

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591892

研究課題名(和文) 免疫栄養療法による高度侵襲手術に対するリスク軽減のための治療戦略

研究課題名(英文) The strategy for reducing surgical risk by immunonutrition after severely stressful surgery

研究代表者

古川 勝規 (Furukawa, Katsunori)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00400987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、免疫栄養療法の高度侵襲手術に対する術後合併症の防止効果を検討するための二つのランダム化比較試験を実施した。その結果、膵頭十二指腸切除術と閉塞性黄疸を合併した肝葉切除術の二つの高度侵襲手術に対して術前に免疫強化栄養剤を投与する免疫栄養療法は術後感染性合併症の発症率を低下させた。免疫栄養療法の効果発現機序も検討しており、エイコサペンタエン酸によるプロスタグランジンE2を介したヘルパーT細胞分化の制御が重要な役割を果たしている可能性と、抗炎症効果にはエイコサペンタエン酸から代謝されたレゾルビンE1が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed two randomized controlled trials to investigate the effects of immunonutrition on postoperative complications after severely stressful surgery. As the results, preoperative immunonutrition for patients undergoing pancreaticoduodenectomy and major hepatectomy could reduce infectious complication rates. It was suggested that immunonutrition modulated prostaglandin E2 production and T cell differentiation and resolvin E1 might play a key role in the resolution of acute inflammation when immunonutrition was supplemented with eicosapentaenoic acid.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：免疫栄養療法 immunonutrition 膵頭十二指腸切除術 肝切除 胆管癌 レゾルビン EPA

## 1. 研究開始当初の背景

近年、手術手技・術後管理の進歩によって手術後の合併症は減少しているが、高度侵襲手術に対する術後合併症発生率は依然高いのが現状である。さらに我が国が高齢化社会を迎え、様々な合併症を持っていたり、各種臓器機能が低下したハイリスクな患者が手術対象となる例が増加し、合併症に対する医療費の増大が危惧される。その対策として手術を受ける患者側に着目し、免疫能を変化させる作用を持つ栄養素 (immunonutrients) の経腸投与によって、侵襲後の急性期に免疫能の増強効果を引き出す栄養療法として免疫栄養療法 (immunonutrition) が提唱されている。

我々は平成 20 年度、21 年度日本静脈栄養学会研究助成金を取得し、immunonutrition の高度侵襲手術に対する効果と効果発現の機序を解明するために、臍頭十二指腸切除術を施行した患者を対象としたランダム化比較試験を行った。これによって、術前後の immunonutrition は中心静脈栄養管理と術後 immunonutrition に比べ術後感染性合併症発生率を減少させ、IL-6 や CRP の侵襲反応を抑え、手術侵襲による細胞性免疫の低下を抑えることを報告した。さらに、ヘルパー T 細胞分化の Th1/Th2 バランスをそれぞれの転写因子である T-bet, GATA-3 の末梢血単核球の mRNA での発現で検討し、手術侵襲による Th1/Th2 バランスの Th2 へのシフトが抑えられ、これによって細胞性免疫が賦活されることによって、その効果発現をもたらしていることを初めて示した。

さらに近年レゾルビン、プロテクチンといった $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸由来の新規脂質メディエーターが見いだされ、 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸の抗炎症作用について新たな展開を見せている。Serhan らは炎症部位からの滲出液から抗炎症性の新規メディエーター、レゾルビン、プロテクチンを見だし、それらが $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸を前駆体として生成されることを明らかにした (Serhan et al. J Exp Med 196;1025-37, 2002)。

## 2. 研究の目的

先の臨床試験を発展させ、より簡便な投与方法で術前みの immunonutrition でも高度侵襲手術に対して immunonutrition の術前後投与と同等の結果が得られるかを検証する。

## 3. 研究の方法

本研究において二つのランダム化比較試験を実施する。

(臨床試験 1) 臍頭十二指腸切除術予定の患者 50 例を対象とし無作為に 2 群に分けて比較検討する。まず術前普通食を摂取し、術後は通常行われている経腸栄養管理のみによる群を「コントロール群」とし、術前のみ免疫強化栄養剤を経口摂取し術後は通常経腸栄養剤による経腸栄養管理とする「術前免疫栄養群」の 2 群とする。本臨床試験の primary endpoint は術後合併症、術後 SIRS (全身性炎症反応症候群) 期間、術後在院日数とし、よりエビデンスレベルを高めるために secondary endpoint を炎症パラメーター、免疫パラメーター、栄養評価とした。免疫パラメーターとしてはヘルパー T 細胞の分化を検討するため、末梢血単核球 mRNA を採取し、ヘルパー細胞サブセットの転写因子の発現を検討する。そして以上のアウトカムとパラメーターを統計解析する。

(臨床試験 2) 閉塞性黄疸を合併した肝葉切除術予定の患者 40 名を対象とし同様に無作為に 2 群に分けて比較検討する。まず術前普通食を摂取し、術後は中心静脈栄養管理のみによる群を「コントロール群」とし、術前のみ免疫強化栄養剤を摂取し術後は中心静脈栄養管理のみによる「免疫栄養群」の 2 群とする。primary endpoint は術後合併症、術後 SIRS (全身性炎症反応症候群) 期間、術後在院日数とし、secondary endpoint を炎症パラメーター、免疫パラメーター、栄養評価とした。免疫パラメーターとしてはヘルパー T 細胞の分化を検討するため、末梢血単核球 mRNA を採取し、ヘルパー細胞サブセットの転写因子の発現を検討する。そして以上のアウトカムとパラメーターを統計解析する。

## 4. 研究成果

(臨床試験 1)

(1) 感染性合併症発生率は「術前免疫栄養群」7 例 (28%) で「コントロール群」15 例 (60%) に比べ有意に減少傾向を示した ( $p = 0.023$ )。Clavien-Dindo 分類での合併症重症度は「術前免疫栄養群」で重症度が「コントロール群」に比べ有意に軽減していた。SIRS 期間は両群間で有意差は認めなかった。

(2) 脂肪酸分画ではエイコサペンタエン酸 (EPA)、EPA/アラキドン酸比が術直前から術後 3 日目まで、いずれも「術前免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に高値であ

った。

(3) 血漿 IL-6 は術直後に「術前免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に低値であった。

(4) ConA/PHA 刺激リンパ球幼若化能は術後7日目に「術前免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に高値であった。(図1)

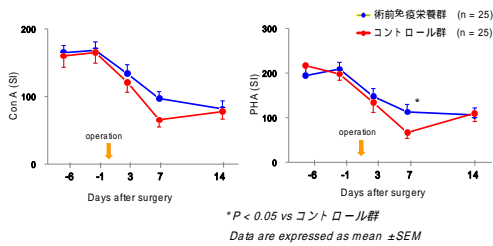


図1 リンパ球刺激幼若化能

(5) T-bet の末梢血単核球の mRNA での発現が術後3日目に「術前免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に高値であった。(図2)

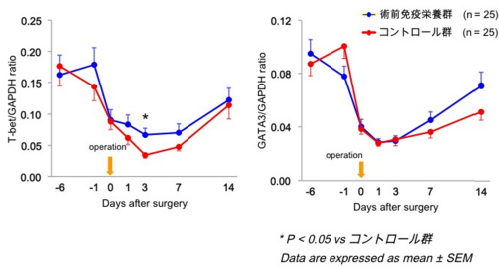


図2 mRNA expression levels of T-bet (Th1) and GATA-3 (Th2)

(6) 血漿プロスタグランジン E<sub>2</sub> は術後1日目に「術前免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に低値であった。(図3)

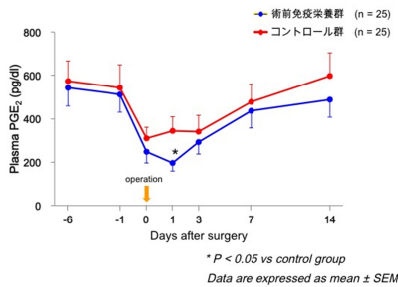


図3 プロスタグランジン PGE<sub>2</sub>

(7) 以上より、膵頭十二指腸切除術にお

ける immunonutrition は術前投与のみでも感染性合併症の防止に有効で、術後合併症の軽減をもたらすと考えられた。その作用機序として EPA のプロスタグランジン E<sub>2</sub> を介した Th1/Th2 分化の制御が重要な役割を果たしている」と示唆された。

(臨床試験2)

(1) 感染性合併症発症率は「免疫栄養群」で40%、「コントロール群」で75% (p=0.025) と「免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に減少し、合併症重症度、在院日数も有意に改善した。

(2) 血中 EPA、EPA/アラキドン酸比は術前日から7病日まで「免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に高値を推移した。(図4)

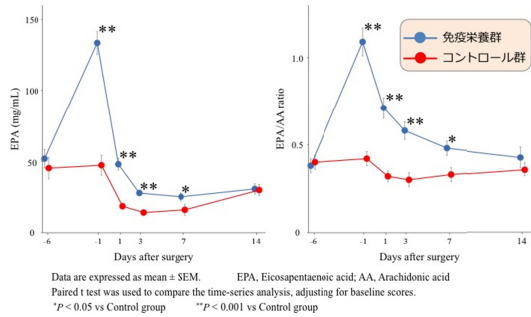


図4 EPA、EPA/アラキドン酸

(3) 血漿 RvE1 は術直後に「免疫栄養群」で「コントロール群」に比べ有意に高値を認めた。(図5)

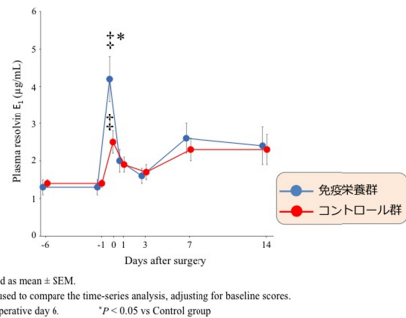


図5 血漿レゾルビンE<sub>1</sub>

(4) 術前日の血中 EPA と術直後のレゾルビン E<sub>1</sub> に正の相関を認め、術直後の血漿レゾルビン E<sub>1</sub> と術直後、1 病日の血漿 IL-6 に負の相関を認めた。(図6、7)

(5) 胆管切除を伴う肝葉切除術における術前 immunonutrition により術後感染性合併症、重症度、在院日数が改善した。その効果発現には新規脂質メディエーターのひとつで抗

症効果をもつレゾルビン E1 の関与が考えられた。

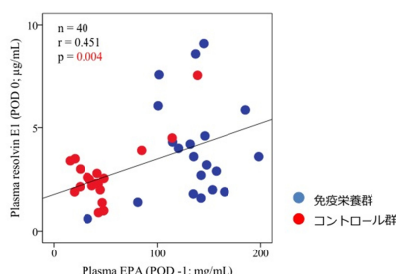


図6 EPAとレゾルビンE<sub>1</sub>の相関

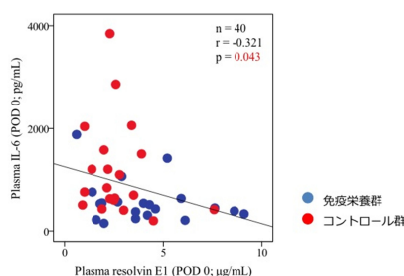


図7 レゾルビンE<sub>1</sub>とIL-6の相関

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Miyazaki M. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 査読有、Vol.155、No.1、2014、124-133  
DOI:10.1016/j.surg.2013.05.040

Kuboki S, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Miyazaki M. Chylous ascites after hepatopancreatobiliary surgery. *Br J Surg*. 査読有、Vol.100、No.4、2013、522-527.  
DOI:10.1002/bjs.9013

古川 勝規、鈴木 大亮、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、竹内 男、高屋敷 吏、久保

木 知、中島 正之、相田 俊明、宮崎 勝、栄養評価からみた高齢者の特性と周術期栄養管理、臨床外科、査読無、vol.67、No.9、2012、pp.1146-1151

### 〔学会発表〕(計10件)

宇野 秀彦、古川 勝規、鈴木 大亮、清水 宏明、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、岡村 大樹、酒井 望、中島 正之、宮崎 勝、Immunonutritionの効果発現における新規脂質メディエーター-resolvin E<sub>1</sub>の関与、第114回日本外科学会定期学術集会、平成26年4月4日(京都)

Furukawa K, Miyazaki M,

Immunonutrition for patients undergoing

pancreatoduodenectomy, 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary

Association, 平成26年3月26日

(ソウル)(大韓民国)

宇野 秀彦、古川 勝規、鈴木 大亮、清水 宏明、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、岡村 大樹、酒井 望、中島 正之、宮崎 勝、immunonutritionの効果発現における新規脂質メディエーター-Resolvin E1の関与、第29回日本静脈経腸栄養学会学術集会、平成26年2月27日(横浜)

古川 勝規、鈴木 大亮、宇野 秀彦、清水 宏明、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、岡村 大樹、酒井 望、中島 正之、宮崎 勝、感染症対策における術前immunonutritionの有効性、第75回日本臨床外科学会総会、平成25年11月22日(名古屋)

Furukawa K, Miyazaki M, Effects of perioperative immunonutrition after pancreaticoduodenectomy,

International Association of Pancreatology 2013, 平成25年9月6日(ソウル)(大韓民国)

古川 勝規、鈴木 大亮、相田 俊明、久保木 知、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、宮崎 勝、膵頭十二指腸切除術における経腸栄養のための経胃のアプローチによる栄養チューブ留置の認容性の検討、第

68回日本消化器外科学会総会、平成25年7月18日(宮崎)

宇野 秀彦、古川 勝規、鈴木 大亮、相田 俊明、宮内 洋平、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、岡村 大樹、中島 正之、宮崎 勝、肝切除における侵襲反応軽減のための術前 immunonutritionの有効性に関する臨床的検討、第50回日本外科代謝栄養学会学術集会、平成25年7月4日(東京)

古川 勝規、鈴木 大亮、相田 俊明、宇野 秀彦、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、岡村 大樹、中島 正之、宮崎 勝、肝胆膵高度侵襲手術に対するimmunonutritionの感染性合併症防止効果、第25回日本肝胆膵外科学会学術集会、平成25年6月12日(宇都宮)

古川 勝規、鈴木 大亮、清水 宏明、吉留 博之、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、竹内 男、高屋敷 吏、久保木 知、中島 正之、相田 俊明、宮崎 勝、高度侵襲下における immunonutritionの投与方法による効果の違いと血中EPA濃度、第113回日本外科学会定期学術集会、平成25年4月12日(福岡)

Uno H, Furukawa K, Suzuki D, Aida T, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Takeuchi D, Takayashiki T, Kuboki S, Nakajima M, Miyazaki M, Effect of preoperative immunonutrition on the infectious complication rate and the severity of complications in patients undergoing major hepatobiliary resection for bile duct cancer, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism 2012,平成24年9月9日(バルセロナ)(スペイン)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

古川 勝規 (FURUKAWA, Katsunori)  
千葉大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：00400987

### (2)研究分担者

宮崎 勝 (MIYAZAKI, Masaru)  
千葉大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70166156

木村 文夫 (KIMURA, Fumio)  
千葉大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号：70334208

大塚 将之 (OHTSUKA, Masayuki)  
千葉大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：90334185

高屋敷 吏 (TAKAYASHIKI, Tsukasa)  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：30456024