

ORIGINAL ARTICLE

肺線維症と慢性閉塞性肺疾患の合併が肺癌手術成績に及ぼす影響

関根康雄^{1,2}・坂入祐一²・鈴木秀海²・
芳野 充¹・黄 英哲¹・吉野一郎²

The Impact of Combined Pulmonary Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Long-term Survival After Lung Cancer Surgery

Yasuo Sekine^{1,2}; Yuichi Sakairi²; Hidemi Suzuki²;
Mitsuru Yoshino¹; Eitetsu Koh¹; Ichiro Yoshino²

¹Department of Thoracic Surgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The purpose was to determine the impact of pulmonary fibrosis (PF) on postoperative complications and long-term survivals in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after surgical resection. **Methods.** A retrospective chart review of 380 patients with COPD who had undergone pulmonary resection for lung cancer at Chiba University Hospital between 1990 and 2005 was performed. Definitions of COPD and PF were preoperative forced expiratory volume in one second (FEV_{1.0})/force vital capacity (FVC) less than 70% and bilateral obvious fibrous change at lower lung field confirmed by computed tomography, respectively. The PF/COPD group consisted of 41 patients (10.8%) with COPD and PF, and the COPD alone group consisted of the remaining 339 patients (89.2%) with COPD but were without PF. **Results.** Preoperative %FVC and %FEV_{1.0} were significantly lower in the PF/COPD group than in the COPD alone group ($p < 0.05$). Acute lung injury (ALI) and home oxygen therapy (HOT) were significantly higher in the PF/COPD group. However, 30-day mortality was similar between the two groups. The cumulative survival at 3 and 5 years were 53.6% and 36.9% in the PF/COPD group and 71.4% and 66.1% in the COPD alone group, respectively ($p = 0.0009$). The COPD alone group had a significantly better survival rate than the PF/COPD group due to less cancer recurrence. Using multiple logistic regression analysis, we identified the following as independent risk factors: male gender, decreased BMI, advanced pathologic stage, and existence of pulmonary fibrosis. **Conclusion.** Combined pulmonary fibrosis is a risk factor for patients with COPD after surgical treatment for lung cancer.

(JJLC. 2013;53:7-11)

KEY WORDS — Lung cancer, Chronic obstructive pulmonary disease, Pulmonary fibrosis, Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

Reprints: Yasuo Sekine, Department of Thoracic Surgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, 477-96 Owa-dashinden, Yachiyo, Chiba 276-8524, Japan (e-mail: ysekine@tymc.twmu.ac.jp).

Received December 28, 2012; accepted February 25, 2013.

要旨 — **目的.** 本研究の目的は、COPD 合併肺癌患者における肺癌手術後合併症および長期予後に与える肺線維症の影響を調べることにある。 **方法.** 1990~2005 年に千葉大学病院にて施行された肺癌手術症例のうち COPD 合併例 380 例を対象とした。慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および肺線維症 (PF) の診断基準は、術前肺機

能 1 秒率 < 70%、胸部 CT で両側肺底区域の線維化とした。41 例 (10.8%) が PF/COPD 群、339 例 (89.2%) が COPD alone 群であった。 **結果.** 術前肺機能検査では、%FVC および %FEV_{1.0} は PF/COPD 群で有意に低かった。術後合併症では、術後急性肺傷害 (ALI) および在宅酸素療法 (HOT) が PF/COPD 群で有意に高かったが、

¹東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器外科; ²千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学。

別刷請求先: 関根康雄, 東京女子医科大学八千代医療センター

呼吸器外科, 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96 (e-mail: ysekine@tymc.twmu.ac.jp)。

受付日: 2012 年 12 月 28 日, 採択日: 2013 年 2 月 25 日。

30日死亡に有意差はなかった。3、5年生存率ではPF/COPD群で53.6%、36.9%に対し、COPD alone群で71.4%、66.1%と、COPD alone群で有意に良好であった ($p=0.0009$)。肺癌の無再発生存率もCOPD alone群で有意に高かった。多変量解析の結果、男性、BMI、病理病

期、PFが予後不良因子として挙がった。**結論**。PFはCOPD合併肺癌患者においてその予後をさらに低下させる危険因子であった。

索引用語——肺癌、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、気腫合併肺線維症

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease)、または肺気腫と肺線維症 (PF: pulmonary fibrosis)は、肺癌の危険因子であることはよく知られている。^{1,3} タバコなどの有害物質の吸入がこれらすべての疾患と深くかかわっている。気腫合併肺線維症 (CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema)は臨床的・放射線学的所見であり、上肺の気腫化と下肺の線維化をさまざまなパターンで示す病態の集合である。⁴ CPFE患者の肺癌発症率は非常に高く、⁵ その予後も肺気腫合併肺癌よりも不良と報告されている。⁶

肺気腫はCOPDの一表現型であり、その対極に気流閉塞 (慢性気管支炎)がある。すべてのCOPD患者はその両極の間のどこかに位置し、両者がある程度の割合で混合している。我々はより重症なCOPD患者ほど肺癌手術後の長期予後が低下することを既に報告した。⁷ また、間質性肺疾患合併肺癌の予後も非常に不良であることを報告した。⁸ これらの結果から、COPDにPFが合併した患者は、COPD単独の患者よりも、より高い術後合併症発症率と、長期予後も不良になると考えている。CPFE患者の多くは、病状の進行に伴い気流制限が悪化する。CPFEの画像定義は未だ確立されたものではなく、⁹ CPFEの診断において肺気腫の程度を明確に区切ることは難しい。そこで我々はCPFEの代わりに、PF/COPD合併肺癌の臨床的特徴・術後合併症および長期予後を検討した。

対象および方法

1990年1月から2005年4月までに千葉大学病院にて施行された肺癌手術1461例のうち、術前にCOPDの診断を受けた380例を対象とした。本研究は千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認を得て行った (受付番号1495)。COPDの診断基準は術前肺機能検査にて1秒率70%未満とした。¹⁰ データは肺癌登録台帳および手術記録・カルテより収集し、予後調査は2011年8月の時点で最終確認を行った。

PFの診断基準は、胸部CT上両側肺底区を中心とした線維化巣が存在することとした。41例 (10.8%) がPF/

COPD群、残りの339例 (89.2%) がCOPD alone群に分けられた。

データ解析には、SPSS 20 (IBM, New York, USA)を用い、連続変数に対してはMann-Whitney's U testを、カテゴリカル変数に対してはChi square testまたはFisher's exact testを用いた。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、log-rank testにて検定を行った。多重ロジスティック回帰分析を用いて、術前および手術因子における予後規定因子を求めた。

結果

患者背景および術後合併症

患者背景をTable 1に示す。術前%FVCおよび%FEV_{1.0}はPF/COPD群で有意に低値を示した ($p<0.05$)。術式および病理病期をTable 2に示す。術式に関しては両群間に差は認められなかったが、腫瘍最大径および病理病期ではPF/COPD群で有意に進行していた。術後合併症をTable 3に示す。急性肺傷害および在宅酸素導入がPF/COPD群で有意に高頻度に出現した。しかし30日死亡に有意差は認められなかった。

Table 1. Preoperative Patient Characteristics

Characteristics	COPD alone (n = 339)	PF/COPD (n = 41)	p value
Gender			
Male (n, %)	312 (92.0)	38 (92.7)	1.00
Female	27 (8.0)	3 (7.3)	
Age (yr)*	68.0 ± 7.2	66.3 ± 7.8	0.191
BMI (kg/m ²)*	21.9 ± 2.9	21.7 ± 3.0	0.589
PSH (n, %)	317 (93.8)	39 (95.1)	1.00
Smoking index* (pack-year)	52.6 ± 33.0	49.6 ± 24.4	0.483
Pulmonary function tests*			
FVC (l)	3.08 ± 0.68	2.88 ± 0.64	0.069
%FVC (%)	99.2 ± 32.9	87.0 ± 22.0	0.010
FEV _{1.0} (l)	1.93 ± 0.49	1.80 ± 0.49	0.110
%FEV _{1.0} (%)	72.6 ± 16.9	65.3 ± 18.0	0.017
FEV _{1.0} /FVC (%)	62.5 ± 7.1	62.1 ± 8.2	0.792
PaO ₂ (torr)	84.7 ± 9.5	83.4 ± 9.2	0.408
PaCO ₂ (torr)	40.7 ± 3.5	40.1 ± 3.0	0.216

*Data are presented as mean ± SD. BMI: body mass index; PSH: positive smoking history; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PH: pulmonary fibrosis.

Table 2. Perioperative Patient Characteristics

Characteristics	COPD alone (n = 339)	PF/COPD (n = 41)	p value
Operation methods			0.794
Pneumonectomy (n, %)	25 (7.4)	2 (4.9)	
Lobectomy (n, %)	284 (83.8)	34 (82.9)	
Segmentectomy (n, %)	9 (2.7)	1 (2.4)	
Partial resection (n, %)	21 (6.2)	4 (9.8)	
*Tumor size (cm) (Maximal diameter)	3.5 ± 1.9	4.5 ± 2.3	0.003
Histologic diagnoses			0.746
Ad (n, %)	151 (44.5)	21 (51.2)	
Sq	156 (46.0)	17 (41.5)	
La	18 (5.3)	1 (2.4)	
Others	14 (4.1)	2 (4.9)	
Pathologic T status			0.758
1 (n, %)	131 (38.6)	8 (19.5)	
2	117 (34.5)	22 (53.7)	
3	45 (13.3)	4 (9.8)	
4	46 (13.6)	7 (17.1)	
Pathologic nodal status			0.097
0 (n, %)	205 (60.5)	20 (48.8)	
1	56 (16.5)	5 (12.2)	
2	61 (18.0)	10 (24.4)	
3	4 (1.2)	1 (2.4)	
Unknown	13 (3.8)	5 (12.2)	
Pathologic staging			0.013
IA (n, %)	99 (29.2)	5 (12.2)	
IB	66 (19.5)	12 (29.3)	
IIA	9 (2.7)	0 (0.0)	
IIB	47 (13.9)	4 (9.8)	
IIIA	54 (15.9)	6 (14.6)	
IIIB	40 (11.8)	5 (12.2)	
IV	9 (2.7)	2 (4.9)	
Unknown	15 (4.4)	7 (17.1)	

*Size was measured on resected specimen. Ad: adenocarcinoma; Sq: squamous cell carcinoma; La: large cell carcinoma.

長期予後成績

肺癌術後の全生存曲線を Figure 1 に示す。術後 3, 5 年での全生存率は、PF/COPD 群で 53.6%, 36.9% に比し、COPD alone 群では 71.4%, 66.1% と有意に良好な生存率を示した ($p=0.0009$)。また、無再発生存曲線 (Figure 2) でも、PF/COPD 群で 38.6%, 24.5% であったのに対して、COPD alone 群では 64.3%, 55.5% と有意に良好であった ($p<0.0001$)。

全生存率に影響を与える危険因子

多重ロジスティック回帰分析にて、長期予後に与える危険因子として、男性、低 BMI、病理病期、PF が独立因子として挙げられた (Table 4)。

考察

我々はこれまでに COPD の重症化に伴い、肺癌術後長

Table 3. Postoperative Complications and Mortality

Characteristics	COPD alone (n = 339)	PF/COPD (n = 41)	p value
Pneumonia (n, %)	41 (12.1)	5 (12.2)	1.000
ALI (n, %)	9 (2.7)	6 (14.6)	0.0026
Bronchial fistula (n, %)	7 (2.1)	1 (2.4)	0.6024
Empyema (n, %)	6 (1.8)	1 (2.4)	0.5533
Prolonged mech. vent. (n, %)	13 (3.8)	3 (7.3)	0.3980
HOT (n, %)	1 (0.3)	3 (7.3)	0.0043
SVT (n, %)	60 (17.7)	6 (14.6)	0.8272
30-day mortality (n, %)	4 (1.2)	1 (2.4)	0.4368

ALI: acute lung injury; Prolonged mech. vent.: mechanical ventilation ≥ 3 days; HOT: home oxygen therapy; SVT: supraventricular tachycardia.

期成績も低下していくとの報告をした。³ 本研究においては、COPD に PF が加わることでさらに手術治療成績が低下することを示した。本研究の対象患者と CPFE との大きな違いはその肺機能にある。CPFE の生理学的特徴としては、画像的に肺気腫および肺の線維化が進行し、DLco をはじめとするガス交換能が低下するにもかかわらず、肺機能データが比較的維持されることにある。¹¹ CPFE におけるガス交換能の低下は血管床および毛細血管血流量の減少と肺胞膜の肥厚により生じる。一方、本研究における PF/COPD 症例では、肺機能が維持された ($FEV_{1.0}/FVC \geq 70\%$) CPFE 患者は除外される結果となる。比較的高齢で喫煙歴のある肺癌患者では、程度の差はあれ、1 秒量の低下と気腫性変化がほとんどの症例で認められる。CPFE の診断基準では HRCT (high resolution computed tomography) による肺気腫評価が必要であるが、すべての対象患者に HRCT が施行されていたわけではなかったため、対象を PF/COPD とした。CPFE では上記理由により肺機能データを誤解してしまう危険性がある。拡大された気腫病変により肺容量は維持され、1 秒量や 1 秒率が結果として高く出てしまう傾向にある。^{12,13} したがって PF/COPD 群の中には CPFE よりも呼吸状態が進行している症例が少なからず存在すると考えられた。

本研究では COPD alone 群に比して PF/COPD 群でより肺癌進行症例が多かった。それが予後不良の最大の理由と考えられた。我々は既に COPD および PF が肺癌の危険因子であることを報告している。¹⁴ CPFE では肺癌を高率に発症し、肺線維症内に発生した腫瘍の発見が難しいとも言われている。¹⁵ そのため、PF 患者の肺癌早期発見は難しい傾向にある。

本研究では、急性肺傷害が PF/COPD 群で有意に高率に認められた。Saito らは間質性肺炎の病理学的所見が ARDS (acute respiratory distress syndrome) 発症の唯一

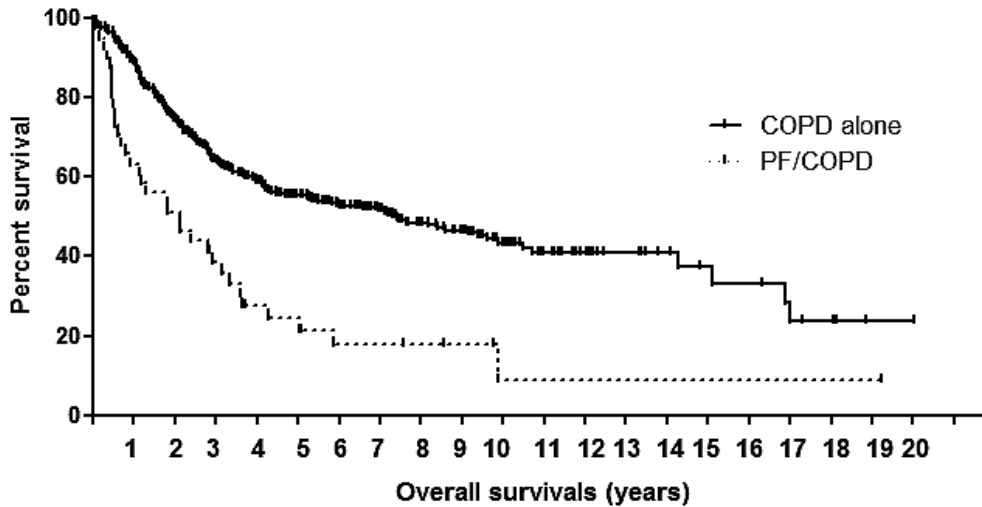


Figure 1. Overall survival in all patients after pulmonary resection for lung cancer. The cumulative survival at 3 and 5 years were 53.6% and 36.9% in patients with PF and 71.4% and 66.1% in patients without PF, respectively ($p = 0.0009$).

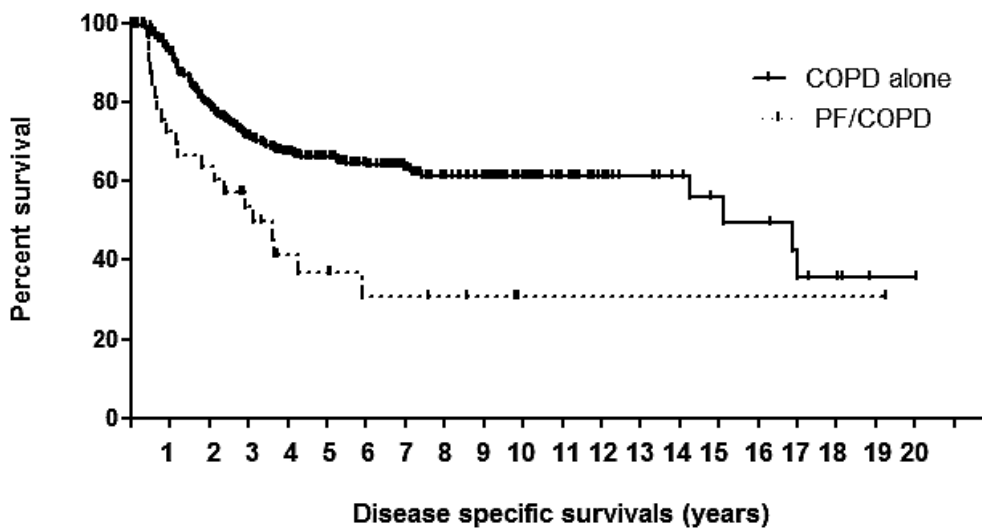


Figure 2. Disease-specific survival in all patients after pulmonary resection for lung cancer. The 3 and 5-year disease-specific survival rates were 38.6% and 24.5% in patients with PF and 64.3% and 55.5% in patients without PF, respectively ($p < 0.0001$).

Table 4. Multivariate Analysis of Risk Factors for Overall Mortality by Proportional Hazards Model

Variables	Wald	Hazard ratio	95% CI	p value
Gender (male)	5.857	0.335	0.138-0.812	0.016
BMI	12.893	0.864	0.797-0.936	0.000
Pathologic stage	14.541	1.250	1.115-1.402	0.000
PF	9.047	3.586	1.560-8.242	0.003

CI: confidence interval; BMI: body mass index.

の予測因子であるが、多くの症例で肺気腫が存在し、気腫性変化と間質性肺炎を術前に鑑別することが難しいと報告している。¹⁶ 我々も COPD と比較して PF がより高い術後合併症危険因子であると報告した。¹⁷ これらの結果から COPD ではなく PF が急性肺傷害を引き起こすと言える。

本研究にはいくつかの限界およびバイアスが存在する。第一に登録症例はすべて手術可能であった症例であり、重症の COPD や PF はほとんど含まれていない。そのため血液ガスデータが従来報告されている CPFE の

データほど低下していなかった。^{5,18}次に1990年から2000年代にかけて術式は大きく進歩しており、胸腔鏡手術の導入が胸壁への侵襲を顕著に軽減させている。そのような変化も術後合併症への影響を軽減させていると思われる。一方、手術術式に有意差はみられなかった。一般に低肺機能症例などでは術後合併症リスクを考慮して縮小手術が行われる傾向にあるが、PFの合併があること自体が縮小手術につながるわけではないことを示していると思われる。最後に2群間での症例数に開きがあり、それが統計学的有意差検定に影響を及ぼした可能性がある。

結論として、PFとCOPDの合併は、術後急性肺傷害を高率に起こし、進行症例も多いことから長期予後も不良である。そういった症例に対しては、より注意深い術前評価と術後管理を必要とし、長期成績の改善に努める必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS, Cherniack RM. The impact of smoking on mechanical properties of the lungs in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1102-1106.
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:285-290.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:738-744.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-593.
- Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology.* 2010;15:265-271.
- Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* 2011;16:326-331.
- Sekine Y, Suzuki H, Yamada Y, Koh E, Yoshino I. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:124-130.
- Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, Tatsumi K, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1141-1146.
- Rogliani P, Mura M, Mattia P, Ferlosio A, Farinelli G, Mariotta S, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med.* 2008;102:1753-1761.
- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:S77-S121.
- Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997;52:998-1002.
- Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2006;51:257-265.
- Strickland NH, Hughes JM, Hart DA, Myers MJ, Lavender JP. Cause of regional ventilation-perfusion mismatching in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a combined CT and scintigraphic study. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:719-725.
- Mizuno S, Takiguchi Y, Fujikawa A, Motoori K, Tada Y, Kurosu K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Respirology.* 2009;14:377-383.
- Sakai F, Tominaga J, Kaga A, Usui Y, Kanazawa M, Ogura T, et al. Imaging diagnosis of interstitial pneumonia with emphysema (combined pulmonary fibrosis and emphysema). *Pulm Med.* 2012;2012:816541.
- Saito H, Minamiya Y, Nanjo H, Ito M, Ono T, Motoyama S, et al. Pathological finding of subclinical interstitial pneumonia as a predictor of postoperative acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:190-194.
- Sekine Y, Suzuki H, Nakajima T, Yasufuku K, Yoshida S. Risk quantification for pulmonary complications after lung cancer surgery. *Surg Today.* 2010;40:1027-1033.
- Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012;141:222-231.