

ORIGINAL ARTICLE

肺癌切除例の周術期手術死亡の評価：30日死亡率と90日死亡率の比較

富沢健二^{1,5}・宇佐美範恭¹・福本紘一²・坂倉範昭¹・福井高幸²・
伊藤志門³・波戸岡俊三⁴・桑野博行⁵・光富徹哉⁶・坂尾幸則¹

Risk Assessment of Perioperative Mortality After Pulmonary Resection for Primary Lung Cancer: the 30-day or 90-day Mortality

Kenji Tomizawa^{1,5}; Noriyasu Usami¹; Koichi Fukumoto²; Noriaki Sakakura¹; Takayuki Fukui²;
Simon Ito³; Shunzo Hatooka⁴; Hiroyuki Kuwano⁵; Tetsuya Mitsudomi⁶; Yukinori Sakao¹

¹Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan; ²Division of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Surgery, Ichinomiya Nishi Hospital, Japan; ⁵Department of General Surgical Science, Graduate School of Medicine, Gunma University, Japan; ⁶Division of Thoracic Surgery, Kinki University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Thirty-day mortality is adapted to the evaluation of perioperative mortality following pulmonary resection of primary lung cancer. However, whether 90-day mortality adequately evaluates perioperative mortality remains unknown. In this study, we analyzed the 30- and 90-day mortality following pulmonary resection of primary lung cancer at our institution. **Methods.** A total of 2207 pulmonary resections of primary lung cancer performed between 1996 and 2010 at Aichi Cancer Center Hospital were analyzed and divided into two groups of almost equal number: the early period (1070 patients treated between 1996 and 2004) and the late period (1137 patients treated between 2005 and 2010). Sixty-six and 34 postoperative deaths occurred within one year during the early and late periods, respectively. The causes of death (recurrence, bleeding, sudden death, respiratory failure and adverse events of chemotherapy) and 30- and 90-day mortality rates were investigated. **Results.** The 30- and 90-day mortality rates were 0.56% and 0.35%, respectively, during the early period and 0.75% and 0.79%, respectively, during the late period. Among the patients who died within one year after undergoing pulmonary resection, the postoperative survival of the patients with death due to recurrence (75 patients) and death due to bleeding or sudden death (seven patients) was >91 days and <30 days, respectively. The postoperative survival of the patients with death due to bleeding or sudden death (seven patients) was <30 days. The median postoperative survival of the patients with respiratory failure was 67 days (range: 20-142 days) in the early period and 100 days (range: 47-149 days) in the late period. In the late period, adequately assessing perioperative mortality using 30-day mortality was difficult due to pulmonary complications. **Conclusions.** A risk assessment of perioperative mortality following pulmonary resection of primary lung cancer should be performed using 90- and 30-day mortality.

(JLCC. 2013;53:93-98)

KEY WORDS — 30-day mortality, 90-day mortality, Primary lung cancer

Reprints: Yukinori Sakao, Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 464-8681, Japan (e-mail: ysakao@aichi-cc.jp).

Received December 21, 2012; accepted April 8, 2013.

要旨 — **目的.** 肺癌切除術における手術の安全性(手術リスク)は30日死亡率で評価されるが、90日死亡率の、

その指標としての妥当性は不明確である。90日死亡率について手術リスク評価の有用性を検討する。**方法.** 原発

¹愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科；²名古屋大学呼吸器外科；³名古屋第二赤十字病院呼吸器外科；⁴一宮西病院呼吸器外科；⁵群馬大学大学院病態総合外科；⁶近畿大学医学部外科学呼吸器外科部門。

別刷請求先：坂尾幸則，愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科，〒464-8681 愛知県名古屋市中種区鹿子殿1番1号(e-mail: ysakao@aichi-cc.jp)。

受付日：2012年12月21日，採択日：2013年4月8日。

性肺癌手術例 2207 例を前期群（1996～2004 年；1070 例）と後期群（2005～2010 年；1137 例）に分け、術後 1 年以内死亡例（前/後期群：66/34 例）の死因（再発，出血，突然死，肺合併症，化学療法の有害事象），30 日死亡率，90 日死亡率について検討した。結果，30 日死亡率は前/後期群：0.56%/0.35% であり，90 日死亡率は前/後期群：0.75%/0.79% であった。1 年以内死亡症例の死因別の検討では，再発 75 例，出血死または突然死 7 例で，そ

れぞれの術後生存期間は 91 日以上，30 日以内であった。肺合併症死亡症例は前期群 8 例，後期群 8 例で，術後生存期間中央値は前期群 67 日（20–142 日），後期群 100 日（47–149 日）であり，特に後期群において 30 日以内に死亡した症例は認めなかった。結論，30 日死亡率だけでなく，90 日死亡率も肺癌切除術の手術リスクを評価する 1 つの指標として有用である。

索引用語—— 30 日死亡率，90 日死亡率，原発性肺癌

はじめに

肺癌取扱い規約（改訂第 7 版）において，手術後 30 日以内に死亡した症例は手術直接死亡と定義され，30 日死亡率は施設における手術の安全性の指標（手術リスク）の 1 つとされている。一方，実臨床において，術後合併症に対する積極的な集中治療により術後 30 日は超えるが，31 日以降に死亡する症例を経験することがある。近年，30 日死亡率だけでなく 90 日死亡率も手術リスクの指標として有用であるという報告が散見される。^{1,3} Bryant らは肺癌切除術を施行した 1845 例の 30 日/90 日死亡率は 3.0%/5.4% であり，90 日死亡率は 30 日死亡率のおよそ 2 倍であったと報告している。² 90 日死亡率を検討した報告は海外からのものが多くを占め，本邦の肺癌切除術後 90 日死亡率の報告は少ない。

本検討では，当院で行われた肺癌切除術症例の 90 日死亡率を調べ，その手術リスク評価における有用性を検討した。

対象と方法

1996 年 1 月から 2010 年 12 月，原発性肺癌に対して手術を施行した 2207 例を対象とした（試験開胸症例は除外）。経時的な比較のために，前期群（1996～2004 年；1070 例）と後期群（2005～2010 年；1137 例）に分けてレトロスペクティブに検討した。性別，喫煙歴，American Society of Anesthesiologists (ASA) score,⁴ 術前対標準 1 秒量，術式，病理病期，組織型，術前導入化学療法，白金製剤併用の術後補助化学療法について，両群の比較を行った。病理病期は肺癌取扱い規約（改訂第 7 版）に従った。1 年以内死亡症例を抽出し，その死因と 30 日死亡率，90 日死亡率，1 年死亡率について検討した。死因は再発，肺合併症，突然死，出血，化学療法による有害事象の，5 つのカテゴリーに分けた。術後再発により担癌状態となって死亡した症例は再発死亡症例，肺炎/急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome；ARDS）/膿胸による死亡症例を肺合併症死亡症例，死因がはっきりしな

かった症例を突然死症例，術中・術後出血による循環不全で死亡した症例を出血死亡症例とした。また，2004 年以降に術後補助化学療法が確立し，⁵ 当院でも盛んに行われるようになったため，術後補助化学療法中に死亡した症例を，化学療法の有害事象による死亡症例としてカテゴリーに加えた。30 日，90 日，1 年死亡症例は肺切除術後，退院の有無に関わらず 30 日，90 日，1 年以内に死亡した症例とした。患者個々に当院の倫理委員会で承認された書式に従って口頭と書面で説明し，個人情報使用の同意を得た。

両群間の比較には χ^2 二乗検定または t 検定を用いて統計学的解析を行い， $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

患者背景を Table 1 に示す。前期群と比較して，後期群は年齢の低い症例（70 歳以下），ASA score が低い症例が多かった。術式を比較すると前期群から後期群にかけて全摘除，二葉切除が減少し，区域・部分切除が多くなっていった。術前導入化学療法は前期群 44 例，後期群 21 例に施行されていた（ $p = 0.0017$ ）。白金製剤併用の術後補助化学療法は前期群 3 例，後期群 150 例であった（ $p < 0.0001$ ）。性別，喫煙歴，術前対標準 1 秒量，病理病期，組織型について 2 群間に有意差はなかった（Table 1）。

全体の 1 年死亡率は 4.5%（100/2207）であり，前期群と後期群を比較すると，前期群 6.2%（66/1070）から後期群 3.0%（34/1137）へ有意に低下していた（ $p = 0.0003$ ，Table 2）。死因別にみると，再発死亡症例の 1 年死亡率は前期群 5.1%（55/1070）から後期群 1.8%（20/1137）へ有意に低下していた（ $p < 0.0001$ ）。一方で，肺合併症，突然死，出血，化学療法による有害事象における 1 年死亡率において両群間の差はなかった（Table 2）。

全症例における 30 日死亡率は 0.45%（10/2207），90 日死亡率は 0.77%（17/2207）であった。30 日死亡率は前期群 0.56%（6/1070），後期群 0.35%（4/1137）であり，90 日死亡率は前期群 0.75%（8/1070），後期群 0.79%（9/1137）で，両群間の差を認めなかった（Table 3）。

Table 1. Clinicopathological Characteristics of Patients with Primary Lung Cancer in the Early and the Late Period

	Early period (1996-2004) n = 1070	Late period (2005-2010) n = 1137	<i>p</i>
Age (<70/70≤)	256/814	397/740	<0.0001
Sex (male/female)	416/654	468/669	0.274
Smoking (never/ever)	433/637	485/652	0.297
ASA score (I/2/3/4)	296/722/52/0	380/719/38/0	0.005
%FEV _{1.0} (<70/70≤)	147/923	143/994	0.414
Operation procedure			
pneumonectomy	44	31	<0.0001
bi-lobectomy	50	29	
lobectomy	906	923	
segmentectomy or less	70	154	
Pathological stage* (I/II/III/IV)	612/189/247/22	666/203/250/18	0.761
Histology (AD/non-AD)	776/294	795/342	0.188
Neo-adjuvant chemotherapy	44	21	0.0017
Adjuvant chemotherapy (platinum doublet)	3	150	<0.0001

Never smoker; Brinkmann Index≤100, ASA score; American Society of Anesthesiologists score, FEV_{1.0}; forced expiratory volume in 1 second, AD; adenocarcinoma.

*According to the TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition.

Table 2. One-year Mortality According to the Causes of Death

Causes of death	No. of cases (%)		<i>p</i>
	Early period (1996-2004) n = 1070	Late period (2005-2010) n = 1137	
Recurrence	55 (5.1)	20 (1.8)	<0.0001
Respiratory failure	8 (0.7)	8 (0.7)	0.903
Bleeding	2 (0.2)	2 (0.2)	>0.999
Sudden death	1 (0.1)	2 (0.2)	>0.999
Adverse event of Chemotherapy	0 (0)	2 (0.2)	0.500
Total	66 (6.2)	34 (3.0)	0.0003

各症例の死因別術後生存期間を Figure 1 に示す。出血死と突然死の症例は前期群 3 例、後期群 4 例であり、いずれも術後 30 日以内の死亡症例であった。出血死亡症例 4 例のうち、前期群の 2 例は大量咯血により、それぞれ術後 4 日目、26 日目に死亡した。後期群 2 例のうち 1 例は胸腔内出血のため術後 3 日目に死亡した。もう 1 例は、術中肺動脈損傷による大量出血の影響で術後 3 日目に死亡した。突然死症例 3 例のうち、前期群の 1 例は、術後 30 日目の自宅療養中に心肺停止状態で発見された。後期群 2 例のうち 1 例は在院死であり、術後 6 日目に風呂場で心肺停止状態となっているところを発見された。剖検を行ったが原因を同定することはできなかった。もう 1

Table 3. The 30- and 90-day Operative Mortality After Pulmonary Resection

Mortality	No. of cases (%)			<i>p</i>
	Total	Early period (1996-2004) n = 1070	Late period (2005-2010) n = 1137	
30-day mortality	10 (0.45)	6 (0.56)	4 (0.35)	0.465
90-day mortality	17 (0.77)	8 (0.75)	9 (0.79)	0.467

例は術後 30 日目の自宅療養中に心肺停止状態で発見され、他院で死亡が確認された。3 例とも心原性の可能性があるが死因は不明であった。肺合併症死亡症例のうち前期群の 8 例中 3 例が術後 30 日以内に死亡したが、後期群の 8 例において術後 30 日以内の死亡症例は認めなかった。それらの術後生存期間中央値は前期群 67 日 (20–142 日)、後期群 100 日 (47–149 日) であり、両群間に差を認めなかった (*p*=0.345)。また、術後の肺合併症発生時期の中央値は前期群 5 日 (4–18 日)、後期群 13 日 (7–86 日) であった。再発死亡症例の術後生存期間は全例 91 日以上であり、その中央値は前期群 232 日 (98–364 日)、後期群 238 日 (98–344 日) であった。化学療法の有害事象による死亡症例は、後期群の 2 例のみであり、2 例とも術後補助化学療法の有害事象が原因で、いずれもレジメンはシスプラチンとビンoreルビンの併用化学療法であっ

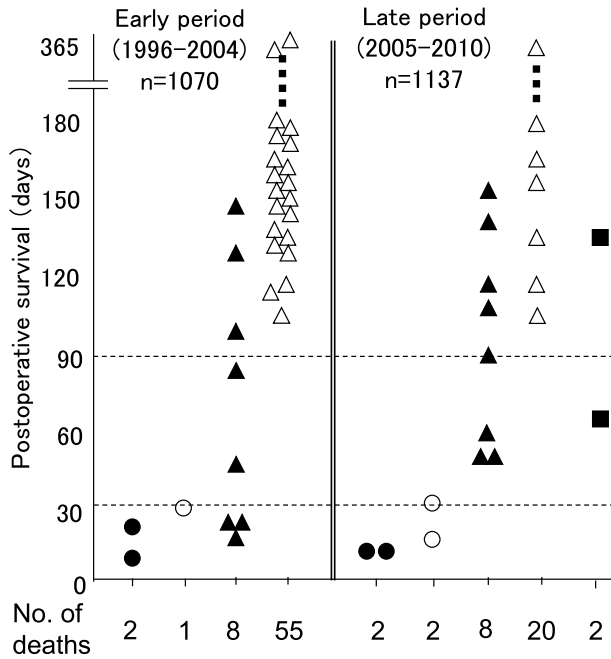


Figure 1. The postoperative survival rate is presented according to the cause of death among the patients who died within one year after undergoing pulmonary resection. The causes of death were as follows: ●: Bleeding, ○: Sudden death, ▲: Respiratory failure, △: Recurrence, ■: Adverse event of chemotherapy.

た。1例は1コース目終了後の休薬中に自宅で心肺停止状態となっていたところを発見された(術後61日目)。もう1例は4コース目の投薬中に低ナトリウム血症を発症した。血清ナトリウム濃度は正常化したものの、院内において心肺停止状態で発見された(術後129日目)。

肺合併症死亡症例全16例の詳細な死因をTable 4に示す。肺炎・ARDSによる死亡症例が12例(75%)、有癭性・無癭性膿胸による死亡症例が4例(25%)あった。肺炎・ARDSによる死亡症例は前期群7例、後期群5例であった。一方、有癭性・無癭性膿胸による死亡症例は前期群1例、後期群3例であった。肺炎・ARDSによる死亡例12例のうち、間質性肺炎の急性増悪が原因であった症例は10例(83.3%)であった。

考 察

本検討では、原発性肺癌手術例2207例を前期群と後期群に分け、30日死亡率、90日死亡率を経時的に比較検討した。30日死亡率は前期群0.56%から後期群0.35%へと0.21%低下したが、有意差を認めなかった。同様に、90日死亡率も両群間に有意差を認めなかった。死因別の検討では、前期群において肺合併症で術後30日以内に死亡した症例を3例認めたが、後期群では1例も認めな

Table 4. Causes of Death for Patients with Pulmonary Complication

Causes of deaths	No. of cases (%)		
	Total	Early period (1996-2004)	Late period (2005-2010)
Pneumonia/ARDS	12 (75)	7 (87)	5 (62)
Empyema with BPF	1 (6)	0 (0)	1 (13)
Empyema without BPF	3 (19)	1 (13)	2 (25)
Total	16 (100)	8 (100)	8 (100)

ARDS; acute respiratory distress syndrome, BPF; bronchopleural fistula.

かった。さらに、再発死亡症例はすべて術後90日以降に死亡していた。全体の90日死亡率は0.77%で、30日死亡率0.45%の約2倍であり、肺癌切除例において30日死亡率だけでは手術リスクを評価することが困難になりつつあることが示唆された。

文献的に90日死亡率は30日死亡率のおよそ2倍であると報告されており²³、我々の結果も同様であった。本報告を含めて、肺癌切除術後の30日死亡率と90日死亡率について、近年の報告をTable 5にまとめた。Watanabeらは30日死亡率が前期0.8%から後期0.5%へと低下したと報告した⁶。彼らはこの理由として、胸部CT検査の普及による早期症例の増加、周術期管理の向上、肺全摘除症例の減少などを挙げている。また、日本胸部外科学会の全国集計によれば、2010年に本邦で行われた原発性肺癌に対する肺切除例33112例の30日死亡率は0.4%であった⁷。同学会の全国集計結果を本報告の対象期間に合わせて集計したところ、30日死亡率は前期0.7%、後期0.4%で0.3%低下していた。肺癌切除術後の30日/90日死亡率について、Damhuisらは3.7%/6.5%¹、Bryantらは3.0%/5.4%と報告し²、Kimらは肺全摘除術症例を対象とした検討で6.9%/11.7%と報告した³。また、間質性肺炎合併肺癌症例を対象とした検討において、Watanabeらは3.6%/7.1%⁸、Saitoらは0%/3.6%⁹、Yanoらは1.6%/4.8%¹⁰と報告した。これらの報告では、ほぼ共通して90日死亡率は30日死亡率のおよそ2倍となることを示しており、本検討の結果と矛盾しないものであった。肺癌切除術後に30日を超えて90日以内に死亡する症例数が、30日以内に死亡する症例数と同数存在することを認識することが重要と思われた。

本検討において肺癌切除例2207例中、90日以内の再発死亡症例が1例もいなかったことも、手術リスクを評価する上で90日死亡率の利点と考えられる。適切な診断に基づく治療選択がなされれば、90日死亡率は主に手術

Table 5. List of Literature Describing Postoperative Mortality for After Pulmonary Resection for Primary Lung Cancer

Report	Year	No. of resections	No. of cases (%)	
			30-day mortality	90-day mortality
Watanabe et al. ⁶	1987-1996	1615	13 (0.8%)	-
	1997-2002	1655	8 (0.5%)	-
Annual report by JATS 1996-2010 ⁷	1996-2004	163951	1198 (0.7%)	-
	2005-2010	168956	729 (0.4%)	-
Watanabe et al. ^{8†}	1994-2006	56	2 (3.6%)	4 (7.1%)
Saito et al. ^{9†}	1994-2007	28	0	1 (3.6%)
Yano et al. ^{10†}	2004-2009	62	1 (1.6%)	3 (4.8%)
This study	1996-2004	1070	6 (0.6%)	8 (0.8%)
	2005-2010	1137	4 (0.4%)	9 (0.8%)
Damhuis et al. ¹	1997-2002	1365	65 (4.8%)	114 (8.4%)
	2003-2008	1307	49 (3.7%)	85 (6.5%)
Bryant et al. ²	2002-2008	1845	55 (3.0%)	99 (5.4%)
Kim et al. ^{3‡}	1990-2010	1039	72 (6.9%)	122 (11.7%)

JATS; Japanese Association for Thoracic Surgery.

[†]Analysis for lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. [‡]Meta-analysis for pneumonectomy.

合併症に関連した結果ととらえることが可能と思われる。

本検討において、肺合併症死亡症例の術後生存期間が延長したため、30日死亡率では肺合併症による死亡症例を正確に拾い上げることが困難になっていることが示された。肺合併症死亡症例の術後生存期間中央値は前期群8例：67日（20–142日）、後期群8例：100日（47–149日）であり、後期群の肺合併症死亡症例は全例が術後31日以降の死亡であった。すなわち、より正確に手術リスクを評価するためには、90日死亡率で評価する必要があると考える。前期群に3例認められた肺合併症による術後30日以内の死亡症例が、後期群では1例も認めなかったこと背景には、「ARDS診療のためのガイドライン」などによる治療の標準化や、人工呼吸を含めた集中治療管理の向上などが関与していると考えられる。

間質性肺炎合併肺癌に対する手術リスク評価を検討した本邦からの3つの報告⁸⁻¹⁰によると、30日死亡は3例、90日死亡は8例であり、30日を超過して死亡した5例は全例が間質性肺炎急性増悪によるものであった。これらの報告からも、術後肺合併症死亡を30日死亡率だけ評価す

るのは困難であり、90日死亡率でも評価した方がよいと思われる。

以上より、90日死亡率は肺癌切除術の危険性を評価する上で有用であるとする根拠を、簡潔に以下に示す。

- ・90日死亡率は30日死亡率のおよそ2倍である
- ・90日以内死亡例に、再発による死亡例は含まれなかった
- ・後期群の肺合併症死亡症例は術後31日以降の死亡であり、30日死亡率のみでは評価困難である

結 語

30日死亡率だけでなく、90日死亡率も肺癌切除術の手術リスクを評価する1つの指標として有用である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Damhuis RA, Wijnhoven BP, Plaisier PW, Kirkels WJ, Kranse R, van Lanschot JJ. Comparison of 30-day, 90-day and in-hospital postoperative mortality for eight differ-

- ent cancer types. *Br J Surg*. 2012;99:1149-1154.
2. Bryant AS, Rudemiller K, Cerfolio RJ. The 30- versus 90-day operative mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1717-1723.
 3. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:55-63.
 4. Little JP. Consistency of ASA grading. *Anaesthesia*. 1995; 50:658-659.
 5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.
 6. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:999-1003.
 7. Kuwano H, Amano J, Yokomise H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:680-708.
 8. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:1357-1363, 1363.e1-e2.
 9. Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, Ikeya T, Murai K, Kawabata Y, et al. Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1812-1817.
 10. Yano M, Sasaki H, Moriyama S, Hikosaka Y, Yokota K, Kobayashi S, et al. Post-operative acute exacerbation of pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14: 146-150.