



## 新型コロナウイルス感染症による肺傷害をCT無しで予測する ～高精度な診断、SF 比と LD 濃度～

### 本研究成果のポイント

- 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)による急性低酸素性呼吸不全(AHRF)では、臨床医は、低流量鼻カニューレ酸素供給、高流量鼻カニューレ酸素供給、または機械的人工換気などの呼吸療法を選択します。胸部コンピューター断層撮影(CT)検査は、COVID-19 肺炎の診断に大きく貢献しましたが、コストと放射線被曝による患者への潜在的な害を考慮する必要があります。この研究は、酸素化指数や血液検査結果などの臨床指標を使用して、新型コロナウイルス感染症による急性肺傷害の定量的範囲を予測するために実施しました。
- 2020年4月～2022年2月までの間に、京都府立医科大学附属病院に入院した373名のCOVID-19患者のうち、酸素療法を必要としたAHRF患者192人のデータを分析しました。多重ロジスティック回帰を使用して、胸部CTスキャン画像より算出された肺浸潤容積(LIV)と他の13項目の他の病態生理学的または生化学的検査値との間の相関関係を決定しました。
- 臨床パラメータの中から酸素飽和度/吸気酸素比(SF 比)および血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)濃度がLIVに関連する因子として特定されました。肺傷害がLIV $\geq$ 20%で重症であるか否かの2値分類では、境界線としてLD=2.2 $\times$ [SF 比]-182.4が得られ、その正確度(accuracy)、精度(precision)、診断オッズ比(diagnostic odds ratio)はそれぞれ0.828, 0.818, 23.40でした。
- これらのデータは、胸部CTスキャンを行わずに、SF 比とLD濃度を使用して、COVID-19肺炎による急性肺傷害を精度高く推定できることを示唆しました。今回の知見は、臨床医が低コストかつ低侵襲性の検査結果を用いて、迅速に急性肺傷害レベルを予測し治療方針を決定できる判断基準を提供するものと考えます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 総合医療・地域医療学 助教 松原慎, 同 教授 四方哲, 分子病態感染制御・検査医学 准教授 稲葉亨, 麻酔科学 病院助教 須藤和樹, 京都府立医科大学附属病院 集中治療部 准教授 小尾口邦彦, 同 病院長 佐和貞治ら研究グループは、新型コロナウイルス感染症患者における急性肺傷害の予測に関する研究を実施し、本件に関する論文が科学雑誌『Journal of Infection and Chemotherapy』に2023年11月19日付けでオンライン掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、胸部CTスキャンを行わずに、酸素飽和度/吸気酸素比(SF 比)と血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)濃度を使用して、COVID-19肺炎による急性肺傷害を精度高く推定できることを示唆しています。臨床医が低コストかつ低侵襲性の検査結果を用いて、迅速に急性肺傷害レベルを予測して治療方針を決定できる判断基準を提供するものと考えます。

【論文基礎情報】

<p>掲載誌情報</p>	<p>雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy          発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他          雑誌の発行元国 日本          オンライン閲覧 可  <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1341321X23002854">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1341321X23002854</a></p>
<p>論文情報</p>	<p>論文タイトル（英） Prediction of acute lung injury assessed by chest computed tomography, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio, and serum lactate dehydrogenase in patients with COVID-19</p> <p>代表著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 総合医療・地域医療学 松原慎          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 須藤和樹</p> <p>共同著者          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 串本洗輔          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 吉井龍吾          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 井上敬太          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 木下真央          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 小尾口邦彦          京都府立医科大学大学院医学研究科 総合医療・地域医療学 四方哲          京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態感染制御・検査医学 稲葉亨          京都府立医科大学附属病院 佐和貞治</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名 COVID-19 患者における酸素飽和度/吸気酸素比 (SF 比)と血清乳酸デヒドロゲナーゼ (LD) 濃度による急性肺傷害の予測</p> <p>代表研究者 京都府立医科大学附属病院 佐和貞治</p> <p>共同研究者          京都府立医科大学大学院医学研究科 総合医療・地域医療学 松原慎          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 須藤和樹          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 串本洗輔          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 吉井龍吾          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 井上敬太          京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学 木下真央          京都府立医科大学附属病院 集中治療部 小尾口邦彦          京都府立医科大学大学院医学研究科 総合医療・地域医療学 四方哲          京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態感染制御・検査医学 稲葉亨</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 該当なし</p>

## 1 研究分野の背景や問題点

2020年春以来、世界中に蔓延した新型コロナウイルス感染症 2019 (COVID-19) は、3年経った今でも完全には制御できていない。COVID-19 の病態生理学には、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされる急性肺傷害(ALI)が関与しており、初期症状には肺傷害に関連する急性低酸素血症性呼吸不全(AHRF)が含まれる。主な治療アプローチは、酸素吸入に基づく呼吸療法である。薬物治療に加えて、重篤な新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の管理においては、機械的人工換気(MV)と体外式膜型人工肺(ECMO)が確立されている。胸部コンピューター断層撮影(CT)画像検査は、COVID-19肺炎の診断や肺炎の重症度の判定に頻繁に使用されてきた。特にパンデミックの初期段階では、COVID-19の病態生理学、疾患の進行、治療戦略が不明瞭であったため、胸部CT画像は新型コロナウイルス感染症肺炎の正確な診断に大きく貢献した。

COVID-19 パンデミックの初期段階では、疾患の病態生理学に対する理解が限られていたため、スクリーニング活動の一環として、軽症例であっても画像検査が行われることになった。しかし、新型コロナウイルス感染症の進行過程で次第に治療戦略が確立され、弱毒化オミクロン株の出現以後については、放射線被ばくによるコストと患者への潜在的な害は無視できないため、中等度以上の肺傷害が予測される患者のみに胸部CTスキャンを実施するのが適切であろう。非侵襲的方法でALIの病理を理解するには、他の生理学的または生化学的な血液検査結果を使用して放射線学的なALIを推定することが重要である。このアプローチは、不必要な放射線被ばくを回避し、費用対効果の高い診断を達成するのに役立つ。本研究では、実際の胸部CT画像から酸素化指数、血液検査結果、その他の臨床指標を従属変数として、新型コロナウイルス肺炎患者のALIを予測する多重ロジスティック回帰分析を実施した。

## 2 研究内容・成果の要点

研究対象期間中、373人の患者が新型コロナウイルス感染症で入院した。これらの患者のうち、112人は軽症で高度な酸素療法を必要としないため除外された。残りの261人の患者には酸素療法が必要であった。これらのうち、69人の患者は緩和医療、年齢18歳未満、妊娠、入院時のMV、データ不足などの理由でこの研究対象から除外された。残りの192人の患者のうち、97人が低流量鼻カニューレ酸素療法

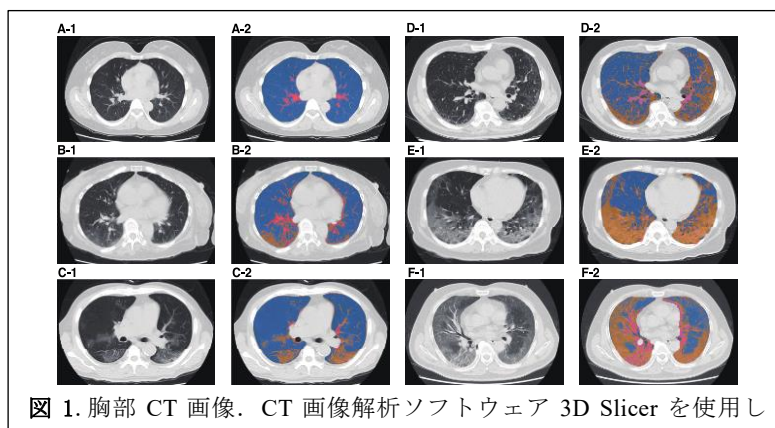


図 1. 胸部 CT 画像. CT 画像解析ソフトウェア 3D Slicer を使用して、胸部 CT 画像の領域(1)を正常浸潤、血管、気腫の 3つのカテゴリに分類(2)して肺傷害度を定量化した。A. 酸素投与を必要としない患者の画像。ほとんどの所見は正常(肺浸潤量 LIV=2.6%)。B. 低流量鼻カニューレ酸素療法で治療された患者の画像。背部にわずかな浸潤影が見られた(LIV=8.4%)。C. 低流量鼻カニューレ酸素療法で治療された患者の画像。広範囲の浸潤影が背部に見られた(LIV=11.7%)。D. 高流量鼻カニューレ酸素療法を必要とした患者の画像(LIV=11.7%)。E. 高流量鼻カニューレ酸素療法を必要とした患者の画像(LIV=38.6%)。F. 高流量鼻カニューレ酸素療法で数日間治療され、その後に人工呼吸療法に移行した患者の画像。ほとんどの肺野で浸潤影が観察された(LIV=58.7%)。

(LFNC) を受け、58 人が高流量鼻カニューレ酸素療法 (HFNC) を受け、37 人が MV を受けた。図 1 は、さまざまな程度の ALI を有する 6 人の代表的な患者の胸部 CT 画像を示している。

Python Pandas の corr() を利用して、入院時 14 項目の相関関係を求めました。特に注目すべきは、胸部 CT 画像から評価した肺浸潤容積(LIV)と相関係数の絶対値 $\geq 0.5$  という高い値を示した酸素飽和度/吸気酸素比(SF比) (-0.70) と血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)濃度 (0.57) の 2 項目 (図 2) であった。

臨床医が選択した呼吸療法と SF 比, LD 濃度, LIV との関係を示すペアプロットを Python Seaborn ライブラリ pairplot() を用いて計算した (図 3)。LFNC 群の SF 比, LIV, および LD の分布は, MV および HFNC 群の分布と重ならなかった。次に, LIV を従属変数, その他 13 の因子を説明変数として MLRA 解析を行ったところ, SF 比, 白血球数, LD 濃度が統計的に有意であった ( $p < 0.05$ )。

SF 比と LD 濃度を用いて, LIV の境界値が 10%以上, 20%以上, 30%以上の 3 段階の 2 値分類で MLRA を実行しました (図 4A-C)。LIV $\geq 10\%$ か否かの二値分類では, LD=0.7 $\times$  SF 比の境界線で精度, 精度, DOR, AUC がそれぞれ 0.839, 0.872, 15.455, 0.877 であり, LD 濃度が高いことが示唆された。LIV $\geq 30\%$ か否かの二値分類では, 精度, 精度, DOR, AUC はそれぞれ 0.771, 0.636, 7.600, 0.858 で, LD=2.3 $\times$ [SF 比]+82.7 のボーダーラインでした。LIV $\geq 20\%$ か否かの二項分類において DOR は 23.400 と最高であり, 精度 0.828, 精度 0.818, AUC 0.870, 境界線は LD=2.2 $\times$ [SF 比]-182.4 であった (図 4C)。LIV $\geq 20\%$ の場合, SF 比と LD 濃度を用いた予測の感度は, 真陽性 (患者 81 名, 42.2%) に対して偽陰性 (患者 15 名, 7.8%) を含めて 0.844 であった。対照的に, LIV $\geq 30\%$ の場合, SF 比と LD 濃度を用いた予測の感度は, 真陽性 (28 名, 14.6%) に対して偽陰性 (28 名, 14.6%) で 0.500 であった。

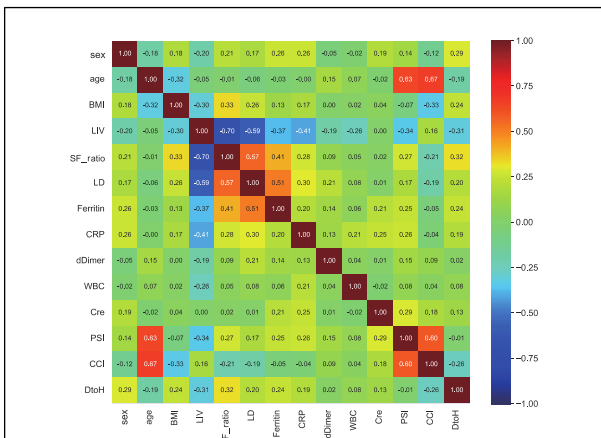


図 2. Python Pandas corr() を用いて入院時 14 パラメータ間の相関係数を取得し, Seaborn ライブラリ heatmap() によりカラーマトリックスとして可視化した。特に注目すべきは, 胸部 CT 画像から算出した肺浸潤量(LIV)と相関係数 (絶対値 $\geq 0.5$ ) が高かった SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比(SF 比) (-0.70) と血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)濃度 (0.57) の 2 項目であった。

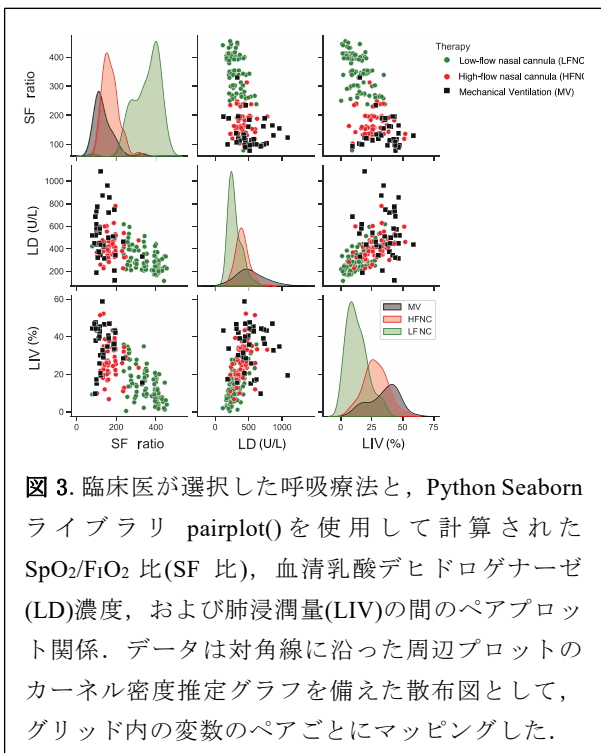


図 3. 臨床医が選択した呼吸療法と, Python Seaborn ライブラリ pairplot() を使用して計算された SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比(SF 比), 血清乳酸デヒドロゲナーゼ (LD)濃度, および肺浸潤量(LIV)の間のペアプロット関係。データは対角線に沿った周辺プロットのカーネル密度推定グラフを備えた散布図として, グリッド内の変数のペアごとにマッピングした。

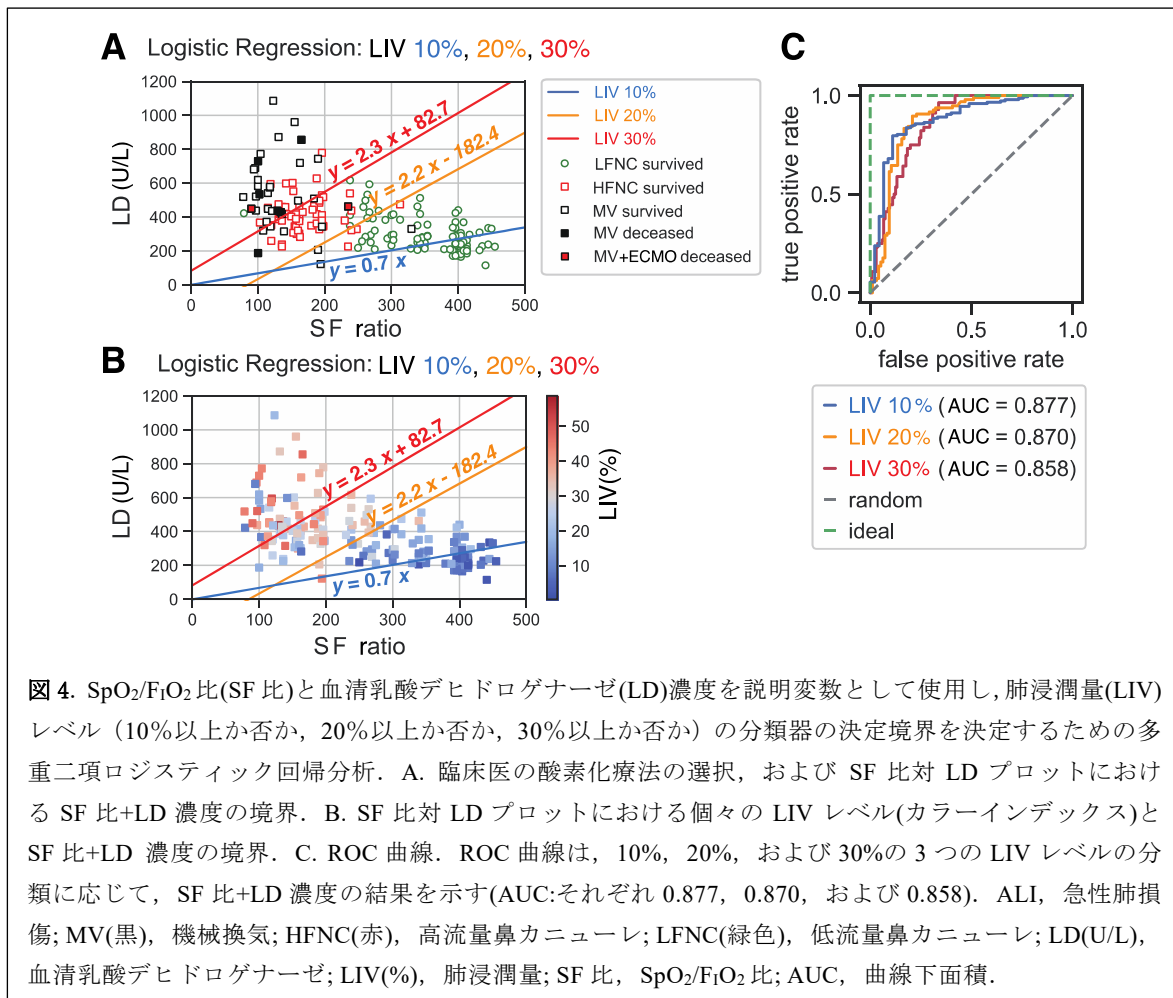


図4. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比(SF比)と血清乳酸デヒドロゲナーゼ(LD)濃度を説明変数として使用し、肺浸潤量(LIV)レベル(10%以上か否か、20%以上か否か、30%以上か否か)の分類器の決定境界を決定するための多重二項ロジスティック回帰分析。A. 臨床医の酸素化療法の選択、およびSF比対LDプロットにおけるSF比+LD濃度の境界。B. SF比対LDプロットにおける個々のLIVレベル(カラーインデックス)とSF比+LD濃度の境界。C. ROC曲線。ROC曲線は、10%、20%、および30%の3つのLIVレベルの分類に応じて、SF比+LD濃度の結果を示す(AUC:それぞれ0.877、0.870、および0.858)。ALI, 急性肺損傷; MV(黒), 機械換気; HFNC(赤), 高流量鼻カニューレ; LFNC(緑色), 低流量鼻カニューレ; LD(U/L), 血清乳酸デヒドロゲナーゼ; LIV(%), 肺浸潤量; SF比, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比; AUC, 曲線下面積。

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

この研究により、SpO<sub>2</sub>とFiO<sub>2</sub>から容易に計算できるSF比と血清LD濃度は、各パラメータのみよりも高い精度でALIの重症度を判定できることが実証された。この戦略により、不必要なCT検査の頻度を減らすことができるため、医療費が削減され、患者の過剰な放射線被ばくが回避される。私たちは、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、および同様の症状に関連するALIの重症度を判定するためのシンプルで低侵襲な方法を検証し、広く利用できるようにすることが臨床的に価値があると考えている。

結論として、私たちは酸素化指数、血液検査結果、その他の臨床指標を使用して、胸部CT画像で特定されたCOVID-19のALIの量的範囲を正確に予測できるかどうかを検討した。私たちのデータは、SF比と血清LD濃度を使用することで、CTスキャンなしでCOVID-19肺炎によるALIを推定できることを示唆している。これらの所見は、臨床医が酸素化能力の低侵襲性評価と生化学的血液検査を使用してALIレベルを予測できるようにすることで、临床上重要な有益をもたらすと考える。

#### <研究に関すること>

京都府立医科大学附属病院 病院長 佐和貞治  
電話：075-251-5633 (麻酔科医局)

#### <広報に関すること>

事務局企画広報課 担当：小谷  
電話：075-251-5804  
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp