

## 【29】

氏 名	くわ た とし ゆき 栗 田 俊 之
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第791号
学位授与の日付	令和1年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Lung-diffusing capacity for carbon monoxide predicts early complications after cardiac surgery (開心術後の早期合併症の予測因子としての肺拡散能)
論文審査委員	(主査) 教授 千 田 雅 之 (副査) 教授 原 澤 寛 教授 山 口 重 樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）における術前肺機能障害は開心術後の手術死亡率や罹患率の増加と関係していると考えられている。術前に高リスクの患者を見極めることは術後の合併症を避けることや良好な術後経過をたどるためには重要である。一酸化炭素（CO）に対する肺拡散能（DLco）の分析は臨床的に有用な肺機能のテストであり、他のスパイロメトリックな計測と違い、患者の努力に影響されることは少ない。肺拡散能は酸素（O<sub>2</sub>）が肺胞膜を通過し、拡散し、肺胞から赤血球に移動する能力を示しており、肺の拡散能はCOの輸送テストによって特徴づけられる。DLcoの低下は肺胞毛細血管膜の障害、ガス交換面積の減少、肺毛細血管床・血流量の減少およびヘモグロビン（Hb）の異常等を反映しているとされている。

#### 【目 的】

DLcoの測定は、COPDの早期診断、進行度や予後の解析に不可欠な検査とされている。現在、開心術術前の呼吸機能評価として%VC及びFEV<sub>10</sub>%が使用されているが、術前のDLcoが周術期合併症に影響を及ぼす予測因子となるか検討した。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学、臨床研究審査委員会の承認を得て行った。2008年6月から2015年12月までに施行した開心術手術症例を対象とし、DLcoを測定しえた408例（男性293例、女性115例、平均年齢66.0 ± 10.0歳）について検討した。DLcoは一回呼吸法による測定を行い、予測DLcoから求めた%

DLcoを指標とした。%DLcoが70%以上及び70%未満の2群において比較検討した。

2群間の比較において連続変数はStudent's t testおよびMann-Whitney testを用い、名目変数は $\chi^2$  testおよびFisher's exact probability testを用いた。多変量解析にはmultivariate logistic regression modelを用いた。すべてにおいて両側検定を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

## 【結 果】

平均年齢は $66 \pm 10$ 歳であり、男性が295人で72.3%であった。単独冠状動脈バイパス術は224例で54.9%であり、弁手術は複合手術も含め184例、45.9%であった。6例(1.47%)は病院死亡であり、多臓器不全症1例、突然死1例および敗血症4例であった。手術合併症は91例(22.3%)であり、消化器合併症3例、脳梗塞4例、腎機能障害5例、心機能障害7例、創部感染19例また、呼吸器合併症71例あった。2群間において合併症は有意に%DLco < 70%群に高かった ( $P < 0.001$ )。また、propensity scoreを用いた多変量解析において、全合併症(OR, 3.270; 95%CI, 1.356 - 7.882;  $P = 0.008$ ) および呼吸器合併症(OR, 3.447; 95%CI, 1.343 - 8.846;  $P = 0.010$ ) とともに、%DLco < 70%が独立した合併症の予測因子であった。

## 【考 察】

開心術後の呼吸機能は有意に低下し、改善に長期間を要し、低心拍症候群および慢性心不全による換気の低下、肺疾患及び肺泡灌流の低下はDLcoにも影響がある可能性がある。開心術後は拡散膜の異常により術後毛細血管透過性の低下、肺泡クリアランスの増加およびリンパドレナージの増加が拘束性肺障害およびガス交換の不適合をもたらす。そのため、術後DLcoは術前よりも低下し、開心術後の早期合併症の予測をつかさどることが出来るのではないかと仮定した。この研究では%DLcoが70%未満の群が70%以上の群よりも多くの合併症が起こっていると示した。また、%DLcoが低値の群においては%VCの低下および脳性ナトリウム利尿ペプチドの上昇が認められ、術前に慢性心不全を呈している傾向にあると思われ、心不全のマーカーにもなる可能性も考えられた。

開心術はDLcoを低下させる可能性があるという報告されているが、その機序ははっきりしていない。人工心肺による補体カスケードを活性化、肺微小循環床における好中球の活性化、フリーラジカルまた、肺サーファクタントの構成の変化による肺泡膜安定性の変化による、膜拡散因子の異常、換気血流不均衡、また、Hb濃度変化によってDLco低下が認められると考えられた。DLcoと開心術後の結果との関連性を示している文献は少なく、%DLco < 70%群においては、術後合併症は3.3倍、呼吸器合併症は3.4倍になると我々の研究において明らかにした。

周術期加療の進歩によっても、術後呼吸器合併症は患者の罹患率や死亡率、在院日数に影響を及ぼす。術後呼吸筋の機能不全は肺活量、一回換気量および全肺気量の低下を引き起こし、肺底部の無気肺を引き起こす。機能的な残存の肺活量を減少させ、換気血流不均衡が増加することにより胞ガス交換能に影響を認め、DLcoの低下に至る。周術期の肺理学療法は無気肺を減少させるのに有用であり、肺理学療法による術前の呼吸状態の改善は重要である。短期間の術前肺理学療法は肺機能を改善させることが出来、無気肺等を予防し、術前2週間の肺理学療法は術後肺合併症を50%減少できるとの報告もある。この研究では術前の短期間の肺理学療法が手術の結果を改善させることが出来るかどうか

を立証しなかったが、呼吸の代償不全を避けるためには手術の適切な施行時期を考えることが重要である。

#### 【結 論】

本研究は、術前%DLcoは術後早期の合併症の強い予測因子となることを明らかにした。このことは、開心術後のリスク回避の指標となる可能性があり、%DLcoを日常的な肺機能検査の術前評価の1つとして組み込むべきである。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の術前肺機能障害は開心術後の手術死亡率や罹患率の増加と関係していると考えられている。術前に高リスクの患者を見極めることは術後の合併症を避けることや良好な術後経過をたどるためには重要である。一酸化炭素（CO）に対する肺拡散能（DLco）の分析は臨床的に有用な呼吸機能検査であり、DLcoの測定は、COPDの早期診断、進行度や予後の解析に不可欠な検査とされている。申請論文では、現在、開心術術前の呼吸機能評価として%VC及びFEV<sub>1.0</sub>%が使用されているが、術前DLcoによる呼吸機能評価が周術期合併症に影響を及ぼす予測因子となるかを明らかにすることを目的として、開心術手術の術前精査としてDLcoを測定しえた408例について検討している。結果、%DLco < 70 %の群においては%VCの低下および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の上昇が認められ、術前に慢性心不全を呈している傾向にあることおよびpropensity scoreを用いた多変量解析において、全合併症（OR, 3.270 ; 95 % CI, 1.356 – 7.882 ; P = 0.008）および呼吸器合併症（OR, 3.447 ; 95 % CI, 1.343 – 8.846 ; P = 0.010）ともに、%DLco < 70 %が独立した合併症の予測因子であることを明らかにしている。これらの結果から、開心術後は拡散膜の異常により術後毛細血管透過性の低下、肺泡クリアランスの増加およびリンパドレナージの増加が拘束性肺障害およびガス交換の不適合をもたらし、術後%DLcoは術前よりも低下することにより、開心術後の早期合併症に影響がある可能性を示し、術前%DLcoの評価により、開心術後のリスク回避の指標となる可能性があり、%DLcoを日常的な呼吸機能検査の術前評価の1つとして組み込むべきであると結論づけている。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、単一施設の研究ではあるが、多数の症例を用いて、後ろ向きの観察研究という方法で周術期合併症に影響を与える因子としての術前DLcoについて解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

一酸化炭素（CO）に対する肺拡散能（DLco）の分析は臨床的に有用な呼吸機能検査であるが、開心術前の呼吸機能検査として、ルーチンに施行されている検査でない。申請論文では、豊富な症例を用いて、周術期合併症に影響を与える因子としての術前DLcoについて解析し、%DLco < 70 %が独立した合併症の予測因子であることを明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に

優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、後ろ向きの観察研究として統計解析を用いて、%DLco < 70 %が独立した合併症の予測因子になりえるかどうかを検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、心臓血管外科学、呼吸器学、麻酔科学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、周術期合併症に影響与える因子としての術前DLcoについて解析を試み、その結果、%DLco < 70%が独立した合併症の予測因子であることを明らかにしている。これは、開心術後のリスク回避の指標となる可能性があり、臨床の場でも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、呼吸器および循環生理学や病態生理学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

Surgery Today

(49 : 571-579, 2019)