

ORIGINAL ARTICLE

慢性血液透析患者に対する肺癌手術例の検討

高濱 誠¹・山本良二¹・泉 信博¹・多田弘人¹

Pulmonary Resection for Lung Cancer Patients on Hemodialysis

Makoto Takahama¹; Ryoji Yamamoto¹; Nobuhiro Izumi¹; Hirohito Tada¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Osaka City General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We retrospectively analyzed the clinical characteristics of the patients on hemodialysis who underwent pulmonary resection for lung cancers. **Methods.** Among 1969 patients who underwent pulmonary resections at our institution from December 1994 to December 2007, a total of 22 patients on hemodialysis (1.1%) were reviewed in this study. Male patients were 18 cases (81.8%), mean age 65.9 years. **Results.** Twenty patients underwent lobectomy, 1 underwent a wedge resection and 1 underwent a segmentectomy. The mean duration of pleural drainage and the hospital stay after the operation was 6.4 ± 4.7 days and 16.5 ± 5.1 days, respectively. The histologic diagnoses were squamous cell carcinoma in 12 patients, adenocarcinoma in 7, small cell carcinoma in 2 and adenosquamous carcinoma in 1. The distribution of pathological staging was IA in 8 cases, IB in 4, IIB in 5, IIIA in 3, and IIIB in 2. There was no operative and in-hospital mortality, whereas the overall morbidity rate was 63.6%. The recurrence within 1 year after the operation was observed in 3 cases (16.7%). The median disease free interval was 21 months, ranging from 6 to 94 months. Overall 5-year survival rate was 36.2%. **Conclusion.** In patients on hemodialysis who undergo pulmonary resection, there is a high incidence of pulmonary and cardiac complications. Careful postoperative management is mandatory during postoperative period.

(JJLC. 2009;49:141-145)

KEY WORDS — Hemodialysis, Lung cancer, Operation

Reprints: Makoto Takahama, Department of General Thoracic Surgery, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojimahondori, Miyakojima-ku, Osaka 534-0021, Japan (e-mail: mktkkm@yahoo.co.jp).

Received August 5, 2008; accepted November 10, 2008.

要旨 — **目的.** 当センターにおける血液透析 (HD) 患者に発症した肺癌手術例を対象とし, その臨床的特徴について考察する. **対象および方法.** 1994年12月から2007年12月までに当センターで施行された肺癌手術症例1969例のうち, 慢性HD患者症例22例(1.1%)を対象とした. 男性18例(81.8%)で平均年齢は65.9歳. **結果.** 部分切除/区域切除/葉切除=1/1/20. 胸腔ドレーン抜去は術後 6.4 ± 4.7 日目で術後在院日数は 16.5 ± 5.1 日であった. 組織型は, Ad/Sq/AdSq/SCLC=7/12/1/2. 病理病期はIA/IB/IIB/IIIA/IIIB=8/4/5/3/2. 手術死亡お

よび在院死亡はなかったものの術後合併症は14例(63.6%)にみられた. 術後1年以内の再発を3例(16.7%)に認め, disease free intervalは6~94ヶ月, 中央値21ヶ月であり, 5年間生存率は36.2%であった. **結論.** 慢性HD患者に対する肺癌手術例を検討した. 手術死亡および在院死亡は認めず, 重篤な合併症は3例のみであった. 周術期の適切なHD管理および全身管理で安全に手術遂行は可能であった.

索引用語 — 血液透析, 肺癌, 手術

¹大阪市立総合医療センター呼吸器外科.

別刷請求先: 高濱 誠, 大阪市立総合医療センター呼吸器外科,
〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22(e-mail: mktkkm@

yahoo.co.jp).

受付日: 2008年8月5日, 採択日: 2008年11月10日.

はじめに

血液透析(hemodialysis, 以下 HD)導入患者の高齢化, 担癌患者の HD 導入, 長期 HD 患者の増加および腫瘍のスクリーニング技術の進歩に伴い, HD 患者に対する悪性腫瘍の手術例が増加している.^{1,2} しかし HD 患者に対する肺切除例は術後合併症率が高く, 周術期管理には注意を要する.^{1,3-5} 今回我々は当センターにおける HD 患者に対する肺癌切除症例を, その臨床的特徴および周術期管理の問題点, 予後につき retrospective に検討した.

対象と方法

1994年12月当センター開設以来, 2007年12月までに当センターで施行された肺癌手術症例 1969 例のうち, 慢性 HD 患者症例 22 例 (1.1%) を対象とした. 腹膜透析患者および術後に急性腎不全のため HD を導入した症例は検討より除外した. 男性 18 例, 女性 4 例, 平均年齢は 65.9 ± 8.6 歳 (46~83 歳, 中央値 66 歳). HD 導入の原因疾患は, 糖尿病性腎症 12 例, 慢性糸球体腎炎 5 例, その他 5 例. 喫煙歴を有する症例は 18 例 (81.8%) であり, 術前合併症は高血圧 13 例, 虚血性心疾患 7 例, 脳血管障害 3 例, 肺気腫 1 例. American Society of Anesthesiologists (ASA) score⁶ 3 が 17 例 (77.3%) と多くを占めた (Table 1). 全例術前日に当院で HD を施行したのち手術を施行した. 術中は持続的末梢動脈圧のみをモニターとし輸液管理を行った. 中心静脈ラインは, ASA score 3 の症例で, 心疾患の既往がある症例 6 例 (27.3%) に留置し, 中心静脈圧が 10 cm H₂O 以下となるように輸液管理を行った. 術後輸液は HD 開始まで 1 号液を 30~40 ml/h で行い, 不感蒸泄量の補充程度にとどめた.⁷ 術当日は, 初期の 2 例を除いて ICU もしくは HCU に入室し, 術後 24 時間以内に 2 回以上電解質および血液ガスを測

定した. 通常術後 1 日目にメシル酸ナファモスタット (フサン[®], 鳥居薬品, 東京) を用いて HD を行い, 一般病棟へ転棟とした. 経口摂取は翌日 HD 終了後より開始した. 術翌日以後の HD は通常のスケジュールで管理した. 心電図モニターおよび酸素飽和度測定は, 通常術後 48 時間まで行った. また胸腔ドレーンの抜去の基準は, 1 日排水量が 200 ml/day 以下とし非 HD 日に抜去した. これらの症例に関して術中術後因子, 合併症の有無, 生存期間を retrospective に解析した. 合併症として, 心不全は循環動態不良もしくは全身状態悪化のため強心剤の投与を必要とした例とし, 肺ろうは術後 7 日間以上遷延するもの, もしくは胸腔ドレーン抜去後に再度胸腔ドレナージを要した症例とした. 統計学的処理は, Dr. SPSS II[®] (SPSS Japan Inc., 東京) を使用し, 2 群間の検討は χ^2 検定を用いて行い, 生存率は Kaplan-Meier 法により算出した.

結果

術前の血液データおよび呼吸機能検査について Table 2 に示す. Ht $31.7 \pm 4.9\%$, BUN 58.5 ± 20.9 mg/dl, Cr 9.4 ± 2.7 mg/dl であり, また術前に輸血を行った症例はなかった. 腫瘍マーカーは, CEA 11 例 (50%), CYFRA 12 例 (54.5%), Pro GRP 5 例 (22.7%), SCC 2 例 (9.1%) で上昇を認めた (重複あり). 発見動機は, HD 通院中の胸部異常陰影 16 例, HD 導入時の発見例 4 例, 背部痛 1 例, 血痰 1 例であった. HD 開始 1 年以内の発見例は 6 例 (27.3%) であり術前組織学的確定診断は 18 例 (81.8%) で得られていた.

手術術式は, 肺葉切除 20 例, 区域切除 1 例, 部分切除 1 例であり, アプローチは後側方切開 14 例, 腋窩切開 6 例, VATS 1 例, trap door 切開 1 例であった. 1 例において, 術前 1 秒量が 790 ml, 1 秒率 37.3% と低肺機能であったため部分切除術のみを行った. リンパ節郭清は, ND0 1 例, ND1 4 例, ND2a 17 例であった. 気管支形成術を

Table 1. Characteristics of the Patients on Hemodialysis Undergoing Pulmonary Resection

| | |
|--------------------------|--------------|
| No. of Patients | 22 |
| Gender (M/F) | 18/4 |
| Mean Age, yrs (range) | 65.9 (46-83) |
| Primary Renal Disease | |
| Diabetes Mellitus | 12 |
| Glomerulonephritis | 5 |
| Arteriopathic | 2 |
| Nephrosclerosis | 1 |
| Cause Uncertain | 2 |
| History of Smoking (Yes) | 18 (81.8%) |
| ASA score (1/2/3/4/5) | 0/5/17/0/0 |

ASA score, American Society of Anesthesiologists score (ref. 6).

Table 2. Preoperative Laboratory Values of the Patients on Hemodialysis Undergoing Pulmonary Resection

| | |
|--------------------------|-------------------|
| BUN (mg/dl) | $58.5 \pm 20.9^*$ |
| Cr (mg/dl) | 9.4 ± 2.7 |
| Ht (%) | 31.7 ± 4.9 |
| TP (g/dl) | 6.8 ± 0.5 |
| PaO ₂ (mmHg) | 88.7 ± 13.8 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 38.6 ± 3.1 |
| FVC (ml) | 2640 ± 540 |
| FEV _{1.0} (ml) | 2050 ± 510 |

* n \pm SD.

Table 3. Operative Findings of the Patients on Hemodialysis Undergoing Pulmonary Resection

| | |
|--|--------------------------|
| Operative Procedure (WR/SEG/LOB) | 1/1/20 |
| Accompanying Resection | 4 (BP, 2: CW, 1: Dia, 1) |
| Mean Operative Time, min (range) | 193 (111-347) |
| Mean Blood Loss, ml (range) | 277 (50-690) |
| Transfusion Required, n (%) | 3 (13.6) |
| Serum Potassium, mEq/l (range) (Day 1) | 4.5 (2.7-6.5) |

WR, Wedge Resection; SEG, Segmentectomy; LOB, Lobectomy; BP, Bronchoplasty; CW, Chest Wall; Dia, Diaphragma.

2例に行い、横隔膜合併切除を1例、胸壁合併切除を1例に施行した。平均手術時間は193分(111~347分)で、胸腔内の全面癒着例を4例(18.2%)に認めた。また気管支断端の被覆は、肺葉切除の20例中6例(30%)において有茎脂肪組織を用いて行った。平均出血量は277mlであり輸血を3例に施行した(Table 3)。術後1日目の平均血清カリウム値は4.5(2.7~6.5)mEq/lで術後緊急処置を要する高カリウム血症を来した症例はなく、全例術後1日目にHDを施行した。術後1日目の胸腔ドレーン排液量は237ml(50~450ml)であり胸腔ドレーンの抜去は術後平均6.4日目(3~17日目,中央値5日目)であった。ICUもしくはHCUの平均滞在日数は 1.1 ± 0.5 日で、18例(81.8%)において術翌日に一般病室への転棟が可能であった。術後在院日数は平均16.5日(9~29日,中央値15日)であった。術後合併症をTable 4に示す。合併症は14例(63.6%)に発症したものの、気管支断端ろうの発生は認めず重篤な合併症は術後心不全となった3例(13.6%)のみであった。心不全を発症した3例中2例においては、ASA score 3以上で心疾患の既往があったため術中より中心静脈ラインの挿入を行っていた。その他の合併症では、肺ろうが7例(31.8%)と最も多く、1例においてOK432の胸腔内注入による胸膜癒着術を施行した。術後再胸腔ドレナージを要した例は2例(9.1%)であった。気管支鏡もしくはモニトラックII®(スミスメディカル・ジャパン社、東京)による喀痰吸引を要した例は2例(9.1%)で、その2例では術後上室性不整脈の発生も認められた。

Table 5に病理組織学的結果を示す。組織型では扁平上皮癌が12例(54.5%)と最も多く、ついで腺癌が7例(31.8%)を占めた。病理病期ではIA期8例(36.4%)、IB期4例(18.2%)とI期症例が半数以上を占め、IIIA期以上の進行癌は5例(22.7%)であった。小細胞癌(pT2N1M0, IIB)において術後イリノテカン+カルボプ

Table 4. Complications After the Operation on Hemodialysis Patients

| | |
|--|------------|
| Complications | 14 (63.6%) |
| Life-threatening | 3 (13.6%) |
| Congestive Heart Failure | 3 (13.6%) |
| Non Life-threatening | 11 (50.0%) |
| Prolonged Air Leakage (> 7 days) | 7 (31.8%) |
| Required Drainage for Pleural Effusion | 2 (9.1%) |
| Sputum Retention | 2 (9.1%) |
| Shunt Thrombosis | 2 (9.1%) |
| Supraventricular Arrhythmia | 2 (9.1%) |
| Chylothorax | 1 (4.5%) |
| Vitreous Hemorrhage | 1 (4.5%) |

ラチンによる術後補助化学療法を行ったが、治療中に心不全となり術後4ヶ月目に死亡した。その他の症例では術後補助化学療法は施行しなかった。22例中18例(81.8%)において予後の追跡が可能で、術後観察期間は4~94ヶ月、中央値21ヶ月であった。術後1年以内の再発を3例(16.7%)に認め、全症例のdisease free intervalは 32.9 ± 26.3 ヶ月(6~94ヶ月,中央値21ヶ月)であった。11例が無担癌生存中で、再発様式は胸腔内リンパ節転移2例、肺転移1例、肝転移1例、骨転移1例であった。また術後補助化学療法中死亡1例、術後55ヶ月目にHD後の心肺停止1例であった。全症例の5年生存率は36.2%であり、病理病期IA期の症例(n=7)では、5年生存率は64.3%であった(Figure 1)。

考 察

HD患者の悪性腫瘍発生率は非HD患者に比べて高いとされているが、肺癌の発生率は非HD患者と比べて同等であるとされている。⁸しかしHD患者はほぼ直線的に増加しており、HD患者の高齢化に伴い、HD患者の肺癌手術症例も増加している。⁹HD患者における肺癌手術症例では術後合併症が高頻度におけると報告されている。^{1,3,10}HD患者の肺癌手術に関する問題点としては、患者の術前状態から生ずる問題点と、肺切除に伴う肺容量の減少による問題点とに分けられる。¹⁸患者の術前状態から生ずる問題点には、低栄養状態、水分・電解質異常、貧血、出血傾向、免疫能異常、蛋白異化の亢進・合成能の低下、血管病変、耐糖能異常、創傷治癒遅延、などがあげられる。さらに創傷治癒遅延に伴って縫合不全、創部感染を来しやすいとされている。^{11,12}Kellermanは、術前Ht値を30%、血清カリウム値を4.0mEq/l以下に、血清BUNを60mg/ml、血清Crを6mg/ml程度に補正することを推奨しており、¹³貧血および低栄養状態に関しては、輸血およびアルブミンの補充などにより可能な限

Table 5. Histopathological Results of the Patients on Hemodialysis Undergoing Pulmonary Resection

| Histology | |
|----------------------|----------------------|
| Adenocarcinoma | 7 (31.8%) |
| Squamous cell ca. | 12 (54.5%) |
| Adenosquamous ca. | 1 (4.5%) |
| Small cell ca. | 2 (9.1%) |
| pTNM | |
| IA | 8 (36.4%) |
| IB | 4 (18.2%) |
| IIA | 0 |
| IIb (T3N0M0/T2N1M0) | 1 (4.5%) / 4 (18.2%) |
| IIIa (T2N2M0/T3N2M0) | 2 (9.1%) / 1 (4.5%) |
| IIIb (T4N0M0/T4N2M0) | 1 (4.5%) / 1 (4.5%) |

り術前補正を行うことが必要であるとされている。^{1,10} また電解質および水分バランスの補正のため術前に2日間連続でHDを行うことが有用であったとする報告もあるが,³ 今回の我々の検討では術直前に輸血もしくはアルブミンの補充を要した例はなく、術前日に1回施行したHDにより電解質のコントロールも可能であった。術翌日の平均血清カリウム値は4.5 mEq/lであったが、6.5 mEq/lまで上昇した例もみられた。術後出血のリスクを避けるために超短時間作用型のメシル酸ナファモスタット(フサン®)を用いたHDの有用性が報告されており、¹⁴ 我々も胸腔ドレーン抜去まではメシル酸ナファモスタットを用いてHDを施行した。

肺切除による肺血管床減少により心負荷が増大し心不全を来すことや、過剰輸液による肺水腫の可能性があることより、中心静脈ラインや肺動脈カテーテルによる血行動態のモニターが必要であるとされる。^{10,11} しかしながらASA score 2といった全身状態が比較的良好で電解質および水分バランスのコントロールが良好な症例においては、中心静脈ラインなどの侵襲的なモニターがなくても安全に術後血行動態の管理が可能であった。⁵ 重篤な合併症として、術後心不全を3例(13.6%)に認めたもののドパミンを3~5 µg/kg/min持続投与により改善した。これらの症例は心不全の既往のある症例、心疾患を有する症例、もしくは低肺機能の症例であり、低心肺機能の症例に対しては、中心静脈ラインをモニターしながら術中および術後の管理を行うべきであり、強心剤の投与も積極的に行ったほうがよいと思われた。

HD患者は定期的に胸部X線を撮影しているため早期の発見例が多いとされている。¹⁰ 我々の検討でも20例(90.9%)において無症状で発見された。当センターにおける全肺癌手術症例1969例の病理病期はp-IA期644例(32.7%)、p-IB期430例(21.8%)であった。HD患者と非HD患者症例を比較すると、p-IA期ではHD/非HD =

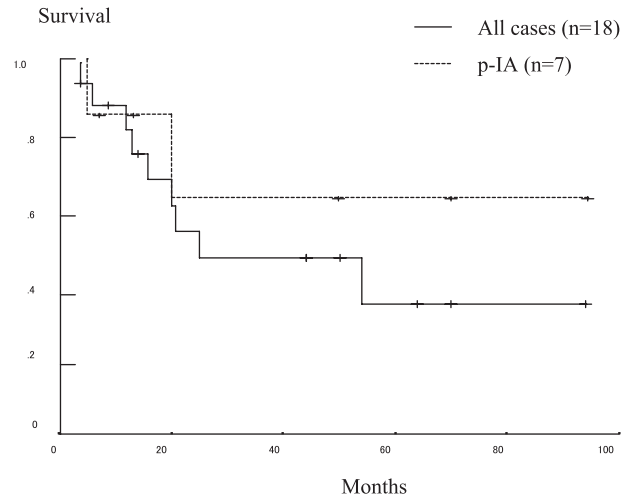


Figure 1. Actuarial survival rates in the patients on hemodialysis who underwent pulmonary resection for lung cancers. The 5-year survival rate was 36.2% in all cases and 64.3% in p-IA cases.

36.4%/32.7% ($p = 0.401$), p-IB期ではHD/非HD = 18.2%/21.9% ($p = 0.274$)とHD患者と非HD患者との間に有意差は認めず、早期発見例が多く認められたとはいえなかった。石灰化、溢水、胸水貯留、炎症などが高頻度に随伴するため読影は容易でないことも多く、¹⁵ 早期発見が容易でなく確定診断まで時間がかかる例も多いためと思われた。組織学的特徴としては、扁平上皮癌が54.5%を占めた。当院での肺癌手術症例1969例中扁平上皮癌は628例(31.9%)であり、HD患者は有意に扁平上皮癌症例が多く($p < 0.05$)、HD患者の肺癌における特徴の1つと思われた。Tsuchidaら¹およびCiriacoら³の報告でも、扁平上皮癌症例は57.1%および50.0%を占めていたものの、その原因に関する検討はなされていない。今回の我々の検討では、喫煙者が81.8%を占めており扁平上皮癌症例が多かった可能性が示唆された。HD患者の悪性腫瘍手術例において、免疫機能の低下および他病死が多いことより予後不良であるとされている。³ 今回の検討ではHD関連と思われる他病死を1例認め、また予後の追跡ができなかった1例を除くp-IA期($n = 7$)で5年生存率は64.3%と予後不良であった。p-IA期での再発転移様式は、肺転移1例、胸腔内リンパ節転移再発1例でありいずれも1年以内に発症した。そのため5年生存率が低かった可能性があるものの、長期予後に関しては多数例における報告はない。化学療法に関しては、有効例の報告も散見されるが、^{3,11} 我々の再発転移例では、化学療法が施行された症例はなく予後不良となった可能性が示唆された。¹⁶ MaisonneuveらはHDの原疾患となる腎病変が予後に影響を与える可能性があるとして述べてい

る.⁸ しかしながら Tsuchida ら¹は、5 例中 3 例までが腫瘍関連死であったと述べており、我々の検討では p-IA 期における他病死例は認めず、腫瘍関連死のみであった。HD 患者の予後の改善には、透析医による早期発見が重要であるものの、術後管理において透析医と呼吸器外科医との長期にわたる連携が必要であると考えられた。

結 語

慢性 HD 患者に対する肺癌手術例を検討した。手術死亡および在院死亡は認めず、重篤な合併症は 3 例のみであった。周術期の適切な HD 管理および全身管理で安全に手術遂行は可能であった。組織型では扁平上皮癌症例が最も多くみられ、5 年間生存率は p-IA 期において 64.3% と予後不良であった。

本論文の要旨は、第 108 回日本外科学会定期学術集会（長崎）において発表した。

REFERENCES

1. Tsuchida M, Yamato Y, Aoki T, Watanabe T, Hashimoto T, Shinohara H, et al. Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:435-438.
2. 玉井良尚, 長谷川廣文, 椿原美治, 今田聰雄, 飯田喜俊, 西沢良記. 大阪府下の透析患者における悪性腫瘍の現況. 大阪透析研究会会誌. 2004;22:203-210.
3. Ciriaco P, Casiraghi M, Melloni G, Carretta A, Libretti L, Augello G, et al. Pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients on hemodialysis: clinical outcome and long-term results. *World J Surg*. 2005;29:1516-1519.
4. Pinson CW, Schuman ES, Gross GF, Schuman TA, Hayes JF. Surgery in long-term dialysis patients. Experience with more than 300 cases. *Am J Surg*. 1986;151:567-571.
5. Malhotra V, Sudheendra V, Diwan S. Anesthesia and the renal and genitourinary systems. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005: 2178-2189.
6. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA*. 1961;178:261-266.
7. Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005:1100-1103.
8. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354:93-99.
9. 出口 寛, 松尾吉庸, 田中康博, 青野豊一, 山本重孝, 本多正治, 他. 透析患者における悪性腫瘍手術症例の特徴と予後についての検討. 大阪府立病院医学雑誌. 1999;22:23-27.
10. 森田琢也, 立花秀一, 川上万平, 折野達彦, 中尾圭一, 時津浩輔, 他. 人工透析患者の肺葉切除術. 日呼外会誌. 2001;15:454-458.
11. 小原徹也, 大貫恭正, 湯浅章平, 銭 勇, 新田澄郎. 慢性腎不全合併肺癌切除例における周術期管理と手術適応に関する臨床的検討. 東京女子医科大学雑誌. 2000;70: 777-783.
12. 辻田章博, 大野彰二, 小林 晃, 山沢英明, 坂東政司, 杉山幸比古. 慢性腎不全に合併した肺癌症例の検討. 日呼吸会誌. 2007;45:8-12.
13. Kellerman PS. Perioperative care of the renal patient. *Arch Intern Med*. 1994;154:1674-1688.
14. Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron*. 1993;64:376-381.
15. 大平整爾, 辻 寧重, 阿部憲司. 【腎不全における悪性腫瘍】おもな癌腫の透析患者における治療成績 肺癌. 臨床透析. 2001;17:717-724.
16. Watanabe R, Takiguchi Y, Moriya T, Oda S, Kurosu K, Tanabe N, et al. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;88:25-30.