

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590847

研究課題名（和文）

慢性閉塞性肺疾患の発症機序と体格に関する研究—画像解析と遺伝子多型解析の融合—

研究課題名（英文）

Patients' physique in chronic obstructive pulmonary disease

研究代表者

中野 恭幸（NAKANO YASUTAKA）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：00362377

研究成果の概要：

本研究においては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発症機序における体格の役割を、画像解析と遺伝子多型解析の両方から行った。画像解析においては COPD 患者の CT データのコンピューター解析を行い、COPD 患者のサブタイプ分析（phenotyping）を行った。また、疾患のサブタイプと体格との関係に関する検討などを行った。その結果、COPD は気道優位型および気腫優位型のサブタイプにわけることが可能であること、また、このうち気腫優位型のタイプに関しては体格との関連が強いことが判明した。この結果に関しては、英文にて論文化し、国際誌（Thorax）にその結果を発表した。一方、遺伝子多型と体格に関する解析においては、残念ながら有意な関係を見出すことは出来なかった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,000,000	0	2,000,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	480,000	4,080,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、体格、CT 画像解析、遺伝子解析、phenotyping

## 1. 研究開始当初の背景

（1）慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、今後更に増加することが予想されている疾患である。COPD の最大の原因が喫煙であることはよく知られているが、総ての喫煙者が将来 COPD に罹患するわけではなく、約 20% の喫煙者のみが COPD に罹患する（喫煙感受性）と考えられており、その感受性の差は現在も不明である。（2）一方、COPD 患者には、肥満型の Blue bloater タイプと痩せ型の Pink puffer タイ

プという概念が古くから存在し、Blue bloater は Pink puffer と比較して、咳や痰が多く慢性気管支炎型であるのに対して、Pink puffer は気腫病変が多く、安静時の呼吸困難感が強い肺気腫型を代表していると考えられていた。しかしながら、COPD は本来、多因子疾患であり、今日 CT や病理学的解析の結果、肺気腫病変と気道炎症の両者が混在し、古典的な 2 型と現在の臨床像は、必ずしも 1 対 1 には対応しないと考えられている。（3）本研究代

表者らは、このような COPD の複雑な病態解明を目的として、CT 画像解析法を開発してきた。この画像解析法を用いれば、気道壁の肥厚を認める気道病変群と、肺野に低吸収領域の増加を認める気腫病変群とを個別に評価し、COPD の病態を大別 (phenotype 化) することが可能と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究では、喫煙者の画像データ、肺機能検査データ、臨床データ、遺伝子多型などの関係を検討し、COPD の発症機序と体格との関係を明らかにする事を目的とした。

## 3. 研究の方法

CT 画像データを用いてコンピューター解析を行い、COPD 患者のサブタイプ分析を行った。具体的には、気道壁の肥厚を認める気道病変群と、肺野に低吸収領域の増加を認める気腫病変群とをそれぞれ WA%、LAA% という指標で評価し、体格との関係を検討した。また、遺伝子多型と体格との関係の検討も行った。

## 4. 研究成果

CT 画像データを用いてコンピューター解析を行うと、COPD は気道優位型および気腫優位型のサブタイプに分けることが可能 (phenotyping) であること、また、このうち気腫優位型のタイプに関しては体格との関連が強いことが判明した。この結果は、肥満型の Blue bloater タイプと痩せ型の Pink puffer タイプという古くから存在する概念を証明するものであり、国際的にも高く評価された (Thorax 2009; 64(1) Editorial)。一方、残念ながら、今回の研究においては遺伝子多型と画像解析結果の間に有意な関係を見いだすことは出来なかった。今後の展望としては、更なるデータの蓄積を行い、大規模データセットによる遺伝子解析の実施、3次元 CT 解析の実施などを行い、COPD の発症機序と体格との関係をさらに解明することが考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 35 件)  
(英文雑誌)

1. Ogawa E, Nakano Y, et al. Body Mass Index in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Correlation with Low Attenuation Areas on CT. Thorax 64(1):20-5, 2009. (14 人中 1, 2 番目、査読有)

2. Morimoto K, Ogawa E, et al. Adenovirus E1A regulates lung epithelial ICAM-1 expression by interacting with transcriptional regulators at its promoter. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296(3):L361-71, 2009. (6 人中 6 番目、査読有)
3. Akashi K, Nakano Y, et al. Bronchial Wall Regions Extraction Algorithm using Multi Slice CT Images. Proceedings of SPIE (in press). 2009. (11 人中 6 番目、査読なし)
4. Patel BD, Nakano Y, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 178(5):500-5, 2008. (24 人中 13 番目、査読有)
5. Yamada H, Nakano Y, et al. In vivo and In vitro Inhibition of Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Adhesion Molecules by Eicosapentaenoic Acid. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 28(12):2173-2179, 2008. (13 人中 3 番目、査読有)
6. Ohara T, Ogawa E, Nakano Y, et al. Longitudinal study of airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease using computed tomography. Respirology 13(3):372-8, 2008. (18 人中 9 番目、10 番目、査読有)
7. Nishio C, Hajiro T, Nagao T, Ito M, Sakaguchi C, Nakano Y. Specialists play a vital role in general practitioner's prescription behavior -A Qualitative Study of Asthma Care in Japan-. Journal of Asthma. 45(4):339-342, 2008 (6 人中 6 番目、査読有)
8. Wong JC, Nakano Y, et al. The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. Proc. SPIE Medical Imaging, Vol. 6916, 2008. (6 人中 2 番目、査読なし)
9. Saita S, Nakano Y, et al. Algorithm of pulmonary emphysema extraction using thoracic 3-D CT images. Proc. SPIE Medical Imaging, Vol. 6915, 2008. (9 人中 5 番目、査読なし)
10. Ohara T, Ogawa E, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. Chest December 2008 vol. 134 no.6 1244-1249, 2008. (12 人中 8 番目、査読有)
11. Terada K, Ogawa E, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on chronic obstructive

- pulmonary disease exacerbation. Thorax 63:951-955, 2008. (8人中12番目、査読有)
12. Ogawa E, Sandford AJ, et al. Transforming growth factor-beta1 polymorphisms, airway responsiveness and lung function decline in smokers. Respir Med 101(5):938-43, 2007. (6人中1番目、査読有)
  13. Saita S, Nakano Y, et al. Algorithm of pulmonary emphysema extraction using thoracic 3-D CT images, Proc. SPIE Medical Imaging. Vol.6514, L-1-8, 2007 (9人中5番目、査読なし)
  14. Kawai J, Nakano Y. Automated anatomical labeling algorithm of bronchial branches based on multi-slice CT images, Proc. SPIE Medical Imaging Vol.6514, pp.65143S-1-8, Feb, 2007 (13人中6番目、査読なし)
  15. de Jong PA, Nakano Y, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. Am J Respir Crit Care Med 173(2):199-203, 2006. (9人中4番目、査読有)
  16. de Jong PA, Nakano Y, et al. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? Pediatr Radiol ; 36(1):50-3, 2006. (4人中2番目、査読有)
  17. de Jong PA, Long F R, Nakano Y. Computed tomography dose and variability of airway dimension measurements: How low can we go? Pediatr Radiol ; 36(10):1043-7, 2006. (3人中3番目、査読有)
  18. Saita S, Nakano Y, et al. Algorithm of pulmonary emphysema extraction using low dose thoracic 3D CT images. Proc. SPIE Medical Imaging, Volume: 6143, 2006. (11人中5番目、査読なし)
  19. Kawai J, Nakano Y, et al. Medical Imaging 2006 :Automated anatomical labeling algorithm of bronchial branches based on multi-slice CT images. Proceedings of SPIE. Volume: 6143 , 2006. (9人中6番目、査読なし)
- (和文雑誌)
20. 和田広, 中野恭幸, 河田佳樹, 仁木登. 【呼吸器疾患の診断の進歩—形態と機能の系統的評価】 胸部 CT 画像診断. 呼吸と循環. 57(4):339-347, 2009. (4人中2番目、査読なし)
  21. 高橋雅士, 中野恭幸, 他. 筋炎関連間質性肺炎の画像—多発性筋炎/皮膚筋炎—. 日本胸部臨床 67(5):395-403, 2008. (10人中10番目、査読なし)
  22. 中野恭幸, 財田伸介, 仁木登. CADによる肺がん以外の胸郭病変の診断支援. 呼吸と循環 56(5):485-490, 2008. (3人中1番目、査読なし)
  23. 中野恭幸. 画像診断—鑑別診断に役立つ画像は— COPDの診断と治療. Modern Physician. 27(11):1478-1481, 2007. (査読なし)
  24. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライスCT画像を用いた3次元凸閉包による肺葉, 肺区域分類アルゴリズム. 医用画像, 106(509):193-196, 2007. (11人中5番目、査読なし)
  25. 中野恭幸. CT画像解析の意義. 最新医学 62(3):42-47, 2007. (査読なし)
  26. 高橋雅士, 中野恭幸, 他. 肺サルコイドーシスの画像診断. 日本医事新報 No4349 :53-55, 2007. (4人中3番目、査読なし)
  27. 河村奈美, 中野恭幸, 他. マルチスライスCT画像を用いたエッジ情報による気管支壁抽出アルゴリズム, 電子情報通信学会技術研究報告 医用画像. 106(510):1-4, 2007. (13人中6番目、査読なし)
  28. 川井 淳, 中野恭幸, 他. マルチスライスCT画像を用いた空間的な分布に基づく区域気管支分類アルゴリズム, 電子情報通信学会技術研究報告 医用画像. 106(510): 5-8, 2007. (13人中6番目、査読なし)
  29. 橋本尚人, 中野恭幸, 他. マルチスライスCT画像を用いたバイアス成分を考慮した葉単位別の気腫性病変抽出アルゴリズム, 電子情報通信学会技術研究報告 医用画像 106(510):15-18, 2007. (10人中6番目、査読なし)
  30. 小川恵美子, 中野恭幸. COPD患者における体格と気腫化病変の関連. 日本胸部臨床 66(8):625-632, 2007. (査読なし)
  31. 中野恭幸. 実地診療における COPD の画像診断. Medical Practice 23(6):975-979, 2006. (査読なし)
  32. 中野恭幸. 画像解析-COPD 診療の実際とこれからの治療-. 総合臨床 55(10):2456-2460, 2006. (査読なし)
  33. 中野恭幸. COPDの画像—CTによるあらたな解析アプローチ-. 医学のあゆみ 218(12):1005-1009, 2006. (査読なし)
  34. 中野恭幸. CTを用いた COPDの画像診断 update. 日本胸部臨 65(12):1070-1079, 2006. (査読なし)
  35. 三嶋理晃, 中野恭幸, 他. 「COPDの病態解析と治療法開発・治療評価への挑

戦 — CT 画像解析・チオレドキシニ創薬・アウトカムスタディを通して —  
最新医学 61(1)118-175, 2006(10人中2  
番目、ベルツ賞1等賞受賞論文)

〔学会発表〕(計41件)

(国際学会)

1. Akashi K, Nakano Y, et al. Bronchial Wall Regions Extraction Algorithm using Multi Slice CT Images. SPIE Medical Imaging (2009.02.08-12 Florida).
2. Akashi K, Nakano Y, et al. Bronchial Wall Regions Extraction Algorithm using Multi Slice CT Images. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009 (2009.01.19-21 Taipei).
3. Matsuhiro M, Nakano Y, et al. Classification method of pulmonary vein and artery based on multi-slice CT images. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009 (2009.01.19-21 Taipei).
4. Nakai J, Nakano Y, et al. A Computer-aided Diagnosis System for Pulmonary Emphysema. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009 (2009.01.19-21 Taipei).
5. Sasada H, Nakano Y, et al. Classification algorithm lobe for multi-slice CT images. International Forum on Medical Imaging in Asia 2009 (2009.01.19-21 Taipei).
6. Nakano Y, et al. New algorithm to quantify emphysematous lesions using chest CT. The Future of Quantitative and Functional Lung Imaging (2008.10.02-04 Iowa).
7. Ogawa E, Nakano Y, et al. Chest Subcutaneous Fat Mass Measured by Chest Computed Tomography Correlated with Low Attenuation Areas in COPD. American Thoracic Society International Conference (2008.05.16-21. Toronto).
8. Wong J, Nakano Y, et al. The influence of reconstruction algorithm on the measurement of airway dimensions using computed tomography. SPIE Medical Imaging (2008.02.16-21 San Diego).

(国内学会)

9. 財田伸介, 中野恭幸, 他. 肺癌・肺気腫検出システム. 第4回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2009.04.11 京都).
10. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 第

16回日本CT検診学会学術集会  
(2009.02.13-14 横浜).

11. 中野恭幸. キーノートレクチャー: CT による COPD の定性及び定量診断. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2009.01.30-31 京都).
12. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割法. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2009.01.30-31 京都).
13. 明石健吾, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁の定量的解析法 —気管支壁と呼吸器疾患との関連の定量的評価. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2009.01.30-31 京都).
14. 中井潤, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた肺葉別気腫性病変の定量化と肺機能検査の比較評価. 第1回呼吸機能イメージング研究会学術集会 (2009.01.30-31 京都).
15. 明石健吾, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁抽出アルゴリズム. 生体医工学シンポジウム (2008.09.19-20 豊中).
16. 佐々田紘久, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT の肺葉分割アルゴリズム. 電子情報通信学会 (2008.09.17 京都).
17. 中井潤, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた肺葉別気腫性病変抽出アルゴリズム. 電子情報通信学会 (2008.09.17 京都).
18. 尾崎勇, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支の抽出アルゴリズムの検討. 電子情報通信学会 (2008.09.17 京都).
19. 中郷晴規, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の気腫性病変の定量的評価. 日本医用画像工学会 (2008.08.05-06 東京).
20. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の肺区域分割アルゴリズム. 日本医用画像工学会 (2008.08.05-06 東京).
21. 尾崎勇, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支の抽出アルゴリズムの検討. 日本医用画像工学会 (2008.08.05-06 東京).
22. 明石健吾, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁抽出アルゴリズム. 日本医用画像工学会 (2008.08.05-06 東京).
23. 中井潤, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気腫性病変抽出アルゴリズムの構築. 日本医用画像工学会 (2008.08.05-06 東京).

24. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の区域気管支分類アルゴリズム. 電子情報通信学会 (2008.07.16-17 札幌).
25. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の肺葉・肺区域分割アルゴリズム. 電子情報通信学会 (2008.05.22-23 愛知県蒲郡市).
26. 中井潤, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 像を用いた葉単位別の気腫性病変抽出アルゴリズム. 第 3 回京滋呼吸器リサーチフォーラムプログラム (2008.04.26 京都).
27. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像の肺葉, 肺区域分類アルゴリズム. 第 3 回京滋呼吸器リサーチフォーラムプログラム (2008.04.26 京都).
28. 明石健吾, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁抽出アルゴリズム. 電子情報通信学会 (2008.01.25-26 那覇).
29. 財田伸介, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 像を用いた葉単位別の気腫性病変抽出アルゴリズム. 第 2 回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2007.04.21 京都).
30. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた 3 次元凸閉包による肺葉, 肺区域分類アルゴリズム. 第 2 回京滋呼吸器リサーチフォーラム (2007.04.21 京都).
31. 新田哲久, 中野恭幸, 他. 座位型フラットパネルディテクター CT 装置を用いた肺野血流の検討. 第 47 回日本呼吸器学会 (2007.05.10-12 東京).
32. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた肺葉・肺区域分類アルゴリズムの構築. 電子情報通信学会 (2007.07.11 東京).
33. 尾崎勇, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支の抽出アルゴリズムの構築. 第 26 回日本医用画像工学会総会 (2007.07.20 つくば).
34. 明石健吾, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた気管支壁抽出アルゴリズム. 第 26 回日本医用画像工学会総会 (2007.07.20 つくば).
35. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた 3 次元凸閉包による肺葉, 肺区域分類アルゴリズム. 第 26 回日本医用画像工学会総会 (2007.07.20 つくば).
36. 中野恭幸. 胸部 CT からみた COPD. 第 9 回東海閉塞性肺疾患研究会 (2007.09.20 名古屋).
37. 松廣幹雄, 中野恭幸, 他. マルチスライス CT 画像を用いた肺葉・肺区域分類アルゴリズム. 生体医工学シンポジウム (2007.09.21 札幌).
38. 中野恭幸. Static CT による換気および換気障害の評価. キーノートレクチャー. 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会 (2007.09.29 神戸).
39. 中野恭幸. 画像でみる気管支喘息. 第 47 回日本呼吸器学会 (ランチョンセミナー) (2007.05.12. 東京).
40. 中野恭幸. 肺の構造と機能の関係ー胸部 CT からみた肺疾患ー. 広島臨床肺機能カンファレンス (2007.05.16. 広島).
41. 中野恭幸. CT 画像を通して呼吸器疾患を考えるー形態と機能の関係ー. 第 70 回日本呼吸器学会近畿地方会 (教育講演) (2007.12.08 京都).

〔図書〕 (計 1 件)

1. 中野恭幸. 医療者のための喘息・COPD の知識. COPD における CT 所見の意義. 医学書院 13, 2007. (著書)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中野 恭幸 (NAKANO YASUTAKA)  
滋賀医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00362377

### (2) 研究分担者

小川 恵美子 (OGAWA EMIKO)  
京都大学・医学部・助教  
研究者番号：00378671