

主 論 文

Diagnostic value of ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography/computed tomography for bronchiolitis obliterans syndrome in patients after lung transplantation

[緒言]

肺移植は、肺疾患によって予後が限定される患者にとって有効な治療法である。しかし、閉塞性細気管支炎症候群 (bronchiolitis obliterans syndrome : BOS) は、罹患率と死亡率が高い肺移植後の重大な合併症である。臨床診断は、呼吸機能検査の 1 秒量 (forced expiratory volume in 1 s : FEV₁) の低下率により診断され、画像診断領域では、形態的な画像として high-resolution computed tomography (CT) が用いられる。一方、^{81m}Kr ガスを用いた肺換気シンチグラフィと ^{99m}Tc-macro aggregated human albumin (MAA) を用いた肺血流シンチグラフィは、機能的な画像が得られ、BOS の診断に有用であると報告されている。そこで、肺換気 (Ventilation : V) /肺血流 (Perfusion : P) 単一光子放出断層撮影 (single photon emission computed tomography : SPECT) /CT 画像から計算された機能的肺容量と形態的肺容量を用いて、BOS の臨床診断に使用できる可能性があると考えた。

本研究は、後方視的に移植後の BOS を発症した肺 (BOS lungs) と発症していない肺 (non-BOS lungs) を区別するために V/P SPECT/CT 画像から算出された機能的肺容量 (functional lung volume : F) と形態的肺容量 (morphological lung volume : M) 比の診断的価値を評価することである。さらに、肺機能検査のパラメータと F/M 比の関係を検討した。

[方法]

肺移植後に V/P SPECT/CT を受けた 84 人の連続した患者 (男 : 30 人, 女性 : 54 人, 中央年齢 : 42.5 歳, 範囲 : 11-68 歳) と 13 人のドナー患者 (男 : 4 人, 女性 : 9 人, 中央年齢 : 38.4 歳, 範囲 : 21-59 歳) を対象にした。肺移植から V/P SPECT/CT までの期間の中央値は 1600 日 (範囲 : 101-6622 日) であった。すべての患者は、V/P SPECT/CT 後からそれぞれ、0.69 日 (範囲 : 0-13 日) および 0.75 日 (範囲 : 0-13 日) に CT および肺機能検査を受けた。BOS の診断は、国際心肺移植学会のガイドラインに従って、ベースラインの FEV₁ から 20% 減少した場合とし、呼吸器外科医によって診断された。BOS と診断された患者は、片肺ごとに BOS lungs と non-BOS lungs に分類した。経過観察中の CT で画像所見として air trapping がみられた肺と V/P SPECT/CT の 1 年前に行われた ¹³³Xe を用いた肺換気シンチグラフィで平均通過時間の延長がみられた肺を BOS lungs とした。さらに、両側性の場合は片側肺ごとに BOS lungs に含めた。対象の移植肺は

155で、BOS lungsは17、non-BOS lungsは138であった。BOSの診断からV/P SPECT/CTまでの平均期間は5.01年（範囲：0-14年）であった。ドナー患者は、片側肺ごとを正常肺（donor lungs）とし、donor lungsは26であった。

形態的肺容量は、SPECT/CTで得られたCTのデータを使用して、厚さ1.0 mm、スライス厚0.8 mmの画像を用いてSYNAPSE VINCENTイメージングソフトウェア（富士フィルムメディカル）を使用して左右の形態的肺容量を自動的に計算した。機能的肺容量は、肺換気と肺血流のSPECT画像を使用してそれぞれSPECT画像とCT画像の融合を作成し、融合画像上で関心領域を右および左の肺領域に手で設定した。すべての横断スライスで行い、各スライスの最大ボクセルカウント値の閾値から輪郭抽出法を使用して、機能肺容量を半自動で計算した。閾値は肺換気SPECT画像で33%、肺血流SPECT画像で18%を使用した。これらの閾値は、ドナー患者のSPECT/CTから計算された形態的肺容量に基づいて決定した。F/M比は、機能的肺容量を形態的肺容量で除算して算出した。

肺換気SPECT/CT画像と肺血流SPECT/CT画像のF/M比についてBOS lungsとnon-BOS lungs間、およびnon-BOS lungsとdonor lungsとの間でMann-Whitney U-testを用いて有意差検定を行った。肺換気SPECT/CT画像および肺血流SPECT/CT画像におけるF/M比の診断性能を評価するために、Receiver operating characteristic (ROC) 解析を行った。カットオフ値は、ROC曲線で感度と特異度が1に最も近い位置から決定した。ROC曲線を用いて、2つのarea under the curve (AUC) についてDelong's testを使用して有意差検定を行った。P値が0.05未満を有意差ありとした。肺移植後患者84人において、Pearsonの相関係数を用いて肺換気SPECT/CT画像および肺血流SPECT/CT画像について、両側肺の平均F/M比とFEV₁、努力性肺活量（forced vital capacity：FVC）、全肺気量（total lung capacity：TLC）との相関関係を評価した。

[結果]

肺換気SPECT/CT画像では、片側F/M比の平均値と標準偏差は、non-BOS lungsで95.9±16.2、BOS lungsで43.0±25.0、donor lungsで99±11.9であった。肺血流SPECT/CT画像では、non-BOS lungsでは96.3±15.0、BOS lungsでは51.7±19.9、donor lungsでは100.7±9.55であった。F/M比は、肺換気SPECT/CT画像および肺血流SPECT/CT画像の両方でnon-BOS lungsよりもBOS lungsで有意に低かった（換気：P<0.001、血流：P<0.001）。また、肺換気SPECT/CT画像と肺血流SPECT/CT画像の両方で、non-BOS lungsとdonor lungsのF/M比の間に有意差はなかった（換気：P=0.596、血流：P=0.056）。AUCは、肺換気SPECT/CT画像で0.97（95%信頼区間：0.939-1.000）、肺血流SPECT/CT画像で0.99（95%信頼区間：0.977-1.000）であった。肺換気SPECT/CT画像のF/M比の最適カットオフ値は79.0で、感度0.855と特異度0.941であり、肺血流SPECT/CT画像のF/M比の最適カットオフ値は74.1で、感度0.949と特異度1.000であった。Delong's testでは、肺換気SPECT/CT画像と肺血流SPECT/CT画像の間に有意差は示さなかった（P=0.18）。

F/M 比と FEV₁ は、肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像の両方で有意な相関を示した（換気： $r = 0.54$, $P < 0.001$, 血流： $r = 0.45$, $P < 0.001$ ）。肺換気 SPECT/CT 画像は、FVC との有意な相関を示した。FVC と肺血流 SPECT/CT 画像の間に有意な相関はみられなかった。F/M 比と TLC は、肺換気 SPECT/CT 画像と肺血流 SPECT/CT 画像の両方で有意な相関を示さなかった。

[考察]

BOS は閉塞性肺疾患で、細気管支が炎症と線維化によって閉塞する。過去の報告では、BOS を発症した肺は、^{81m}Kr を用いた肺換気シンチグラフィや、肺血流シンチグラフィで肺への集積が低下すると報告されている。肺換気 SPECT/CT 画像と肺血流 SPECT/CT 画像を使用して、BOS lungs の F/M 比が non-BOS lungs の F/M 比よりも有意に低いことを実証した。さらに、F/M 比は非常に高い診断性能を示した。F/M 比が肺換気 SPECT/CT 画像と肺血流 SPECT/CT 画像で同様な結果を示したのは、肺換気と肺血流の基本的な生理学的メカニズムである低酸素肺血管収縮のためだと考えられる。この研究では、F/M 比は肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像の集積の減少と相関した。過去の研究では、^{81m}Kr 肺換気シンチグラフィの半定量値と慢性閉塞性肺疾患における FEV₁ の相関が示されている。また、^{99m}Tc 肺血流シンチグラフィの半定量値は、肺機能および慢性閉塞性肺疾患の重症度と有意に相関することが報告されている。肺移植後の閉塞性肺疾患の診断に使用されるパラメータである FEV₁ は、肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像の F/M 比と有意な相関を示すことを実証した。拘束性換気障害のパラメータである FVC は、肺換気 SPECT/CT 画像の F/M 比と有意に相関していたが、相関は弱かった。肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像で、F/M 比と肺容量のパラメータである TLC の間に相関はなかった。したがって、肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像から算出された半定量値が肺機能の評価を可能にし、BOS の診断および肺移植後の閉塞性肺疾患の半定量的評価が可能であると考えられる。さらに、F/M 比は、拘束性換気障害ではなく閉塞性換気障害を示すことから、他の閉塞性肺疾患を診断するために使用できる可能性があると考えられる。

肺移植は片側または両側で行う場合がある。生体肺移植では、異なる 2 つのドナー肺が必要であり、2 つの抗原が異なるため、BOS は片側または両側肺で発生する可能性がある。また、片側肺の移植では、移植肺と移植されていない肺のいずれかが機能低下しても両側肺の機能の評価する FEV₁ は低下するため、BOS の発症を正確に診断することが困難であると考えられる。V/P SPECT/CT の F/M 比は、片肺ごとに評価することが可能であり、肺移植後の BOS を含む閉塞性肺疾患の臨床評価に有用であると考えられる。

今回の結果は、BOS lungs の肺換気 SPECT/CT 画像および肺血流 SPECT/CT 画像の F/M 比の高い診断性能を示し、肺換気 SPECT/CT 画像と肺血流 SPECT/CT 画像の間に有意差は認めなかった。そのため、BOS は肺換気 SPECT/CT 画像または肺血流 SPECT/CT 画像のいずれかで診断できると考える。

しかし、肺血管病変と共に肺血流 SPECT/CT 画像の F/M 比も低下するため、特に肺血管疾患を除外できない場合は肺血流 SPECT/CT 画像の F/M 比だけで BOS の診断には適さないと考えられる。さらに、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ガスの実効線量は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA の実効線量よりも低いため、被ばくを低減できることから、肺換気 SPECT/CT 画像のみで BOS を十分に診断できると考えられる。

[結論]

V/P SPECT/CT を使用して算出した半定量値である F/M 比の診断的価値を検討した。F/M 比が半定量的評価を可能にし、肺移植後の BOS lungs を高い診断精度で区別できることを示唆した。さらに、F/M 比は FEV_1 と相関関係があるため、他の閉塞性換気障害の診断にも使用できる可能性があるため、臨床的に有用であると考えられた。