

主論文の要旨

**Clinical impact of the lower limit of normal of
FEV1/FVC on survival in lung cancer patients
undergoing thoracic surgery**

（ 肺癌外科手術症例の長期予後における一秒率正常下限の
臨床的影響に関する検討 ）

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）

松崎 明日香

【緒言】

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)と肺癌は、疾患の特性と患者数の増加により今後の医療に影響を与えられている。COPD の診断基準は肺機能検査で測定される気管支拡張薬投与後の Forced expiratory volume in one second/ Forced vital capacity (FEV1/FVC)の固定値 0.7 未満の気流制限を有することとされている。COPD に伴う気流制限は肺癌外科手術症例の予後に影響すると考えられているが、FEV1/FVC の固定値 0.7 を用いた気流制限によるリスク階層化は、外科手術症例の全生存期間(overall survival: OS)における COPD の臨床的関連性を示すに至っていない。近年、ATS (The American Thoracic Society)/ERS (European Respiratory Society) は、FEV1/FVC の正常下限以下(lower limit of normal : LLN)を気流制限の診断基準として使用することを推奨している。FEV1/FVC の LLN を用いた気流制限の診断基準は、COPD の死亡率に対して適切なリスク階層化をもたらしている。しかしながら、FEV1/FVC の LLN を用いた気流制限の診断基準が、肺癌外科手術症例の生存アウトカムを適切にリスク階層化できるかどうかは明らかではない。今回我々は、肺癌外科手術症例の生存アウトカムにおける FEV1/FVC の LLN を用いたリスク階層化を検討した。

【対象及び方法】

2006 年 1 月～2011 年 11 月に名古屋大学医学部附属病院で施行された肺癌外科手術症例を対象とした。気流制限は FEV1/FVC 固定値 0.7 と FEV1/FVC の LLN の診断基準を用いた。OS は手術日から死亡日、あるいは患者が生存していると確認された最終日までの期間、無病生存期間(disease-free survival : DFS)は手術日から癌の再発の最初の日、あるいはあらゆる原因の死亡日までの期間と定義した。

【結果】

肺癌外科手術症例 712 例より、術前肺機能検査未施行 8 例、肺癌と他疾患の複合手術 4 例、緊急胸部手術 1 例の計 13 例を除外した 699 例(98.2%)で検討した。生存者のフォローアップ期間中央値は 48.5 か月(0.2-93.4 か月)、OS 中央値は 44.4 か月(0.2-93.4 か月)、DFS 中央値は 40.2 か月(0.2-93.4 か月)であった。

肺癌外科手術症例の COPD の臨床的関連性を評価するため、気流制限を FEV1/FVC 固定値 0.7 で分類した。FEV1/FVC<0.7 の 399 例は COPD 群、残りの 300 例は non-COPD 群に割り付けられた。FEV1/FVC 固定値 0.7 で定義された気流制限は OS (p=0.093)、DFS (p=0.169)であり、生存アウトカムへの影響は明らかではなかった。

FEV1/FVC 固定値 0.7 と LLN の 2 つの気流制限の診断基準を用いて生存アウトカムを検討した。FEV1/FVC<0.7、かつ LLN 以下(below LLN)で決定された気流制限を有する 178 例は COPD 群、FEV1/FVC<0.7、かつ LLN 以上(above LLN)の気流制限を有する 123 例は In-between 群、残りの 398 例は non-COPD 群に割り付けられた。In-between 群のカプランマイヤー曲線は non-COPD 群のものと一致した。

次に、FEV1/FVC の LLN を用いて解析を行った。気流制限が FEV1/FVC<LLN の 178

例は below LLN 群、残りの 521 例は above LLN 群に割り付けられた。

喫煙歴のある男性症例が above LLN 群より below LLN 群で有意に多かった(Table1)。病理組織学的に腺癌の発症率は above LLN 群より below LLN 群で有意に低かった(Table2)。

above LLN 群の OS 中央値 45.7 か月(0.8-93.4 か月)、DFS 中央値 40.5 か月(0.8-93.4 か月)であったのに対して、below LLN 群の OS 中央値 42.7 か月(0.2-89.2 か月)、DFS 中央値 38.7 か月(0.2-89.2 か月)であった。 Kaplan-Meier 曲線、およびログランク検定にて below LLN 群は肺癌外科手術症例において OS($p=0.043$)、DFS($p=0.030$)の生存アウトカムへの影響が示唆された(Figure1)。

さらに、病期と手術様式の影響を除外するために、病期 I 期の肺葉切除を施行した肺癌症例 432 例で評価した。 In-between 群の Kaplan-Meier 曲線は non-COPD 群のものと同じであった。さらに、below LLN 群は above LLN 群より有意に OS($p=0.001$)、DFS($p=0.004$)不良であり、生存アウトカムへの影響は全症例の解析と比較しても明らかとなった(Figure2)。

生存アウトカムに対する影響を与える因子解析では、FEV1/FVC の LLN によるリスク階層化は独立した因子ではなかった (Table 4, Table5)。

【考察】

本研究は本邦での肺癌外科手術症例を対象として、FEV1/FVC の LLN の基準を用いた気流制限の OS、DFS への臨床的関連性を検討したものである。

我々の研究グループは、FEV1/FVC の LLN の診断基準は肺癌外科手術を施行した COPD 併存症例を、術後合併症を含む周術期アウトカムにおける異なるリスクを持った 2 群にリスク階層化することを報告した。既報の通り本研究においても、FEV1/FVC 固定値 0.7 の診断基準は気流制限による OS の有意なリスク階層化を示さなかった。一方、FEV1/FVC の LLN を用いた気流制限によるリスク階層化は肺癌外科手術症例における生存アウトカムに対して有意な階層化を示した。FEV1/FVC の固定値 0.7 と LLN によって分類される In-between 群は、肺癌外科手術症例における周術期アウトカムにおいて、non-COPD 群と COPD 群と独立したリスク群であった。一方、生存アウトカム解析において In-between 群の Kaplan-Meier 曲線は non-COPD 群のものと同じであった。

肺癌の生存アウトカムにおいて肺癌病期は独立したリスク因子であることが知られているが、本解析の中で肺癌病期分布の偏りを除外するために、肺癌病理病期 I 期の肺葉切除症例に限定して気流制限の生存アウトカムへの影響を検討した。本解析においても In-between 群の Kaplan-Meier 曲線は non-COPD 群のものと同じであった。本結果は、FEV1/FVC の LLN で示される COPD の軽度気流制限は肺癌外科手術症例の生存アウトカムリスクにおいて non-COPD 群のものと同等であることを示したと考えられる。このように、COPD の気流制限は FEV1/FVC の LLN によるリスク階層化を行うことにより肺癌外科手術症例の適切なリスク階層化を行うことができると結論付けられた。

多変量解析で、FEV1/FVC の LLN による気流制限のリスク階層化は OS、DFS の独

立因子にならなかった。一方、肺機能検査における拡散能を示す DLCO と吸気能力を示す IC/TLC は独立因子であることが示された。日常臨床において DLCO と IC/TLC の測定を通常検査で行うことができる施設は限られている。FEV1/FVC の LLN で示される気流制限を示す症例は、DLCO と IC/TLC のさらなる評価を行うことが COPD の気流制限をより詳細に把握できると考えられる。

【結語】

FEV1/FVC の LLN による気流制限のリスク階層化は、肺癌外科手術症例の生存アウトカムにおいて異なるリスクレベルを有する COPD 症例をより正確に分類することを可能にする。