

主論文の要旨

**Renewed Japanese spirometric reference variables
and risk stratification for postoperative outcomes
in COPD patients with resected lung cancer**

（肺癌切除を行う COPD 患者の術後アウトカムに対する
新たな日本人肺機能基準値とリスク階層化）

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）

岡田 木綿

【緒言】

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)と肺癌は、患者数の増加により全世界において医療に影響を与えられていると考えられている。

肺癌術後患者の術後合併症には予定外治療が必要で、医療費負担増加の原因となる。肺癌外科手術施行患者の中で、Forced expiratory volume in one second/ Forced vital capacity (FEV1/FVC)の固定値0.7で定義されるCOPD患者は非COPD患者と比較して平均術後在院日数が長く、長期酸素投与の必要性も倍増していた。従って肺癌切除を行うCOPD患者の、適切な術後アウトカムのリスク階層化を可能とする術前アセスメントの確立が必要である。

我々は過去研究において、統計学的にlower limit of normal(LLN)と定義される健常対照グループの下位5%タイル値で定義される気流閉塞は、0.7の固定値で定義されるそれとの比較で、COPD関連アウトカムの重要な予測因子となりえることを示した。しかしそれらの研究時は日本人の基準値が存在せず、白人の基準値(C-LLN)を使用していた。一方でlambda-mu-sigma法を用いた日本人成人の呼吸機能基準値(J-LLN)が公表された。この新基準値を使用してCOPD関連アウトカムを評価可能かどうかはまだ不明である。今回J-LLNで定義された気流閉塞が、術後アウトカムにおいてリスク患者を同定できるかどうかを評価した。

【対象および方法】

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全新規診断肺癌患者の85.5%である609例を対象とした。

FEV1/FVCのLLNをJ-LLNと固定値0.7を用いてCOPD群(FEV1/FVC<0.7 and FEV1/FVC<LLN)、In-between群(LLN \leq FEV1/FVC<0.7(below0.7サブグループ)もしくは0.7 \leq FEV1/FVC<LLN(above0.7サブグループ))、non-COPD群(FEV1/FVC \geq 0.7 and FEV1/FVC \geq LLN)の3群に分類した。生存予後にCOPDが与える影響を評価するためCOPD群、non-COPD群とin-between群を含むその他群に分類した。

周術期アウトカムの定義は、酸素投与遷延(POT)は2日を超えて酸素投与を必要としたか酸素投与中止後の再開を要した場合、術後在院日数延長(PPS)は12日以上入院を要した場合、術後合併症(combined complications)は、肺炎、人工呼吸器遷延、ミニトラック挿入、肺癰遷延、上室性不整脈の1つ以上を含む場合とした。OS(overall survival)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か全原因の死亡日までの期間と定義した。

【結果】

*J-LLN*で分類した周術期合併症

患者特性を表1に示した。全体では387人が男性で389人が喫煙歴を有し、平均年齢は67.0歳であった。CTで肺気腫を有する患者は全体の36.4%であった。J-LLNの

予測式は図 1 に示した。J-LLN 定義の分類では 337 人が non-COPD 群、58 人が in-between 群、137 人が COPD 群であった。肺気腫の所見は in-between 群と COPD 群の 57.4%に認められ、In-between 群の平均年齢は COPD 群より高かった。喫煙歴の有る男性の割合は COPD 群で in-between 群より高く、COPD 群では 40Pack-year 以上の患者が in-between 群の約 2 倍であった。Grade 2 以上の肺気腫は COPD 群で他の群より優位に高かった。POT,PPS.術後合併症の各グループ間の発生率を評価した。(表 2) 全ての周術期合併症発生率は COPD 群で non-COPD 群より高かった。COPD 群での POT 発生率は in-between 群のおよそ倍であった。(42.5%対 20.7%) COPD 群の PPS と術後合併症は in-between 群と比較してそれぞれ 40%と 30%も増加していた。

今回の分類が周術期合併症のリスクを効果的に検出可能かどうか見るため、in-between群とCOPD群のオッズ比をnon-COPD群と比較した。(表3A) Non-COPD群とCOPD群ではすべてのオッズ比が統計学的に有意だったが、in-between群とnon-COPD群では差は認められなかった。Non-COPD群に対するCOPD群の年齢、性別、喫煙歴、手術時間で調整済のオッズ比(表3B)では、POT2.840 倍(95%CI: 1.824-4.421)、PPS1.836 (95%CI: 1.166-2.890)、術後合併症1.637 (95%CI: 1.007-2.663)であった。POTのin-between群に対する調整済オッズ比でも2.984 (95%CI: 1.447-6.153)と統計学的に有意であった。

In-between群の2つのグループの患者特性と周術期合併症

J-LLN定義のin-between群には44人のbelow0.7サブグループと14人のabove0.7サブグループが含まれた。Above0.7サブグループの患者特性と術後合併症をbelow0.7サブグループと比較した。(表4) 全体的にはabove0.7サブグループはbelow0.7サブグループより若年女性で、喫煙暴露も少なかった。Above0.7サブグループはGrade 2 以上の気腫を有する人は存在せず、Above0.7サブグループの術後アウトカムはnon COPD 群と同等であった。

Stage I かつ肺葉切除を行った患者の生存予後に与えるJ-LLN定義の気流閉塞の影響

病理学的病期の影響を最小限にするため、317人のstage I かつ肺葉切除を行った患者で気流閉塞の影響を評価した。生存者の中央観察期間は60.2 (1.0-109.1) カ月、DFS とOSの中央値はそれぞれ55.5 (1.0-109.1) カ月と58.2 (1.0-109.1) カ月であった。5年DFSと5年OSはそれぞれ79.4%と86.7%であり、70例の再発と46例の死亡があった。COPD群は100例、その他群は217例であり、COPD群においてDFSやOSの悪化は示さなかった。(p=0.361 DFS、p=0.158 OS)

【考察】

本研究は J-LLN が日本人の COPD 併存肺癌切除症例の術後アウトカムを適切にリスク階層化可能であることを初めて示したものである。

肺癌には根治のための包括的治療が提唱されている。しかし COPD 患者では呼吸機能低値のために限局手術や非手術といった治療選択がなされ、長期予後が不良である。

そのため肺癌合併 COPD 患者の正確な術後リスクの階層化が望まれる。

今回 COPD 群の一秒量予測値の平均は約 90%と良い。一秒量予測値が 50%未満の重篤な気流閉塞を有することは、新規診断肺癌症例の根治術の治療提案に影響する因子であることを報告した。従って一秒量予測値は肺癌合併 COPD 患者の術後アウトカムのリスク階層化には適さないと思われる。

COPD の合併が予測される成人喫煙者では、FEV1/FVC は LLN 未満まで(0.7 未満にもかかわらず)呼吸器関連症状や全原因死亡のリスクは増加しないとの報告がある。我々は先行研究で C-LLN と固定値 0.7 と組み合わせて定義される COPD 群では、肺癌外科手術後の周術期アウトカムや長期予後が不良であることを示したが、当時は日本人での FEV1/FVC の LLN 値を計算する基準値が存在していなかった。C-LLN と J-LLN には若干違いがある。C-LLN 使用時には above0.7 サブグループは 1 人であったが、J-LLN 定義の in-between 群には 2 つの異なる患者特性を持つ群が含まれた。Above0.7 サブグループの患者が LLN 未満の気流閉塞を有した原因は同定不能であったが、若年成人の一秒量低値は COPD の病因として重要であるとの報告がある。Above0.7 サブグループ群のクリニカルインパクトに関しては更なる研究が望まれる。J-LLN 定義の COPD 群は周術期アウトカムの独立したリスクファクターであった。この結果は既報告と同様であり、FEV/FVC の LLN が肺癌切除をする COPD 患者間での術後アウトカムのリスク階層化可能であることを強めた。

肺癌病期は治療方針や長期予後に対する独立した因子となるので、stage I かつ肺葉切除施行の患者で J-LLN 定義の気流閉塞が長期予後に与える影響を検討した。既報告と対照的に DFS や OS に対する J-LLN 定義の気流閉塞の臨床的意義は明らかにしなかった。

多くの研究で FEV1/FVC に人種・民族的な調整は不要とされている。C-LLN ではアジア系アメリカ人は 343 人のみ含まれていたが、今回公表された日本人の新呼吸機能基準値は 2 万人以上の日本人から得られている。従って J-LLN はアジア人により正確に適応可能と思われる。

【結語】

日本人の新呼吸機能予測式により計算される FEV1/FVC の LLN を用いることで、COPD 患者の肺癌外科手術症例における術後アウトカムのリスク層別化が可能であった。