肺癌手術における心肺機能評価

三好新一郎¹

要旨 — 1994年の本邦における肺癌手術死亡は手術例7099例中1.3%で、うち呼吸器系合併症によるものが51.6%と大半を占めていたことから、呼吸器系合併症を予測するための心肺機能評価についてこれまでの研究をreviewした。1950～1970年代はスパイログラフィーを用いた研究が多数なされ、FEV₁、MVVなど閉塞性肺機能障害を表すパラメーターが有用とされた。また、同じ頃一側肺動脈閉塞試験が導入され肺全摘術の適応基準が設定された。1970～1980年代に入ると肺換気血流シンチグラフィーや区域数・亜区域数を用いて術後の肺機能諸量を計算にて求めて術後実測値との相関性が検討され、全摘術後、肺葉切除後ともに高い相関性が示された。予測術後FEV₁は術後呼吸器系合併症の予測に極めて有用であったが術後死亡の予測は困難であった。1980年代には運動負荷試験中の $\dot{V}O_2$ を測定する方法が導入され、 $\dot{V}O_{2max}$ やempirical anaerobic thresholdが術後死亡の予測に有用であることが示された。今後は術前心肺リハビリの導入により呼吸器系合併症、合併症死の予防を試みる必要があると思われる。(肺癌, 2003;43:675-685)

索引用語 — 術後呼吸器系合併症, 肺機能, 一側肺動脈閉塞試験, 予測術後肺機能, 運動負荷試験

Preoperative Evaluation of Cardiopulmonary Function in Patients With Lung Cancer

Shinichiro Miyoshi¹

ABSTRACT — The 30-day operative mortality was 1.3% among 7099 patients, who underwent thoracotomy for lung cancer in 1994 in Japan. Since the most frequent cause of death was pulmonary complications, I reviewed studies in the literature reporting preoperative cardiopulmonary function tests used to predict postoperative pulmonary complications. In the 1950s to 1970s, many studies using spirometry were done and FEV₁ or MVV, which shows obstructive pulmonary function disorders, were reported to be useful. During the same period, the unilateral pulmonary artery occlusion test was developed and pneumonectomy criteria were established. In the 1970s to 1980s, postoperative pulmonary function was predicted using pulmonary ventilation or perfusion scintigraphy or numbers of segments or subsegments. High correlations between predicted and measured postoperative pulmonary functions were demonstrated. Predicted postoperative FEV₁ was extremely useful for predicting postoperative pulmonary morbidity, but not mortality. In the 1980s, a new method measuring $\dot{V}O_2$ during exercise testing was applied to preoperative evaluation and $\dot{V}O_{2max}$ and empirical anaerobic threshold were reported to predict both postoperative mortality and survivable morbidity. These findings suggest that cardiopulmonary rehabilitation should be attempted to prevent post-thoracotomy pulmonary morbidity and mortality. (JLCC. 2003;43:675-685)

KEY WORDS — Postoperative pulmonary complication, Spirometry, Unilateral pulmonary artery occlusion test, Predicted postoperative pulmonary function, Exercise test

¹ 獨協医科大学胸部外科.

別刷請求先: 三好新一郎, 獨協医科大学胸部外科, 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 (e-mail: miyoshi@dokkyomed.ac.jp).

¹Department of Cardiothoracic Surgery, Dokkyo University Medical School, Japan.

Reprints: Shinichiro Miyoshi, Department of Cardiothoracic Surgery, Dokkyo University Medical School, 880 Kitakobayashi, Mibumachi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan (e-mail: miyoshi@dokkyomed.ac.jp).

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

1. はじめに

肺癌の外科治療を安全に行うため、古くから数多くの機能的手術適応の研究が行われてきた。近年、肺癌の高齢化に伴い術前に合併症を有する頻度が高くなり、肺癌手術におけるリスク評価は益々重要になってきていると思われる。

それでは、肺癌術後に手術合併症により死亡する症例はどの程度発生しているのでしょうか。Ginsberg ら¹ の1979年から1981年に手術された2220例の集計では、死亡率は3.7%であったと報告されている。和田ら² は1994年に本邦で手術された7099例の手術死亡、死亡原因を報告している。この報告は、本邦における最も多くの症例を集計した最も新しい報告である。術後死亡例 (Table 1) は93例、1.3%、術式別では一側肺全摘術が3.2%で他の術式に比べて高い。死亡原因 (Table 2) をみると、肺炎、呼吸不全など呼吸器系合併症による死亡が48例、心筋梗塞など心原性が14例とこれに続いている。肺癌肺切除に伴う手術侵襲としては開胸操作による胸壁への侵襲（疼痛、呼吸筋への傷害、胸壁のコンプライアンスの低下など）と肺切除による肺容量の減少（肺血管床の減少、気管支肺胞系の減少、残存肺のコンプライアンスの低下など）が考えられることから、呼吸器系合併症死の頻度が最も高いということは当然の結果と思われる。

術前検査で術後合併症、合併症死を予測するに当たっては、それらを予測するのに適した検査を選択することが大切である。ここでは、術後死亡原因として最も頻度の高い呼吸器系合併症を予測するための心肺機能評価についてこれまでの研究をreviewした。

2. 術前肺機能検査と術後合併症

術前肺機能検査と肺切除後の合併症についてはGassらの詳細なreview³がある。その一部をTable 3に示した。Gaensler ら⁴の報告は肺結核症に対する肺切除を対象にしたものであるが、839例中20例、4.3%が術死し、うち8例が呼吸不全で死亡している。MVV<50%、FVC<70%のとき死亡率は40%に達したとしている。Mittman⁵は肺癌68例を含む199例の胸部手術症例の検討からMVV 50%以下では心肺合併症死が45%、RV/TLCが50%以上では36%であったと報告している。Boushy ら⁶は60歳以上の高齢者でFEV₁が2 l以下では40%が手術に耐えられなかったと報告している。Lockwood⁷は非常に高いrisk factorとしてVC<1.85 l、FVC<1.70 l、RV>3.30 l、TLC>7.9 l、RV/TLC>47%、FEV₁<1.2 lまたはFEV₁/FVC<35%、MVV<28 lを挙げている。Boysen ら⁸はFVC、FEV₁、MVVの低下した症例は術後合併症の頻度が高いと報告している。これらの報告は1981年以前ののものであり、その後の著しい外科治療の進歩を考慮すると、基準値そのものは参考程度にと

Table 1. Thirty-day operative mortality in cases of thoracotomy for lung cancer according to type of procedure

Procedure	No. of operations	No. of deaths	Mortality (%)	p values
Pneumonectomy	586	19	3.2	p < 0.01
Lobectomy	5609	67	1.2	
Less invasive operation	904	7	0.8	
Total	7099	93	1.3	

Wada, et al.²

Table 2. Causes of death within 30 days of operation

Causes of deaths	No. of deaths
Pneumonia/respiratory failure	48
Cardiac	14
Bronchopleural fistula/empyema	5
Pulmonary embolus	1
Postoperative hemorrhage	9
Others	16

Wada, et al.²

Table 3. Pulmonary function criteria suggesting increased risk

Gaensler, et al. ⁴	1955	MVV < 50%, FVC < 70%	mortality	40%
Mittman, et al. ⁵	1961	MVV < 50%	mortality	45%
		RV/TLC > 50%	mortality	36%
Boushy, et al. ⁶	1971	FEV < 2 l	mortality	40%
Lockwood ⁷	1973	VC < 1.85 l, FVC < 1.70 l, RV > 3.3 l, TLC > 7.9 l, RV/TLC > 47%, FEV ₁ < 1.2 l, FEV ₁ /FVC < 35%, MVV < 28 l: high risk group		
Boysen, et al. ⁸	1981	FVC, FEV ₁ , MVV: high risk parameters		
Gass, et al. ³				

どめるべきであろう。しかし、これらの研究結果は、肺癌に合併する慢性閉塞性肺疾患が開胸術後呼吸器系合併症の危険因子になることを示唆している。

3. 肺切除後の肺血管床の予測 “一側肺動脈閉塞試験”

肺癌に対する外科治療は、1933年 Graham が左肺全摘術による長期生存例を報告して以来、1950年に Churchill が肺葉切除の優位性を報告するまでは一側肺全摘術が標準術式とみなされていた。すなわち肺癌の外科治療においては古くから一側肺全摘術が多く行われており、その機能的手術適応は重要なテーマであったと思われる。

Carlens ら⁹ は一側肺全摘術後の肺循環動態を再現する目的でバルーン付きカテーテルを用いて一側肺動脈を閉塞する方法を開発した。その後、Sloan ら¹⁰ は18例の肺切除前の患者に対して一側肺動脈閉塞試験を試みている。1956年の Nemir ら¹¹ の報告では、主な施設で行われた検査例は合計およそ300例に達し、検査の安全性や閉塞時における肺循環動態の変動が明らかになりつつあるとしている。彼ら自身のシリーズでは35例に検査が行われ、うち20例に肺切除が行われた。このうち一側肺全摘術の5例と葉切除2例が術後5日から18カ月（平均6カ月）の間に呼吸不全により死亡している。これら症例の閉塞前の平均肺動脈圧（Ppa）は平均23.5 mmHg、閉塞後は平均8 mmHg 上昇したと報告している。Laros と Swierenga¹² は一側肺動脈閉塞試験を行った142例のうち、43例に葉切除を、67例に全摘術を行い、うち10例が30日以内に死亡したと報告している。そして、この10例の一側肺動脈閉塞時のPpaは平均27.3 cmH₂O（18.5～47 cmH₂O）であったことから、一側肺動脈閉塞試験においてPpaが30 cmH₂O以上のとき全摘術は適応外としている。また、Rams ら¹³ はカテーテルを用いた一側肺動脈閉塞試験より簡便な方法として、61例の全摘患者に手術中に術野で主肺動脈を閉塞し、その中枢側に針を刺して肺動脈圧を測定した。術後生存した症例のPpaは平

均22 mmHg から平均26 mmHg に上昇したのに対して、術後心肺合併症により死亡した症例のPpaは平均28 mmHg から平均32 mmHg に上昇したと報告している。

本邦においては1955年頃より仲田らが精力的に研究を行っている。1959年の報告¹⁴ では肺結核、感染性疾患、肺癌、気管支拡張症、気腫性嚢胞症などの呼吸器疾患患者100例に対して一側肺動脈閉塞試験を行い、肺動脈の圧変化から4つのタイプ、すなわち、1) 肺動脈を閉塞しても肺動脈圧がほとんど変わらない、2) 閉塞により一過性にわずかに上昇するが2～3分以内に閉塞前の圧に戻る、3) 閉塞後肺動脈圧は著明に上昇、5～10分後にわずかに下降するも、閉塞前の圧より有意に高く維持される、4) 閉塞により最も著明に肺動脈の圧が上昇し、胸痛、呼吸困難、意識消失などを伴い一過性の心肺不全を引き起こす、に分類している。術後100例中3例が心肺不全で死亡し、うち2例が一側肺動脈閉塞試験でのPpaが25 mmHg 以上であったことから、一側肺全摘術の適応は25 mmHg 以下であるとした。その後、新田ら¹⁵ は一側肺動脈閉塞試験でのPpaを心拍出量で除して求めた全肺血管抵抗係数（total pulmonary vascular resistance index: TPVRI）をより精度の高いパラメーターとし、700 dyne・sec・cm⁻⁵/m² を一側肺全摘術の許容限界としている。Table 4に一側肺動脈閉塞試験のサマリーを示した。

4. 予測術後肺機能検査

左右の肺機能を別々に測定する方法として、1940年代に bronchospirometry が導入された。意識下にダブルルーメンチューブを気管内に挿入し、挿管チューブの口側の2つの管を酸素の満たされた2つのスパイロメーターに連結して、左右の肺の酸素摂取量（ $\dot{V}O_2$ ）を別々に測定する。その比から左右のVCなどを求めるものである。¹⁶ この方法は一側肺動脈閉塞試験より前に開発されたものであるが、一側肺全摘術の手術適応基準としては不十分として一側肺動脈閉塞試験が開発された経緯がある。⁹ Neuhaus と Cherniak¹⁷ は bronchospirometry を用いて全摘後のMVVを予測しその有用性を報告している。

Table 4. Unilateral pulmonary artery occlusion test criteria for pneumonectomy

Carlens, et al. ⁹	1951	developed UPAOT	
Nemir, et al. ¹¹	1956	7/20 patients died after lung resection	
		before UPAOT	Ppa=23.5 mmHg
		during UPAOT	8 mmHg elevated
Nakada, et al. ¹⁴	1959	during UPAOT	Ppa < 25 mmHg
Laros, et al. ¹²	1967	during UPAOT	Ppa < 30 cmH ₂ O
Nitta, et al. ¹⁵	1981	during UPAOT	TPVRI < 700 dyne · sec · cm ⁻⁵ /m ²

UPAOT: unilateral pulmonary artery occlusion test; Ppa: mean pulmonary artery pressure; TPVRI: total pulmonary vascular resistance index.

が、侵襲が大きく、また、高度の技術を要することから現在では行われていない。

1972年 Kristersson ら¹⁸ は、術前のスパイログラムの結果に ¹³³Xe 肺換気シンチから得られた健側の%を掛け合わせるにより、全摘後の VC と FEV₁ を予測し、術後の実測 VC (r=0.73), FEV₁ (r=0.63) と良い相関が得られたと報告している。そして、一側肺全摘術の手術適応として予測術後 FEV₁ が 1.0 l 以上必要としている。Olsen ら¹⁹ はより簡便な方法として ^{99m}Technetium macroaggregate albumin を用いた肺血流シンチを応用した。この方法による肺全摘術における予測術後肺機能は術後実測値と良い相関 (FVC: r=0.705, FEV₁: r=0.722, TLC: r=0.731, FRC: r=0.743, MVV: r=0.747, DLCO: r=0.617) を示したと報告している。全摘術の手術適応としては予測術後 FEV₁ が 0.8 l 以上必要としている。この基準値は Olsen ら自身の経験と FEV₁ が 0.8 l 以下になると高炭酸ガス血症が発生するという報告²⁰ に基づくものである。

術前肺機能が低下した患者において全摘術後の予測肺機能が手術適応基準以下になる場合、技術的に可能な限り肺葉切除が選択される。したがって、肺葉切除後の予測肺機能が必要となってきた。1973年 Kristersson ら²¹ は機能している区域数とその区域数に相当する領域の肺機能の全肺機能に対する%の関係を示す表²² を用いて、術前に測定した術側の ¹³³Xe 肺換気シンチの%から機能している区域数と機能していない区域数を求め、予測術後値=術前測定値×[A-(B-C)]/A の式を用いて術後の予測 FEV₁, MVV を求めている。ここで A は両側の機能している全区域数、B は予定されている肺切除の区域数、C は肺切除を予定している肺葉の機能していない区域数を示す。たとえば、右上葉原発の肺癌に対して右上葉切除をする場合、¹³³Xe 肺換気シンチで右側が 47% であったとき、表から機能している右側の区域数は 8 つ、機能していない区域は 2 つとなる。術前の FEV₁ が 2.5 l のとき予測術後 FEV₁ は 2.5 l × [17-(3-2)]/17=2.35 l

となり、肺葉切除後の予測 FEV₁ が計算できる。このようにして求めた予測術後 FEV₁ と実測術後 FEV₁ の間には r=0.90 という強い相関を認めたと報告している。また、同様に MVV も予測値と実測値の間に r=0.87 と強い相関を認めている。

Ali ら²³ は肺葉切除後の FVC, FEV₁ を予測するのに次のような式を用いている。

$$\text{予測術後 (FVC, FEV}_1\text{)} = \text{術前 (FVC, FEV}_1\text{)} - (K \times A/B \times \text{Pre-f}) \times (\text{術前 FVC, FEV}_1\text{)}$$

ここで、Pre-f は術前 ¹³³Xe 肺換気シンチで得られた患側の%, A は切除肺葉の区域数, B は肺葉切除側の全区域数, K は補正係数を表す。予測術後 FEV₁ と術後 3 カ月の実測 FEV₁ の間には K=1.26 のとき r=0.95, 予測術後 FVC と術後 3 カ月の実測 FVC の間には r=0.88 と強い相関を認めたと報告している。また、術後 3 カ月以降の遠隔期においても K=0.53 のときはほぼ同等の強い相関を認めている。ただし、肺切除が 3 区域以下の症例は相関が極端に小さくなるとして対象から省いている。切除肺葉の腫瘍の占拠による機能低下は考慮されていない。

Wernly ら²⁴ は、肺葉切除後の予測術後 FEV₁ を、換気血流シンチを用いた 2 つの方法と、単純に区域数を用いた方法、すなわち、

$$\text{予測術後 FEV}_1 = \text{術前 FEV}_1 - \text{術前 FEV}_1 \times B/A$$

(ここで、A は両側の全区域数、B は予定されている肺切除の区域数を表す) で求め、それぞれ術後実測 FEV₁ との相関関係を検討した。その結果、3 つの方法の間に、術後 FEV₁ を予測する精度に全く差のないことを報告した。そして予測術後 FEV₁ が 1.0 l を許容限界としている。

Nakahara ら²⁵ は亜区域数を用いて予測術後 FEV₁ を求めている。すなわち、

$$\text{術後予測 FEV}_1 = [1 - (b - n)/(42 - n)] \times \text{術前 FEV}_1$$

ここで、b は切除肺葉の全亜区域数、n は切除肺葉の閉塞亜区域数を示す。亜区域数は右側では上葉が 6、中葉が 4、下葉が 12、左側では上葉が 10、下葉が 10 で、両肺の

Table 5. Postoperative respiratory complications and lung function test

Group	%VC	%FEV ₁	ppo %VC	ppo %FEV ₁
1: No postoperative problems	98.5 ± 20.2	75.6 ± 9.2	75.5 ± 19.4	65.1 ± 19.3
2: Retention of sputum and/or atelectasis	92.5 ± 15.3	65.6 ± 10.3	74.0 ± 15.5	55.3 ± 10.6
3: Tracheostomy and/or mechanical ventilation	80.9 ± 11.9	61.9 ± 13.9	51.1 ± 12.4	37.6 ± 12.1*†
4: Postoperative death	80.8 ± 19.7	67.5 ± 7.8	57.6 ± 20.3	42.3 ± 18.4‡§

Nakahara, et al.²⁶

ppo: predicted postoperative.

* Group 1 vs 3: $p < 0.005$.† Group 2 vs 3: $p < 0.01$.‡ Group 1 vs 4: $p < 0.005$.§ Group 2 vs 4: $p < 0.05$.

全区域数は 42 である。そして、術後 6 カ月における実測 FEV₁ との間に $r = 0.821$ ($P < 0.001$) で良い相関を認めたと報告している。さらに、肺切除後の呼吸器系合併症の有無により、1 群：無合併群、2 群：気管支鏡治療を要した喀痰貯留、無気肺群、3 群：気管切開または人工呼吸器管理を 2 日以上要した群、4 群：合併症死した群の 4 群に分け、予測術後 FEV₁ の意義を検討している。²⁶ その結果 3, 4 群の予測術後 FEV₁ は 1, 2 群の予測術後 FEV₁ に比べて有意に小さかったこと (Table 5), そして予測術後 FEV₁ が正常予測値の 30% 以下では全例が 3, 4 群に属したことから、予測術後 FEV₁ が 30% 以下では術後嚴重な呼吸管理が必要となることを示唆している。しかし、3 群の重症呼吸器系合併症群と 4 群の死亡群の間には差を認めていない。

上記に紹介した如く肺葉切除後の予測術後肺機能を正確に求めることは全摘術に比べて難しく、さまざまな工夫がなされていた。Kristersson ら²¹ は最初の 1 区域の切除は 2.6% の減少, 10 番目は 10% の減少というふうに 1 区域の切除量の重みに変化をつけていた。また、切除予定肺葉内の閉塞区域数を全体の区域数から除外していた。Ali らは²³ 術後早期の肺機能は予測値以上に低下するとして、術後 3 カ月の予測値と 3 カ月以降の予測値を異なる係数を用いて計算していた。また、肺切除が 3 区域以下の場合は相関が小さくなるとして対象からはずしていた。一方、Wernly ら²⁴ や Nakahara ら²⁵ は単純に区域数、亜区域数だけで計算しても、さまざまな工夫をした方法と相関係数に差を認めなかったとしている。症例によって、大きく影響する場合とそうでない場合があると思われる。

Ferguson ら²⁷ は、予測術後 %DLCO を術前の %DLCO と切除後残存区域数から計算にて求め、肺切除後の呼吸器系および循環器系の合併症、合併症死の予測に有用としている。そして、合併症死の予測には予測術後 FEV₁ よりも有用であることを指摘している。この結果は、慢

性閉塞性肺疾患 (COPD) を合併する肺癌を対象にした場合、DLCO の低下が合併する拡散能の低下のみならず、換気血流不均等の増大、肺容量の低下など COPD の重症度を予測術後 FEV₁ 以上に反映するためと推測される。また、前田ら²⁸ は一側肺動脈閉塞試験が必要な患者を選別する予測式を考案しているが、この予測式の中で予測術後 %DLCO が重要な項となっている。予測術後 %DLCO の低下は術後の肺動脈圧の上昇を示唆し、これが術後合併症死の予測を可能としているのかもしれない。予測術後肺機能のサマリーを Table 6 に示した。

5. 運動負荷試験

肺切除患者における術前運動負荷試験については Olsen²⁹ が詳細な review を行っているのでこちらも参照していただきたい。ここでは、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を測定する方法を用いた報告に限って述べることにする。

最初の報告は 1982 年の Eugene ら³⁰ によるものである。彼らは 19 例の患者を対象として術前に肺機能検査と運動負荷試験を行った。運動負荷試験は自転車エルゴメーターによる 4 分毎の段階的運動負荷法を用いて疲れるまで行っている。各段階の後半の 2 分間に呼気ガスを集めて $\dot{V}O_2$ を測定し、最大負荷量における $\dot{V}O_2$ を $\dot{V}O_{2max}$ とした。術後 3 例が死亡しているが、FEV₁ > 1.5 l vs < 1.5 l, FEV₁/FVC > 60% vs < 60%, $\dot{V}O_{2max}$ > 1.0 l/min vs < 1.0 l/min で検討すると、死亡した 3 例はいずれも $\dot{V}O_{2max}$ < 1.0 l/min であり、死亡群と生存群に有意差を認めたが、肺機能では有意差を認めなかったと報告している。 $\dot{V}O_{2max}$ の測定によって肺切除後の mortality の予測ができるとした最初の報告である。

一方、1982 年、Colman ら³¹ は 59 例の肺切除予定患者に自転車エルゴメーターを用いた段階的運動負荷試験を行い、肺切除が行われた 57 例を対象として術後合併症の予測を肺機能と $\dot{V}O_{2peak}$ (= $\dot{V}O_{2max}$) で行っている。肺癌患者 47 例中 20 例に、非癌患者 10 例中 5 例に術後合併

Table 6. Prediction of postoperative pulmonary function test

Author	Year	Predicting method	Operative procedures	ppo PFT (CC)
Kristersson, et al. ¹⁸	1972	¹³³ Xe-V	pneumo	VC (r=0.73) FEV ₁ (r=0.63)
Kristersson, et al. ²¹	1973	¹³³ Xe-V + No. of segments	criterion lobectomy	FEV ₁ > 1.0 l FEV ₁ (r=0.9) MVV (r=0.87)
Olsen, et al. ¹⁹	1974	^{99m} Tc-MAA-Q	pneumo	FVC (r=0.705) FEV ₁ (r=0.772) MVV (r=0.747)
Ali, et al. ²³	1980	¹³³ Xe-V + No. of segments	criterion lobectomy	FEV ₁ > 0.8 l FVC (r=0.88) FEV ₁ (r=0.95)
Wernly, et al. ²⁴	1980	No. of segments	lobectomy criterion	FEV ₁ (r=0.96) FEV ₁ > 1 l
Nakahara, et al. ²⁵	1985	No. of subsegments	lobectomy	FEV ₁ (r=0.82)
Nakahara, et al. ²⁶	1988		criterion	%FEV ₁ > 30%

ppo: predicted postoperative; PFT: pulmonary function test; CC: correlation coefficients; V: ventilation; pneumo: pneumonectomy; ^{99m}Tc-MAA-Q: ^{99m}Tecnetium macroaggregate albumin-perfusion.

症が発生した。このうち、2例が合併症死しているが心肺合併症による死亡ではなく、肺機能、 $\dot{V}O_{2peak}$ は良好であったとしている。さらに、肺癌患者47例において術後合併症を予測しうるパラメーターは弱いながら%VCと%FEV₁であったと報告している。Colmanらの報告は術後合併症の予測において運動負荷試験の有用性を否定するものであるが、合併症として出血、膿胸、創部感染、胃出血など運動負荷試験では予測できない合併症も含まれていた。

1984年、Smithら³²は自転車エルゴメーターを用いて段階的運動負荷試験を行った後に肺切除を行った22例について $\dot{V}O_{2max}$ と肺機能検査で術後合併症を予測している。彼らは術後合併症を運動負荷試験で予測できる心肺合併症に限定した。22例中11例に心肺合併症が発生し、うち2例が肺炎、呼吸不全で死亡した。そして、合併症群と非合併症群の間に年齢、FEV₁、%FEV₁、FVC、%FVC、%MVV、RV/TLC、%DLCO、予測術後FEV₁に差を認めなかったが $\dot{V}O_{2max}$ に有意差を認めたと報告している。Smithらの報告は術後心肺合併症の予測に肺機能より $\dot{V}O_{2max}$ の方がよいとするものである。ただし合併症から回復した群と死亡した群との比較はない。Smithらの対象群は全例が慢性閉塞性肺疾患(COPD)を合併していること、合併症に心合併症を含めていること、症例数が22例と少ないことなどが肺機能に有意差を認めなかった理由と思われる。また、 $\dot{V}O_{2max}$ が心肺合併症の予測に有用であった理由としては、 $\dot{V}O_{2max}$ の制限因子は一般的には循環だが、MVVが著明に低下すると換気

が制限因子になるためと思われる。

我々³³は自転車エルゴメーターを用いた段階的運動負荷試験を33例の術前肺癌患者に行い、術後合併症、合併症死との関係を検討した。運動耐容能の指標として運動負荷中、血中乳酸値が20 mg/dlになった時点での $\dot{V}O_2/BSA$ をempirical anaerobic threshold (e-AT)として用いた。ATは $\dot{V}O_{2max}$ の約60%の負荷量で出現し、好氣的代謝のみでエネルギー消費ができる最大の酸素消費量であり、持久力を表すと言える。術後合併症は呼吸器系合併症に限った。33例中8例に術後呼吸器系合併症が発症し、うち4例が死亡した。合併症群と非合併症群の間に年齢、FEV₁/BSA、FEV₁%, DLCO/VA, MVV/BSAにおいて有意差を認めた。しかし、e-ATには差を認めなかった。一方、呼吸器系合併症群の8例を回復群と死亡群に分けて検討すると、年齢および肺機能諸量には有意差を認めなかった。e-ATは回復群 471 ± 53 ml/min/m²、死亡群 296 ± 72 ml/min/m²で2群間に有意差を認めた(Figure 1)。また、死亡群のe-ATはすべて400 ml/min/m²以下であった。この結果から、呼吸器系合併症を予測するにはこれまでの報告と同じく主として閉塞性肺機能障害を表すパラメーターが有用であり、呼吸器系合併症が発生した場合の院内死を予測するには運動負荷試験が有用との結論を得た。また、Hugh-Jones (H-J) 呼吸困難度分類とe-ATとの関係を検討した³⁴ところ、H-J 1のe-ATは 574 ± 92 ml/min/m²、H-J 2は 445 ± 70 ml/min/m²、H-J 3は 313 ± 47 ml/min/m²であったことから、概ね、回復群はH-J 2、死亡群はH-J 3に匹敵すると思われる。

た。

Olsen ら³⁵ は術前に肺機能検査と 40 watts の constant work 運動負荷試験を行い、肺切除を行った 29 例について Intolerance 群と Tolerance 群の 2 群に分けて検討している。Intolerance 群とは心肺合併症により 60 日以内に死亡した症例と 30 日以上人工呼吸器管理を必要とした症例である。Intolerance 群は 7 例で心筋梗塞など心合併症死はなかった。5 例が術後 60 日以内に死亡し、他の 2 例は 30 日以上的人工呼吸器管理から離脱されることなく最終的には死亡した。そして、肺機能、予測術後 FEV₁ は 2 群間に差を認めなかったが、心拍出量、酸素運搬量、 $\dot{V}O_2$ に有意差を認めている。一方、合併症群と非合併症群の比較では運動負荷試験のパラメーターに差を認めていない。また、Intolerance 群の 40 watts での $\dot{V}O_2$ は 294 ± 46.5 ml/min/m² であった。そして、これらの得

られた結果は我々の報告³³ を支持するものであったと述べている。

我々の報告³³ と Olsen らの報告³⁵ から言えることは呼吸器系合併症の発症の原因と合併症死の原因は異なるということである。呼吸器系合併症の原因は肺癌に合併する COPD がその主因であり、閉塞性肺機能障害を表す FEV₁ や MVV、さらにその予測術後値がより精度の高いパラメーターとなろう。しかし、Nakahara ら²⁶ も示す如く予測術後 FEV₁ においても回復群と死亡群を予測することはできなかった。Fick の式： $\dot{V}O_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$ [ここで CO は心拍出量、Ca, $vO_2 = 1.34 \times Hb \times Sa, vO_2 + 0.0031 \times Pa, vO_2$ を表す] から、 $\dot{V}O_{2max}$ や AT は酸素運搬能 ($CO \times CaO_2$) と筋肉における酸素摂取率に依存する。したがって、Olsen ら³⁵ や Nakagawa ら³⁶ が示す如く、酸素運搬能や心拍出量も合併症死を予測できたとしていることは理論的である。しかし、 $\dot{V}O_2$ は酸素運搬能や心拍出量より包括的パラメーターであり、かつ非侵襲的に測定ができるという点から優れていると言える。前述の如く $\dot{V}O_{2max}$ の制限因子は一般的には循環だが、MVV が著明に低下すると換気が制限因子になる。また、下肢の筋力や被検者の努力にも依存する。このように $\dot{V}O_{2max}$ の制限因子は一定しない。submaximal exercise で得られる AT の制限因子は一定であり、かつ、 $\dot{V}O_2$ max より安全な運動負荷量で得られることから、AT は $\dot{V}O_{2max}$ より優れていると思われる。運動負荷試験のサマリーを Table 7 に示した。

6. 考 案

術前検査で術後合併症、合併症死を予測するに当たっては、それらを予測するのに適した検査を選択することが大切である。ここでは、術後死亡原因として最も頻度の高い呼吸器系合併症を予測するための心肺機能評価についてこれまでの研究を review した。したがって、これらの報告は主に慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に基づく呼吸器系合併症、すなわち、術後に起こってくる気管支炎、痰の分泌増加、無気肺、肺炎、呼吸不全、死亡という一

Figure 1. Relationship between oxygen consumption/body surface area ($\dot{V}O_2/BSA$) and arterial lactate concentration during exercise test in the 8 patients with post-thoracotomy pulmonary complications. Mean empirical anaerobic threshold (expressed by $\dot{V}O_2/BSA$ at an arterial lactate level of 20 mg/dl) was 296 ± 72 ml/min/m² in the deceased group and 471 ± 53 ml/min/m² in the surviving group.

Table 7. Exercise test predicting postoperative morbidity and mortality

Author and Reference	Year	Method of exercise		Maximal or submaximal	Complications predicted?
Eugene, et al. ³⁰	1982	ergo	incremental	$\dot{V}O_{2max} < 1.0$ l/min	yes: mortality
Colman, et al. ³¹	1982	ergo	incremental	$\dot{V}O_{2peak}$	no
Smith, et al. ³²	1984	ergo	incremental	$\dot{V}O_{2max} < 15$ ml/kg/min	yes: morbidity
Miyoshi, et al. ³³	1987	ergo	incremental	e-AT * < 400 ml/min/m ²	yes: mortality
Olsen, et al. ³⁵	1989	ergo	constant	$\dot{V}O_2$	yes: mortality

ergo: ergometer.

* Empirical anaerobic threshold expressed by $\dot{V}O_2/BSA$ at an arterial lactate level of 20 mg/dl (ml/min/m²).

Table 8. A stepwise approach to preoperative evaluation prior to lobectomy in patients with lung cancer

Group	Gaensler's FEV ₁ %	ppo %FEV ₁ * (FEV ₁)	Exercise H-J e-AT †	Perioperative management
1:	60% <	60% <	H-J 1, 2, 3 without Ex	BFS
2:	50-60%	45-60%	H-J 1, 2 without Ex H-J 3 with Ex e-AT † > 400	BFS TS when needed preventive TS
3:	< 50%	30-45% (0.8-1.2 l)	e-AT † =300-400 e-AT † < 300 all with Ex e-AT † > 400 e-AT † =300-400	TS when needed preventive TS
4:			e-AT † < 300	no operation

ppo: predicted postoperative; H-J: Hugh-Jones' dyspnea index; Ex: exercise; BFS: bronchofiberscope; TS: tracheostomy.

* Calculated by Nakahara's formula.²⁵

† Empirical anaerobic threshold expressed by $\dot{V}O_2/BSA$ at an arterial lactate level of 20 mg/dl (ml/min/m²).

連の合併症、合併症死を予測するものであると言える。最近問題化している間質性肺炎の術後急性増悪は重要なテーマであるが、別の方法で検討する必要がある。

さて、肺癌患者に対する機能的手術適応を考える場合、まず、絶対的適応基準を設定する必要がある。絶対的手術適応基準とは術後急性期を乗り越え、遠隔期には酸素吸入を必要としてもなんとか生活できる最低の残存肺容量の設定である。肺血管床の評価としては一側肺動脈閉塞試験があり、患側肺動脈閉塞中の Ppa が 25 mmHg 以下、残存予定 TPVRI が 700 dyne · sec · cm⁻⁵/m² 以下がほぼ受け入れられた基準値であろう。気道系の評価としては予測術後 FEV₁=0.8 l が今日広く受け入れられている最低の基準値である。しかし、Boushy ら³⁷ が示す如く、術前閉塞性障害の強い症例ほど肺切後の FEV₁ の低下は少なく、中には術前値より増加する症例もみられる。これは肺癌原発肺葉に target area を有する肺気腫を合併した場合、lung volume reduction surgery (LVRS) 様効果が現れるためと思われる。我々も術前 FEV₁ が 0.77 l、予測術後 FEV₁ が 0.59 l であった症例に左上葉切除を行い、術後 9 カ月目の FEV₁ が 1.03 l (術前値の 134%) になった症例を経験した。また、新田らは予測術後 FEV₁/BSA が 0.8 l/m² 以下であっても残存予定 TPVRI が 700 dyne · sec · cm⁻⁵/m² 以下の症例が多数存在すると報告している。我々は他に予測術後%VC を用い、40% を適応最低値としている。VC は静的なパラメーターであり、FEV₁ と比較して肺実質の大きさをより反映していると思われる。したがって、絶対的パラメーターの信頼性としては残存予定 TPVRI=700 dyne · sec · cm⁻⁵/m²>患

側肺動脈閉塞中の Ppa=25 mmHg>予測術後 VC=40%>予測術後 FEV₁=0.8 l の順になろう。

今日、我々が肺切除の対象とする肺癌患者のほとんどはこれら絶対的適応基準を満たした症例であり、中でも術後呼吸器系合併症が発生し不幸な転機をとる症例が存在する。術後合併症が発生しなければ合併症死はないのであり、まずは呼吸器系合併症の予測を正確に行い、次に、合併症が発生した場合、回復する力をもっているか、死亡する可能性が高いかを予測する必要がある。

我々の研究結果^{25,26,33}をもとに考案した肺葉切除および肺全摘術に対する機能評価の手順を Table 8 と Table 9 に示した。Group 1 から 4 は Table 5 に示した Nakahara ら²⁶ の分類に基づくものである。

肺葉切除の場合、まず、1a) 肺機能検査を行う。1b) Nakahara らの重区域数を用いた予測式から予測術後 VC、FEV₁ を計算にて求める。1c) Hugh-Jones (H-J) 呼吸困難度分類を問診にて求める。1b) で求めた予測術後 VC、FEV₁ が絶対的適応基準である予測術後 VC>40%、予測術後 FEV₁>0.8 l を満たしているか確認する。次に Gaensler の FEV₁% または予測術後 FEV₁ から Group 1 から Group 3 のどこにあてはまるか検討する。Group 1 であれば術後合併症が発生する可能性は低く、運動負荷試験を省いて手術を行う。合併症が起これば原因は技術的な問題によるものと考えるべきであり、H-J 1, 2 度であれば回復する可能性が高いので術後管理としては標準的治療法を選択すればよい。しかし、H-J 3 度の場合は、重症化する可能性があり、気管切開を含めた積極的な治療も考慮すべきである。Group 2 の場合は軽度から中等度

Table 9. A stepwise approach to preoperative evaluation prior to pneumonectomy in patients with lung cancer

Group	ppo %VC *	ppo %FEV ₁ * (FEV ₁) *	UPAOT	Exercise H-J e-AT †	Perioperative management
1:	60% <	60% <	/	H-J 1, 2, 3 without Ex	BFS
2:	50-60%	45-60%	/	H-J 1, 2 without Ex	BFS
				H-J 3 with Ex	
				e-AT † > 400	BFS
				e-AT † =300-400	TS when needed
				e-AT † < 300	preventive TS
3:	40-50%	30-45% (0.8-1.2 l)	Ppa < 25 mmHg TPVRI < 700 dyne · sec · cm ⁻⁵ /m ²	all with Ex e-AT † > 400 e-AT † =300-400 e-AT † < 300	TS when needed preventive TS no operation
4:	< 40%	< 0.8 l	Ppa > 25 mmHg TPVRI > 700 dyne · sec · cm ⁻⁵ /m ²		no operation

ppo: predicted postoperative; UPAOT: unilateral pulmonary artery occlusion test; H-J: Hugh-Jones' dyspnea index; Ex: exercise; BFS: bronchofiberscope; TS: tracheostomy; Ppa: mean pulmonary artery pressure; TPVRI: total pulmonary vascular resistance.

* Calculated by Nakahara's formula.²⁵

† Empirical anaerobic threshold expressed by $\dot{V}O_2/BSA$ at an arterial lactate level of 20 mg/dl (ml/min/m²).

の合併症が起こる可能性があるが、H-J 1, 2 度の場合は回復の可能性が高く運動負荷試験は省いてもよい。H-J 3 度の症例は術前に運動負荷試験を行い、運動負荷中の血中乳酸値が 20 mg/dl になった時点での $\dot{V}O_2/BSA$ (empirical anaerobic threshold: e-AT) が 400 ml/min/m² 以上であれば手術を行い、標準的術後管理を行う。e-AT が 300~400 ml/min/m² のときは手術を行うが、術後に合併症が起これば躊躇することなく気管切開を含めた積極的治療を行う。e-AT が 300 ml/min/m² 以下であれば気管切開や強心剤の使用などを予防的に行い、合併症を起こさない最大限の術後管理をすることが大切である。Group 3 に属せば全例に運動負荷試験を行う。e-AT が 400 ml/min/m² 以上であれば必要時に気管切開を行う。e-AT が 300~400 ml/min/m² のときには予防的に気管切開、強心剤の使用を行う。e-AT が 300 ml/min/m² 以下のとき Group 4 に分類され手術適応はない。予測術後 FEV₁ が 30% または 0.8 l 以下のときは肺切除により LVRS 様効果が得られるかどうかなど、症例ごとの詳細な検討が必要である。

肺全摘術の場合は術後の肺機能を予測する方法として肺換気血流シンチを使用し、予測術後 FEV₁ より予測術後 VC に重きをおく。原発性肺高血圧症のような肺血管病変を合併していない限り、FEV₁ と比べて VC は肺血管床との相関性が強いと考えられるからである。予測術後 %VC が 50% 以上のときは概ね肺葉切除と同じ適応基準とする。予測術後 %VC が 40~50% のとき、一側肺動

脈閉塞試験を行い、Ppa < 25 mmHg, TPVRI < 700 dyne · sec · cm⁻⁵/m² を確認し手術を行う。肺循環動態が許容範囲でも e-AT < 300 ml/min/m² のときは手術適応なしとする。予測術後 %VC < 40%, Ppa > 25 mmHg, TPVRI > 700 dyne · sec · cm⁻⁵/m² の 1 つでも満たすときは手術適応はなしとする。今後はこの機能評価の手順に従い prospective study を行いたいと考えている。

以上、肺癌手術における心肺機能評価について述べた。これらの研究の多くは 1950 年代から 1980 年代までになされたものである。呼吸器系合併症は主に術前に合併する COPD の程度と開胸、肺切除という侵襲の間で発生する。1990 年代に導入された筋肉温存開胸法,³⁸ 胸腔鏡下手術³⁹ など胸壁に対する低侵襲手術は合併症の予防に有効と思われる。合併症死の原因が e-AT の低下に起因するなら、術前に e-AT を高める工夫が必要である。我々は術前約 3 週間の万歩計を用いたりハビリテーションで e-AT が改善されることを示した⁴⁰ が、心肺リハビリテーションは肺移植や LVRS に限らず、肺癌患者の術前にも導入すべきと考える。

本 review は第 43 回日本肺癌学会総会において行った Evening Lecture に基づくものである。論文にまとめる機会を与えてくださった会長の福岡大学教授白日高歩先生、また、論文にするように推薦していただいた東京女子医科大学教授大貫恭正先生に感謝いたします。

REFERENCES

- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:654-658.
- Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:70-73.
- Gass GD, Olsen GN. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest.* 1986;89:127-135.
- Gaensler EA, Cugell DW, Lindgren I, et al. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1955;29:163-187.
- Mittman C. Assessment of operative risk in thoracic surgery. *Am Rev Respir Dis.* 1961;84:197-207.
- Boushy SF, Billig DM, North LB, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1971;59:383-391.
- Lockwood P. Lung function test results and the risk of post-thoracotomy complications. *Respiration.* 1973;30:529-542.
- Boysen PG, Block AJ, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;52:813-815.
- Carlens E, Hanson HE, Nordenstrom B. Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery. *J Thorac Surg.* 1951;22:527-536.
- Sloan H, Morris JD, Figley M, et al. Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery in the preoperative evaluation of thoracic patients. *J Thorac Surg.* 1955;30:591-597.
- Nemir P, Stone HH, Hawthorne HR, et al. Further experiences with the method of controlled unilateral pulmonary artery occlusion in the study of lung function. *J Thorac Surg.* 1956;32:562-575.
- Laros CD, Swierenga J. Temporary unilateral pulmonary artery occlusion in the preoperative evaluation of patients with bronchial carcinoma. *Med Thorac.* 1967;24:269-283.
- Rams JJ, Harrison RW, Fry W, et al. Operative pulmonary artery measurements as a guide to postoperative management and prognosis following pneumonectomy. *Dis Chest.* 1962;41:85-90.
- Nakada T, Kajitsuka S, Furusaea A, et al. A study on the physiological safety limits for lung resection by the unilateral pulmonary occlusion test. *Science Reports of the Research Institutes Tohoku University Series C (Med).* 1959;9:54-72.
- 新田澄郎, 大久田和弘, 大貫恭正, 他. 高齢者肺癌肺切除の適応限界と術後成績. 胸部外科. 1981;34:431-434.
- Jacobaeus HC, Bruce T. A bronchspirometric study on the ability of the human lungs to substitute for one another. *Acta Med Scand.* 1940;105:193.
- Neuhaus H, Cherniak NS. A bronchspirometric method of estimating the effect of pneumonectomy on the maximum breathing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;55:144-148.
- Kristersson S, Lindell SE, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using ^{133}Xe -radiospirometry. *Chest.* 1972;62:694-698.
- Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest.* 1974;66:13-16.
- Segal JJ, Butterworth BA. Ventilatory capacity in chronic bronchitis in relation to carbon dioxide retention. *Scand J Respir Dis.* 1966;47:215-224.
- Kristersson S, Arborelius M Jr, Jungquist G, et al. Prediction of ventilatory capacity after lobectomy. *Scand J Respir Dis.* 1973;54:315-325.
- Arborelius M Jr, Kristersson S, Lindell SE, et al. ^{133}Xe -radiospirometry and extension of lung cancer. *Scand J Respir Dis.* 1971;52:145-152.
- Ali MK, Mountain CF, Ewer MS, et al. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1980;77:337-342.
- Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80:535-543.
- Nakahara K, Monden Y, Ohno K, et al. A method for predicting postoperative lung function and its relation to post operative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:260-265.
- Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Throac Surg.* 1988;46:549-552.
- Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:275-283.
- 前田 元, 中原数也, 大野喜代志, 他. 一側肺動脈閉塞試験の適応に関する再検討. 日胸外会誌. 1989;37:449-454.
- Olsen GN. The evolving role of exercise testing prior to lung resection. *Chest.* 1989;95:218-225.
- Eugene J, Brown SE, Light RW, et al. Maximum oxygen consumption: a physiologic guide to pulmonary resection. *Surg Forum.* 1982;33:260-262.
- Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, et al. Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125:604-606.
- Smith TP, Kinasevitz GT, Tucker WY, et al. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:730-734.
- Miyoshi S, Nakahara K, Ohno K, et al. Exercise tolerance test in lung cancer patients: the relationship between exercise capacity and post-thoracotomy hospital mortality. *Ann Thorac Surg.* 1987;44:487-490.
- 三好新一郎, 門田康正, 中原数也, 他. 肺癌患者における段階的運動負荷試験 —Performance Status の定量化の試み—. 日胸外会誌. 1986;24:618-624.
- Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest.* 1989;95:267-273.
- Nakagawa K, Nakahara K, Miyoshi S, et al. Oxygen trans-

- port during incremental exercise load as a predictor of operative risk in lung cancer patients. *Chest*. 1992;101:1369-1375.
37. Boushy SF, Billig DM, North LB, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1971;59:383-391.
38. Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Boley TM, et al. The effect of muscle-sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength, and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:394-401.
39. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau R, et al. Lobectomy-video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:997-1002.
40. 西田宗弘. 呼吸器外科術前患者に対する万歩計を用いた有効な在宅リハビリテーション方法(運動療法)の確立に関する研究. 和歌山医学. 2000;51:397-404.