

## 食道癌術後患者における経腸栄養管理下の 付加的 TPN 投与の必要性の検討

岩手医科大学第1外科

青木 毅一 池田健一郎 佐藤 信博

胸部食道癌患者の経腸栄養 ( EN ) 中心の術後栄養管理において , 1 病日からの total parenteral nutrition ( TPN ) 付加投与が骨格筋アミノ酸代謝 , 創傷治癒を改善するかを , EN 単独管理と TPN との併用管理の 2 群で比較した . 22例が entry し , 各群 1 例ずつ drop out し 1 群10名ずつで検討した . EN は両群とも 3 病日より開始増量し , 8 病日に 30kcal/kg を投与した . EN+TPN 群は TPN を 1 病日に 20 kcal/kg , 2 病日以降は EN と併せ 30 ~ 35kcal/kg を投与した . 両群のアミノ酸動員率 , 栄養指標 , 創傷治癒因子には差はなかった . 5 , 7 病日の血中尿素窒素と 14 病日までの窒素排泄量が EN+TPN 群で有意に高かった . 以上より , TPN 付加投与は骨格筋アミノ酸代謝 , 創傷治癒 , 栄養状態を改善せず , 逆に窒素負荷を惹起し , 食道癌術後には不要と考えられた .

### はじめに

近年 , total parenteral nutrition ( 以下 , TPN と略記 ) 施行による bacterial translocation<sup>1)</sup>や免疫能の低下<sup>2,3)</sup>などが指摘され , ASPEN<sup>4)</sup>や日本静脈経腸栄養学会<sup>5)</sup>のガイドラインでは可能な限り経腸栄養 ( enteral nutrition ; 以下 , EN と略記 ) による栄養管理を行うよう推奨している . 教室では数年前より食道癌術後の栄養管理は TPN を用いずに末梢輸液と第 3 病日から EN を開始する EN 単独の管理法を行い , retrospective<sup>6)</sup>および prospective study<sup>7)</sup>で合併症発生率の低さや医療費の面からその有用性を明らかにしてきた . しかし , この EN 主体の管理法は EN が full strength に達するまでの約 1 週間は術後に増大するエネルギー需要を満たすことができず , このことが蛋白アミノ酸代謝や創傷治癒に及ぼす影響は不明であった . そこで術後のエネルギー需要を充足する EN と TPN の併用管理と EN 単独管理の 2 群による prospective randomized study を計画し , 術後早期の TPN 付加が骨格筋アミノ酸代謝や創傷治癒を改善するか否かを検討した .

### 対象と方法

#### 1. 対象

研究期間は 1994 年より 1998 年の 5 年間で , 胸部食道癌患者に対して右開胸開腹 , 頸部操作による胸部食道

亜全摘および第 3 群以上のリンパ節郭清を予定した食道癌患者を対象とした ( Table 1 ) .

本研究の適格条件には以下の項目を設定した .

1) 75 歳以下 , 2) 重篤な肝機能 , 呼吸機能 , 心機能障害がない , 3) インスリン使用中の糖尿病などの代謝性合併症がない症例とした . 適格症例には比較対照試験であることを説明し文書で同意が得られた 22 症例に対し封筒法により術前に EN と末梢輸液による管理群 ( 以下 , EN 群と略記 ) 11 名と EN と TPN の併用管理群 ( 以下 , EN+TPN 群と略記 ) 11 名とに術前無作為割り付けを行った .

術式は右開胸開腹 , 胸部食道亜全摘 , 後縦隔経路 , 大彎側胃管 , 頸部食道胃管吻合を行い , 幽門形成は行わなかった . 胸管は全例温存した .

リンパ節郭清は胸部および腹部 ( No. 1 , 3 , 7 , 8a , 9 ) リンパ節<sup>8)</sup>郭清に加え , 胸部上部食道癌では全例 , 中部および下部食道癌では上縦隔リンパ節に転移陽性の症例に両側頸部 ( No. 101 , 102 mid , 104 ) リンパ節郭清を付加した .

#### 2. 輸液 , 栄養管理

##### 1) 使用薬剤

両群ともに経腸栄養剤はツインライン<sup>®9)</sup>を用いた . 輸液は EN+TPN 群では TPN としてトリパレン 2 号<sup>®10)</sup>とアミパレン<sup>®11)</sup>を非窒素源カロリー/窒素比を 149 になるように調節して使用した .

##### 2) 術前栄養管理

Table 1 Patients' characteristics

	EN group (n = 10)	EN + TPN group (n = 10)	p-value
age ( years )	63.0 ± 2.7 <sup>a)</sup>	63.3 ± 3.0	0.79 <sup>b)</sup>
weight ( kg )	57.1 ± 2.5	59.3 ± 2.1	0.47 <sup>b)</sup>
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	19.7 ± 2.3	21.7 ± 0.7	0.76 <sup>b)</sup>
operation time ( h )	5.6 ± 0.18	5.5 ± 0.21	0.89 <sup>b)</sup>
bleeding volume ( g )	627 ± 117	627 ± 97	0.65 <sup>b)</sup>
FFP ( ml )	400 ± 76.8	456 ± 60.8	0.62 <sup>b)</sup>
albumin ( g )	155 ± 37.0	144 ± 26.5	0.70 <sup>b)</sup>
pathological stage <sup>d)</sup>	O ; 2 I ; 2 II ; 1 III ; 2 IV ; 3	O ; 0 I ; 1 II ; 1 III ; 4 IV ; 3	0.86 <sup>c)</sup>
lymph nodes dissection	2 field ; 5 3 field ; 5	2 field ; 3 3 field ; 7	0.36 <sup>c)</sup>

a) mean ± SEM b) Mann-Whitney U test c) <sup>2</sup> test

d) according to Guide Lines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus

BMI : body mass index FFP : fresh frozen plasma

両群ともに術前1週間より5% glucose を含有した細胞外組成液を50ml/kg/day, 脂肪製剤の配合率を約30%として, 総投与カロリーが10~14kcal/kg/day となるように投与した. また, 経口摂取は術前日の昼まで可能とし, 経口摂取不能例, もしくは経口摂取可能であっても五分粥以上(約1,200kcal/day 以上)を摂取できない症例には経鼻的にチューブを空腸まで挿入し, EN を20~30kcal/kg/day 投与した.

### 3) 術後管理

術後循環管理は dopamine, dobutamine を併用し, 術前日に挿入した Swan-Ganz catheter にて循環動態をモニタリングしながら, cardiac index を術前値以上, right ventricular end diastolic volume index を術前値の80%以上に保つように輸液を投与した<sup>12)</sup>.

呼吸管理は全例経鼻挿管下に予防的人工呼吸を行った<sup>13)</sup>.

栄養管理は EN は両群ともに以下の共通のプロトコルを施行した. すなわち, 経腸栄養剤は術中に Treitz 靱帯から約20cm の空腸に留置した tube jejunostomy を用いて3病日から投与を開始した. 投与初日は5kcal/kg/day を投与し5kcal/kg/day ずつ増量し, full strength は30kcal/kg/day を目標とした. 投与に際しては必要に応じて経腸栄養ポンプを使用し, 24時間持続投与とした<sup>6)</sup>.

EN 単独群の輸液は末梢より5% glucose を含有した

細胞外液組成液を術当日から8~10kcal/kg/day で開始し, 徐々に漸減して EN が full strength となる8病日には5kcal/kg/day 前後を投与した. EN+TPN 群は TPN を1病日に非蛋白熱量で20kcal/kg/day, 2病日に30kcal/kg/day, 3病日以降は EN と併せた総投与カロリーが30~35kcal/kg/day 前後になるように TPN の投与量を調節し, 24時間持続投与とした<sup>7)</sup>.

### 3. 検討項目

#### 1) 窒素出納

0~14病日までの24時間尿の一部を採取し尿中尿素窒素を測定し, これをもとに窒素出納を算出した. 窒素出納は{アミノ酸投与量(g)/6.25(アミノ酸換算係数)}-{尿中尿素窒素排泄量(g)×5/4}の式にて算出した.

#### 2) 栄養学的指標

術前, 1, 3, 5, 7, 14病日に血清総蛋白(以下, TP と略記), 血清アルブミン(以下, Alb と略記), rapid turnover protein (以下, RTP と略記)として prealbumin (以下, PA と略記), transferrin (以下, Tf と略記), retinol binding protein(以下, RBP と略記)を, 術前および2, 4, 6, 8, 15病日の朝に前日の全尿の一部を採取し, 尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比(以下, 3 MeHis/CRNN と略記)を測定した.

#### 3) 骨格筋アミノ酸代謝動態

術前, 1, 3, 5, 7, 14病日に動脈および大腿静脈より採血を行った. 血液は65単位ヘパリン含有の5ml の採血管に採取し, 採血後は速やかに3,000rpm にて10分間遠心分離し血漿成分を分離後-80℃で凍結保存した. 測定時に解凍し, 血漿250μl にスルホサリチル酸250μl を加え攪拌後, 3,000rpm にて10分間遠心分離し除蛋白を行った. L-8500型日立高速アミノ酸分析計を用いて glutamine(以下, Gln と略記), alanine(以下, Ala と略記), branched chain amino acids (以下, BCAA と略記)のアミノ酸濃度を求めた. 本研究では血中濃度の個体差を解消する目的でアミノ酸動員率{(動脈血アミノ酸濃度 - 大腿静脈血アミノ酸濃度)/動脈血アミノ酸濃度}×100(%)を算出した.

#### 4) 創傷治癒関連因子

血中第 XIII 因子, fibronectin(以下, FN と略記), prolyl hydroxylase(以下, PH と略記)を術前, 1, 3, 5, 7 病日に測定した. これらは動脈血を採取後3,000rpm にて10分間遠心分離し血清を-80℃にて凍結保存し, 測定時に解凍した.

測定方法は第 XIII 因子は酵素反応法, FN は免疫比

濁法, PH 濃度モノクローナル抗体による酵素免疫測定法によりそれぞれ行った<sup>14)-16)</sup>.

#### 5) 血液生化学検査

血中尿素窒素(以下, BUN と略記)を術前, 1, 3, 5, 7, 14病日に測定した.

#### 6) 術後合併症

術後の呼吸器合併症, 縫合不全, 創部感染の発生頻度を両群で比較した. 呼吸器合併症は肺炎と急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome: 以下, ARDS と略記)とした. 肺炎は胸部レントゲン写真上浸潤陰影の出現と喀痰培養にて非常菌陽性の両方を満たしたものとし, ARDS は胸部レントゲン写真上両側性のび慢性浸潤陰影の出現と PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 mmHg を満たすものとした<sup>17)</sup>.

#### 4. 統計処理

両群間の背景因子, 14病日までの累積窒素排泄量の検定は Mann-Whitney U test または  $\chi^2$  test を用いた. 測定結果は平均 $\pm$ 標準誤差で示した. 手術前後の測定値の変動は, 反復測定分散分析(repeated measure ANOVA)を行い有意な変動が見られた場合, 術前値との比較は paired t-test, 両群間の比較には Mann-Whitney U test を行って有意差検定した. 背景因子の比較では p 値が0.15未満, その他は p 値が0.05未満を有意差ありとした. これらの検定には Macintosh 社製コンピューター統計ソフト Stat View J 4.5 (Abacus Concepts, Inc. Berkeley, CA) を用いた.

### 結 果

#### 1. 患者背景および投与栄養量

22例が登録され, うち2例(EN 群; 1例, EN+TPN; 1例)が高度の下痢のため EN の投与が不能となり, 観察期間中に試験より除外された.

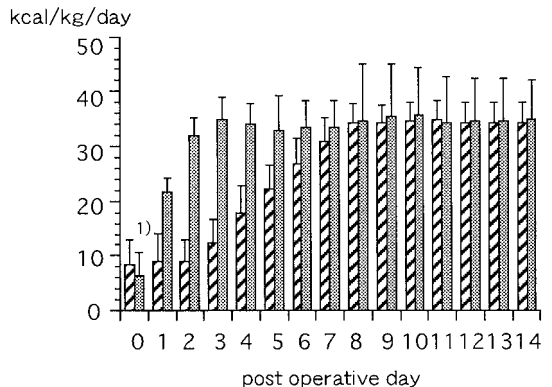
プロトコール完遂例20例の年齢, 術前体重, body mass index, 手術時間, 術中出血量, 進行度, 14病日までの膠質製剤投与量(アルブミン値にて換算)はいずれも両群間に有意差を認めなかった(Table 1). 全症例が根治度 A であった.

実際の投与カロリー量は EN+TPN 群が第3病日に 35.0 $\pm$ 1.2kcal/kg/day, EN 群が8病日に full strength の34.4 $\pm$ 1.1kcal/kg/day に達した(Fig. 1).

#### 2. 窒素排出の推移

窒素排泄量の推移をみると両群ともに術直後より排泄量が増加し6病日に EN 群で -0.25 $\pm$ 0.12g/kg/day, EN+TPN 群で -0.3 $\pm$ 0.1g/kg/day とピークを示し, その後漸減する傾向を示した(Fig. 2). これら

Fig. 1 Postoperative actual calorie intake  
 ▨: EN group ▩: EN+TPN group 1) mean + SEM



より術当日から14病日までの累積窒素排泄量を計算すると EN 群で 2.64 $\pm$ 0.29g/kg, EN+TPN 群で 3.45 $\pm$ 0.22g/kg と EN 単独群に比較して EN+TPN 群で有意に多い窒素排泄量を示した(p=0.046: Mann-Whitney-U test).

一方, 窒素出納をみると EN 単独群が9病日に正転するのに対し, EN+TPN 群では3病日にいったん正転した後, 4病日に再び転じ9病日には再度正転した(Fig. 2).

#### 3. 骨格筋におけるアミノ酸代謝動態

BCAA の動員率の推移をみると術前より EN 群で -20.9 $\pm$ 10.5%, EN+TPN 群で -7.6 $\pm$ 9.6%と負の値であり1病日にはそれぞれ -51.2 $\pm$ 15.5%, -37.3 $\pm$ 16.5%と大幅に低下した. その後, 両群ともに動員率は回復する傾向を示し, 14病日には EN 群で 0.5 $\pm$ 8.7%, EN+TPN 群で 8.2 $\pm$ 12.7%と正転した. Gln の動員率も両群ともに1病日に EN 群で -39.0 $\pm$ 10.2%, EN+TPN 群で -42.0 $\pm$ 9.7%と低下した後, 14病日にはそれぞれ 1.3 $\pm$ 8.5%, 6.4 $\pm$ 3.5%と正転した.

Ala は EN 群で1病日に -62.0 $\pm$ 15.2%, EN+TPN 群で -64.0 $\pm$ 12.5%と低下した後14病日にはそれぞれ 3.7 $\pm$ 5.4%, 1.6 $\pm$ 4.8%と正転した.

各アミノ酸ともに各病日において2群間に有意差は認めなかった(Fig. 3).

#### 4. 栄養指標の推移

TP, Alb の術前値に両群で有意差は認めなかった. TP は1病日に EN 群で 5.1 $\pm$ 0.5g/dl, EN+TPN 群で 4.9 $\pm$ 0.6g/dl とおのおの術前値に対して有意な最低値をとった後漸増し, 14病日には EN 群で 6.4 $\pm$ 0.6g/dl,

Fig. 2 Postoperative changes in nitrogen excretion and balance. Nitrogen balance turns positive on the 9th postoperative day( POD )in EN group, though, in EN+TPN group, it turned once positive on the 3rd POD then became again negative, and it turned 9th POD again.

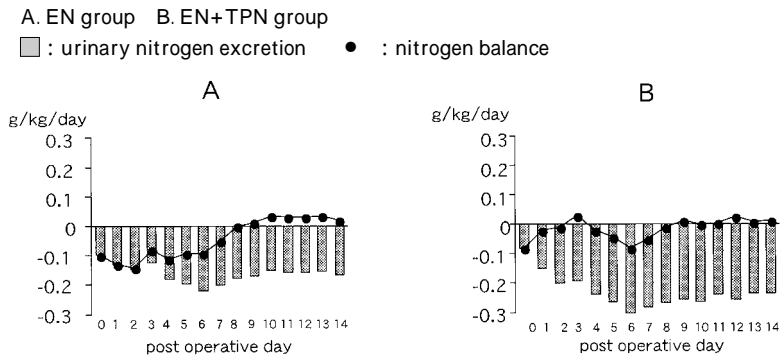
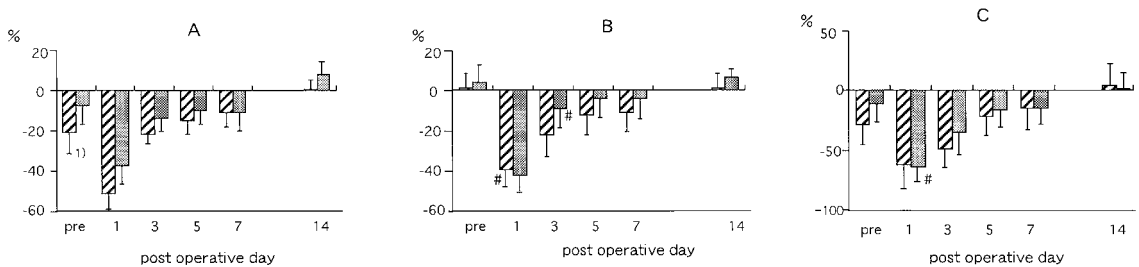


Fig. 3 Postoperative changes in arterio-venous differences of amino acids. In both group, the differences of all amino acids reached their lowest peak on the 1st POD and gradually increased after operation. No statistical difference between groups was observed.

1) mean ± SEM # : p<0.05 vs pre ( repeated measure ANOVA, paired-t test )

A. BCAA B. Glutamine C. Alanine

▨ : EN group □ : EN+TPN group 1) mean ± SEM



EN+TPN 群で $6.5 \pm 0.6\text{g/dl}$  とほぼ術前値に回復した .

Alb も同様な推移を示し , 経過中両群間で差を認めなかった ( Fig. 4 ) .

RBP の術前値も両群で有意差は認めなかった . PA は 3 病日に EN 群で $10.7 \pm 2.9\text{mg/dl}$  , EN+TPN 群で $9.2 \pm 1.6\text{mg/dl}$  とおのおの有意な最低値をとった後漸増し , 14病日には EN 群で $21.2 \pm 7.7\text{mg/dl}$  , EN+TPN 群で $23.0 \pm 7.2\text{mg/dl}$  とほぼ術前値に回復する傾向を示した . RBP , Tf も同様な推移を示した . 各因子ともに両群間に統計学的有意差は認めなかった ( Fig. 5 ) .

5 . 創傷治癒因子の推移

第 XIII 因子は 3 病日に EN 群で $43.9 \pm 21.8\%$  , EN+

TPN 群で $48.7 \pm 21.2\%$  と術前値に対しておのおの有意な最低値をとり , 以後回復する傾向が認められた . しかし , 7 病日の時点では EN 群で $54.5 \pm 33.2\%$  , EN+TPN 群で $61.5 \pm 24.4\%$  であり正常値への回復までには至らなかった .

FN も第 XIII 因子と同様に両群とも 3 病日に EN 群で $278 \pm 130\mu\text{g/dl}$  , EN+TPN 群で $320 \pm 49\mu\text{g/dl}$  と術前値に対しておのおの有意な最低値を示したが 7 病日には術前値に回復した .

PH は両群ともに術後より 7 病日にかけて漸増する傾向を示し , 7 病日には EN 群で $64.9 \pm 6.1\text{ng/ml}$  , EN+TPN 群で $64.8 \pm 10.0\text{ng/ml}$  と両群ともに術前値と

Fig. 4 Postoperative changes in total protein and albumin. Total protein and albumin decreased to the lowest value on the 1st POD and gradually increased after operation in both group. No statistical difference between groups was observed.

A. TP B. Alb ○ : EN group    ● : EN+TPN group  
 1) mean ± SEM  
 # : p<0.05 vs pre (repeated measure ANOVA, paired-t test)

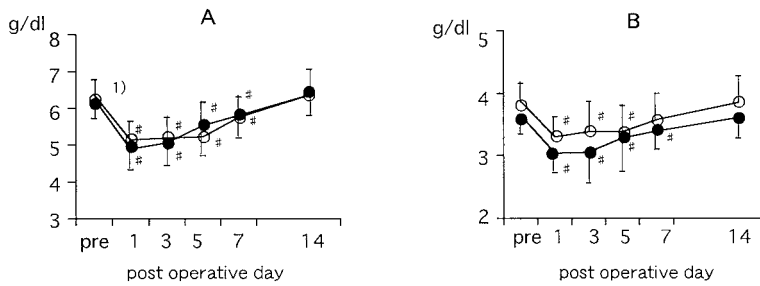
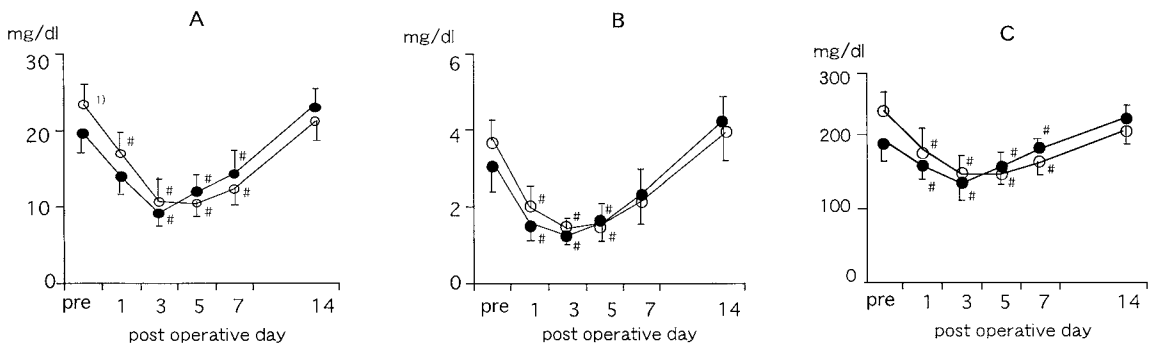


Fig. 5 Postoperative changes in rapid turnover protein (RTP). The RTP decreased to the lowest value on the 3rd POD and gradually recovered after operation in both group. No statistical difference between group was observed.

A : Prealbumin B : Retinol binding protein C : Transferrin  
 ○ : EN group    ● : EN+TPN group 1) mean ± SEM  
 # : p<0.05 vs pre (repeated measure ANOVA, paired-t test)



比較して有意な高値であった (Fig. 6)。

6) BUN, 3 MeHis/CRNN 比の推移

BUN は 5 病日以降 EN+TPN 群で高値を示し, 7 病日には  $15.8 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$  となり EN 群の  $11.3 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$  との間に有意差を認めた。

3 MeHis/CRNN 比は EN 群で 3 病日に  $33.8 \pm 3.4$ , EN+TPN 群では 7 病日に  $28.7 \pm 3.3 \mu\text{mol/mg/CRNN}$  と術前値に対して有意に高値を示した。14 病日には EN 群で  $20.6 \pm 4.4$ , EN+TPN 群で  $19.7 \pm 2.6 \mu\text{mol/mg/CRNN}$  と両群共に術前値に回復した (Fig. 7)。

6. 術後合併症の比較

術後合併症の発生頻度では無気肺, 成人呼吸促迫症候群, 肺炎を含む呼吸器合併症が EN+TPN 群で 4 例, EN 群で 2 例認められた。縫合不全や創部離開などは両群ともに認めなかった (Table 2)。

考 察

食道癌術後栄養管理は経腸栄養 (enteral nutrition; 以下, EN と略記) 中心の管理が一般的であるが, EN が full strength の投与量に達するには術後 1 週間程度を要し, この間のエネルギー需要への明確な対処指針は示されていない。このエネルギー需要の増大に対し, 蛋白代謝, 栄養状態の改善を期待して TPN を用いた

Fig. 6 Postoperative changes in wound healing factors. Factor XIII and fibronectin decreased to the lowest value on the 3rd POD and gradually recovered after operation in both group. The prolyl hydroxylase gradually increased after operation in both group. No statistical difference between groups was observed.

A. Factor XIII B. Fibronectin C. Prolyl hydroxylase  
 ○ : EN group      ● : EN+TPN group 1) mean ± SEM  
 # : p<0.05 vs pre ( repeated measure ANOVA, paired-t test )

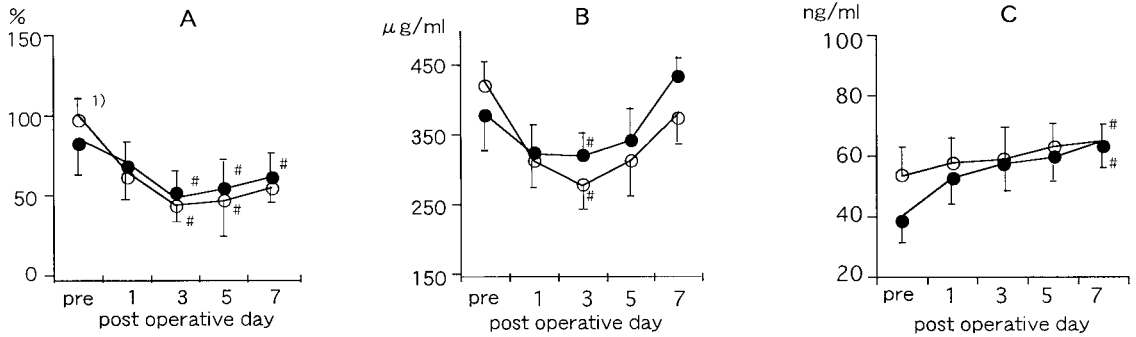
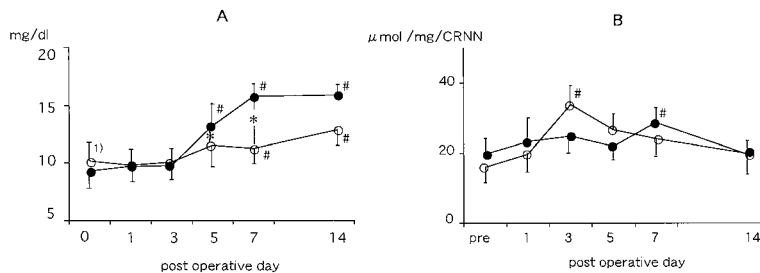


Fig. 7 Postoperative changes in BUN and urinary excretion of 3-methyl histidine/CRNN. After the 3rd POD, the level of BUN in EN+TPN group was statistically higher than in EN group. The 3 methyl histidine/CRNN rised to the peak on the 3rd POD in EN group, and on the 7th POD in EN+TNP group.

A. BUN B. 3-methyl histidine/CRNN  
 ○ : EN group      ● : EN+TPN group 1) mean ± SEM  
 # : p<0.05 vs pre ( repeated measure ANOVA, paired-t test )  
 \* : p<0.05 EN group vs EN+TPN group ( repeated measure ANOVA, Mann-Whitney U test )



いわゆる combined nutritional support<sup>18)</sup>を行うのが主流であった。

しかし,高度侵襲下での TPN 施行は,高血糖や胆汁鬱滞,脂肪肝といった合併症を惹起したり<sup>19)</sup>,亢進したエネルギー消費量に見合うエネルギー投与を行っても窒素出納は改善されないとする報告<sup>20)</sup>や,1994年に Zaloga ら<sup>21)</sup>により提唱された permissive underfeeding の概念により,必ずしも侵襲下で増大したエネルギー

ギー需要を満たす必要があるのかどうか疑問がもたれるようになった。

我々は食道癌術後患者の安静時熱量消費量は術当日から14病日まで30kcal/kg/day 前後<sup>22)</sup>と報告しており,今回の検討における EN+TPN 群の投与カロリーはこれを充足するものである。

この術後早期の TPN による積極的エネルギー基質,アミノ酸投与が骨格筋アミノ酸代謝,創傷治癒因

Table 2 Postoperative complication

	EN group	EN + TPN group
respiratory dysfunction <sup>a)</sup>	2/10 (20%)	4/10 (40%)
liver dysfunction	0/10 (0%)	1/10 (10%)

a) indicates ARDS, and pneumonia

子, 栄養状態に影響を及ぼすかどうかを prospective randomized study にて検討を加えた.

蛋白異化は, 骨格筋での BCAA の分解に始まり, 放出された Ala や Gln のうち, Ala は肝で糖新生に, Gln は腸管粘膜のエネルギー基質などに利用される<sup>23)</sup>, 過大侵襲下の骨格筋では蛋白合成と異化がどちらも亢進するが, 異化の亢進が合成のそれを上回るため, 結果として蛋白の喪失すなわちアミノ酸の放出がおこる. このアミノ酸の放出は生体が受ける侵襲が大きければ大きいほど増加するといわれている<sup>24)</sup>. したがって, 筋蛋白の喪失を抑制するためには蛋白合成を増加させるか, あるいは蛋白異化を減少させればよいことになる. 従来行われてきた術後侵襲期の TPN 投与は骨格筋から放出されるアミノ酸を外部から補充することで筋蛋白の異化を減少させ, 結果としてその喪失を抑制することを目的としたものであり, 本研究の EN+TPN 群の栄養管理に相当する.

今回の EN+TPN 群の投与カロリーは, 従来の理論からは筋蛋白喪失抑制効果が期待できる食道癌術後のエネルギー需要<sup>25)</sup>に見合う投与量であった. そこで, 本研究では BCAA, Gln, Ala のアミノ酸動員率を求めその推移を比較したところ過去の検討結果<sup>26, 27)</sup>と同様に, すべてのアミノ酸で, 1 病日に最低値を示した後徐々に回復に向かい, 14 病日には正転するという推移を示した.

正の動員率はアミノ酸の骨格筋への取り込みを現し, 逆にその値が負の場合は放出を意味する. 今回の検討における動員率の推移は両群間で有意差を認めず, TPN の付加があったにもかかわらず, 術後早期にアミノ酸は骨格筋から放出され, 骨格筋蛋白喪失への予防効果はみられなかった.

さらに, 観察期間中の累積窒素排泄量を見ると EN+TPN 群で窒素排泄量が EN 単独群よりも有意に多かった. 窒素排泄量は骨格筋内の蛋白の分解に由来するアミノ酸の放出分と外因性に生体に投与されたものの有効に骨格筋に取り込まれずにシャントしたアミノ酸の総和と考えられる. したがって, この時期に TPN

によって投与されたアミノ酸は骨格筋細胞内にその多くが有効に取り込まれず, 尿中へ排泄されたと考えられる. BUN が 5, 7 病日に EN+TPN 群において有意に高値を示したことも有効利用されない窒素が生体に負荷となっている可能性を示唆している.

また, EN+TPN 群の窒素出納は 3 病日に正転するものの 4 病日には再び負の出納となり, 2 度目の正転は EN 単独群の 9 病日の正転とほぼ同時期であった. このことは TPN の筋蛋白崩壊抑制効果というよりは, むしろ投与された窒素が見かけ上の正のバランスを示しただけであり, 本来の侵襲からの離脱による窒素出納の回復は両群ともに 9 病日前後と解釈するのが妥当と思われた.

以上の結果よりアミノ酸代謝動態, 窒素出納の面からみて, 侵襲期に経静脈的に積極的なエネルギー基質, アミノ酸投与を行っても骨格筋細胞では有効に利用されない可能性が示唆された.

桜井らは過大侵襲下でグルコースを中心としたエネルギー基質の大量投与による蛋白代謝改善の限界<sup>28)</sup>を証明している. その原因として骨格筋細胞膜のアミノ酸トランスポートの障害を指摘しており, 侵襲下ではアミノ酸の効率的な細胞内への取り込みが阻害され, アミノ酸の放出が優位になるとしている. 今後はアミノ酸トランスポートを制御する種々の因子の解明が必要と考えられる.

筋蛋白分解速度の鋭敏な指標<sup>29)</sup>の尿中 3 MeHis/CRNN 比の指移をみると, 両群間で有意差は認められなかったが, EN+TPN 群において EN 単独群よりもそのピークが遅延していた. 機序は不明であるが術後早期の TPN 投与がかえって筋蛋白崩壊からの回復を遅らせている可能性が示唆された.

一方, 栄養状態を鋭敏に反映すると考えられている RTP<sup>30)</sup>は, PA, RBP, Tf のいずれも第 3 病日に最低値をとり, その後回復して第 14 病日には術前値に戻る傾向を示し, ほぼ従来の報告<sup>31)</sup>と同様の結果となった. いずれの指標も両群間に差を認めず, TPN 付加による栄養状態の改善効果は RTP の面からも認められなかった.

次に, 縫合不全に関与すると考えられる創傷治癒因子ならびに創傷治癒に関する合併症について両群で比較検討を加えた.

第 XIII 因子は生体内の組織に広く分布し, 活性化によりトランスグルタミナーゼに転換されるとフィブリン, FN, コラーゲン,  $\alpha 2$  プラスミンインヒビターなど

を基質として強固なイソペプチド結合を作り、組織修復を促進する<sup>32)</sup>。

本研究の第 XIII 因子の推移は、両群とも従来の報告<sup>33)</sup>と同様の推移を示し、両群間に差を認めなかった。

FN は分子量の大きな細胞結合糖蛋白であり栄養障害がなければ術後の産生能が高まる創傷治癒における急性相反応物質の1つといわれている<sup>34,35)</sup>。添田の行った食道癌術後の検討<sup>36)</sup>でも FN は術後1病日に最低値を示した後漸増し14病日には正常値に回復する傾向を示している。本研究では、FN は3病日に最低値を示した後、両群ともに回復傾向を示し、その変動は両群間に差を認めなかった。

PH は創傷治癒過程の第2相である増殖期でプロリンを水酸化してヒドロキシプロリンとする酵素であり、生体でコラーゲン合成が亢進する場合その活性の上昇がみられるといわれている<sup>37,38)</sup>。今回の検討では両群ともに術後より緩徐な上昇を示し、第 XIII 因子、PH と同様に両群間に有意差は認めなかった。

今回の検討を行うにあたり最終的に問題となるのは縫合不全や創離開などの術後合併症である。これらの合併症は吻合時の技術的な側面などの要素も絡んでくるが、栄養状態、蛋白・アミノ酸代謝・創傷治癒因子の影響も大きいと考えられる。今回の検討で TPN 付加のない EN 群でこれらの合併症が無かったことは創傷治癒過程において必ずしも TPN の付加が必要ではないことを示唆するものと思われた。

以上より食道癌術後の骨格筋蛋白代謝、創傷治癒、栄養状態は術後早期の TPN によるエネルギー基質、アミノ酸の付加によっても改善されないことが示唆されたため、EN が3病日以降に使用可能な胃管再建の食道癌術後患者において TPN は不要であると考えられた。

今後は、エネルギー、アミノ酸の至適投与時期および投与量の再検討が必要であると思われた。また、蛋白合成を促進する方法として強力な同化作用を有する IGF 1 など<sup>39,40)</sup>の利用、蛋白異化を抑制する方法として侵襲軽減作用が明らかな術前ステロイド投与など<sup>41)</sup>、最近の治療法との併用による栄養療法の新たな役割が検討されている。さらに術後管理の cost-benefit に対する効果と侵襲からの早期離脱、免疫能の低下や筋蛋白減少による QOL 低下予防などに栄養管理の新たな役割も期待されている。

稿を終えるに当たり、斎藤和好教授および石田薫助教授をはじめとする食道グループの諸先生方に深謝いたしま

す。また、検体の採取、保存に際して多大な御協力を戴いた当教室代謝室久保居真奈美氏、藤原幸子氏に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 斎藤英昭：重症感染症の栄養管理と bacterial translocation. 日外会誌 97: 1080-1085, 1996
- 2) Alverdy JC, Aoyas E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from gut. Surgery 104: 185-190, 1988
- 3) Fong Y, Marano MA, Barber A et al: Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. Ann Surg 210: 449-457, 1989
- 4) A.S.P.E.N. Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition on adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr 17: 15A-52SA, 1993
- 5) 日本静脈・経腸栄養研究会：静脈・経腸栄養ガイドライン。へるす出版、東京、1998、p23-36
- 6) 池田健一郎、佐藤信博、肥田圭介：食道癌術後における輸液と経腸栄養を主体とした管理の有用性について。日消外会誌 28: 1621-1629, 1995
- 7) 大塚幸喜：食道癌術後早期の経腸栄養の有用性に関する検討。日消外会誌 31: 891-899, 1998
- 8) 日本食道疾患研究会：臨床・病理 食道癌取り扱い規約。第9版。金原出版、東京、1999、p11-12
- 9) 掛川暉夫、森 昌造、藤巻雅夫ほか：消化器疾患における経腸栄養栄養剤 SNN 6010に関する臨床評価 臨床第III相試験。輸液栄養ジャーナル 14: 212-227, 1992
- 10) 大浪優二：術後侵襲期栄養管理と GFX 液。輸液栄養ジャーナル 6: 621-626, 1985
- 11) 岡本和美：新組成アミノ酸製剤 TEO 10の使用経験。輸液栄養ジャーナル 8: 493-499, 1986
- 12) 肥田圭介：食道癌術後期における輸液管理 積極的細胞外液組成液投与の意義。日消外会誌 30: 1691-1698, 1997
- 13) 佐藤信博：食道癌術後早期循環動態と低酸素血症の検討。岩手医誌 42: 25-39, 1990
- 14) Fickenscher K, Aab A, Stuber W: photometric assay for blood coagulation factor XIII. Thromb Haemost 65: 535-540, 1991
- 15) 林 正男：フィブロンectinの物質的実体と取扱法。最新医 39: 1988-1991, 1984
- 16) 大島 章：プロリン水酸化酵素。肝胆膵 13: 691-695, 1986
- 17) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: Definition, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149: 818-824, 1994



- 18) 小島善詩,西 正晴,細田信道ほか: 食道癌術後栄養管理における TPN と EN の比較. 輸液栄養ジャーナル 9: 107-113, 1987
- 19) 大川由美: TPN の消化器に対する侵襲とグルタミンの効果について. 北海道医誌 71: 55-68, 1996
- 20) David CF: Accelerated nitrogen loss after traumatic injury is not attenuated by achievement of energy balance. J Parenter Enteral Nutr 21: 324-329, 1997
- 21) Zaloga GP, Roberts P: Permissive underfeeding. New Horizon 2: 257-263, 1994
- 22) 池田健一郎, 佐藤信博, 肥田圭介ほか: 食道癌手術. 消外 19: 1301-1309, 1996
- 23) 田代亜彦: アミノ酸. 救急医 17: 1503-1508, 1993
- 24) 藤崎安明, 田代亜彦, 真島吉成ほか: 外科侵襲下の高カロリー輸液 (TPN) におけるエネルギー及びアミノ酸至適投与量の検討. 日外会誌 93: 119-132, 1992
- 25) 田代亜彦: 血漿遊離アミノ酸大腿動静脈較差よりみた蛋白代謝の評価. 栄養誌 8: 285-293, 1991
- 26) Wiley W. S, Thomas R Austgen: Interorgan glutamine flow following surgery and infection. J Parenter Enteral Nutr 14: 90S-93S, 1990
- 27) 青木克憲: 血漿遊離アミノ酸大腿動静脈較差の術後変動について. 外科と代謝・栄養 15: 281-284, 1981
- 28) 桜井洋一: 重傷熱傷患者における骨格筋細胞アミノ酸トランスポートと持続的高糖質経管栄養の効果. 外科と代謝・栄養 31: 53-63, 1997
- 29) 金 昌雄: 栄養指標として尿中3-メチルヒスチジン排泄に関する研究. 健康人および高カロリー輸液施行患者における動態を中心として. 外科と代謝・栄養 22: 57-68, 1988
- 30) 岡田 正: Rapid turnover proteins (RTP) の測定. 日臨 49: 67-72, 1991
- 31) 笹本 誠: 縫合不全に対する高カロリー輸液の効果および XIII 因子製剤併用の意義に関する研究. 外科と代謝・栄養 29: 165-177, 1995
- 32) 松田道生: 凝固第 XIII 因子製剤. 総合臨 38: 1819-1823, 1989
- 33) 安井智明, 岡本英三, 山中若樹ほか: 肝切除後の血液凝固第 XIII 因子, fibronectin および retinol binding protein の変動に関する研究. 日臨外医学会誌 56: 1565-1570, 1995
- 34) 小川道雄, 村田厚夫, 宮内啓輔ほか: 侵襲と生体防御のマーカー. 消外 11: 1931-1942, 1988
- 35) Sandberg LB, Owens AJ, VanRenken DE et al: Improvement in plasma protein concentrations with fibronectin treatment in severe malnutrition. Am J Clin Nutr 52: 651-656, 1990
- 36) 添田耕司: 食道癌術後の血漿顆粒球エラスターゼおよび血漿フィブロンクチンの変化との意義. 日臨外医学会誌 52: 1197-1205, 1991
- 37) 西 正治: 栄養状態のコラーゲン代謝に及ぼす影響. プロリルヒドロキシラーゼ変動. 外科と代謝・栄養 25: 473-496, 1991
- 38) Kivirikko KI, Risteli L: Biosynthesis of collagen and its alterations in pathological states. Med Biol Eng 54: 159, 1976
- 39) Inaba, T, Saito H, Fukushima R et al: Effects of growth hormone and insulin like growth factor 1 (IGF 1) treatments on the nitrogen metabolism and hepatic IGF 1 messenger RNA expression in postoperative parenterally fed rats. J Parenter Enteral Nutr 20: 325-331, 1996
- 40) Hui-Chen Lo, Pamela S. Hinton, Huan Yang, et al: Insulin-like growth factor 1 but not growth hormone attenuates dexamethazone-induced catabolism in parenterally fed rats. J Parenter Enteral Nutr 20: 171-178, 1996
- 41) 佐藤信博, 肥田圭介, 池田健一郎ほか: 食道癌手術侵襲に対するメチルプレドニゾン術前投与の効果に関する検討. 日消外会誌 30: 1831-1838, 1997

Clinical Appraisal of the Additional Total Parenteral Nutrition Combined with Postoperative  
Enteral Feeding on the Patient of  
Thoracic Esophageal Cancer Surgery

Kiichi Aoki, Kenichiro Ikeda and Nobuhiro Sato  
Department of Surgery I, Iwate Medical University

We conducted a prospective randomized clinical trial to determine whether additional total parenteral nutrition ( TPN ) after esophageal cancer surgery has better effect on amino acid metabolism and wound healing than enteral nutrition( EN )with and without TPN, EN alone( EN group ), or EN+TPN( EN+TPN group ). Twenty thoracic esophageal cancer patients who underwent total esophagectomy and reconstruction with a gastric tube and right thoraco-laparotomic cervical manipulation were preoperatively randomized to either the EN group( n=10 )or the EN+TPN group( n=10 ). In both groups, EN was started at 5 kcal/kg( non-protein calories ) on postoperative day ( POD ) 3 and was gradually increased to 30 kcal/kg/day on POD 8. In the EN group, 5% glucose in electrolyte solution was administered. In the EN+TPN group, TPN was started at a dose of 20kcal/kg/day on POD 1 and on the following days a total of over 30 kcal/kg/day was maintained by TPN plus EN. There were no significant differences between the two groups in regard to arteriovenous differences in plasma amino acids( branched-chain amino acids, glutamine, and alanine ), total protein, albumin, rapid turnover proteins, factor XIII, prolyl hydroxylase, or fibronectin. In the EN+TPN group, blood urea nitrogen on PODs 5 and 7, and accumulated urinary nitrogen excretion were significantly higher than in the EN group. These results suggest that the additional TPN cannot prevent muscle breakdown and promote wound healing. The additional TPN combined with EN is unnecessary for postoperative thoracic esophageal cancer patients.

Key words : total parenteral nutrition, enteral nutrition amino acid, esophageal cancer, postoperative complication for the esophagus

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 693 702, 2000 ]

Reprint requests : Kiichi Aoki Department of Surgery I, Iwate Medical University 19-1 Uchimaru,  
Morioka, 020-8505 JAPAN

---