特 集

「高齢者外科：周術期栄養管理をめぐる諸問題」

高齢者膵頭十二指腸切除における
周術期栄養管理の現状と問題点

山下 洋市, 栗原 健, 吉田 佳弘, 今井 大祐, 別城 悠樹,
木村 光一, 松本 佳大, 中川原英和, 武石 一樹, 伊藤 心二,
播本 憲史, 池上 徹, 吉住 朋晴, 川中 博文, 池田 哲夫,
調 憲, 前原 喜彦

膵頭十二指腸切除 (Pancreaticoduodenectomy : PD) は, 侵襲の大きな腹部手術の代表とされている. 日本では人口の高齢化のためにますます多くの高齢者に治療法として PD を提示しなければならない機会が増えると考えられる.

75 歳以上の高齢者に対する PD に関するメタアナリシスは, 75 歳以上の患者では在院死亡率と肺炎の合併率が上昇するとしている. われわれは, 75 歳以上の患者に対する PD では創感染の合併率が高くなることを報告した. また高齢者では退院後 1 年以内の再入院率が高いとする報告もあり, 高齢者では PD 後の回復遅延が活動性の不良を来している可能性が高い.

われわれは 75 歳以上の高齢者における PD では術後プレアルブミン値の回復が遅延している可能性を指摘しており, 高齢者 PD においては周術期経腸栄養などの積極的な栄養管理介入が必要ではないかと考えている. 自見例を踏まえながら高齢者膵頭十二指腸切除における周術期栄養管理の現状と問題点に関して報告する.

高齢者, 膵頭十二指腸切除, 合併症, 周術期栄養管理, プレアルブミン

I はじめに

高齢者人口は日本を含む多くの先進国で着実に増加しており, 日本では 75 歳以上の高齢者人口が既に 1000 万に達し¹⁾, 2025 年には 65 歳以上の高齢者人口が 28.7%に達する見込みである²⁾. 今日, アメリカでは一般外科患者の 59.6%が 65 歳

以上の高齢者であることはよく知られた事実であり³⁾, 高齢者が膵頭十二指腸切除 (Pancreaticoduodenectomy : PD) など大きな侵襲を伴う手術を受ける機会はますます増加すると考えられる.

PD は限局する傍十二指腸腫瘍患者に対する唯一の根治的治療であるが, 手術関連合併症発生率の高い大きな侵襲を伴う手術である. 1945 年に Whipple ら⁴⁾ が, PD による 30%以上の高い手術関連死亡率を報告してから, 手術手技や周術期患

表 1 75 歳以上高齢者に対する PD の手術成績

著者, 報告年度	年齢	症例数	膵癌 (%)	在院死亡率 (%)	合併症率 (%)
Bathe ら (2000) ⁹⁾	≥75	16	11 (69%)	4 (25%)	7 (44%)
	<75	54	31 (57%)	2 (3.7%)	28 (52%)
Scurtu ら (2008) ¹⁰⁾	≥75	32	20 (63%)	6 (6.2%)	10 (32%)
	<75	38	27 (71%)	0 (0%)	8 (21%)
Ballarin ら (2010) ¹¹⁾	≥75	25	15 (60%)	1 (4.0%)	15 (60%)
	<75	80	37 (46%)	1 (1.3%)	39 (49%)
Ito ら (2011) ¹²⁾	≥75	31	8 (26%)	1 (3.2%)	39 (49%)
	<75	67	31 (46%)	0 (0%)	31 (46%)
Barbas ら (2012) ¹³⁾	≥75	32	-	3 (9.0%)	22 (69%)
	<75	171	-	4 (2.3%)	126 (74%)
Yamada ら (2012) ¹⁴⁾	≥75	28	6 (21%)	0 (0%)	16 (57%)
	<75	56	20 (36%)	0 (0%)	33 (59%)
Yamashita ら (2013) ¹⁵⁾	≥75	21	12 (57%)	0 (0%)	7 (33%)
	<75	44	24 (55%)	1 (2.3%)	14 (32%)

者管理が改良され、最近では high volume center における PD の在院死亡率は 5% 未満まで低下したとされている^{5), 6)}。しかし、PD 後合併症は、膵液瘻、胆汁瘻、腹腔内膿瘍、腹腔内出血、胃内容排出遅延などまだ 30-60% に上る^{7), 8)}。高齢者は年齢からくる活動性の低下のみならず、心肺肝腎機能低下など何らかの合併症を伴っている場合が多く、われわれ外科医は目の前の高齢者が大きな侵襲を伴う PD に耐術できるのかを短期間で判断することが求められている。そのためには、まず高齢者に対する PD の成績を正確に理解することが必要である。

手術侵襲が「手術因子」と「宿主因子」から成り立つとすれば、洗練された手術手技による膵液瘻の予防、手術時間の短縮、出血量の低減、輸血の回避など「手術因子」側の侵襲低減のみでなく、一般的に創傷治癒遅延や感染抵抗低下があるとされる高齢者に対して周術期栄養管理に積極的に介入するなど「宿主因子」側から生体侵襲を低減する試みは非常に大切であると考えられる。

高齢者を「65 歳以上」、「75 歳以上」、「80 歳以上」とどの年齢で区切るかには異論があると思うが、本検討では日本の保険制度も鑑み、便宜上「75 歳以上」を高齢者として検討することとした。自見例を踏まえながら高齢者膵頭十二指腸切

除における周術期栄養管理の現状と問題点に関して報告する。

II 結果-1：75 歳以上高齢者における PD の手術成績

70 例以上の症例数を有する 75 歳以上高齢者に対する PD の手術成績に関する 6 報告とわれわれの結果のまとめを表 1 に示した^{9)~15)}。全ての検討は後ろ向きコホート研究である。75 歳以上高齢者の在院死亡率は 0-25%、合併症発症率は 33-60% であった。Prashant らはこの 6 報告を用いてメタアナリシスを行い¹⁶⁾、75 歳以上高齢者における PD は、在院死亡率が有意に高いと報告している（オッズ比 5.67：2.14-15.02）。また、75 歳以上高齢者における PD の合併症発症率に有意差はないが（オッズ比 1.12：0.77-1.64）、肺炎の合併率が有意に高いと結論づけている（オッズ比 5.03：2.45-10.34）。また、このメタアナリシスでは合併症発症率に関して詳細な検討を加えており、その結果を表 2 にまとめた。患者総数 600 名前後のメタアナリシスではあるが、膵液瘻、胃排泄遅延、腹腔内出血、創感染などに有意差を認めないと結論づけている。

われわれは、2006 年から 2010 年までに PD を施行した 75 歳以上高齢者 21 例と 75 歳未満 44 例

の手術成績を比較して、以下の結果を報告した¹⁵⁾。

- 1) 75 歳以上高齢者で高血圧などの持病保有率が有意に高い (48% *vs.* 76%; $p=0.03$)。
- 2) 在院死亡率 (2% *vs.* 0%; $p=0.49$) と術後合併症率 (32% *vs.* 33%; $p=0.90$) に有意差はないが、75 歳以上高齢者で創感染合併率が有意に高い (0% *vs.* 19%; $p<0.01$)。

また、われわれは、PD 周術期の栄養状態を術後 3 カ月までの体重・血清アルブミン値・血清プレアルブミン値で評価したところ、以下の結果を得た¹⁵⁾。

- 1) 術前から術後 3 カ月目までの体重の変化に有意差なし ($p=0.26$: 図 1A 参照)。
- 2) 血清アルブミン値の推移に有意差なし ($p=0.23$)。
- 3) 血清プレアルブミン値の術後 1 カ月目から 3 カ月目の回復が 75 歳以上高齢者で有意に悪い ($p=0.04$: 図 1B 参照)。

われわれの結果からは 75 歳以上高齢者において PD 術後の栄養状態回復が遅延していること、また栄養状態不良が創感染など感染性合併症を引き起こしている可能性が示唆された。われわれは 75 歳以上高齢者に対する PD においては、術中にルーチンで経腸栄養チューブ (ジェジュノストミイ カテーテル®) を胃・空腸吻合部胆管吻合側の挙上空腸よりブラウン吻合を越えて 30 cm 前後挿入し、術後 1 日目から食事摂取が 8 割となるまで、消化態栄養剤 (エレントール®) を投与している。

Ⅲ 結果-2: 75 歳以上高齢者に対する PD における周術期栄養管理

消化器外科領域における周術期栄養管理の目的は、周術期の栄養状態と免疫能の一過性の低下を可及的に抑制し、術後合併症を減少させることである。PD における周術期栄養療法の報告を表 3 にまとめた。経腸栄養で胃内容排泄遅延が増加したという報告は注目すべきであるが¹⁷⁾、2つの

表 2 75 歳以上高齢者に対する PD の手術成績に関するメタアナリシス¹⁶⁾

結果	患者数	オッズ比	p-値
在院死	630	5.67 (2.14-15.02)	0.0005
合併症	630	1.12 (0.77-1.64)	0.55
瘻液瘻	630	1.25 (0.75-2.08)	0.38
創感染	630	1.06 (0.63-1.77)	0.83
胃内容排泄遅延	630	0.99 (0.55-1.81)	0.98
腹腔内出血	630	1.63 (0.72-3.68)	0.24
肺炎	630	5.03 (2.45-10.34)	<0.0001
術後在院日数	539	0.15 (-0.06-0.35)	0.16

RCT が周術期経腸栄養による臨床効果を報告している^{18), 19)}。前章で述べた通り、75 歳以上高齢者の PD に関するメタアナリシスでは肺炎合併が有意に多いとされており、周術期栄養管理による免疫能向上による高齢者 PD の手術成績向上が期待される。

投与方法に関しては経鼻チューブとカテーテル空腸瘻造設の 2 通りのやり方が考えられるが、経鼻チューブの方が重篤な合併症が少なく推奨されたとの報告がある^{20), 21)}。実際われわれもブラウン吻合より肛門側の空腸に直接カテーテルを挿入して空腸瘻を造設していた時期に、カテーテルの逸脱から重篤な合併症を来した経験がある。しかし、経鼻チューブは鼻部から咽頭の不快感と誤嚥性肺炎の危険性、更に事故抜去のリスクが高いことから、特に高齢者では不向きと考え、前章で述べたようにわれわれは術中に胃・空腸吻合部胆管吻合側の挙上空腸よりカテーテル空腸瘻を造設し、カテーテル挿入部の空腸漿膜を可能な限り腹膜に固定するようにしている。この方法であれば腸管の内ヘルニアやカテーテル逸脱の危険性が少ないと考えている。

PD 後の合併症で最も危惧されるのは、瘻液瘻からの仮性動脈瘤出血であり²²⁾、瘻・消化管吻合の安静の観点より術後早期からの経腸栄養は躊躇されやすいのが現状である。しかし、空腸内に投与される限り経腸栄養は瘻液分泌に過負荷とはならないとされており²³⁾、われわれは腸管機能の早期回復や腸内細菌叢維持による Bacterial translo-

図1 PD 術後体重と血清プレアルブミン値の推移¹⁵⁾A：術前からPD 術後3カ月目までの体重の変化に有意差なし ($p=0.26$)。B：血清プレアルブミン値の術後1カ月目から3カ月目の回復が75歳以上高齢者で有意に悪い ($p=0.04$)。

表3 PD における周術期栄養療法

著者, 報告年度	デザイン	症例数	群分け	得られた結果
Martignoni ら (2000) ¹⁷⁾	前向き観察	62	EN (-) vs. EN (+)	EN で胃内容排泄遅延が有意に多く術後在院日数が延長する
Gianotti ら (2000) ¹⁸⁾	RCT	212	TPN vs. EN vs. I-EN	I-EN で合併症率の低下と在院日数の短縮
Park ら (2012) ¹⁹⁾	RCT	38	TPN vs. EN	EN 群で体重・プレアルブミンなどの術後回復が良好
Baradi ら (2004) ²⁰⁾	後ろ向き	180	EN (-) vs. EN (+)	EN で合併症率や再入院率が減少, 経鼻チューブが安全
Brennan ら (1994) ²³⁾	RCT	117	TPN (-) vs. TPN (+)	TPN 群でむしろ合併症が多く, ルーチンのTPN は薦められない

略語：RCT；Randomized Control Trial, TPN；Total Parenteral Nutrition, EN；Enteral Nutrition,

I-EN；Immune-enhanced Enteral Nutrition

cation の予防などを考慮して、術後1日目からの経腸栄養開始を原則としている。しかし、肝右葉切除を併施した高齢PD患者で術後難治性の鼓腸を来した症例を経験したことから、術後の腸管運動を確認する意味で、術直後にカテーテル空腸瘻よりガストログラフィン®を注入して術後1日目の腹部単純X線で造影剤の大腸移行を確認してから経腸栄養を開始するようにしている。

PD 術後の目標投与カロリーは、高い手術侵襲に応じて35-40 kcal/kg/日を目標にされていたが、術後高血糖が合併症の発生を増加させること²⁴⁾が明らかとされている今日では、20-25

kcal/kg/日程度に控えることが推奨される。また、PD 術後患者では、血糖測定はルーチンに行うべきである。われわれは、術前糖尿病合併のない82歳の高齢PD患者で術後エントラル投与中に高血糖性意識障害を来した症例を経験した。膵癌膵切除症例では随伴性慢性膵炎のために術前から耐糖能の低下した症例もみられ、血糖管理には一層の注意を要する。

われわれはPD 後再建をChild 変法で行い、術後3日目に膵液瘻を認めない患者では、すぐに水分を開始し嘔気などを誘発しないことを確認し、術後4日目に胃切除分割食を開始し術後5日目に

ドレーン抜去を原則としている。SMA 周囲神経叢郭清も右側半周のみとしており、最近は難治性下痢の経験はない。特に低脂肪食とすることなく、十分な消化酵素の投与（リパクレオン®）をルーチンとしている。

IV 考察

そもそも高齢者における周術期生体反応の特徴・問題点は何であろうか？ PD における高齢者リスクが「在院死亡率」と「肺炎合併率」であることを鑑みると、重傷合併症が起こった時の快復力の低下と免疫反応の低下が考えられる。しかし、臓器・細胞機能そのものの低下に起因するのか、侵襲に対するコンプライアンスの低下なのか、または逆に過剰な正負両方向の侵襲に対する反応が問題なのか、その全てなのか。さまざまなバイオマーカーを用いた「高齢者手術侵襲学」なる基礎的な研究の進歩が不可欠であると考ええる。

高齢者における周術期栄養の特徴・問題点もまだ曖昧である。PD における周術期栄養に関する報告からは、「術後栄養状態の回復の遅れ」は存在するものと考ええる。周術期経口摂取量が少ないのか、吸収障害があるのか、大量の消化酵素減少に対するコンプライアンスの低下なのか。このような基本的な問題点に対するコンセンサスさえ得られていない。また、経腸栄養は術後可及的早急に開始すべきとされるが、術前より投与する方が効果的である可能性は高い。術前であればいつから投与すれば充分なのか、術後いつまで投与すべきなのか、その指標になるのは体重なのか、アルブミンなのか、プレアルブミンなのか。また、何を投与すれば良いのか、など検討すべき項目は山積である。検討症例数は少ないものの、PD 周術期患者に対するインパクト®（アルギニン・ ω -3 脂肪酸・リボ核酸 rich）投与が周術期合併症を低下させ、T 細胞分化・機能向上に寄与するという報告があり、注目すべきである^{25), 26)}。また、膵癌は再発率の高い癌であり、oncological nutrition の立場からも ω -3 脂肪酸 rich の栄養剤は期

待が高い²⁷⁾。

文献

- 1) Ministry of Internal Affairs and Communications Department of Statistics. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001008470&cycode=0> Accessed 6 July 2012
- 2) Ishikawa A, Beppu M, Sato R : Population statistics of Japan 2006. Yamato-sogo. Tokyo, Japan : 2006
- 3) Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA et al. : The aging population and its impact on the surgery workforce. *Ann Surg* 238 : 170-177, 2003
- 4) Whipple AO : Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma : A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg* 121 : 847-852, 1945
- 5) Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. : Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 226 : 248-257 : discussion 257-260, 1997
- 6) Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S et al. : Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients : UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. *Br J Surg* 84 : 1370-1376, 1997
- 7) Conlon KC, Labow D, Leung D et al. : Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 234 : 487-493 : discussion 493-494, 2001
- 8) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2 : randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236 : 355-366 : discussion 366-368, 2002
- 9) Bathe OF, Levi D, Caldera H et al. : Radical resection of periampullary tumors in the elderly : evaluation of long-term results. *World J Surg* 24 : 353-358, 2000
- 10) Scurtu R, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. : Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. *J Gastrointest Surg* 10 : 813-822, 2006
- 11) Ballarin R, Spaggiari M, Di Benedetto F et al. : Is there an age limit for radical surgery in case of tumors infiltrating the duodenum? *Minerva Chir* 65 : 1-9, 2010
- 12) Ito Y, Kenmochi T, Irino T et al. : The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly

- patients. *World J Surg Oncol* 9 : 102, 2011
- 13) Barbas AS, Turley RS, Ceppa EP et al. : Comparison of outcomes and the use of multimodality therapy in young and elderly people undergoing surgical resection of pancreatic cancer. *J Am Geriatr Soc* 60 : 344-350, 2012
- 14) Yamada S, Shimada M, Utsunomiya T et al. : Surgical results of pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *Surg Today* 42 : 857-862, 2012
- 15) Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E et al. : Surgical outcomes of pancreaticoduodenectomy for periaampullary tumors in elderly patients. *Langenbecks Arch Surg* 398 : 539-545, 2013
- 16) Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M et al. : Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy : a meta-analysis and systematic review. *HPB (Oxford)* 14 : 649-657, 2012
- 17) Martignoni ME, Friess H, Sell F et al. : Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg* 180 : 18-23, 2000
- 18) Gianotti L, Braga M, Gentilini O et al. : Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 21 : 344-351, 2000
- 19) Park JS, Chung HK, Hwang HK et al. : Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients : a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 27 : 261-267, 2012
- 20) Baradi H, Walsh RM, Henderson JM et al. : Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 8 : 428-433, 2004
- 21) Abu-Hilal M, Hemandas AK, McPhail M et al. : A comparative analysis of safety and efficacy of different methods of tube placement for enteral feeding following major pancreatic resection. A non-randomized study. *JOP* 11 : 8-13, 2010
- 22) Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K et al. : Risk factors for and management of delayed intraperitoneal hemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Am J Surg* 193 : 454-459, 2007
- 23) Brennan MF, Pisters PW, Posner M et al. : A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 220 : 436-441 : discussion 441-444, 1994
- 24) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. : Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345 : 1359-1367, 2001
- 25) Suzuki D, Furukawa K, Kimura F et al. : Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1) /Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148 : 573-581, 2010
- 26) Aida T, Furukawa K, Suzuki D et al. : Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 155 : 124-133, 2014
- 27) Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG et al. : Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia : a randomised double blind trial. *Gut* 52 : 1479-1486, 2003