

肺癌手術症例に対する術前呼吸機能評価のガイドライン

序言

日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会 委員長 土田正則先生に依頼予定

はじめに

前回の『肺癌手術の呼吸機能からのリスク評価の指針』は 2011 年 4 月 5 日に作成された。現在、既に 10 年の月日が経過しており、現在の実臨床と合わない点もあり、新たなエビデンスの刷新と共に今回、改訂を行った。

今回の改訂にあたり、“指針”から“ガイドライン”へと形式を変更した。本ガイドラインは、国際的に普及している GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）システム[1]を参考に作成した。エビデンスの抽出とシステマティックレビュー、質の評価は各ガイドライン検討委員会・呼吸機能評価ワーキンググループ委員に委ねている。エビデンスの抽出期間や選択等も同委員に委ねられ、特に重要と判断されるものを採用している。合意率は同ワーキンググループによるガイドライン検討会議での投票から算出した。

引用文献：

1. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第 3 版. 相原守夫著. 中外医学社. 2018 年 東京

2021 年 1 月

日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会

目次

I 総論

- CQ1. 高齢者肺癌患者の手術適応は、年齢だけではなく、心肺機能を含めた耐術能評価を十分行ったうえで評価・検討すべきか？
- CQ2. 肺癌患者の手術適応を含めた治療方針は、呼吸器外科医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医、呼吸器内科医を含む集学的チーム(multidisciplinary team)によって検討することが必要か？
- CQ3. 肺癌手術症例に対しては、周術期心血管合併症のリスク評価も行う必要があるか？

II 呼吸機能評価

- CQ4. 肺癌手術のリスク評価のために、一般の呼吸機能検査 (Spirometry) に加えて肺拡散能 (D_{LCO}) 検査を行う必要があるか？
- CQ5. 手術適応の決定および手術術式の決定のために、呼吸機能検査 (Spirometry) および肺拡散能検査 (D_{LCO}) から術後予測呼吸機能 (PPO: Predicted postoperative) を算出する必要があるか？
- CQ6. 術後予測呼吸機能において PPO $FEV_1 > 60\%$ かつ PPO $D_{LCO} > 60\%$ の場合、周術期リスクを平均的なリスクと判断することが可能か？
- CQ7. 術後予測呼吸機能において PPO $FEV_1 < 60\%$ もしくは PPO $D_{LCO} < 60\%$ の場合、周術期リスクとして高いリスクを有する可能性があるか？
- CQ8. 術後予測呼吸機能において PPO $FEV_1 < 30\%$ もしくは PPO $D_{LCO} < 30\%$ の場合、周術期リスクとして非常に高いリスクを有する可能性があるか？

III 運動負荷試験

- CQ9. 手術対象となる肺癌患者において、通常の呼吸機能評価のみで平均的なリスクと判断されなかった場合、心肺運動負荷試験 (Cardiopulmonary exercise test: CPET) やシャトル歩行試験 (SWT)、階段昇降試験 (SCT)、6分間歩行 (6MWT) などの簡易型運動負荷試験での更なる評価は有用か？
- CQ10. 手術対象患者において、シャトル歩行試験で 25 シャトル未満、もしくは 400m 未満、あるいは階段昇降試験において 22m 未満の場合は、心肺運動負荷試験 (CPET) にて、最大酸素摂取量 (VO_{2max}) の測定を行うべきか？
- CQ11. 手術対象患者において、 $VO_{2max} < 10\text{mL/kg/min}$ 、もしくは術後予測値 $< 35\%$ の場合は、低侵襲手術や縮小切除、あるいは非外科的治療を考慮すべきか？

IV 間質性肺炎合併肺癌に対する呼吸機能評価

- CQ12. 手術治療を予定する間質性肺炎合併肺癌患者に対して、術前呼吸機能検査によって、術後急性増悪を含む肺合併症は予測しうるのか？
- CQ13. 間質性肺炎合併肺癌患者に対して、行うべき肺生理機能評価項目は？

V 術前禁煙と呼吸リハビリテーション

CQ14. 非小細胞肺癌術前・術後の患者は、禁煙を行うべきか？

CQ15. 非小細胞肺癌術前・術後の患者は、呼吸リハビリテーションを行うべきか？

I 総論

CQ1. 高齢者肺癌患者の手術適応は、年齢だけではなく、心肺機能を含めた耐術能評価を十分行ったうえで評価・検討すべきか？

推奨: 年齢単独では肺癌根治術を断念する要因にはならないことから、耐術能評価を十分行ったうえで総合的に評価・検討することを推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

CQ2. 肺癌患者の手術適応を含めた治療方針は、呼吸器外科医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医、呼吸器内科医を含む集学的チーム(multidisciplinary team)によって検討することが必要か？

推奨: 肺癌の治療を集学的チーム(multidisciplinary team)で行うことは、診断や治療方針決定までの時間を短縮し、適切な治療方針の決定に貢献することから推奨される。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:71%】

解説:

肺癌に対する肺切除術の果たす役割は大きく、その術前リスク評価は重要である。ただし、肺癌手術のリスク評価は複雑で、肺切除術の周術期合併症や術死、遠隔期の機能を念頭に置く必要がある。手術予定患者の身体的背景は手術リスクに影響を与え、特に心肺機能は重要である[1]。なぜなら、肺癌は喫煙による肺機能異常を有する患者に発生することが多く、これら患者では術後早期合併症に加え、長期的な機能低下のリスクも増加する[2,3]。また、喫煙は動脈硬化性の心血管合併症の原因ともなり、これらの疾患はさらなる手術リスクの上昇を招く[3]。従って、肺拡散能を含めた呼吸機能評価だけではなく、心血管系のリスク評価も後述する基準に則って積極的に行うべきである[3,4]。

年齢はそれ単独で肺癌根治術を断念する要因にはならないとされている[3,6]。しかし、加齢に伴い増加する術前併存疾患は、手術死亡や重篤な術後合併症のリスク因子となるだけでは無く[5,7,8]、非癌死亡の増加から肺癌術後の長期生存率を低下させる要因になる[7,9,10]。従って、高齢者肺癌の手術適応は心肺機能を含め、十分な術前評価を行った上で総合的に評価し検討すべきである[3]。

肺癌手術症例の術死のリスクは、米国においては 2001 年の時点では、全体で 5.2%、術式別では肺葉切除で 4.5%、肺全摘で 8.5%であったのが[11]、2012 年には各々 1.4%、1.3%、4.9%であったと報告されている[8]。一方、日本でも 1996 年の胸部外科学会の集計では、全体で 1.1%、術式別では肺葉切除で 0.9%、肺全摘で 2.6%であったのが[12]、2016 年の

The National Clinical Database の集計では各々0.4%、0.4%、2.3%であったと報告されている[13]。このように肺癌の手術リスクは、麻酔を含めた周術期管理方法の進歩や低侵襲手術の普及もあって低下してきている[3]。しかし、肺葉切除や肺全摘後には術前に有する心肺合併症に起因する死亡や合併症が依然一定頻度で起こり得ることから、そのリスクを予測するためにも術前生理学的検査は重要である[3]。

肺癌の治療を、経験を積んだ呼吸器外科医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医、呼吸器内科医を含む集学的チーム(multidisciplinary team)で行うことは診断や治療方針決定までの時間を短縮し、適切な治療方針の決定に貢献することから推奨されている[3]。また、肺癌手術は専門施設において、専門医が行う方が術後死亡率は低くなると報告されている[14-17]。従って、American College of Chest Physicians (ACCP) [3]および European Respiratory Society (ERS) and European Society of Thoracic Surgery (ESTS)ガイドライン[18]同様に、本ガイドラインにおいても可能な限り、このような環境下で肺癌手術を行うことを推奨する。

局所進行肺癌に対し、

切除率と生存率の向上を目的として行われる術前補助化学放射線療法は肺拡散能の低下を招き[19-21]、ひいては術後合併症を増加させる要因になり得る[20,22]。従って、補助化学放射線療法施行後には改めて術前に肺拡散能を含めた肺機能試験を行うべきである[3]。

心血管評価

CQ3. 肺癌手術症例に対しては、周術期心血管合併症のリスク評価も行う必要があるか？

推奨:肺癌患者は喫煙に伴う動脈硬化性の心血管合併症を併発するリスクが高いことから、術前に心血管のリスク評価を積極的に行うことを推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

解説：

肺癌患者は喫煙に伴う動脈硬化性の心血管合併症を併発するリスクが高いことから、肺癌の手術を行う場合、たとえ縮小手術であっても術前に心血管のリスク評価を行うべきである[3]。そして、非心臓手術症例に対する周術期心血管リスク評価と管理のガイドラインが American Heart Association (AHA) [4,23]から提唱されており、これをもとに肺癌手術症例に対しても周術期心血管合併症(心筋梗塞、肺水腫、心室細動、完全房室ブロック、心臓死)のリスク評価を行うべきである。このAHAのガイドラインでは、心評価を多段階的に行っている。以下にその概略を述べる。

Step 1 : 非心臓手術(肺癌の手術)が緊急手術か否かで選別し、緊急を要する場合は有する心血管合併症に応じた適切な監視および管理・治療下に手術を行う。

Step 2 : 緊急を要する手術でない場合は、活動性の心障害があるか否かで選別する。活動性の心障害があれば心臓の治療を先行させる。活動性の心障害とは 1)急性冠動脈症候群、2)非代償性心不全、3)重篤な不整脈、4)重症弁膜症、であるがその詳細は AHA のガイドラインを参考にして頂きたい [4,23]。

Step 3 : 心臓の状態が安定している場合は、臨床背景と手術内容から重篤な心血管合併症の発症リスクを評価する。そして、その評価には American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) risk calculator (<http://www.riskcalculator.facs.org>) ないし非心臓手術時の心血管疾患発症リスクを予測するのに提唱されている Revised Cardiac Risk Index (RCRI) [24]を用いる。ただし、肺癌症例では肺切除術症例用に修正された Thoracic RCRI (ThRCRI) [25]の方が心血管疾患合併症の発症予測に適しているとされ、ACCP のガイドラインではこちらを用いることを推奨している[3]。その上で、心血管合併症の発症リスクが低ければ(1%未満)そのまま手術を行うかが (**Step 4**)、それ以上のリスクを有する場合は次の Step 5 に進む。ACS NSQIP risk calculator は、簡便でかつ胸腔鏡と開胸のアプローチ別に、それも幾つかの術式に分けて肺癌手術のリスク評価が出来る点で優れている。しかし、重要な術後合併症予測因子である虚血性心疾患および脳血管疾患の既往歴が入力項目に含まれておらず、肺癌手術症例では術後心血管合併症も含めた合併症発生率を過小評価する恐れがある[26]。従って、虚血性心疾患や脳血管疾患の既往がある症例のリスク評価には RCRI ないし ThRCRI がより適している。

その場合、両 Index 上の心血管合併症発症リスクは共に 1%を超えることになる[24,25]。また、ThRCRI ではこれら合併症が無くても肺葉切除術後の心血管合併症発症リスクを 1.5%と見積もっている[25]。つまり、肺癌症例において虚血性心疾患ないし脳血管疾患の既往を持つ場合、あるいは肺葉切除術以上の手術を予定している場合には、Step 2 から Step 5 に進む必要がある。

Step 5 : この Step では患者の運動容量を評価し、運動容量が 4 metabolic equivalent (MET) あれば手術を行う。その目安として、階段を 1 階以上登れるか、平地を毎時 5.6km 以上の早さで歩行できるか(6 分間歩行距離 $\geq$ 660m)、家事全般あるいは庭仕事全般的作業が出来るか、卓球やカートを使わずにゴルフが出来るか等が挙げられる[27]。

Step 6 : 4MET 相当の運動が出来ない場合、薬剤負荷試験を含め更なる検査を行った上で肺癌および心疾患の治療方針を決める(Step 7)。

以上、心血管評価の概要を AHA からのガイドラインに沿って述べたが、詳細は元論文[4,23]を参考にして頂きたい。

引用文献：

1. 三好新一郎. 肺癌手術における心肺機能評価. 肺癌. 2003;43(6):675-85.
2. Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, Oh S, Takamochi K. Importance of smoking cessation on surgical outcome in primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):1005-9.
3. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
4. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137.
5. Dominguez-Ventura A, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Pairolero PC. Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1175-9.
6. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1270-83.
7. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol*. 2009;4(10):1247-53.
8. Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):370-7.
9. Eguchi T, Bains S, Lee MC, et al. Impact of increasing age on cause-specific mortality and morbidity in patients with stage I non-small-cell lung cancer: a competing risks analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):281-90.
10. Onaitis MW, Furnary AP, Kosinski AS, et al. Prediction of long-term survival after lung cancer surgery for elderly patients in The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(1):309-16.

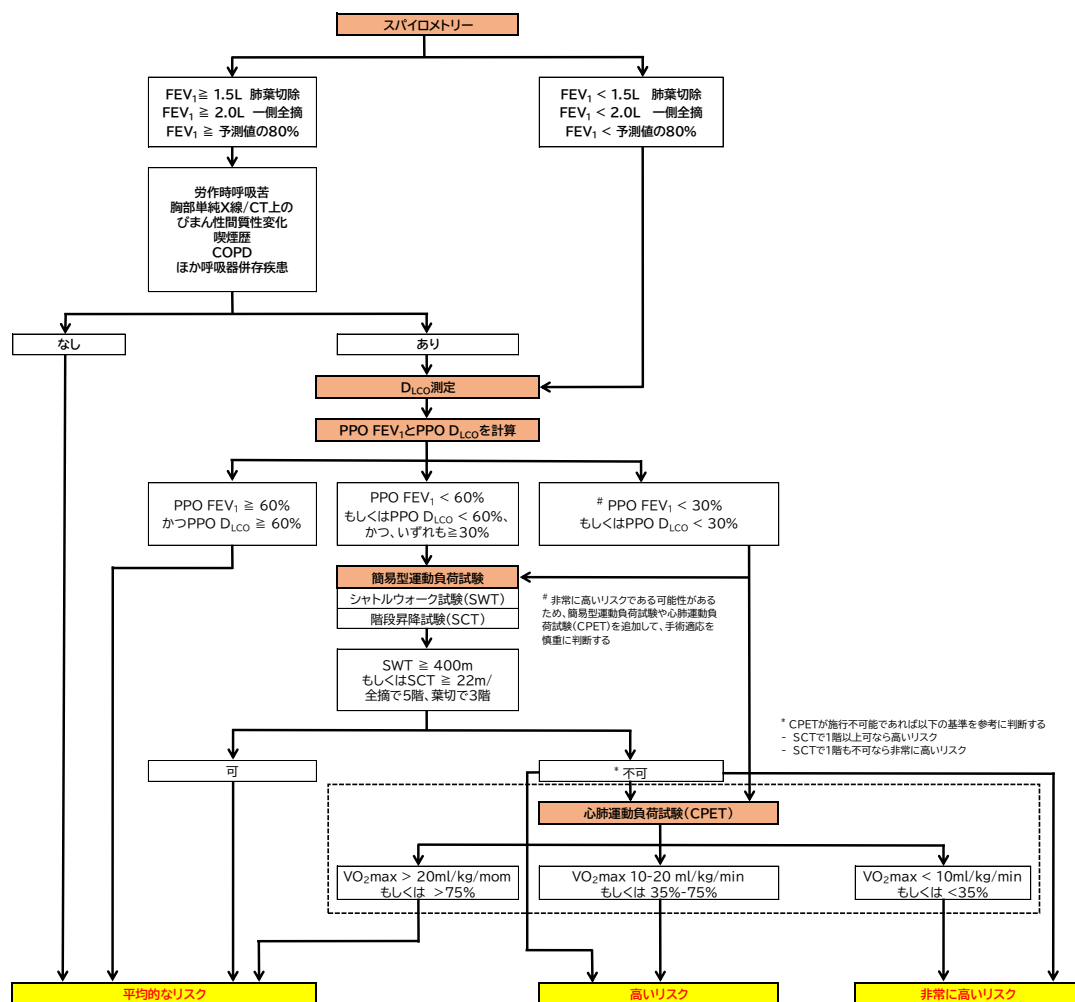
11. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2051-6.
12. Yasui H, Osada H, Ando N, Koyanagi H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 1996: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Committee of science. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(5):406-20.
13. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(4):377-411.
14. Reames BN, Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and operative mortality in the modern era. *Ann Surg.* 2014;260(2):244-51.
15. Møller H, Riaz SP, Holmberg L, et al. High lung cancer surgical procedure volume is associated with shorter length of stay and lower risks of re-admission and death: National cohort analysis in England. *Eur J Cancer.* 2016;64:32-43.
16. Sahni NR, Dalton M, Cutler DM, Birkmeyer JD, Chandra A. Surgeon specialization and operative mortality in United States: retrospective analysis. *BMJ.* 2016;354:i3571.
17. Nagayasu T, Sato S, Yamamoto H, et al. The impact of certification of general thoracic surgeons on lung cancer mortality: a survey by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(5):e134-40.
18. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34(1):17-41.
19. Rivera MP, Detterbeck FC, Socinski MA, et al. Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer. *Chest.* 2009;135(6):1588-95.
20. Cerfolio RJ, Talati A, Bryant AS. Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):930-6.
21. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, et al. Is pulmonary function damaged by neoadjuvant lung cancer therapy? A comprehensive serial time-trend analysis of pulmonary function after induction radiochemotherapy plus surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1457-63.
22. Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery: impact of induction therapy and extended resection. *Chest.* 2005;128(5):3519-25.
23. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular

Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007;116(17):1971-96.

24. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
25. Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):199-203.
26. Samson P, Robinson CG, Bradley J, et al. The National Surgical Quality Improvement Program risk calculator does not adequately stratify risk for patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(3):697-705.e1.
27. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575-81.

II 呼吸機能評価

図1. 呼吸機能評価のアルゴリズム



CQ4. 肺癌手術のリスク評価のために、一般の呼吸機能検査(Spirometry)に加えて、肺拡散能(D_{LCO})検査を行う必要があるか？

推奨:全ての肺癌手術予定患者において、一般の呼吸機能検査(Spirometry)を行うことを推奨する。加えて、肺拡散能(D_{LCO})検査を行うことを提案する。労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合には、一般の呼吸機能検査(Spirometry)に加えて、肺拡散能(D_{LCO})検査を行うことを推奨する。

・[一般の呼吸機能検査(Spirometry)]

全ての肺癌手術予定患者において、

【推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

・[肺拡散能(D_{LCO})検査]

全ての肺癌手術予定患者において、

【推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・

ほか呼吸器併存疾患、を有する場合

【推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

解説:

肺癌手術のリスク評価のために、一般の呼吸機能検査(Spirometry)を行うことは強く推奨される。Spirometry で得られる各種の測定値と肺癌手術のリスクの関連に関して多くの後方視的研究の報告がある。特に 1 秒量(FEV_1) および対標準一秒量(% FEV_1)の両方もしくはどちらか一方が低値である場合には、術後合併症や周術期死亡率が上昇することがすでによく知られている[1-5]。米国の 1000 例規模の研究から、% FEV_1 が 10% 低下するとに術後の呼吸器および心血管系合併症の発生率が、それぞれ 1.1 倍および 1.13 倍と有意に上昇するとされている[4]。

日本の NCD のデータベースを用いた肺癌手術のリスク評価研究においては、対標準肺活量(%VC)が有意に周術期死亡($p<0.001$, 10% decrease [100% to 50%], OR 1.380 [95% CI: 1.277-1.491])、および周術期合併症($p<0.001$, 10% decrease [100% to 50%], OR 1.148 [95% CI: 1.108-1.188])と相関することが報告されている[6]。

Spirometry に次いで、肺拡散能(D_{LCO})検査も手術リスクを評価する指標として有用である。1988 年に肺癌患者の術後リスクを予測するための呼吸機能検査として肺拡散能検査の有用性が示されて以降、労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合に D_{LCO} を測定することが推奨されている[7,8]。

Spirometry と肺拡散能検査の両者を共に行う必要性については以下のように検討される。

一つは、Spirometry と肺拡散能検査の相関を検証した 2 つの大規模な研究において、FEV₁ と D_{LCO} 値の相関係数が 0.38、%FEV₁ と %D_{LCO} の相関係数が 0.238 であり、両者は強い相関があるとは判断されなかった[9,10]。また COPD のない患者、あるいは Spirometry が正常の患者においても、%D_{LCO} と術後の呼吸器関連合併症の発生率は相関する[11]。さらに肺拡散能検査の重要性を示す例として、米国 American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) の Z4032 試験で用いられた肺葉切除ハイリスク基準を表 1 に示す[12]。Spirometry と並んで、肺拡散能検査が手術適応や手術術式決定のためには必須な検査とみなされている。この基準の設定の根拠は示されていないが、2005 年より米国・カナダで開始されたこの試験において、多くの胸部外科医により是認されたものと推察される。これらの見地から、ACCP ガイドライン(2013)においては、FEV₁ が正常な症例を含めて、全ての手術予定患者において肺拡散能検査をすることが推奨されている[13]。

欧米と比べて、日本では肺拡散能検査がすべての肺手術予定患者に行うべき検査であるとは認知されていない。2010 年に肺切除を受けた症例を対象とした肺癌登録合同委員会第 7 次事業において、D_{LCO} 値が登録されたのは全体の 27%に過ぎなかった[14]。また 2018 年に呼吸器外科学会ガイドライン委員会が行った全国アンケート調査（有効回答数：643 名）においては、「術前の呼吸機能検査に肺胞拡散能を含めていますか？」という質問に対して「（肺拡散能検査を）必ず含めている。」と回答したのは 250 名（39%）であった。米国の胸部外科医の 84.7%が肺切除前に常に肺拡散能検査を行っていることと比較すると[15]、これらの数字は低いと言わざるを得ない。このような現状を鑑み、本ガイドラインにおいては、肺拡散能（D_{LCO}）検査の推奨度を 2（弱く推奨する）とした。しかしながら、労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合においては、Spirometry のみで肺手術のリスク評価は不十分であり、肺拡散能検査の重要性は強く認識されるべきと考えられる。

このように、Spirometry や肺拡散能検査は、術後の臨床経過を予測するための重要な判断基準を提供する。このため、標準的な測定法で検査が行われているか確認し、患者状態により測定値が変動することに留意する必要がある。

表 1. ACOSOG Z4032 試験における肺葉切除ハイリスク基準

Major criteria
FEV ₁ ≤ 50% predicted
D _{LCO} ≤ 50% predicted
Minor criteria
Age ≥ 75 y
FEV ₁ 51%-60% predicted
D _{LCO} 51%-60% predicted
Pulmonary hypertension (defined as pulmonary artery

systolic pressure > 40 mm Hg) as estimated by
echocardiography or right heart catheterization
Poor left ventricular function (defined as ejection fraction
≤ 40%)
Resting or exercise arterial $PO_2 \leq 55$ mm Hg or $SPO_2 \leq$
88%
 $PCO_2 > 45$ mm Hg
Modified Medical Research Council Dyspnea Scale ≥ 3

*Major criteria を 1 つ、あるいは Minor criteria を 2 つ満たしたら肺葉切除ハイリスクと判断する。

CQ 5. 手術適応の決定および手術術式の決定のために、呼吸機能検査（Spirometry）および肺拡散能検査（ D_{LCO} ）から術後予測呼吸機能（PPO: Predicted postoperative）を算出する必要があるか？

推奨：全ての肺癌手術予定患者において、術後予測 1 秒量として PPO FEV_1 を算出することを推奨する。労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合には、加えて術後予測肺拡散能（PPO D_{LCO} ）を算出することを推奨する。

・[PPO FEV_1 の算出]

全ての肺癌手術予定患者において、

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C、合意率：100%】

・[PPO D_{LCO} の算出]

全ての肺癌手術予定患者において、

【推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C、合意率：100%】

労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・

慢性閉塞性肺疾患（COPD）・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合

【推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C、合意率：100%】

解説：

肺葉切除以上の肺切除を行う場合に、術後予測呼吸機能は以下のように計算される。
肺全摘の場合[16, 17]：

1): $PPO\ FEV_1 = preoperative\ FEV_1 \times (1 - \text{fraction of total perfusion for the resected lung})$

肺葉切除および肺全摘の場合[18, 19]：

2): $PPO\ FEV_1 = preoperative\ FEV_1 \times (1 - y/z)$

* FEV₁ は、必要に応じて気管支拡張薬を使用した状態で測定して得られた値を使用する。

*y: 切除予定の機能的（閉塞していない）肺区域数

*z: 左右の区域数の合計（通常は、右 10、左 9 の 19 である）

上と同様の式を D_{LCO} 値に対して使用し、PPO D_{LCO} を算出してもよいとされている[20]。また、これらの値は、標準値に対する比を算出し、%PPO FEV₁ および %PPO D_{LCO} として使用されることが多い。

術後予測呼吸機能に関しては以下のような報告がある。906 人の肺切除患者の各種呼吸機能検査のパラメーター（%FEV₁、%PPO FEV₁、%D_{LCO}、%PPO D_{LCO} など）を用いて術後の合併症予測のための因子解析を行ったところ、%PPO FEV₁ および %PPO D_{LCO} が独立した因子であることが示された[21]。また肺切除を受けた 1400 人以上の症例の解析において、%PPO FEV₁ および %PPO D_{LCO} の低下により呼吸器合併症リスクが増加することが示された（術後予測値が 5% 低下するごとに合併症リスクが 10% 上昇する）[22]。また FEV₁ が正常な患者において、PPO D_{LCO} の低下（<40%）が術後心肺関連の合併症のリスク因子（p=0.004, OR 3 [95% CI: 1.4-6.3]）[9]であること、COPD のない患者において PPO FEV₁ が呼吸器合併症と周術期死亡のリスク因子であることが示された（p<0.001, 10% increase, OR 0.783 [95% CI: 0.704-0.872]）[10]。このように、PPO FEV₁ および PPO D_{LCO} が手術の合併症発生や死亡の予測因子であることが示されたことから、ACCP ガイドライン(2013)では、肺切除を予定する全ての患者において、術後予測呼吸機能を算出することが推奨されている。さらに 2014 年に米国の大規模データベース（the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic database from 2009 to 2011）を用いた解析により、%PPO FEV₁ は、（開胸および胸腔鏡下）肺葉切除後の周術期心肺合併症および開胸手術後の周術期死亡の有意なリスク因子に、%PPO D_{LCO} は、（開胸および胸腔鏡下）肺葉切除後の心肺合併症および手術関連死亡の有意な予測因子であることが示され、術後予測呼吸機能を算出することの重要性が支持された[23]。また日本からも %PPO D_{LCO} が胸腔鏡下肺葉切除術後の呼吸器合併症の発生と相関すると報告されている[24]。

以上より、本ガイドラインにおいて、すべての肺手術予定患者において術後予測呼吸機能として PPO FEV₁ を算出することを推奨する。PPO D_{LCO} の算出に関しては、前項と同様の理由から推奨度 2（弱く推奨する）とし、また労作時息切れ・画像上びまん性間質性変化・喫煙歴・慢性閉塞性肺疾患（COPD）・ほか呼吸器併存疾患、を有する場合は、推奨度 1 とした。

肺全摘の予定症例では、局所的な気道閉塞や肺血流障害を有することが少なくないため、式 2) による予測は不正確な結果が得られることがある。この場合は、肺換気および肺血流シンチグラフィーを施行した上で式 1) を用いることも推奨される[25]。

上記の算出式は、肺葉切除以上の肺切除の場合であり、肺縮小手術（区域切除や楔状切除）を施行した場合の術後呼吸機能の予測法については、十分なエビデンスのある報告を認めない。区域切除による呼吸機能の低下は、区域数と相関し、肺葉切除より少量であるという

報告があるものの、式 2) により算出した予測値よりは低い値となる傾向があり、また切除部位によって異なるとも報告されている[26-29]。また肺楔状切除については、約 5%の 1 秒量低下が認められるという報告がある[30]。

CQ6. 術後予測呼吸機能において PPO FEV₁>60%かつ PPO D_{LCO}>60%の場合、周術期リスクを平均的なリスクと判断することが可能か？

推奨：併存疾患のない患者で上記条件を満たす場合、平均的なリスクと判断し、追加の運動負荷試験などを施行せずに肺切除を選択することが可能である。

【推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：C、合意率：100%】

解説：

肺葉切除以上の肺切除において、呼吸機能検査で得られた各種のパラメーター（%FEV₁、%PPO FEV₁、%D_{LCO}、%PPO D_{LCO} など）が周術期リスクと相関することはすでに述べた通りであるが、周術期ハイリスクの閾値については、明確なエビデンスは乏しい。ACCP ガイドライン(2013)においては、「PPO FEV₁>60%かつ PPO D_{LCO}>60%であれば追加の検査を推奨しない」と記載され、ACCP ガイドライン(2007)から、その閾値が 40%から 60%に引き上げられている[7, 13]。変更の理由は記載されていないが、関連した記述の中に、肺葉切除症例で術前の（術後予測値ではなく）%FEV₁および%D_{LCO}値が 60%以上の場合は、呼吸器合併症の発生率がそれぞれ 12%であったという報告と[5]、また術前の%FEV₁を用いて術後の呼吸器合併症の予測カットオフ値を ROC 解析したところ、%FEV₁=60%が呼吸器合併症の発生リスクの Best cutoff であったという報告が引用されている[3]。これら報告は、術後予測値に関するものではないため、本 CQ に関する説明として不十分と言わざるを得ないが、ACCP ガイドライン(2013)の基準が世界的に広く受け入れられ、また文献上、明確な反論も発表されていないことから、本ガイドラインにおいても、この基準を踏襲した。

CQ7. 術後予測呼吸機能において PPO FEV₁<60%もしくは PPO D_{LCO}<60%の場合、周術期リスクとして高いリスクを有する可能性があるか？

推奨：周術期リスクとして高いリスクを有する可能性があり、簡易型運動負荷試験などを考慮することを推奨する。

【推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：C、合意率：71%】

CQ8. 術後予測呼吸機能において PPO FEV₁<30%もしくは PPO D_{LCO}<30%の場合、周術期リスクとして非常に高いリスクを有する可能性があるか？

推奨:周術期リスクとして非常に高いリスクを有する可能性があり、簡易型運動負荷試験

あるいは心肺運動負荷試験などにより、慎重に手術適応を判断することを提案する。

【推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

解説:

ACCP ガイドライン(2013)においては、CQ 6 の条件を満たさなかった場合の対応について、「PPO FEV₁<60%もしくは PPO D_{LCO}<60%だが、両者が共に 30%以上の場合」と「PPO FEV₁<30%もしくは PPO D_{LCO}<30%の場合」の 2 つに分けて、それぞれについて異なる運動負荷試験を推奨している[13]。運動負荷試験に関する詳細は事項で詳述される。

前出の米国の大規模データベースを用いた術後予測呼吸機能と周術期合併症および周術期死亡との関連を調べた研究から、PPO FEV₁および PPO D_{LCO} が 60%以下および 30%以下の場合の術後合併症発生率および周術期死亡率を開胸肺葉切除・胸腔鏡肺葉切除に分けて示した(表 2) [23]。PPO FEV₁<60%もしくは PPO D_{LCO}<60%の場合、合併症発生率および周術期死亡率は、コホート全体での頻度に比べて上昇するものの、十分に受容可能なリスクの範囲内であると考えられる。

表 2. ACOSOG Z4032 試験における開胸・胸腔鏡別の合併症発生率と周術期死亡率

	Open		VATS	
	合併症発生率	周術期死亡率	合併症発生率	周術期死亡率
全体	13.1%	2.1%	7.5%	0.8%
PPO FEV ₁ <60	17.1%	3.0%	11.2%	1.1%
PPO D _{LCO} <60	14.9%	2.7%	10.4%	1.1%
PPO FEV ₁ <30	22%	10%	11.3%	3.2%
PPO D _{LCO} <30	21.9%	6.7%	14.6%	2.6%

別の報告においては、著しい低肺機能患者 (PPO D_{LCO}<40%) 50 例に対し肺葉切除を施行したところ、周術期死亡を認めず、35 例 (70%) が合併症なく術後 5 日 (中央値) で退院できたとしている。このため、このような低肺機能患者においても追加検査を行い、適切に患者を選択することにより安全に肺葉切除が施行可能であると報告している[31]。また PPO FEV₁ もしくは PPO D_{LCO} のどちらか一方が 40%以下、あるいは両者が 30-40%という低肺機能患者に対するスペインの多施設前向き研究においては、さらに付加的に心肺運動負荷試験を行って手術対象患者を選別した結果、呼吸機能が良好な症例と比べて、周術期リ

スクは高いが、しかし結果的に手術を受けなかった患者に比べると長期予後は勝っていたと報告している[32]。

以上のことから、肺葉切除以上の肺切除を予定する患者で、 $PPO\ FEV_1 < 60\%$ もしくは $PPO\ D_{LCO} < 60\%$ の場合には、周術期リスクとして高いリスクを有する可能性があり、簡易型運動負荷試験などを考慮することを推奨する。 $PPO\ FEV_1 < 30\%$ もしくは $PPO\ D_{LCO} < 30\%$ の場合には、周術期心肺合併症や周術期死亡のさらに高い発生率が知られており、非常に高いリスクを有する可能性がある。簡易型運動負荷試験あるいは心肺運動負荷試験などにより慎重に手術適応を判断することを提案する。手術を行う場合には以下のような呼吸機能を温存するための方策も考慮する。

低肺機能患者に対して手術を行う場合には、以下のような点に考慮することが有益であるとされている。胸腔鏡手術では開胸手術に比べて術後の呼吸機能低下が抑えられ、低肺機能患者に対する肺切除において有益であると報告されている[33]。上述の表 2 においても肺葉切除後の周術期イベントの発生率は胸腔鏡手術では開胸手術と比べて有意に低下している[23]。米国の大規模データベースを用いた、別の解析においても、 $\%FEV_1$ の低下した患者において、胸腔鏡手術では開胸手術に比べて有意に呼吸器合併症が少ないと報告されている[34]。術後呼吸機能を温存する観点から、縮小手術を選択することも周術期成績に有益である。肺葉切除ハイリスク症例に対して部分切除を施行した前向き臨床試験 ACOSOG Z4032 において、30 日以内の死亡および合併症発生率がそれぞれ 1.4%および 28.0% と低い値であった[12]。また局所再発発生率が 7.7%、3 年生存率は 71%と低肺機能患者に対する肺切除成績としては良好なものであった[35]。また非外科的な局所療法も選択肢になりうる。三つ目は、COPD 患者において特に肺気腫の著明な肺葉を切除した場合に観察される Volume reduction 効果である。COPD 患者においては肺葉切除後の呼吸機能は、COPD のない患者と比べてより温存される傾向にあり、特にこの効果は上葉切除後に顕著であると報告されている[36-39]。

引用文献：

1. Iwasaki A, Shirakusa T, Enatsu S, Maekawa S, Yoshida Y, Yoshinaga Y. Surgical treatment for lung cancer with COPD based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53(3):162-7.
2. Magdeleinat P, Seguin A, Alifano M, Boubia S, Regnard JF. Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(6):1099-105.
3. Licker MJ, Widikker I, Robert J, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg. 2006;81(5):1830-7.
4. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using

- classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(5):1085-9.
5. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(4):1044-51.
6. Endo S, Ikeda N, Kondo T, et al. Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78 594 patients during 2014-2015. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1182-9.
7. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):161S-177S.
8. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(6):894-900.
9. Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(4):567-70.
10. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1158-64.
11. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(6):1297-302.
12. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Thirty- and ninety-day outcomes after sublobar resection with and without brachytherapy for non-small cell lung cancer: results from a multicenter phase III study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(5):1143-51.
13. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
14. 肺癌登録合同委員会, 岡見次郎, 新谷康, 奥村明之進, ほか. 2010年肺癌外科切除例の全国集計に関する肺癌登録合同委員会報告—二次報告—. *肺癌*. 2019;59(1):2-28.
15. Clark JM, Marrufo AS, Kozower BD, et al. Cardiopulmonary testing before lung resection: What are thoracic surgeons doing? *Ann Thorac Surg*. 2019;108(4):1006-12.
16. Kristersson S, Lindell SE, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133 Xe-radiospirometry. *Chest*. 1972;62(6):694-8.
17. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest*. 1974;66(1):13-6.
18. Ali MK, Mountain CF, Ewer MS, Johnston D, Haynie TP. Predicting loss of pulmonary function

after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1980;77(3):337-42.

19. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, Myerowitz PD, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80(4):535-43.
20. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM; American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):105S-114S.
21. Cerfolio RJ, Bryant AS. Different diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as predictors of respiratory morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):405-10.
22. Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(4):1085-91.
23. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, Onaitis MW, Weigel T. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):19-28.
24. Kanno H, Deguchi H, Tomoyasu M, et al. Prediction formula for predicted diffusion capacity of lung for carbon monoxide in pulmonary surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(12):1432-8.
25. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax*. 1987;42(4):285-91.
26. Saito H, Nakagawa T, Ito M, Imai K, Ono T, Minamiya Y. Pulmonary function after lobectomy versus segmentectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg*. 2014;38(8):2025-31.
27. Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. Changes in pulmonary function in lung cancer patients after video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):210-7.
28. Nomori H, Cong Y, Sugimura H. Systemic and regional pulmonary function after segmentectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):747-53.
29. Tane S, Nishio W, Nishioka Y, et al. Evaluation of the residual lung function after thoracoscopic segmentectomy compared with lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(5):1543-50.
30. Welter S, Cheufou D, Sommerwerck U, Maletzki F, Stamatis G. Changes in lung function parameters after wedge resections: a prospective evaluation of patients undergoing metastasectomy. *Chest*. 2012;141(6):1482-9.
31. Paul S, Andrews WG, Nasar A, et al. Outcomes of lobectomy in patients with severely compromised lung function (predicted postoperative diffusing capacity of the lung for carbon monoxide $\% \leq 40\%$). *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):616-21.
32. Puente-Maestú L, Villar F, González-Casurrán G, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV₁ and diffusing capacity of

the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest*. 2011;139(6):1430-8.

33. Endoh H, Tanaka S, Yajima T, et al. Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1209-14.

34. Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg*. 2012;256(3):487-93.

35. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2456-62.

36. Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(6):1616-22.

37. Kushibe K, Takahama M, Tojo T, Kawaguchi T, Kimura M, Taniguchi S. Assessment of pulmonary function after lobectomy for lung cancer--upper lobectomy might have the same effect as lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(6):886-90.

38. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Jiménez MF, Salati M, Gatani T. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):417-22.

39. Ueda K, Tanaka T, Hayashi M, et al. Compensation of pulmonary function after upper lobectomy versus lower lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(4):762-7.

Ⅲ 運動負荷試験

CQ9. 手術対象となる肺癌患者において、通常の呼吸機能評価のみで平均的なリスクと判断されなかった場合、心肺運動負荷試験(Cardiopulmonary exercise test:CPET)やシャトル歩行試験(SWT)、階段昇降試験(SCT)、6分間歩行(6MWT)などの簡易型運動負荷試験での更なる評価は有用か？

推奨:通常の呼吸機能評価で、手術の適否が難しい境界領域であった場合、CPET や SWT、SCT、6MWT などの簡易型運動負荷試験での更なる評価は有用であり、行う事を推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:86%】

CQ10. 手術対象患者において、シャトル歩行試験で 25 シャトル未満、もしくは 400m 未満、あるいは階段昇降試験において 22m 未満の場合は、心肺運動負荷試験(CPET)にて、最大酸素摂取量($VO_2\max$)の測定を行うべきか？

推奨:手術対象患者において、シャトル歩行試験で 25 シャトル未満、もしくは 400m 未満、あるいは階段昇降試験において 22m 未満の場合は、心肺運動負荷試験(CPET)にて、最大酸素摂取量($VO_2\max$)の測定を行うよう提案する。

【推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

CQ11. 手術対象患者で心肺運動負荷試験(CPET)を行った症例において、 $VO_2\max < 10\text{mL/kg/min}$ 、もしくは術後予測値 $<35\%$ の場合は、低侵襲手術や縮小切除、あるいは非外科的治療を考慮すべきか？

推奨:手術対象患者において、 $VO_2\max < 10\text{mL/kg/min}$ 、もしくは術後予測値 $<35\%$ の場合は、低侵襲手術や縮小切除、あるいは非外科的治療を考慮するよう推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:86%】

解説：

一般の呼吸機能検査(Spirometry)や肺拡散能検査(D_{LCO})は術後合併症や周術期死亡率と強い関連があり、手術の適否を判断する上で非常に有用な指標となるが[1]、安静時の呼吸機能評価であること、呼吸機能の一面を評価しているに過ぎないことから、必ずしも常に正しい術後予測をしているとは限らない。特に耐術能の境界領域にある症例では、その判断

が難しい。その点、運動負荷試験は心肺両機能を含めた全身機能の評価ができるので、肺切除に伴う身体的なストレスに対する耐容性を、よりの確に評価できるメリットがある。このため、以前より運動負荷試験は機能的手術適応の境界領域症例における耐術能評価の指標として、欧米のガイドラインにおいても行う事が勧められている[1-3]。

肺切除前に行う正式な運動負荷検査としては、運動中の呼気ガスを分析する心肺運動負荷試験（Cardiopulmonary exercise test：CPET）が多くのテキストやガイドラインに記載されており、負荷心電図や運動による心拍数反応、分時換気量、分時酸素摂取量、酸素摂取量を測定する洗練された生理学的検査の技法である。最大酸素摂取量($VO_2\max$)は運動負荷を行う事で測定され、呼吸機能が悪い患者における術前リスク評価の際に、呼吸機能検査の次のステップとして、各種ガイドラインにて行う事が推奨されている[1-3]。欧州のガイドラインでは、術前の検査において CPET の役割が強調されており、2013 年の American College of Chest Physicians (ACCP) のガイドラインでは、CPET は 1 秒量 (FEV_1) もしくは肺拡散能 (D_{LCO}) が 30% 予測値未満の全ての患者において行う事が推奨されている[1]。 $VO_2\max$ が 20ml/kg/min 超、あるいは予測値の 75% 以上であれば、それ以上の検査を行う事無く、予定の肺切除術（肺全摘まで）が平均的なリスクで行う事ができるとされているが、 $VO_2\max$ が 20 未満の患者においては、高い手術リスクがあると判断すべきである。一方、 $VO_2\max$ が 10mL/kg/min 未満、あるいは予測値の 35% 未満である場合は、術後死亡率が極めて高く、一般的に肺葉切除の非適応とすべきとの報告が散見される[4-7]。ただし、これらのデータを示す研究報告は検討した症例数が多くなく、豊富なデータを元にしたものとはいえない。一方、術後心肺合併症のリスク評価としての $VO_2\max$ の役割を検証したメタ解析がある。Benzo らは $VO_2\max$ を検討した 14 の研究、955 人の患者データを解析し、術後合併症を起こした患者は、合併症を起こさなかった患者群に比して、 $VO_2\max$ が 3mL/kg/min 低かったと報告しており、肺切除前のリスク評価として CPET が有用であると結論づけている[8]。Loewen らは、肺切除術の機能的適応について CPET を研究した大規模な研究論文を再検証した[9]。機能が落ちている患者では健康な患者に比して $VO_2\max$ が有意に低下しており、同様の結果が以前の研究でも確認されている。多くの研究では、 $VO_2\max$ が 10~15、もしくは 35~75% 予測値の患者では術後死亡率が高い事がほぼ一致した結果である[4-9]。一方、20 以上では、肺全摘を含むいかなる肺切除術でも安全に行えている。また、Brunelli らは CPET にて術前評価した解剖学的肺切除例 200 例の検討結果を報告している。 $VO_2\max$ が 20 超の群では術後死亡はなく、合併症率もたった 7% であったと報告している[10]。

以上より、CPET と術後合併症との相関、安全に手術が行える基準値の報告は古くからあり、術前リスク評価や手術適応判断に際し、多くの情報をもたらしてくれるが、いずれの研究報告も研究対象とした症例数は必ずしも多くなく、明確に手術適否の絶対的閾値を設定することは難しい。さらに、CPET はどこの施設でも簡単に行える検査ではなく、必須の検査とは言えないため、CPET 検査の施行については推奨度を 2 とした。このため、本ガイド

ラインにおけるアルゴリズム（図 1）においても、CPET 検査はカッコ付けとして、必須項目とはしない。CPET が行えない施設においては、その前段階までの評価で判断する。術後予測 1 秒量（PPO FEV₁）<30%もしくは術後予測肺拡散能（PPO D_{LCO}）<30%の場合、以下に述べる簡易型運動負荷試験等を行い、手術の適応を慎重に判断する必要がある。

容易に行う事が難しい CPET 検査の代わりとして、あるいはその前段階の検査として、歴史的に簡易的な歩行試験が行われている。シャトルウォーキングテスト（Shuttle Walk Test：SWT）や 6 分間歩行試験（6 Min Walk Test：6MWT）、階段昇降試験（Stair Climbing Test：SCT）などである。

SWT は一般に 10m 間隔の 2 点を音声シグナルでペースングされて往復する方法で、音声のガイダンスに従って、徐々に歩くスピードを上げていく方法である。ガイダンスのスピードで歩けなくなった時点で検査終了となり、その成績は合計歩行距離である。SWT は術後合併症発生率や VO₂max との関連性が報告されており、25 往復、もしくは 400m 歩行できる人は、CPET での VO₂max が 15mL/kg/min 以上であることが多く、安全に手術が行え、逆に 25 往復、もしくは 400m 歩行できない人は VO₂max <10mL/kg/min 以下である可能性が高いとされている[11-16]。但し、この相関に関する報告数は限られているといわざるを得ない。6MWT は、規定された時間内にできるだけ直線距離を長く歩く検査であり、自己の歩行ペースを重視した点が他にない特徴であるが、報告数が少なく、欧州のガイドラインでは推奨されていない[3]。また、検査の方法と評価が標準化されているとは言い難い[17]。

階段昇降試験（SCT）は、最大階段昇降を測定する試験であり、SWT と同様に術後合併症発生率や CPET における VO₂max との関連が報告されている[18-25]。Brunelli らの研究では、SCT において、12m 以下の人では中等度以上の心肺合併症が 50%も発症したが、14m 以上昇降できる人では 6.5%しか発症しなかったとしている[20]。また、Brunelli らは更に症例を増やした 640 例での別の研究結果を報告しており、SCT で 12m 以下の人では、22m 以上昇降できる人と比較して、術後心肺合併症発生率は 2.5 倍から 13 倍高く、術後死亡率は 13%と高率であったとしている [21]。さらに 12m 以下の人では術後死亡率が 20%であったのに対して、PPO FEV₁ <40%、もしくは PPO DLCO <40%であっても、SCT で 22m 以上昇降できる人は術後合併症が発症しなかったとしており、Spirometry や PPO FEV₁、PPO D_{LCO} の数値だけでは正しい評価が出来ない症例があり、総合的な評価が必要であることが示唆される。さらに Brunelli らの別の研究では、22m 以上昇降できる人では CPET の VO₂max が 15mL/kg/min 以上であることの Positive Predictive Value が 86%であったとしており、22m 以上昇降できれば、ほぼ正常の心肺機能であり、それ以上の運動試験を行う事なく、ほぼ平均的なリスクで手術が可能であることを示している[22]。従って、これらの研究結果から SCT の閾値は 22m としているガイドラインが多い[1]。病院における階段の高さを測定することはなかなか難しいが、一般的に階段 3 階分（1 段を 18.5cm として 54 段）以上階段を登上できる人の運動耐容能は VO₂max が 15mL/kg/min 以上 であることが多い。

一方、1 階分（18 段）も階段登上ができない人は 10mL/kg/min 以下 のことが多いため [23]、CPET 検査が不可能な施設においては、非常に高いリスクの可能性があると判断し、低侵襲手術や縮小切除、あるいは非外科的治療も検討する。術前併存症のため階段登上ができない人も周術期死亡のリスクは高いとされる[24,25]。これらより、3 階、5 階がそれぞれ葉切除、全摘の閾値とされている。SCT は SWT に比べ、より多く行われており、術前機能評価としての報告数は多いものの、昇降する階段の高さや、階段数の規定が統一されていないという問題点はある。

これらの簡易型運動負荷試験は、簡便に患者の日常生活における労作時の状況を再現でき、運動制限の原因や運動耐容能を総合的に評価できるというメリットがある一方で、術後合併症との関連についての試験が比較的少ないこと、また、昇降する階段の高さや幅、階段を登るスピード、各フロアー間の階段数など検査方法が標準化されていない事が問題とされている。しかしながら、CPET 検査の前段階評価として、あるいは CPET を簡単に行うことができない施設においては、CPET 検査を行うか否かの判断のため、もしくは CPET 検査の代用として行うことは非常に有用であり、推奨度を 1 とした。

引用文献：

1. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
2. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010;65 Suppl 3:iii1-27.
3. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34(1):17-41.
4. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(5):1472-80.
5. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. Chest. 1995;108(2):341-8.
6. Bechara D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. Ann Thorac Surg. 1987;44(4):344-9.
7. Kallianos A, Rapti A, Tsimpoukis S, et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) as preoperative test before lung resection. In Vivo. 2014;28(6):1013-20.

8. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciurba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1790-7.
9. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Cancer and Leukemia Group B. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):619-25.
- 1 0. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest.* 2009;135(5):1260-7.
- 1 1. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47(12):1019-24.
- 1 2. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax.* 2006;61(1):57-60.
- 1 3. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest.* 2001;119(1):256-70.
- 1 4. Benzo RP, Sciurba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection. *Respiration.* 2010;80(1):19-23.
- 1 5. Win T, Jackson A, Groves AM, et al. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(6):1216-9.
- 1 6. Fennelly J, Potter L, Pompili C, Brunelli A. Performance in the shuttle walk test is associated with cardiopulmonary complications after lung resections. *J Thorac Dis.* 2017;9(3):789-95.
- 1 7. Turner SE, Eastwood PR, Cecins NM, Hillman DR, Jenkins SC. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD: a comparison of three tests. *Chest.* 2004;126(3):766-73.
- 1 8. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest.* 1992;102(6):1774-9.
- 1 9. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1985;40(8):581-6.
- 2 0. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest.* 2002;121(4):1106-10.
- 2 1. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is

associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):240-7.

- 2 2 . Brunelli A, Xiumé F, Refai M, et al. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration.* 2010;80(3):207-11.
- 2 3 . Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest.* 1993;104(5):1378-83.
- 2 4 . Brunelli A, Sabbatini A, Xiume' F, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):367-72.
- 2 5 . Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):266-70.

IV 間質性肺炎合併肺癌に対する呼吸機能評価

CQ12. 手術治療を予定する間質性肺炎合併肺癌患者に対して、術前呼吸機能検査によって、術後急性増悪を含む肺合併症は予測しうるのか？

推奨: 間質性肺炎の急性増悪の因子として%VC が予測因子としてあげることができ、肺拡散能(D_{LCO})を含む肺機能検査を行う事を推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

CQ13. 間質性肺炎合併肺癌患者に対して、行うべき肺生理機能評価項目は？

推奨: 肺拡散能(D_{LCO})・安静時動脈血酸素分圧(PaO_2)および 6 分間歩行テスト後の酸素飽和度(SpO_2)は間質性肺炎患者の予後因子として重要であり、手術を予定する間質性肺炎合併肺癌患者に対して行うことを提案する。

【推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:C、合意率:57%】

解説：

2013 年の ACCP ガイドラインでは diffuse parenchymal lung disease での D_{LCO} の測定を推奨としているが[1]、特に間質性肺炎合併肺癌についての特定の呼吸機能の必要性・有用性についての記述はない。2012 年の ACCP と STS (Society of Thoracic Surgeon) による低肺機能の Stage I 非小細胞肺癌患者の治療に対する Consensus Statement [2]においても、予後や合併症を目的とする肺機能評価の主眼は COPD に向けられており、間質性肺炎合併患者に関しては術後の mortality と morbidity が高いとだけ記述され、日本からの 2 論文が引用されているのみである[3, 4]。ただし、すべての肺癌患者に対して呼吸機能、 D_{LCO} 低値については本ガイドラインで既述のとおり、術後合併症の指標となり、またその中に間質性肺炎を合併している患者が多く含まれるであろうことは間違いない。

これまで間質性肺炎合併肺癌患者のみを対象としてまとめられた報告のうち、術後の最も重篤な合併症である間質性肺炎の術後急性増悪・急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と呼吸機能の相関をみた報告は複数あり[5-9]、VC・%VC と術後急性増悪との相関が報告されており、おおむね 80%以下を危険因子としている。 D_{LCO} との関連を指摘しているのは Kumar らの、CPI : composite physiologic index ($91.0 - (0.65 \times \% \text{ predicted } D_{LCO}) - (0.53 \times \% \text{ predicted FVC}) + \% \text{ predicted FVC} + (0.34 \times \% \text{ predicted FEV}_1$ [11]) を用いた 24 例の検討のみである[10]。佐藤らの日本呼吸器外科学会の全国調査では[9]、1763 例中 1128 例で% D_{LCO} が記録されているが、 FEV_1 とともに術後急性増悪との間に相関は認められなかった。そのほかの肺合併症については包括的な報告に乏しいが、2019 年に症例登録 (1257

例)を終了した日本呼吸器外科学会主導の前向き間質性肺炎合併肺癌手術症例の多施設共同研究では Grade3 以上の合併症についてもデータが登録されているため、 D_{LCO} 肺機能評価項目についてのエビデンスレベルの高い知見が得られることが期待される。

間質性肺炎患者の予後予測として、良く相関するのは Baseline (診断時) %VC であり、本間らは %VC が 80%以上で生存期間中央値は 57 ヶ月、60-80%で 29 ヶ月、40-60%で 19 ヶ月、40%以下で 9 か月と報告している[12]。Ley らが提唱する性別・年齢・肺機能検査で構成される GAP スコアは %VC と D_{LCO} が肺機能評価として使用される[13]。北海道 Study の結果に基づき日本人用に修正した GAP スコアでは、%VC は 80%以上・65-80%・65%以下の 3 群、 D_{LCO} は 65%以上・45-65%・45%以下の 3 群で構成され重症度 2 以上であると 2 年後の死亡率は 43.1%と予測されている。

また 6 分間歩行試験 (6 MWT) に関しては、安静時動脈血酸素分圧が 80Torr 以上 (重症度 1) の患者の 50%以上が 6 MWT 後にデサチュレーション ($SpO_2 < 90\%$) を起こし、起こさなかった患者と比較して有意に予後不良であることが示され、2017 年に修正された日本の重症度分類では Stage 2 となり、3 年死亡率 31.4%対 14.1%・生存期間中央値 50.5 ヶ月対 99.3 ヶ月とされている[14]。安静時 PaO_2 70-79Torr の患者は 6 MWT 後デサチュレーションがあると Stage 2 から Stage へ 3 と分類され、3 年死亡率は 46.5%とされるため、注意が必要である。

肺癌切除前に予測される %PPO D_{LCO} や %PPO VC が予後に与える影響については不明であるが、上記のように D_{LCO} が特発性間質性肺炎の重症度・予後と相関しているため、術後一層低下する PPO D_{LCO} での評価も術前に検討することを提案する。

引用文献：

1. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
2. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. Thoracic Oncology Network of the American College of Chest Physicians and the Workforce on Evidence-Based Surgery of the Society of Thoracic Surgeons. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. Chest. 2012;142(6):1620-35.
3. Watanabe A, Higami T, Ohori S, Koyanagi T, Nakashima S, Mawatari T. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136(5):1357-63.
4. Chida M, Ono S, Hoshikawa Y, Kondo T. Subclinical idiopathic pulmonary fibrosis is also a risk factor of postoperative acute respiratory distress syndrome following thoracic surgery. Eur J

Cardiothorac Surg. 2008;34(4):878-81.

5. Koizumi K, Hirata T, Hirai K, et al. Surgical treatment of lung cancer combined with interstitial pneumonia: the effect of surgical approach on postoperative acute exacerbation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;10(6):340-6.

6. Okamoto T, Gotoh M, Masuya D, et al. Clinical analysis of interstitial pneumonia after surgery for lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52(7):323-9.

7. Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, Kimura M, Tojo T, Taniguchi S. Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(8):505-8.

8. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, et al. Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(4):182-5.

9. Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1604-11.e3.

10. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1321-7.

11. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(7):962-9.

12. Homma S, Sugino K, Sakamoto S. Usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respir Investig.* 2015;53(1):7-12.

13. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-91.

14. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, et al. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology.* 2017;22(8):1609-14.

V 術前禁煙と呼吸リハビリテーション

CQ14. 非小細胞肺癌術前・術後の患者は、禁煙を行うべきか？

推奨:非小細胞肺癌術前・術後の患者に対しては、禁煙を行うよう推奨する。

【推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:C、合意率:100%】

解説：

喫煙による影響については、肺癌発症リスクの増加[1]や死亡率の増加[2]などがこれまでの多くの研究により一貫して明らかとなっている。喫煙の周術期における影響については、喫煙が感染リスクの増加や創傷治癒遅延に関与すること[3]、また 1008 人を対象とした前向き観察研究では、喫煙者・喫煙既往者は非喫煙者に比べて術中の喀痰量が有意差をもって多いとする報告がある（オッズ比 2.1, 95%信頼区間 1.5-3.1、 $p=0.0001$ ）[4]。

喫煙と肺癌術後呼吸器合併症との関連については、これまでいくつかの報告がなされてきた[5-10]。300 人を対象とした前向き観察研究の解析では、喫煙者・喫煙既往者は非喫煙者に比較して呼吸器合併症が有意に高い結果であった（23% vs. 8%、 $p=0.03$ ）[6]。米国データベースからの約 7990 人の分析では、喫煙者・喫煙既往者は非喫煙者に比較して周術期死亡率が高いことが示された（1.5% vs. 0.39%）[7]。また同様の報告は他にもなされており[8-10]、喫煙は肺癌術後呼吸器合併症および周術期死亡のリスク因子と考えられる。

一方、術前禁煙期間と肺癌術後呼吸器合併症との関連については、一定のエビデンスは認めていないが、肺切除を受けた 288 人の患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、術前 4 週間以上の禁煙は周術期呼吸器合併症の減少と関連している可能性が示された[8]。また、666 人の肺切除症例を対象とした後ろ向きコホート研究でも、術前禁煙期間 1、3、6、12 ヶ月のそれぞれの群で、禁煙期間が長いほど術後呼吸器合併症発生率が有意に低い結果であった[10]。なお、肺切除以外にも消化器外科や整形外科、心臓血管外科など多彩な領域を対象に含むメタアナリシスでは、術前禁煙期間と術後合併症の発生頻度に有意な相関を認めない結果であったが[11]、同様の結論に至る肺がんを対象としたエビデンスの高い報告は現時点で認めていない。

以上より、術前に必要な禁煙期間を一律に定めることは現時点で困難であるが、肺がんの進行度を考慮しつつ、適切な禁煙期間を設定することが望ましい。

喫煙と肺がん術後 1 年における QOL についての前向き研究では、喫煙継続者は非喫煙者・喫煙既往者と比較して、肺がん術後 12 ヶ月の段階で、身体的機能の回復が有意に悪く（ $p=0.01$ ）、呼吸困難感（ $p=0.04$ ）、胸部痛（ $p=0.02$ ）などの症状が強く、QOL が低いことが報告されている[12]。喫煙と肺癌術後の長期予後に関しては、病理病期 I 期において、喫煙者は非喫煙者に比較して 10 年生存率は有意に不良であり（41.0% vs. 65.0%、

$p=0.001$)、喫煙は独立した予後規定因子であった（オッズ比 1.99, 95%信頼区間、 $p<0.0001$ ）[13]。さらに喫煙は異時性肺癌の発生リスクを上昇する可能性も報告されている[14-16]。

なお、喫煙は本人だけでなく、周囲へも受動喫煙による健康被害を惹起することから[17, 18]、禁煙は強く推奨されるべきと考えられる。また現状において、非燃焼・加熱式タバコや電子タバコが従来のタバコより健康に与える影響が少ないという科学的証拠はなく、従来のタバコ同様、周術期の使用を控えるべきである。

現在は限られたデータしかないが、以上より、非小細胞肺癌術前・術後の患者に対しては、禁煙を行うよう推奨する。エビデンスの強さは C、また総合的評価では行うよう強く推奨（1 で推奨）できると判断した。

引用文献：

1. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(5):309-24.
2. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):837-44.
3. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(1):1-5.
4. Yamashita S, Yamaguchi H, Sakaguchi M, et al. Effect of smoking on intraoperative sputum and postoperative pulmonary complication in minor surgical patients. *Respir Med*. 2004;98(8):760-6.
5. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.
6. Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*. 2005;127(6):1977-83.
7. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):362-70.
8. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*. 2001;120(3):705-10.
9. Lugg ST, Tikka T, Agostini PJ, et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):52.

10. Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, Oh S, Takamochi K. Importance of Smoking Cessation on Surgical Outcome in Primary Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):1005-9.
11. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):983-9.
12. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1432-7.
13. Nakamura H, Haruki T, Adachi Y, Fujioka S, Miwa K, Taniguchi Y. Smoking affects prognosis after lung cancer surgery. *Surg Today*. 2008;38(3):227-31.
14. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H. Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2699-704.
15. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e61S-e77S.
16. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e437S-e454S.
17. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(4):496-502.
18. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA*. 2001;286(4):436-41.

CQ15. 非小細胞肺癌術前・術後の患者は、呼吸リハビリテーションを行うべきか？

推奨:非小細胞肺癌術前・術後の患者に対しては、特にハイリスク症例において呼吸リハビリテーションを行うよう推奨する。

【推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：C、合意率：85.7%】

解説：

現時点で、肺癌患者に対して術前呼吸リハビリテーションをルーチンで行うことを推奨する確固たるエビデンスは認めていないが、術前呼吸リハビリテーションが有用である可能性を示す報告は増えている[1-7]。COPD 合併肺癌患者の術前呼吸リハビリテーションにより、運動耐用量、QOL が向上したとの報告[1]、また 4 週間の短期間リハビリテーシ

ョンで呼吸機能検査値は向上しないものの、最大酸素消費量（VO₂max）が2.8ml/kg/min上昇（ $p<0.001$ ）したとの報告がある[2]。さらに術前呼吸リハビリテーションは運動耐用能やQOLの向上のみならず、術後呼吸器合併症低減効果を有することについても報告がなされ[3-7]、7研究、404人の肺癌患者によるメタアナリシスでは、術前呼吸リハビリテーションにより術後呼吸器合併症は有意に低減し（オッズ比0.44、95%信頼区間0.27-0.71、 $p<0.0001$ ）、術後在院日数は平均4.23日短縮したと報告されている[7]。

肺切除後における術後呼吸リハビリテーションが有益である報告も多い[8-12]。これらの術後呼吸リハビリテーションは運動耐用能の向上、QOLや呼吸機能検査値の改善に寄与し[8, 9]、また客観的呼吸機能検査値の改善が認められなくとも、運動パフォーマンスの向上は認められたとする報告がある[10]。さらに術後早期の離床により、術後酸素投与期間が短縮され[11]、また術後早期の呼吸リハビリテーションにより、術後72時間以内の気管支鏡による吸痰頻度はコントロール群と比較し有意に減少した（16% vs 5.6%、 $p=0.0006$ ）との報告も見られる[12]。なお一方で、術前・術後呼吸リハビリテーションの期間やプログラムに関して、一定のエビデンスは認められていない。

これまでの報告より、術前・術後の呼吸リハビリテーションに関するデータを定量化・標準化することは困難であるが、特に臨床上ハイリスクと評価される症例（リスク評価アルゴリズムにおける「平均的なリスク」を超えるもの）において、施設により実施の判断は許容されるが、肺癌周術期呼吸リハビリテーションを行うことは、患者にとって有益であるように思われる。

以上より、エビデンスの強さはC、また総合的評価では行うよう推奨（1で推奨）できると判断した。

引用文献：

1. Ries AL, Make BJ, Lee SM, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. The effects of pulmonary rehabilitation in the national emphysema treatment trial. *Chest*. 2005;128(6):3799-809.
2. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):95-8.
3. Chesterfield-Thomas G, Goldsmith I. Impact of preoperative pulmonary rehabilitation on the Thoracoscore of patients undergoing lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):729-32.
4. Licker M, Karenovics W, Diaper J, et al. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):323-33.
5. Pouwels S, Fiddelaers J, Teijink JA, Woorst JF, Siebenga J, Smeenk FW. Preoperative exercise

therapy in lung surgery patients: A systematic review. *Respir Med.* 2015;109(12):1495-504.

6. Saito H, Hatakeyama K, Konno H, Matsunaga T, Shimada Y, Minamiya Y. Impact of pulmonary rehabilitation on postoperative complications in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cancer.* 2017;8(5):451-60.
7. Li X, Li S, Yan S, et al. Impact of preoperative exercise therapy on surgical outcomes in lung cancer patients with or without COPD: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1765-77.
8. Cesario A, Ferri L, Galetta D, et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;57(2):175-80.
9. Riesenbergh H, Lübke AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients--a prospective study. *Support Care Cancer.* 2010;18(7):877-82.
10. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, Hochstenbag MM, Wouters EF. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer.* 2006;52(2):257-60.
11. Kaneda H, Saito Y, Okamoto M, Maniwa T, Minami K, Imamura H. Early postoperative mobilization with walking at 4 hours after lobectomy in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(12):493-8.
12. Glogowska O, Glogowski M, Szmit S. Intensive rehabilitation as an independent determinant of better outcome in patients with lung tumors treated by thoracic surgery. *Arch Med Sci.* 2017;13(6):1442-8.