

LMS 法を用いた肺拡散能基準値予測式の作成と過去の基準値予測式との比較

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、慢性肺疾患の診断や重症度の評価のために必要な検査である。肺拡散能(diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide((DLCO))による慢性肺疾患の鑑別には DLCO, 肺泡気量 (VA)、及び VA で DLCO を除した値である KCO (DLCO/VA) について、正常・異常の有無を判断することが必要であり、従ってそれぞれについて基準値予測式を要する。拡散能は年齢・身長の影響を受けて非線形に変化するため、精度の高いパーセントアイル図を作成でき、分布の中心からどの程度ずれているかを表す z 値を計算できる、LMS 法 (Lambda-Mu-Sigma method) が予測式の作成に用いられる。

海外では、米国胸部学会 (ATS) 及び欧州呼吸器学会 (ERS) 合同のタスクフォースである Global Lung Initiative (GLI) が主導し、LMS 法に基づく拡散能の基準値予測式 (GLI-2017) が作成され、定期的に改訂・検証がなされている。一方、日本を含むアジアにおいては、LMS 法による拡散能基準値予測式が確立していない。

本研究の目的は、多施設から呼吸機能データを収集し予測式作成を行うデータと検証に用いるデータに分け、LMS 法による肺拡散能の予測式を作成し、検証群データを用いて既存の予測式とその精度を比較することである。研究参加機関から 702 例 (男性 321 例、女性 381 例) の呼吸機能データを収集し、基準値予測式を作成した。検証群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) を評価するために最小二乗誤差 (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。

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 GLI-2017 の RMSE より低く、誤差が少なく、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。

A. 研究目的

1 回呼吸法による拡散能の測定は、慢性肺疾患の診断とその重症度の評価に重要である。国内で市販されている測定機器では線形回帰式が実装されているが、かなり以前に作成された予測式、あるいは予測式の母集団が外国人に基づく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や間質性肺疾患の画初見を認める症例であっても、その拡散能の%予測値が正常範囲内に収まり、画像検査による正常異常の判定と、呼吸機能の結果が矛盾することがある。海外では、GLI が各国に呼吸機能データの提供を求め、LMS 法による非線形回帰式を肺気量分画・拡散能の予測式を作成し、定期的な改訂を試みており、拡散能については最新版が 2017 年に報告された (GLI-2017)。しかしながら GLI-2017 の各予測式を作成する際に提供されたアジアからのデータ数が足らず、また提供された拡散能の実測値が乖離していたなどの理由から、白人母集団に基づく予測式として GLI-2017 が報告された。このため日本人に適した 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。LMS 法による拡散能基準値予測式を作成し、その精度を検証することが本研究の目的である。

B. 研究方法

【対象者】本研究は、多施設共同前向き研究から収集された健常者の呼吸機能データ、及び多施設共同後向き研究から収集された患者の呼吸機能データを統合して用いた。

前向き研究は健常者のデータを集めるために行われた。以下の条件を満たす症例を検討対象とした。(1) 非喫煙者 (2) 年齢は不問 (3) 慢性肺疾患がない (4) 呼吸機能検査時に上気道・下気道症状がない (5) 自立歩行可能。

前向き観察研究と後向き観察研究について、以下の条件、疾患を有する症例を除外した。(1) 非喫煙者 (2) 高血圧以外の心血管疾患 (3) 貧血 (4) 肺高血圧症 (5) 神経筋疾患 (6) 胸壁疾患 (7) 重度の腎機能障害または肝機能障害 (8) 認知症および精神障害 (9) その他、呼吸機能に影響を及ぼす疾患。

後向き観察研究は患者データを収集するために行われた。十分な呼吸機能データ数を確保するために、画像検査における対象基準を満たした場合、コホート2には早期肺がん患者、サルコイドーシス、喘息患者が含まれた。

後向き研究から得られた呼吸機能データは、2種類の群（コホート1、2）に分類した。コホート1は、画像検査によって肺に異常がないことを確認された患者が分類された。コホート2は、画像検査によって、拡散能に影響しない程度の、軽度の異常を確認された患者が分類された。

コホート1について、対象基準は次の通りとした。(1) 呼吸機能検査の前後6か月以内の画像検査で異常なし

(2) 慢性肺疾患を有さない (3) 呼吸機能検査が2001年から2023年3月までに行われた (4) 16歳以上85歳以下 (5) 胸部手術・胸部放射線療法の既往がない (6) 西田の式又はBurrowsの式によるDLCOの%予測値が80%を超えている。コホート2について、(1)を除いて対象基準はコホート1と同じとした。コホート2における画像検査における対象基準について、最大径が50mm未満の異常陰影が3か所以下で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や間質性肺炎を示唆する所見がないこととした。

貧血の補正についてはGLI-2017の作成に倣い、また本研究では貧血患者が除外されていたため、ヘモグロビン（Hb）測定による拡散能の補正は行わなかった。

【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）, Chestac-8800®（Chest Co., Ltd., Tokyo, Japan）, FUDAC-7®（Fukuda Denshi Co., Ltd., Tokyo, Japan））。VAは、1回呼吸法実施時に測定された吸気肺活量（IVC）と残気量（RV）を加算して計算された。解剖学的死腔は、150mlとした。拡散能の測定時には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を肺胞気ガスとして採取した。1回呼吸法の測定方法はERS、ATS、及び日本呼吸器学会の呼吸機能検査ガイドラインに従った。

拡散能の単位と表記について、日本で用いられる表記であるDLCOとその単位であるml/min/mmHg、欧州で用いられるSI単位系の表記であるTLCOとその単位であるmmol/min/kPaのいずれについても基準値が参照できるように予測式を作成した。

【LMS法による予測式の作成】統計ソフトRのGAMLSSパッケージを用いて、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-CoxCole-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。

【RMSEによる精度検証】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

Z値が計算できる基準値予測式が、自分の扱う検証群のデータに対して適合性が高い場合、その予測式によ

り算出される検証群の z 値はゼロに近くなる（正常範囲（分布）の中心により近い方に位置する）。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 による拡散能の z 値と本研究における予測式による各項目の z 値とを t -検定により比較した。DLCO の z 値は、男性において有意差はなく、女性においては GLI-2017 による z 値が有意に高く、女性においては、本研究における予測式作成群の方が、GLI-2017 作成時に用いられた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。KCO と VA の z 値は、男女ともに GLI-2017 による z 値が有意に高く、KCO と VA の基準値予測式には、本研究における予測式作成群のほうが、適してい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：3.190、3.298、3.482、5.818、女性：2.301、2.745、2.595、4.045）。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：0.860、1.292、1.084、1.052、女性：1.010、1.794、1.164、1.460）。

D. 考察

呼吸機能の解釈には z 値を用いて、正常範囲（分布）のどこに対象患者のデータが位置するのか俯瞰することが望ましい。 z 値を計算でき、年齢と身長による非線形な正常範囲を決定できる基準値予測式の作成と、その定期的な検証は、呼吸機能の精度向上に寄与する。

検証群において DLCO の z 値は、男性については GLI-2017 と本研究における予測式の間で有意差はなく、女性については有意差がみられた。KCO、VA の z 値には、男女ともに GLI-2017 と本研究における予測式の間で有意差がみられた。この結果は日本人母集団に基づく予測式の方が正確に z 値を算出できる可能性を示唆し、RMSE を用いた検証においても、本研究における予測式は GLI-2017 および線形回帰式と比較して、精度が高いことが示唆された。基準値予測式の民族的な多様性が生じる理由として、各国人口の年齢構成（高齢化の有無）や、下肢の長さ（又は座高）を含む体格の違いなどが挙げられている。

本研究における主な limitation として、健常者のみの呼吸機能データに基づく基準値予測式を作成することができず、患者のデータを対象に含めていることが挙げられる。GLI-2017 は健常ボランティアの呼吸機能データに基づいており、今後更なる大規模なレジストリ研究が企画され、より大規模なデータを用いた基準値予測式の作成・検証が行われることが望まれる。

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

Hanaoka M, Wada Y, Goto N, Kitaguchi Y, Koarai A, Kubota M, Oyamada Y, Koto H; Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. Referential equations for pulmonary diffusing capacity generated from the Japanese population using the Lambda, Mu, or Sigma method and their comparisons with prior referential equations. *Respir Investig.* 2023 Nov;61(6):687-697.

Available online at www.sciencedirect.com

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Referential equations for pulmonary diffusing capacity generated from the Japanese population using the Lambda, Mu, or Sigma method and their comparisons with prior referential equations



Masayuki Hanaoka^a, Yosuke Wada^{a,*}, Norihiko Goto^a,
Yoshiaki Kitaguchi^a, Akira Koarai^b, Masaru Kubota^c,
Yoshitaka Oyamada^d, Hiroshi Koto^e, the Clinical Pulmonary Functions
Committee of the Japanese Respiratory Society

^a First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan

^b Division of Respiratory Medicine, Sendai City Hospital, 1-1-1 Asutonagomachi, Taihaku-ku, Sendai 982-8502, Japan

^c School of Allied Health Sciences, Kitasato University, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

^d Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo 152-8902, Japan

^e Department of Respiratory Medicine, Kyushu Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers, 3-23-1 Shiobaru, Minami-ku, Fukuoka 815-8588, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2023

Received in revised form

17 July 2023

Accepted 27 July 2023

Available online 15 September 2023

Keywords:

Pulmonary diffusing capacity

Reference values

Pulmonology

Transfer coefficient of the lungs for

carbon monoxide

Pulmonary function test

ABSTRACT

Background: This study aimed to establish reference equations for single-breath lung carbon monoxide diffusing capacity (D_{LCO}), alveolar volume (V_A), and transfer coefficient of the lungs for carbon monoxide (K_{CO} , sometimes written as D_{LCO}/V_A) in the Japanese population. A generalised additive model for location size and shape (GAMLSS) was used to build each equation.

Methods: To collect pulmonary function data throughout a broad age range, we prospectively obtained pulmonary function data from healthy volunteers and retrospectively obtained data from patients with normal diffusing capacity aged 16–85 years.

Results: In total, 702 tests were conducted. The validation group z-scores, except for D_{LCO} in males, showed substantial discrepancies between the Global Lung Initiative (GLI) baseline prediction equations and the present study's prediction equations, indicating the need for a new reference value prediction approach. The root mean square errors of the D_{LCO} , V_A , and K_{CO} reference values obtained from the present study's prediction equations were lower than those derived from the GLI and previous linear regression equations.

Conclusions: Reference values obtained in this study were more appropriate for our sample than those derived from the existing baseline prediction equations. This research's

* Corresponding author. First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1, Matsumoto, Nagano, 390-8621, Japan.

E-mail address: yosuke@shinshu-u.ac.jp (Y. Wada).

¹ The first and second authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.07.009>

2212-5345/© 2023 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of The Japanese Respiratory Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).