

学位論文審査結果の要旨

氏名	加藤 高英
審査委員	主査 城戸 輝仁 副査 薬師神 芳洋 副査 高崎 康史 副査 北澤 理子 副査 三宅 映己

論文名 間質性肺疾患合併肺癌の術後急性増悪と併存症の関連

審査結果の要旨

【背景と目的】

間質性肺疾患（ILD）の経過中に原発性肺癌（LC）を合併することはしばしばあり、術後のILD急性増悪（AE）は、重篤な合併症の一つである。LC-ILDの術後AEに関して、これまでに様々な危険因子が明らかにされているが、ILD以外の併存症や全身の一般状態との関連については、まだ十分に検討されていない。本研究の目的は、LC-ILDにおける併存症と術後AEの関連につき評価することである。

【方法】

2010年7月から2017年3月までに愛媛大学医学部附属病院で原発性肺癌に対する手術を受けた534例を対象とした後方視的観察研究である。534例のうち、ILDの合併がない症例や、肺切除術を施行されなかった症例は除外とした。術後30日以内にAEを発症した症例をA群、発症しなかった症例をN群に分類し、患者背景や併存症、Performance status（PS）、Charlson Comorbidity Index（CCI）、ILDのCT画像パターン、血液検査、肺機能検査、手術手技及び術中管理と関連した因子につき、2群間での比較検討を行った。CT画像パターンは2名の独立した呼吸器専門医により評価を行い、蜂巣肺の有無などを検討した。急性増悪の定義は、(1)術後30日以内に出現または悪化した呼吸困難、(2)胸部CTでの新たな両側すりガラス状陰影の出現、(3)感染症や心不全など他の要因で説明不能な悪化、の全てを満たすものとした。本研究は、愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会の承

認を得て実施された。

【結果】

534 例のうち、ILD の合併がない 462 例及び肺切除を施行されなかった 4 例を除外した 68 例を最終的な解析対象とした。68 例の内訳は A 群 8 例、N 群 60 例であった。年齢中央値は 76 歳で、ほとんどが男性であった。多くの患者は PS<1 であり、血液検査および肺機能検査はおおよそ基準範囲内であった。ILD の CT 画像パターン及び蜂巢肺の有無については 2 名の呼吸器専門医により評価され、両者の一致は良好であった (CT 画像パターン: $\kappa=0.63$ 、蜂巢肺の有無: $\kappa=0.76$)。N 群と比較して、A 群では蜂巢肺の割合、HbA1c 値が有意に高く、肺活量 (VC)、努力性肺活量 (FVC)、%FVC は有意に低かった。併存症に関しては、CCI スコア及び個々の併存症毎の比較において、両群間に有意差はみられなかった。単変量ロジスティック回帰分析においても、HbA1c 高値 ($p=0.023$)、蜂巢肺 ($p=0.029$)、FVC 低値 ($p=0.036$)、PS 不良 ($p=0.015$) の 4 因子が術後 AE と有意に関連していることが示された。さらに ROC 曲線で求めたカットオフ値で 2 群に分けて検証したところ、4 因子すべてで術後 30 日以内の AE 発症について有意差がみられ、予測因子になりうることを示された。

【考察】

本研究では、HbA1c 高値、蜂巢肺、FVC 低値、PS 不良の 4 因子がそれぞれ LC-ILD 術後 AE 発症と関連していることが示された。HbA1c は、過去 1~2 ヶ月の平均血糖値を評価する一般的な臨床検査で、慢性高血糖の指標である。過去に様々な疾患や術式において、術前 HbA1c 高値と術後合併症増加の関連性につき報告されてきたが、術後 AE との関連性について評価した報告はなかった。本研究では、A 群で HbA1c 値が有意に高く、単変量ロジスティック解析でも AE 発症と有意に関連した。一方、術前の糖尿病歴は術後 AE と有意な関連はなかった。この結果から、糖尿病歴によらず、術前の厳格な血糖管理が術後 AE のリスクを低下させることを示唆された。また、蜂巢肺および FVC 低値に関しては、過去に術後 AE の予測因子として報告されており、先行研究を支持する結果であった。PS に関しては、ILD 及び LC 患者の予後予測因子として知られているが、術後 AE の関連性を評価した先行研究は乏しく、今後さらなる症例蓄積、検討が必要と思われた。

【結論】

LC-ILD 症例において、HbA1c 高値、蜂巢肺、FVC 低値、PS 不良は術後 AE と関連すると考えられた。

本論文の公開審査会は、令和 5 年 8 月 23 日に開催され、申請者は、研究の意義と内容について英語で明確に発表した。各審査委員からは、本研究に関して、以下の質問がなされた。①統計手法、②読影評価法、③病理による分類、④UIP の分布と LC の局在による違い、⑤周術期データによる評価の可能性、⑥糖尿病との関連、⑦肺炎合併頻度との関連、⑧交絡因子、⑨PET 検査による評価の可能性など。

申請者はこれらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。