

●原 著

気腫合併肺線維症に併発した肺癌に対して外科的治療を行った27例の臨床的検討

溝上 裕子^a 増永 愛子^a 小嶋 圭介^a 高橋比呂志^a 佐伯 祥^a
 一安 秀範^a 吉本健太郎^b 森 毅^b 鈴木 実^b 興枙 博次^a

要旨：気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）は高率に肺癌を合併するが、合併した肺癌の外科的治療について一定の見解はない。当院でCPFE合併肺癌に肺切除術を施行した27症例を後方視的に検討した。手術方法は胸腔鏡22例、開胸5例、術式は部分切除術1例、葉切除術以上26例であった。術後2例で間質性肺炎の急性増悪をきたしたが、多くの症例で術後肺機能は保たれていた。CPFE合併肺癌に対しては適応があれば外科的治療を検討すべきと考えられた。

キーワード：気腫合併肺線維症，肺癌，肺切除術，術後合併症，間質性肺炎の急性増悪

Combined pulmonary fibrosis and emphysema, Lung cancer, Lung resection, Postoperative complications, Acute exacerbation of interstitial pneumonia

緒 言

Cottinらは、2005年に上葉に気腫性病変、下葉に間質性病変が認められる病態を、気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema：CPFE）と提唱した¹⁾。その特徴は、%VCやFEV₁/FVCが比較的良好に保たれながら%DL_{CO}が低下すること、労作時の低酸素血症を呈すること^{1)~6)}などがある。我が国でも、1991年の厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の第三次改訂案「特発性間質性肺炎（IIPs）の臨床的診断基準」において、CPFEに相当する病態を、気腫を合併するIIPsの非定型例（B群）として分類している^{7)~9)}。

このCPFEには、高率に肺癌を合併するが²⁾¹⁰⁾¹¹⁾、合併した肺癌に対する外科的治療の適応、手術成績、術後の間質性肺炎の急性増悪、予後等について詳細な見解は得られていない。今後、喫煙指数の高い人が高齢化していくとともにCPFE患者が増加し、それに合併する肺癌も増加すると予測される。今回、我々はCPFE合併肺癌に対する肺手術症例を対象に、臨床像、術前術後の呼吸機能、手術成績、術後合併症、予後等について検討した。

研究対象と方法

2010年4月～2012年9月の間に、当院において肺癌の診断で肺切除術を施行し術前に胸部CTを撮像していた392例のうちで、術前のCTにてCPFEと診断した27症例31病変について後方視的に検討した。なお、手術適応については、CPFE合併肺癌においても一般的な肺葉切除と同様に、呼吸器外科および呼吸器内科が合同で年齢、全身状態、併存症の有無、呼吸機能などを検討し、呼吸機能上はFEV₁ 1.5L以上、%DL_{CO} 60%以上、この条件が満たされていない場合は3階に相当する階段（18段×3階）を年齢相応のスピードで昇れることを基準とし、最終的には呼吸器外科医の判断にて決定していた。

検討項目は、臨床像、肺癌の組織型・局在、術前病期、間質性肺炎の画像パターン、肺高血圧症の合併の有無、術前の呼吸機能、手術方法、術式、手術時間、術中の吸入酸素濃度（fraction of inspiratory oxygen：FiO₂）および一回換気量、術後の気管内挿管の期間、入院期間、術後病期、術後合併症、術後の間質性肺炎の急性増悪、術後の呼吸機能、予後とした。統計解析ソフトはGraphPad Prism（Version 5）を使用し、2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用い、有意差水準を5%未満とした。

なお、この研究は熊本大学倫理委員会の承認を得てなされている。

本研究におけるCPFEの定義：本研究においては、CTで上葉優位に気腫性変化、下葉優位に間質性病変を認める症例をCPFEと定義した。気腫については上肺野の任

連絡先：興枙 博次

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

^a熊本大学医学部附属病院呼吸器内科

^b同 呼吸器外科

(E-mail: kohrogi@kumamoto-u.ac.jp)

(Received 20 Oct 2014/ Accepted 30 Apr 2015)

表 1 臨床像

症例	年齢	性別	喫煙指数*	肺癌の組織型	肺癌の局在	術前病期	間質性肺炎画像パターン	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)	推定 PAP (mmHg)	BNP (pg/ml)
1	63	男性	860	Ad	R	S ⁹⁻¹⁰	IIA	NSIP	—	—	—
2	82	男性	1,340	Sq	L	S ¹⁺²	IA	NSIP	—	—	なし
3	78	男性	1,000	Small	L	S ⁶	IA	NSIP	—	—	なし
4	71	男性	900	Spindle	R	S ⁸⁻¹⁰	IIB	NSIP	—	—	32
5	83	男性	1,260	Sq	L	S ¹⁰	IB	IPF	863	—	なし
6	81	男性	1,680	Sq	L	S ¹⁰	IIB	NSIP	—	—	34
7	77	男性	740	Ad	R	S ⁶	IA	NSIP	—	—	なし
8	77	男性	1,760	Ad	R	S ¹⁰	IB	IPF	790	141.4	36
9	81	男性	2,160	Sq	L	S ¹⁰	IA	NSIP	877	—	なし
10	82	女性	600	Sq	L	S ¹⁰	IB	NSIP	267	35.2	16
11	72	男性	1,560	Sq	R	S ¹	IA	IPF	331	—	なし
12	74	男性	600	Ad	L	S ⁸	IIA	IPF	488	167.2	33
13	73	男性	2,400	Sq	L	S ¹⁰	IA	NSIP	—	—	—
14	81	男性	1,300	Small	L	S ⁶	IA	NSIP	—	—	なし
15	70	男性	1,500	Sq	R	S ³	IA	NSIP	343	<17.3	19
16	73	男性	1,060	Ad	R	S ⁶	IIA	NSIP	—	—	—
17	76	男性	500	Ad	L	S ³	IIA	NSIP	—	—	28
18	62	男性	600	Ad	R	S ⁶	IA	IPF	815	—	—
19	72	男性	1,040	Ad	L	S ¹⁺²	IB	NSIP	354	—	30
20	60	男性	1,000	Sq	L	S ¹⁺²	IA	NSIP	—	—	なし
21	83	男性	700	Sq	L	S ⁶	IA	NSIP	409	—	26
22	69	男性	1,000	Ad	R	S ²	IA	IPF	178	17.6	28
23	62	男性	1,260	Sq	L	S ³	IIIB	IPF	—	—	—
24	71	男性	1,290	Ad	L	S ³	IIIA	IPF	772	77	40
25	62	男性	840	AdSq	R	S ⁴	IB	NSIP	—	—	なし
26	69	男性	860	Ad	L	S ⁶	IA	IPF	1,292	152.9	—
27	81	男性	420	Ad	R	S ²	IA	IPF	289	—	28
				Ad	R	S ⁶	IA				

*下線は現喫煙者. Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, Spindle: spindle cell carcinoma, Small: small cell carcinoma, AdSq: adenosquamous carcinoma, R: 右, L: 左, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, PAP: pulmonary arterial pressure, なし: 測定なし.

意スライスにおいて気腫性変化が10%以上を占めるものとした⁶⁾¹²⁾. 薬剤性や塵肺など原因の明らかな間質性肺炎の症例や肺手術の既往のある症例は除外した. CTの読影は2名の日本呼吸器学会認定専門医が独立して行い, 2名の診断がCPFEで一致した症例を本研究の対象とした.

成 績

1. 臨床像, 肺癌の組織型・局在, 術前病期 (表1)

今回解析した27症例の臨床像, 肺癌の組織型・局在, 術前病期について表1に示す. 27例中4例(14.8%)は多発癌の症例であったため, 計31病変について検討した. なお, 症例7は, 術前に右下葉S⁶cの腺癌の診断が得られており, 胸部CTで右下葉S⁶bと左下葉S¹⁰に小結節影を認めていた. 右下葉切除および左S¹⁰部分切除術

を施行したところ, 術後病理検査で右S⁶bは腺癌, 左下葉は肺内リンパ節と診断されたため, 右下葉の多発癌として解析した.

年齢は60~83歳(平均73.52歳, 中央値73歳), 男性26例, 女性1例と圧倒的に男性が多かった. 27例全例に喫煙歴があり, 現喫煙者が13人, 既喫煙者が14人であった. 喫煙指数は420~2,400(平均1,120±481)で, 重喫煙者が多かった. 組織型は腺癌16病変(51.6%), 扁平上皮癌11病変(35.5%), 小細胞癌2病変(6.5%), 腺扁平上皮癌1病変(3.2%), 紡錘細胞癌1病変(3.2%)であった.

肺癌の局在部位は, 右上葉4病変, 右中葉1病変, 右下葉9病変, 左上葉6病変, 左下葉11病変で, 下葉に64.5%と多く認められた. CT上の肺癌の発生部位は, 気腫化部位に15病変, 線維化部位に5病変, 気腫と線維化

表2 術前および術後呼吸機能検査

症例	術前						術後					
	VC (L)	%VC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC (%)	%DL _{CO} (%)	A-aDO ₂ (Torr)	VC (L)	%VC (%)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC (%)	実測値/予測値	
											VC	FEV ₁
1	3.98	113.7	2.96	74.2	88.4	—	3.36	96.6	2.64	81.0	1.18	1.25
2	2.34	78.3	1.44	66.1	87.5	29.4	—	—	—	—	—	—
3	3.46	108.5	1.17	34.5	101.9	10.2	2.83	89.6	1.11	39.9	1.07	1.25
4	2.81	89.2	2.06	69.8	61.3	—	1.86	60.0	1.52	80.9	0.93	1.03
5	2.12	75.4	2.04	99.0	—	—	—	—	—	—	—	—
6	2.53	85.2	2.01	70.3	80.4	36.3	2.56	86.2	1.96	73.7	1.33	1.28
7	3.38	113.4	2.05	62.7	85.1	11.7	2.42	80.9	1.93	80.8	1	1.32
8	3.12	93.1	2.69	85.7	48.0	5.7	—	—	—	—	—	—
9	2.88	94.7	2.11	70.8	66.8	28.9	—	—	—	—	—	—
10	1.80	93.8	1.07	74.3	76.2	17.7	—	—	—	—	—	—
11	2.33	77.4	1.7	76.2	65.7	9.0	2.18	72.9	1.76	77.2	1.09	1.19
12	3.11	97.5	2.38	75.8	51.2	25.7	2.08	65.6	1.96	88.3	0.88	1.08
13	2.48	82.7	1.84	75.1	95.5	7.7	2.22	74.5	1.66	75.1	1.17	1.19
14	3.33	109.2	2.03	58.8	75.9	26.5	2.81	92.4	1.87	61.7	1.11	1.21
15	3.47	108.8	2.2	60.8	86.1	21.7	3.16	99.7	2.15	63.4	1.06	1.14
16	4.43	137.2	3.43	75.1	101.7	28.3	4.00	123.5	3.23	77.3	1.27	1.32
17	2.67	91.1	2.08	74.8	115.6	—	—	—	—	—	—	—
18	3.13	92.9	2.7	86.8	72.5	10.9	2.47	73.7	2.53	68.3	1.1	1.31
19	2.79	82.8	2.2	80.0	101.2	—	—	—	—	—	—	—
20	3.70	100.5	2.98	84.7	70.9	—	3.26	102.8	2.2	65.3	1.03	0.86
21	2.61	97.8	1.93	79.8	85.6	20.2	—	—	—	—	—	—
22	4.17	126.7	2.99	70.0	67.3	11.3	2.59	79.7	2.33	65.3	*	—
23	2.53	75.5	1.7	68.3	53.8	—	—	—	—	—	—	—
24	2.92	88.8	2.09	72.1	48.1	30.8	1.40	42.6	2.4	64.9	*	—
25	3.98	118.1	1.56	41.5	49.5	29.5	—	—	—	—	—	—
26	3.08	95.7	2.4	75.7	37.9	29.9	—	—	—	—	—	—
27	4.74	149.1	3.32	70.6	77.1	3.9	2.63	83.5	1.68	65.6	0.67	0.61

*部分切除のため術後呼吸機能予測不能。

の混在部に5病変，正常肺野に6病変発生していた。組織型別では，腺癌では気腫化部位8病変，線維化部位4病変，正常肺野4病変，扁平上皮癌では気腫化部位5病変，線維化部位1病変，気腫と線維化の混在部3病変，正常肺野2病変，小細胞癌では気腫化部位1例，気腫と線維化の混在部1病変であった。

肺癌取扱い規約第7版に準じた術前の病期分類は，単発癌23症例では，IA期11例，IB期5例，IIA期4例，IIB期2例，IIIB期1例であった。多発癌4症例では，症例7は右S^c病変のみ術前に肺癌の診断が確定しており病期はIA期であった。残りの3症例中2症例は2病変ともIA期，残る1例はIA期とIIIA期であった。術前に肺癌の診断が得られていた30病変においては，I期が22病変（73.3%）と非常に多かった。

2. 間質性肺炎の画像パターン（表1）

間質性肺炎の画像パターンはCT所見より，特発性間質性肺炎診断と治療の手引に準じて，分布が末梢優位で牽引性気管支拡張所見や蜂巣肺を認めるものを特発性肺

線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）パターン，気管支血管束に沿う分布で比較的均一なすりガラス影あるいは浸潤影を認めるものを非特異性間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）パターンとした。その結果，IPFパターン10例，NSIPパターン17例であった。血清KL-6値は測定していた14例中6例にて高値で，surfactant protein D（SP-D）値は7例中3例にて高値であった。

3. 肺高血圧症（表1）

経胸壁心臓超音波検査は21例で施行していた。三尖弁逆流を認めた12例で右房圧を5mmHgと仮定して推定肺動脈収縮期圧を計算した。推定肺動脈収縮期圧40mmHg以上を肺高血圧症とした場合，肺高血圧症の合併は1例のみであった。血漿brain natriuretic peptide（BNP）値は11例で測定しており，8例で高値であった。

4. 術前呼吸機能検査（表2）

術前の呼吸機能検査は，%VCが平均値で99.2±18.2%，中央値で94.7%（75.4～149.1%），FEV₁/FVCが平均値

表3 手術および術後経過

症例	手術方法	術式	手術時間 (時間:分)	術後挿管期間 (日)	術後在院日数 (日)	術後病期	術後合併症 (1ヶ月以内)	術後生存期間 (日)	転帰
1	VATS	右下葉切除	2:12	0	7	IIA		1,355	生存
2	VATS	左上葉切除	1:18	0	6	IB			不明
3	VATS	左下葉切除	1:26	0	7	IA	気腫	1,217	生存
4	VATS	右下葉切除	4:03	0	12	IB	気腫	1,205	生存
5	VATS	左下葉切除	2:50	0	14	IB			不明
6	開胸	左下葉切除	4:25	0	10	IIIB		1,159	生存
7	開胸	右下葉切除	4:04	0	7	IIA IA		563	死亡
8	VATS	右下葉切除	1:36	0	9	IA	急性増悪	48	死亡
9	VATS	左下葉切除	2:19	0	8	IA		1,100	生存
10	VATS	左下葉切除	2:52	0	8	IIIA		405	死亡
11	VATS	右上葉切除	3:34	3	8	IA		1,028	生存
12	開胸	左下葉切除	4:03	0	12	IIA	心房細動	577	死亡
13	VATS	左下葉切除	3:24	0	17	IA	気腫	946	生存
14	VATS	左下葉切除	3:07	0	8	IA		883	生存
15	開胸	右上葉切除	3:05	0	8	IA		855	生存
16	VATS	右下葉切除	2:38	0	8	IB	対側気胸	841	生存
17	VATS	左上葉切除	3:26	0	8	IIIA			不明
18	VATS	右下葉切除	2:04	0	9	IA		771	生存
19	VATS	左上葉切除	2:43	0	10	IB		753	生存
20	VATS	左上葉切除	1:13	0	9	IA			不明
21	VATS	左下葉切除	2:27	0	8	IIIA	急性増悪	497	死亡
22	VATS	右上葉部分切除 右下葉切除	2:40	0	15	IA IA		699	生存
23	開胸	左上葉切除+胸壁+心膜合併切除+肺動脈形成+無名静脈切除	7:39	1	52	IIIA	心房細動, 乳糜胸	687	生存
24	VATS	左上葉切除 左下葉部分切除	2:48	2	29	IIIA IIIA	気腫	490	死亡
25	VATS	右中葉+下葉合併部分切除	4:35	0	13	IIA	気腫	566	生存
26	VATS	左下葉部分切除	1:51	0	8	IA		540	生存
27	VATS	右上葉切除 右S6区域切除	1:46	0	10	IA IA		487	生存

で $71.6 \pm 12.6\%$ 、中央値で 74.2% (34.5~99%)と、正常の範囲内に保たれていた。%DL_{CO}は、解析しえた26例では平均値で $75.0 \pm 19.4\%$ 、中央値で 76.05% (37.9~115.5%)と軽度低下していた。同様に解析しえた20例の動脈血液ガス分析では、肺胞気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)が平均値で 19.8 ± 9.9 Torr、中央値で 20.95 Torr (3.9~36.3 Torr)と開大していた。

5. 手術方法・術式、手術時間、術中F_IO₂・換気量(表3)

手術方法は、胸腔鏡補助下手術(video-assisted thoracoscopic surgery: VATS) 22例、開胸手術5例であった。開胸手術のうち術前に大動脈および胸壁浸潤が疑われた2例(症例6, 23)と分葉不全が疑われた1例(症例12)は、術前から開胸手術が予定されていた。VATS予定であったが術中に開胸された症例は2例あり、1例(症例7)は高度の癒着により、1例(症例15)は血管処理が困難であったため開胸手術となった。術式は、単発

癌23症例では、部分切除1例、葉切除20例、葉切除+他葉合併部分切除1例、葉切除+拡大切除1例であった。多発癌の4症例のうち、症例7は葉切除を行い、術後に同一葉内に他病変が診断された症例であった。残りの3症例は、全例で1病変に対して葉切除を行い、他病変に対して2例で部分切除、1例で区域切除を行っていた。

手術時間は1時間13分~7時間39分(平均2時間58分)であった。術中の酸素投与は、2例(症例10, 20)でF_IO₂が1.0で継続され、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)は98~100%であった。他の症例はF_IO₂ 0.24~1.0の範囲で可変的に酸素投与されており、SpO₂は89~100%で推移した。一回換気量の最大値は解析できた22例では4~12 ml/kgであった。

6. 術後経過、術後合併症、術後病期(表3)

術後の気管内挿管の期間は0~3日(平均0.22日)、術後入院期間は6~52日(中央値9日)であった。

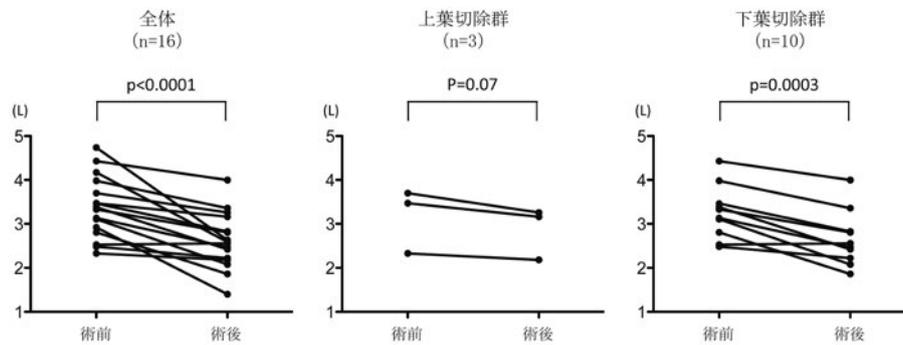


図1 肺活量の術前・術後における変化. 術後肺機能検査を施行していた16例で術前術後の肺活量を比較した. 全体では術前 3.37 ± 0.68 L, 術後 2.61 ± 0.61 L で術後に有意に低下した ($p < 0.0001$). 上葉切除群では術前 3.17 ± 0.60 L, 術後 2.87 ± 0.49 L ($p = 0.07$), 下葉切除群では術前 3.27 ± 0.58 L, 術後 2.66 ± 0.60 L ($p = 0.0003$) で, 下葉切除群で術後に有意に低下した.

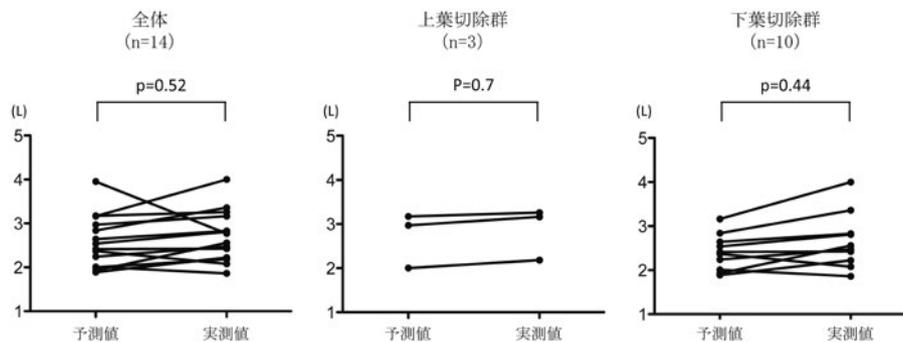


図2 術後肺活量の予測値と実測値の比較. 術後の肺活量の実測値を亜区域支法により算出した予測値と比較した. 全体では予測値 2.58 ± 0.57 L に対して実測値 2.70 ± 0.56 L ($p = 0.52$), 上葉切除群では予測値 2.71 ± 0.51 L, 実測値 2.87 ± 0.49 L ($p = 0.7$), 下葉切除群では予測値 2.40 ± 0.39 L, 実測値 2.66 ± 0.60 L ($p = 0.44$) で, いずれも平均値では実測値が予測値より高かったが有意な増加はなかった.

術後1ヶ月以内の合併症としては, 間質性肺炎の急性増悪が2例に発症し(症例8, 21), 1例は術後の急性増悪が原因で死亡した. 気腫が4例で持続した. 全例でピシバニール® (Picibanil®) による癒着術を行い, 大きな合併症なく術後3~8日目に胸腔ドレーン抜去に至った. また1例(症例24)は術後12日目に術側の気腫を認めたため, ドレーンを再留置しピシバニール® による癒着術を行い, 術後18日目にドレーンを抜去した. 他の1例(症例16)は手術直後に対側気胸を合併したが, 胸腔ドレーナージを行い翌日改善した. 術後1年以内に低酸素血症のために長期間酸素療法の導入が必要となったのは2例(症例12, 24)であった.

術後の病期は, 単発癌の23症例では, IA期10例, IB期5例, IIA期3例, IIB期1例, IIIA期4例であった. 多発癌の4症例では, 2例が2病変ともIA期, 1例がIA期とIIA期, 1例が2病変ともIIIA期であった. 術後の病期は, 術前と同一のものは19病変で, 術前より高い病

期が7例と多かった. 術前より低い病期も4病変あった.

7. 術後呼吸機能検査: 術前との比較(表2, 図1, 2)
27例中16例で術後6~18ヶ月の間に呼吸機能検査を施行しており, 術前術後の呼吸機能の比較を行った. VCの平均値は術前 3.37 ± 0.68 L, 術後 2.61 ± 0.61 L で術後に有意に低下した($p < 0.0001$). %VCは術前 $105.1 \pm 19.4\%$, 術後 $82.8 \pm 18.3\%$ で, 術後に22.3%低下したが正常範囲内には保たれていた. FEV₁は術前 2.37 ± 0.61 L, 術後 2.06 ± 0.49 L で13.1%低下したが十分な量が保たれており, FEV₁/FVCは術前 $69.8 \pm 11.7\%$, 術後 $70.5 \pm 11.0\%$ で, 手術前後で変化がなかった. 16例の内訳は上葉切除3例, 下葉切除10例, 上葉および下葉切除3例であった. VCの変化は, 上葉切除群は術前 3.17 ± 0.60 L, 術後 2.87 ± 0.49 L ($p = 0.07$), 下葉切除群は術前 3.27 ± 0.58 L, 術後 2.66 ± 0.60 L ($p = 0.0003$) で, 下葉切除群で術後に有意に低下した(図1).

16例のうち部分切除を行っていた2例を除外した14

表4 患者背景 (n=27)

年齢	60~83歳 (平均73.52歳)
性別	男性26例, 女性1例
喫煙指数	420~2,400 (平均1,120±481)
肺癌の組織型	腺癌16病変 (51.6%) 扁平上皮癌11病変 (35.5%) 小細胞癌2病変 (6.5%) 腺扁平上皮癌1病変 (3.2%) 紡錘細胞癌1病変 (3.2%)
間質性肺炎の画像パターン	IPFパターン10例 NSIPパターン17例
血清KL-6 (n=14)	178~1,292 U/ml (平均576.3±312)
肺高血圧症 (n=21)	合併あり1例, 合併なし20例
術前呼吸機能検査	%VC 99.2±18.2% FEV ₁ /FVC 71.6±12.6% %DL _{co} 75.0±19.4%
手術方法	開胸5例 VATS22例
手術時間	1時間13分~7時間39分 (平均2時間58分)
術中F _i O ₂	0.24~1.0
術中一回換気量の最大値 (n=22)	4~12 ml/kg
術後気管内挿管の期間	0~3日 (平均0.22日)
術後入院期間	6~52日 (中央値9日)
術後合併症 (1ヶ月以内)	間質性肺炎の急性増悪2例 (1例死亡, 1例生存) 気腫5例 対側気胸1例 心房細動2例 乳糜胸1例
転帰	生存17例 死亡6例 不明4例

IPF : idiopathic pulmonary fibrosis, NSIP : nonspecific interstitial pneumonia, F_iO₂ : fraction of inspiratory oxygen.

例について、亜区域支法¹³⁾により術後の呼吸機能を算出した。術後VCは予測値2.58±0.57 Lに対して実測値2.70±0.56 Lで、有意ではないが実測値は平均値で予測値より上回っていた (p=0.52)。上葉切除群は予測値2.71±0.51 L, 実測値2.87±0.49 L (p=0.7), 下葉切除群は予測値2.40±0.39 L, 実測値2.66±0.60 L (p=0.44) で、両群とも平均値では実測値が予測値より高かったが有意な増加はなかった (図2)。実測値が予測値より低値となったのは上葉およびS6合併切除1例と下葉切除2例であった。術後FEV₁も同様の傾向であった。

8. 予 後

2013年12月時点における転帰は、生存17例, 死亡6例, 不明4例であった。1年生存率は96.2%, 2年生存率は76.5%であった。肺癌の再発は3例で認められ、1例は肺癌再発により死亡した。死亡群6例の死因は、肺癌の再発1例, 間質性肺炎の急性増悪3例, 他の悪性疾患2例であった。

考 察

今回のCPFEに伴う肺癌の外科的治療の研究では、症例は高齢者, 男性, 重喫煙者が多く, 合併していた肺癌は多発癌の割合が14.8%と高かった。組織型は腺癌および扁平上皮癌が多く, 部位は下葉に多く発症していた。患者背景のまとめを表4に示す。

間質性肺炎, 慢性閉塞性肺疾患の両者には肺癌の合併率が各々およそ10~30%, 6~14%と高いことは以前より知られており^{10)14)~16)}, CPFEにおいても肺癌の合併率が42~51%と高率であることが報告されている^{10)17)~19)}。IPFに合併する肺癌の組織型は, 扁平上皮癌が35~66.7%と多いとの報告があり⁵⁾²⁰⁾, これはCPFE合併肺癌においても同様で¹⁰⁾¹⁷⁾¹⁹⁾, CPFE患者が重喫煙者であることが影響していると考えられている¹⁸⁾。本研究では, 組織型は腺癌が51.6%と最も多かったが, 扁平上皮癌も35.5%と多かった。

気腫性病変, 間質性病変に合併する肺癌の発生部位と各病変との関連は一定ではない¹⁹⁾²⁰⁾。本研究における肺

癌の発生部位は、気腫化部位が15病変と最も多かったが正常肺野にも6病変発生しており、喫煙による肺構築の変化と肺癌の発生部位との関連は不明であった。喫煙と関連が深い扁平上皮癌、小細胞癌は、気腫化部位や気腫化と線維化の混在部位に多く発生していたが正常肺野にも発生しており、また腺癌でも気腫化部位での発生が多く、組織型と発生部位との関連も不明であった。

間質性肺病変に合併した肺癌の外科的治療においては、術後の合併症として間質性肺炎の急性増悪の危険性があり、肺癌術後の急性増悪は約20%で発症し、死亡率は高いものでは約80%であったとの報告がある^{21)~23)}。CPFE 合併肺癌においても術後の急性増悪の報告がある²⁾²²⁾²⁴⁾。本研究では、術後の間質性肺炎の急性増悪は27症例中2例で発症した(症例8, 21)(7.4%)。2症例の術前の呼吸機能検査は、症例8でDL_{CO}の低下を認めたがそれ以外は保たれていた。間質性肺炎の画像パターンは、症例8はIPF、症例21はNSIPで、血清マーカーは症例8ではKL-6、SP-Dともに上昇しており、症例21ではKL-6は正常範囲内であった。手術方法および術式は、2症例ともVATS下の肺葉切除術で、手術時間は症例8が1時間36分、症例21が2時間27分と、ともに本研究の平均時間より短く、術中のF_IO₂は症例8が0.59~0.79、症例21が0.47~0.86、一回換気量の最大値は、症例8は不明、症例21は5.6 ml/kgであった。また2症例とも手術当日に抜管できた。症例8は術後の急性増悪後に呼吸不全で死亡し、症例21は術後の急性増悪からは回復したが1年4ヶ月後に再度急性増悪をきたし呼吸不全で死亡した。

急性増悪をきたした2症例は他の症例と比較して臨床像や呼吸機能、手術の経過において明らかな差はなく、間質性病変に関しても1例はIPFパターンで血清マーカーも高値であったが、1例は画像所見が軽度の変化で血清マーカーの上昇もなかった。以上より、術後の急性増悪を臨床所見や術中のデータから予測することは困難であったが、間質性病変が軽度であっても急性増悪をきたす可能性があることには注意が必要である。また死亡した症例8の間質性病変はIPFパターンで血清マーカーも高値であったが、術後の急性増悪での死亡がこの1例のみであったため、間質性病変と死亡との関連については検討困難であった。

今回の急性増悪の発生率はこれまでのIPF 合併肺癌の報告と比較して高くはなかったが、本研究では対象の間質性病変はCT上IPFパターン、NSIPパターンの両者が含まれており、また病理学的検索もなされていない。間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪の検討ではCT所見でIPFパターンが危険因子であるとの報告もあり²⁵⁾、今後は間質性肺炎の画像パターンや病理学的所見も含めて症

例を重ねた検討が必要である。

その他の合併症は気腫を5例(18.5%)に認めた。これはIPF 合併肺癌の手術例の報告より高い確率であったが²⁶⁾、全例ピシバニール[®]による癒着術で改善した。

間質性肺炎や気腫性病変に合併した肺癌の外科的治療においては、術後に肺機能を維持できるかどうかも重要である。本研究ではVCは術後に有意に低下したが、%VCは80%以上に保たれていた。上葉切除群、下葉切除群別にみると下葉切除群でのみ有意に低下したが、下葉切除の方が切除する肺の容積が大きいことが影響している可能性があると考えた。

また術後のVCは上葉切除群、下葉切除群ともに予測値より上回っており、いずれの部位を切除しても残存肺あるいは気腫性変化のある肺が代償的に伸展し、術後肺機能が維持されることが示唆された。実際、術後1年以内に長期間酸素療法を要したのは2例で、肺機能の維持は可能であった。

ただし、本研究では術前のVCやFEV₁が正常に保たれている症例が多く、手術の適応を判断する時点で低肺機能の症例は除外されていることを念頭に置いておかなければならない。CPFEでは肺高血圧症の合併が多いといわれているが³⁾本研究では1例のみであったことから、呼吸機能上は非重症例が多かったと考えられる。また当院では肺癌症例の手術適応や術式については、年齢、全身状態、併存症の有無、呼吸機能などを検討し、適応基準を満たさない症例については運動能力から呼吸器外科医が判断して最終決定するが、CPFEに合併した肺癌では侵襲の低い術式を選択している可能性もある。なお、今回の手術適応の基準は、日本呼吸器外科学会のガイドライン委員会から発行された基準案の基準値に近いものであったが²⁷⁾、%DL_{CO}に関しては基準案より低い症例も含まれていた。

転帰は、3例で肺癌が再発した。そのうち1例は放射線治療、1例は化学療法が施行されたが、1例は高齢のため積極的治療は施行されず肺癌の進行により死亡した。死亡群6例のうち死因が肺癌の再発であったのはこの1例で、手術の成績は良好であると考えられた。1年生存率は96.2%と良好な結果が得られていたが、観察期間が短い長期予後については今後の検討が必要である。

肺疾患に合併した肺癌の治療においては、手術、化学療法、分子標的治療、放射線治療による合併症の観点から適応のある治療までも回避される可能性がある。今回のCPFE 合併肺癌に対する外科的治療についての検討では、術後の間質性肺炎の急性増悪の発生率はこれまでのIPF 合併肺癌の報告と比較して高くはなく、また術後の肺機能の維持も可能であった。よって手術適応があるCPFE 合併肺癌に対しては、手術を検討することが重要

であると考える。

本論文の要旨は、第50回日本呼吸器学会学術講演会(2013年4月、東京)、European Respiratory Society 2013(2013年9月、バルセロナ)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Cottin V, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
- 2) Jankowich MD, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222-31.
- 3) Akagi T, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1209-15.
- 4) Schmidit SL, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38: 176-83.
- 5) 所 弥生, 他. 呼吸機能からみた気腫合併肺線維症. *日胸臨* 2012; 71: 1211-8.
- 6) Mejia M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
- 7) 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. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引 (改訂第2版). 2011; 25-7.
- 8) 小橋哲夫, 他. 気腫合併肺線維症 (CPFE) の今日的意義. *日胸臨* 2012; 71: 1176-87.
- 9) 棟方 充, 他. 厚労省研究班「診断基準」の歴史にみる気腫合併肺線維症. *日胸臨* 2012; 71: 1188-94.
- 10) Kitaguchi Y, et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010; 15: 265-71.
- 11) Kishaba T, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open* 2012; 2: 1-6.
- 12) Ryerson, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234-40.
- 13) 金田正徳, 他. 肺癌における手術による肺機能損失の術前予測についての検討. *日胸疾患会誌* 1984; 22: 468-73.
- 14) 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. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引 (改訂第2版). 2011; 43-4.
- 15) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断のためのガイドライン第4版. 2013; 24-5.
- 16) Chatila WM, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549-55.
- 17) 小谷敬太, 他. 肺気腫と特発性肺線維症の併存症例における胸部CT像の評価. *断層映像研究会誌* 2004; 31: 25-9.
- 18) 山崎 進, 他. 気腫化を伴う間質性肺炎. *呼吸* 2010; 29: 485-9.
- 19) 伊藤貴文, 他. 気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴. *日呼吸会誌* 2012; 3: 182-9.
- 20) Park J, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1216-9.
- 21) Sugiura H, et al. Acute exacerbation of usual interstitial pneumonia after resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 937-43.
- 22) 坂東政司, 他. IPF 合併肺癌の術前リスク評価および術後合併症の予防対策. *日胸臨* 2011; 70: 784-95.
- 23) 宮本 篤, 他. 手術例の全国アンケート調査. *日胸臨* 2011; 70: 796-803.
- 24) 関根康雄, 他. 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. *肺癌* 2013; 53: 7-11.
- 25) Sato T, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc* 2014; 147: 1604-11.
- 26) Kawasaki H, et al. Postoperative morbidity, mortality and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* 2002; 81: 33-7.
- 27) Sawabata N, et al. Risk assessment of lung resection for lung cancer according to pulmonary function: republication of systematic review and proposals by guideline committee of the Japanese Association for Chest Surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 14-21.

Abstract**Possible indication for surgical resection of lung cancer associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)**

Yuko Mizokami^a, Aiko Masunaga^a, Keisuke Kojima^a, Hiroshi Takahashi^a, Sho Saeki^a, Hidenori Ichiyasu^a, Kentaro Yoshimoto^b, Takeshi Mori^b, Makoto Suzuki^b and Hirotsugu Kohrogi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^bDepartment of Thoracic Surgery, Kumamoto University Hospital

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) complicates lung cancer at high incidence. However, its indication for surgical resection of lung cancer and the prognosis after surgery have not been assessed. The aim of this study was to clarify the clinical course and prognosis after the surgical resection of lung cancer complicated with CPFE. We conducted a retrospective study of 27 patients who underwent surgical resection of lung cancer complicated by CPFE in our hospital; 5 cases underwent thoracotomy, and 22 underwent video-assisted thoracic surgery. Partial resection was performed in 1 case, and a lobectomy was done in 26 cases. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia occurred following lung surgery. Many cases maintained their lung functions after surgery. We therefore recommend surgical resection of lung cancer complicated by CPFE in cases of pulmonary function reserved.