

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10047

研究課題名(和文) 周術期の脂肪乳剤投与による血清カルニチン動態およびL-カルニチン製剤投与の効果

研究課題名(英文) Serum carnitine kinetics by administration of fat emulsion at the perioperative period and effect of intravenous administration of L-carnitine

研究代表者

小山 諭 (Koyama, Yu)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：10323966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：静脈栄養においても、経腸栄養においても基本的に不可欠な主要栄養素の1つである脂質を有効に利用できれば手術後の侵襲下においても患者の回復に役立つ。手術後静脈栄養の際、脂肪乳剤に加えL-カルニチンを投与することにより第3～7病日での炎症反応物質であるCRPが有意に低下することより、術後の炎症反応からの離脱に有用な可能性を示した。
また、経腸栄養においては、食道癌術後経腸栄養開始の際に低脂質含有栄養剤を使用することにより、術後回復が有意に早く進み、また、術後合併上の1つである乳び胸の予防に有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Lipid, one of the essential nutrients for intravenous nutrition and enteral nutrition, can enhance early recovery of the patients under stress condition such as surgery, if appropriately used. In postoperative parenteral nutrition, administration of L-carnitine in addition to lipid emulsion significantly reduced CRP, an inflammatory response substance, on postoperative days 3 to 7. Therefore, administration of L-carnitine in addition to lipid emulsion may be effective for withdrawing from the inflammatory response after surgery.
In enteral nutrition, early enteral nutrition using low fat-containing elemental formula after esophagectomy with three-field lymphadenectomy is useful for early recovery and prevention of chylous leak.

研究分野：外科代謝栄養学

キーワード：カルニチン 静脈栄養 脂肪乳剤 術後回復 CRP 経腸栄養 乳び胸 低脂肪経腸栄養剤

1. 研究開始当初の背景

脂質は主要栄養素の1つであり、静脈栄養においても、経腸栄養においても基本的に不可欠な栄養源である。外科手術後の侵襲下病態においても脂質を有効に利用できれば、患者の回復に役立つことが考えられる。

(1) 末梢静脈栄養 (peripheral parenteral nutrition: PPN) において脂肪乳剤を投与する際、脂肪酸が効率よく燃焼することが望ましい。長鎖脂肪酸がミトコンドリアに入る際にはL-カルニチンが必要であるが、手術後のPPNの際に、脂肪乳剤に加えL-カルニチン投与が有効か否かは明らかにされていない。

(2) 周術期やICUにおける栄養管理において近年では早期の経腸栄養 (enteral nutrition: EN) 開始が有用とされている。術後に使用するEN剤は半消化態 (polymeric formula) 栄養剤を用いることが多く、脂質も多く含有されている。脂質は一般に腸管から吸収されリンパ経路に流入するため、脂質含有量の多いEN剤は乳び流出 (胸水・腹水) を増悪させるリスクを伴う。特に食道癌術後では、術後の回復過程を遅延させる合併症として乳び胸水の出現を認めることがしばしばある。食道癌術後ENにおいて乳び胸水の予防に低脂質含有EN剤が有用であるか否かは明らかではない。

2. 研究の目的

(1) 今回、術後のPPNの際、脂肪乳剤に加えL-カルニチン投与が術後の回復過程において有用であるのかを明らかにすることを目的とした。

(2) 今回、食道癌術後経腸栄養の際、低脂質含有EN剤が乳び胸水の予防に有用であるのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 胃癌、大腸癌の術後末梢静脈栄養を必要とする患者をランダムに、アミノ酸加糖電解質輸液 + 20% イントラリピッド投与群 (Group L) とアミノ酸加糖電解質輸液 + 20% イントラリポス® + L-カルニチン (エルカルチン FF 静注®) 投与群 (Group LC) の2群に分け、術後第1病日から4日間PPNを行った。術前および術後第1病日第3病日、第7病日に採血、採尿を行い、一般検血、総リンパ球数(TLC)、血清アルブミン(Alb)、トランスサイレチン(TTR)、レチノール結合蛋白(RBP)、窒素平衡(NB)、HOMA-Rなどの項目、術後第3病日および第7病日のCRPについて検討した。統計学的検討は²検定、repeated-measures ANOVA 検定、Bonferroni 検定、Man-Whitney U 検定を用い、P<0.05を有意とした。

(2) 2002年~2014年6月の期間で、当科で胸部食道癌3領域郭清手術を施行した症

例を対象とし、術後EN開始時に半消化態EN剤 (polymeric formula:PF) を用いたF群と、低脂質含有栄養剤 (elemental diet: ED) を用いたLF群の2群に分け、術前栄養状態、投与ENカロリー、体重減少率、EN開始日、排便までの日数、呼吸器管理期間、ICU滞在期間、TPNの併用状況、合併症の有無、術前後のAlbumin値の差、および乳び胸水出現の有無などの項目について比較・検討を行った。統計学的分析はMann-Whitney 検定、²検定を用い、P<0.05を有意とした。

4. 研究成果

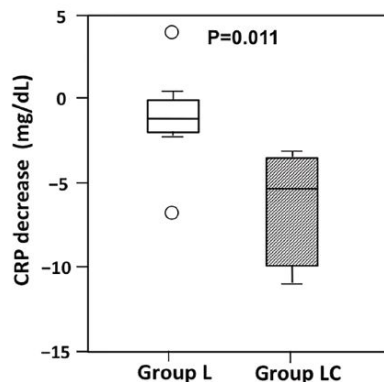
(1) Group L (8例) Group LC (8例) で術前・第1病日・第3病日・第7病日の変化を比較するとTLC、Alb、TTR、RBP、NB、HOMA-Rの変動は2群間で差を認めなかった。術後感染性合併症の頻度は2群間で差を認めなかった。血清カルニチン値は第3病日および第7病日Group LCでGroup Lよりも有意に高値を呈していた (P<0.05)。

Postoperative changes in laboratory parameters on postoperative days (POD) 1, 3, and 7 in patients receiving PPN alone (Group L) or intravenous carnitine in addition to PPN (Group LC)

	POD1		POD3		POD7		P-value
	Group L	Group LC	Group L	Group LC	Group L	Group LC	
WBC (x10 ³)	8120 (2615, 10422)	8140 (2540, 11343)	7660 (2270, 7530)	7660 (2270, 7530)	6100 (2070, 9150)	6100 (2070, 9150)	0.68
TLC (x10 ³)	1121 ± 390	1176 ± 397	1141 ± 203	1141 ± 203	1166 ± 447	1241 (461)	0.20
RBC (x10 ⁴ L)	367 (124, 406)	397 (171, 489)	360 (120, 449)	360 (120, 449)	363 (121, 449)	421 (174, 436)	0.06
Hb (g/dL)	11.7 ± 2.7	11.9 ± 2.3	11.3 ± 2.7	11.3 ± 2.7	11.5 ± 2.3	12.5 ± 1.8	0.06
Hct (%)	34.1 ± 6.2	35.6 ± 6.2	33.6 ± 6.9	33.6 ± 6.9	34.2 ± 6.8	36.6 ± 6.9	0.06
Plt (x10 ⁴ L)	268 (153, 244)	183 (94, 216)	207 (174, 216)	207 (174, 216)	209 (121, 218)	204 (141, 216)	0.76
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.2	3.0 ± 0.4	3.0 ± 0.4	3.2 ± 0.6	3.2 ± 0.2	0.75
TTR (mg/dL)	109 ± 23	83 ± 17	121 ± 17	121 ± 17	83 ± 19	121 ± 42	0.00
RBP (mg/dL)	2.8 ± 1.8	2.7 ± 0.9	2.8 ± 0.9	2.8 ± 0.9	3.4 ± 1.4	4.1 ± 1.9	0.76
AST (U/L)	21.0 (15.4, 47.6)	27.0 (8.5, 34.6)	17.1 (11.2, 22.6)	19.0 (8.4, 28.9)	24.1 (11.2, 27.9)	16.0 (2.1, 36.7)	0.76
ALT (U/L)	15.0 (12.0, 44.0)	22.0 (8.0, 22.0)	15.0 (12.0, 21.0)	15.0 (12.0, 21.0)	20.0 (2.0, 34.0)	14.0 (2.0, 48.0)	0.20
ChE (U/L)	212.0 ± 37.7	204.1 ± 64.5	202.4 ± 76.2	241.3 ± 64.4	204.0 ± 76.6	237.1 ± 69.8	0.24
ALP (U/L)	173.0 (94.0, 262.0)	160.0 (29.0, 203.0)	170.0 (14.0, 197.0)	159.0 (10.0, 206.0)	212.0 (17.0, 269.0)	160.0 (21.0, 167.0)	0.21
TC (mg/dL)	61.0 ± 1.0	61.0 ± 1.0	61.0 ± 1.0	61.0 ± 1.0	61.0 ± 1.0	61.0 ± 1.0	0.76
LDL (mg/dL)	10.0 (7.1, 16.3)	11.0 (3.1, 15.0)	11.0 (1.1, 16.3)	14.0 (1.1, 21.3)	10.0 (1.1, 20.0)	20.0 (1.8, 167.0)	0.47
HDL (mg/dL)	6.0 ± 0.19	6.77 ± 0.23	6.0 ± 0.19	6.0 ± 0.19	6.0 ± 0.20	6.0 ± 0.17	0.20
Cr (mg/dL)	0.67 ± 0.15	0.62 ± 0.12	0.63 ± 0.16	0.67 ± 0.16	0.63 ± 0.15	0.68 ± 0.14	0.60
TC (mg/dL)	139.4 ± 26.9	134.2 ± 15.3	135.9 ± 26.4	132.4 ± 17.9	144.4 ± 29.3	153.4 ± 15.4	0.09
HOMA-R	1.77 (0.40, 4.42)	2.41 (0.40, 2.41)	2.41 (1.31, 7.40)	3.11 (0.40, 6.76)	2.18 (0.40, 3.42)	2.23 (1.11, 5.29)	0.71
Total carnitine (μmol/L)	263.0 (176.1, 316.3)	421.0 (182.2, 276.3)	541.0 (110.0, 191.0)	252.0 (104.0, 616.0)*	427.0 (12.7, 76.0)	160.0 (4.0, 98.0)*	0.00
Free carnitine (μmol/L)	263.0 (183.1, 166.3)	373.0 (8.2, 201.4)	444.0 (15.0, 15.0)	236.0 (18.0, 616.0)*	312.0 (12.0, 616.0)	743.0 (7.1, 101.0)*	0.00
Acyl carnitine (μmol/L)	6.1 (4.8, 9.3)	7.3 (7.1, 8.6)	74.0 (4.0, 5.1)	11.0 (17.1, 17.1)*	10.0 (1.0, 11.7)	12.0 (1.1, 11.0)	0.10
CRP (mg/dL)	7.0 (1.0, 16.0)	7.0 (1.0, 16.0)	7.0 (1.0, 16.0)	7.0 (1.0, 16.0)	7.0 (1.0, 16.0)	7.0 (1.0, 16.0)	0.40
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	48.1 (2.1, 2.1)	48.1 (2.1, 2.1)	48.1 (2.1, 2.1)	48.1 (2.1, 2.1)	48.1 (2.1, 2.1)	48.1 (2.1, 2.1)	0.71

Data are given as the mean ± SD or as the median (interquartile range). *P < 0.05, **P < 0.01 compared with Group L (repeated-measures ANOVA with Bonferroni post hoc correction or Friedman test). †P < 0.05, ††P < 0.01 compared with POD1; ‡P < 0.05, ‡‡P < 0.01 compared with POD1. WBC, white blood cell count; TLC, total lymphocyte count; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; Plt, platelet count; Alb, serum albumin; TTR, transthyretin; RBP, retinol-binding protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ChE, cholinesterase; ALP, alkaline phosphatase; T-Bil, total bilirubin; HDL, high density lipoprotein; Cr, creatinine; TC, triglycerides; TC, total cholesterol; HOMA-R, homeostasis model assessment of insulin resistance; CRP, C-reactive protein. Data are given as the mean ± SD or as the median (interquartile range). *P < 0.05, **P < 0.01 compared with Group L (repeated-measures ANOVA with Bonferroni post hoc correction or Friedman test). †P < 0.05, ††P < 0.01 compared with POD1; ‡P < 0.05, ‡‡P < 0.01 compared with POD1.

また、第3~7病日におけるCRPはGroup LCがGroup Lに比し有意に低下していた (P<0.05)。



以上の結果から、周術期末梢静脈栄養において、脂肪乳剤に加えL-カルニチン投与は術後の炎症反応からの離脱に有用な可能性がある、と結論した。

(2) 対象症例は 74 例であり、F 群 53 例、LF 群 21 例であり、両群間で男女比に差を認めなかった。術前の栄養状態では、両群間で BMI、血清 Albumin 値に差を認めなかった。F 群に比し、LF 群で有意に早く EN 開始されており(P<0.01)、投与カロリーも有意に多かった(P<0.01)。また、LF 群は F 群に比べ、呼吸器管理期間および ICU 滞在期間が有意に短く(P<0.05)、TPN 併用が少なかった(P<0.01)。

	Total (74 pts)	Group F (53 pts)	Group LF (21 pts)	P
EN start (day)	2.1 ± 1.6	2.6 ± 1.6	1.9 ± 0.4	<0.001
Maximum EN caloric (kcal/dg)	284 ± 72	283 ± 83	32.9 ± 5.6	0.001
BW loss (%)	-8.9 ± 15.9	-10.2 ± 14.6	-5.7 ± 3.7	0.309
Time until passage (day)	6.0 ± 2.6	5.5 ± 1.6	7.0 ± 4.0	0.131
SIRS duration (day)	4.6 ± 5.0	4.0 ± 4.9	5.9 ± 5.1	0.005
ICU stay (day)	3.6 ± 2.9	3.6 ± 2.6	1.9 ± 2.8	0.014
Respirator duration (day)	2.8 ± 5.8	3.3 ± 6.7	1.7 ± 2.3	0.017

* Data are mean ± standard deviation; pts: patients; EN: enteral nutrition; BW: body weight; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; ICU: intensive care unit.

術後合併症の有無、および排便までの日数では両群間に有意差を認めなかった。乳び胸水は 6 例で認められ、その内訳は F 群 5 例、LF 群 1 例であった。なお、LF 群での 1 例は、ED から PF に変更した際に乳び胸水の発症を認めた。

	Total (74 pts)	Group F (53 pts)	Group LF (21 pts)	P
Postoperative complications	61	41	20	0.094
Recurrent nerve palsy	36	25	11	0.798
Infectious	44	28	16	0.073
Pneumonia	19	10	9	0.042
Wound infection	20	14	7	0.057
Sepsis	6	4	2	>0.999
Chyle leak	6	5	1	0.668
Mortality	1	1	0	>0.999

pts: patients.

乳糜胸水の出現には、開胸手術・胸腔鏡下手術の術式による違いを認めなかった。

	Total (74 pts)	Open radical esophagectomy (54 pts)	VATS-E (20 pts)	P
EN group				0.001
Group F	53	45	8	
Group LF	21	9	12	
Chyle leak				>0.999
Negative	68	49	19	
Positive	6	5	1	

pts: patients; VATS-E: video-assisted thoracic esophagectomy; EN: enteral nutrition.

また、胸管結紮の有無も乳糜胸水の出現に関連がなかった。

	Total (74 pts)	Thoracic duct preparation (53 pts)		P
		Resected/ligated (53 pts)	Preserved (21 pts)	
EN group				<0.001
Group F	53	46	7	
Group LF	21	7	14	
Chyle leak				0.449
Negative	68	48	20	
Positive	6	5	1	

pts: patients; EN: enteral nutrition.

以上の結果から、胸部食道癌 3 領域郭清では、手術操作によりリンパ管損傷を伴うため、乳び流出のリスクがあるが、経腸栄養開始時の際、低脂質含有栄養剤 (ED) の使用は乳び流出の予防に有用であると結論した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 2 件)

Koyama Y, Moro K, Nakano M, Miura K, Nagahashi M, Kosugi S-I, Tsuchida J, Ikarashi M, Nakajima M, Ichikawa H, Hanyu T, Shimada Y, Jun Sakata J, Kameyama H, Kobayashi T, Wakai T. Intravenous Carnitine Administration in Addition to Parenteral Nutrition with Lipid Emulsion may Decrease the Inflammatory Reaction in Postoperative Surgical Patients. *J Clin Med Res* 9(10):831-837, 2017. Doi: 10.14740/jocmr3113w. (査読あり)

Moro K, Koyama Y, Kosugi S-I, Ishikawa T, Ichikawa H, Hanyu T, Miura K, Nagahashi M, Nakajima M, Tatsuda K, Tsuchida J, Toshikawa C, Ikarashi M, Shimada Y, Sakata J, Kobayashi T, Kameyama H, Wakai T. Low fat-containing elemental formula is effective for postoperative recovery and potentially useful for preventing chyle leak during postoperative early enteral nutrition after esophagectomy. *Clin Nutr* 2016;35(6):1423-1428. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.018. (査読あり)

(学会発表)(計 6 件)

Koyama Y, Moro K, Miura K, Nagahashi M, Kosugi S-I, Tsuchida J, Ikarashi M, Nakajima M, Ichikawa H, Shimada Y, Kameyama H, Kobayashi T, Wakai T. Validity of adding intravenous carnitine to parenteral nutrition with lipid emulsion for decreasing inflammatory reaction of postoperative surgical patients. 39th ESPEN (Hague, Netherlands) 2017.9.10

諸 和樹, 小山 諭, 永橋 昌幸, 三浦 宏平, 土田 純子, 中島 真人, 若井 俊文. 術期末梢静脈栄養 脂肪乳剤投与におけるカルニチン併用による炎症反応の軽減効果. 第 54 回日本外科代謝栄養学会 (新潟) 2017.7.8

小山 諭, 小杉 伸一, 石川 卓, 市川 寛, 羽生 隆晃, 宗岡 悠介, 遠藤 麻巳子, 土田 純子, 辰田 久美子, 五十嵐 麻由子, 中島 真人, 永橋 昌幸, 諸 和樹, 庭野 稔之, 利川 千絵, 三浦 宏平, 坂田 純, 亀山 仁史, 小林 隆, 若井 俊文. 食道癌術後早期の経腸

栄養に際し低脂質栄養剤は乳び胸の予防に有用か？ 第 46 回日本創傷治療学会 (東京) 2016.12.9

小山 諭, 諸 和樹, 永橋 昌幸, 三浦 宏平, 辰田 久美子, 土田 純子, 中島 真人, 若井 俊文. 周術期末梢静脈栄養における脂肪乳剤とカルニチン投与の検討. 第 53 回日本外科代謝栄養学会総会 (東京) 2016.7.8

Koyama Y, Kosugi S-I, Moro K, Ishikawa T, Hanyu T, Nagahashi M, Tastsuda K, Tsuchida J, Hasegawa M, Manba N, Toshikawa C, Ikarashi M, Wakai T. Low fat-containing elemental formula is useful for prevention of chylous leak during postoperative early enteral nutrition after esophagectomy. 16th PENSA (Nagoya) 2015.7.26

諸 和樹, 小山 諭, 若井 俊文. 食道癌術後早期経腸栄養における低脂質含有栄養剤による乳び流出の予防効果. 第 30 回日本静脈経腸栄養学会 (神戸) 2015.2.13

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小山 諭 (KOYAMA, Yu)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：10323966

(2) 研究分担者

諸 和樹 (MORO, Kazuki)
新潟大学・医歯学総合病院・特任助教
研究者番号：10745566

永橋 昌幸 (NAGAHASHI, Masayuki)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：30743918

若井 俊文 (WAKAI, Toshifumi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：50372470

三浦 宏平 (MIURA, Kohei)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：70733658

小杉 伸一 (KOSUGI, Shin-ichi)
新潟大学・医歯学総合病院・特任教授
研究者番号：90401736

小林 隆 (KOBAYASHI, Takashi)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：340464010

(3) 連携研究者

小松 雅明 (KOMATSU, Masaaki)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：90356254

(4) 研究協力者

()