

## 主論文要旨

論文提出者氏名：川口 拓哉

専攻分野：外科学（小児外科）

指導教授：北川 博昭

主論文の題目：

A New Approach Using Image Analysis to Assess Pulmonary Hypoplasia in the Fetal Lamb Diaphragmatic Hernia Model.

（羊胎仔横隔膜ヘルニアモデルにおける肺低形成評価に対する画像解析を用いた新アプローチ）

共著者：

Kohei Kawaguchi, Juma Obayashi, Kunihide Tanaka, Kei Ohyama, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Shigeyuki Furuta, Kevin C. Pringle, Hiroaki Kitagawa

緒言

横隔膜ヘルニア (Diaphragmatic Hernia: DH) は肺実質の低形成による呼吸不全が問題となるが、気管支分岐数、肺動脈分岐数にも異常が認められ出生後の予後に大きく影響する。妊娠中に治療を行う胎児治療も世界的に試みられてきたが、現段階では出生後の治療と比較した場合明らかに生存率を改善する結果は認めない。近年では超音波やMRIを用いた出生前診断が行われ、同時に肺の容積を測定した重症度予測も行われているが、より高い精度が要求される。また胎児MRIではヘルニア内容の評価や肺断面積は評価できるが、気管支分岐の数を評価することは困難である。画像診断における肺面積と気管支面積、さらに総肺容量の相関関係を証明できれば、DH胎児の予後予測の精度を向上できると考えた。

我々は過去に、大型動物である羊胎仔 DH モデルを作成し、肺未熟性を病理学的に評価し、画像解析ソフトを用いた image analysis も行った。そこで本研究では pilot study として羊胎仔 DH モデルの肺レントゲン写真から画像解析ソフトを用いて肺・気管支面積を測定し、気管支面積/総肺面積比と総肺容量との相関を調べ、DH における肺低形成と出生前重症度の新しい評価法を検討した。

## 方法・対象

超音波検査で妊娠が確認された胎生 75 日の母羊に対し全身麻酔下に帝王切開を行った。羊胎仔を臍帯が付着したまま上半身のみ子宮外に露出し、第 8 から第 11 肋間の左側胸部を切開し、胸腔から左横隔膜へアプローチし、左横隔膜を 1.5cm 程度切開した。ヘルニア門を通して胸腔内に胃を脱出させ、羊胎仔重症 DH モデルを作成した。羊胎仔の胸壁は縫合閉鎖し、母羊の子宮内に胎仔を戻し、妊娠を継続させ満期に帝王切開で出産、犠牲死させ DH 群とした (n = 12)。正常の羊胎仔をコントロール群とした (n = 5)。犠牲死させた羊胎仔から摘出した肺の総肺気量 (Total Lung Volume: TLV) を測定し、バリウム気管支造影を実施した。画像解析ソフト「Image J」を用いて、総肺面積 (Total Lung Area: TLA)、気管支面積 (Bronchial Area: BA) および気管支面積/肺面積比 (B/L 比) を計算した。なお本研究はオタゴ大学ウェリントン病院動物倫理委員会 (承認番号 AEC 1-16) の承認を得たものである。統計は Student T 検定と Spearman の順位相関係数を用いた。

## 結果

DH 群とコントロール群間で体重と頭殿長に有意差はなかった。TLV は DH 群で  $133.3 \pm 41.2$  (ml)、コントロール群で  $326 \pm 22.5$  (ml) であった ( $p < 0.05$ )。TLA は DH 群で  $78.8 \pm 17.4$  (cm<sup>2</sup>)、コントロール群で  $107.1 \pm 10.3$  (cm<sup>2</sup>) であった ( $p < 0.05$ )。BA は DH 群で  $39.6 \pm 11.9$  (cm<sup>2</sup>)、

コントロール群で  $52.2 \pm 7.7$  (cm<sup>2</sup>) であった ( $p < 0.05$ )。DH 群とコントロール群間で B/L 比に有意差はなかった。

DH 群では、TLV と TLA 間に強い相関を認め ( $r=0.79$ 、95%信頼区間 0.71-0.85、 $p < 0.05$ )、さらに TLV と BA 間にも強い相関を認めた ( $r=0.73$ 、95%信頼区間 0.63-0.81、 $p < 0.05$ )。コントロール群では、TLV と TLA 間に強い相関を認めた ( $r=0.97$ 、95% confidence interval 0.96-0.98、 $p=0.005$ )。TLV と B / L 比は、DH 群のみ相関を認めた ( $r=0.62$ 、95% 信頼区間 0.49-0.72、 $p < 0.05$ )。

## 考察

出生前の胎児期の気管分岐数を評価する方法は確立していない。本研究は肺・気管支面積の定量的評価として、画像解析ソフト「ImageJ」を使用し、レントゲン肺面積測定による気管支発達の評価を試みた。検討の結果、DH 群とコントロール群間で TLV、TA、BA に統計学的有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。これらの結果から DH 群での肺低形成が証明され、羊胎仔重症 DH モデルとして適切であることを証明した。B/L 比については 2 群間で統計学的有意差を認めなかったが、これは DH 群における肺低形成に伴い、気管支の分岐異常も合併している可能性が示唆された。また DH 群では TLV と TLA、TLV と BA、さらに B/L 比に相関があった ( $p < 0.05$ )。これにより胸部単純レントゲン上の面積から肺の発達と気管分岐の発達を相関づけられ、画像を用いて気管支分岐の推定ができ、出生前における肺低形成と重症度評価のツールのひとつとなると考えた。今回の結果を踏まえ、今後胎児 MRI 画像上の TLV を測定することで気管支発達異常の面から肺低形成度の推定を行いたい。

## 結論

羊胎仔モデルにおいて DH 群ではコントロール群と比較して総肺容量と総肺面積、総肺容量と気管支面積に相関を認め、画像解析ソフトが

DHにおける肺低形成と出生前重症度の新しい評価法となり得た。