

【要約】

Diaphragm thickness on computed tomography is related to sarcopenia, respiratory function, and prognosis for pneumonia

(コンピュータ断層撮影で測定した横隔膜厚はサルコペニア、呼吸機能、肺炎の予後と関連する)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：横手幸太郎教授)

山本 雅

【背景・目的】

加齢に伴う骨格筋の量および質の減少を意味するサルコペニアは全死亡率を上昇させる。本邦における主要な死因のひとつである肺炎もその例外ではなく、四肢筋量が低下している患者では肺炎罹患後の死亡率が高いことが報告されている。しかしながら四肢の筋量が肺炎の予後と関連する機序は不明である。

呼吸において最も重要な役割を果たす骨格筋は横隔膜であり、横隔膜機能不全は呼吸不全を引き起こすことが知られている。その一方で、横隔膜と主要な呼吸器疾患である肺炎との関連は明らかにされておらず、どのような因子が横隔膜の筋量ならびに筋力に影響を与えるのかについても完全には解明されていない。その理由のひとつは横隔膜の筋量を測定する手法に限られていることと考えられる。横隔膜の筋量は一般的に超音波で測定した厚さによって評価されるが、この検査が臨床で使用される機会は限られている。

コンピュータ断層撮影 (CT) 検査は様々な疾患の診断および経過観察目的に使用される。CT 画像では横隔膜は胸壁および大動脈前面を走行する構造として描出される。CT 画像を用いて横隔膜の厚さを測定する手法が確立できれば、診断時に CT 検査が行われる可能性の高い肺炎とその予後との関連を調べることができるほか、過去の画像と現在の画像を比較することで横隔膜の変化を解析することが可能になる。

そこで我々は、CT 画像を用いて横隔膜厚を測定する方法を開発し、その手法を用いて横隔膜と肺炎の予後について、そしてどのような要因が横隔膜厚に影響を及ぼすのかについて解明することを本研究の目的とした。

【方法】

横隔膜は **Zone of apposition (ZOA)** と呼ばれる部位において胸壁と接する。そこで CT の水平断画像で ZOA の高さを示す右副腎の上極における水平断画像を用いることとした。

はじめに千葉大学医学部附属病院に 2017 年 1 月から 9 月に入院した患者で CT 検査歴のある患者を対象に超音波で横隔膜厚を測定し、CT 画像を用いた横隔膜厚測定方法の信頼性を検証した。そして千葉市立青葉病院に 2015 年 6 月から 2016 年 12 月の期間に肺炎の診断で入院した患者を対象に肺炎の予後と D_{CT} の関連を解析した。

次に、横隔膜に影響を及ぼす因子について検討するため、2015 年 6 月から 2017 年 3 月の期間に千葉大学医学部附属病院に入院した 65 歳以上の患者のうち、CT 検査が行われ、かつ握力ならびに四肢筋量の測定歴がある患者を対象に D_{CT} を測定し、体格や合併症との関連を解析した。

最後に、骨格筋は加齢によりその量および質が低下することから加齢が横隔膜にどのような影響を与えるのかについて検討した。横隔膜の CT 値と年齢の関連について解析するとともに、より詳細な検討を行うため 6 週齢および 106 週齢の C57BL6/J マウスか

ら横隔膜を採取し、遺伝子発現の変化を RNA sequence を用いて評価した。

【結果】

1. CT 画像を用いた新規横隔膜厚測定方法の開発および横隔膜厚と肺炎の予後の関連についての解析

対象患者 55 例のうち、除外基準に合致した 13 症例を除いた 42 症例について、CT 画像を用いて測定した横隔膜厚である D_{CT} と超音波で測定した横隔膜厚の相関を解析すると、両者は有意な相関を示した。そこで、肺炎患者 122 症例の D_{CT} を計測し、年齢および呼吸筋力との関連を解析した。その結果、 D_{CT} は年齢と逆相関し、予測される呼吸筋力と正の相関を示した。さらに肺炎が治癒した群と肺炎で死亡した群に分類してその差を解析したところ、死亡した群では D_{CT} が低値であった。したがって、横隔膜の委縮が肺炎の予後不良因子である可能性が示唆された。

2. 横隔膜厚に影響を与える因子の検討

65 歳以上の高齢者 94 例を対象に D_{CT} と単相関を認める要素を探索したところ、 D_{CT} はボディマス指数ならびに骨格筋指数と正の相関を認めた。さらに、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)² の診断基準に従って握力ならびに四肢筋量でサルコペニアの有無を判定したところ、サルコペニアを有する群は非サルコペニア群と比較し男女ともに D_{CT} が低値であった。この結果は低体重・低筋量が横隔膜委縮の危険因子であり、サルコペニアは四肢の筋だけでなく横隔膜にも生じる事を示唆していると考えられた。

また、2 回以上の CT 検査歴のある 50 症例を対象に、 D_{CT} 維持群と D_{CT} 低下群の差を解析した。その結果、糖尿病の合併が D_{CT} 低下群で有意に多かった。さらに、糖尿病を合併している患者に限定して D_{CT} 維持群と D_{CT} 低下群の違いを解析したところ、 D_{CT} 低下群では C-peptide および C-peptide index が低値であった。これらの結果は糖尿病が横隔膜を委縮させる可能性があり、インスリン分泌の低下がその危険因子である可能性を示唆していると考えられた。

3. 加齢が横隔膜に及ぼす影響の解析

上記の 50 症例を対象に横隔膜の CT 値を計測したところ、横隔膜の CT 値は年齢と逆相関を認めた。さらに、若年マウスと老齢マウスで横隔膜における遺伝子発現を比較したところ、老齢マウスの横隔膜ではコラーゲン産生遺伝子、細胞外基質産生遺伝子、タンパク分解関連遺伝子の発現が上昇していた。これらの結果は、加齢が横隔膜の異所性脂肪蓄積や組織リモデリングを引き起こす可能性を示唆していると考えられた。

【考察】

本研究では CT 画像を用いた横隔膜厚の新規測定方法を開発した。我々が今回開発した方法は過去に報告された方法よりも簡便であるのみならず、超音波で測定した結果との相関を確認した初めての方法である。

本研究は横断研究であり、さらなる研究が必要であるが、本手法は横隔膜厚を推定すること、横隔膜に影響を与える病態を解明すること、そして肺炎の予後予測に有用であることが期待されると考えられる。