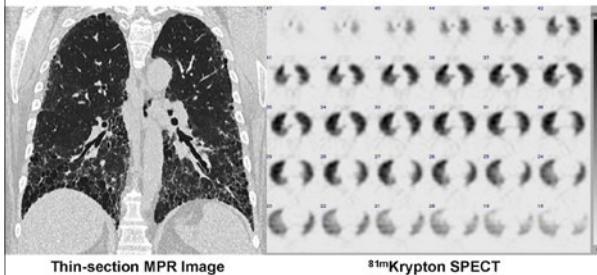


- 換気量の定量化が可能
- ✓ 早期相:主に比較的大きい気道からの洗い出しを反映
- 後期相:肺泡レベルからの洗い出しを反映
 - 洗い出し半減時間 = 0.6393/sec
 - 正常例では平均 19-22 secであり、下肺野<上肺野
- ✓ 麻酔作用があるため副作用出現する可能性あり
- ✓ 閉鎖回路が必要で排気管理が煩雑
- 半減期 5.3 day

Suga K, et al. J Nucl Med. 1998; 39: 889-893.

^{81m}Krypton (^{81m}Kr)

- 半減期 13 secの為、換気分布を多方向から繰り返し撮像することが可能
- 安静呼吸下で持続吸入した画像は肺容量分布(V)よりも換気(V)に依存する。
- 吸入肺気量や吸入速度を変えることにより換気特性情報を得ることができる。



その他の換気シンチグラフィ

1. ^{99m}Tc-technegas scintigraphy
 - 超微粒子のエアロゾル(肺泡沈着率:86%)
 - 気道閉塞部に過剰沈着部(Hot spot)を形成し、末梢肺野の沈着も不均一になる。
 - 肺からの生物学的半減期は135 hrと長い。
2. ^{99m}Tc-DTPA aerosol scintigraphy
 - ^{99m}Tc-HAS, ^{99m}Tc-phytate, ^{99m}Tc-Sn コロイド等、粒子径 0.5-4 µm以下の粒子径のエアロゾル(肺泡沈着率:75%)
 - 肺からの洗い出し率の定量化により肺胞上皮透過性が評価できる(1%/min前後で半減時間 50-120min前後)
 - あえず呼吸下での吸入では気流による慣性力や乱流により気管/気管支の沈着が増加



本日の講演内容

I. Ventilation Magnetic Resonance (MR) Imaging

1. Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging

a. ³Helium

b. ¹²⁹Xenon

2. ¹⁹Fluorine Contrast-Enhanced MR Imaging

3. Oxygen (O₂)-Enhanced MR Imaging

II. Ventilation Computed Tomography (CT)

1. Xenon-Enhanced CT

a. Dual-Energy CT

b. Subtraction CT

MR Imaging with Various Gases

TABLE 1. Physical Parameters for the Most Common Gas Contrast Agents Used for Pulmonary MRI

	HP ³ He	HP ¹²⁹ Xe	¹ H/O ₂ Enhanced	SF ₆	C ₂ F ₆
Nuclear gyromagnetic ratio (MHz/T)	33.434	11.777	42.576 ^a	40.052	40.052
Polarization	30-40%	8-25%	~1 ppm ^d	~1 ppm ^d	~1 ppm ^d
Diffusion coefficient - free (cm ² /s)	2.05 ¹⁵⁴	0.062 ¹⁵⁴	0.176 ²⁵⁴	0.033 ²¹⁴	0.033 ²¹⁶
Apparent diffusion coefficient - ADC (cm ² /s)	0.16 ¹⁵⁴	0.021 ¹⁵⁴	^b	0.0222 ⁶⁹	0.018 ²¹⁶
Density of the gas (g/cm ³)	1.34 × 10 ⁻⁴	5.75 × 10 ⁻³	1.43 × 10 ⁻³	6.51 × 10 ⁻³	6.16 × 10 ⁻³
Normoxic or anoxic dose	Anoxic	Anoxic	Norm/hyperoxic	Normoxic	Normoxic
Volume required for typical study	1 L	1 L	300 L	5 L	5 L
Partition coefficient in blood (Ostwald - unitless)	0.0085 ²³⁵	0.17 ²³⁵	0.0261 ²³⁵	0.0075 ²³⁵	0.001273 ²³⁶

HP: hyperpolarized; SF₆: sulfur hexafluoride gas; C₂F₆: hexafluoroethane gas; ppm - part per million nuclei.

^aVia paramagnetic effect on proton signal.

^bNo value in the literature.

^cDerived from pre-clinical rat studies.

^dField strength-dependent - value is approximate for B₀ = 1.5 T.

Kruger SJ, et al. J Magn Reson Imaging. 2016; 43: 295-315.

MR Imaging with Various Gases

TABLE 2. MRI Longitudinal and Transverse Decay Constants in the Lungs and at the Field Strength Indicated for the Most Common Gas Contrast Agents

	Value						
	HP ³ He	HP ¹²⁹ Xe	Normoxic ¹ H (21%)	Hyperoxic ¹ H (100%)	SF ₆	C ₂ F ₆	C ₃ F ₈
Field Strength (T)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.9	1.5
T1 (msec)	32,000 ²³⁷	20,000 ²¹⁴	1,237 ⁷⁷	1,129 ⁷⁷	1,2 ²¹⁴	5,9 ³	18 ³⁸
T2 (msec)	2,000 ²³⁸	310 ²³⁹	30 ²⁴⁰	*	*	5,9	16 ³⁸
T2* (msec)	20 ²⁴¹	18,5 ⁵³	1,8 ⁷⁸	1,6 ⁷⁹	1,0 ²⁰⁹	*	*

HP: hyperpolarized; SF₆: sulfur hexafluoride gas; C₂F₆: hexafluoroethane gas.

*No value in the literature.

Kruger SJ, et al. J Magn Reson Imaging. 2016; 43: 295-315.

MR Imaging with Various Gases

TABLE 3. Strengths and Challenges of Different Gas Contrast Agents for Pulmonary Functional Imaging

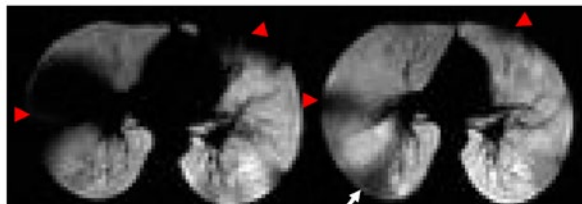
	HP He-3 MRI	HP Xe-129 MRI	OE MRI	F-19 MRI
SNR	High	Mid-High	Low	Low
Breath-hold imaging	Yes	Yes	No	Yes*
Cost	~\$800-1200/L	\$170/L (mid-level) \$15/L (natural abundance)	<\$1/L	\$15-20/L
Hardware requirements	MNS TR Polarizer	MNS TR Polarizer	Conventional Clinical MRI	MNS TR
IND required	Yes	Yes	No	Yes
Scan length	5-10 s	5-10 s	5-30 min	12-15 s
Typical spatial resolution	3 mm×3 mm×10 mm	3 mm×3 mm×10 mm	2 mm×2 mm×10 mm	6 mm×6 mm×13 mm
Most common quantitative measures	ADC, VDR, pO ₂	ADC, VDR, pO ₂	MRSER, PSE, OTF	VDP
Repeatability established	Yes	Yes	No	No
Signal weightings	Ventilation, diffusion, oxygen mapping	Ventilation, diffusion, oxygen mapping, Gas exchange	Ventilation and perfusion	Ventilation and Oxygen mapping
Clinical research strengths	High spatial-temporal resolution regional measures of emphysema and gas trapping and airflow obstruction.	Regional measures of emphysema and gas trapping and airflow obstruction. Dissolved phases in tissue and blood are a measure of gas exchange.	Expensive, widely accessible method for ventilation weighted imaging. Potential for quantitative ventilation.	Less expensive method for ventilation weighted imaging. Potential for quantitative ventilation.

HP: hyperpolarized; OE: oxygen-enhanced; SNR: signal-to-noise ratio; IND: International New Drug (IND) application; ADC: apparent diffusion coefficient; VDR: ventilation deficit percentage; pO₂: oxygen partial pressure; MRSER: mean relative signal enhancement ratio; PSE: percent signal enhancement; OTF: oxygen transfer fraction; VQ: ventilation-to-perfusion ratio. *After multiple breath-holds in a research study.

Kruger SJ, et al. J Magn Reson Imaging. 2016; 43: 295-315.

Static Hyperpolarized ³He MRI

-Therapeutic Effect Assessment in Asthmatic-



Asthmatic
Baseline
FEV1 64%

Asthmatic
After Albuterol
FEV1 71%

Courtesy of Drs. Alles and de Lange in University of Virginia

Dynamic Hyperpolarized ³He MRI

-Therapeutic Effect Assessment in Asthmatic-

Dynamic Spiral ³He MRI
in a normal subject



University of Virginia Department of Radiology

Salerno and Mugler et al.

Dynamic Spiral ³He MRI
in a severe asthmatic



University of Virginia Department of Radiology

Salerno and Mugler et al.

Courtesy of Drs. Salerno and Mugler in University of Virginia

DWI using Hyperpolarized ³He MRI

-Disease Severity Assessment in Smokers-

Figure 4
ADC Map Histogram of ADC Map

Table 4
Correlation with Pack-Years of Smoking according to Region: Mean ADC and RA_{95%}

Region	Mean ADC				RA _{95%}			
	z Value*	P Value	z Value*	P Value	z Value*	P Value	z Value*	P Value
Apical	0.68 (0.23, 1.09)	.0020	0.61 (0.25, 0.98)	.0061	-0.13 (-0.62, 0.37)	.81	-0.15 (-0.85, 0.35)	.56
Middle	0.61 (0.21, 1.00)	.0066	0.60 (0.21, 0.99)	.0076	-0.46 (-0.87, -0.04)	.558	-0.44 (-0.88, 0.00)	.669
Basal	0.56 (0.18, 0.95)	.0131	0.55 (0.16, 0.95)	.0154	-0.28 (-0.73, 0.17)	.26	-0.31 (-0.73, 0.11)	.21

* Numbers in parentheses are the 95% CIs.

Figure 4
ADC maps derived from coronal sections acquired with diffusion-weighted ³He MRI imaging (815 × 53 mm, 1.5-cm section thickness, ~7° flip angle) at Subject 1. ADC (0.16 cm²/sec) map is presented (Table 2) with histogram for the typical section. Histogram of ADC values is reported in Table 4. Subtraction CTs from repeated scans in a separate volunteer are shown.

Fain SB, et al. Radiology. 2006; 239: 875-883.

Hyperpolarized Noble Gas MRI

³Helium vs. ¹²⁹Xenon-

- ³Helium (³He):**
 - Low solubility and high SNR due to high gyro magnetic ratio
 - High general polarization level (≥40%).
 - Cost: ≥ US\$100/L
 - Not naturally abundant, and not available at limited sites
- ¹²⁹Xenon (¹²⁹Xe):**
 - Low SNR due to low gyromagnetic ratio
 - Low general polarization level (≤20%)
 - Cost:
 - ✓ Natural Xe gas (26%): ≤ US\$20/L
 - ✓ Higher concentration Xe gas (80%): ≥ US\$700/L
 - Natural abundant, but anesthesia side effect

Hyperpolarized Noble Gas MRI

³Helium vs. ¹²⁹Xenon-

- ³Helium (³He):**
 - Low solubility and high SNR due to high gyro magnetic ratio
 - High general polarization level (≥40%).
 - Cost: ≥ US\$100/L
 - Not naturally abundant, and not available at limited sites
- ¹²⁹Xenon (¹²⁹Xe):**
 - Low SNR due to low gyromagnetic ratio
 - Low general polarization level (≤20%)
 - Cost:
 - ✓ Natural Xe gas (26%): ≤ US\$20/L
 - ✓ Higher concentration Xe gas (80%): ≥ US\$700/L
 - Natural abundant, but anesthesia side effect

Hyperpolarized Noble Gas MRIの現状と留意点

1. Ventilation MRIはHyperpolarized noble gas MRIにおいて可能であり、種々の換気情報や肺胞サイズなどを評価することが可能である。
2. 欧米では以前は³Heを主に用いていたが、現在は¹²⁹Xeを用いた研究が進められている。
3. Hyperpolarized noble gas MRIにおいては超偏極を可能にするPolarizerや³Heや¹²⁹Xeのラーモア周波数に調整された送・受信コイルを変更することが必要である。
4. 未承認医療機器及び薬剤を使用することから、特定臨床研究での実施が必須。

本日の講演内容

- I. Ventilation Magnetic Resonance (MR) Imaging
 1. Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging
 - a. ³Helium
 - b. ¹²⁹Xenon
 2. ¹⁹Fluorine Contrast-Enhanced MR Imaging
 3. Oxygen (O₂)-Enhanced MR Imaging
- II. Ventilation Computed Tomography (CT)
 1. Xenon-Enhanced CT
 - a. Dual-Energy CT
 - b. Subtraction CT

¹⁹Fluorine-Enhanced MRI

-Ventilation Imaging in Healthy Volunteer

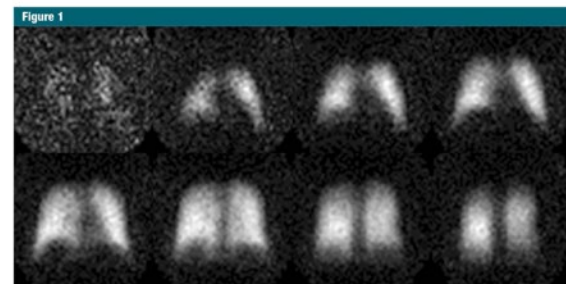
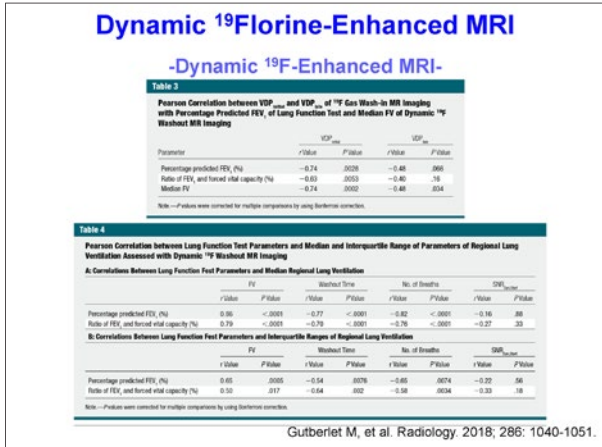
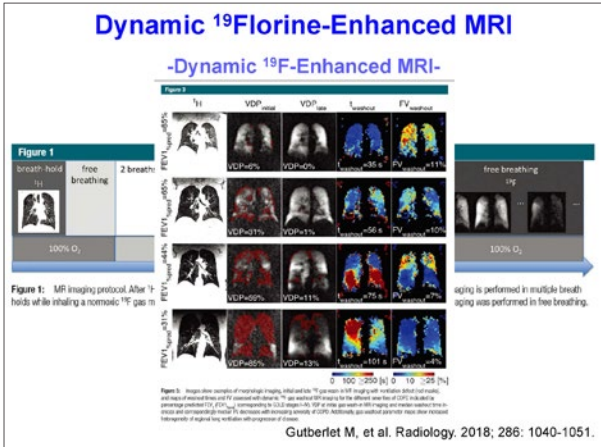


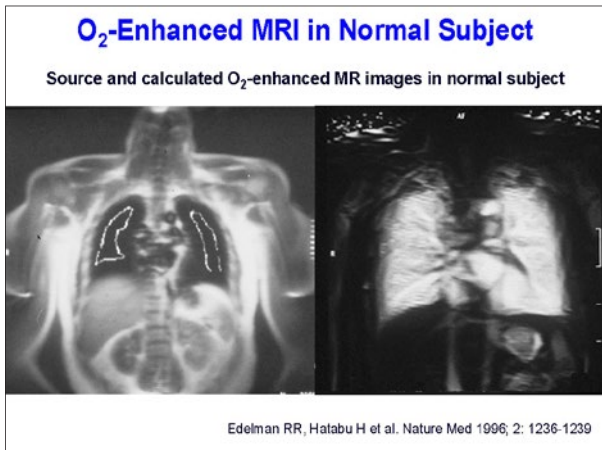
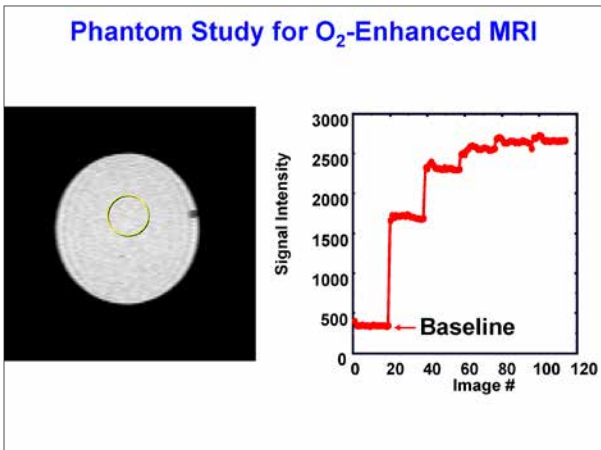
Figure 1: Coronal pulmonary ¹⁹F 3D UTE MR images obtained in volunteer 4 during a 15-second breath hold after inhalation of a 1-L mixture of 79% PFP and 21% O₂ from a Tedlar bag.

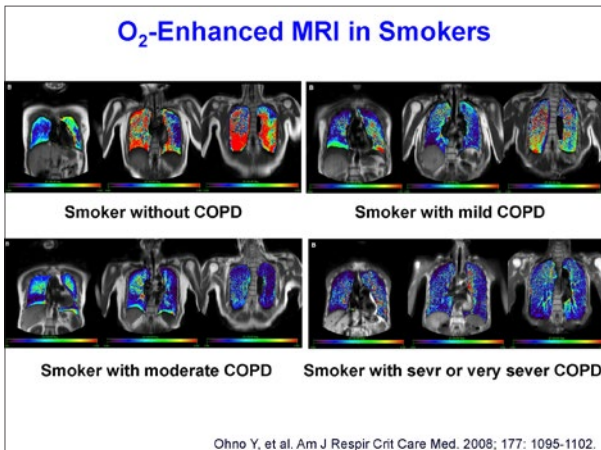
Couch MJ, et al. Radiology. 2013; 269: 903-909.



- ### ¹⁹Fluorine-Enhanced MRIの現状と留意点
- ¹⁹Fluorineは³Heや¹²⁹Xeと同様にthermally polarized gas tracerであり、2006年以降Pulmonary Functional Imagingとして研究が開始される。
 - ¹⁹FはSulfur hexafluoride (SF₆), hexafluoroethane (C₂F₆), and perfluoropropane (C₃F₈)として使用可能。
 - ³He及び¹²⁹Xeとは異なり、超偏極は不要。
 - ¹⁹Fのラーモア周波数に調整された送・受信コイルを変更することは必要であるが、多核種対応MR装置では可能。
 - 未承認薬剤を使用することから、特定臨床研究での実施が必須。

- ### 本日の講演内容
- Ventilation Magnetic Resonance (MR) Imaging**
 - Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging
 - ³Helium
 - ¹²⁹Xenon
 - ¹⁹Fluorine Contrast-Enhanced MR Imaging
 - Oxygen (O₂)-Enhanced MR Imaging
 - Ventilation Computed Tomography (CT)**
 - Xenon-Enhanced CT
 - Dual-Energy CT
 - Subtraction CT





O₂-Enhanced MRI in Smokers

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

	MREI		CT-based FLV	
	r Value	P Value	r Value	P Value
Lifetime smoking exposure	-0.57	<0.0001	-0.37	<0.0001
FEV ₁ /FVC%	0.48	<0.0001	0.52	<0.0001
RVFV ₁	0.65	<0.0001	0.57	<0.0001
RD _{CTO2} /V%	0.61	<0.0001	0.48	<0.0001

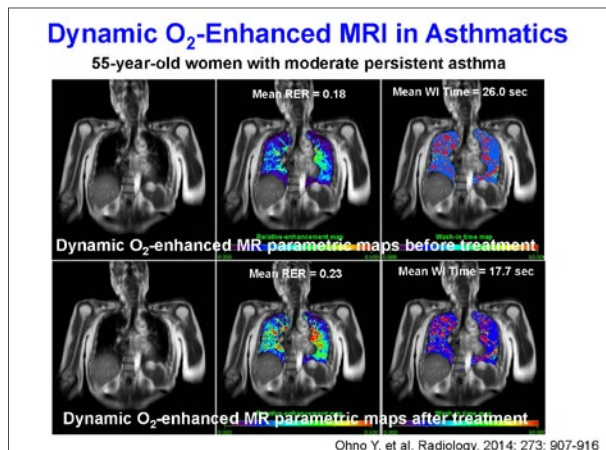
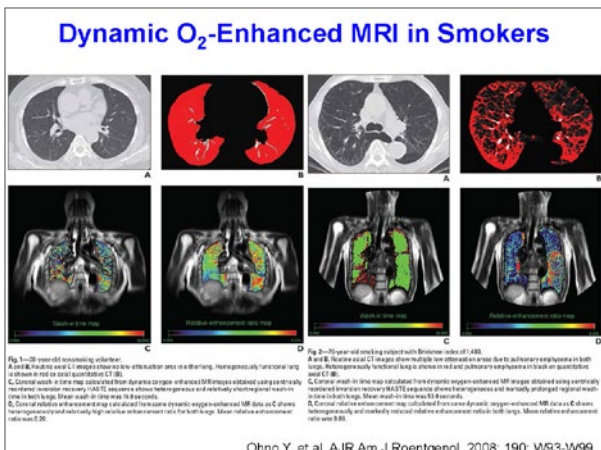
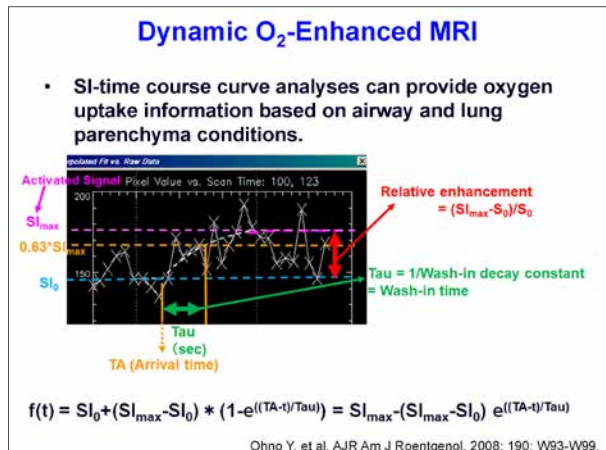
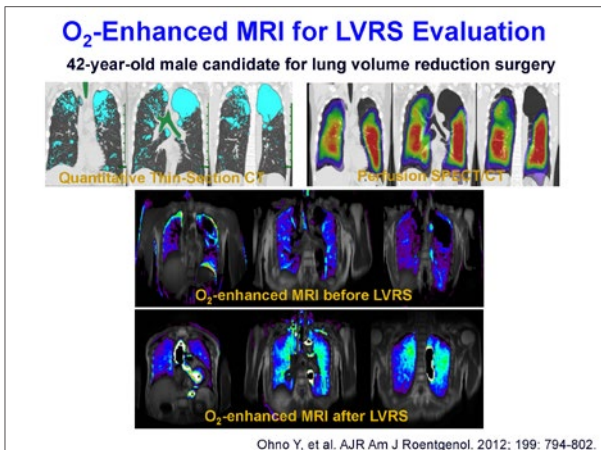
Definition of abbreviations: CT = computed tomography; FLV = functional lung volume; MREI = mean relative enhancement ratio.

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 ± 23.9	62 ± 29†	79 ± 49†
FEV ₁ /FVC%	83.4 ± 5.0	65.9 ± 3.9*	51.1 ± 9.6*	37.3 ± 12.0**
RVFV ₁	90.9 ± 10.7	86.8 ± 6.9*	63.4 ± 8.7*	37.7 ± 7.1**
RD _{CTO2} /V%	90.4 ± 18.3	78.5 ± 13.8†	65.0 ± 15.0†	47.8 ± 13.6**
MREI	0.21 ± 0.07	0.14 ± 0.04*	0.13 ± 0.04**	0.09 ± 0.04**
CT-based FLV	0.70 ± 0.14	0.61 ± 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; MREI = 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.



Dynamic O₂-Enhanced MRI in Asthmatics

Table 4
Characteristics and Results for Patients by Asthma Stage

Indexes	Asthma Stage			
	Mild Intermittent (n = 7)	Mild Persistent (n = 9)	Moderate Persistent (n = 12)	Severe Persistent (n = 6)
Age (y)	56.0 ± 14.6	58.2 ± 10.9	55.8 ± 12.8	57.2 ± 13.2
Pretherapeutic FEV ₁ /FVC (%)	85.3 ± 8.6	77.3 ± 5.5	66.3 ± 6.3*	50.8 ± 6.9**
Pretherapeutic FEV ₁ (%)	60.7 ± 7.3	63.2 ± 2.2*	71.8 ± 6.5*	48.5 ± 7.2**
Pretherapeutic FEV _{1,slow} (%)	69.6 ± 10.2	65.9 ± 8.1	44.6 ± 6.9**	34.2 ± 4.4**
MLD (Hz)	-860.9 ± 32.7	-880.0 ± 31.0	-883.9 ± 18.8	-884.2 ± 18.6
Low-attenuation area (%)	4.8 ± 4.3	7.0 ± 2.5	8.6 ± 6.9	14.2 ± 6.4
Wall area (%)	60.0 ± 4.2	60.2 ± 4.4	63.9 ± 4.1	70.0 ± 6.3**
Mean RSE	0.25 ± 0.06	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.04*	0.19 ± 0.03**
Mean wash-in time (sec)	18.1 ± 3.8	22.4 ± 2.8*	26.8 ± 3.3*	31.1 ± 5.1**

Note: All values represent mean ± standard deviation.
* Significant difference with mild intermittent group (P < .05).
* Significant difference with mild persistent group (P < .05).
* Significant difference with moderate persistent group (P < .05).

Ohno Y, et al. Radiology. 2014; 273: 907-916

Dynamic O₂-Enhanced MRI in Asthmatics -Initial Evaluation and Therapeutic Effect Assessments-

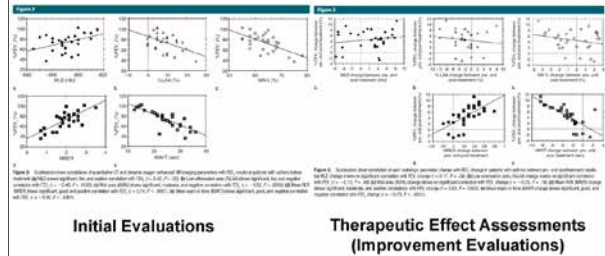


Figure 3. Scatter plots showing the relationship between pre-therapeutic and post-therapeutic parameters for dynamic O₂-enhanced MRI in asthmatics. The figure is divided into two sections: 'Initial Evaluations' and 'Therapeutic Effect Assessments (Improvement Evaluations)'. Each section contains several scatter plots with regression lines, showing correlations between various parameters like FEV₁, MLD, and wall area before and after treatment.

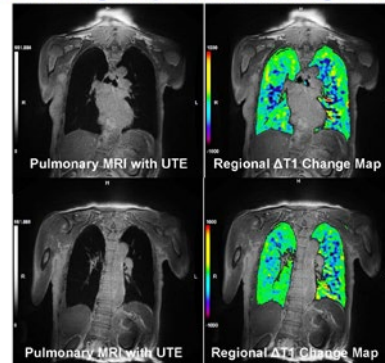
Ohno Y, et al. Radiology. 2014; 273: 907-916

Oxygen-Enhanced MRIの現状と留意点

1. Oxygen-Enhanced MRIはVentilation MRIに区別されることもあるが、その信号強度変化の原理からRespiration MRIとしての側面が強い。
2. Oxygen-enhanced MRIは喫煙、肺気腫や喘息などでのEvidenceがあり、臨床応用研究可能である。
3. Hyperpolarized noble gas MRIと異なり特殊な装置や送受信コイルは不要であり、通常の臨床研究や観察研究で可。
4. 2D撮像であり、検査時間がかかるとともに、一般に市販の解析ソフトがない (bioxydynのみ)。
5. 3T装置ではT1値延長のため、1.5T装置に比して困難。

3D Oxygen-Enhanced MRI at 3T System

-3D ΔT1 Change Map on Canon Vantage Titan 3T-



W.I.P.

本日の講演内容

I. Ventilation Magnetic Resonance (MR) Imaging

1. Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging
 - a. ³Helium
 - b. ¹²⁹Xenon
2. ¹⁹Fluorine Contrast-Enhanced MR Imaging

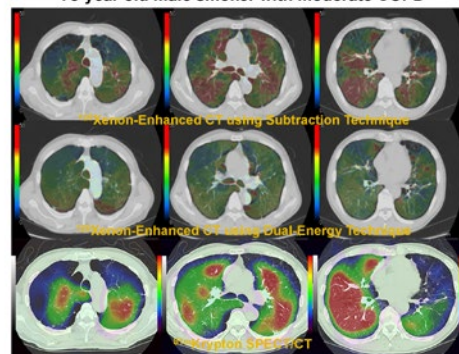
3. Oxygen (O₂)-Enhanced MR Imaging

II. Ventilation Computed Tomography (CT)

1. Xenon-Enhanced CT
 - a. Dual-Energy CT
 - b. Subtraction CT

Xenon-Enhanced CT vs. ^{81m}Krypton SPECT/CT

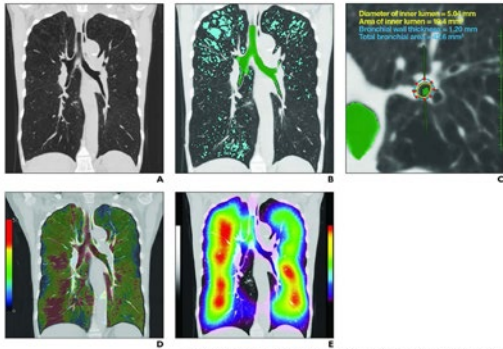
78-year old male smoker with moderate COPD



Ohno Y, et al. Eur J Radiol. 2017; 86: 41-51.

Xenon-Enhanced ADCT in Smokers

-Thin-Section CT vs. Xenon-Enhanced ADCT vs. SPECT/CT-



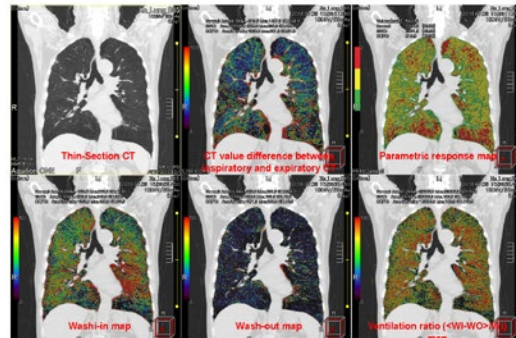
Ohno Y. et al. AJR Am J Roentgenol. 2018; 210: W45-W53.

Xenon-Enhanced ADCT in Smokers

-Inspiratory/Expiratory Unenhanced & Xe-Enhanced ADCT-

69-year old male patient with moderate COPD

W.I.P



**Xenon-Enhanced CTの詳細に関しては
ランチョンセミナーをご参照ください。**

まとめ

1. 換気のイメージングは臨床ベースでは 81m Krypton Ventilation Scintigraphy, SPECT or SPECT/CTにて施行することが現実的である。
2. MRIによる換気イメージングは O_2 -Enhanced MRIが現状では臨床及び研究ベースで施行可能な唯一の方法ですが、検査時間効率や撮像法や解析法の標準化など改善点がある。
3. CTによる換気イメージングはXenon-Enhanced CTとして施行可能であり、技術的には最も臨床応用可能です。しかし、XenonはX線CT用診断用薬として頭部Perfusion CTに対してのみ保険承認されていることから、特定臨床研究で施行することが必要。

がんと血栓 ～トルーソー症候群からDOACまで～

山本 正嗣

神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科

がんの診療の中で、血栓が問題となることは珍しくない。担癌患者では血栓性静脈炎や静脈血栓症を高率に合併することを報告した（1865年）。がん患者での静脈血栓塞栓症（VTE）は増加傾向である。近年がん患者が増加していること、抗がん剤などの治療が増加していること、また画像検査の発達により無症候性の血栓症が発見されることなどの要因により、がん患者のVTEは今後も増加し、ますます臨床的に問題となってくることが予想される。血栓形成の3大要因としては、1856年にRudolf C. Virchowが提唱した血流の停滞、血管内皮障害、血液凝固能亢進が知られている。なかでも、腫瘍由来組織因子などのがん自体がもつ凝固活性亢進作用ががんのVTEにおいて重要であると考えられる。

VTEの発症後のがんの存在が明らかになることも多く、日本人でのVTEの危険因子の検討では、がんが27%の患者で認められたと報告されている（Nakamura M. et al. Circ J. 2014）。逆にがん患者におけるVTEの頻度は、化学療法症例の前向き観察研究では1.93%（Khorana AA, et al. Cancer. 2005）、シスプラチンを含む化学療法を受けた患者の後ろ向き研究では18.1%と報告されている（Moore RA, et al. J Clin Oncol 2011）。

VTEの中でも肺血栓塞栓症は致死性の疾患であり、発症早期の死亡が多い。疑った場合は早期の診断が必要である。しかし、画像診断以外の特異的な症状や理学所見、検体検査が乏しく、非特異的な所見から本症を疑う必要がある。（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版））

VTEの治療アプローチとして、急性肺血栓塞栓症に対しては、血行動態や臨床リスク評価、右室機能障害の有無により治療アルゴリズムに沿って決定する。VTEの薬物治療は抗凝固薬が用いられる。海外では低分子ヘパリンが推奨されるが、本邦では適応外となっている。Hokusai VTE Cancer 試験（Daiichi Sankyoからの研究助成）において、DOACであるエドキサバン経口投与は、VTEの再発および重大な出血の複合アウトカムに関して、低分子ヘパリン皮下投与に対して非劣性を示した。（Raskob GE, et al. N Engl J Med 2018）今後がん患者のVTEでもDOACを中心とした経口治療薬による治療が期待される。

Xenon-Enhanced CTの基本と実践

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

肺疾患における換気イメージングは長く核医学において施行されてきたが、CTの臨床応用が進むにつれて、非放射性Xenonを用いた新たな携帯・機能画像診断も併せて提唱されている。

非放射性Xenonは1978年に初めてCTにおける換気イメージングが試みられて以来、2000年代前半は主として動物実験などにおける換気評価能の評価や生理学研究が行われてきた。しかし、2008年以降からDual-Source CTの臨床応用によるDual-Energy CTの臨床応用により、国内外における臨床応用研究が急速に進められ、核医学検査の代用としてのその臨床的有用性が確立されつつある。

また、Dual-Energy CTを可能とする様々なCT装置も臨床応用されるとともに、新たなXenon-enhanced CT法としてUnenhanced CTデータとXenon-enhanced CTデータによる差分(Subtraction)法も提唱されつつある。

そこで、本講演では核医学に代わる新たな換気イメージング法に関して解説するとともに、その実践を念頭において講義を行う。

本講演がXenon-Enhanced CTの普及及び保険診療における適応拡大の一助になれば幸いである。



安西メディカル共催ランチョンセミナー

Xenon-Enhanced CTの基本と実践

大野良治^{1,2}

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

Declaration of Conflict of Interest or Relationship

• Speaker Name:

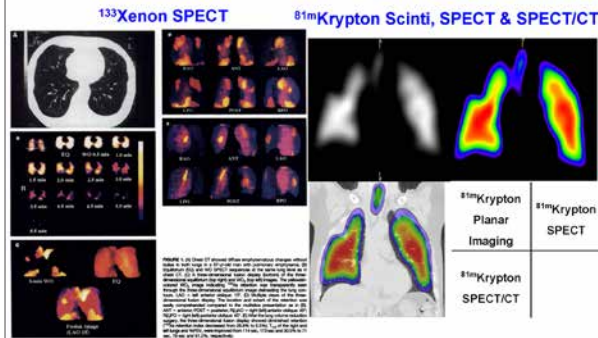
Yoshiharu Ohno, M.D., Ph.D.

➤ I have the following conflicts of interest to disclose with regard to the subject matter of this presentation:

- ✓ Research grants from Canon Medical Systems Corporation, Philips Electronics Japan, Byer Pharma, Daiichi-Sankyo, Co., Ltd, Eisai, Co., Ltd, Fuji Pharma

Ventilation scintigraphy

-¹³³Xenon (¹³³Xe) vs. ^{81m}Krypton (^{81m}Kr)-



Hyperpolarized Noble Gas MR Imaging

-Hyperpolarized ³Helium MRI in Cystic Fibrosis-

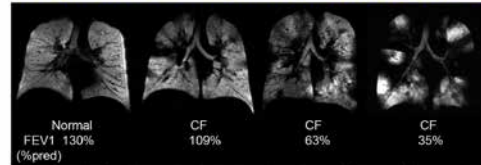


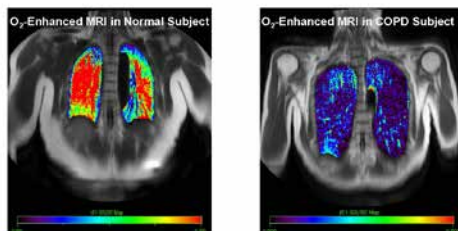
Figure 1. Coronal He MRI ventilation images from a healthy subject and three patients with CF. Patients with CF have more ventilation defects than the healthy subject, and the number of defects increases with worsening FEV1. (Reproduced).

Table 1
VDI for Subject Groups at Each Imaging Time

Subjects	No. of Subjects	VDI at Baseline	VDI After Asthmatic Treatment	VDI After Asthmatic, Disease, and Chest Physical Therapy
Healthy	16	1.0 ± 0.8		
CF	15	8.2 ± 3.0		
CF treated	8	9.6 ± 2.6	8.0 ± 2.1	8.3 ± 2.3

Mentore K, et al. Acad Radiol. 2005; 12: 1423-1429.

Oxygen-Enhanced MRI



- 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

本日の講演内容

- I. What is Xenon?
- II. History of Xenon-Enhanced Ventilation Imaging
- III. Xenon-Enhanced Computed Tomography (CT)
 - i. Basics of Xenon-Enhanced CT
 - a. Dual-Energy CT
 - b. Subtraction CT
 - ii. Clinical Results of Xenon-Enhanced CT
 - iii. Future Direction of Xenon-Enhanced CT

Xenon-Enhanced CT in Animal Study

-Wash-in and Specific Volume Assessment-

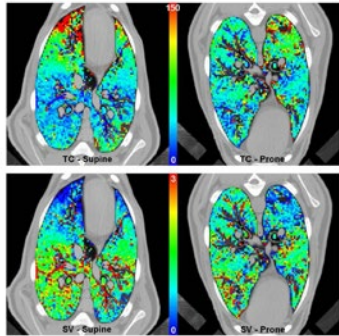


Fig. 4. Color maps of wash-in contrast (left) and specific ventilation changes in both supine (left) and prone (right) positions. TC: time contrast (s); SV: specific ventilation size (l/min)

Chon D, et al. J Appl Physiol (1985). 2007; 102: 1535-1544.

Basics of Dual-Energy CT Techniques

Table 1. Current Dual-Energy CT Acquisition Methods with Technical Specifications

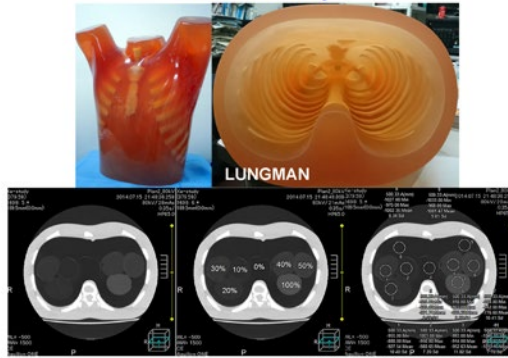
CT Acquisition Methods	X-Ray Tube	Detectors	Gantry Rotation Time (s)	Temporal Offset (ms)	Z Coverage (cm)	Field of View (cm)	Contrast per Dose Efficiency
Dual tubes with or without beam filtration*	Two X-ray tubes with or without tin filter, and with independently selected tube voltage pairs	Two sets of energy integrating detector	0.33, 0.28, 0.25*	83, 75, 66*	1.9, 3.8, 4.8*	26, 33, 35.5*	100%
Rapid voltage switching with single tube	One X-ray tube with rapidly changing tube voltage between 80 and 140 kVp	One set of energy integrating detector	0.5	0.5	4.0	50	35%
Dual-layer detector with single tube	One X-ray tube with 120 kVp	One set of dual-layer energy-resolving detector	0.27	Negligible	4.0	50	22-45%
Single tube with split filter	One X-ray tube with split gold/tin filter, and with 120 kVp	One set of energy integrating detector	0.28	280 [†]	3.8	50	Not available
Single tube with sequential dual scans	One X-ray tube; first at low kV, second at high kV	One set of energy integrating detector	0.27-0.28	> One scan time	4.0-16.0	50	70%

*Two X-ray tubes and two detector arrays almost orthogonally oriented each other in dual-source CT system; three values in gantry rotation time, temporal offset, z coverage, and field of view represent those for first, second, and third generations, respectively. [†]Relative contrast-to-noise ratio per radiation dose normalized to dual-source dual-energy technique (2:1). [‡]Temporal offset probably caused by pitch factor limited to 0.5.

Goo HW, et al. Korean J Radiol. 2017; 18: 555-569

Dynamic CE-Perfusion CT Techniques

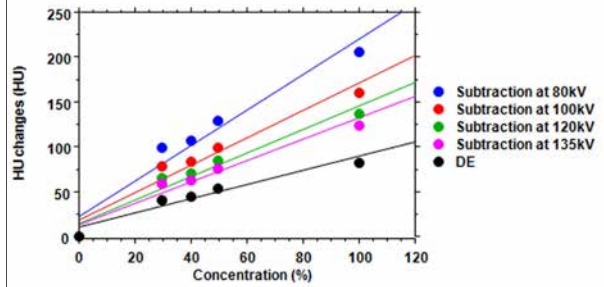
-Phantom Study-



Ohno Y, et al. Eur J Radiol. 2017; 86: 41-51.

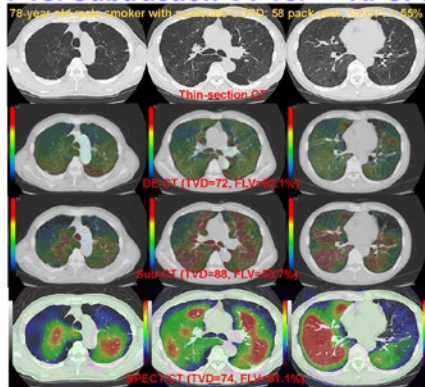
Dynamic CE-Perfusion CT Techniques

-Dual-Energy CT vs. Subtraction CT-



Ohno Y, et al. Eur J Radiol. 2017; 86: 41-51.

DE-CT vs. Subtraction CT vs. ^{81m}Kr SPECT/CT



Ohno Y, et al. Eur J Radiol. 2017; 86: 41-51.

Dual-Energy Xe-Enhanced CT in Initial Study

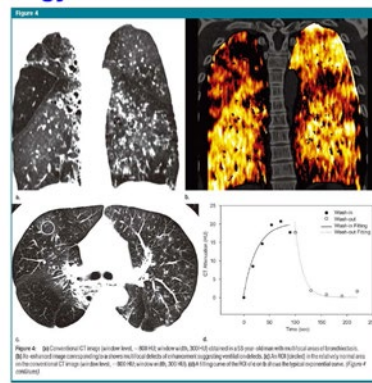
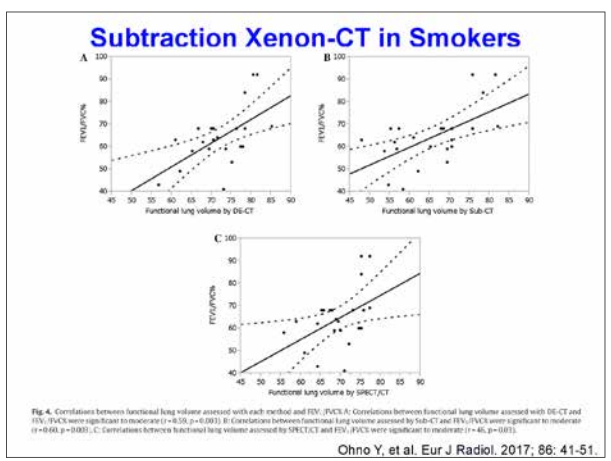
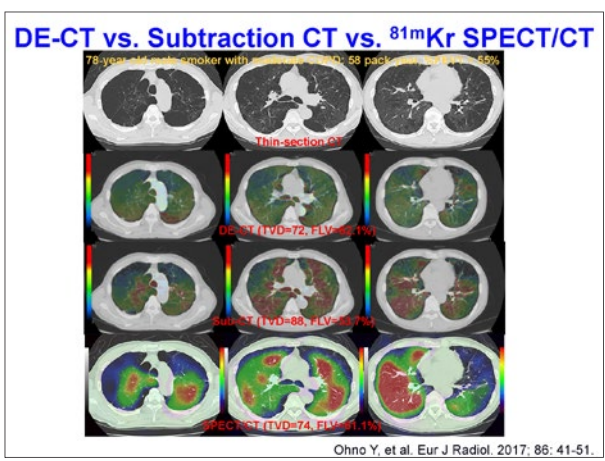
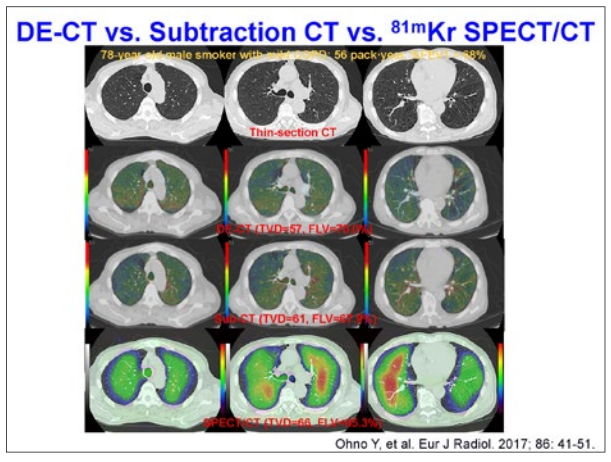
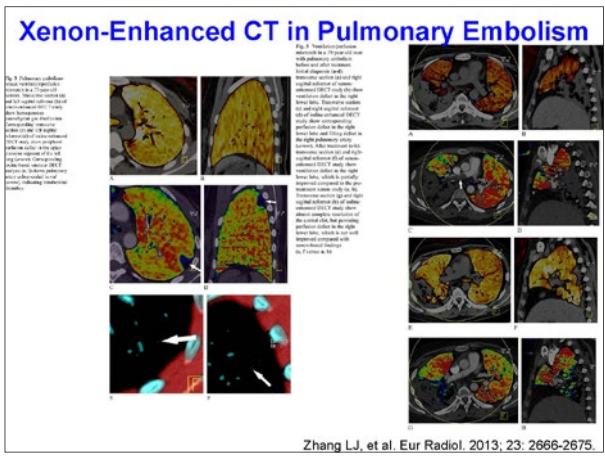
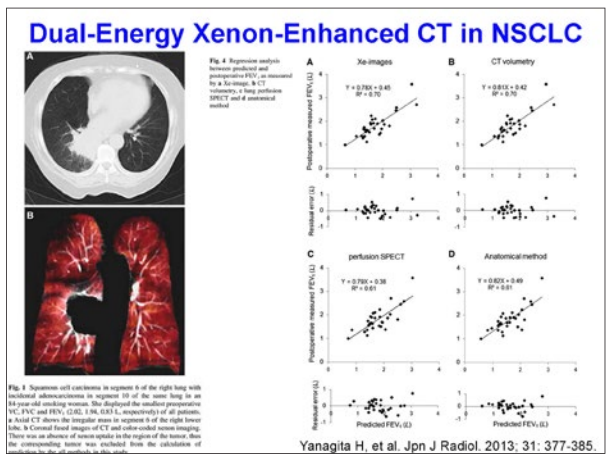
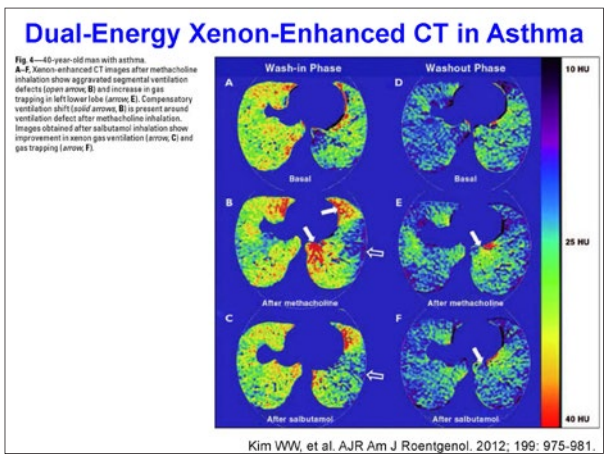
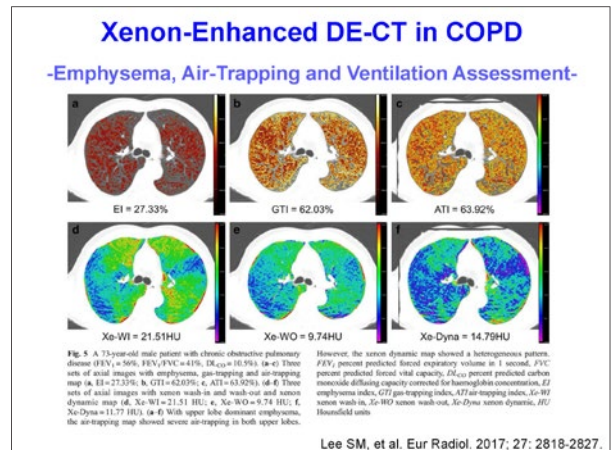
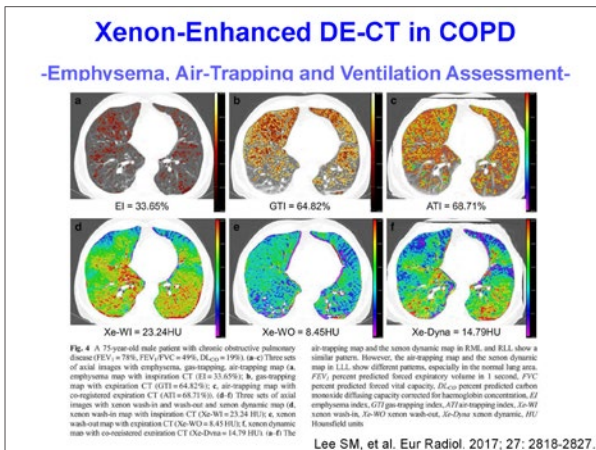
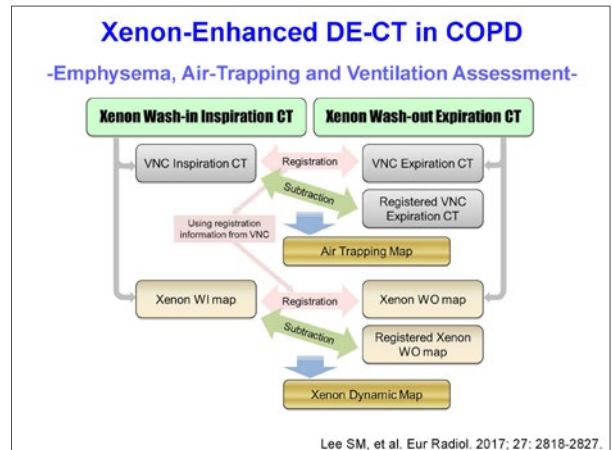
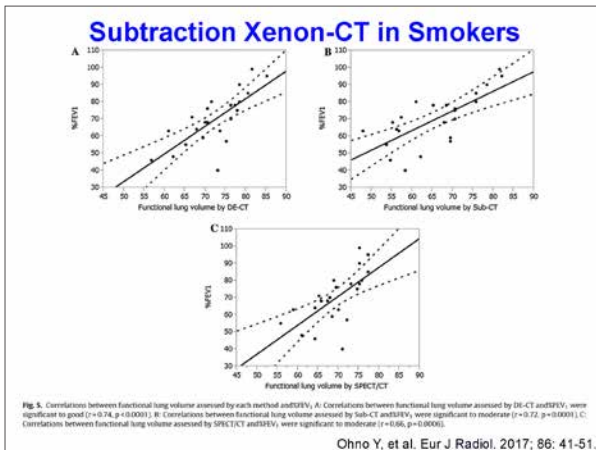


Figure 4. ^{81m}Kr-enhanced CT image (axial level, -800 HU) overlaid with ^{81m}Kr-CT image with high-contrast area of iodine contrast. The enhanced image corresponding to the iodine contrast shows enhancement suggesting residual vessels. ^{81m}Kr-CT image of the iodine contrast area on the conventional CT image (axial level, -800 HU) overlaid with ^{81m}Kr-CT image shows the typical iodine contrast curve. (HU: gray of iodine)

Chae EJ, et al. Radiology. 2008; 248: 615-624.





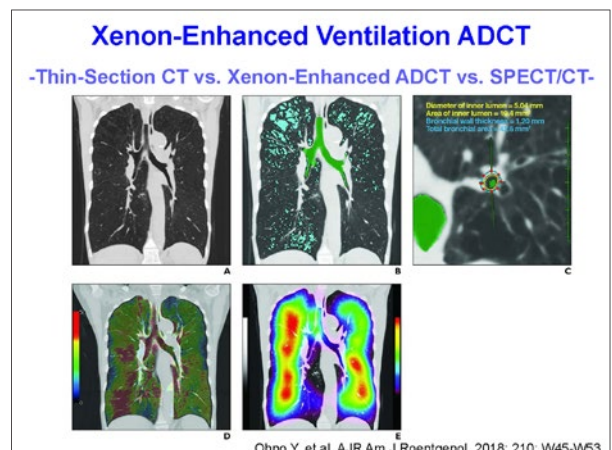
Xenon-Enhanced DE-CT in COPD

-Emphysema, Air-Trapping and Ventilation Assessment-

	Emphysema	Hyperinflation	Normal	p-value
MLD of expiration (HU)	-922.0 ± 39.7*	-882.8 ± 32.2*	-749.3 ± 28.9*	<0.001
Gas-trapping index (%)	86.8 ± 14.1*	74.6 ± 18.4*	30.5 ± 13.5*	<0.001
Air-trapping index (%)	69.3 ± 23.9*	72.7 ± 18.5*	62.9 ± 12.1*	<0.001
Xenon wash-in (HU)	18.4 ± 7.2	21.0 ± 5.9**	21.6 ± 4.9**	<0.001
Xenon wash-out (HU)	9.4 ± 3.0***	9.9 ± 2.4***	7.2 ± 2.4	<0.001
Xenon dynamic (HU)	9.0 ± 4.6*	11.1 ± 4.2*	14.4 ± 3.5*	<0.001

* Significant difference in pairwise comparison at the 0.05 level
 ** Significant difference with the emphysema area at the 0.05 level
 *** Significant difference with the normal area at the 0.05 level
 MLD mean lung density, HU Hounsfield units

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



Xenon-Enhanced Ventilation ADCT

-Thin-Section CT vs. Xenon-Enhanced ADCT vs. SPECT/CT-

TABLE 4: Comparison of Patient Characteristics, Pulmonary Functional Parameters, and Functional Lung Volume (FLV) Obtained With Various Methods for All Smoker Groups

Characteristic or Parameter	Smokers Without COPD	Mild COPD	Moderate COPD	Severe or Very Severe COPD
No. of patients	6	6	28	6
Sex, no. of patients				
Male	3	4	21	4
Female	3	2	7	2
Age (yr), mean ± SD	60.0 ± 10.6	62.7 ± 7.5	69.5 ± 8.6	66.5 ± 5.6
Smoking history (no. of pack-years), mean ± SD	38.7 ± 13.2	41.3 ± 13.7	45.3 ± 12.1	43.2 ± 5.8
FEV ₁ /FVC (%), mean ± SD	94.0 ± 5.4	87.8 ± 2.0*	81.4 ± 0.9**	46.5 ± 1.9***
%FEV ₁ (L), mean ± SD	92.0 ± 4.6	84.0 ± 5.7	67.5 ± 6.9**	44.5 ± 4.2***
CT-based FLV (%), mean ± SD	92.8 ± 6.7	88.2 ± 7.5	83.0 ± 8.5	68.2 ± 10.2***
WAN (%), mean ± SD	53.3 ± 3.3	54.5 ± 2.6	54.5 ± 4.9	63.3 ± 7.5***
Ventilated FLV (%), mean ± SD				
Xenon-enhanced ADCT	89.4 ± 2.3	86.3 ± 8.8	77.5 ± 7.7*	68.1 ± 8.2***
SPECT/CT	87.9 ± 2.9	85.6 ± 6.2	79.3 ± 5.2*	75.4 ± 7.3**

Note.—COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁/FVC = ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity; %FEV₁ = percentage of forced expiratory volume in 1 second; WAN = percentage of wall area to total airway area; ADCT = area-detector CT.
*Significant difference compared with value for smokers without COPD (*p* < 0.05).
**Significant difference compared with value for smokers with mild COPD (*p* < 0.05).
***Significant difference compared with value for smokers with moderate COPD (*p* < 0.005).

Ohno Y, et al. AJR Am J Roentgenol. 2018; 210: W45-W53.

DE-CT in COPD for BLVR (Bronchoscopic LVR)

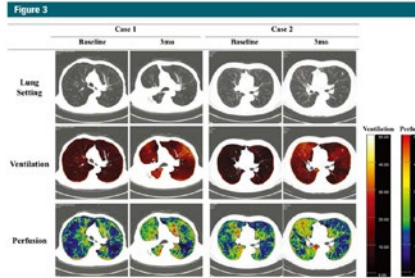


Figure 2: Change in dual-energy CT variables after BLVR in two representative cases. Case 1 was a 75-year-old woman. After BLVR of the right upper lobe, her mean wash-in ventilation per voxel changed from 6.96 HU at baseline to 16.40 HU, while her mean perfusion per voxel changed from 17.81 to 23.63 HU. Her total ventilations also increased from 32.22 to 45.88 HU × L, and her total perfusion showed a slight increase from 82.71 to 90.79 HU × L. The right upper lobe was totally collapsed on the 3-month follow-up CT images (arrow). Case 2 was a 69-year-old man. After BLVR of the right upper lobe, his mean wash-in ventilation per voxel increased from 17.77 HU at baseline to 21.33 HU, while his mean perfusion per voxel changed from 19.55 to 21.54 HU. In the ventilation image, the intensity of the red color indicates the degree of ventilation per voxel. In the perfusion image, the level of perfusion per voxel is graded from dark blue (low) to red (high). A totally collapsed right upper lobe was not seen in the 3-month follow-up CT images.

Lee SW, et al. Radiology. 2017; 285: 250-260.

DE-CT in COPD for BLVR (Bronchoscopic LVR)

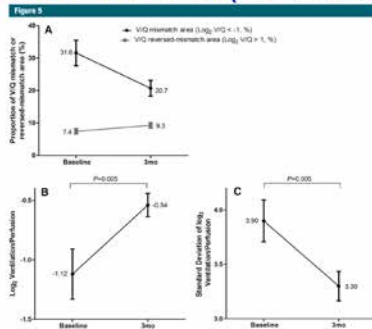


Figure 3: Graphs show changes in the VQ mismatch after the procedure. To generate the VQ ratio, the standardized ventilation/ventilated perfusion (VQ) ratios in each voxel were compared and subjected to log₂ transformation. In VQ, VQ was considered to be mismatched if log₂ VQ was more than 1 and to be severely mismatched if log₂ VQ was less than -1. A. The proportion of the VQ mismatched area (log₂ VQ < -1) decreased markedly (*P* = .002, from 31.8% to 20.7%). The proportion of the VQ mismatched area (log₂ VQ > 1) also increased slightly. B. The mean for log₂ VQ of each pixel increased significantly (*P* = .005) and approached the value of zero (VQ = 1). C. The standard deviation of log₂ VQ also decreased appreciably, which indicates that the VQ distribution changed to a more homogeneous pattern.

Lee SW, et al. Radiology. 2017; 285: 250-260.

他のVentilation Imagingに関しては
セミナー4の抄録などをご参照ください。

まとめ

1. 換気イメージングは臨床ベースでは換気シンチグラフィにて施行されているが、現時点での非放射性Xenonによる換気イメージングのニーズは高まっている。
2. Dual-Energy CTを中心にXenonによる換気イメージングのEvidenceはすでに確立されつつある。
3. Subtraction法により、より簡便にXenon CT施行が可能になり、種々の換気イメージングパラメータの臨床応用可能。
4. 非放射性Xenonは頭部CT用造影剤として保険承認されているが、呼吸器領域における臨床応用の重要性が高まっていることから、適応拡大を早急に進めることが肝要である。