

日本人における GAMLSS モデルを用いた肺拡散能予測式の作成

研究分担者 花岡正幸

信州大学医学部学術研究院医学系医学部 内科学第一教室 教授

研究要旨

1 回呼吸法による肺拡散能の測定は慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎に代表される慢性肺疾患の診断や経過観察のために必要な検査である。欧州呼吸器学会（ERS）では Global Lung Initiative (GLI)が主導し、LMS 法に基づく予測式 (GLI-2017) が作成され定期的に改訂・検証がなされているが、日本人における拡散能の% 予測値を正確に決めるための予測式が確立されていない。統計ソフト R の GAMLSS パッケージを用いて LMS 法による肺拡散能の予測式を作成し、その有用性について検討することが本研究の目的である。

胸部 CT および呼吸機能検査を施行した男性 193 例、女性 197 例を対象に後向きに検討した。集積できた症例の 5 分の 4（男性 154 例、女性 160 例）の拡散能を用いて LMS 法による予測式を作成し、残りの 5 分 1（男性 39 例、女性 37 例）の症例における予測式の精度（検証群における実測値と予測値のずれ）について最小二乗誤差（RMSE）を計算し、既存の線形回帰式による予測式（西田ら、Burrows ら）及び欧州呼吸器学会（ERS）の白人母集団に基づく LMS 法による予測式（GLI-2017）と RMSE を比較した。

LMS 法に基づく DLCO、KCO (DLCO/VA)、肺胞気量 (VA) の予測式をそれぞれ作成した。検証群における DLCO、KCO、VA において、本研究における予測式の RMSE は既存の線形回帰式による予測式（西田ら、Burrows ら）及び欧州呼吸器学会（ERS）の白人母集団に基づく LMS 法による予測式 (GLI-2017) の RMSE より低く、誤差が少なかった。GAMLSS パッケージによる LMS 法を用いて拡散能の予測式をすることの有用性が示唆された。

共同研究者：

和田洋典、後藤憲彦、北口良晃、安尾将法

A. 研究目的

1 回呼吸法による拡散能の線形回帰式による予測式は複数存在する。国内で市販されている測定機器では Burrows の回帰式を実装していることが多いが、線形回帰式に基づくこと、予測式作成の年次が古く、人種も異なることなどから正確な予測値が算出されず、例えば実際は拡散能が低下しているはずの高度な肺気腫（COPD）や間質性肺疾患（ILD）を画像検査で認める症例であっても、その肺拡散能%予測値は正常範囲に収まることがある。欧州呼吸器学会（ERS）では線形回帰式による予測値のずれを解消できる、LMS 法による非線形回帰式を肺気量分画・拡散能の予測式として採用し、定期的な改訂がなされており、最新版が 2017 年に報告されている（GLI-2017）。しかしながら GLI-2017 の各予測式は白人母集団に基づいており、日本人に適した LMS 法による肺拡散能の予測式はいまだ確立されていない。我々は統計ソフト R の GAMLSS パッケージを用いて、LMS 法による肺拡散能の予測式を作成した。本研究における予測式から算出される予測値と、既存の予測式から算出される予測値をそれぞれ計算し、検証群における実測値とのずれを比較し、その有用性について検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

【対象者】2008 年 4 月より 2021 年 11 月までに当院外来を受診した胸部 CT および呼吸機能検査を施行

した男性 193 例、女性 197 例を対象に後向きに検討した。下記の条件を満たす症例を検討対象とした：(1) COPD または ILD がない (2) 非喫煙者 (3) 年齢が 16 歳以上 85 歳以下 (4) body mass index (BMI) が 30 kg/m^2 未満 (5) 呼吸機能検査から半年以内の胸部 CT 検査で肺に異常を認めないか、異常陰影が限局している (6) 西田らの予測式と Burrows の予測式にていずれも DLCO の%予測値が 80%を超えている (7) 自立歩行可能。症例数確保のため、本研究では早期肺癌、肺病変のないサルコイドーシス、安定している気管支喘息、軽度の胸部異常陰影を呈する患者を除外しなかった。下記の条件を満たす症例は検討対象から除外した：(1) 高血圧以外の心疾患を有する (2) 神経筋疾患を有する (3) 胸壁疾患を有する (4) 重篤な腎障害を有する (5) 認知症を有する (6) 貧血を有する (7) 重篤な肝障害を有する (8) CT で 5cm を超える異常陰影を有する (9) COPD または ILD を有する。

集積できた症例の 5 分の 4 (男性 154 例、女性 160 例) の拡散能を用いて LMS 法による予測式を作成し、残りの 5 分 1 (男性 39 例、女性 37 例) の症例における予測式の精度 (検証群における実測値と予測値のずれ) について最小二乗誤差 (RMSE) を計算し、既存の線形回帰式による予測式 (西田ら、Burrows ら) 及び欧州呼吸器学会 (ERS) の白人母集団に基づく LMS 法による予測式 (GLI-2017) と RMSE を比較した。

① 呼吸機能

全症例が肺気量分画、DLCO、KCO(DLCO/VA)、VA を含む精密呼吸機能検査を実施された。(測定機種 CHESTAC-8900[®]; CHEST Co., Ltd., Tokyo, Japan)。

4 種混合ガスを用い、死腔ガスの混入を避けるため呼気 0.75L を捨て、その後の 1L を肺泡希ガスとして採取した。1 回呼吸法測定方法は ERS、ATS、日本呼吸器学会の呼吸機能検査ガイドラインに従った[Graham BL, et al. Eur Respir J. 2017; 49: 16E0016]。

② LMS 法による予測式の作成

【解析方法】性別毎に、LMS 法による DLCO、DLCO/VA、VA の予測式を作成した。説明変数は年齢と身長とした。残差の分布は Box-Cox-Cole-Green (BCCG) 分布に従うと仮定し、M (平均)、S (変動係数)、L (歪度) のそれぞれについて予測式を複数作成し、ベイズ情報量基準 (BIC) が最も低い予測式を採用した。

③ RMSE による精度検証

【解析方法】GAMLSS パッケージにより作成された予測式同士は BIC にて比較できるが、既存の予測式との精度比較は困難である。最小二乗誤差 (RMSE) を計算して、より RMSE が低い方が、精度が高いと定義した。

C. 研究結果

本研究における検証群において、白人母集団に基づく GLI-2017 による拡散能の z 値は、本研究における予測式による各項目の z 値と比較して、DLCO の z 値は同程度に 0 に近く、VA の z 値は低く、KCO の z 値は高く、その傾向は男女とも同じだった。本研究における予測式による各指標の z 値と GLI-2017 による z 値について t-検定を行うと、男性の DLCO については有意差がなく、男性の VA、KCO、女性の DLCO、VA、KCO については有意に本研究における各予測値の z 値が 0 に近かった。つまり、本研究における予測式作成群の方が、外国人母集団よりも、日本人の拡散能予測に適したコホートであることが示唆された。

本研究における DLCO 予測式の RMSE は、GLI-2017、西田らの線形回帰式、Burrows らの線形回帰式のそれぞれから算出される予測値の RMSE と比較して最も低値だった (DLCO について男性: 2.132、2.255、2.290、6.082、女性: 3.097、3.711、3.098、5.015)。同様に KCO(DLCO/VA)についても本研究における予測式の RMSE は、GLI-2017、西田らの線形回帰式、Burrows らの線形回帰式のそれぞれから算出される KCO(DLCO/VA)予測値の RMSE と比較して最も低値だった (KCO(DLCO/VA)について男性: 0.674、1.145、0.971、0.920、女性: 0.824、1.819、1.128、1.572)。

D. 考察

小児期から成人期にかけて拡散能は増加し、その後は加齢に伴い低下傾向を示すことからその予測には非線形回帰が望ましいとされる。一方で拡散能は身長と強く正の相関を示すことから、予測式を作成する基となる母集団の体格が、特に肺の大きさ、VAの予測に影響する[Stanojevic S, et al. Eur Respir J. 2017; 50: 1700010]。DLCOの予測が正確でもVAの予測が不正確な場合、KCO (DLCO/VA)の予測値も誤差が大きくなる。

本研究における検証群において、白人母集団に基づくGLI-2017によるDLCOのz値は0に近かったが、VAのz値が低く、KCOのz値は高く、その傾向は男女共通だった。

LMS法に基づく予測式作成は、欧州呼吸器学会をはじめ各国の呼吸機能予測式作成に広く用いられ、日本でもスパイロメトリーの予測式が報告されている[Kubota M, et al. Respir Investig. 2014; 52: 242-250]。我々の知見は、日本人コホートの呼吸機能を用いたLMS法による肺拡散能の予測式が、肺拡散能の正常・異常の判定をより正確にできることを示している。

E. 結論

日本人コホートを用いたLMS法による予測式は、より正確に肺拡散能の各予測値を算出できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文

Wada Y, Goto N, Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Referential equations for pulmonary diffusing capacity using GAMLSS models derived from Japanese individuals with near-normal lung function. PLoS One. 2022 Jul 21; 17(7): e0271129.

RESEARCH ARTICLE

Referential equations for pulmonary diffusing capacity using GAMLSS models derived from Japanese individuals with near-normal lung function

Yosuke Wada^{1*}, Norihiko Goto¹, Yoshiaki Kitaguchi¹, Masanori Yasuo², Masayuki Hanaoka¹

1 First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan, **2** Departments of Clinical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences, Matsumoto, Nagano, Japan

* yosuke@shinshu-u.ac.jp



OPEN ACCESS

Citation: Wada Y, Goto N, Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M (2022) Referential equations for pulmonary diffusing capacity using GAMLSS models derived from Japanese individuals with near-normal lung function. PLoS ONE 17(7): e0271129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271129>

Editor: Aleksandra Barac, Clinic for Infectious and tropical diseases, Clinical centre of Serbia, SERBIA

Received: January 6, 2022

Accepted: June 23, 2022

Published: July 21, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271129>

Copyright: © 2022 Wada et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Abstract

Objective

To generate appropriate reference values for the single-breath diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (D_{LCO}), alveolar volume (V_A), and the transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide (K_{CO} , often denoted as D_{LCO}/V_A) in the Japanese population. We also intended to assess the applicability of these values for the Japanese population by comparing them to those published by the Global Lung Function Initiative in 2017 (GLI-2017) and previous values.

Methods

In this retrospective study, we measured the spirometric indices, D_{LCO} , V_A , and K_{CO} of the Japanese population aged 16–85 years. The lambda, mu, and sigma (LMS) method and the generalized additive models for the location, scale, and shape program in R were used to generate the reference values.

Results

We conducted a total of 390 tests. The GLI-2017 z-scores of D_{LCO} were approximately zero, whereas those of K_{CO} and V_A were far from zero. In the present study, the mean square errors of the D_{LCO} , V_A , and K_{CO} reference values were lower than the reference values derived from GLI-2017 and previous linear regression equations.

Conclusions

Reference values obtained in this study were more appropriate for our sample than those reported in GLI-2017. Differences between the two equations were attributed to underestimating K_{CO} (D_{LCO}/V_A) and overestimating V_A , respectively, by the GLI-2017 for the Japanese population.