

膵頭十二指腸切除術における経口補助栄養剤投与の有用性

菅原秀一郎, 渡邊利広, 高橋良輔, 安次富裕哉, 山賀亮介, 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30年4月30日受理)

要 旨

背景: 膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : PD) における周術期の経口補助栄養 (oral nutritional supplements : ONS) が術後の栄養状態に与える影響を明らかにすることを目的とした。

方法: 1. 2017年4月から12月までに山形大学医学部附属病院でPDを施行した12例を対象とし、術前1週間前から術後3か月にかけて経口補助栄養剤 (300kcal/250ml) を1日1回経口投与した (ONS群)。コントロール群として同院でPDを施行しONSを投与しなかった107例を対象とした。

2. ONS群とコントロール群で術後3か月目のtotal protein (TP)、Albumin (Alb)、リンパ球、Onodera's prognostic nutritional index (PNI)、geriatric nutritional risk index (GNRI)、体重を比較した。また、術前から術後3か月目にかけてのTP、Alb、リンパ球、PNI、GNRI、体重変化率と術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率についてONS群とコントロール群で比較した。術後1週間目のAlb値3.0g/dl以下の症例を対象に、術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率について同様に比較した。

3. 体重変化率-10%未満 (体重維持群) と-10%以上 (体重減少群) に分けて性別、年齢、術前体重、術前糖尿病合併数、術後合併症発生数、ONS投与数、術前TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRIについて比較した。

結果: 術前から術後3か月の体重変化率はONS群に有意な体重変化率の改善を認めた。術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率ではTP、リンパ球、PNIでONS群に有意な改善を認めた。ONS投与例は体重維持群の方が有意に多くみられた。

結論: PDにおいてONSの投与は、術後の体重減少の抑止に有効であった。

キーワード: 膵頭十二指腸切除術、経口補助栄養、栄養指標

背 景

膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : PD) は膵頭部領域の悪性、境界悪性疾患に対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^{1), 2)}。

消化器手術における栄養介入の重要性についてはこれまでに様々な検討がされ、なかでも術後早期経口摂取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ている^{2), 3)}。また近年では経口摂取による摂取カロリーを補うために経口補助栄養 (oral nutritional supplements : ONS) の投与も広く行われている²⁾。しかし、膵切除や肝切除などの侵襲の大き

な肝胆膵領域においては栄養管理の有用性については十分な検討はされておらず、PDの周術期においてONS投与がどのように栄養状態の改善に寄与しているかは明らかになっていない。そこで本研究では、周術期のONS投与が術後の栄養状態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. 2017年4月から2017年12月まで山形大学医学部附属病院でPDを施行した12例を対象とし、術前1週間前から術後3か月にかけて経口補助栄養剤としてエネーボ配合経腸用液TM (300kcal/250ml) を1日1回経口投与した (ONS群)。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ONSと経静脈栄養、食事摂取は併用した。術後経口摂取困難症例1例は除外した。コントロール群として2009年1月から2014年12月にかけて同院でPDを施行しONSを投与しなかった107例を対象とした。それぞれの群の年齢、性別、身長、体重、Body mass index (BMI)、病理組織学的診断、術前total protein (TP)、Albumin (Alb)、リンパ球、Onodera's prognostic nutritional index (PNI)、geriatric nutritional risk index (GNRI)、を比較した。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⁴⁾。GNRIはYamadaらによる計算式： $\text{GNRI} = 14.89 \times \text{血清アルブミン値 (g/dl)} + 41.7 \times (\text{現体重} / \text{理想体重})$ で算出した。理想体重 (kg) は身長 (m)² $\times 22$ で求め、理想体重が現体重より多い場合は現体重/理想体重 = 1 とした⁵⁾。

2. ONS群とコントロール群で術後3か月目のTP、Alb、リンパ球、PNI、GNRI、体重を比較した。また、術前から術後3か月目にかけての変化率（術後3か月目値/術前値）について、TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRI、体重をONS群とコントロール群で比較した。次に術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率（術後3か月目値/術後1週間目値）について、TP、Alb、リンパ球、PNIをONS群とコントロール群で比較した。術後1週間目の血清Alb値3.0g/dl以下の症例（ONS群10例、コントロール群56例）を対象に、術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率について同様に比較した。

3. 術前から術後3か月目にかけての体重変化率について-10%未満（体重維持群）と-10%以上（体重減少群）に分けて性別、年齢、術前体重、術前糖尿病合併数、術後合併症発生数、ONS投与数、術前TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRIについて比較した。術後合併症の重症度はClavien-Dindo分類⁶⁾を用い、Grade III以上を合併症ありと判断した。

4. PDの再建方法はChild変法で行い、臍空腸吻合は臍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⁷⁾。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 χ^2 検定、Student t-testまたはMann-Whitney U-testをおのおの用いた。変数は平均 \pm 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

患者背景の詳細をTable 1 に示した。ONS群は11例 (M/F=5/6)、コントロール群は107例 (M/F=62/45) であった。ONS群の年齢が有意に高かった (73.8vs67.4)。身長、体重は有意差を認めなかった。切除標本の病理組織学的診断や術前検査値 (TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRI) にも有意差はみられなかった。

2. 術後3か月目の比較

術後3か月目での体重、TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRIはONS群とコントロール群で有意差を認めなかった (Table 2)。術前から術後3か月目にかけての変化率の結果をFig. 1 に示した。体重の変化率はONS群で96% (± 3.1)、コントロール群で90% (± 6.0) となり、ONS群に有意な体重変化率の軽減を認めた ($p=0.003$)。次に術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率の結果をFig. 2 に示した。TP変化率 (ONS群125%vsコントロール群115%)、リンパ球変化率 (215%vs166%)、PNI変化率 (152%vs131%) となり、ONS群に有意な上昇を認めた ($p=0.002, 0.019, 0.007$)。術後1週間目の血清Alb値3.0g/dl以下の症例に限って検討したところTP変化率 (127%vs119%) はONS群の方が有意な上昇を認めた (Fig. 3)。

3. 体重変化率別での検討

術前から術後3か月目にかけての体重変化率について、体重維持群は53例、体重減少群は39例であった。術後3か月目の体重が不明であった26例は除外した。ONS投与例が体重維持群で10例、体重減少例で1例に認め、体重維持群の方がONS投与例は有意に多くみられた ($p=0.01$)。性別、年齢、術前体重、術前糖尿病合併数、術後合併症発生数、術前TP、Alb、リンパ球、PNI、GNRIには有意差は認めなかった (Table 3)。

考 察

消化器手術の術後では経口摂取量や消化機能の低下などにより栄養状態の低下を招く。またPDは胃、十二指腸、小腸、膵臓、胆管といった多くの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

膵頭十二指腸切除術における経口補助栄養剤投与の有用性

Table 1. 患者背景

	ONS 群 (n=11)	Control 群 (n=107)	P value
年齢 (range)	73.8 (57-83)	67.4 (37-80)	0.015
性別 (M/F)	5/6	62/45	0.43
身長 (cm)	156.9 (±10.1)	158.3 (±8.7)	0.63
体重 (kg)	53.8 (±6.7)	56.0 (±9.1)	0.44
Body mass index	21.9 (±2.1)	22.3 (±3.1)	0.63
病理組織学的診断			
PDAC	3	36	0.44
bile duct cancer	5	40	
IPMN	2	19	
NET	1	5	
others	0	7	
術前検査値			
Total protein (g/dl)	6.6 (±0.6)	6.3 (±1.1)	0.41
Albumin (g/dl)	3.6 (±0.6)	3.6 (±1.1)	0.94
Lymphocyte (/μl)	1658 (±875)	1594 (±543)	0.73
PNI	44.8 (±7.9)	42.7 (±9.9)	0.48
GNRI	94.8 (±7.9)	94.1 (±11.4)	0.85

Student t-test was used for continuous and Chi-square test for categorical variables

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

NET: neuroendocrine tumor, PNI: prognostic nutritional index,

GNRI: geriatric nutritional risk index

Table 2. 術後3か月目における測定値の比較

	ONS 群 (n=11)	Control 群 (n=107)	P value
体重 (kg)	51.4 (±6.8)	50.6 (±8.6)	0.78
Total protein (g/dl)	6.6 (±0.5)	6.6 (±0.5)	0.65
Albumin (g/dl)	3.7 (±0.5)	3.7 (±0.4)	§0.80
Lymphocyte (/μl)	1920 (±981)	1735 (±644)	0.39
PNI	46.9 (±7.9)	44.9 (±6.4)	0.32
GNRI	94.5 (±7.7)	93.2 (±7.6)	0.59

Student t-test (§ Mann-Whitney U-test)

PNI: prognostic nutritional index, GNRI: geriatric nutritional risk index

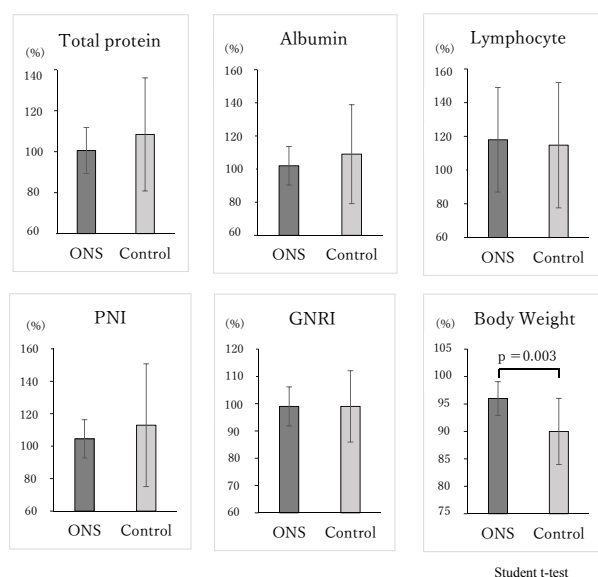


Fig. 1. 術前から術後3か月目にかけての変化率の比較
体重変化率はONS群で有意に軽減が認められた。

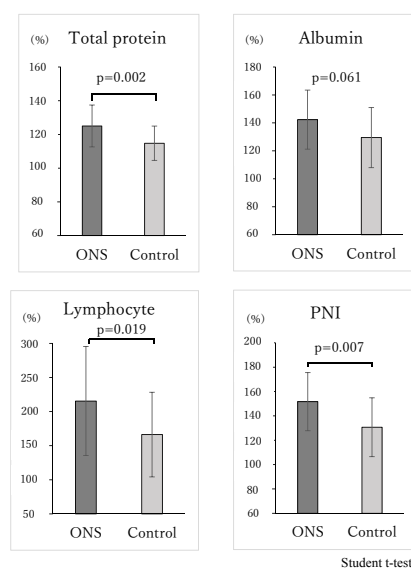


Fig. 2. 術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率の比較
TP、リンパ球、PNIの変化率はONS投与群で有意に上昇していた。

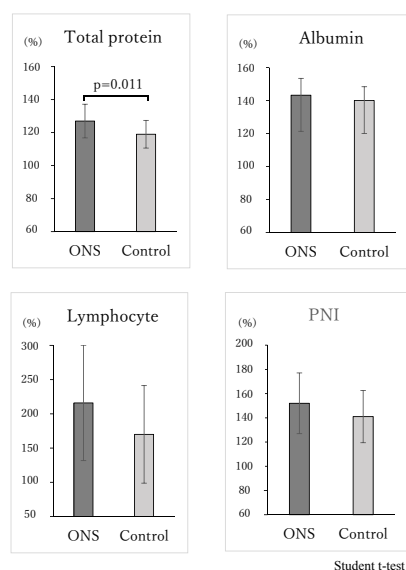


Fig. 3. 術後1週間目のAlb3g/dl以下の症例による術後1週間目から術後3か月目にかけての変化率の比較
TP変化率はONS投与群で有意に上昇していた。

態に多大な影響を及ぼす²⁾。栄養状態の悪化は老年医学における虚弱の状態(フレイル)や著しい筋力の低下(サルコペニア)との関連が強い⁸⁾、栄養状態を維持することは社会的にも重要な課題である。PDの術後栄養状態についてはいくつかの報告がみられる。Yamashitaらは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、トランスサイレチンが有意に低く栄養状態の回復が遅延していると述べている^{9), 10)}。また、Miyazakiらは70歳以上を高齢者群とし、術前と術後半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¹¹⁾。我々はこれまでにPDの術後栄養状態は年齢に関係なく術後1週間目に最も低値となり、その後緩やかに回復していくことを報告している¹²⁾。しかし、これらの研究ではONSの有用性についての検討はされていなかった。

胃癌術後でのONSの有用性はImamuraらがランダム化比較試験を行っており胃切除後6-8週間でONS投与群の方が有意に体重減少率が少ないと報告している(4.86%vs6.60%)¹³⁾。また、Ohkuraらは幽門側胃切除術後1か月から1年にかけての体重減少率がONS投与により改善したと報告している¹⁴⁾。現在国内で使用されているONSは1製剤当たり200~400kcalと多彩であるが、これらの研究でのONSによる投与カロリーは300kcal/日となっているため^{13), 14)}、本研究の投与カロリーは妥当と考えられる。Imamuraらの報告と比較すると、本研究のコントロール群の術後3か月における体重減少率は約10%となっており、PDの方が胃切除術よりも体重減少が大きいことがわかる。PDは胃切除術と比べて、多臓器の切除を伴うために術後消化機能低下への影響は大きいと考えられる。ま

Table 3. 術前から術後3か月目にかけての体重変化率での比較
(体重維持群：-10%未満、体重減少群：-10%以上)

	体重維持群 (n=53)	体重減少群 (n=39)	P value
性別 (M/F)	31/22	21/18	0.65
年齢	69.0 (±8.3)	66.3 (±9.5)	0.18
術前体重 (kg)	55.2 (±9.7)	57.5 (±8.5)	0.23
糖尿病合併 (n)	5	4	0.89
術後合併症 (n)	5	6	0.38
ONS 投与 (n)	10	1	0.01
術前 Total protein (g/dl)	6.4 (±0.9)	6.4 (±1.1)	0.54
術前 Albumin (g/dl)	3.7 (±0.7)	3.7 (±0.7)	0.63
術前 Lymphocyte (μl)	1532 (±606)	1710 (±522)	0.06
術前 PNI	42.9 (±9.3)	44.7 (±9.8)	0.29
術前 GNRI	94.4 (±10.7)	95.7 (±10.6)	0.58

Mann-Whitney U-test was used for continuous and Chi-square test for categorical variables

PNI: prognostic nutritional index, GNRI: geriatric nutritional risk index

た、ONS投与により胃切除術と同程度の体重減少率（4%）まで改善していることから、PDにおいても周術期のONS投与は胃切除術と同様に十分な効果があると思われた。

今回経口補助栄養剤として用いたエネーゴ配合経腸用液™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て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日目有意に改善したと報告されている¹⁵⁾。これまで我々はPDでこの経口補助栄養剤を用いたところ、TP、Alb、リンパ球、PNI、トランスサイレチンは術後1週目と比較して術後4週目で有意に上昇したと報告した¹⁶⁾。更に今回の研究ではコントロール群と比較して、3か月に渡る長期観察を行った。その結果、ONS投与により体重減少率の改善と術後1週目からの栄養指標の改善を認めた。その上、術後1週目での低アルブミン血症を呈する低栄養症例においてもONSによる血清タンパクの上昇を示した。つまり、術後の栄養状態の低下の程度に関わらず、ONSは栄養状態改善に寄与している可能性が考えられた。栄養状態の改善を認めた理由には摂取カロリーの増加の他にも摂取栄養素の適正化など様々な要因によるものが推察された。しかし、本研究では退院後の食事内容や服薬確認に特別な介入はしていなく、個々の症例の摂

取カロリーや服薬コンプライアンスは不明確な点もあり、これらを解消したランダム化比較試験を行うことが今後の課題といえる。

大腸手術に始まったEnhanced Recovery After Surgery (ERAS)は術後回復力強化プログラムとも呼ばれ、周術期に高いエビデンスをもつ管理法を組み合わせ早期退院、合併症軽減、コスト削減などを達成する取り組みである¹⁷⁾。その管理法とは早期経口摂取、術後鎮痛、早期離床などであり、肝胆膵領域においても術後早期経腸栄養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ている¹⁸⁾。現在のところ食事と併用したONSの投与については十分なエビデンスがないためにERASには取り入れられていないが、本研究結果より、これからは退院後の栄養状態の改善を目標としたONSを投与した術後栄養管理が重要となってくると考えられた。

結 語

PDにおいてONSの投与は、術後の体重減少の抑止に有効であった。

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. 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; 25: 224-244
3. 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
4. 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎 : Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界. *日外会誌* 1984 ; 85 : 1001-1005
5. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, et al. : Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 106-113
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240: 205-213
7. 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
8. 葛谷雅文 : 超高齢社会におけるサルコペニアとフレイル. *日内会誌* 2015 ; 104 : 2602-2607
9. 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
10. 山下洋一, 栗原 健, 吉田佳弘, 今井大祐, 別城悠樹, 木村浩一他 : 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
11. 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
12. 菅原秀一郎, 渡邊利広, 手塚康二, 平井一郎, 木村理 : 75歳以上高齢者の膵頭十二指腸切除術における手術成績と栄養指標の変動. *日臨外会誌* 2018 ; 79(2) : 267-272
13. Imamura H, Nishikawa K, KIshi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, et al. : Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 2928-2935
14. Ohkura Y, Haruta S, Tanaka T, Ueno M, Udagawa H. Effectiveness of postoperative elemental diet (Elental®) in elderly patients after gastrectomy. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 268
15. 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
16. 菅原秀一郎, 渡邊利広, 手塚康二, 平井一郎, 木村理 : 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. *山形医学*. 2018 ; 36(1) : 1-7
17. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt, M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. : Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005; 24: 466-477
18. 眞次康弘, 大石幸一, 大下彰彦, 伊藤圭子, 中原英樹他 : 膵頭十二指腸切除術における術後回復力強化 (Enhanced Recovery After Surgery: ERAS®) プログラムの安全性と有用性の検討. *外科と代謝・栄養*. 2016 ; 50(5) : 297-305

The effect of oral nutritional supplements for pancreaticoduodenectomy

Shuichiro Sugawara, Toshihiro Watanabe, Ryosuke Takahashi, Yuya Ashitomi,
Ryosuke Yamaga, Koji Tezuka, Ichiro Hirai, Wataru Kimura

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

ABSTRACT

Background: The present study aimed to clarify the effect of perioperative oral nutritional supplements (ONS) for pancreaticoduodenectomy (PD) on postoperative nutritional status.

Methods: 1. The ONS group included 12 patients who underwent PD at Yamagata University Hospital and received ONS (300kcal/250ml) once daily starting 1 week preoperatively and continuing until 3 months postoperatively. The control group included 107 patients who underwent PD at the same hospital and did not receive ONS.

2. Total protein (TP), Albumin (Alb), lymphocytes, Onodera's prognostic nutritional index (PNI), geriatric nutritional risk index (GNRI), and weight were compared between the ONS and control groups at the 3rd postoperative month. In addition, change rates for TP, Alb, lymphocytes, PNI, and GNRI were compared. The change rate from the preoperative day to the 3rd postoperative month and the change rate from the 1st postoperative week to the 3rd postoperative month in the ONS and control groups were compared. Change rates from the 1st postoperative week to the 3rd postoperative month in patients with an Alb level < 3.0g/dl in the 1st postoperative week were also compared.

3. Subjects with a weight change rate less than 10% were categorized in the weight maintenance group while subjects with a weight change rate more than 10% were categorized in the weight reduction group, and sex, age, preoperative weight, number of preoperative diabetic complications, number of postoperative complication events, amount of ONS administration, and preoperative TP, Alb, lymphocytes, PNI, and GNRI were compared.

Results: The change rate for weight from the preoperative day to the 3rd postoperative month improved significantly in the ONS group. Change rates of TP, lymphocytes, and PNI from the 1st postoperative week to the 3rd postoperative month improved significantly in the ONS group. The amount of ONS administration was significantly greater in the weight maintenance group.

Conclusion: ONS administration for PD led to significant improvement in the weight reduction rate.

Key words: pancreaticoduodenectomy, oral nutritional supplements, nutritional indicators