

# 肺癌根治術後に異常な呼吸機能低下を招く因子の解析 および術後呼吸機能予測式の改変と検討

柳 照 奉 廣 畑 健 南 憲 司 岩 崎 拓 也 原 聡  
塩 崎 均

近畿大学医学部外科学教室

## 抄 録

目的：肺癌根治術後において、異常な呼吸機能低下をきたす症例がある。この症例を術前に予測するために、現在使用している術後呼吸機能予測式から算出される予測値と実測値との差を生じる原因を解析し、簡便かつ精度の高い新しい術後予測機能予測式を作成した。

対象：2006年1月から2007年12月までの肺癌にて根治肺葉切除術を施行した125症例。

方法：術後呼吸機能低下に影響を与えると考えられる因子として年齢、性別、喫煙習慣、手術時間、重篤な併存疾患、癒着の有無、術式、Body Mass Index (BMI)、出血量、輸血の有無、術前動脈血酸素分圧、術前動脈血二酸化炭素分圧の計12項目を設定し、検討した。各因子について単変量解析  $\chi^2$  検定、およびロジスティック回帰分析を用いて解析し、有意差検定を行った。肺切除後の呼吸機能予測式である

$$F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$$

F : respiratory function,

ppo : predicted postoperative

b : 切除予定亜区域支数

n : 腫瘍によって閉塞している亜区域支数

を用いて算出する術前の術後呼吸機能予測値と術後実測値を比較し、差のある症例に関して検討した因子のうち有意差のある因子を係数として上記予測式内に組み込むことで新しい術後呼吸機能予測式を作成した。

結果：単変量解析 ( $\chi^2$  検定)、ロジスティック回帰分析より重篤な併存疾患にのみ有意差がみられた。「重篤な併存疾患」を係数  $\alpha$  とし、予測式内に代入する新しい術後呼吸機能予測式

$$F_{ppo} = [1 - \{(b - n) / (42 - n)\} \times \alpha] \times F$$

を考案した。術前予測値の FEV<sub>1.0</sub> (FEV<sub>1.0</sub> : forced expiratory volume in 1 second)、6カ月目の FEV<sub>1.0</sub> 実測値等を代入して求めると  $\alpha = 1.83$  となり、

$$F_{ppo} = [1 - \{(b - n) / (42 - n)\} \times 1.83] \times F$$

が得られた。この式を用いて、2008年6月から12月に至る患者のうち、根治肺葉切除施行し、重篤な併存疾患を持つ10症例で検証を行うと、10症例中7症例で近似 (平均誤差  $1.79 \pm 0.32\%$ ) を得た。

結論：術後呼吸機能の異常な低下をもたらす因子として、重篤な併存疾患が重要であることが示唆された。この結果に基づき重篤な併存疾患を有する症例に対する術後呼吸機能予測式

$$F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n) \times 1.83] \times F$$

を考案した。更に考案した術後呼吸機能予測式を前向きに検討した結果、併存疾患を有する肺癌症例の術後呼吸機能予測に有用であることと考えられる。

**Key words** : 肺癌, 予測術後肺機能式, 重篤な併存疾患, 新予測術後肺機能式

## 緒 言

近年、肺癌の罹患率は増加の一途にある。我が国において死因の第1位は悪性新生物であるが、その中でも肺癌による死亡数の増加は著しい。悪性新生物による死亡数は、胃癌が減少しているのに対し、肺癌は極めて急激な伸びを示し、男性では1993年以降胃癌を超えて第1位となり、女性では現在胃癌について第2位である。我が国における肺癌による死亡数の男女比は、2.6:1で男性に多く、男女で合わせた肺癌による死亡数は、第1位となっている。一方、欧米においては、早くから肺癌は悪性腫瘍の中で死亡率第1位であった。しかし、イギリスでは1970年頃より、アメリカでは1990年以降で男性の肺癌による死亡数は減少に転じており、女性でも、イギリスにおいて既に減少に転じている。日本が欧米に追随しているとすると、将来、男女とも肺癌による死亡数は、減少していく可能性もあるが<sup>1</sup>、喫煙率の低下があまりみられないこと、高齢者の増加などの原因により、しばらくは肺癌による死亡数の増加が続くのではないかと危惧されている。

この肺癌患者の増加により、肺癌の手術件数は年々増加し、また検診の普及による早期発見や手術の低侵襲化に伴い、手術適応も拡大している。

肺癌治療の原則は、現在なお外科治療であり、最も確実な治療効果が収められている。外科治療でも解剖学的に血流・リンパ路を含めた系統的切除が必要となってくることから、肺癌根治術においては、肺葉切除が基本的手術術式となっている。

近年、肺癌根治手術は手術手技の改良、麻酔技術の進歩ならびに術後病態の解明によって、1990年代以前と比較して、安全に施行されるようになった。また、最近では胸腔鏡下手術手技が発達し、呼吸筋を切離していた開胸手術に比べると呼吸筋温存が可能となり、術後早期に呼吸機能回復が望めるようになった。しかし、肺葉切除による肺容量の減少は開胸手術と同等であり、切除量に応じて術後の呼吸機能も低下を認めている。また手術死亡率は、依然として2~4%であり<sup>2</sup>、呼吸・循環系に関わる術後合併症の発生頻度は20~40%である。特に高齢者や一側肺全摘除症例、低肺機能症例、呼吸器疾患併存症例では術後合併症・死亡率が高く<sup>3</sup>、合併症を認めたり、死亡に至らずとも術後に著明な呼吸機能低下を認めることがある。従って、術前からの慎重な呼吸機能評価を行っておくことは、術後合併症予防などの観点からも重要である。

実際われわれは、近畿大学医学部附属病院外科にて肺葉切除を行った肺癌患者症例において、肺癌根

治術後に術前の予想以上に Performance Status (PS) の悪化を認めたり、Quality of Life (QOL) の低下や、あるいは呼吸機能の低下を来したと考えられる症例を経験している。このことから、より安全に肺癌根治術を行うためには、術後呼吸機能に影響を及ぼす因子を特定することと、特定の因子を術後呼吸機能予測に反映する方法を検討することが重要であると考えた。

そこで、まず第一に生物学的因子として年齢、性別など、手術関連因子、背景因子をそれぞれ複数個つつ設定、解析し、術後呼吸機能悪化の因子を特定することを研究1とした。

次に、現在われわれが用いている術後呼吸機能予測式を改変し精度の高い術後呼吸機能予測式を開発することと、開発した術後呼吸機能予測式の検証を研究2とした。その予測式を用い、治療方針の選択、術式の選択等を考慮することにより、術後の患者のQOL向上に貢献できるものと考えている。

## 対象と方法

研究1：術後に異常な呼吸機能低下を招く因子の解析と術後呼吸機能予測式の改変

## 対 象

近畿大学医学部附属病院外科において、2006年1月~2007年12月の間で、原発性肺癌に対し根治肺葉切除術を施行し、6カ月以上の経過を観察できた125症例を対象に後ろ向き研究として行った。

性別は男性78例、女性47例、平均年齢 (means ± SD) は68.9 ± 6.3歳であった。喫煙者は62人、非喫煙者は63人、開胸手術例61例、胸腔鏡下手術例64例で

表1 対象症例

性別 (M:F)	78:47
年齢 (歳)	68.9 ± 6.3
喫煙 (有/無)	62:63
開胸:胸腔鏡下	61:64
組織型	
腺癌	81
扁平上皮癌	36
大細胞癌	4
その他	4
病理病期	
I A期	56
I B期	34
II A期	1
II B期	22
III A期	12
III B期	0

あった。組織型は腺癌81例、扁平上皮癌36例、大細胞癌4例、その他4例。病理病期は、I A期56例、I B期34例、II A期1例、II B期22例、III A期12例であった(表1)。

## 方 法

一般的に用いられている術後肺機能予測式では、肺葉切除は、切除肺葉の内て腫瘍により閉塞している区域支数を除き、亜区域支数<sup>4</sup>を画像所見と気管支鏡所見から算定して、これに総合呼吸機能値を配分することによって術後呼吸機能を予測する。以下にわれわれも通常用いている術後呼吸機能を予測する式を示す<sup>5</sup>。

予測術後呼吸機能 (Fppo) =  $[1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$

(F : respiratory function ppo : predicted postoperative)

ここで、Fは術前の肺活量(VC : vital capacity)、1秒量(FEV<sub>1.0</sub> : forced expiratory volume in 1 second)、などである。bは切除を予定している亜区域支数、nは腫瘍によって閉塞している亜区域支数であり、右肺は上葉6、中葉4、下葉12の亜区域支から成り、左肺は上葉、下葉それぞれ10の亜区域支から成るので、合計42の亜区域支からなっている<sup>6</sup>。今回、われわれは、比較検討する呼吸機能としてVC、FEV<sub>1.0</sub>、1秒率(FEV<sub>1.0</sub>%)を検討項目とした。

術前の術後呼吸機能予測値と術後実測値の変化を算出する式を以下のように設定した。術前FEV<sub>1.0</sub>、術後予測1秒量(FEV<sub>1.0</sub>ppo)、術後1秒量(FEV<sub>1.0</sub>po po : postoperative)を術前および術後6カ月に呼吸機能検査にて測定し、更に変化率を算出するため、

$$(FEV_{1.0}po - FEV_{1.0}ppo) / FEV_{1.0}ppo$$

という式を設定した。術前の予測値以上に呼吸機能が低下する場合は、

$$[(FEV_{1.0}po - FEV_{1.0}ppo) / FEV_{1.0}ppo] < 0$$

となり、反対に術前の予測値通り、あるいは予測していた以上に呼吸機能が改善する場合は、

$$[(FEV_{1.0}po - FEV_{1.0}ppo) / FEV_{1.0}ppo] \geq 0$$

となる。

$$[(FEV_{1.0}po - FEV_{1.0}ppo) / FEV_{1.0}ppo] < 0$$

と算出される症例では、術後呼吸機能、FEV<sub>1.0</sub>に何らかの因子が関係し、影響を与えている可能性がある。この仮定に基づき、FEV<sub>1.0</sub>とともにVCおよびFEV<sub>1.0</sub>%でも、同様の検討を行うことにした。

次に周術期に呼吸機能低下の因子を特定するため生物学的因子、背景因子、手術因子を定義した。生物学的因子として年齢、性別、Body Mass Index

(BMI)、背景因子として喫煙習慣、重篤な併存疾患、術前動脈血酸素分圧、術前動脈血二酸化炭素分圧、手術因子として術式、手術時間、癒着の有無、出血量、輸血の有無の計12項目を設定。この12項目のリスク因子としての基準を以下のように定義した。

### ■生物学的因子

- 年齢 : 75歳以上
- BMI : 18.5~25未満を標準とし、18.5未満の痩せおよび25以上の肥満を異常値とした。

### ■背景因子

- 喫煙 : Brinkman 係数 (BI) : 800以上
- 術前 PaO<sub>2</sub> : 80torr 未満を異常値、それ以外を正常値
- 術前 PaCO<sub>2</sub> 値 : 45torr 以上または 35torr 未満を異常値、それ以外を正常値

### ■手術因子

- 術式 : 開胸手術あるいは胸腔鏡下手術か
- 手術時間 : 手術時間の平均値を算出(平均手術時間 : 246分)し、1.5倍以上要した症例
- 術中出血量 : 平均出血量(今回の検討症例では 222.1g)の2倍以上の出血量
- 重篤な併存疾患 : 1. 複数の併存疾患を有する場合、2. 単独でも併存疾患が高度である場合とした(表2)。重篤な併存疾患を有すると考えられる症例は125症例中23症例であった(表3)。

これらの有意差検定は、単変量解析( $\chi^2$ 検定、自由度1、有意水準5%)およびロジスティック回帰分析を用いた。有意差が認められた因子を現在使用している術後呼吸機能予測式、Fppo =  $[1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$

に付加することでより現実的で、正確に患者の術後呼吸機能を予測することが可能になると考える新しい術後呼吸機能予測式を作成した。今回はFEV<sub>1.0</sub>を主な指標としたが、同様の方法でVC、FEV<sub>1.0</sub>%についても検討を加えた。

研究2 : 改変した新しい術後呼吸機能予測式の検証

表2 重篤な併存疾患の定義

1. 複数の併存疾患を有する場合  
悪性腫瘍、糖尿病、慢性肺気腫、喘息、高血圧、心筋梗塞、腎疾患、肺炎、膿胸等の全身状態に影響を及ぼす疾患を複数併存する例
2. 単独でも併存疾患が高度である場合  
例 高血圧 : 降圧薬の内服有無にかかわらず、  
収縮期血圧 180 mmHg 以上あるいは  
拡張期血圧 100 mmHg 以上

糖尿病 : HgA1c 7.5%以上

## 対 象

近畿大学医学部附属病院外科において、2008年6月～12月に原発性肺癌にて根治肺葉切除術を施行

表3 全125症例中23症例で認められた重篤な併存疾患の内容

症例	併存疾患
1	食道癌術後, 胃癌術後, 肺炎
2	糖尿病, 陳旧性心筋梗塞, 慢性肺気腫
3	重症筋無力症, 慢性肺気腫
4	精巣癌, 化学療法後, 糖尿病
5	高血圧, 糖尿病, 橋本病, 肺炎
6	慢性肺気腫, 肺炎
7	糖尿病, 悪性リンパ腫, 化学療法後
8	高血圧, 慢性腎不全, 慢性肺気腫
9	高血圧, 糖尿病, 赤芽球ろう, 免疫抑制剤
10	糖尿病, 心筋梗塞, 高血圧
11	右肺癌下葉切除後, 喘息
12	前立腺癌, 放射線治療後, 慢性肺気腫
13	膿胸術後, 化学療法後
14	心不全, 心筋梗塞, 慢性腎不全, 透析
15	悪性リンパ腫, 化学療法後, 肺炎
16	糖尿病, 慢性腎不全, 透析
17	高血圧, 肺炎, 慢性腎不全, 透析
18	高血圧, 心筋梗塞, 肺炎
19	慢性腎不全, 透析, 高血圧, 慢性肺気腫
20	高血圧, 糖尿病, 胃癌, 喘息
21	高血圧, 喘息
22	肺炎, 喘息
23	糖尿病, 心筋梗塞, 高血圧

表4 研究2 対象症例の内容

	性別	年齢(歳)	組織型	病理病期	術式	併存疾患
1	F	64	腺癌	I A	開胸	右乳癌術後, C型肝炎, 気胸
2	M	71	腺癌	I A	胸腔鏡下	直腸癌, 糖尿病, 慢性気管支炎
3	F	65	腺癌	I B	胸腔鏡下	転移性脳腫瘍, 化学療法後, 慢性気管支炎
4	M	80	扁平上皮癌	I B	胸腔鏡下	脳梗塞, 心房細動, 慢性肺気腫, 心不全
5	M	82	腺癌	I B	胸腔鏡下	腎細胞癌, 前立腺癌, 心筋梗塞, 狭心症
6	M	68	腺癌	I B	胸腔鏡下	間質性肺炎, 狭心症, 十二指腸潰瘍
7	M	64	腺癌	I B	胸腔鏡下	胃癌, 肺炎, 気管支喘息, 高血圧
8	M	79	腺癌	I A	胸腔鏡下	肝細胞癌, 糖尿病, 高血圧
9	F	79	腺癌	I B	開胸	肺炎, 糖尿病, 高血圧, 慢性気管支炎
10	M	70	扁平上皮癌	I A	開胸	気管支喘息, 高血圧, 糖尿病

し, かつ重篤な併存疾患を有する10症例を対象とした(表4)。

## 方 法

研究1の結果から有意差が認められた因子を術後呼吸機能予測式,  $F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$  に付加することで, より現実的で正確に患者の術後呼吸機能を予測することが可能になると考える新しい術後呼吸機能予測式を作成した。対象とする10症例において, 実際に新しい術後呼吸機能予測式に術前  $FEV_{1.0}$ ,  $b$  (切除予定亜区域支数),  $n$  (腫瘍によって閉塞している亜区域支数) を代入して, 新しい予測式で求めた  $FEV_{1.0}$  と各々症例の術後6カ月目の  $FEV_{1.0}$  実測値を比較し, 新しい術後呼吸機能予測式が有用であるかを検討した。

## 統計学的処理

統計学的処理はSPSSを用いて行った。群間検定には $\chi^2$ 検定, ロジスティック回帰分析を行った。いずれの検定においても有意確率 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また, 数値は  $means \pm SD$  で表した。

## 研究倫理

研究1, 研究2のいずれの研究においても, ヘルシンキ宣言に基づき疾病の予防, 診断, 治療の向上を目的にデータを収集し, 個人特定は全く不可能な状態で臨床データを利用する旨説明し同意を得た。

## 結 果

### 研究1

検討した呼吸機能,  $FEV_{1.0}$ , VC,  $FEV_{1.0\%}$ のうち, まず  $FEV_{1.0}$  の検討結果を述べる。現在の術後呼吸機能予測式

$$[1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$$

より得られた予測値 FEV<sub>1.0ppo</sub> に比べ、肺切除術後 6 カ月目に測定した予測値 FEV<sub>1.0po</sub> が低下している群、つまり前述の

$$[(FEV_{1.0po} - FEV_{1.0ppo}) / FEV_{1.0ppo}] < 0$$

を示す群は、125症例中33症例で、これをA群とし、各種因子について検討した(表5)。

一方、

$$[(FEV_{1.0po} - FEV_{1.0ppo}) / FEV_{1.0ppo}] \geq 0$$

を示し予測値を下回らない群は、125症例中92症例で、これをB群とし、各種因子について検討した(表

表5 各種12因子とA群, B群についての検討

因子	定義(基準)	A群(n=33)	B群(n=92)
年齢(歳)	≥75 : <75	12 : 21	30 : 62
性別	M : F	24 : 9	54 : 38
喫煙(BI)	≥800 : <800	10 : 23	35 : 57
長時間手術	有 : 無	16 : 17	33 : 59
重篤な併存疾患	有 : 無	11 : 22	12 : 80
癒着	有 : 無	12 : 21	18 : 74
出血量	多 : 少	13 : 20	14 : 78
術前 PaO <sub>2</sub> 値	異常値 : 正常値	9 : 24	58 : 34
術前 PaCO <sub>2</sub> 値	異常値 : 正常値	9 : 24	28 : 64
術中輸血	有 : 無	3 : 30	4 : 88
術式	開胸 : 胸腔鏡	16 : 17	45 : 47
BMI	肥満 : 標準	6 : 27	20 : 72

A群: 術前予測値より術後実測値が下回った症例 (n=33)

B群: 術前予測値より術後実測値が下回らなかった症例 (n=92)

表6 FEV<sub>1.0</sub> の解析

χ<sup>2</sup> 検定: (自由度 1, 有意水準 5%)

ロジスティック回帰分析: (自由度 1, 有意水準 5%)

	χ <sup>2</sup>	χ <sup>2</sup> <sub>1</sub> (0.05)	P	オッズ比	95% CI	有意確率
年齢(歳)	0.153	<3.84	0.695	0.972	0.426-2.126	0.953
性別	2.038	<3.84	0.153	0.431	0.214-1.026	0.119
喫煙	0.631	<3.84	0.427	0.865	0.397-1.921	0.102
長時間手術	1.621	<3.84	0.203	0.633	0.312-1.321	0.400
※重篤な併存疾患	7.143	>3.84	0.010	2.435	1.165-6.184	0.019
癒着	3.750	<3.84	0.053	0.764	0.361-1.598	0.630
出血量	3.758	<3.84	0.243	0.752	0.326-1.827	0.630
術前 PaO <sub>2</sub> 値	1.009	<3.84	0.315	0.547	0.264-1.269	0.247
術前 PaCO <sub>2</sub> 値	0.242	<3.84	0.991	1.172	0.425-2.398	0.763
術中輸血	1.033	<3.84	0.309	1.172	0.425-2.398	0.763
術式	0.002	<3.84	0.966	0.823	0.375-2.071	0.712
BMI	0.187	<3.84	0.666	0.986	0.392-2.197	0.851

5)。

単変量解析, χ<sup>2</sup> 検定(自由度 1, 有意水準 5%) による結果を表 6 に示す。12項目の因子のうち「重篤な併存疾患」にのみ有意差が認められた (p=0.010)。次にロジスティック回帰分析 (SPSS を用い, 自由度 1, 有意水準 5%) による結果を表 6 に示す。単変量解析の結果と同様に, ロジスティック回帰分析においても「重篤な併存疾患」にのみ有意差が認められた (オッズ比 2.435 (95% CI : 1.165-6.184), p=0.019)。つまり, 「重篤な併存疾患」はこれまでの予測式から得られた FEV<sub>1.0ppo</sub> より有意に低下する。VC と FEV<sub>1.0%</sub> も同様に検討した。VC は単変量解析, χ<sup>2</sup> 検定 (自由度 1, 有意水準 5%) の結果, すべての因子にて p>0.05 となり, 有意差は認められず(表 7), ロジスティック回帰分析でも同様に有意差は認められなかった(表 7)。しかし FEV<sub>1.0%</sub> では, 単変量解析, χ<sup>2</sup> 検定 (自由度 1, 有意水準 5%) にて「重篤な併存疾患」のみ有意差を認めた (p=0.025)。他はすべて有意差を認めなかった (表 8)。ロジスティック回帰分析でも, 「重篤な併存疾患」のみ有意差を認め (オッズ比 3.968 (95% CI : 1.927-7.286), p=0.012), 他はすべて有意差を認めなかった (表 8)。したがって FEV<sub>1.0%</sub> は, FEV<sub>1.0</sub> 同様に「重篤な併存疾患」にのみ有意差が認められ, VC ではすべての因子において有意差は認められなかった。以上の結果から, 術後呼吸機能低下のリスクは, 「重篤な併存疾患」を有する場合と考えられた。

この「重篤な併存疾患」という因子を現在使用している術後呼吸機能予測式,

表7 VCの解析

 $\chi^2$ 検定：(自由度1, 有意水準5%)

ロジスティック回帰分析：(自由度1, 有意水準5%)

	$\chi^2$ $\chi^2_1(0.05)$	P	オッズ比	95% CI	有意確率
年齢 (歳)	0.128<3.84	0.572	0.612	0.312-1.452	0.851
性別	2.752<3.84	0.143	0.357	0.162-0.784	0.074
喫煙	0.211<3.84	0.252	1.211	0.571-2.674	0.092
長時間手術	0.921<3.84	0.151	0.614	0.275-1.527	0.520
※重篤な併存疾患	2.965<3.84	0.092	0.921	0.417-2.029	0.078
癒着	2.874<3.84	0.098	0.728	0.310-1.628	0.527
出血量	2.521<3.84	0.152	0.654	0.324-1.478	0.624
術前 PaO <sub>2</sub> 値	0.981<3.84	0.270	0.528	0.247-1.261	0.211
術前 PaCO <sub>2</sub> 値	0.211<3.84	0.751	0.926	0.450-2.027	0.926
術中輸血	0.352<3.84	0.254	0.327	0.144-0.826	0.327
術式	0.001<3.84	0.921	0.878	0.392-1.612	0.691
BMI	0.052<3.84	0.545	0.920	0.435-1.927	0.720

表8 FEV<sub>1.0%</sub>の解析 $\chi^2$ 検定：(自由度1, 有意水準5%)

ロジスティック回帰分析：(自由度1, 有意水準5%)

	$\chi^2$ $\chi^2_1(0.05)$	P	オッズ比	95% CI	有意確率
年齢 (歳)	0.137<3.84	0.645	0.951	0.471-2.162	0.921
性別	2.921<3.84	0.187	0.378	0.187-1.451	0.210
喫煙	0.510<3.84	0.326	1.114	0.477-2.378	0.175
長時間手術	2.324<3.84	0.311	0.861	0.435-1.876	0.452
※重篤な併存疾患	8.061>3.84	0.025	3.968	1.927-7.286	0.012
癒着	2.927<3.84	0.084	0.899	0.475-1.928	0.590
出血量	3.023<3.84	0.198	0.694	0.311-1.572	0.618
術前 PaO <sub>2</sub> 値	0.875<3.84	0.257	0.487	0.211-1.074	0.211
術前 PaCO <sub>2</sub> 値	0.329<3.84	0.994	0.992	0.476-2.117	0.825
術中輸血	0.984<3.84	0.270	0.627	0.311-1.465	0.664
術式	0.001<3.84	0.897	0.811	0.386-1.881	0.794
BMI	0.072<3.84	0.521	0.927	0.451-1.881	0.927

$F_{ppo} = [1 - (b-n)/(42-n)] \times F$   
 に付加して, 新しい術後呼吸機能予測式を作成した。  
 因子「重篤な併存疾患」を係数  $\alpha$  とし, 予測式内に  
 代入する場合, 係数  $\alpha$  は残存する亜区域支数  $(b-n)/$   
 $(42-n)$  に係るべき係数であるので, 新しい術後  
 呼吸機能予測式は,

$F_{ppo} = [1 - \{(b-n)/(42-n)\} \times \alpha] \times F$   
 となる。

次に  $\alpha$  を数値化した。

$[(FEV_{1.0po} - FEV_{1.0ppo})/FEV_{1.0ppo}] < 0,$   
 つまり A群 (n=33) のうち, 重篤な併存疾患を有す

る11症例において術後6カ月目のFEV<sub>1.0</sub>実測値,  
 術前のFEV<sub>1.0</sub>実測値, b, nを

$F_{ppo} = [1 - \{(b-n)/(42-n)\} \times \alpha] \times F$

に代入し, 各々の  $\alpha$  を求めた後, その平均値を計算  
 した。その結果,  $\alpha = 1.83$ が算出され, 新しい術後呼  
 吸機能予測式を

$F_{ppo} = [1 - \{(b-n)/(42-n)\} \times 1.83] \times F$   
 と定義した。

研究2

研究1にて求めた新しい術後呼吸機能予測式を検  
 証するため近畿大学医学部附属病院外科において,

表9 研究2 対象症例の結果

症例	術前 FEV <sub>1.0</sub> (ml)	術前に新しい予測式で計算した FEV <sub>1.0</sub> Ppo(ml)	6カ月目の FEV <sub>1.0</sub> 実測値(ml)	誤差(%)
※1	1.48	1.15	1.16	+0.87
※2	2.99	2.32	2.27	-2.16
※3	1.76	1.55	1.60	+3.13
4	1.98	1.18	1.44	+22.0
※5	1.94	1.51	1.53	+1.32
6	2.55	1.98	1.58	-20.2
※7	2.26	1.86	1.90	+2.15
※8	1.96	1.51	1.50	-0.66
※9	1.96	1.76	1.80	+2.27
10	1.71	1.32	1.59	+20.5
means±SD	2.06±0.45	1.61±0.37	1.64±0.48	+2.9±5.1

※：近似をとる症例

2008年6月から12月に原発性肺癌にて根治肺葉切除術を施行した肺癌根治術症例を検討した。全症例数は48症例で、この内研究1で定義した重篤な併存疾患を有する10症例にて検証した。この10症例で各々、

$$F_{ppo} = [1 - \{(b-n)/(42-n)\} \times 1.83] \times F$$

を用いて算出したFEV<sub>1.0</sub>Ppoと6カ月目のFEV<sub>1.0</sub>実測値を比較した(表9)。表9より、10症例中、症例1、症例2、症例3、症例5、症例7、症例8、症例9の7症例にて極めて近似(7症例の平均誤差1.79±0.32%)をとることが示された。

## 考 察

現在、日本における肺癌患者は、依然増加傾向を示している。手術非適応症例がまだまだ多いものの、肺癌患者全体の約40～45%は<sup>7</sup>、発見時胸郭内にとどまっていると考えられており、それらが手術の対象となりうるが、縦隔リンパ節転移例(N2)や広範囲進展例(T4)で手術適応となる症例は限られている。一方、臨床病期I A～II Bおよび一部III A(T4N0など)の非小細胞肺癌(NSCLC)に対しては、2005年版肺癌診療ガイドラインで、肺切除による手術治療が根治治療として推奨されている<sup>8</sup>。肺癌に対する肺葉切除は根治度の高い治療ではあるが、肺葉切除後の病態については、肺切除後は必然的に呼吸面積と肺血管床の減少を来す。呼吸面積が減少すると過度の換気を行うために、横隔膜を主とする呼吸筋の仕事量が増加し、持続的な仕事量の増加は、呼吸筋疲労を起こし<sup>7</sup>、低酸素血症の原因となる。その結果、肺血管の攣縮と心筋代謝障害が起こり、右室仕事量が増加し、右心不全の原因となる。また、肺血管床の減少による肺血管抵抗の増加も右室負荷を起こし

右心不全の原因となる。更に、肺切除後に肺動脈圧が上昇すると、肺毛細血管から肺間質に水分の漏出が起こることにより肺水腫を惹起し、重篤な呼吸不全が発症する。このような病態はとくに、心機能が低下しているときに発生しやすい<sup>9</sup>。

肺葉切除後の病態を左右するもう一つの重要な因子は、患者の全身機能である。肺における換気機能は、心機能と相まって細胞のエネルギー代謝を円滑に行うことに関わっている。従って、心肺機能が良好であれば全身機能もまた良好であることが通常であるが、心肺機能が正常下限程度である場合、肺葉切除後の心肺機能の病態は、患者の全身機能に強く影響を受ける。特に肺癌患者は高齢者が多く、加齢に伴う呼吸・循環機能ならびに全身機能は低下していることが多いので、術後病態を勘案して肺葉切除術を受ける患者の術前機能評価を行う必要がある<sup>10,11</sup>。Performance status (PS)を評価する場合、評価する指標のひとつとしてHugh-Jones分類またはNYHA(New York Heart Association)分類を参考にした場合、I度では患者の一般状態に問題はないと判断できるが、II度以上では機能評価を慎重に行うことが大切であり、とくにIII度以上では、開胸術の適応とならない場合がある。しかし、PSは現病による呼吸機能障害、心機能障害、運動器官の障害にも左右され、治療によって改善する場合があるので、局所的、全身的な検索により患者のPSの不良が何に起因するものかを十分に把握する必要がある。

肺癌術後の予後因子としてもっとも重要と考えられるのは病理病期と完全切除の可否であり、非完全切除例での予後は、完全切除例に比し極めて不良で

ある<sup>12,13</sup>。したがって術前の確定診断, 正確な進行度評価が非常に重要となってくる。画像診断 (high resolution CT, 3D-CT, virtual bronchoscopy), 内視鏡 (蛍光気管支鏡, 気管支超音波), 核医学 (positron emission tomography), その他の診断法 (CT ガイド下生検, 縦隔鏡, 胸腔鏡) の著しい発達により早期発見例が増え, さらに多くの検査方法を組み合わせることにより, より正確な進行度評価も可能となり, 生存率に大きく寄与している<sup>14-16</sup>。正確な診断に基づく根治切除による患者の生存率の上昇と共に, 術後患者の PS や QOL を維持できることが肺癌治療において非常に重要である。肺切除術後, 切除量に応じて呼吸機能は低下することから, 特に低肺機能症例や呼吸疾患併存症例では, 術後に著明な呼吸機能低下を認める事があるため, 術前・術後の呼吸機能評価が重要である。

肺切除を行う際の耐術呼吸機能の限界値は, %VC : 50%以上, FEV<sub>1.0</sub> : 1.2 L 以上, また, 術後予測呼吸機能の限界値は, %VC : 40%以上, FEV<sub>1.0</sub> : 0.8 L 以上が必要であると言われている<sup>17</sup>。VC や FEV<sub>1.0</sub> などの呼吸機能は, スパイロメトリーにより計測されるが, 本研究結果から VC には統計学的有意差が認められなかったこと, また以下のようなことから FEV<sub>1.0</sub> を指標とした。VC は, 肺の解剖学的な大きさを示す静的指標であり, FEV<sub>1.0</sub> は, 肺容量と呼出機能の両者を示す動的指標である。肺切除を行うと, 物理的に切除した容量分の肺容量は必ず減少するが, 呼吸機能の評価するためには単なる容量変化のみでは評価できない機能的変化の評価を行うことが重要である。更に, 肺疾患合併や循環器系疾患が併存する場合には静的指標である VC や VC から算出される %VC の計測による肺容量変化は機能的変化をとらえる指標にはならないことは明白であり, 機能的変化を検討するため動的呼吸機能示す FEV<sub>1.0</sub> を指標とする方が正しく評価できると考えた。

精度の高い術後肺機能予測式として, 近畿大学医学部附属病院外科では, 予測術後肺機能式

$$(Fppo) = [1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$$

を採用している。しかし, 当科において術後 6 カ月目に測定した FEV<sub>1.0</sub> 実測値が, 予測式の FEV<sub>1.0</sub> ppo を大きく下回り, PS や QOL を維持できない症例がみられ, 術前・術中に何らかの因子が術後の異常な呼吸機能悪化に影響を及ぼしていると考えられた。そこで, この悪影響を及ぼしている因子を特定し, 影響を加味した新しい術後呼吸機能予測式を作成することで, 正確に術後肺機能の予測が可能となると考えた。肺切除を行うと肺容量の減少を来とし

呼吸機能が低下することは明白であるので, 肺切除を行う際には, 開胸手術に対する耐術呼吸機能の限界と肺切除術後の術後予測呼吸機能を検討することが必須であることから, 術前にこの新しい術後呼吸機能予測式を用いることにより, 呼吸機能低下が予想される症例に対して, 術式選択や治療方法の選択に寄与できると考えられ, 更には肺癌手術症例の QOL の上昇につながると考えられる。

肺癌術後の肺機能の主な低下原因は, 呼吸筋障害, 胸壁損傷による弾性低下による拘束性障害での換気量低下, また呼吸面積の減少および肺血管抵抗増大による肺血流の減少や<sup>18</sup>, 手術に対する麻酔の影響, あるいは横隔膜の反射性抑制, 手術侵襲による肋間筋・横隔膜・腹筋群の障害, 胸部・腹部呼吸運動の協調性低下, 呼吸筋の筋力低下, 疲労, 手術後の臥床による機能的残気量の低下などが挙げられている<sup>19-21</sup>。また術後疼痛により, 腹筋・肋間筋などの呼吸筋の緊張が高くなり VC を低下させること, 深呼吸時の疼痛を避けるため, 患者が浅表性の頻呼吸を続けることにより機能的残気量が減少することなども挙げられている<sup>22,23</sup>。それに加えて患者側の因子 (例えば年齢, 喫煙習慣, BMI, 併存疾患など) も大きく関与するといわれている。今回の検討結果では, 開胸手術, 胸腔鏡下手術共に切開創の大きさを含めた肺葉切除方法はほぼ一定で, 胸郭に加わるダメージに差はなく, 疼痛管理方法も一定であり, 無気肺などの肺合併症発生例もなかった。したがって, 両術式間の術後肺機能の差は, 術側肺の肺容量あるいは血流の変化によって生じたと推察される。術側肺の血流の変化は, 核医学的検査の普及に伴い次第に明らかにされ, いくつかの報告がなされている<sup>24,25</sup>。それらによると, 肺切除術後早期には, 術側残存肺は高肺気量位の状態となり, 毛細血管が伸展・狭小化するため血管抵抗が増加し, そのため術側残存肺の血流は大きく低下するとされている。したがってこの早期の術側肺機能は, 予想以上に低下するとも考えられている<sup>25-27</sup>。実際 FEV<sub>1.0</sub> の術後経過は, 術直後で術前値の約 50% を示し, 術後 1, 2, 3 日目でも同程度の推移を示し, 術後 7 日目においても術直後の値と変化なく有意に低下していたと報告されている<sup>28</sup>。

今回の研究では, FEV<sub>1.0</sub>po は術後 6 カ月目に測定して得られた値である。術直後から 1 週間前後の肺機能評価に比べ術後 6 カ月前後の肺機能評価に関する報告は少ないが, われわれは, 合併症の影響もなく, 呼吸機能の回復, QOL の回復など術後患者の呼吸機能を含めて全身状態を把握するのに術後 6 カ月目が最適であるという理由から, 術後 6 カ月目に肺



機能を測定した。

われわれの研究において、現在の術後呼吸機能予測式

$$[1 - (b - n) / (42 - n)] \times F$$

より得られた FEV<sub>1.0</sub>ppo に比べて、肺葉切除術後 6 カ月目に測定した FEV<sub>1.0</sub>po の方が低下している症例 (A 群) がみられた。A 群は、計 12 項目の関連因子 (年齢・性別・喫煙習慣・BMI・重篤な併存疾患・術前動脈血 PaO<sub>2</sub>・術前動脈血 PaCO<sub>2</sub>・術式・手術時間・癒着の有無・出血量・輸血の有無) が何らかの形で術後肺機能に影響を与えたと考えられた。統計学的手法により、いずれの因子が有意に術後肺機能に影響を与えたのかを検討した結果、予想した以上に術後呼吸機能低下に影響を及ぼす因子は、唯一「重篤な併存疾患」のみであった。中川ら<sup>29</sup>あるいは森沢ら<sup>30</sup>は、肺癌手術症例の術後 FEV<sub>1.0</sub> の回復率について、術後座位、歩行開始日数が関与していると報告している。また高橋ら<sup>31</sup>は、心臓外科手術後で術後の起立・歩行自立までに要した日数との間に負の相関関係を認め、心臓外科術後は ADL 回復が遅い症例ほど呼吸機能の回復に時間を要したと報告している。今回の研究においては、全例で術後 2 日目までに歩行を開始していることから検討項目とはしなかった。

今回の研究結果より、新しい術後肺機能予測式

$$F_{ppo} = [1 - \{(b - n) / (42 - n)\} \times 1.83] \times F$$

が求められ、これを実際に対象とする 10 症例で検証し、7 症例で近似 (平均誤差 1.79 ± 0.32%) を得た。以上より新しい術後肺機能予測式は有用であることが示唆されたが、更に症例を積み重ねる必要がある。

今回の研究で有用と示唆された新しい術後肺機能予測式を実際に用いることにより、肺癌術後患者の肺機能を術前より把握し、術式の選択、治療方法の選択などに貢献し、肺癌患者の予後、QOL の改善に結びつけられることが可能であると考えられる。しかし、術後肺機能予測に関する研究報告は少なく、また本研究においても症例数はまだまだ少ないことから、今後はすべての手術症例を検討し、実証していく必要があると考えられた。

## 結 論

125 症例の肺癌手術患者を対象に、統計学的手法により術後呼吸機能低下を招く因子を検討した結果、重篤な併存疾患がその因子であることが特定できた。この特定結果と肺機能検査の術前予測値と肺切除後実測値の検討から

$$F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n)] \times 1.83 \times F$$

という新しい術後呼吸機能予測式を作成することができた。更に新しい術後呼吸機能予測式を 10 症例で検証したところ、術前予測値と術後実測値は 10 例中 7 例で近似をとり、平均 1.79 ± 0.32% の誤差であった。以上から重篤な併存疾患を有する肺癌術前症例に対する術後呼吸機能予測として、重篤な併存疾患を合併した時には

$$F_{ppo} = [1 - (b - n) / (42 - n)] \times 1.83 \times F$$

の式は有効であると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力頂きました近畿大学医学部外科学教室の諸先生方に心より感謝いたします。

## 文 献

1. 厚生統計協会編, 人口動態「国民衛生の動向・厚生指針」臨時増刊 2008 年度
2. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N (1982) Complication of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 82: 25-29
3. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J (1983) Modern thirty-day operative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 654-658
4. Ali MK, Mountain CF, Ewer M, Johnston D, Haynie TP (1980) Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 77: 337-340
5. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Miyoshi S, Maeda H, Matumura T, Mizuta T, Akashi K (1988) Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 46: 549-552
6. 渡辺洋子, 藤村重文, 加藤治文 (2008) 臨床呼吸器外科. 医学書院: 117-123
7. Maeda H, Nakahara K, Ohno K, Suzaki H (1988) Diaphragm Function after pulmonary resection; Relationship to Postoperative respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 137: 678-681
8. 日本肺癌学会/編 (2005) 2005 年版 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 金原出版
9. Lockwood P (1973) The principles of predicting risk of post-thoracotomy-function-related complications in bronchogenic carcinoma. *Respiration* 30: 105-116
10. Boysen PG, Block AJ, Moulder PV (1981) Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet* 152: 813-815
11. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Skinner DB, Hoffmann PC, Skosey C (1988) Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 894-900
12. Deslauriers J (2002) Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. *Eur Respir J* 35 [Suppl]:

- 61-67
13. Mountain CF (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710-1717
  14. Mountain CF (2002) Staging classification of lung cancer; a critical evaluation. *Clin Chest Med* 23: 103-121
  15. Carbone E, Asanuma H, Takei H, Kondo H, Suzuki K, Miyaoka E, Tsuchiya R, Giovanni Motta (2001) T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 907-912
  16. 佐々木賢太郎, 柴山尚司, 福田智美, 太田晴之, 上松尚代, 瀬野玲子, 千田益王 (2008) 理学療法学, 原発性肺癌術後の連続歩行獲得に影響を及ぼす因子の検討—肺葉切除術周術期における理学療法の役割. *理学療法学* 23: 619-623
  17. 正岡 昭, 藤井義敬 (2007) 呼吸器外科学. 南山堂: 87-91
  18. 岸谷 都, 立野勝彦 (1995) 肺手術をリハビリテーション, *J Clin Rehab* 4: 128-133
  19. 居村茂幸, 間瀬教史, 黒田 均 (1999) 手術後の疼痛と呼吸理学療法, *理学療法 MOOK 疼痛の理学療法*. 三輪書店: 175-181
  20. 百足昭一郎, 塚田 徹 (2008) 当院における肺癌術後患者への早期リハビリテーションの検討. *竹田総合病院医学雑誌* 34: 21-27
  21. 吉本健太郎, 大場康臣, 柴田英克, 岩谷和法, 池田公英, 小林広典, 森 毅, 野守裕明 (2008) 術後肺機能予測における CT, SPECT/CT, 区域支数による計算法の比較検討. *日呼外会誌* 22: 514-517
  22. 良河光一 (1988) 肺シンチグラフィによる肺切除術後残存肺機能の予測に関する研究. *日胸外会誌* 36: 2437-2446
  23. 小西 洋 (1982) 肺癌患者における定量的肺シンチグラフィによる術後呼吸機能の予測. *日胸外会誌* 30: 1784-1794
  24. 弘野慶次郎 (1990) 肺葉切除数ヶ月以降の換気・血流シンチの検討—肺気量と対比. *日呼外会誌* 4: 400-407
  25. 安川元章, 中川勝裕, 阪口全宏, 岩崎輝夫, 佐々木尚子 (2004) 肺癌による一側肺全摘後の予測呼吸機能に関する検討. *肺癌* 44: 683-687
  26. 高木敏之, 大塚由香華里, 深井大将, 樋田あけみ, 金子公一, 牧田 茂 (2009) 肺癌患者における肺切除術前後の肺活量変化と運動耐容量の関係. *臨運動療研誌* 11: 43-44
  27. Kawaguchi T, Tojo T, Kushibe K, Kimura M, Nagata Y, Taniguchi S (2008) Short-and long-term outcomes after pneumonectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 14: 289-293
  28. 川前金幸, 小西晃生, 赤間洋一, 田勢長一郎, 奥秋 晟 (1992) 開胸・開腹術後の呼吸パターンと呼吸機能の検討. *麻酔* 41: 1275-1282
  29. 中川勝裕, 岩崎輝夫, 岡田貴浩 (1990) 高齢者肺癌手術症例の肺機能と術後合併症の検討—術前呼吸機能訓練の意義—. *日呼外会誌* 4: 659-664
  30. 森沢知之, 金子純一朗, 鈴木あかね, 峰岸 忍, 指方 梢, 増田幸泰, 湯口 聡, 村山史雄, 丸山仁史, 高橋邦泰 (2006) 肺切除後早期からの肺機能回復過程と運動耐容量の変化. *理学療法学* 21: 381-386
  31. 高橋哲也, 奈良 勲, 有菌信一, 熊丸めぐみ, 安達 仁, 谷口興一, 千住秀明 (2003) 心臓外科手術後の肺活量の回復について. *理学療法学* 30: 335-341