

●原 著

びまん性肺疾患に対する外科的肺生検の検討
—合併症，診断効率と早期死亡について—

阪本 考司 横山 俊樹 麻生 裕紀 岩木 舞 野間 聖
加藤 景介 西山 理 木村 智樹 近藤 康博 谷口 博之

要旨：びまん性肺疾患患者に施行した外科的肺生検 110 例を対象に手術術式，患者背景，周術期管理，手術合併症，転帰を調査し安全性と診断効率を検討した。開胸肺生検 (OLB) は 41 例，胸腔鏡下肺生検 (VTLB) は 69 例，術前の年齢・性別，肺機能，動脈血酸素分圧，術前の治療に関して 2 群に有意差を認めなかった。摘出標本数は平均 2.5 個。術野は左 70 例であった。手術時間は 2 群間に有意差を認めなかった。術中出血量は平均 16.5mL と少量だった。術後胸腔ドレーンの期間，経口摂取再開までの期間，術後入院期間は VTLB 群の方が短かった。術後合併症は全体の 10.9% に認めたが 2 群に有意差を認めなかった。30 日以内の術後早期死亡率は 6.4% で大半が急速進行性の予後不良な組織型だった。診断率は 98.2% と良好であった。びまん性肺疾患に対する外科的肺生検は，安全で診断効率の良い検査であるといえた。

キーワード：びまん性肺疾患，外科的肺生検，合併症

Diffuse interstitial lung disease, Surgical lung biopsy, Complication

緒 言

様々な程度の肺の炎症や線維化を伴う多数の急性，あるいは慢性の疾患を総称してびまん性肺疾患，間質性肺疾患 (interstitial lung disease; ILD) と呼び，その原因や治療法は多彩である。近年高分解能 CT，気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) や経気管支鏡的肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) など診断技術の向上がみられ，一部の ILD はこれらの低侵襲な検査での診断が可能となった。しかしながら，外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) は，臨床所見・画像所見で典型的な IPF 以外の特発性間質性肺炎 (IIPs) の診断においては，病理組織型の確定診断に必要とされ¹⁾²⁾，ILD 全体の正診率でも TBLB に比べて大きく優っている¹²⁾。

SLB の手法としては，従来は開胸肺生検 (open lung biopsy: OLB) が行われていたが，胸腔鏡下肺生検 (videothoracoscopic lung biopsy: VTLB) が紹介されて以来，その安全性と低侵襲性から OLB に取って代わり広く行われるようになっていく。

このように ILD の診断に対する経験・理解が深まり

複数の診断手法が利用できるようになった今，SLB にはその安全性と診断精度が求められている。

今回，当院でびまん性肺疾患の診断のため施行された外科的肺生検の診断成績，合併症を調査し，その安全性，診断効率を検証したので報告する。

対象と方法

1989 年 2 月～2002 年 10 月の間に当院で外科的肺生検を施行されたびまん性肺疾患患者 110 例を対象とした。手術術式，患者背景，手術内容及周術期管理，手術合併症と診断結果を病歴・手術及び麻酔記録から retrospective に検討した。

外科的肺生検は開胸肺生検 (OLB) と胸腔鏡下肺生検 (VTLB) の術式で行われた。生検部位は主治医が HRCTなどを参考に決定した。いずれも全身麻酔下に施行され，VTLB は分離肺換気を行った。

手術による有害事象のエンドポイントとして，以下の 2 点を調査した。(1) 術後早期死亡として外科的肺生検を施行された後 30 日以内の死亡を調査した。原因は問わない。(2) 手術の合併症として，術後の院内感染症 (術後肺炎など)，4 日以上つづく air leak，術後原疾患の急性増悪，その他一般的に術合併症と考えられるものを調査した。診断は 2 人以上の病理医による生検標本の病理診断をもとに，細菌学的検査と臨床情報とを合わせ，主治医により決定された。

Table 1 Clinico-pathological diagnosis-110 patients

idiopathic interstitial pneumonias	70
AIP	5
COP	4
IPF/UIP	36
NSIP	20
IPF acute exacerbation	5
Collagen vascular disease related ILDs	25
Others	15

"Others" included 2 cases of chronic hypersensitivity pneumonitis, 2 cases of drug-induced pneumonitis, 2 cases of eosinophilic pneumonia and miscellaneous.

Abbreviation AIP: acute interstitial pneumonia COP: cryptogenic organizing pneumonia IPF/UIP: idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia NSIP: nonspecific interstitial pneumonia ILD: interstitial lung disease

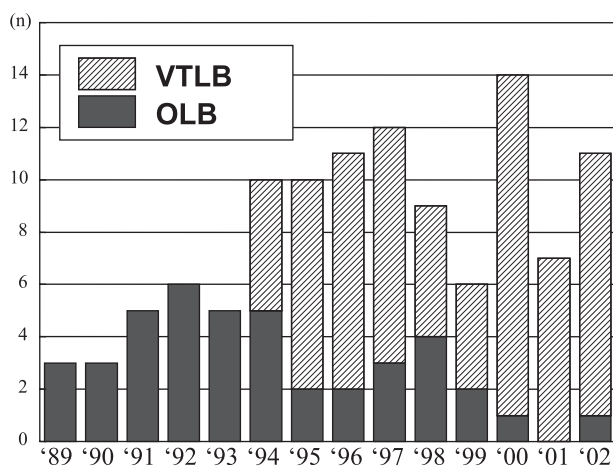


Fig. 1 Number of surgical lung biopsies over 13 years.

また急速進行性のびまん性肺疾患 (rapidly-progressive ILD) を、1~2 カ月以内の経過で、呼吸不全および両側びまん性陰影の進行を認めるびまん性肺疾患症例と定義して以下の検討を行った。

結 果

最終診断の結果の内訳は Table 1 に示すとおり IPF/UIP (32.7%), 膠原病関連びまん性肺疾患 (22.7%), NSIP (18.2%), AIP (4.5%) の順であったが、その他慢性好酸球性肺炎, びまん性汎細気管支炎, ヒストサイトーシス, 粟粒結核, ANCA 陽性例の毛細血管炎などを含んでいた。2 例は肺生検を行っても診断がつかなかった。

OLB は 41 例, VTLB は 69 例の施行であった。年次別の内訳を見ると Fig. 1 のように 94 年に VTLB を施行開始後、徐々に増加し肺生検の大半を占めるようになっていく。

なお OLB 群の中には VTLB から術中に OLB に移行

Table 2 patient characteristics

	OLB	VTLB	p-Value
Age, yr	58.7 ± 10.0	57.3 ± 10.4	NS
PaO ₂ , torr	78.0 ± 15.0	81.0 ± 12.7	NS
VC, %predicted	72.0 ± 29.5	75.7 ± 19.7	NS
DLco, %predicted	63.1 ± 22.5	69.2 ± 18.5	NS
Male, %	68.3	56.5	NS
Corticosteroid use, %	9.8	18.8	NS
Emergency operation, %	31.7	7.2	0.005

された 15 例が含まれた。15 例のうち 13 例が胸膜の癒着が高度で術視野が取れないため、2 例が呼吸状態が悪く分離肺換気が不可能であったため、術式が変更された。

術前の患者の状態は、年齢・性別、肺機能、動脈圧酸素分圧、術前のステロイド治療の頻度に関して OLB 群と VTLB 群で有意な差を認めなかった (Table 2)。但し、OLB 群において有意に緊急手術が多かった。摘出標本数は平均で 2.5 個で 2 群間で差異を認めなかった。(OLB 群: 2.4 ± 0.8, VTLB 群: 2.5 ± 0.6) 術野は右 40 例に対し左 70 例と左側が多い傾向であった。

SLB の手術時間は平均して約 1 時間強であり、全身麻酔の時間に関しては導入から 3 時間以内に手術室を出ている結果となっていた。手術及び麻酔時間については、2 群間に有意差を認めなかった。一方、術中の出血量は OLB 群で有意に多かったが、平均で 16.5 mL と十分に少量であった (Table 3)。

SLB の術後経過であるが、胸腔ドレーンの留置時間、経口摂取再開までの期間、術後入院期間のいずれの項目でも VTLB 群の方が短かった。ただし入院期間においては SLB の結果により決定された治療方針に大きく左右される傾向があったため、肺生検の術式の影響は少ない印象を受けた。SLB 術後より少なくとも一定の期間、気管挿管下の人工呼吸管理を必要としたものは全体の 4 分の 1 であったが、有意に OLB 群で高率に見られた (Table 3)。

術後合併症は軽微なものが多かったが、全体の 10.9% に認め、これは 2 群間で有意差がなかった。もっとも多いものは air leak の 4 日以上の変延・再発であった (3 例)。他に術後感染症 (2 例)、無気肺 (2 例)、術創部の離開 (2 例)、術後間質性肺炎急性増悪 (2 例)、DIC 及び腎梗塞 (1 例) であった。

術後早期死亡例は 110 例中の 7 例で起こった (Table 4)。内訳は 6 例が急速進行性の間質性肺炎で 1 例が慢性経過のものであった。術後早期死亡に関連する因子を検索すると、患者の年齢や術前からのステロイド薬治療の有無、手術術式や手術時間は早期死亡との関連はないようであった。しかし、術前の動脈血ガス所見や肺機能、

Table 3 Peri- and post-operative complications, mortality after surgery and diagnostic yield

	All patients (110)	OLB (41)	VTLB (69)	p-Value
Drainage duration, day	3.5 ± 3.6	5.3 ± 4.7	2.4 ± 2.0	< 0.001
NPO duration, day	1.5 ± 1.3	1.9 ± 1.8	1.2 ± 0.7	0.002
Hospitalization, day	43.6 ± 53.7	57.4 ± 55.0	35.0 ± 51.3	0.035
Operation time, min	74.9 ± 28.9	76.0 ± 35.6	74.2 ± 24.3	NS
Anesthesia time, min	171.5 ± 46.8	169.2 ± 62.8	172.9 ± 34.2	NS
Bleeding amount, mL	16.9 ± 34.5	34.5 ± 45.9	5.6 ± 18.6	< 0.001
MV after SLB, %	26.4	41.5	17.4	0.008
Postoperative complication, %	10.9	9.8	11.6	NS
Diagnostic yield, %	98.0	95.1	100	NA

Abbreviation NPO diet prohibition, MV: mechanical ventilation NS: not significant NA: not available

Table 4 Seven patients dead within 30 days after surgical lung biopsy

Age/ sex	Type of surgery	Pathological findings	Clinical diagnosis	Cause of death	Symptom onset to SLB	Survival after SLB (days)
65/M	VTLB → OLB	DAD	Amyopathic DM associated DAD	Respiratory failure	42 days	18
70/F	VTLB → OLB	UIP + DAD	IPF acute exacerbation	Renal infarction/ DIC	2 months	6
54/M	VTLB	DAD	Amyopathic DM associated DAD	Respiratory failure	2 months	30
37/M	VTLB	DAD	Amyopathic DM associated DAD	Respiratory failure	2 months	30
64/M	OLB	UIP + DAD	IPF acute exacerbation	Respiratory failure	8 days	30
58/M	VTLB	NSIP fibrotic	NSIP	Acute exacerbation after SLB/ respiratory failure	2 years	30
72/M	OLB	DAD	AIP	Respiratory failure	10 days	10

Abbreviation DM: dermatomyositis

Table 5 Correlates of 30-day postoperative mortality

Variables	Survivors (n = 103)	Nonsurvivors (n = 7)	p-Value
Age, yr	57.7 ± 10.2	60.0 ± 11.9	NS
VC, %predicted	75.9 ± 23.0	45.2 ± 10.8	0.0039
CRP, mg/dL	2.2 ± 4.3	7.0 ± 7.4	0.0076
Biopsy specimen, n	2.5 ± 0.7	2.4 ± 0.8	NS
Ope. Duration, min	74.6 ± 28.8	79.0 ± 33.3	NS
Pure oxygen ventilation, min	31.4 ± 44.8	69.3 ± 65.8	0.0386
PaO ₂ , torr	81.1 ± 13.0	62.0 ± 8.8	0.0002
Corticosteroid use, %	14.6	28.6	NS
OLB, %	35.9	57.1	NS
MV after operation, %	14.3	85.7	0.0013
Rapidly progressive ILD, %	19.4	85.7	0.0006

術中の純酸素管理時間、術後早期の人工呼吸器からの離脱遅延などに関して生存者群と比べて有意な差を認めた (Table 5).

また急速進行性の症例 26 例に関して、生存例と非生存例の差違を検討した。病理所見に関して検討すると

NSIP, OP の所見を認めたものはそれぞれ 4 例中 3 例が生じたが、DAD を認めたものは 11 例中 1 例が長期生存を果たしたのみであった。しかし、これ以外に術前の VC, PaO₂ や術後合併症の有無、術式や手術時間、生検回数に関して 2 群間に有意差を認めなかった。

考 察

89年から02年までの13年間にびまん性肺疾患の診断目的に当院で施行された外科的肺生検は110例で、近年はそのほとんどが胸腔鏡下で行われていた。当院においてもVTLBがびまん性肺疾患の診断に導入されて以来、その低侵襲性からそれまでの開胸肺生検に取って代わって主流となっている。

今回の症例で診断がつかなかったのはOLBを施行された2例のみであり、診断率は98.2%であった。これは今までの諸家の報告と同様に良好であり、びまん性肺疾患の診断方法として有力であることが改めて証明された。当院の生検の対象となった疾患の内訳はIPF/UIPがもっとも多く、ついで膠原病関連肺疾患(CVD-ILD)の順である。諸家の報告⁹⁾¹⁰⁾と比較するとCVD-ILDの割合が高いが、当院では組織診断を治療に生かすためにCVD-ILDにもSLBを積極的に施行しているためと思われる。膠原病肺についても組織型によっては予後に差異があることは自験例で確認されている³⁾。

術野として左側を選択する例が多かったが、これは左右同程度病変が認められる例において左側を選んだ方が分離肺換気の都合などで有利であると判断した結果と思われる。実際、他の施設でも同様の選択を行っているようである⁴⁾。術式に関して検討すると今回VTLBはOLBと同様に高い診断率を示した。生検標本の個数に関してほぼ2群は同等となっていた。

VTLBでSLBを開始した74例中15例(20.3%)がOLBに術式が変更された。その多くは胸膜の癒着が高度で、術野の確保が困難であったためであった。待機手術の場合、近年は原則的にVTLBが選択されているが、今後もこのような理由でOLBもある程度施行されることが予想される。なお術前のCTなどの検査で胸膜癒着の程度を予測するのは困難である場合が多いと思われる。

術中の管理についてこの2群を比較する。術前の年齢・性別、呼吸機能、動脈圧酸素分圧、術前の治療に関してほぼ同等な患者に対して行われていたが、手術にかかる時間は同等であった。術中の出血量に有意差を認めただものの、その差は臨床的にはほぼ無視できる程度と見てよいと考える。同様にややOLBの方が出血量が多かったとする他施設の報告も認める³⁾が、今回の検討から術中管理の差はあまり問題にならなかった。

VTLBのOLBに対する術後早期の管理における利点は今回の検討でいくつか明らかとなった。術後胸腔ドレーンの抜去に関して約3日VTLB群のほうが早期であった。食事の開始や退院もVTLB群のほうが早く行われていた。術後経過の短縮は医療経済上も感染症など

の合併症予防の点でも有利であり、早期離床が可能な点でVTLBは評価できる。欧米の少数例での前向き試験では術式でこれらの差は認めなかったとの報告もあるが⁶⁾、同様にVTLBの優位性を示す報告も認められる⁵⁾。当院ではOLB群にやや全身状態が不良で術後離床が遅延したケースが含まれたことも影響している可能性がある。

術後の合併症に関しては全体で10.9%と諸家の報告^{9)~11)}と比較してやや高めの数字となった。術創の離床が2例みられ、これに関しては縫合処置を追加することで対応できていた。術後の無気肺も2例に見られたが理学療法で対応され軽快した。このような合併症は他の報告では合併症に含められていない可能性もあり、これを除いた薬物治療などを要する合併症は7.3%となる。今回の検討の中にはSLBの時点で呼吸不全を呈していたものや緊急で手術に臨んだものが少なからず含まれていることも考慮すると、他の施設の成績と比較しても安全性に関して満足のいく結果といえる。

術後30日以内の早期死亡例は7例であった。そのうち6例は生検前から急速に呼吸不全が進行する患者であった。緩徐進行性の1例は待期的にVTLBを行ったNSIPの症例で、合併症もなく術後6日目に退院したが約3週間後に急性呼吸不全で再入院しステロイドパルス療法などで治療するも反応なく死亡し、NSIPの急性増悪と思われた症例であった。同様の報告は欧米からも報告されており⁷⁾、頻度は少ないながらSLBの合併症としてUIPやNSIPの急性増悪を認識する必要がある。

生検後30日以内での死亡率は6.4%で、他の報告とほぼ同様の数字⁸⁾となっている。上記のように我々が経験した早期死亡例はその大半を急速進行性の間質性肺炎が占めており、しかもその多くがSLBでDAD、UIP+DADといった治療反応性不良の組織型と診断された症例であったことを考えると、SLB自体が患者の早期死亡に寄与した要素は少ないと推測できる。OLBとVTLBの2群で比較するとややOLB群で早期死亡が多い傾向があるが、有意差はなかった。OLBの早期死亡の中には術中呼吸循環状態の悪化のためVTLBで管理できず術式変更した症例が含まれているため、このような症例がOLBの術後成績を不利にしていると考えられる。

SLBの術後早期死亡に寄与する因子として今までに、人工呼吸管理の要否、著明な低酸素血症、肺高血圧症、免疫抑制状態、肺コンプライアンスの低下、易出血性などが報告されている。我々の検討では、術前のVC低値、低酸素血症、CRP高値や疾患の急速な進行、術後の人工呼吸の必要性などについて早期死亡例と生存例の間に有意差を認めた。一方他の報告⁸⁾で指摘されている免疫抑制治療のriskも検討したが、術前ステロイド治療の

有無は有意差を認めなかった。どの因子がもっとも早期死亡を予測するのか解析が必要だが、早期死亡症例が少ないため多変量解析ができなかった。

また急速進行性の症例についての検討では、病理所見が予後との強い関連を示した一方、臨床像・術前の検査所見などから術後の予後推測は困難であろうと思われた。術前画像所見と予後の検討は今後の課題である。

当院で約 12 年にわたってびまん性肺疾患に対し施行された SLB110 例に関して、診断率と安全性、術後早期死亡について検討した。VTLB と OLB とともに十分な診断率と安全性が証明された。術式の比較では VTLB が術後の早期離床、退院の点で有利であった。術後の早期死亡は 6.4% で大半が急速進行性の予後不良な組織型のものであった。

文 献

- 1) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis ; international consensus statement — American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 646—664.
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.
- 3) Sakamoto K, Taniguchi H, Shimokata K, et al. Interstitial Lung Disease in Collagen Vascular Diseases—Pathological Diffuse Alveolar Damage as an Independent Prognostic Factor. *Proc Am Thorac Soc* 2005 ; 2 : A124.
- 4) 新谷 康, 中川勝裕, 安光 勉, 他. びまん性肺疾患に対する外科的肺生検の検討. *日呼外会誌* 2000 ; 14 : 602—606.
- 5) Qureshi RA, Soorae AA. Efficacy of thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease : comparison with open lung biopsy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003 Oct ; 13 : 600—603.
- 6) Miller JD, Urschel JD, Cox G, et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000 Nov ; 70 : 1647—1650.
- 7) Moore DJ, McParland CP, Bullock MJ, et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy as a possible cause of acute interstitial pneumonia in a patient with nonspecific interstitial pneumonia. *Can Respir J* 2004 Sep ; 11 : 437—440.
- 8) Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005 ; 127 : 1600—1605.
- 9) Rena O, Casadio C, Leo F, et al. Videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 16 : 624—627.
- 10) Lee YC, Wu CT, Hsu HH, et al. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease : experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 May ; 129 : 984—990.
- 11) 金沢 実, 河端美則, 高柳 昇, 他. びまん性肺疾患の外科的肺生検アンケート. *日呼吸会誌* 2000 ; 38 : 770—777.
- 12) Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease : Clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980 ; 30 : 411—426.

Abstract**Surgical lung biopsy for interstitial lung diseases : complications, diagnostic yield and mortality**

Koji Sakamoto, Toshiki Yokoyama, Hiromichi Aso, Mai Iwaki, Satoshi Noma, Keisuke Kato,
Osamu Nishiyama, Tomoki Kimura, Yasuhiro Kondoh and Hiroyuki Taniguchi
Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

We retrospectively reviewed 110 consecutive patients with interstitial lung diseases (ILDs) who underwent surgical lung biopsy over 13 years from 1989-2002. Surgical procedures, medical records, surgical complications and outcome including post-operative exacerbation of ILDs were assessed in order to clarify the safety and efficacy of surgical lung biopsy. Forty-one patients underwent open lung biopsy (OLB), while 69 patients received videothoracoscopic lung biopsy (VTLB). There was no significant difference in patient characteristics, pulmonary function, arterial oxygen pressure and therapy prior to surgery between the two groups. The mean number of biopsy specimens was 2.5. Left side was selected as the site of biopsy in 70 cases. Duration of surgery was not significantly different between 2 groups. Bleeding during operation was less in the VTLB group than in the OLB group, although the mean bleeding amount was only 16.5mL. The duration of thoracic drainage and length of hospital stay were shorter in the VTLB group. The overall rate of surgical complications was 10.9%, with no difference between the two groups. The overall 30-day post-SLB mortality was 6.4% and majority of these had a very poor prognosis pathologically. The diagnostic yield of all 110 cases was 98.2%. SLB is a relatively safe and efficient diagnostic method in the diagnosis of ILDs.