

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461941

研究課題名(和文) 高度侵襲手術に対する免疫栄養療法の投与方法確立に向けた臨床試験

研究課題名(英文) Immunonutrition for severely stressful surgery

研究代表者

古川 勝規 (FURUKAWA, Katsunori)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00400987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、膵頭十二指腸切除術などの高度侵襲手術において、免疫栄養療法の術前から術後への継続投与が更なる上乗せ効果を有するかを検証するためのランダム化比較試験を実施した。

検討の結果、術前後群と術前群では感染性合併症の発生率に差はなく、細胞性免疫の指標であるConA/PHA刺激リンパ球幼若化能や炎症反応にも差を認めず、免疫栄養療法の術前から術後への継続投与の上乗せ効果は認めなかった。よって高度侵襲手術に対する免疫栄養療法は術前投与が推奨されると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We performed a randomized controlled trial to investigate additional effects of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition on cell-mediated immunity and complications undergoing pancreaticoduodenectomy.

There were no significant differences in Con A- or PHA-stimulated lymphocyte proliferation on POD 7 between the groups. There was no significant difference in the infectious complication rate between the two groups.

There were not additional effects of perioperative, compared with preoperative, immunonutrition on postoperative immunity and complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：immunonutrition 免疫栄養療法 膵頭十二指腸切除

### 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、膵頭十二指腸切除術等の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たハイリスクな患者が手術対象となる例が増加し、術後合併症のさらなる増加や、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が提唱されている。

そこで我々は、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、膵頭十二指腸切除術を施行した 30 例を対象とした RCT によって、術前後の immunonutrition は術後 TPN 管理に比較し、侵襲反応の軽減や細胞性免疫の賦活を介して感染性合併症の発生率を抑えることを報告した。これらの内容は国内学会をはじめ国際学会では 29th The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 2007 Congress (Prague) や、Clinical Nutrition Week 2009 (New Orleans) の Educational Symposium において発表した。さらに日本静脈経腸栄養学会、「小越章平記念 Best Paper of The Year 2010」を受賞した (Suzuki D, Furukawa K, et al. Surgery (2010) 148:573-81)。

引き続き、平成 23 年度～平成 25 年度科学研究費補助金を取得し膵頭十二指腸切除術における術前 immunonutrition のみの効果を 50 例を対象としたランダム化比較試験により検証し、その有効性を国内学会をはじめ国際学会では 34th ESPEN Congress (Barcelona, 2012)、International Association of Pancreatology (IAP) (Seoul, 2013) の Symposium において報告した (Aida T, Furukawa K, et al. Surgery (in press))。現時点において、術前の immunonutrition の有効性はほぼ確立されたと考えられるが、術後継続投与の有効性に関しては、Braga らは中等度侵襲手術である大腸手術において、術前栄養状態が良好であれば、術後継続投与は不要であることを報告しているが (Braga M et al. Surgery (2002) 132:805-814)、我々が専門とする高度侵襲手術の一つである膵頭十二指腸切除術は、大腸手術より侵襲の大きな術式であり、当然、より合併症発生率が高い術式である。したがって、大腸手術では術前のみ immunonutrition で十分であっても、これら高度侵襲手術においては不十分な可能性があり、術後の継続投与がより高い効果をもたらす可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究は、以前より行なってきた immunonutrition の臨床治験を発展させたものであり、これまで明らかにされていなかった、

高度侵襲手術における免疫強化栄養剤の至適投与期間を解明するものである。具体的には、高度侵襲手術の一つである膵頭十二指腸切除術のみを対象し、ランダム化比較試験によって、術前のみ免疫栄養を行った群と、術後も継続投与を行った群を比較することにより、免疫強化栄養剤の術後継続投与の有効性を明らかにすることが目的である。

### 3. 研究の方法

当施設において膵頭十二指腸切除術予定の患者 60 例とを対象とし、千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認された臨床試験を実施する。膵頭十二指腸切除術予定の患者 60 名をランダム化比較試験にて以下の 2 群に分ける。まず術前 6 日前より免疫強化栄養剤「インパクト」1 日 1000ml を 5 日間経口摂取し、術後は通常経腸栄養剤を用いた経腸栄養を行う群を「術前群」とし、術前はインパクトを同様に経口摂取し術後もインパクトを用いた経腸栄養管理を行う「術前後群」の 2 群とする。いずれも投与カロリーの影響を抑えるため、カロリー投与量は同等とし、術後の経腸栄養は早期経腸栄養にて行う。本臨床試験の primary endpoint としては免疫パラメーター、炎症パラメーター (血漿 IL-6、CRP)、栄養評価とした。secondary endpoint としては、術後合併症、術後 SIRS (全身性炎症反応症候群) 期間、術後在院日数とした。

### 4. 研究成果

患者背景で年齢、性差、癌進行度、手術時間、出血量等に 2 群間に有意差はなかった。(1) ConA/PHA 刺激リンパ球幼若化能はエンドポイントである術後 7 日目では 2 群間に差を認めなかったが、術後 14 日目で術前後群は術前群に比べ有意に高値であった。(図 1)

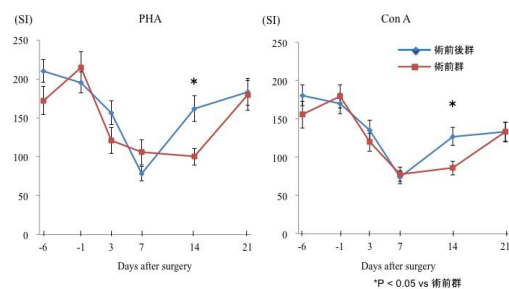


図1 PHA/ConA刺激リンパ球幼若化能

(2) CRP、血漿 IL-6 は 2 群間で差を認めなかった。(図 2)

(3) 血中エイコサペンタエン酸(EPA)、エイコサペンタエン酸/アラキドン酸(EPA/AA) 比は、ともに、術後 3 日目から 14 日目で術前群に比べ術前後群で有意に高値を示した。(図 3)

(4) 術後7日目の血漿EPAと、14日目のConA/PHA 刺激リンパ球幼若化能の相関を検討したところ、ともに正の相関関係を認めた。(図4)

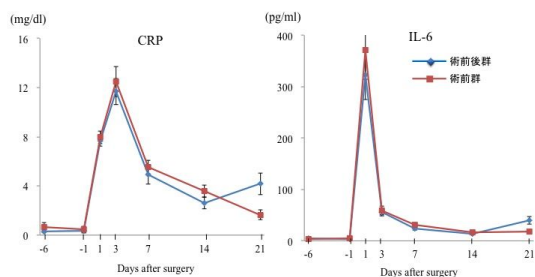
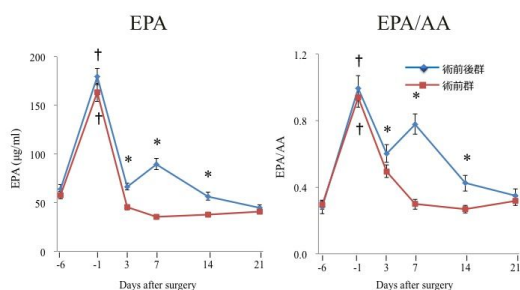
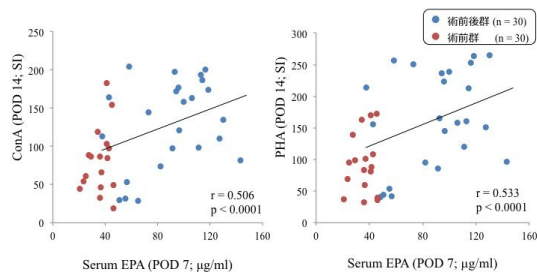


図2 CRP、血漿IL-6



\*  $p < 0.05$  vs 術前群 †  $p < 0.01$  vs preoperative day 6.  
図3 CRP、血漿IL-6



$P$  value was determined using Pearson's correlation analysis.

図4 術後7日目の血漿EPAと、14日目のConA/PHA刺激リンパ球幼若化能の相関

(5) 感染性合併症発生率は術前後群で13.3%、術前群で26.7%と2群間で有意な差を認めなかった。非感染性合併症、合併症重症度分類、SIRS 期間、いずれも両群間に有意差を認めなかった。(表1)

(6) 感染性合併症に関連するサブグループ解析では、長時間手術(437分以上)などのハイリスク症例において術前後immunonutritionが術前immunonutritionに比べ有意に感染性合併症が少なかった。(表2)

以上より、高度侵襲手術におけるimmunonutritionの術後継続投与の有用性は認められなかったが、長時間手術などのハイリ

	術前後群	術前群	P value
患者数 (n)	30	30	
感染性合併症 n (%)	4 (13.3)	8 (26.7)	0.166
創傷感染	3	5	0.448
腹腔内膿瘍	3	5	0.448
肺炎	0	1	0.313
肺炎	1	1	1.000
尿路感染	0	1	0.313
非感染性合併症 n (%)	13 (43.3)	17 (56.7)	0.302
胆液漏 (Grade B, Grade C)	6	10	0.371
胃内容排泄遅延	2	4	0.389
乳糜腹水	5	6	0.739
その他	3	0	0.076
Clavien-Dindo 分類			
Grade (I/II/III/IV/V)	3/8/0/0/0	4/10/11/0/0	0.731
SIRS 期間 (days)	1.9 ± 1.7	1.7 ± 1.1	0.722

Data are expressed as mean ± SEM.

	中央値	患者数	術前後群	術前群	P値
年齢 (y)	≥70	29	3/15	2/14	0.684
	<70	31	1/15	6/16	0.050
体重減少 (%)	≥5	4	0/2	2/3	0.136
	<5	56	4/28	6/27	0.446
PNI	≥50	18	2/11	1/7	0.829
	<50	42	2/19	7/23	0.118
術前Con A (SI)	≥109	30	2/15	4/15	0.361
	<109	30	2/15	4/15	0.361
術前PHA (SI)	≥139	30	1/15	5/15	0.068
	<139	30	3/15	3/15	1.000
術前EPA (µg/ml)	≥175	30	2/16	4/14	0.272
	<175	30	2/14	4/16	0.464
手術時間 (min)	≥437	29	0/13	5/16	0.027*
	<437	31	4/17	3/14	0.889
出血量 (ml)	≥570ml	30	3/14	8/16	0.105
	<570ml	30	1/16	0/14	0.341
脚底状	Soft	37	2/18	7/19	0.068
	firm	23	2/12	1/11	0.589
ASA-PS	I	15	0/6	2/9	0.215
	II, III	45	4/24	6/21	0.338
進行度 (UICC)	I, II	34	2/19	5/15	0.102
	III, IV	25	2/11	3/14	0.840
副腎ブドウ糖	(+)	29	2/14	4/15	0.419
	(-)	31	2/16	4/15	0.318

表2 感染性合併症に関連するサブグループ解析

スク症例に対しては、immunonutritionを術後も継続して行う有用性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

古川 勝規、鈴木 大亮、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、大塚 将之、髙頭十二指腸切除の術後栄養管理の方法と注意点、ICUとCCU、査読無、2017、(印刷中)

〔学会発表〕(計11件)

古川 勝規、鈴木 大亮、古川 新、大塚 将之、高度侵襲手術における栄養介入、第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会、平成29年2月24日、ホテルグランピア(岡山県、岡山市)

鈴木 大亮、古川 勝規、古川 新、清水 宏明、大塚 将之、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、高野 重紹、酒井 望、賀川 真吾、野島 広之、宮崎 勝、肝胆膵外科領域の高度侵襲手術における術前immunonutritionの有用性、第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会、平成29年2月23日、岡山コンベンションセンター(岡山県、岡山市)

Furukawa K, Furukawa A, Suzuki D, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Sakai N, Kagawa S, Nojima H, Miyazaki M, Effect of immunonutrition on infectious complications in sarcopenic patients who underwent pancreaticoduodenectomy, 第29回日本外科感染症学会学術集会、平成28年11月30日、京王プラザホテル(東京

都、新宿区)

古川 勝規、古川 新、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、高野 重紹、酒井 望、賀川 真吾、野島 広之、宮崎 勝、免疫栄養を再考する、日本外科代謝栄養学会第 53 回学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京大学(東京都、文京区)

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、高野 重紹、酒井 望、賀川 真吾、宮崎 勝、膵頭十二指腸切除術における immunonutrition による栄養管理、第 77 回日本臨床外科学会総会、平成 27 年 1 月 26 日、福岡国際会議場(福岡県、福岡市)

古川 勝規、鈴木 大亮、古川 新、清水 宏明、大塚 将之、加藤 厚、吉富 秀幸、高屋敷 吏、久保木 知、高野 重紹、酒井 望、賀川 真吾、宮崎 勝、膵頭十二指腸切除術における immunonutrition の有用性、日本外科代謝栄養学会第 52 回学術集会、平成 27 年 7 月 2 日、品川区民会館(東京都、品川区)

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、高野 重紹、岡村 大樹、酒井 望、賀川 真吾、宮崎 勝、膵頭十二指腸切除術における immunonutrition の有用性、第 27 回日本肝胆膵外科学会学術集会、平成 27 年 6 月 13 日、ホテルグランパシフィック(東京都、港区)

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、高野 重紹、岡村 大樹、酒井 望、賀川 真吾、宮崎 勝、高度侵襲手術に対する fast track surgery における immunonutrition の位置づけ、第 115 回日本外科学会定期学術集会、平成 27 年 4 月 18 日、名古屋国際会議場(愛知県、名古屋市)

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、高野 重紹、岡村 大樹、酒井 望、賀川 真吾、宮崎 勝、肝・膵切除周術期の immunonutrition による感染性合併症予防効果、第 27 回日本外科感染症学会総会学術集会、平成 26 年 12 月 4 日、東京コンフェレンスセンター(東京都、江東区)

Miyauchi Y, Furukawa K, Suzuki D, Uno H, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Okamura D, Sakai N, Kagawa S, Miyazaki M, Additional effects of

perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity compared with preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy, ESPEN 2014, 平成 26 年 9 月 8 日(ジュネーブ、スイス)

宮内 洋平、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、高野 重紹、岡村 大樹、賀川 真吾、宮崎 勝、膵頭十二指腸切除術に対する術前 immunonutrition の術後継続投与の有用性、日本外科代謝栄養学会第 51 回学術集会、平成 26 年 7 月 5 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府、豊中市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古川 勝規(FURUKAWA, Katsunori)  
千葉大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 00400987

### (2) 研究分担者

宮崎 勝(MIYAZAKI, Masaru)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号: 70166156

鈴木 大亮(SUZUKI, Daisuke)  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 90422229

加藤 厚(KATO, Atsushi)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号: 70344984

高屋敷 吏(TAKAYASHIKI, Tsukasa)  
千葉大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号: 30456024