

病理学的に肺気腫を合併していた 肺癌切除例における術後予測肺機能の検討 肺容量減少術 (LVRS) 効果について

安川元章¹・中川勝裕¹・桂 浩¹・
岩崎輝夫¹・大瀬尚子¹

要旨 **目的**．従来の機能的肺切除基準では切除適応外と判断されていた肺気腫合併低肺機能肺癌症例に肺容量減少術 (LVRS) 効果により手術を施行し得たとする報告が散見されるようになった．そこで，どのような症例で LVRS 効果が期待できるかを検討した．**対象と方法**．肺癌切除術後の残存肺機能 (FVC, FEV_{1.0}) について，病理学的に正常肺組織群 (61 例) と肺気腫合併群 (43 例) にわけ，予測残存率と実測残存率を paired *t*-test にて検定した．**結果**．正常肺組織群では FVC, FEV_{1.0} の予測残存率と実測残存率に有意差を認めなかったが，肺気腫群で FEV_{1.0} の実測残存率は予測残存率より高値を示した ($p = 0.0072$)．肺気腫群で血流シンチグラム上，切除部位が血流の低下部位と一致した 23 例で，FVC, FEV_{1.0} の実測残存率はともに予測残存率より高値を示した (FVC: $p = 0.0042$, FEV_{1.0}: $p = 0.00014$)．**結語**．肺気腫合併例で術後残存 FEV_{1.0} が予測より高くなり，特に切除部位に血流低下を認める症例で LVRS 効果が得られると推察された．(肺癌．2005;45:705-710)

索引用語 肺癌，術後予測肺機能，肺血流シンチグラム，肺気腫，肺容量減少術

Assessment of Predicted Postoperative Pulmonary Function After Pulmonary Resection for Lung Cancer Pathologically Associated With Emphysema Effects of Lung Volume Reduction Surgery (LVRS)

Motoaki Yasukawa¹; Katsuhiko Nakagawa¹; Hiroshi Katsura¹;
Teruo Iwasaki¹; Naoko Ohse¹

ABSTRACT **Objective.** Lung volume reduction surgery (LVRS) reportedly enables surgeons to perform pulmonary resection in case of lung cancer associated with emphysema and low pulmonary function, which do not comply with the conventional criteria for functional pulmonary resection. This study was performed to predict cases in which LVRS effects are attainable. **Method.** To assess predicted and measured residual pulmonary function after resection for lung cancer, the percentage of predicted residual pulmonary function and the percentage of measured residual pulmonary function (FVC and FEV_{1.0}) were compared by Student's paired *t*-test between the group of patients with pathologically normal lung tissue (61 patients) and the group of patients with concomitant emphysema (43 patients). **Results.** In the patients with normal lung tissue, the percentage of measured residual pulmonary function was not significantly dif-

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器外科．
別刷請求先：安川元章，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター呼吸器外科，〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの 3-7-1．

¹Department of Thoracic Surgery, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan.

Reprints: Motoaki Yasukawa, Department of Thoracic Surgery, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1 Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-8588, Japan.

Received April 18, 2005; accepted July 7, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

ferent from the percentage of predicted residual pulmonary function (FVC and FEV_{1.0}) On the other hand, in the group of patients with emphysema, the percentage of measured residual pulmonary function was higher than the percentage of predicted residual pulmonary function (FEV_{1.0}, p = 0.0072) In the group of patients with emphysema, the percentage of measured residual pulmonary function was higher than the percentage of predicted residual pulmonary function (FVC and FEV_{1.0}) in 23 patients with matching resection site and area of low blood flow in the blood flow scintigram (FVC: p = 0.0042, FEV_{1.0}: p = 0.00014) **Conclusion.** Measured postoperative residual FEV_{1.0} tends to be higher than predicted in patients with emphysema and it is assumed that LVRS effects are attained particularly in patients with lower blood flow at the resection site(*JJLC*. 2005;45:705-710)

KEY WORDS Lung cancer, Predicted postoperative pulmonary function, Lung perfusion scanning, Pulmonary emphysema, Lung volume reduction surgery

はじめに

肺気腫合併肺癌症例に対する手術療法は術後低肺機能のため術後合併症が高頻度に発生すると報告されている^{1,2} 一方 Cooper ら³ が重度の肺気腫患者に対して、肺容量減少術 (lung volume reduction surgery; LVRS) による肺機能の改善を報告して以来、LVRS が世界的に広まった。最近では症例を慎重に選択することで、少なくとも5年間はLVRSの効果が得られると報告されている⁴

菊地ら⁵ や Korst ら⁶ は慢性閉塞性肺疾患を合併する肺癌症例に肺葉切除術を行ったところ、術後 FEV_{1.0} の改善がみられ、LVRS としての効果が得られたと報告をしている。

今回、我々はどのような症例において LVRS 効果が期待できるのかを明らかにするために、肺癌切除術後の残存肺機能について正常肺組織症例と肺気腫合併症例にわけ以下の検討を行った。

対象と方法

1997 年から 2001 年の全肺癌切除術例 467 例中、区域切除術以上を施行し、術後合併症がなく術後 1 年目に肺機能検査を施行できた症例を対象とした。この期間の機能的肺切除基準は残存予測%肺活量 40%、残存予測 1 秒量 800 ml を原則とした。全摘例、胸壁合併切除例を除外した。切除肺における肺実質は摘出肺を浸漬保存後、HE 染色にて切除標本を作成し、腫瘍病変部以外を背景肺組織とし、病理学的に正常肺または肺気腫と判断した。切除標本は厚さ 1 cm に全割しマク口所見にて背景肺組織の切片が特異的な部分とならないことを確認した。切除肺に有意の病理学的異常所見を認めなかった正常肺組織例(N 群)は 61 例、肺気腫合併例は 43 例(E 群)であった。

手術前 3 週間以内にスパイロメトリーで努力肺活量 (FVC)、1 秒量 (FEV_{1.0}) を測定した。また^{99m}Tc-MAA

肺血流シンチグラムにて肺血流左右分布を測定し、術後残存予測 FVC および FEV_{1.0} を肺血流分布比と手術後に残存する亜区域数を用いて算出し、術後予測残存率(= 術後予測値/術前実測値)とした。また術後 1 年目にスパイロメトリーで FVC と FEV_{1.0} を実測し、術前値を基準とし術後実測残存率(= 術後実測値/術前実測値)を算出した。Paired *t*-test により両群間の比較を行った。統計学的有意差の検定には Student's *t*-test または Welch's *t*-test または χ^2 検定を用いた。

結 果

N 群と E 群に左右別、腫瘍存在部位、組織型、腫瘍径、術式、術前 FVC に有意差は認めなかった。E 群で年齢、男性の比率、喫煙箱数が N 群より有意に高値であった。術前%1 秒量 (%FEV_{1.0}) は N 群で 89.47 ± 13.42%、E 群で 75.51 ± 19.56%、また術前 FEV_{1.0} は N 群で 74.15 ± 10.43%、E 群で 64.71 ± 12.85% とそれぞれ E 群が有意に低値を示し (p < 0.001)、肺機能検査上も E 群は N 群と比し閉塞性障害を認め、気腫性変化が強いと考えられた (Table 1)。

術後予測残存率と実測残存率に差を paired *t*-test で検討すると、N 群では、FVC は術後予測残存率が 0.8270 ± 0.0819、術後実測残存率が 0.8005 ± 0.1169 で p 値は 0.0956、FEV_{1.0} は術後予測残存率が 0.8270 ± 0.0819、術後実測残存率が 0.8171 ± 0.1176 で p 値は 0.5015 でそれぞれ有意差を認めなかった (Figure 1A)。

一方、E 群では FVC が術後予測残存率は 0.8016 ± 0.0803、術後実測残存率は 0.8303 ± 0.1843 で両値の間の p 値は 0.2817、FEV_{1.0} が術後予測残存率は 0.8016 ± 0.0803、術後実測残存率は 0.8793 ± 0.1680 で p 値は 0.0072 と、FEV_{1.0} において術後実測残存率が術後予測残存率より有意に高値を示した (Figure 1B)。以上から N 群では術後予測残存率と術後実測残存率に差を認めないが、E 群では FEV_{1.0} において術後実測残存率は術後予測残存率より有意に高値を示した。

Table 1. Characteristics of Patients

	No respiratory disease (Group N)	Emphysema (Group E)	P values
Number	61	43	
Age	63.6 ± 8.7	67.4 ± 9.9	0.043
Gender (M/F)	33/28	37/6	< 0.001
Side (Lt/Rt)	25/36	15/28	0.529
Area (upper/lower)	36/25	26/17	0.882
His (ad/sq/others)	46/13/2	28/16/0	0.125
Smoking (pack-years)	30.8 ± 35.5	57.5 ± 35.6	< 0.001
Tumor size [mm]	2.7 ± 1.4	3.2 ± 1.7	0.099
Operation			0.927
Lobectomy	49	34	
Segmentectomy	12	9	
Preoperative respiratory function			
FVC [l]	2.89 ± 0.69	3.15 ± 0.86	0.102
%FVC [%]	100.96 ± 14.69	99.67 ± 20.84	0.726
FEV _{1.0} [l]	2.13 ± 0.57	2.05 ± 0.72	0.546
%FEV _{1.0} [%]	89.47 ± 13.42	75.51 ± 19.56	< 0.001
FEV _{1.0%} [%]	74.15 ± 10.43	64.71 ± 12.85	< 0.001

Lt: left; Rt: right; His: histology; ad: adenocarcinoma; sq: squamous cell carcinoma

E 群で血流シンチグラム上、切除部位が血流の低下部位と一致した症例は 23 例存在しており、この 23 例においても同様に術後の予測残存率と実測残存率に paired *t*-test を行い、差を検討した。術後予測残存率は 0.8110 ± 0.5752 で、FVC の術後実測残存率は 0.9036 ± 0.6480 、FEV_{1.0} の術後実測残存率は 0.9415 ± 0.6750 で、ともに術後予測残存率より術後実測残存率が有意に高値を示した (FVC: $p = 0.0042$, FEV_{1.0}: $p = 0.00014$) (Figure 2)。

E 群で血流シンチグラム上、切除部位が血流の低下部位と一致した症例の 23 例を除く 20 例を同様に術後の予測残存率と実測残存率に paired *t*-test で差を検討した。術後予測残存率は 0.7909 ± 0.5463 で、FVC の術後実測残存率は 0.7460 ± 0.5240 、FEV_{1.0} の術後実測残存率は 0.8078 ± 0.5645 で、ともに術後予測残存率と術後実測残存率に有意差を認めなかった (FVC: $p = 0.2838$, FEV_{1.0}: $p = 0.7175$) (Figure 3)。

術前 FEV_{1.0} と比較し 術後 FEV_{1.0} が増加もしくは不変であった例 (実測残存率 1.0) は E 群で 43 例中 11 例、N 群では 61 例中 2 例であった。この E 群の 11 例において、肺葉切除術を 5 例に、区域切除術を 6 例に行い、いずれも完全切除を施行できた。これら 11 例はすべて、肺癌切除部位が血流シンチグラム上の血流の低下部位と一致していた。つまり、肺癌切除部位が、LVRS における target area にあたる部位と一致した症例であった。

考 察

高齢化に伴い、肺気腫を合併している肺癌症例が増加している。肺切除術の適応を決定する上で、術前の FEV_{1.0}

が一つの因子とされており、肺癌の手術適応として術後予測 FEV_{1.0} 800 ml 以上という基準が提唱されている。⁷⁻⁹

LVRS は慢性肺気腫に対して呼吸困難感、肺機能の改善を目的とした術式であり、^{3,4} 肺気腫合併肺癌に対して肺切除術を行ったところ、LVRS 効果により肺機能の改善を得たとする報告例が散見される。^{5,6,10-12} 肺気腫は元来、病理組織学的診断名であり、繊維化を伴わずに肺胞壁の断裂により終末細気管支より末梢の気腔が異常にかつ恒常的に拡張した病態と定義されている。¹³ 今回、我々は病理学的に肺気腫を合併している肺癌症例と背景肺が正常肺組織の肺癌症例を対象とした。なお、今回の検討期間中の全肺癌切除術例 467 例のうち、104 例 (22.27%) が対象であるが、脱落のほとんどは術後の肺機能検査の記録が存在しなかったことにより、術後の肺機能検査をルーチン化していなかったため、これは無作為である。

肺癌手術の機能的適応を決定する手段として肺血流シンチグラムによる残存肺機能予測が多く用いられている。この方法による予測肺機能と術後実測値は強く相関するとされている。¹⁴⁻¹⁸ 今回はこの方法で求めた術後予測肺機能を用いて、術後の予測残存率と実測残存率について差があるのかを検討した (paired *t*-test)。なお、今回の検討で正常肺組織群の術後実測値と術後予測値の相関関係は、FVC において相関係数 0.8648、寄与率 0.7479、また FEV_{1.0} では相関係数 0.8896、寄与率 0.7914 であった。

正常肺組織群 (N 群) では術後予測残存率と術後実測残存率に差を認めないが、肺気腫群 (E 群) では FEV_{1.0}

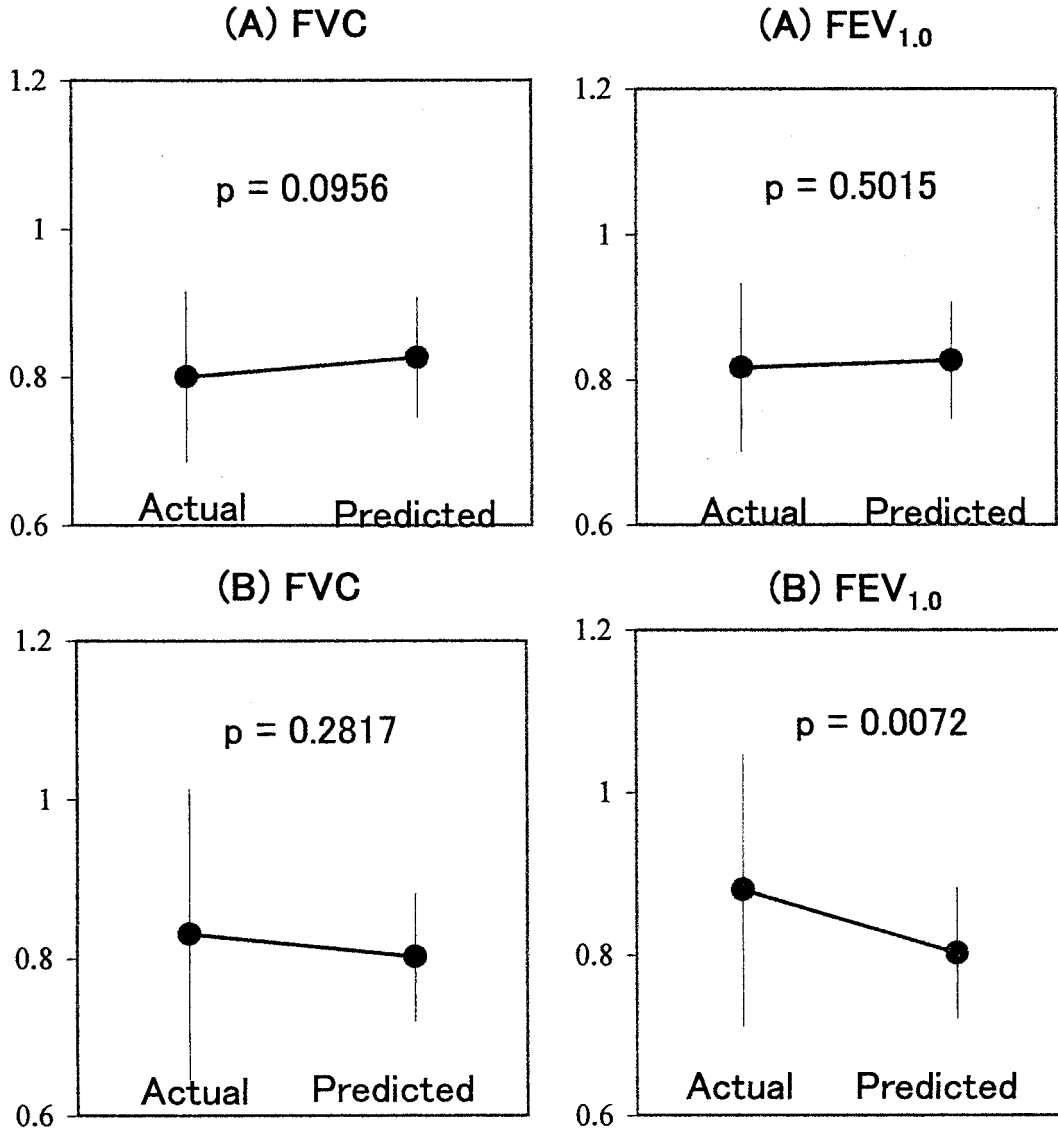


Figure 1. Student's *t*-test result of predicted and actual postoperative residual rate of FVC and FEV_{1.0} in patients without pulmonary parenchymal disease and with emphysema. (A) no respiratory disease, (B) emphysema

において術後実測残存率は術後予測残存率より有意に高値を示した。さらに、E群で血流シンチグラム上、切除部位が血流の低下部位と一致した症例においては、術後実測残存率はFVC、FEV_{1.0}ともに術後予測残存率より高値を示した。また今回の対象の104例には、画像所見上、腫瘍により末梢側が無気肺を呈した症例は存在せず、肺血流シンチグラムの血流低下部位は気腫性変化によるものと考えられた。以上より肺気腫合併症例において、気腫性変化の強い部位が肺癌切除部位と同一の症例では、LVRS効果が得られ、予測よりも術後の残存肺機能が保たれる可能性が示唆された。

先に述べたように肺癌の手術適応として術後予測

FEV_{1.0} 800 ml以上という基準が提唱されている⁷⁻⁹が、今回の検討例で2例が手術後の予測FEV_{1.0}が800 ml以下であった。いずれも肺気腫合併例であったが、血流低下部位と肺癌の存在部位が一致するために手術を施行し、完全切除（肺葉切除術1例、区域切除術1例）が可能となった。1例は術前のFEV_{1.0} 1.08 l、1秒率40.1%で右下葉切除術を施行した。術後の予測FEV_{1.0}が778 mlであったが、実測値はFEV_{1.0} 1.03 l、1秒率68.0%と術後予測値より改善した。もう1例は術前のFEV_{1.0} 1.01 l、1秒率41.0%で右底区域切除術を施行した。術後の予測FEV_{1.0}が788 mlであったが、術後の実測値はFEV_{1.0} 1.01 l、1秒率51.8%と、術前の予測より高値を示した。

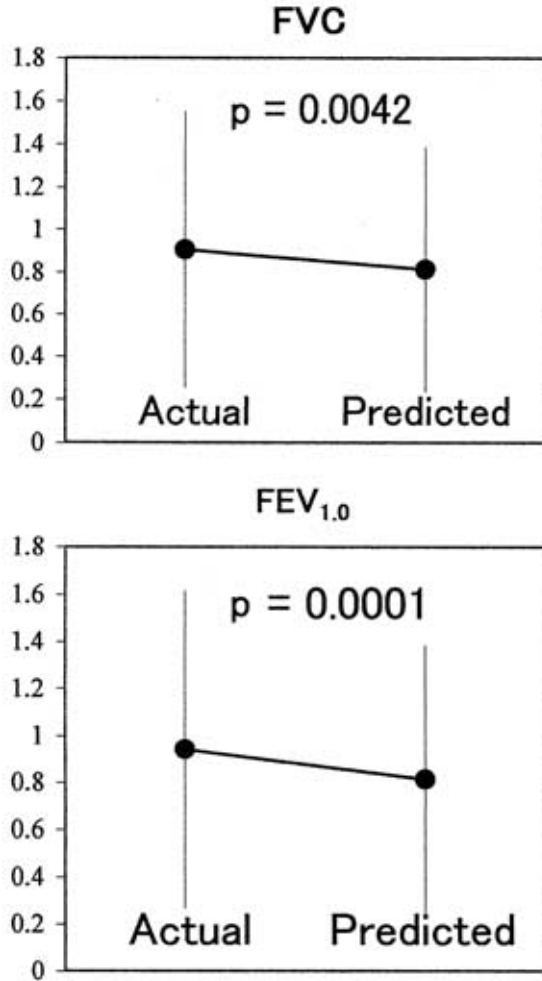


Figure 2. Student's *t*-test result of predicted and actual postoperative residual rate of FVC and FEV_{1.0} in 23 patients with emphysema whose resection areas matched their target areas.

この2例はいずれも血流シンチグラム上、血流分布が不均一で、腫瘍の存在部位が血流の低下部位と一致しており、またCT上も腫瘍の存在する下葉の気腫性変化が強かった。このため手術後の予測FEV_{1.0}が800ml以下であったが、LVRS効果が十分得られると考え、また病期からも手術療法が一番根治につながると判断した。幸い、術後合併症もなく、安全に完全切除術が施行できた。

肺気腫合併肺癌症例は、たとえ低肺機能であっても切除部位が血流低下部位と一致するならば、LVRS効果により予測残存肺機能より実際の残存肺機能が保たれることが期待でき、標準手術や切除術の対象となりうると考えられた。今後は術前肺機能、血流シンチグラムやThin-slice-CTを含む画像所見から肺気腫の存在を予測し、肺気腫の程度により術後肺機能を予測できれば、臨床に適應できると考えられる。

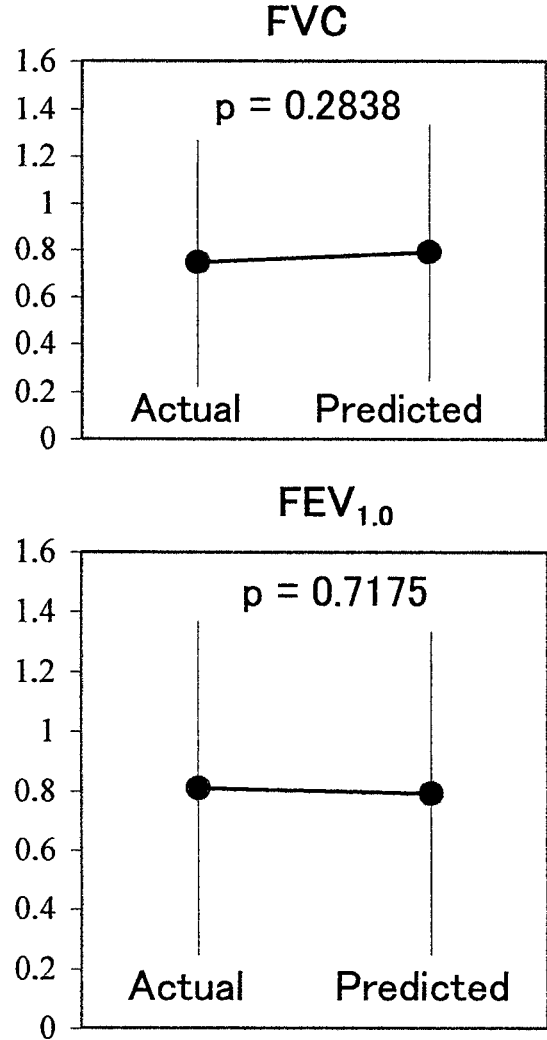


Figure 3. Student's *t*-test result of predicted and actual postoperative residual rate of FVC and FEV_{1.0} in 20 patients with emphysema whose resection areas did not match their target areas.

結語

肺気腫合併肺癌症例では術後残存FEV_{1.0}が予測値よりも高くなる場合があり、特に切除部位に血流低下を認める症例ではLVRS効果が得られると推察された。肺気腫合併低肺機能例でもLVRS効果を期待し、手術適応を検討すべきと考える。

REFERENCES

1. Boushy SF, Helgason AH, Billing DM, et al. Clinical, physiologic, and morphologic examination of the lung in patients with bronchogenic carcinoma and the relation of the findings to postoperative deaths. *Am Rev Respir Dis.*

- 1970;101:685-95.
- 2 . Sekine Y, Kesler KA, Behnia M, et al. COPD increases the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Chest*. 2001;120:1783-90.
 - 3 . Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy(volume reduction)for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:106-119.
 - 4 . Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest*. 2003;123:1026-1037.
 - 5 . 菊地和博,石井芳樹,北村 諭.慢性閉塞性肺疾患を有する肺癌患者の手術後の肺機能の予測について.日胸疾会誌.1996;34:1071-1076.
 - 6 . Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:898-902.
 - 7 . Markos J, Mullan B, Hillman D, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:902-10.
 - 8 . Ali MK, Ewer MS, Atallah MR, et al. Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;36:1-8.
 - 9 . Gass GD, Olsen GN. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest*. 1986;89:127-135.
 - 10 . McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Brenner M, et al. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest*. 1996;110:885-888.
 - 11 . Ojo TC, Martinez F, Paine R III, et al. Lung volume reduction surgery alters management of pulmonary nodules in patients with severe COPD. *Chest*. 1997;112:1494-1500.
 - 12 . Carretta A, Zannini P, Puglisi A, et al. Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:602-7.
 - 13 . 西村浩一.肺気腫.伊藤正男,井村裕夫,高久史磨,編集.医学書院 医学大辞典.東京:医学書院;2003:1932.
 - 14 . 良河光一.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検討.日胸外会誌.1988;36:2437-2446.
 - 15 . Kristersson S, Lindell SE, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using ¹³³Xe-radiospirometry. *Chest*. 1972;62:694-698.
 - 16 . Ali MK, Mountain CF, Miller JM, et al. Regional pulmonary function before and after pneumonectomy using ¹³³xenon. *Chest*. 1975;68:288-296.
 - 17 . 小西 洋.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.1982;30:1784-1795.
 - 18 . Chen CY, Kao CH, Hsu NY, et al. Prediction probability of pneumonectomy for lung cancer using Tc-99 m MAA perfusion lung imaging. *Clin Nucl Med*. 1994;19:1094-1097.