

食道癌患者の栄養状態および免疫能に及ぼす術前高カロリー輸液の効果についての prospective study

大分医科大学第1外科

齊藤 貴生 膳所 憲二 桑原 亮彦 平尾 悦郎
御手洗義信 多田 出 若杉 健三 小林 迪夫

国立別府病院外科

野田 尚一 池田 正仁

EFFECT OF PREOPERATIVE INTRAVENOUS HYPERALIMENTATION ON NUTRITIONAL STATE AND IMMUNITY OF ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS—A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

Takao SAITO, Kenji ZEZE, Akihiko KUWAHARA,
Etsuro HIRANO, Yoshinobu MITARAI, Izuru TADA,
Kenzo WAKASUGI and Michio KOBAYASHI
The 1st Department of Surgery Medical College of Oita
Shoichi NODA and Masahito IKEDA
Division of Surgery Beppu National Hospital

食道癌患者に対する術前IVHの効果について、栄養および細胞性免疫能の面から prospective controlled study を行った。食道癌41症例を対象とし、入院時に摂食障害があり術前IVHを施行したI群と摂食障害がなく術前IVHを施行しなかったII群とに分けた。栄養は6指標で、免疫能は4指標で評価した。その結果、II群では術前照射と手術によって栄養障害と免疫不全が惹起された。これに対し、I群の栄養状態は、術前照射に伴う低下が防止されただけでなくむしろ改善され、また、術後の低下も抑制され、栄養障害の早期回復がみられた。免疫能は両治療によって著明に低下したが、術後の回復が早められる傾向が認められた。

索引用語：食道癌患者，術前高カロリー輸液，食道癌患者の栄養状態，食道癌患者の免疫能

はじめに

食道癌患者は栄養障害¹⁾や免疫不全²⁾を伴うことが多いが、その要因としては摂食障害、担癌、高齢などがあげられる。他方、標準治療として実施されている手術、放射線照射、制癌化学療法などは、それ自体が患者の栄養³⁾や免疫能⁴⁾⁵⁾を障害する。食道癌患者の治療成績が依然として良好でなく、術後合併症や術死が少くないのは⁶⁾、栄養障害や免疫不全に基因する生体防御機構の障害が関連していると考えられ、栄養と免疫能の障害の是正ならびに強化は、食道癌治療上の重

要な問題の一つである。

高カロリー輸液 (IVH) は癌患者の栄養障害⁷⁾や免疫不全⁸⁾を改善する有力な手段とみなされており、高度の障害を有する患者、特に食道癌患者の治療に際しては、術前からIVHを行うことの有用性が報告されてきた⁹⁾¹⁰⁾。術前IVHの有効性についての controlled study としては、prospective study^{1)~4)}と retrospective study¹⁵⁾が知られているが、食道癌患者のみを対象とした prospective study はこれまでのところ報告されていない。また、対象症例を栄養障害の有無によって区別した方が、より正確に術前IVHの効果の評価できると思われるが、食道癌のみを対象として、このような評価を行ったものとしては、Daly

ら¹⁾の retrospective study があるだけである。これまでの研究では、術前 IVH の効果は主として術後合併症^{11)~14)}、術死¹⁴⁾などとの関連で評価されてきたが、その効果の内容は報告によって異っている。また栄養状態¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾や免疫能¹³⁾に対する術前 IVH の効果については十分検討されておらず、その内容は必ずしも一定していない。

本研究は術前 IVH の食道癌患者に対する効果をより正確に評価することを目的とし、食道癌患者のみを対象として、これを摂食障害の有無で区別した上で、術前 IVH の栄養状態および免疫能への改善効果について、prospective study を行った。

対象および方法

昭和56年10月16日に開院以来、59年10月15日までの3年間に教室で経験した食道癌症例は50例であるが、このうち41例について栄養状態と細胞性免疫能の評価を行った。術前 IVH の効果を検討した症例は38例であり、入院の時点で、摂食障害があり術前 IVH 施行の

I 群 (21例) と摂食障害がなく術前 IVH 非施行の II 群 (17例) に分けた (表 1)。なお、食道癌症例は、食道原発の扁平上皮癌もしくは未分化癌に限定した。胆石症10例についても、術前後に栄養と免疫能を評価した。

食道癌治療は一定のスケジュール (図 1) に基づいて実施した。術前合併療法として、食道癌主病巣に 30 (一部40) Gy (0.2Gy/日, 5回/週, 21日間) の⁶⁰Co 照射と futraful 坐薬 (750mg/日, 21日間) 投与を行った。手術は、原則として術前照射終了時から10~14日に、食道亜全摘, リンパ筋郭清 (R₂), 胸骨後経路による食道胃管吻合を施行した。A₃例には、術中に固型 bleomycin 30mg を局所に留置した。術後合併療法は、少なくとも術後 2 カ月以内に開始し、n₀~n₂症例には主病巣部に 24Gy, 両鎖骨上窩と上縦隔に 50Gy の予防的 T 字照射を行い、同時に futraful 坐薬と OK 432 を投与した。また、n₃~n₄の症例には T 字照射と同時に Cisplatin (CDDP) 3クールを実施した。

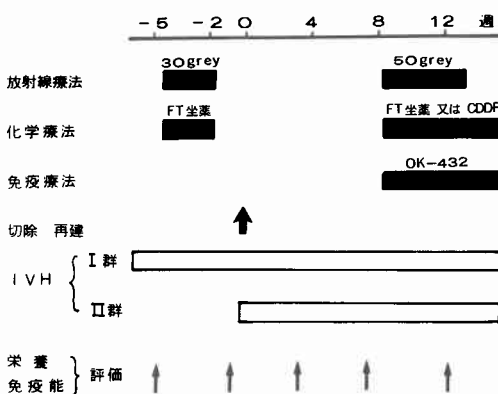
IVH は術前には I 群にのみ、術後には両群に施行した。術前 IVH は術前照射の数日前に開始し術直前まで、少なくとも 3 週以上続行した。術後 IVH は術後 3~7 日に開始し、術後照射の終了まで続行するのを原則とした。IVH の投与量は経口摂取量を加味して、総カロリー 45Cal/kg, アミノ酸 1.5g/kg (Cal/N, 150~250), 必須脂肪酸 (10%脂肪乳剤) 200~250ml を 1 日規準量とした。

栄養状態の評価は体重減少を標準体重比 ideal body weight, IBW, 岩崎式推定標準体重を標準値とする¹⁶⁾で、貯蔵脂肪量を上腕三頭筋皮下脂肪 (triceps skinfold thickness, TSF, 標準値: 男 7.8, 女 17.4mm¹⁷⁾) で、筋蛋白貯蔵量を上腕筋周径 (arm muscle circumference, AMC, 男 24.5, 女 18.3mm¹⁷⁾) ならびにクレアチニン・身長指数 creatinine height index CHI, 男 23, 女 18.3mg/kg/標準体重¹⁸⁾, 3 日間連続測定 (の平均値) で、臓器蛋白量を血清アルブミン (albumin, ALB, 3.5 g/dl) ならびに血清トランスフェリン (transferrin TRF, 160mg/dl) で行った。なお、前 4 者については標準値を 100% として表現した。細胞性免疫能の評価は、末梢血リンパ球数 (標準値: 1,500/mm²), 末梢血 T 細胞および B 細胞数 (75%, および 15%), phytohemagglutinine (PHA) 幼若化能 (35,000cpm), purified protein derivative of tuberculin (PPD) 皮内反応 (10 mm) によった。なお、T 細胞および B 細胞数は、JIMRO T-2 (大塚アッセイ研究所製) を用いて測定した。

表 1 対象症例の内訳

	I 群	II 群
摂食障害	(+)	(-)
術前 IVH	(+)	(-)
症例数	21	17
手術		
切除	16	15
バイパス	2	1
空腸瘻・非手術	3	1
術前照射		
有	19	13
無	2	4
stage		
O~III	7	5
IV	9	10
非切除	5	2

図 1 食道癌治療のスケジュールと IVH 施行時期



成 績

1. 入院時の栄養状態と免疫能

胆石症患者10例の入院時における栄養状態(図2)と細胞性免疫能(図3)は、それぞれ6指標と4指標でみる限り、それらの平均値はいずれも正常範囲内であった。これに対し、食道癌患者41例の入院時における栄養状態(図2)は、6指標を平均値で評価した場合、5指標が胆石症のそれより低く、特にAMCとCHIは正常値以下であった。また、免疫能(図3)の4指標のうち、PHA幼若化能とPPD皮内反応の平均値は胆石症のそれより低く、特にPHA幼若化能は正常値以下であった。すなわち、食道癌患者には、栄養障害と免疫能低下が認められた。

食道癌患者の栄養状態と免疫能を、入院時に摂食障害のあった群(21例)となかった群(17例)に分けて比較すると、摂食障害のあった群はなかった群に比べ、栄養評価(図4)の6指標のいずれもが低く、うち3指標は正常値以下であった。すなわち、摂食障害のあった群には明らかな栄養障害が認められたが、摂食障害のなかった群での栄養障害は平均値でみた場合軽度であった。また、免疫能(図5)についても、PHA幼若

図3 食道癌患者と胆石症患者の入院時における細胞性免疫能

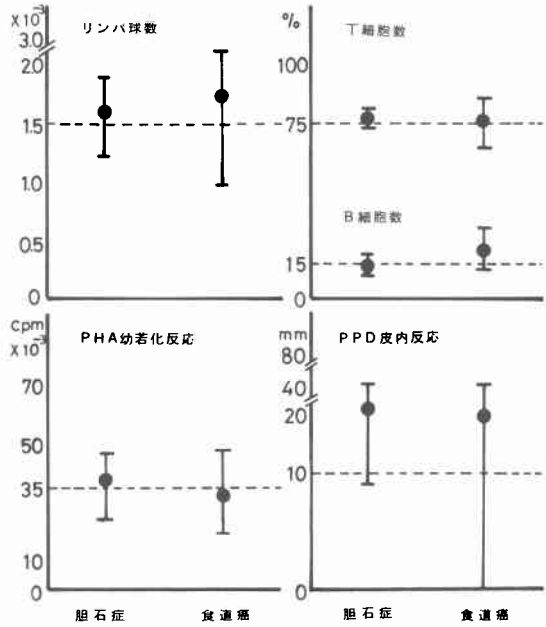


図2 食道癌患者と胆石症患者の入院時における栄養状態

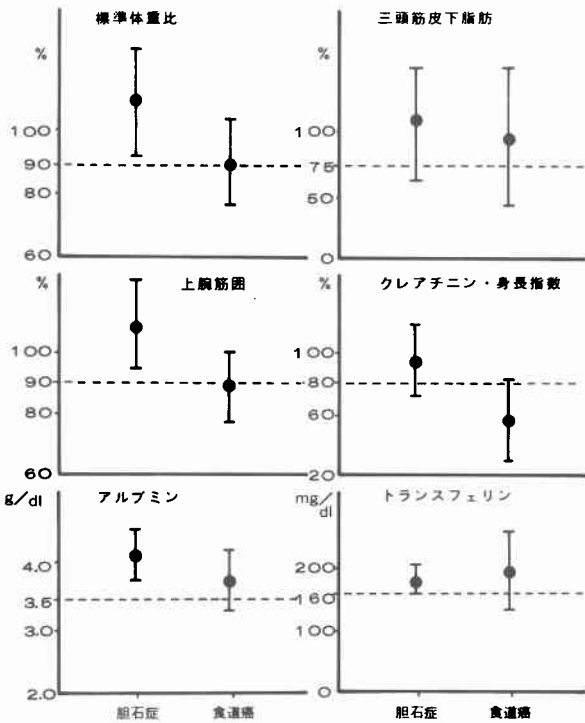


図4 食道癌患者の入院時における栄養状態と摂食障害との関連

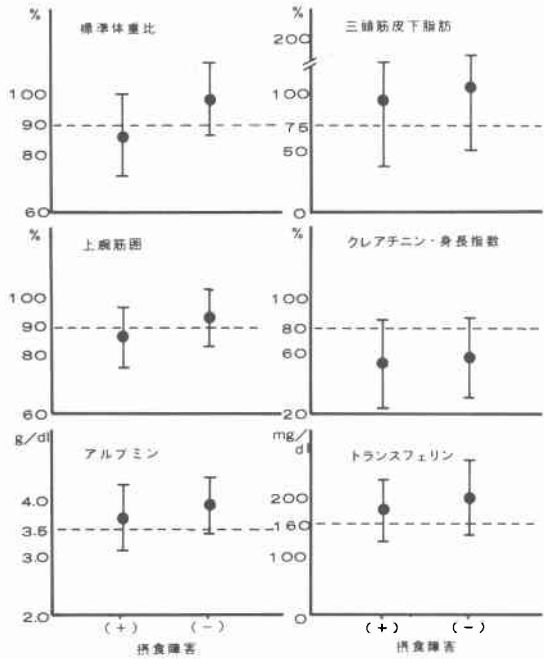
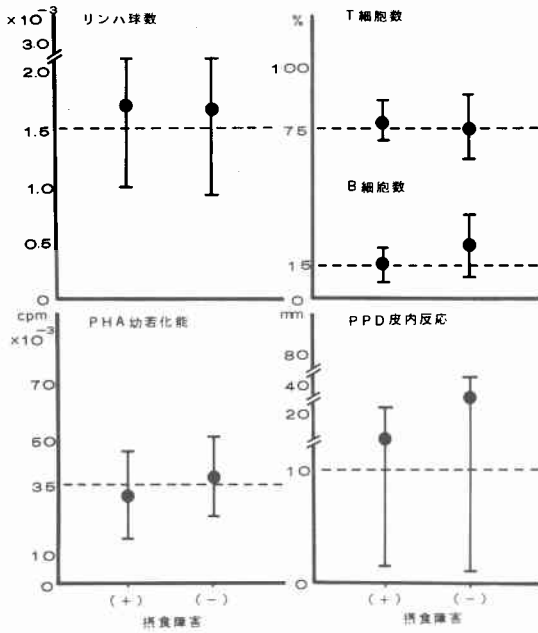


図5 食道癌患者の入院時における細胞性免疫能と摂食障害との関連



化能, PPD 皮内反応の平均値は, 摂食障害のあった群の方がなかった群に比べて低く, 特に前者は正常値以下であった. すなわち, 摂食障害のあった群では免疫能も明らかに低下していた.

2. 栄養状態の治療による変動

胆石症患者10例の栄養状態は, 胆嚢切除または胆道切開術などの手術により軽度低下したが, 平均値でみた場合いずれも正常値内での変動にとどまった (図6).

食道癌患者については術前 IVH の検討対象とした38例のうち, 術前照射と食道切除の両方を施行した症例は, I群14例, II群11例の計25例であった. この両群で栄養状態の術前照射と手術による変動を比較すると (図7), 入院時に摂食障害のなかったII群の栄養状態は入院直後においてはほぼ良好であり, CHIを除く5指標と平均値はいずれも正常値内であった. しかし, 術前照射を施行すると, 照射終了後には, TSF以外の5指標が軽度低下し, 筋蛋白貯蔵量の2指標 (AMC, CHI)はいずれも正常値以下となった. さらに, 食道切除再建術を施行後4週目には, 術後からIVHを開始したにもかかわらず, TRF, AMCに加えて, IBW, TSFも低下した. なお, ALBは新鮮凍結血漿などの補給によって低下をまぬがれた様であった. 術後8週に

図6 胆石症患者の栄養状態の手術による変動

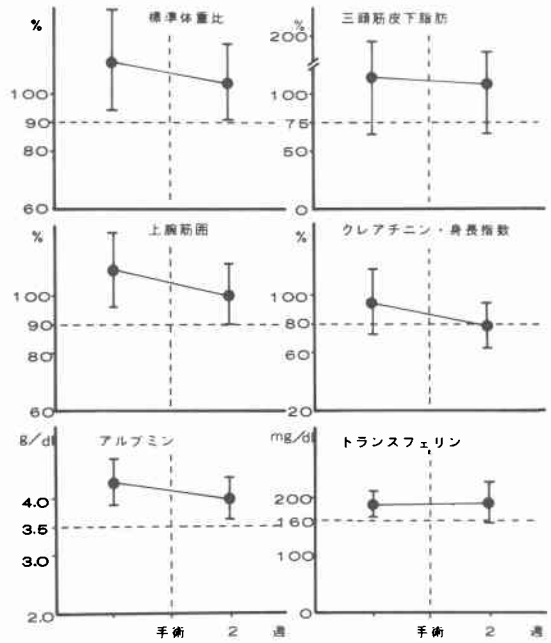
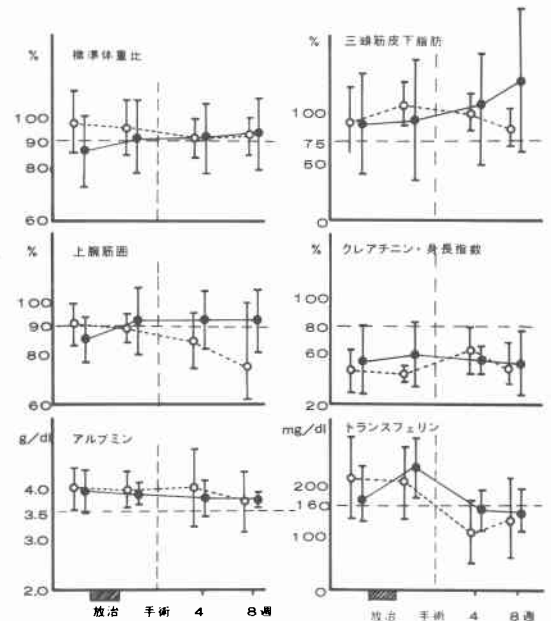


図7 食道癌患者における栄養状態の術前照射ならびに手術による変動 ●—● I群, ○…○ II群.



なっても, AMC, CHI, IBW はなお低下傾向を維持した. また, この時の値を入院時の値と比較した場合, AMCとTRFの低下が最も著明であった.

これに対し, 入院時に摂食障害があったI群の栄養

状態は、6指標のうちCHIを除く5指標がII群より低く、特に筋蛋白貯蔵量の2指標とIBWは正常値以下であり、明らかな栄養障害が認められた(図7)。しかし、術前IVHを施行しつつ術前照射を行ったところ、臓器蛋白量、筋蛋白貯蔵量だけではなく、体重、貯蔵脂肪量も増加した。結局、6指標のうち元々正常値であったALB以外の5指標が上昇し、CHIを除く5指標が正常値となった。また、II群の術前照射終了時の栄養状態と比較しても、むしろこれと同等かより良好な状態に改善された。術後4週においては、TRFが低下したのみで、他の5指標はほとんど変動せず、術後の低下をまぬがれた。術後8週になると、IBW、TSFが上昇し、改善傾向が認められた。なお、I群の術後8週における栄養状態は入院時と同等かむしろやや良好であり、また、II群の術後8週と比較してもこれより良い状態であった。すなわち、術前IVHは術前照射に伴う栄養低下を防止するだけでなく、むしろ栄養障害を改善し、さらに、術後の栄養低下を抑制し、その回復を早める効果をもたらした。

3. 免疫能の治療による変動

胆石症患者の免疫能の4指標は手術によってほとんど変動せず、術前後を通じて正常値範囲内であった(図8)。

食道癌患者のうち、II群の免疫能は入院時において4指標とも正常値範囲にあったが(図9)、術前照射後

図8 胆石症患者の細胞性免疫能の手術による変動

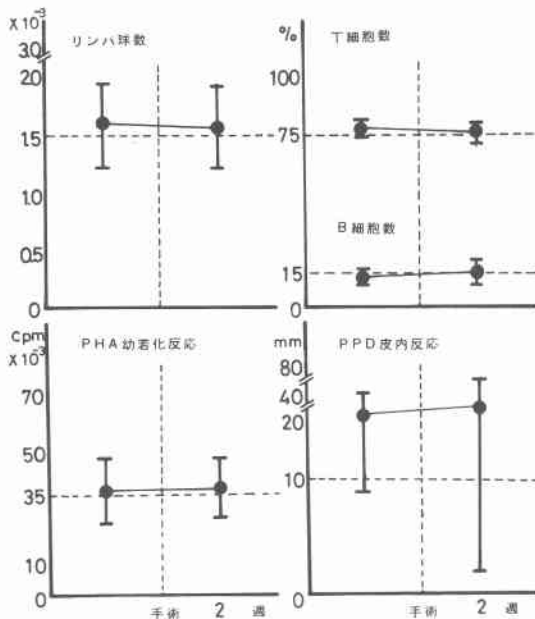
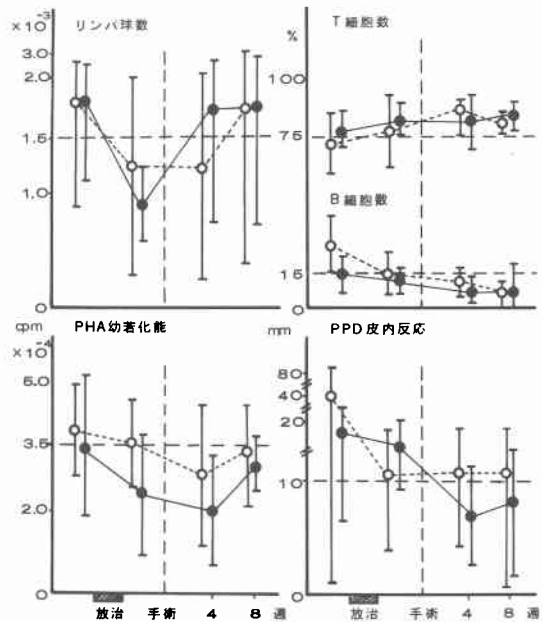


図9 食道癌患者における細胞性免疫能の術前照射ならびに手術による変動。●—● I群, ○—○ II群。



にリンパ球数、B細胞数、PHA幼若化能、PPD皮内反応が低下し、特に前3者の平均値はいずれも正常値以下となった。術後4週においては、リンパ球数とPPD反内反応は低値を継続し、PHA幼若化能とB細胞数はさらに低下した。しかし、術後8週になると、リンパ球数は正常範囲内に回復し、PHA幼若化能やPPD皮内反応も回復傾向を示した。これに対し、I群の免疫能は入院時においてはII群より低く、特にPHA幼若化能は正常値以下であった。術前照射施行後、免疫能は著明に低下し、4指標のうち3指標が正常値以下となった。術後4週においては、PHA幼若化能、PPD皮内反応、B細胞数はさらに低下した。ただ、リンパ球数は正常値に復し、4指標のうちリンパ球数に関しては早い回復が認められた。術後8週になると、他の3指標も回復傾向を示した。

考 察

食道癌患者の栄養状態と細胞性免疫能はそれぞれ6指標と4指標の平均値でみると、症例全体としてはいずれも低下していた。しかし、入院時に摂食障害のあった群となかった群に症例を分けると、摂食障害のあった群では栄養と免疫能の低下が明瞭に認められたが、摂食障害のなかった群では栄養障害は僅かであり、免疫能は低下していなかった。このように、入院時に摂食障害のなかった群には栄養障害は僅かしか認められ

なかったが、これらの症例に術前照射ならびに手術を施行すると、患者の栄養状態は著明に低下した。すなわち、入院時に摂食障害がなかった患者においても、経口摂食にのみ依存していると術前照射中に栄養障害が惹起され、また、術後の栄養低下が著明になることが示された。これに対し、入院時に摂食障害のあった群の栄養状態は明らかに低下していたが、術前IVHの施行によって術前照射による栄養障害が防止されただけでなく、むしろ栄養は改善された。また、術後において栄養状態はやや低下したが、その程度は術前IVH非施行群に比して軽く、その後の回復も早い傾向がみられた。すなわち術前IVHは、術前照射中の栄養障害を防止し、栄養状態を改善するだけでなく、術後の栄養低下を抑制し、回復を早める効果があることが示された。なお、入院時に摂食障害があって術前IVHを施行しない場合についてはここでは検討していないが、上記の検討結果から、高度の栄養障害が惹起されるものと推測される。また、今回の検討結果は、入院時に摂食障害のない食道癌患者に対しても、術前IVHが有効である可能性を示唆するものと考えられ、この点に関しては今後の検討結果を待ちたいと思う。他方、食道癌患者の細胞性免疫能は、摂食障害がなく術前IVHを施行しなかった群は勿論、摂食障害があり術前IVHを施行した群においても、術前照射ならびに手術によって著明に低下した。ただ、術後に認められたリンパ球数の回復は、術前IVH施行群の方がやや早い傾向を示した。すなわち、術前IVHは、術前照射や手術による細胞免疫能の低下を防止もしくは抑制する効果をもたらさなかったが、術後における免疫能低下の回復を早める可能性が示唆された。

術前IVHの効果についてのcontrolled studyは少なく、文献的にはprospective studyが4編^{11)~14)}、retrospective studyが2編¹¹⁵⁾知られているにすぎないようである。食道癌患者のみを対象としたのは2編だけで、いずれもretrospective studyである。方法論的にみると、prospective studyのうち単一の疾患を対象にしたのはWilliamsら(1976年)のみであるが、ただ、彼らは症例を術前IVH施行群と非施行群に分けただけで、栄養障害の有無については区別しないで検討している¹⁾。他の報告は複数の疾患を対象としているが、このうちHolter & Fischer(1977年)は栄養障害の程度を考慮に入れて検討しており、体重減少(10ポンド)がなく術前IVH非施行のI群、体重減少があり術前IVH施行のII群、体重減少があり術前IVH非

施行のIII群に症例を分けている¹²⁾。ただ、彼らは術前IVHを術直前の72時間のみしか実施しなかったため、その点に問題を残しているものと思われる。Heatley(1979年)は食道癌と胃癌を¹³⁾、Mullen(1981年)は開胸または開腹を伴った手術症例を¹⁴⁾対象とし、術前IVH施行群と非施行群の2群間で比較検討した。これらの場合には十分量の術前IVHが実施され、前者で40Cal/kgを直前の7~10日間、後者で35Cal/kg、1.5g蛋白/kgを7日間以上投与している。Retrospective studyの2編はいずれも食道癌患者のみを対象としている。このうち、Dalyら(1982年)は症例を入院時に栄養障害のある(嚥下困難、10%以上の体重減少または、ALB<3.4g/dl)群とない群に分け、前者には術前IVHを施行し、後者には施行していない。これに術前IVH導入前の群を加えた3群間で検討している¹⁾。岩佐(1982年)は、昭和55年より術前IVHを全例に実施してこれを術前IVH施行群として、それ以前の術前IVH非施行群(historical control)と比較している¹⁵⁾。

これらの報告はいずれも術前IVHが有効であったと結論しているが、その多くは、術後合併症への効果について検討したものであり、創傷感染の軽減¹¹⁾¹³⁾、major complicationの減少¹¹²⁾¹⁴⁾、術死の減少¹⁴⁾などがとり挙げられている。創傷感染の軽減は各報告にほぼ一致して認められているが、major complicationについては報告者によって内容が異っている。Dalyらは縫合不全、腹腔内膿瘍などの軽減にとどまり、organ failureの効果は認めなかったとしているが¹⁾、Mullenはprognostic nutritional index(PNI)がhigh riskの症例においては、major septic complication(敗血症、肺炎など)の軽減、さらには術死の減少をもたらしたとしている¹⁴⁾。栄養状態そのものへの効果についての検討はむしろ少なく、術前IVHによって、術後に血清ALB上昇、体重低下の抑制などをみたもの¹²⁾、退院時に体重低下の抑制をみたが血清ALBに差をみなかったもの¹⁵⁾、退院時において血清ALBの低下に差をみなかったもの¹³⁾などが報告されている。免疫能への効果をもたないものはほとんどなく、わずかにHeatleyらがリンパ球数、PHA幼若化能、immunoglobulinについてしらべ、術前IVHは術後にこれらの指標を改善しなかったと報告している¹³⁾。なお、Haffejee & Angorn(1978年)は切除不能食道癌患者に、Procter-Livingston tubeを装着させて高カロリー栄養を補給し、リンパ球数、T細胞数、PHA幼若化能などの改善が、窒素バランスの陽性化と関連して認められたとし、

高カロリー栄養が免疫不全を回復させたことを指摘している²⁾。

これまでの報告と比較し、本研究は次の点で意義があると考えられる。第1は、本研究が食道癌患者に対する術前IVHの効果をしらべた prospective controlled study という点である。前述のようにこれまでのところ、食道癌患者のみを対象として術前IVHの効果を検討した prospective study は見当たらない。方法論的にみても、単一疾患を対象とし、栄養障害のある者とない者を区別し、また、術前IVHとしては40 Cal/kgを3週以上にわたり十分に与えているので、従来の報告に比し術前IVHの効果をもより正確に評価できる条件がそろっていると考えられる。第2は、従来の報告では術前IVHの栄養状態そのものへの効果については十分しらべられておらず、その内容もまちまちである。また術前IVHの免疫能への影響にいたってはほとんどしらべられていない。本研究では、栄養と免疫能の評価に6指標と4指標を用い、測定時期も術前照射の前後、術後4週、8週とし、両者に対する効果を正確に評価することに努めた。第3は、摂食障害のある食道癌患者に術前IVHを施行することにより、術前照射や手術による栄養の低下を防止ないしは抑制し、さらには良好な栄養状態になしうることを明らかにした点である。従来の報告では、術前照射終了直後の血清ALBの増大¹⁵⁾、退院時での体重低下の抑制¹⁾が指摘されていたに過ぎなかった。第4は、術前IVHの施行が、術前照射や手術による細胞性免疫能の低下を抑制できないことを示した点である。術前IVHの効果の限界を意味すると思われるが、ただ、術後における回復を早める効果のあることが示唆されているので、この点に関しては今後さらに検討する必要がある。

本研究の問題点としては、症例数がまだ十分といえないこと、方法論的に、栄養障害があつて術前IVH非施行の群と栄養障害がなく術前IVH施行の群を設けていないことなどがあげられる。症例数については今後増やしていくことが解決されるであろう。栄養障害があつて術前IVH非施行の群を設けるのは、現実には困難であり、この群なしで術前IVHの評価をすることはやむをえないと思われる。これに対し、栄養障害がなく術前IVH施行の群は設置可能なので、この群については現在検討を始めている。最後に、術前IVHは術前照射や手術によってもたらされる免疫不全に対してほとんど効果がないことが、本研究によ

り判明したが、この点に関しては、免疫能賦活剤を含めた他の手段の積極的な開発が急務であると考えられる。

おわりに

術前IVHは、入院時にみられる食道癌患者の栄養障害を改善するだけでなく、術前照射によって生じる栄養低下を防止し、さらには、手術に基づく高度の栄養低下を抑制したり、術後における栄養障害からの回復を迅速ならしめる効果のあることが明らかとなった。この事実は、術前IVHが入院時に摂食障害のある患者だけでなく、摂食障害のない患者に対しても有効に作用する可能性が大きいことを示唆している。他方、術前IVHは、術前照射や手術によって惹起される免疫能の低下を防止するにはいたらないことから、治療に基づく免疫不全に対しては他の対策が講じられるべきものと考えられる。

本論文の要旨は、第23回日本消化器外科学会総会および第21回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Daly JM, Massar E, Giacco G et al: Parenteral nutrition in esophageal cancer patients. *Ann Surg* 196: 203-208, 1982
- 2) Haffejee AA, Angorn IB: Nutritional status and the nonspecific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma. *Ann Surg* 189: 475-479, 1978
- 3) Harvey KB, Bothe A, Blackburn GL: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 43: 2065-2069, 1979
- 4) Roth JA, Golub SH, Grimm EA et al: Effects of operation on immune response in cancer patients: Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function. *Surgery* 79: 46-51, 1976
- 5) Meyer KK: Radiation-induced lymphocyte-immune deficiency. *Arch Surg* 101: 114-121, 1970
- 6) Ellis FH, Gibb SP: Esophagogastrectomy for carcinoma. Current hospital mortality and morbidity rates. *Ann Surg* 190: 699-705, 1979
- 7) Copeland EM, Daly JM, Ota DM et al: Nutrition, cancer and intravenous hyperalimentation. *Cancer* 43: 2108-2116, 1979
- 8) Ota DM, Copeland EM, Corriere JN et al: The effects of nutrition and treatment of cancer on host immune competence. *Surg Gynecol Obstet* 148: 104-111, 1979
- 9) 小越章平, 碓井貞仁, 平島 毅ほか: 食道癌手術前

- 後の経中心静脈栄養法. 日消外会誌 9:103-111, 1976
- 10) Frazier TG, Copeland EM, Khalil KG et al: Intravenous hyperalimentation as an adjunct to colon interposition for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 39: 410-412, 1977
 - 11) Williams RG, Heatley RV, Lewis MH et al: A randomized controlled trial of preoperative intravenous nutrition in patients with stomach cancer. *Br J Surg* 63: 667-672, 1976
 - 12) Holter AR, Fischer J: The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weightloss. *J Surg Res* 23: 31-34, 1977
 - 13) Heatley RV, Williams RHP, Lewis MH: Preoperative intravenous feeding—A controlled trial. *Postgrad Med J* 55: 541-545, 1979
 - 14) Mullen JL: Consequences of malnutrition in the surgical patient. *Surg Clin North Am* 61: 465-487, 1981
 - 15) 岩佐正人: 食道癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—特に栄養評価指数の有用性について—. 日外会誌 84: 1031-1041, 1982
 - 16) 小越章平, 碓井貞仁, 鈴木啓二: 栄養状態の評価. 佐藤 博, 小越章平編, 臨床外科栄養, 東京, 医学書院, 1979, p35
 - 17) 佐藤 真: 胃癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—術前栄養状態の計量化による術後合併症発生予測指数の作成—. 日外会誌 83: 66-77, 1981
 - 18) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS et al: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenteral Enteral Nutr* 1: 11-22, 1977
-