

主論文の要旨

**Risk stratification by the lower limit of normal of  
FEV1/FVC for postoperative outcomes in patients with  
COPD undergoing thoracic surgery**

〔 COPD 合併肺癌外科手術症例の術後アウトカムに対する  
FEV1/FVC 正常下限を用いたリスク階層化 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：長谷川 好規 教授)

大須賀 (高橋) さと子

## 【緒言】

高齢化に伴いCOPDの罹患率が今後さらに増加することが見込まれており、COPDを合併する肺癌外科手術症例は今後増加の一途を辿ることが予想される。なおCOPDは肺癌外科手術における術後アウトカムの最も重要なリスクファクターのひとつであると言われている。以前、我々は412例の肺癌外科手術症例において、COPDはnon-COPDと比べ、酸素投与遷延（POT：prolonged oxygen therapy）、術後在院日数延長（PPS：prolonged postoperative stay）、術後合併症（combined complications）が有意に多く認められたと報告した。その一方で、適切な術前管理がなされた糖尿病、虚血性心疾患、高血圧は術後アウトカムのひとつである術後在院日数延長（PPS）に関連を示さなかった。術後アウトカムに起因する要素として、COPDが他の生活習慣病と比較し対策が万全とは言えない現状である。従って、肺癌外科手術症例における術後合併症のリスクを正確に予測し適切な術前管理が施せる術前肺機能評価の確立が急務である。

現在、COPDの診断基準として、FEV1/FVCの固定値70%以下をCOPDと診断する方法とともに、FEV1/FVCの正常下限（LLN：lower limit of normal）以下でCOPDと診断する方法がある。前者はGOLD分類法と言われ、現在世界的に広く用いられているが、後者のLLN法も近年、アメリカ胸部疾患学会、ヨーロッパ国際学会により推奨され注目を集めている。FEV1/FVCのLLN法とは、健常者のFEV1/FVCを年齢、性別、人種別に分けて正規分布曲線を描き、その正常下限5%以下を異常とする概念である。なお、このLLNと固定値70%による2つの診断法の違いから境界領域の患者が生じるが、この境界領域（In-between 群）のリスクの有無については明らかにされていない。今回、我々はFEV1/FVCのLLNを用いた術前肺機能評価が肺癌外科手術症例における術後合併症のリスク階層化に有効であるかを検証した。

## 【対象と方法】

2006年1月から2011年12月までの間に名古屋大学医学部附属病院にて肺癌外科手術を施行された701症例の術前肺機能検査を2つの診断基準を用いて、non-COPD群（ $FEV1/FVC \geq 0.7$  and  $FEV1/FVC \geq LLN$ ）、In-between群（ $LLN \leq FEV1/FVC < 0.7$  or  $0.7 \leq FEV1/FVC < LLN$ ）、COPD群（ $FEV1/FVC < 0.7$  and  $FEV1/FVC < LLN$ ）の3群に分類し、各群における酸素投与遷延（POT）、術後在院日数延長（PPS）、術後合併症（combined complications）をretrospectiveに検討した。

術後アウトカムの定義としては、酸素投与遷延（POT）は2日を超えて酸素投与を必要とした場合、または酸素投与中止後に再開を必要とした場合。術後在院日数延長（PPS）は12日以上入院を必要とした場合。術後合併症（combined complications）は、肺炎、人工呼吸器遷延、モニトラック挿入、肺癆遷延、上室性不整脈のいずれかひとつを含む場合とした。

## 【結果】

### 患者背景

717 症例の診療記録よりデータを集積し、術前肺機能検査未施行の 14 症例および肺野以外の合併切除も施された 2 症例を除外し、合計 701 症例（non-COPD 群 399 例、In-between 群 124 例、COPD 群 178 例）を対象とした（Fig.1）。

性別、年齢別に各群の分布をみると In-between 群では男性、女性ともに年齢の上昇に伴い症例数の増加を認めたが、COPD 群においては男性、女性ともに 61-70 歳の層から 71 歳以上の層にかけて症例数の増加を認めなかった（Fig.2）。

non-COPD 群は In-between 群と比較し、有意に若く、男性比率が低く、喫煙歴が低い傾向を認めた。COPD 群は In-between 群と良く似た患者背景持っていたが、喫煙歴は有意に高い傾向を認めた（Table1）。

なお、一般的に COPD では高齢者が多くなると言われているが、我々の症例では 71 歳以上の層で COPD 症例数の増加を認めず（Fig.2）、COPD 群は In-between 群と比較し、むしろ若い傾向を認めた（Table1）。これは COPD を持つ高齢者が他の合併症を有することが多く、手術以外の選択肢をとるケースが多いためと考えられた。

### 肺機能検査と手術様式

In-between 群は COPD 群と比較し、全ての肺機能検査項目において有意に良好な結果を示した。さらに In-between 群において、酸素化の指標である%DLCO や呼吸器関連死亡率の予測因子である%IC/TLC が、non-COPD 群とほぼ同等のレベルまで良好に保たれていた。手術様式に関しては、COPD 群において若干、肺全摘が多い傾向を認めたものの、全ての術式において 3 群間で有意差は認められなかった（Table2）。

### 術後アウトカム

ほとんどの術後アウトカムにおいて、non-COPD 群、In-between 群、COPD 群の順に段階的な頻度の上昇を認めた。特に酸素投与遷延（POT）においては COPD 群が In-between 群と比較して約 2 倍の頻度上昇を認めた（Table3）。

術後アウトカムのオッズ比においては、non-COPD 群と In-between 群の間で酸素投与遷延（POT）、術後在院日数延長（PPS）、術後合併症（combined complications）全てにおいて有意差が認められたが（Table4）、年齢、性別、BMI、喫煙歴、手術時間で補正すると有意差は認められなかった（Table5）。

COPD 群は In-between 群と比較して酸素投与遷延（POT）の頻度が有意に高く（Table4）、調整因子による補正後も有意差を認め、約 3 倍の頻度増加を認めた（adjusted relative OR: 3.068; 95% CI: 1.806-5.213）（Table5）。さらに術後在院日数延長（PPS）においては、統計学的に有意ではなかったものの、約 50%の頻度増加を認めた（crude OR: 1.529; 95% CI: 0.946-2.471）（Table4）。有意差が認められなかった要因のひとつとしては、COPD を持つ高齢者が他の合併症を有することが多く、化学療法や放射線療法など手術以外の選択肢をとるケースが多いため、選択のバイアスがかかった可能性が考えられた。

## 【考察】

本研究は FEV1/FVC の固定値 70%以下かつ LLN 以上として定義した In-between 群における臨床的影響を COPD 合併肺癌外科手術症例の術後アウトカムにて検証した初めての論文である。

In-between 群は non-COPD 群と比較して、酸素投与遷延 (POT)、術後在院日数延長 (PPS)、術後合併症 (combined complications) の術後アウトカム全てが有意に高かったことより (Table4)、FEV1/FVC の固定値 70%として用いられる COPD 診断基準は、リスクを伴う症例の検出に有用であると考えられる。調整因子による補正後のオッズ比では有意差が認められなかったが、その要因のひとつとして、この 2 群間では患者背景に明らかな偏りが存在したことが影響していると考えられた (Table1)。

COPD 群は In-between 群と比較して酸素投与遷延 (POT) の頻度が有意に高く (Table4)、調整因子による補正後も有意差を認めたことより (Table5)、従来の FEV1/FVC の固定値 70%以下で定義される COPD 症例を FEV1/FVC の LLN の診断基準によって、より正確にリスク階層化できる可能性を示唆していると考えられる。術後在院日数延長 (PPS) においては統計学的に有意ではなかったものの、約 50%の頻度増加を認め (Table4)、高齢者の治療選択のバイアスの可能性を考慮すると、術後在院日数延長 (PPS) におけるリスク階層化にも有用であると考えられた。COPD 症例の中に術後アウトカムに対する異なったリスクレベルを有する 2 群が存在することを認識することは、術後アウトカムを改善させることを目的とした臨床研究の適切な症例設定と検出力設定に有用であると考えられる。

## 【結語】

FEV1/FVC の LLN を用いた術前肺機能評価により、COPD 合併肺癌外科手術症例をリスクレベルの異なる In-between 群と COPD 群に分類することができた。FEV1/FVC の固定値 70%と LLN の診断基準両方を用いて 3 群に分類する術前肺機能評価は、より正確なリスク階層化をもたらし、肺癌外科手術症例における術後アウトカムを予測するためのスクリーニング検査として有用である。