

膵頭十二指腸切除術術後の栄養指標の変動と経口栄養剤投与が与える影響

菅原秀一郎, 渡邊利広, 手塚康二, 平井一郎, 木村 理

山形大学大学院医学系研究科外科学第一講座
(平成29年11月2日受理)

抄 録

背景: 高齢者における膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : PD) の長期的栄養指標の推移と周術期経口栄養剤投与が与える栄養指標の影響を明らかにすることを目的とした。

方法: 1. 2009年から2014年までにPDを施行した107例を対象とした。75歳以上22例 (高齢者群) と74歳以下85例 (非高齢者群) に分け、total protein (TP), Albumin (Alb), Hemoglobin, Lymphocyte, Onodera's prognostic nutritional index (PNI) の術後1年目から5年目までの経時的推移を比較した。高齢者群と非高齢者群の5年生存率を比較検討した。

2. 2017年4月からPDを施行した8例を対象とし、術前1週間前から術後4週間にかけて経口栄養剤 (300kcal/250ml) を投与した。術後1週間目と術後1か月目のTP, Alb, Lymphocyte, Hb, HbA1c, transthyretin (TTR), retinol binding protein (RBP)、体重を比較した。

結果: 高齢者群でPNI以外のTP, Albは術後3年目、4年目に元に戻っており、術後5年目では全ての栄養指標で術前と有意差を認めなかった。経口栄養剤投与例では TP, Alb, Lymphocyte, PNI, TTRが術後4週目において有意に上昇していた。

結論: 高齢者のPD術後の栄養指標は長期的にみて非高齢者と同等であった。周術期経口栄養剤の投与は術後の栄養状態の改善に寄与する可能性がみられた。

キーワード: 膵頭十二指腸切除術、高齢者、栄養指標

背 景

膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : 以下、PD) は主に膵頭部領域の悪性、境界悪性疾患に対する治療として広く行われている手術である^{1), 2)}。PDは多臓器を摘出する侵襲の大きな消化管手術であり、術後の栄養状態に影響を及ぼす³⁾。

近年、本邦においては高齢化が進んでおり⁴⁾、今後PDを受ける高齢者の割合は増えると予想される。また、膵頭部領域癌においては化学療法の発展などにより術後生存率の向上がみられる^{5), 6)}。しかしPDにおいて高齢者の栄養状態の変動を長期的に観察した報告はない。

また、術後早期の経腸栄養投与は合併症発生率の低下や入院期間の短縮に貢献していると報告され⁷⁾、周術期の栄養管理の重要性は明らかになってきた。一方で、周術期の栄養剤投与と栄養指標の変動の関係を報

告した例は少ない。

そこで本研究では、高齢者の長期的観察による栄養指標の変動と、周術期の経口栄養剤投与が術後の栄養指標に与える影響を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

1. 2009年1月から2014年12月にかけて山形大学医学部附属病院でPDを施行した107例を対象とした。75歳以上 (高齢者群) と74歳以下 (非高齢者群) の2群に分けた。それぞれの群の男女数、平均年齢、切除標本の病理組織学的診断を比較検討した。

2. 高齢者群と非高齢者群の5年生存率を比較検討した。術後1年目から5年目までの高齢者群と非高齢者群の総蛋白 (TP)、血清アルブミン値 (Alb)、ヘモグロビン (Hb)、リンパ球、小野寺らのprognostic nutritional index (PNI)⁸⁾ についてretrospectiveに比較検討した。術後5年生存した高齢者群9例を対象に

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Variable	<75 years group	≥75 years group	P value
Number of patients	85	22	
Age (range)	65 (37-74)	78 (75-80)	
Male/Female	47/38	15/7	0.27
Pathological diagnosis			
PDAC	28	8	0.76
bile duct cancer	31	9	0.70
IPMN	16	3	0.57
NET	4	1	0.97
others	6	1	0.67
Preoperative laboratory data			
TP (g/dl)	6.3 (±1.1)	6.3 (±1.0)	0.90
Alb (g/dl)	3.7 (±0.7)	3.5 (±0.7)	0.45
Lymphocyte (/ μ l)	1634 (±569)	1425 (±383)	0.16
Hb (g/dl)	12.1 (±1.3)	12.5 (±1.7)	0.32
PNI	45.9 (±7.2)	45.0 (±5.2)	0.61

PDAC:pancreatic ductal adenocarcinoma, IPMN:intraductal papillary mucinous neoplasm

NET:neuroendocrine tumor

術前と術後5年目のTP、Alb、リンパ球、Hb、PNIを比較検討した。PNIは小野寺らの算出式： $10 \times \text{Alb (g/dl)} + 0.005 \times \text{リンパ球 (}/\mu\text{l)}$ を用いた⁸⁾。

3. 2017年4月から山形大学医学部附属病院でPDを施行した8例を対象とし、術前1週間前から術後4週間にかけて経口栄養剤としてエネーゴ配合経腸用液™ (300kcal/250ml)を1日1回経口投与した。術前は手術前日まで投与し、手術2日後から投与を再開した。術前、術後ともに経口栄養剤と経静脈栄養、食事摂取は併用した。術後1か月目の血液検査ができなかった2例を除いた6例を対象とし、術後1週間目と術後1か月目のTP、Alb、リンパ球、Hb、HbA1c、トランスサイレチン (transthyretin: 以下、TTR)、レチノール結合蛋白 (retinol binding protein: 以下、RBP)、体重を比較した。

4. PDの再建方法はChild変法、瘻空腸吻合は瘻管チューブを用いた不完全外瘻とした。胃は約3分の1を切除し、結腸後経路による胃空腸吻合を行った⁹⁾。術前日より絶食とし、経静脈栄養を行った。術後2日目より飲水を開始し、3日目より流動食を開始した。

術後6日目以降、経口摂取量が十分であれば経静脈栄養を中止した。術後経腸栄養は用いなかった。

5. 統計方法は X^2 検定またはFisher's exact test, Mann-Whitney U-test, Wilcoxon signed rank testをおのおの用いた。5年生存率はKaplan-Meier法を用い算出し、log-rank testで検定した。変数は平均±標準偏差で表記し、 $P < 0.05$ を統計学的有意差ありと定義した。統計解析はSPSS 22.0 for Windows (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

6. 本研究計画は、山形大学医学部倫理審査委員会にて研究実施を承認された (承認番号: 平成29年度第100号)。

結 果

1. 患者背景

長期観察した107例の患者背景をTable 1に示した。高齢者群は22例 (M/F: 15/7)、非高齢者群は85例 (M/F: 47/38)であった。切除標本の病理組織学的

膵頭十二指腸切除術の栄養指標の変動

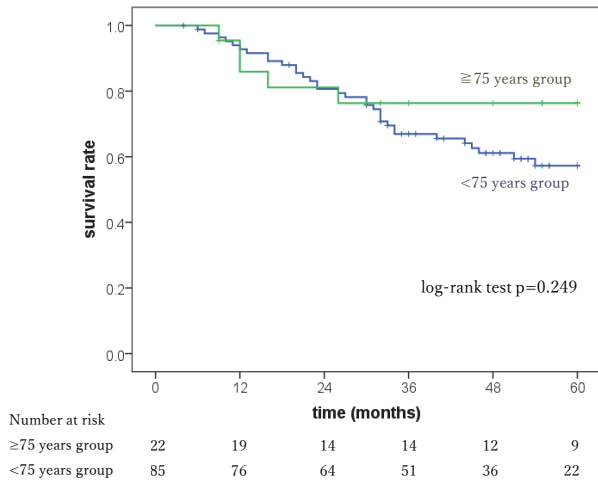


Fig.1 Kaplan-Meier survival curve for 75 years of age or older group and younger than 75 years of age group in patients undergoing PD. There was no difference in five year survival rate between the groups.(76.4% vs 57.3%; p=0.249)

診断の結果は、両群ともに膵頭部癌、胆管癌を合わせた悪性疾患が半数以上を占めていたが有意差はみられなかった。

経口栄養剤を投与した8例の平均年齢は73.3歳（57-83）であった。性別の内訳は男性4例、女性4例であった。切除標本の病理組織学的診断の結果は膵頭部癌5例、胆道癌2例、膵神経内分泌腫瘍1例であった。

2. 5年生存率と長期栄養指標の変動

長期観察した107例の生存曲線をFig.1に示した。5年生存率は高齢者群76.4%、非高齢者群57.3%で有意差は認めなかった（p=0.249）。術後観察可能であった対象は術後1年目は高齢者群19例、非高齢者群76例、術後2年目は高齢者群14例、非高齢者群64例、術後3年目は高齢者群14例、非高齢者群51例、術後4年目は高齢者群12例、非高齢者群36例、術後5年目は高齢者群9例、非高齢者群22例であった。

術前の栄養指標は両群に有意差はみられなかった（Table 1）。TP、Alb、リンパ球、Hb、PNIの経時的推移をFig.2に示した。術後1年目ではTP、Alb、PNIが高齢者群で有意に低下していた（p=0.019, 0.006, 0.002）。術後2年目では両群に有意差は認めなかった。術後3年目ではAlb、PNIが高齢者群で有意に低下していた（p=0.006, 0.012）。術後4年目ではPNIが高齢者群で有意に低下していた（p=0.035）。術後5年目では両群に有意差は認めなかった。高齢者群、非高齢者群において栄養指標の経時的低下は認めなかった。

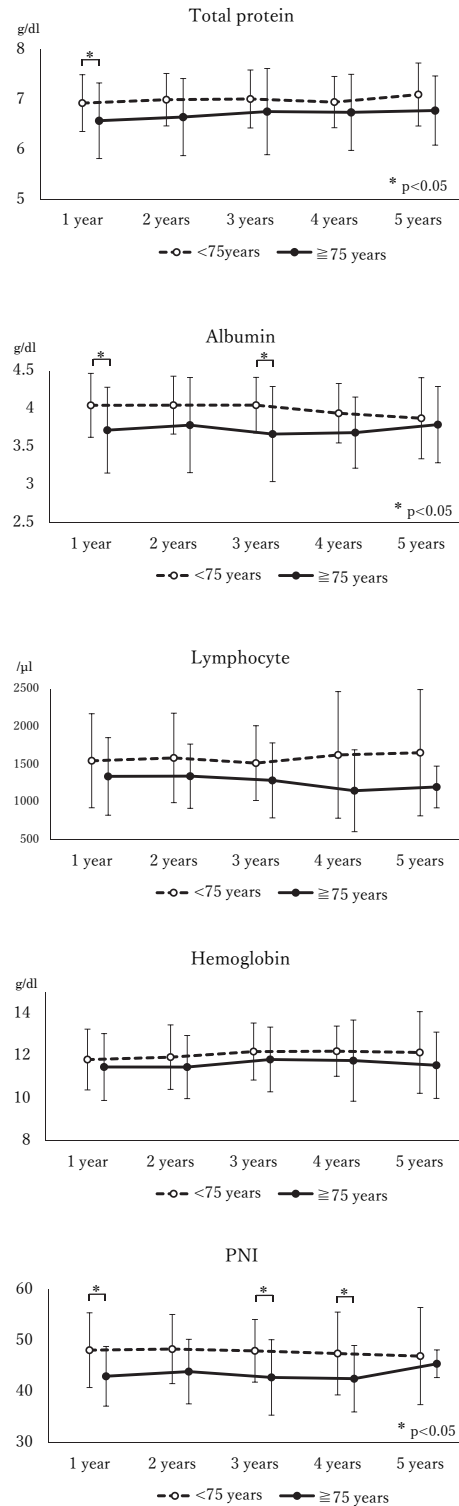
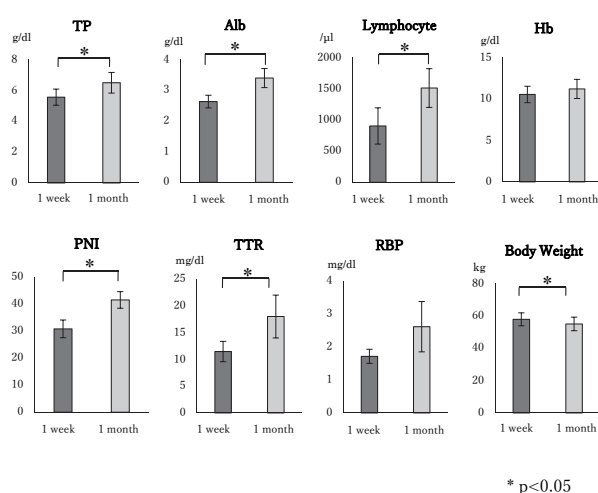


Fig.2 Changes in TP, Alb, Hb, lymphocytes, and PNI are compared between 75 years of age or older group and younger than 75 years of age group. There was no significant difference in any nutritional indicator compared at five years after PD.

Table 2. Comparison of laboratory data examined on before PD and five years after PD in patients aged 75 years or older (n=9).

Variable	Before	After five years	P value
TP (g/dl)	6.2 (±1.1)	6.8 (±0.7)	0.07
Alb (g/dl)	3.4 (±0.8)	3.8 (±0.5)	0.18
Lymphocyte (μl)	1371 (±532)	1158 (±294)	0.25
Hb (g/dl)	12.2 (±1.7)	11.5 (±1.7)	0.06
PNI	45.5 (±5.5)	45.2 (±3.1)	0.87

**Fig.3**

Comparison of nutritional indicators examined on 1 week and 1 month after PD in patients administered oral nutritional supplements. Patients administered oral nutritional supplements had significantly higher levels of TP, Alb, lymphocytes, PNI, and TTR at 1 month after PD.

術後5年生存した高齢者群9例の術前と術後5年目のTP、Alb、リンパ球、Hb、PNIの詳細をTable 2に示した。全ての栄養指標で術前と術後5年目に有意差は認めなかった。

3. 経口栄養剤投与による栄養指標

経口栄養剤を投与した8例に有害事象は認めなかった。術後1週間目と術後1か月目の栄養指標の比較をFig. 3に示した。TP、Alb、リンパ球、PNI、TTRは術後4週目において有意に上昇していた (p=0.021, 0.008, 0.006, 0.007, 0.025)。体重は術後4週目において有意に低下していた (p=0.046)。

考 察

現在わが国は高齢化社会を迎えており、2015年において75歳以上の後期高齢者は1641万人、総人口の

12.9%を占め、今後も後期高齢者は増加すると見込まれている⁴⁾。また、後期高齢者の膵癌、胆管癌の罹患率も年々上昇傾向にあり^{5), 6)}、PDを受ける後期高齢者の数は今後も増えていくと予想される。Kimuraらは本邦のNational Clinical Database (NCD)に基づく解析によるPDの在院死亡率は2.8%であり、年齢はrisk factorの一つであると報告している¹⁰⁾。Prashantらのメタアナリシスによると、75歳以上高齢者の在院死亡率は非高齢者より有意に高く (Odds比5.67)、術後肺炎の発症率も有意に高い (Odds比5.03) と報告している¹¹⁾。PDを含む侵襲の大きな手術は術後の栄養状態の悪化を招くが、栄養サポートにより術後合併症のリスクが低下することが報告されている³⁾。よって、周術期栄養管理は高齢者に対するPDの合併症予防のために今後も重要になると考えられる。

高齢者のPDにおける栄養指標についてはいくつかの報告がみられる。YamashitaらはPD術後で75歳以上の高齢者は非高齢者と比較して術後3か月目のAlbは有意差を認めなかったが、TTR値が有意に低くPD術後の栄養状態回復が遅延していると述べている^{12), 13)}。PD術後のPNIの変動について Miyazakiらは70歳以上を高齢者群とし、術前と術後半年を比較したところ高齢者、非高齢者ともに変化はみられなかったと報告している¹⁴⁾。われわれの長期観察例の結果では術後1年目、3年目、4年目にPNIが高齢者群で低下していたが、経時的にPNI値の低下はみられなかった。また、非高齢者群と比べて高齢者群の術後4年目までのTP、Alb、PNIは低下していたが、術後5年目では有意差は認めなかった。術後5年生存した高齢者では、全ての栄養指標で術前と術後5年目に有意差は認めなかった。このことから、高齢は栄養状態不良の原因とはなりうるが、PDの術後においては経時的に栄養状態が悪化していくのではなく、5年以上の長期生存例においては非高齢者と同等の栄養状態に回復する可能性が示唆された。

今回の研究ではPD後の全生存期間は高齢者群と非高齢者群で同等の結果であった。ScurtuらはPD後の全生存期間は70-74歳と75歳以上で有意差は認めなかったと報告している¹⁵⁾。また、Barnasらは年齢は膵癌の術後生存率のリスクとはならないと報告している¹⁶⁾。これらは今回のわれわれの結果を支持するものである。したがって、耐術能がある高齢者はPDによる恩恵を非高齢者と同様に享受できると考えられた。

今回経口栄養剤として用いたエネーボ配合経腸用液TMは術後患者や高齢患者に適した栄養成分の配合となっている製剤である。カロリー密度は1.2kcal/mlと高く、分岐鎖アミノ酸を強化し、適正な脂肪酸配合比率($\omega 3:\omega 6=1:4$)に調整したものである。食道癌、胃全摘術後患者を対象とした第Ⅲ相臨床比較試験ではTP、Alb、PNI、rapid turnover proteinは術直後に比べて術後14日目に有意に改善したと報告されている¹⁷⁾。今回の研究では他製剤との比較は行っていないが、TP、Alb、リンパ球、PNI、TTRは術後1週目と比較して術後4週目で有意に上昇していた。PDにおいても周術期の経口栄養剤投与は栄養指標の改善をもたらす可能性が挙げられた。また、今回の研究では術後4週目で評価を行ったが、更に長期的に経口栄養剤を投与した影響については今後の検討課題としたい。

結 語

高齢者のPD術後の栄養指標は長期的にみて非高齢者と同等であった。周術期経口栄養剤の投与は術後の栄養状態の改善に寄与する可能性がみられた。

文 献

1. JM Winter, JL Cameron, KA Campbell, MA Arnold, DX Chang, JA Coleman, et al.: 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 1199-1210
2. AWC Kow, NA Sadayan, A Ernest, B Wang, CY Chan, CK Ho, et al.: Is pancreaticoduodenectomy justified in elderly patients? *Surgeon* 2012; 10: 128-136
3. A Weimanna, M Braga, L Harsanyi, A Laviano, O Ljungqvist, P Soeters, et al.: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr.* 2006; 255: 224-244
4. 平成28年度版高齢社会白書. 内閣府. 2016
5. Monitoring of Cancer Incidence in Japan - Survival 2006-2008 Report. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center 2016
6. Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T: Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 40-51
7. JS Paek, HK Chung, HK Hwang, JK Kim, DS Yoon, et al.: Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients: A prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 261-2674
8. 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎: Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治療切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界. *日外会誌* 1984; 85: 1001-1005
9. Kimura W: Strategies for the treatment of invasive ductal carcinoma of the pancreas and how to achieve zero mortality for pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2008; 15: 270-277
10. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, Kenjo A, Kitagawa Y, et al.: A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: The 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2014; 259: 773-80
11. S Prashant, T Jonathan, S Mauricio, S James, D Peter, et al.: Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB* 2012; 14: 649-657
12. Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E, Takeishi K, Ikeda T, Yoshizumi T, et al.: Surgical outcomes of pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors in elderly patients. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 539-545
13. 山下洋一, 栗原健, 吉田佳弘, 今井大祐, 別城悠樹, 木村光一他: 高齢者膵頭十二指腸切除における周術期栄養管理の現状と問題点. *外科と代謝・栄養* 2014; 48: 177-182
14. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, Kageyama Y, Takahashi A, Ohkohchi N, et al.: Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *BioSci Trends.* 2016; 10: 300-306
15. R Scurtu, P Bachelier, E Oussoultzoglou, E Rosso, R Maroni, D Jaeck, et al.: Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients.

- J Gastrointest Surg 2006; 10: 813-822
16. AS Barbas, RS Turley, EP Ceppa, SK Reddy, DG Blazer III, BM Clary, et al.: Comparison of outcomes and the use of multimodality therapy in young and elderly people undergoing surgical resection of pancreatic cancer. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 344-350
17. 福島亮治, 矢野雅彦, 池尻公二, 望月泉, 野村尚, 中川悟
他: 食道切除または胃全摘術後患者における新規経腸栄養材 (ENG-J) 経管投与の有効性および安全性の検討.
日外科系連会誌 2014; 35: 840-851

Nutritional indicators after pancreaticoduodenectomy and the effect of perioperative administration of oral nutritional supplements

Shuichiro Sugawara, Toshihiro Watanabe, Koji Tezuka, Ichiro Hirai, Wataru Kimura

First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science

ABSTRACT

Background: The objective of this study was to elucidate changes in long-term nutritional indicators and the effect of perioperative administration of oral nutritional supplements (ONS) on nutritional indicators in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD).

Methods: 1. We examined 107 patients who underwent PD. Patients were divided into a group aged 75 years and over (geriatric group, 22 patients) and a group aged 74 years and under (non-geriatric group, 85 patients). Changes in total protein (TP), albumin (Alb), hemoglobin (Hb), lymphocytes, and Onodera's prognostic nutritional index (PNI) were compared between these groups 1 and 5 years after surgery.

2. Eight patients who underwent PD were administered ONS (300 kcal/250 mL) from 1 week before surgery until 4 weeks after surgery. Levels of TP, Alb, lymphocytes, Hb, HbA1c, transthyretin (TTR), retinol binding protein (RBP), and body weight were compared at 1 week and 1 month after surgery.

Results: In the geriatric group, TP and Alb but not PNI returned to normal levels by 3 and 4 years after surgery, and by 5 years after surgery, there was no significant difference in any nutritional indicator compared to results before surgery. Patients administered ONS had significantly higher levels of TP, Alb, lymphocytes, PNI, and TTR at 4 weeks after surgery.

Conclusions: Nutritional indicators after PD were equivalent for geriatric and non-geriatric patients when viewed long-term. There is a possibility that perioperative administration of ONS improves the nutritional status of the patient after PD.

Key words: pancreaticoduodenectomy, elderly patients, nutritional indicators, oral nutritional supplements