

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10475

研究課題名(和文) 手術中の栄養投与が術後合併症を予防し、入院期間へ及ぼす影響

研究課題名(英文) Metabolic effect of intraoperative nutrient administration during laparoscopic colorectal cancer surgery

研究代表者

佐藤 大三 (Sato, Daizoh)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30205934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、全身麻酔中の栄養投与で入院期間の減少と術後の合併症を少なくすることを目的として「手術中の至適栄養投与量の基準値」を明らかにすることである。今回の大腸癌手術時の研究では、手術中の栄養投与(アミノ酸、ブドウ糖、脂質)によって術中の低血糖を抑制するとともにケトン体産生減少などの脂質異化抑制効果とタンパク質代謝の指標の窒素バランスが正になることが証明された。入院期間の短縮(非投与群平均16日に対し、栄養投与群平均9日)と術後合併症(手術部位感染:非投与群3例に対し、栄養投与群1例)が少なかった。術中の栄養投与は組織の修復を早める可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、全身麻酔中の栄養投与で入院期間の減少と術後の合併症を少なくすることを目的として「手術中の至適栄養投与量の基準値」を明らかにすることである。今回の大腸癌手術時の研究では、手術中の栄養投与(アミノ酸、ブドウ糖、脂質)によって術中の低血糖を抑制するとともに手術侵襲による脂肪分解やタンパク質分解を抑制する可能性が証明された。入院期間の短縮と術後合併症減少傾向もみられた。術中の栄養投与は組織の修復を早める可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the metabolic effects of intraoperative administration of glucose and amino acids during laparoscopic colorectal cancer surgery. Methods: We randomly assigned patients to receive intravenous fluids with (GA group) or without (C group) glucose (75 g/L) and amino acids (30 g/L) using at 60 mL/h after anaesthesia induction. We took measurements before (T1) and after (T2) surgery during general anaesthesia. Results: Ketone body levels were significantly higher in the C group than in the GA group at T2. During anaesthesia, the nitrogen balance in the GA group was significantly higher than that in the C group. At T2, the urine 3 methyl histidine/urine creatinine ratios were similar between the GA and C groups. Conclusions: Ketone body levels were considerably higher in the control group than in the nutrition group after surgery. The nitrogen balance in the nutrition group was significantly higher than that in the control group.

研究分野：麻酔科学

キーワード：全身麻酔 栄養投与 アミノ酸 ブドウ糖 脂質 脂質異化 タンパク質異化 エネルギー消費量

1.研究開始当初の背景

(1) 世界では毎年2億3千万件以上の患者に大手術が実施されている。しかし不幸にも手術自体が患者の生死に左右することがある。可能な限りこのような事態を回避するため、手術中の患者の状態を安定に維持するための基本原理・技術が必要である。

(2)患者の術中変容を抑制するために、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪などの栄養を付加的に投与方法が知られている。ブドウ糖は低血糖を抑制するとともに異化抑制効果があり、またアミノ酸投与は体温低下を抑制すると同時に蛋白バランスを正にして、異化抑制に効果的である。ただし、侵襲下における計算上のエネルギー投与は、過剰エネルギー投与(overfeeding)として作用し、栄養ストレスと糖毒性で有害事象を起こすおそれから、手術中の栄養を投与は直ぐ様受け入れられるものではない。一方、手術侵襲による代謝亢進により窒素排泄量が増加し、窒素バランスが負となる。これに対して窒素源としてアミノ酸を補充することができるが、アミノ酸をタンパク質合成に利用するには、同等のエネルギー基質(糖質や脂質)をアミノ酸とともに、投与する必要がある。アミノ酸単独では異化を抑制できない課題も残る。

(3)そこでわれわれは、これら栄養投与を総合的に捉えた上で、「投与基準」と適正に栄養が投与されていることを示す「生体指標」を特定できれば、世界中で起こりうる手術中の不幸払拭に貢献できると考えた。

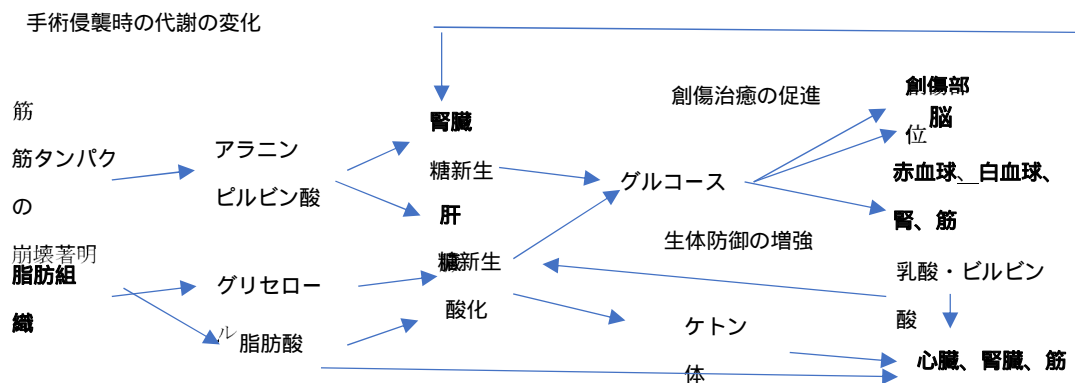
(4)この着想のもと、申請者は過去の手術中のエネルギー管理に関連する文献を整理した。結果、侵襲時にアミノ酸投与が必要なこと、ブドウ糖は1%投与までなら高血糖は回避されることなどを考慮し、最終的に「安静時エネルギー消費量(REE)に近い量」を投与標的に据えるに至った。実際にこの理論の下で実施した予備研究では、良好な窒素バランスと血糖値、そして早期退院の結果を得た。

2.研究の目的

(1) 長時間手術予定(6時間以上)消化器外科手術患者を対象に、安静時エネルギー消費量に見合ったカロリーの適切な投与量を決定し、適切な「投与基準」を設定する。術中栄養投与群と非投与群を比較する。

(2)術後に窒素バランス(タンパク代謝回転率から異化状態か同化状態かを判定し、適正なタンパク投与量かを評価)を測定し、術中のアミノ酸投与の術後に与える影響も分析し、適正に栄養が投与されていることを示す「生体指標」を特定する。特に、タンパク質の異化・同化の状態を測定するための指標(窒素バランス、3-メチルヒスチジン排泄量/クレアチニン値)、脂質異化の指標(血漿アセト酢酸値、3-ヒドロキシ酪酸値、総ケトン体)を測定し、栄養投与量を的確かつ迅速にモニターできる指標を選定する。

確にする。術後合併症（肺炎などの肺合併症、縫合不全、感染、心合併症）、入院期間に及ぼす影響を調査する。

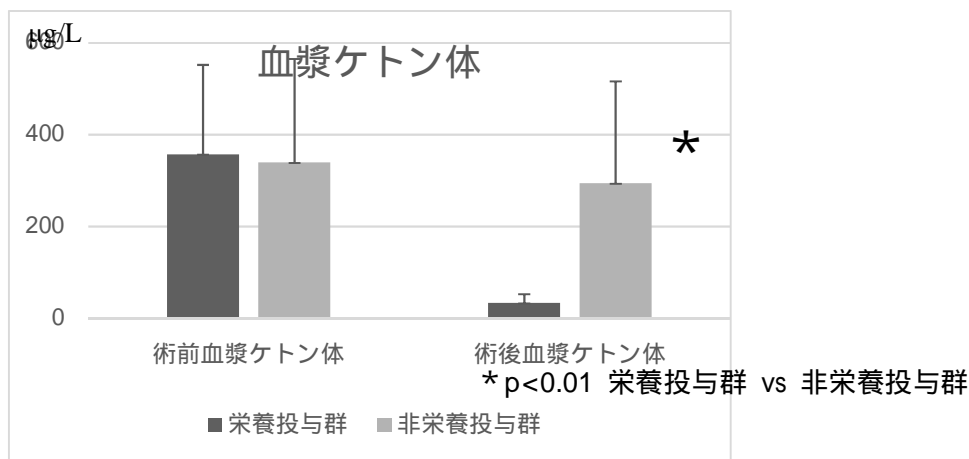


3.研究の方法

(1) 腹腔鏡下大腸癌手術患者の入院期間と術後合併症で手術中のブドウ糖・アミノ酸投与群と非投与群に差があるか、全身麻酔中の骨格筋蛋白分解の程度(窒素バランス、3-MeHis 排泄量/Cr)に両群間の違いがあり、かつ入院期間と術後合併症と関連しているかを検証する。この結果の状況により、骨格筋蛋白分解の程度を考慮して、効果的な投与アミノ酸の量を調節する。脂質異化の程度が両群間に違うかも検証する。次に年齢別、性別による全身麻酔中の至適栄養投与量の検証に研究を拡大し、全身に RCT をおこなう予定である。これらにより全身麻酔中のブドウ糖、アミノ酸、脂質の至適投与量と生体反応指標を決定する。

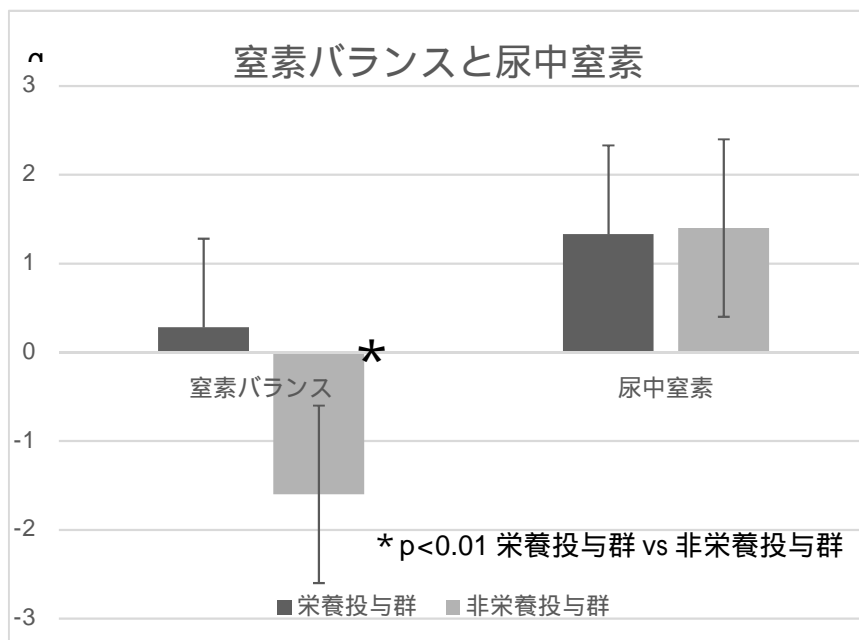
4.研究成果

(1)脂質異化の指標のケトン体は、手術中の栄養投与群が非栄養投与群より、有意に低下した。



(2)手術中のアミノ酸投与が、術中のタンパク質喪失を補っているかの指標の窒素バランスでは、手術中の栄養投与群がプラスで非栄養投与群がマイナスであった。術中の栄養投与は術中のタンパク質喪失を補っていることが証明された。しかし、タンパク質異化の指標の尿中 3-メチルヒスチジンは両群とも同じだった。この結果、術中のアミノ酸投与量を増やす

ことでタンパク質異化を減らす可能性が示唆された。



(3)術後合併症と入院期間に栄養投与群と非栄養投与群に差がみられなかった。

<引用文献>

Satoh D, Toda N, Yamamoto I Effects of intraoperative nutrients administration on energy expenditure during general anesthesia. *Nutrition* 2018; **45**: 37-40:

Sawada A, Kamada Y, Hayashi H, Ichinose H, Sumita S, Yamakage M. Effect of intraoperative glucose infusion on catabolism of adipose tissue and muscle protein in patients anesthetized with remifentanil in combination with sevoflurane during major surgery: a randomized controlled multicenter trial. *Anesth Analg* 2016; **123**: 869-76

Patkova A, Joskova V, Havel E, Kovarik M, Kucharova M, Zadak Z, Hronek M.

Energy, protein, carbohydrate, and lipid intakes and their effects on morbidity and mortality in critically ill adult patients: a systematic review. *Adv Nutr* 2017; **8**: 624-34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato D, Toda N, Yamamoto I	4. 巻 45
2. 論文標題 Effects of intraoperative nutrients administration on energy expenditure during general anesthesia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 37-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2017.06.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 金子 里維、佐藤 大三、三高 千恵子、藤野 隆史、寺田 裕作、稲田 英一
2. 発表標題 腹腔鏡下結腸悪性腫瘍切除術全身麻酔中の栄養投与と安静時エネルギー消費量
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kisii J, Sato D, Tanaka M, Chiba S, Kawagoe I, Inada E
2. 発表標題 Effect of intraoperative nutrients administration on the metabolism during general anesthesia
3. 学会等名 2018Annual Meeting american society of anesthesiologist (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松 茜、佐藤 大三、山口 愛、山崎 翔、勝田 陽介、稲田 英一
2. 発表標題 腔鏡下手術中の栄養投与と窒素バランスの研究
3. 学会等名 第64回日本麻酔科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanaka M, Satoh D, Komatsu K, Katsuda Y, Kawagoe I, Inada E
2. 発表標題 Intra-operative Nitrogen Balance and Blood Glucose During Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery
3. 学会等名 2017Annual Meeting american society of anesthesiologist (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirai K, Satoh D, Tanaka M, Kisii J, Kawagoe I, Inada, E
2. 発表標題 Effects of Intraoperative Glucose and Amino Acid administration on Amino Acid Metabolism During General Anesthesia
3. 学会等名 2019Annual Meeting american society of anesthesiologist (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	工藤 治 (Kudo Osamu) (80365600)	順天堂大学・医学部・助手 (32620)	