

氏 名 岡本 圭伍

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士第 919 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 4 年 3 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Impact of fractional exhaled nitric oxide on the  
outcomes of lung resection surgery: a prospective study  
(肺切除患者の術後転帰予測における呼気中一酸化窒素測定  
の有用性に関する前向き研究)

審 査 委 員 主査 教授 伊藤 靖

副査 教授 中川 義久

副査 教授 依馬 正次

## 論文内容要旨

※整理番号	917	氏名	岡本 圭伍
学位論文題目	Impact of fractional exhaled nitric oxide on the outcomes of lung resection surgery: a prospective study (肺切除患者の術後転帰予測における呼気中一酸化窒素測定の有用性に関する前向き研究)		
<p><b>【目的】</b> 肺がんをはじめとする外科治療は年々低侵襲化が進み、本邦の手術成績も良好に推移している。一方、高齢化や疾患が複雑化する現代において、患者リスク因子は増加傾向にあり、さらなる術後 QOL の向上のためには、症例に応じた周術期管理を構築していく必要がある。とりわけ、肺切除による機能喪失の影響が大きい呼吸器外科領域では、呼吸機能は重要な因子であり、間質性肺炎など一部の疾患に限定されない、普遍的指標に基づく術後合併症予測が期待される。肺気腫や喘息は肺がん患者において頻度の高い併存症であり、近年、それらの病勢と気道炎症との関連性が提唱されているが、肺切除での研究報告はない。今回、気道炎症の指標である呼気中一酸化窒素濃度を周術期に測定し、術後転帰を予測する新たな因子になり得るか検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 研究の実行に際して患者自身から文書同意を得た。2017年11月から2019年3月までに当科で肺腫瘍に対して待機的肺切除術を施行した成人患者を対象とした。除外基準は、自己免疫性疾患による免疫不全状態、深呼吸維持が困難、1か月以内の感染症治療歴、活動性気道感染を疑う患者とした。術前、術後1、3、5-7日目の時期に各1回ずつの計4回、NIOX VERO®を用いて呼気中一酸化窒素濃度(fractional exhaled nitric oxide; FeNO)の測定と呼吸器症状を評価した。症状については質問紙法を用い、COPD assessment test; CAT の上位3項目(咳、痰、呼吸苦)を抽出し、修正CATとしてスコア化した。患者背景、生理・生化学検査所見、画像所見、手術所見、臨床病理学的所見および術後転帰と共に検討した。主要評価項目は Clavien-Dindo および術後肺合併症(postoperative pulmonary complications; PPCs)で定義した術後合併症とし、副次評価項目は周術期 FeNO 値の動態解析および、術後測定値と手術後遠隔期を含めた呼吸器関連イベントの発生について分析した。</p> <p>統計処理として、連続変数は平均値±標準偏差で表し、群間比較は Student の <i>t</i> 検定または Mann-Whitney の U 検定を、カテゴリ変数には <math>\chi^2</math> 検定をそれぞれ用いた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

差の検定にはロジスティック回帰分析を行い  $p < 0.05$  を有意とした。術後 FeNO 値と修正 CAT スコアの分析には Pearson の相関係数を用い計算した。

#### 【結果】

解析対象は 105 例、術前 FeNO 値は  $26.7 \pm 17.5$ ppb、鏡視下手術は 91(87%)で施行された。Clavien-Dindo Grade 3 以上の主要合併症が 8 例、PPCs が 16 例に発現したが、全例で軽快退院し致命的合併症はなかった。多変量解析において、手術時間が主要合併症の有意因子であり [ $p=0.004$ , odds ratio (OR): 1.012, 95% confidence interval (CI): 1.004–1.021]、PPCs については術前 FeNO 値が有意なリスク因子であった( $p=0.002$ , OR 1.004, 95%CI 1.016-1.074)。術後測定回数が不足した 6 例を除いた 99 例で FeNO 動態と、術後中・長期イベントの解析を行った。症例全体では、術後 FeNO 値は術前に比べ有意な上昇が見られたが( $p=0.011$ )、術式別では差がなく、症状スコアとの間にも有意な相関関係はみられなかった(葉・区域・楔状切除で  $r=0.250/p=0.250$ 、 $r=-0.556/p=0.625$ 、 $r=0.280/p=0.819$ )。一方で、手術後 30 日以内の追加投薬を要した呼吸器イベントの発生に対して、術後 FeNO 値は有意なリスク因子であった ( $p=0.001$ , OR 1.068, 95%CI 1.028-1.110)。

#### 【考察】

肺切除後は術後疼痛や強制換気の制限のため、呼吸生理検査は敬遠されてきたが、本研究の気道炎症測定は術直後から可能であり、急性期の患者状態をリアルタイムに評価するうえで有用であった。術前から FeNO 値が高い患者では、無症状であっても恒常的に一酸化窒素合成酵素を介した過剰な気道炎症を有し、肺切除の手術侵襲が加わることで、より一層の局所炎症が惹起され、術後肺合併症の発現に繋がったと考えられた。肺葉切除などの解剖学的肺切除は一般的に侵襲が高く、術後 FeNO 値も大きく上昇すると予想されたが、実際には非解剖学的切除でその傾向が強くみられた。この要因として、気管支を切離することで好中球性炎症が術後早期に主体となり、相対的に好酸球性炎症が抑制されることが考えられた。

本研究は単施設報告であり、選択および測定バイアスの影響が limitation として挙げられる。また、気管支形成などの拡大手術は含まれていないため、手術侵襲が大きい症例では他の臨床因子も十分に考慮する必要があると考えられる。

#### 【結論】

肺切除患者における術前 FeNO 値は、術後肺合併症の有意な予測因子であり、気道炎症を評価し、術後早期に介入することで、呼吸状態の悪化を防ぐことが期待できる。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	917	氏 名	岡本 圭伍
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと</p> <p>本論文では肺切除の合併症の予測因子として、呼気中一酸化窒素濃度 FeNO を測定した。肺腫瘍に対して、待機的肺切除術を施行した成人患者を対象に、術前、術後 1, 3, 5-7 日目に NIOX VERO を用い呼気中一酸化窒素濃度を測定し、呼吸器症状、呼吸器関連イベントとの関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 解析対象 105 例において、術後 Clavien-Dindo classification Grade 3 以上の合併症が 8 例、術後肺合併症 PPCs が 16 例に発現し、致死合併症はなかった。</li> <li>2) 多変量解析において、手術時間が主要合併症の有意因子、術前 FeNO 値 (26.7±17.5 ppb) が PPCs の有意なリスク因子であった。</li> <li>3) 術後 FeNO 値は術前に比べ有意な上昇が見られたが、術式、症状スコアとの間に相関は見られなかった。</li> <li>4) 手術後 30 日以内に投薬を要した呼吸器イベントの発生に関して、術後 FeNO は有意なリスク因子であった。</li> </ol> <p>本論文は、肺手術後合併症の予測因子として FeNO 値との相関を明らかにした研究であり、気道炎症を評価し、術後早期に介入することで、合併症を予防する可能性について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p>(総字数 498 字)</p> <p>(令和 3 年 8 月 25 日)</p> </div>			