日消外会誌　37（8）：1363～1371，2004年

原　著

食道癌術後早期経腸栄養における投与量増加の影響について

防衛医科大学校第2外科
愛甲　聡　吉住　豊　松山　智一　石塚　隆充
津和野伸一　島内　正起　杉浦　芳章　前原　正明

目的：食道癌術後の標準的管理法としている早期経腸栄養（EN）において，投与量増加の影響について検討した．**対象と方法**：99年までの術後静脈栄養（PN）とENのrandomized controlled trial登録例のうち，術前無治療の症例をおのおのPN群（9例），EN-1群（11例）とした．EN-1群では1PODにENを500ml/日で開始し漸増して5POD以降1,500mlとした．その後の症例（EN-2群：11例）では術直後より開始して3POD以降1,500mlとし，血漿輸血を極力控えた．3群間で水分出納，生化学検査値，合併症の頻度を比較した．**結果**：EN-2群では投与熱量が4PODまで多く，血糖値は4PODで有意に高かったが許容範囲内であった．水分出納は，2PODでEN-2群のみ正の値を示し他群と有意な差があった．FFPの周術期平均投与量は，EN-2群では2Uで他群に比べ有意に少なく，術後早期の生化学的栄養指標値はEN-2群で低値を示した．total bilirubin値は，PN群に比べ，EN-1群は5POD以降，EN-2群は2PODより有意に低値を示した．合併症発生率に差はなかったが，排便回数の多い症例がEN-2群にみられた．**考察**：早期ENの増量は水分動態を安定化し，血漿輸血を用いない術後管理に有用である可能性があった．高ビリルビン血症抑制効果はENの投与量増加でより強調された．早期大量ENは，安全に施行可能だが，厳重な観察下の投与と年齢や体表面積による補正も必要と考えた．

緒　言

当科ではrandomized controlled trial（RCT）により食道癌術後管理における極めて早期からの経腸栄養（EN）の有用性を免疫能・抗炎症作用の面から明らかにし報告してきた[1]．その後は早期ENを食道癌術後の標準的管理法とし，2000年7月からは，投与開始時期をさらに早め，投与量を増加した新たなスケジュールに基づいて適応症例全例に施行してきた．この投与量増加により，早期ENの利点がさらに強調されることも期待されるが，同時に侵襲時の大量ENに対する耐容性の問題も考慮しなければならない．また，輸血後感染や合併症との関連より，食道癌手術といえども，血液製剤を用いない治療が理想的である．ENの投与量増加を契機に，できる限り血漿製剤を含めた輸血を行わない術後管理を行う方針としてきたが，その安全性についても検討を加えた．

＜2004年2月25日受理＞別刷請求先：愛甲　聡
〒359-8513　所沢市並木3―2　防衛医科大学校第2外科

対象と方法

1997～99年に行った食道癌術後の静脈栄養と経腸栄養のRCT登録例のうち，術前無治療の症例をおのおのPN群（9例），EN-1群（11例）とした．EN-1群では1PODより半消化態栄養剤（エンシュアリキッド，アボットジャパン）を用いたENを500ml/日で開始し，漸増して5POD以降1,500mlとした．PN群は4PODまでENを用いず，5PODに5%グルコース250ml/日より開始する少量のENを併用した（**Table 1**）．全例で1PODより高カロリー輸液を使用し，ENは体重と無関係に規定量を投与し，体重による投与水分・カロリーの調節は輸液量の増減により行った．EN-1群とPN群では，体重が同等の場合の1日当たり

Table 1　Advancement schedules of enteral feeding

POD	PN group	EN-1 group	EN-2 group
0	—	—	EL 20 ml/h
1	—	EL 500 ml/day	750 ml/day
2	—	750 ml	1,000 ml
3	—	1,000 ml	1,500 ml
4	—	1,000 ml	1,500 ml
5	5% Glucose 250 ml/day	1,500 ml	1,500 ml
6	5% Glucose 500 ml	1,500 ml	1,500 ml
7	5% Glucose 250 ml ＋ EL250 ml	1,500 ml	1,500 ml

EL：Ensure Liquid

の投与水分量，熱量が同等となるよう輸液計画を立て，脂肪摂取量を補うためにPN群では10%の脂肪製剤（イントラリポス10%，大塚製薬）250 mlを1PODより連日投与した．2000年以降は全例に対しENをICU帰室後2時間より開始し，体重に関わりなく1PODに750ml，2PODに1,000 ml，3POD以降1,500mlとした．また，新鮮凍結血漿（FFP）の使用については，「血液製剤の使用指針と輸液療法の実施に関する指針」[2]に述べられた適応以外の使用は極力控える方針とした．このうち上記2群と同様に，術前無治療・右開胸開腹胃管再建・胸管温存の各条件を満たし，腹腔ドレーン排液への乳糜混入により，途中でENを中止した1例を除く11例をEN-2群とした．

手術は胸腔内胃管再建を第1選択とし，この場合は開腹先行で，後に右開胸により食道切除と食道胃管吻合を行った．占居部位により胸腔内吻合が適応されない場合は開胸を先行し，後に仰臥位にて後縦隔経路の頸部食道胃管吻合を行った．3領域郭清は基本的にはUt，Mt症例に適応とし，頸部操作は腹部操作と平行して行った．ENは，手術中に近位空腸にWitzel法にて作製した空腸瘻を介して持続的に投与した．

1日当たりの輸液量とEN投与量の合計から尿量とドレーン排液量を引いた値を水分出納とし，0～7PODにおいて3群間で比較した．生化学検査値として，total protein（TP），albumin，total cholesterol（TC）を術前と1，2，7POD，血糖値，total bilirubin（T. Bil）を術前と1～7PODに，prealbumin，retinol binding protein（RBP），α1-antitrypsin（α1AT），transferrin（TRF）といったrapid turnover proteinを1，7PODに測定し3群間で比較した．また，1，3，5PODに採取した血漿を－80℃にて保存し，Interleukin-6（IL-6）とInterleukin-8（IL-8）をQuantikine human IL-6 and IL-8 ELISA Kit（R & D Systems，MN，USA）を用いて測定した．合併症・副作用の発生率も3群間で比較した．

Table 2　Comparability of the three groups

	PN group	EN-1 group	EN-2 group
No. of patients	9	11	11
Male/Female	8/1	9/2	11/0
Age(years)	69	66	64
Range	61-83	53-79	55-82
Body weight(kg)	56	56	53
Range	42-70	46-66	30-72
Operating time(minutes)	445	431	440
Range	340-505	320-490	315-535
Operative blood loss(ml)	645＊	770	1,063＊
Range	353-828	302-1,885	662-1,520
Lymphadenectomy			
2-field	7	10	9
3-field	2	1	2
# pStage			
0	1	2	1
Ⅰ	1	0	2
Ⅱ	1	0	4
Ⅲ	5	8	4
Ⅳa	1	1	0

#：Pathological classification based on Guide Lines for Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus/Japanese Society for Esophageal Disease　＊p＝0.002

統計学的処理はStudentś T-test，χ^2-testを用い，危険率5%未満（p<0.05）を有意差とした．

結　果

1．背景因子と投与水分・熱量の比較

3群間で，年齢・性・体重・手術時間に有意差はなかったが，術中出血量はEN-2群でPN群に比べ有意に多かった（p＝0.002）（**Table 2**）．1日当たりの投与水分量・熱量については，PN群とEN-1群の間には有意差はなかったが，EN-2群では投与水分量がPN群に比べて3，4PODで有意に多く（p<0.05）（**Fig. 1**），投与熱量は1～4PODまで他の2群に対して有意に多かった（**Fig. 2**）．

Fig. 1 Comparison of daily volumes infused parenterally and enterally. Total volume is divided into parenteral feeding (cross-hatched bars) and enteral feeding (black bars). Three bars on the same POD represent PN group (the left bar), EN-1 group (the middle bar) and EN-2 group (the right bar). Error bars are depicted as the SEM of the total infused volume; single asterisk, $p<0.05$

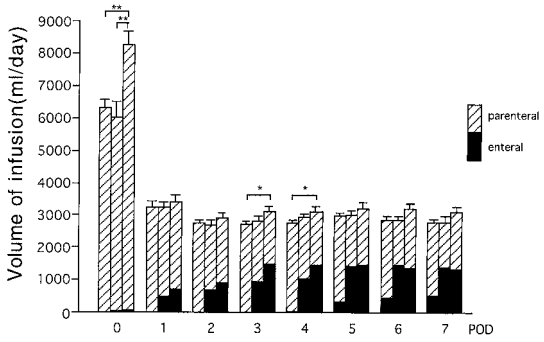
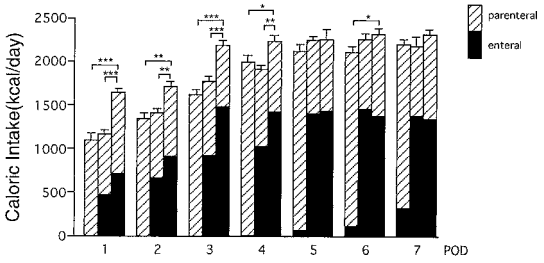


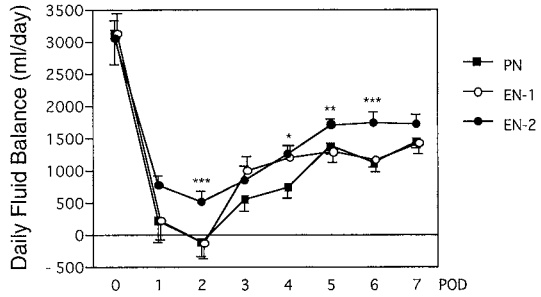
Fig. 2 Comparison of daily caloric intake administered parenterally and enterally. Total calories were divided into parenteral feeding (cross-hatched bars) and enteral feeding (black bars). Three bars on the same POD represent the PN group (the left bar), the EN-1 group (the middle bar) and the EN-2 group (the right bar). Error bars are depicted as the SEM of the total caloric intake; single asterisk, $p<0.05$; double asterisk, $p<0.0005$; triple asterisk, $p<0.0001$

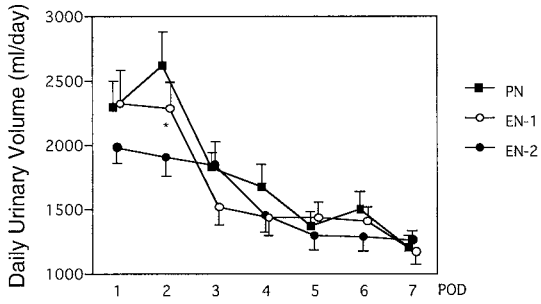


水分出納は 3 群とも 2POD で最低値を示したが，PN 群，EN-1 群が負の値を示したのに対し，EN-2 群の平均は＋511ml で他群と有意な差を示し（$p<0.05$），術後の変動が少ない傾向を示した．尿量は PN 群でのみ 2POD に増加し，同日 EN-2 群との間に有意な差がみられた（$p<0.05$）（**Fig. 3**）．

血糖値は 4POD のみ EN-2 群で有意に高かったが，同日の EN-2 群の平均値は 150±7mg/dl で，

Fig. 3 Mean values of daily fluid balance and urinary volume in the PN group (closed squares), the EN-1 group (open circles) and the EN-2 group (closed circles). The water balance was calculated by subtracting the total volume of urine and drainage fluid from the total volume infused parenterally or enterally. Error bars are depicted as the SEM; on the fluid balance: single asterisk, $p<0.05$ between the PN group and the EN-2 group; double asterisk, $p<0.05$ between the EN-1 group and the EN-2 group; triple asterisk, $p<0.05$ between the EN-2 group and the other two groups, on the urinary volume: single asterisk, $p<0.05$ between the PN group and the EN-2 group





200mg/dl 以上の高血糖を呈する症例はみられなかった（**Fig. 4**）．

2．血漿輸血と栄養指標の比較

手術当日から 7POD までの FFP の平均投与量は PN 群 30U，EN-1 群 21U，EN-2 群 2U で，EN-2 群で他の 2 群に比べ有意に少なかった．その他の血漿製剤の使用量については 3 群間に有意な差はみられなかった（**Table 3**）．EN-2 群では，TP が 7POD まで他群に比べ有意に低値を示し，albumin 値は 2，7POD で PN 群に比べ有意に低値を示した．TC 値は 1，2POD では EN-2 群で有意に

低値を示したが，7POD では 3 群間に有意差を認めなかった(**Table 4**)．また，EN-2 群では 1POD の rapid turnover protein は，RBP，TRF が PN 群に比べて低値で，α1AT が EN-1 群に比べて低値を示した．しかし 7POD には，TRF 値が EN-1 群に比べて低値を示した以外，有意な差はみられなかった（**Table 5**）．

3．T. Bil 値とサイトカインの比較

T. Bil 値は，EN-1 群では 5POD 以降で PN 群に比べ有意に低値を示したが，EN-2 群では 2POD より PN 群との間に有意差が認められた（**Fig. 5**）．

IL-6，IL-8 とも EN-2 群で高い傾向を示したが，いずれの差も有意ではなかった（**Fig. 6**）．

4．合併症発生率の比較

術後合併症のうち縫合不全は 3 群とも発生がみられず，肺炎・創感染といった感染症の発生率にも 3 群間に差はみられなかった．排便は EN-1 群で 1 例のみ 4POD よりみられたが，これ以外は全例 5POD 以降に観察された．EN の耐容性を排便回数で比較すると，7POD までの合計回数では EN-2 群で有意に多く，7POD までに排便回数が 10 回以上の症例は EN-2 群にのみ 2 例みられ，うち 1 例は 82 歳と高齢であった．腹痛や腹部膨満は

Fig. 4　Mean values of blood glucose in the PN group (closed squares), the EN-1 group (open circles) and the EN-2 group (closed circles). Error bars are depicted as the SEM ; single asterisk, $p < 0.05$ between the EN-1 group and the EN-2 group

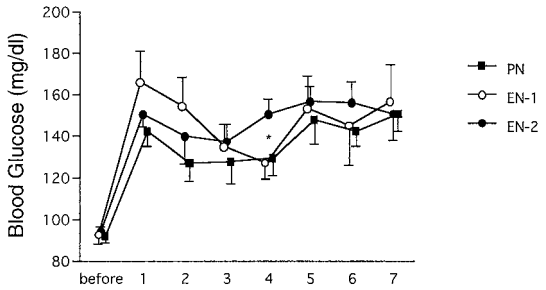


Table 3　Infused volume of plasma, plasma protein solution and albumin

	PN group	EN-1 group	EN-2 group
Plasma (unit)	30.0±6.3*	20.9±3.1*	2.0±1.5*
Plasma protein solution (ml)	333±118	479±174	730±160
25% albumin (ml)	94±48	9±9	73±36

Values are expressed as means ± SEM
* PN vs EN-1 p = 0.0002, EN-1 vs EN-2 p < 0.0001

Table 4　Selected biochemical values in the three groups

	PN group	EN-1 group	EN-2 group	P value	
				PN vs EN-2	EN-1 vs EN-2
Total protein (g/dl)					
Baseline	7.08 ± 0.14	7.16 ± 0.24	6.77 ± 0.14	ns	ns
1POD	5.10 ± 0.09	5.26 ± 0.16	4.51 ± 0.07	< 0.0001	0.0003
2POD	5.59 ± 0.13	5.64 ± 0.21	4.65 ± 0.09	< 0.0001	0.0003
7POD	6.19 ± 0.25	6.21 ± 0.27	5.39 ± 0.12	0.007	0.011
Albumin (g/dl)					
Baseline	4.19 ± 0.13	4.33 ± 0.13	4.21 ± 0.09	ns	ns
1POD	3.36 ± 0.11	3.41 ± 0.09	3.16 ± 0.10	ns	ns
2POD	3.44 ± 0.09	3.44 ± 0.13	3.14 ± 0.09	0.031	ns
7POD	3.63 ± 0.11	3.54 ± 0.14	3.33 ± 0.08	0.035	ns
Total cholesterol (mg/dl)					
Baseline	206.2 ± 9.8	180.9 ± 6.2	191.0 ± 11.9	ns	ns
1POD	112.6 ± 7.9	106.5 ± 5.2	87.8 ± 5.8	0.020	0.027
2POD	131.4 ± 6.7	123.5 ± 8.3	100.1 ± 4.9	0.001	0.025
7POD	132.5 ± 9.3	121.8 ± 5.2	125.0 ± 9.4	ns	ns

Values are expressed as means ± SEM
There are no significant differences between the PN group and the EN-1 group.

Table 5 Values of rapid turnover proteins

	PN group	EN-1 group	EN-2 group	P value		
				PN vs EN-1	PN vs EN-2	EN-1 vs EN-2
Retinol binding protien（mg/dl）						
1POD	2.3 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.1	0.047	0.003	ns
7POD	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.1	2.4 ± 0.4	ns	ns	ns
α1-antitrypsin（mg/dl）						
1POD	172 ± 14	184 ± 14	144 ± 7	ns	ns	0.028
7POD	311 ± 30	340 ± 33	283 ± 18	ns	ns	ns
Transferrin（mg/dl）						
1POD	162 ± 7	173 ± 8	134 ± 9	ns	0.031	0.004
7POD	184 ± 14	203 ± 9	142 ± 13	ns	ns	0.001
Prealbumin（mg/dl）						
1POD	19.3 ± 1.4	16.2 ± 0.6	16.2 ± 0.8	0.035	ns	ns
7POD	17.9 ± 1.0	17.0 ± 1.1	15.8 ± 2.1	ns	ns	ns

Values are expressed as means ± SEM

Fig. 5 Mean values of total bilirubin in the PN group (closed squares), the EN-1 group (open circles) and the EN-2 group (closed circles). Error bars are depicted as the SEM; single asterisk, $p < 0.05$ between the PN group and the EN-2 group; double asterisk, $p < 0.05$ between the PN group and the EN-1 group; triple asterisk, $p < 0.005$ between the PN group and the EN-1 group

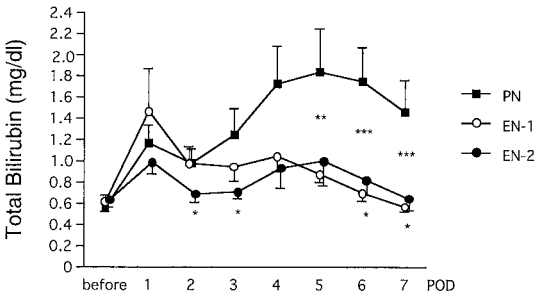
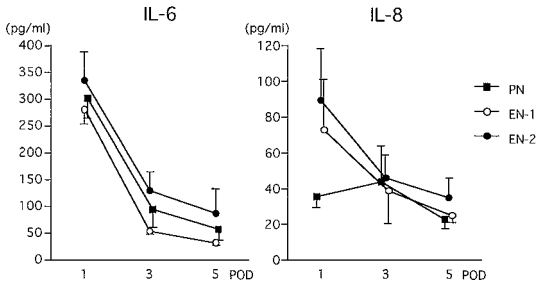


Fig. 6 Mean values of IL-6 and IL-8 in the PN group (closed squares), the EN-1 group (open circles) and the EN-2 group (closed circles). Error bars are depicted as the SEM.



みられなかったが，晩期合併症として癒着性イレウスを発症した症例が EN-1，EN-2 群におのおの 1 例ずつみられた（**Table 6**）.

考　察

食道癌術後管理における EN 併用の利点について述べた報告[3)~5)]は多いが，これまでは術後 1〜2 日の炎症期を過ぎてから，3 日目以降に栄養改善目的で EN を開始する方法が一般的であった．われわれは術後の侵襲期に EN を開始することで，過剰な炎症反応を抑制する可能性があることや，早期のリンパ球数の回復により免疫能の維持にも有利となることを報告し，他の消化器癌の手術に比べて過大な侵襲が加わる食道癌手術は，早期 EN の恩恵を受ける最適な候補の 1 つであることを指摘した．また，早期に EN を開始することは，bacterial translocation の原因となる mucosal barrier の破綻や，吸収障害の原因となる腸管粘膜の萎縮を未然に防ぐといった意味からも有利と考えている．こうした利点を増幅させる可能性を追究し，加えて術後早期の至適投与量について検討するため，EN の開始，増量の時期をさらに早めて術後管理を行ってきた.

最初の RCT の段階で，今回の EN-1 群が属した

Table 6　Postoperative complications and side effects of EN

	PN group	EN-1 group	EN-2 group
Postoperative complications			
Anastomotic leakage	0	0	0
Pneumonia	1	0	1
Wound infection	2	1	0
Side effects of EN			
Abdominal pain	0	0	0
Abdominal distension	0	0	0
Total times of defecation（1 ～ 7POD）(Cases with more than 10 times)	2.4 ± 1.0 ＊ (0)	3.0 ± 0.7 ＊ (0)	6.0 ± 1.3 ＊ (2)
Ileus	0	1	1

Values are expressed as means ± SEM
＊ PN vs EN-2 $p < 0.05$, EN-1 vs EN-2 $p < 0.05$

グループに対し EN の投与スケジュールを決定する際は，欧米における手術後早期 EN のプロトコールを参考にし，その中でも緩徐に増量していく方法を選択した[1]．EN-2 群に行った EN のスケジュールはその中では平均的な増量法といえるが，日本人の体格を考慮すると過去に報告された早期 EN の平均投与量を上回っている可能性もある．下痢による途中中止例がなかったことより，大部分の症例で安全に投与可能であると考えられるが，他群に比べ排便回数の多い症例が散見された．EN-1 群ではこのような症例はみられず，早期 EN の至適投与量の観点からすると，EN-2 群に対しての投与量は食道癌術後早期における安全域の上限に近い可能性があり，今後も臨床症状を厳重に観察しながら施行すべきと考える．また，高齢者や，今回は含まれていないが体表面積の小さな女性に対しては投与量の補正を考慮すべきであろう．

EN-2 群では EN の投与量増加に伴い，投与熱量は 1～4POD で他の 2 群に対して有意に多かった．「静脈・経腸栄養ガイドライン」[6]では，食道癌手術などの高度侵襲下の至適熱量は，35～40kcal/kg/day，アミノ酸は 1.5～2.0g/kg/day，カロリー/N 比は 100～150 が推奨されている．実際のところ EN-2 群では，1，2POD では約 30kcal/kg/day，3POD 以降約 40kcal/kg/day の熱量が投与され，アミノ酸は漸増して 3POD 以降約 1.4～1.5g/kg/day，カロリー/N 比は 1，2POD ではやや多かったが，3POD 以降は 175 前後であった．つまり，アミノ酸の投与量は推奨値下限で，非蛋白カロリーの量が推奨値よりやや多い結果を示した．Glucose の過剰投与による弊害としては，高血糖だけでなく，肝への脂肪沈着とこれに伴う肝機能障害があげられるが，EN-2 群にこうした副作用は観察されず，早期 EN を併用した場合の Glucose の投与総量としては許容範囲内であったということができる．また，EN の増量による投与熱量の増加は，脂肪を含まない高カロリー輸液製剤がほぼ同量の半消化態栄養剤に置換されるため，脂肪成分の増量による影響も大きい．山川[7]は，高カロリー輸液における脂肪製剤の投与量に関し，非蛋白熱量の 20～30% を推奨しているが，EN-2 群における脂肪成分の熱量は非蛋白熱量の 16～25% となり，少なくとも過剰投与にはなっていないと考えられる．

食道癌術中に膠質輸液を用いることが術後早期の肺間質浮腫や肺胞への水分滲出を抑制する[8]，あるいは血漿製剤を術直後から 2 病日にかけての hypovolemia の時期に，必要に応じて循環血液量の維持のために使用すべきであるといった報告[9]があるように，食道癌周術期に血漿製剤や代用血漿を用いることは，安全な術後管理を行っていく上で少なくとも否定される方法ではなかった．しかし，1999 年 6 月に「血液製剤の使用指針と輸液療法の実施に関する指針」[2]が発表され，新鮮凍結血漿（FFP）の使用は複合的な凝固因子の補充の

みがその適応となった．FFP については，大量投与により肝不全発症を有意に予防するとの報告[10]もある肝切除においても，近年では，使用指針に従って使用量を減量しても安全な術中術後管理が可能であったと延べた報告[11]も見られ，その使用に際しての適応基準が変革しつつあることが伺える．

食道外科においては，調べえた限りでは，FFP やその他の血漿製剤の使用に関連し，使用指針の前後で比較を行った報告はみられていないが，おそらく術後の循環血液量の確保や，低タンパク血症，低コレステロール血症の補正といった適応外の使用目的については，極力その使用を制限する努力が払われているのが現況と思われる．当科では 1999 年以前には, ほとんどの症例に対して大量の FFP を術後早期に連日投与してきており, これによって術後早期の栄養状態は明らかに良好となったものの，安易な使用については反省すべき点も多い. EN-2 群では使用指針にできるだけ則して，11 例中 9 例では FFP を全く使用せずに術後管理を行った．その結果術後早期には，TP，albumin，TC，rapid turnover protein において明らかな低下を示したものの，合併症の頻度に変わりはなく，安全な術後管理が可能であることを実証することができた．今回の検討では，FFP を使用しない術後管理における早期 EN の静脈栄養に対する優位性を証明することはできないが，PN 群と EN-1 群で FFP の使用量が平均で 9U 異なるにもかかわらず，栄養指標に全く差がみられなかったことは，EN の栄養改善効果における利点を示す根拠の 1 つになりえると考えている．

EN-2 群では術中出血量が有意に多く，IL-6，IL-8 の値も高い傾向を示したことからも，他群に比べ手術侵襲の大きな症例が多く含まれている可能性があった．しかし，T. Bil 値は，EN-2 群でより早期から上昇抑制効果を示したことから，この効果に関しては EN の開始時期や投与量に正の相関を示す可能性があった．食道癌術後の高ビリルビン血症については，これまでに数多く研究報告がなされ，その発生に関与する因子として，術中出血量・手術時間・輸血量といった手術侵襲[12)~15)]，術前の栄養状態や完全静脈栄養[12)]があげられている．また，高ビリルビン血症に関連する因子としては，術中の肝静脈酸素飽和度の低下，術後水分貯留傾向，術後 CRP・IL-6 の高値，末梢血リンパ球数の低下が指摘されている[16)]．中でも肝静脈酸素飽和度の変化は，これより推計される術中の肝血流量の低下が，肝ミトコンドリアエネルギー産生状況の低下をもたらし，これが能動的輸送である抱合型ビリルビンの胆汁中への排泄能を低下させるといった高ビリルビン血症の発生機序[17)]を説明する上で重要な知見と思われる．われわれはこれまでに, 食道癌手術で胸管を結紮した症例では, 早期 EN の利点である末梢血リンパ球数の早期回復や，炎症反応の抑制効果が認められないにもかかわらず，高ビリルビン血症の抑制効果は胸管温存例と同等に認められることを報告している[18)]．今回の検討でも術中出血量の多い EN-2 群で，早期大量の EN により，より早期からビリルビン値の上昇が抑制された. これらの事実から, 早期 EN の高ビリルビン血症抑制効果は，全身の炎症反応とは独立した機序を介すると考えられ注目すべき結果であろう．

食道癌術後の水分出納の変化は，third space への体液の移動を反映することから侵襲に対する生体反応の指標と考えることができる．術前のステロイド剤の投与は，third space への体液の移動を抑制し, 術中[19)]や術後早期[20)]の循環動態を維持するために必要な水分量を減少させ，水分出納の変動を抑制しえることが指摘されている．しかし，いったん侵襲を受けた後に輸液管理によってこの変動を抑制することは，一般的に困難と考えられる. 今回の術後の水分出納の検討で, 2POD に EN-2 群と他群との間に有意差がみられたことは，おもに 2POD における他群の尿量増加に起因する．2POD には EN-2 群に比べ PN 群では有意に尿量が増加していたという事実からは，術後早期に，EN では静脈栄養に比べ third space への水分貯留が抑制されやすいといった仮説を導くこともできる．しかし，その前日の尿量には 3 群間で差が見られず，また今回の検討では術後の循環動態のモニタリングも不十分なため確証を得るには至ら

ない．実験的には，経静脈栄養は経口摂取に比べ，消化管における P-selectin と肺における E-selectin の発現増加を導くことが報告され，手術後や感染発症時の臓器障害との関連が指摘されており[21]，前述の仮説を裏付ける意味で興味深い．食道癌術後早期という特殊な循環動態における経静脈的水分負荷と経腸的水分負荷の相違は，今後明らかにすべき課題の１つであろう．

今回用いた半消化態経腸栄養剤には，ω-6 系多価不飽和脂肪酸の含有率が高い．これに対しω-3 系多価不飽和脂肪酸には，prostaglandine E-3（PGE-3）や leukotriene B5（LTB5）の産生を促し，PGE-2 や LTB4 の産生を抑制する働きがあることが知られ[22]，これによって免疫能の改善[23]や炎症反応[24]・血小板凝集反応の抑制効果[25]を示すことが明らかになっている．また最近では，ω-3 系脂肪酸のみならず，血管拡張作用や T-cell 分化促進作用のある arginine や，免疫応答や細胞分化をコントロールする RNA を含んだ製品が開発され，その有用性を示す知見が蓄積されつつある[26)〜28)]．食道癌手術に際し，こうした製品を術直後から，あるいは術前から用いることにより，さらなる病態改善が期待できると考えている．

文　献

1）Aiko S, Yoshizumi Y, Sugiura Y et al：Beneficial effects of immediate enteral nutrition after esophageal cancer surgery. Surg Today **31**：971―978, 2001
2）血液製剤調査機構編：血液製剤の使用指針，血液製剤の使用にあたって．第２版．薬事時報社，東京，1999, p2―22
3）五関謹秀，下重勝雄，延澤　進ほか：食道癌の術後栄養管理―術後早期よりの経腸栄養の有用性のついて―．日外会誌　**91**：1363―1366, 1990
4）池田健一郎，佐藤信博，肥田圭介ほか：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　**33**：693―702, 2000
5）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　Enteral nutrition 単独 vs EN＋TPN の prospective randomized trial. 日消外会誌　**31**：891―899, 1998
6）日本静脈・経腸栄養研究会編：静脈・経腸栄養ガイドライン．へるす出版，東京，1998
7）山川　満：重症患者の栄養管理　基質と侵襲時の代謝の特徴　脂肪．救急医　**17**：1499―1502, 1993
8）北野光秀，安藤暢敏，大上正裕ほか：食道癌術中大量コロイド輸液の意義．臨外　**40**：1573―1578, 1985
9）加納正道，西平哲郎：血漿製剤の適応と問題点　食道癌および消化器手術術後における血漿製剤使用の適応と問題点．輸液栄ジャーナル　**9**：563―566, 1987
10）七島篤志，山口広之，辻　　孝ほか：大量肝切除例における術後新鮮凍結血漿大量補充の意義．外科と代謝・栄　**33**：249―256, 1999
11）佐藤雅栄，大河内信弘，小山田尚ほか：肝切除症例に対する新鮮凍結血漿投与量の検討．日臨外会誌　**63**：2621―2625, 2002
12）辻仲利政，城戸良弘，小川嘉誉ほか：食道癌切除術後の高ビリルビン血症の検討．日外会誌　**88**：939―946, 1987
13）北村道彦，西平哲郎，平山　克ほか：食道癌術後の高ビリルビン血症の検討．日消外会誌　**21**：2063―2068, 1988
14）本山　悟，阿保七三郎，北村道彦ほか：食道癌術後高ビリルビン血症の検討．日消外会誌　**28**：1919―1925, 1995
15）佐藤浩一：食道癌切除術後の高ビリルビン血症に関する臨床的検討．日臨外医会誌　**56**：2013―2018, 1995
16）斉藤礼次郎，北村道彦，南谷佳弘ほか：肝静脈血酸素飽和度及び術後生体反応からみた食道癌術後高ビリルビン血症の検討．日胸外会誌　**46**：155―163, 1998
17）佐藤信博，肥田圭介，池田健一郎ほか：肝ミトコンドリア redox state と肝静脈酸素飽和度よりみた食道癌術後高ビリルビン血症の検討．日消外会誌　**28**：757―765, 1995
18）Aiko S, Yoshizumi Y, Matsuyama T et al：Influences of thoracic duct blockage on early enteral nutrition for patients who underwent esophageal cancer surgery. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg **51**：263―271, 2003
19）菊地利浩，釘宮豊城：食道癌手術周術期におけるステロイドの臨床的効果．麻酔　**51**：722―727, 2002
20）佐山淳造，標葉隆三郎，横田憲一ほか：術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御．日消外会誌　**27**：841―848, 1994
21）Fukatsu K, Lundberg AH, Hanna K et al：Increased expression of intestinal P-Selectin and pulmonary E-Selectin during intravenous total parenteral nutrition. Arch Surg **135**：1177―1182, 2000
22）Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF et al：Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. Ann Surg **223**：316―333, 1996

23) Gallagher HJ, Daly JM：Malnutrition, injury, and the host immune response：nutrient substitution. Curr Opin Gen Surg：92—104, 1993
24) Simopoulos AP：Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr **21**：495—505, 2002
25) Thorngren M, Gustafson A：Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. Lancet **2**：1190—1193, 1981
26) Daly JM, Lieberman MD, Goldfine JS et al：Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation：immunologic, metabolic, and clinical outcome. Surgery **112**：56—67, 1992
27) Galban C, Montejo JC, Mesejo A et al：An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. Crit Care Med **28**：643—648, 2000
28) Braga M, Gianotti L, Vignali A et al：Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. Surgery **132**：805—814, 2002

The Effects of Increased Enteral Feeding Immediately after the Esophageal Cancer Surgery

Satoshi Aiko, Yutaka Yoshizumi, Tomokazu Matsuyama, Takamitsu Ishizuka, Shinichi Tsuwano, Masaoki Shimanouchi, Yoshiaki Sugiura and Tadaaki Maehara
Department of Surgery II, National Defense Medical College

Background：The impact of increased volume was assessed in immediate enteral nutrition（EN）, a standard nutritional support after esophageal cancer surgery. **Methods**：Patients who did not receive any adjuvant therapy were selected from the two groups in the initial randomized control trial（RCT）to compare the parenteral nutrition（PN）and EN after esophageal surgery. They were divided into two groups—a PN group（n＝9）and an EN-1 group（n＝11）. In the EN-1 group, EN was started with 500ml/day from the postoperative day（POD）1 and increased to 1,500ml/day on POD 5. After RCT, 11 patients（EN-2 group）were given EN started immediately after surgery and increased to 1,500ml/day on POD 3. The infusion of plasma was basically avoided in the EN-2 group. Daily water balance, nutritional parameters, and the incidence of complications were compared for the 3 groups. **Results**：Caloric intake was significantly higher in the EN-2 group compared to other groups until POD 4. Serum glucose in the EN-2 group was significantly elevated but within the tolerable levels on POD 4. On POD 2, the water balance in the EN-2 group was significantly higher than in other groups. In the EN-2 group, the significantly lower plasma use（2 units）caused significantly lower nutritional laboratory parameters compared to other groups early after surgery. The EN-2 group showed significantly lower total bilirubin from POD 2 compared to the PN group, while the EN-1 group showed this after POD 4. The incidence of postoperative complications did not differ between groups. Patients with comparatively frequent defecation were observed only in the EN-2 group. **Conclusions**：Increased daily volume of immediate EN resulted in stable fluid homeostasis and facilitated safe management without plasma infusion after esophageal cancer surgery. Suppressive effects on hyperbilirubinemia were enhanced with increased EN volume. The current advanced schedule of EN thus appears to be safe, but careful observation and appropriate deceleration based on age or the body surface area may be indicated.

Key words：early enteral nutrition, esophageal cancer, hemodynamics, hyperbilirubinemia, postoperative complication

（Jpn J Gastroenterol Surg 37：1363—1371, 2004）

Reprint requests：Satoshi Aiko　Department of Surgery II, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359-8513 JAPAN

Accepted：February 25, 2004

©2004 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/