特 集

「これまで実践してきた ERAS 術後早期回復プログラムの問題点は何か」

膵頭十二指腸切除術における術後回復強化

眞次 康弘

Enhanced recovery after surgery (ERAS) はエビデンスのある周術期管理方策をパッケージ化して実施し、合併症を減らして術後の機能回復促進を目的とする。ERAS は現代医療ニーズにフィットするが欧州の医療システムに即して開発されてきたため、医療費抑制と包括ケアおよび急性期 / 回復期医療の役割分担を強化している。ESSENSE は ERAS をわが国で展開するためにその問題点を整理し、患者視点も重視して開発された。膵頭十二指腸切除術の ERAS プログラムは大腸手術プログラムから派生したものであり、これまでの報告から、ERAS 実装は安全で入院期間短縮と一般合併症減少が期待できることはほぼ証明された。しかし、術後腓液瘻などの臓器・手術固有の合併症リスクは ERAS で制御することは困難であり、代謝ストレス制御は容易ではなく、早期経口栄養を開始できても必要量を充足できるとは限らない。エビデンス構築が十分でない推奨事項もある。総合評価指標と認知されている在院日数を第一義的に追求するのではなく、疾患に応じた科学的・病態生理学の原則に沿って運用することが重要である。

ERAS, ESSENSE, 術後回復強化プログラム, 膵頭十二指腸切除術

I はじめに

1. Enhanced recovery after surgery (ERAS) の原点

ERAS は、エビデンスに基づいた周術期管理方策をパッケージ化して実施することにより、代謝ストレスを軽減し、最適な疼痛緩和、早期の経口栄養と離床を実現して術後の合併症を減らし機能回復を促進することを目的としている。その概念は Kehlet¹⁾によって、1990 年代後半に最初に報告された。2005 年には Fearon ら²⁾が大腸手術の ERAS プログラムを欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) で発表しコンセンサスを得た。大腸手術の術後回復強化プログラムにおけるメタアナリシス³⁾では、7 項目以上のアイテムを取り入れた報告を回復強化プログラムと認定し、従来管理と比較した結果、回復強化プログラムが合併症を有意に減らし術後在院日数 (LOS) 短縮に繋がることが示された。その後、大腸手術用 ERAS プログラムから、他外科領域へ多くのプログラムが派生している⁴⁾。

2. Essential strategy for early normalization after surgery with patient's excellent satisfaction (ESSENSE) の原点

ERAS は欧州の医療システムに即して開発されてきた経緯があるため、医療費抑制と包括ケアおよび急性期と回復期医療の役割分担を強化している。わが国でも高齢化進行と高度医療増加のため、総論は ERAS 普及を推進していくべきであるが、各論ではフィットしない部分もある。ESSENSE⁵⁾は ERAS をわが国で展開するために問題点を整理したうえで、日本の患者さんが満足できること目指して企画された日本版術後回復強化策である。目指すべき 4 つの方向性

- 1) 生体侵襲反応の軽減
- 2) 身体活動性の早期自立
- 3) 栄養摂取の早期自立
- 4) 周術期不安軽減と回復意欲の励起

に整理して、それらを達成するために ERAS アイテムを選択して利用することを推奨している。宮田⁵⁾は ERAS と ESSENSE の違いを企業マネジメントにたとえて、ERAS は業務プロセス改善の視点、

表 1 臍頭十二指腸切除術における ERAS 推奨アイテム

アイテム	エビデンスレベル	推奨
1 術前カウンセリング	中	強
2 プレハビリテーション (術前 3-6 週間)	中	強
3 禁煙 / 禁酒 (術前 1 カ月)	中 / 低	強
4 術前胆道ドレナージを行わない (適応外条項あり)	高	強
5 術前栄養治療 (体重減少>15%, BMI<18.5)	高	強
6 術前免疫栄養を行わない	高	強
7 術前絶飲食期間の短縮	中	強
8 術前糖質飲料摂取	中	強
9 麻酔前投薬を行わない	中	強
10 予防的抗生物質投与	高	強
11 低体温予防	高	強
12 水 / ナトリウム過剰投与を行わない	中	強
13 術後 NGT を使用しない	中	強
14 硬膜外麻酔 / 鎮痛	中	強
15 多角的疼痛管理でオピオイド使用を減らす	中	強
16 TAP ブロック	高	強
17 PONV 予防	中	強
18 血栓予防	高	強
19 術後血糖管理 (至適範囲は未定)	中	強
20 術後早期から普通食を摂取する。患者の栄養状態や術後病態に応じて人工栄養を適用する (EN 優先)。	中	強
21 術後腸管蠕動促進 (チューインガム / その他)	中 / 低	弱
22 ソマトスタチンは使用しない	中	弱
23 早期離床	中	強
24 早期腹腔ドレン / 尿カテーテル抜去	高 / 低	強
25 ハイボリュームセンターにおける低侵襲手術 (腹腔鏡 / ロボット)	中 / 低	強 / 低
26 監査	中	強

BMI : body mass index ; EN : enteral nutrition ; NGT : nasogastric tube ;

PONV : postoperative nausea and vomiting ; TAP : transversus abdominis plane

PD-ERAS ガイドライン (2019) 一部改変

ESSENSE は顧客 (患者) の視点を重視していると述べ、ESSENSE の原点を説明した。

本稿では、現在までの臍頭十二指腸切除術 (PD) への ERAS プログラム実装の結果と、ESSENSE の視点から見えてきた課題について報告する。

II 臍頭十二指腸切除術における ERAS プログラム

1. ERAS 協会のガイドライン

2019 年に改訂された、ERAS 協会が公開した PD-ERAS ガイドライン (2019)⁶⁾ のアイテムを表 1 に示す。多くのアイテムは実施を強く推奨されているが、PD では高いエビデンスレベルを有するものはまだ多くない。

2. PD-ERAS プログラムの報告

Xiong ら⁷⁾ は 2007~2015 年に行われた PD 周術期管理の後ろ向き観察研究 (n=14) を利用して ERAS (1409 例) と従来管理 (1310 例) でメタアナリシスを行った。主な ERAS アイテムは、硬膜外鎮痛 / 患者管理鎮痛 (n=11)、早期ドレン抜去 (n=13)、胃管省略 / 早期抜去 (n=13)、早期経口栄養

(n=13)、早期離床 (n=12)、事前合意された退院計画 (n=11) である。主要検討項目は LOS、副次項目は術後臍液瘻 (POPF)、胃内容排泄遅延 (DGE)、総合併症、再入院、再手術、死亡率、費用である。LOS は、ERAS 群は 7~21.9 日 (mean) で約 4 日短縮し、総合併症と DGE が有意に減少していたが、その他の副次項目では 2 群間に有意差は見いだせなかった。

Pecorelli ら⁸⁾ は 2000~2015 年に実施された PD を含む臍切除手術における ERAS と従来管理の比較試験 (後ろ向きコホート: 16, 前向きコホート: 1) についてレビューした。適用 ERAS アイテムは 4~17 (median: 9) 項目で、主なものは、ドレン管理の標準化 (n=17)、胃管省略 / 早期抜去 (n=16)、早期経口栄養 (n=16)、早期離床 (n=13)、血栓予防 (n=13) であった。主要検討項目は LOS で、ERAS 群は 8~15 日 (median) (n=9)、14~22 日 (mean) (n=3) で、10 試験で有意に短縮したが、再入院率と死亡率の有意差はなかった。総合併症は 5 試験で減少したが、外科的合併症に有意差はなかった。

最近、わが国と韓国からランダム化前向き試験結

表 2 ERAS 結果

		Group C	Group E (E1 + E2)	Group E1	Group E2
胃管拔去,	POD	1 [1-2]	1 [0-1] *	1	0 **
ドレン拔去,	POD	11 [9-23]	7 [5-10] *	7 [7-16]	5 [5-6] **
飲水開始,	POD	7 [6-8]	1 *	1 *	1 *
固形食開始,	POD	10 [9-14]	4 [4-5] *	5 [4-5]	3 [3-4] **
離床完了,	POD	5 [4-7]	3 [2-4] *	4 [3-5]	2 [2-3] **
術後在院日数,	POD	52 [37-67]	26 [17-37] *	31 [21-38]	18 [14-31] **

Values are median [IQR]; POD: postoperative day

文献 11) より引用

* $p < .01$ vs Group C; ** $p < .001$ vs Group C and Group E1

表 3 術後合併症

	Group C	Group E (E1 + E2)	Group E1	Group E2
総合併症	26 (72.2)	48 (47.1) *	30 (49.2)	18 (43.9)
SSI	13 (36.1)	37 (36.6)	25 (41.0)	12 (29.3)
臍液瘻	7 (19.4)	16 (15.9)	12 (19.7)	4 (9.8)
胃内容排泄遅延	7 (19.4)	9 (8.8)	4 (6.6)	5 (12.2)
菌血症	7 (19.4)	6 (5.9) *	3 (4.9)	3 (7.3)
肺炎	6 (16.7)	6 (5.9)	3 (4.9)	3 (7.3)

Values are n (%).

文献 11) より引用

SSI: surgical site infection.

* $p < .05$ versus Group C

表 4 術後エネルギー摂取量

	Time/Group	Group C	Group E1	Group E2
食事摂取	POD 7	5.5	26	27.8
エネルギー	POD14	31.9	46.7	47.8
(%必要カロリー)	Discharge	83	72.9	70
Group effect $p = .02$; Time effect $p < .001$; Interaction $p < .001$				
総投与	POD 7	97.8	90.8	83.3
エネルギー	POD14	101.7	83.2	80.2
(%必要カロリー)	Discharge	88.2	81.2	85.8
Group effect $p = .062$; Time effect $p = .058$; Interaction $p = .002$				

Values are percentages of required kcal (mean of oral or total intakes/mean of requirements $\times 100$). Required energy were estimated at 25-30 kcal/kg (ideal body weight). POD postoperative day.

文献 13) 一部改変

果が報告された。Takagi ら⁹⁾は 74 例 (ERAS 37 例, 従来管理 37 例) の単一施設試験を報告した。適用された ERAS アイテムは 22 項目で, 術後経腸栄養が適用された。主要検討項目は LOS, 副次項目は合併症, QOL と再入院, 医療費などであった。結果 (ERAS 群 vs 従来群) は, LOS (mean [SD]) は 20.1 [5.4] 日 vs 26.9 [13.5] 日と ERAS 群で有意に短縮し, 再入院率 (0% vs 8%) と総合併症 (Clavien-Dindo > II; 32.4% vs 56.8%) も ERAS 群で有意に低下したが, POPF と DGE および医療費の有意差はなかった。術後骨格筋指数は従来群が有意に低下し, 患者満足度は ERAS 群が有意に高かった。

Hwang ら¹⁰⁾は 247 例 (ERAS 123 例, 従来管理 124 例) で ERAS 群の非劣勢を証明する単一施設試験を報告した。ERAS 群の適用アイテムは 22 項目で, 術後経腸栄養は適用されなかった。主要検討項目は術後 3 カ月までの総合併症, 副次項目は死亡

率, LOS, 栄養状態, 医療費であった。結果 (ERAS 群 vs 従来群) は, 総合併症発生率は 52% vs 54.8%, LOS (median [IQR]) は 11 [9-15] 日 vs 11 [9.5-13] 日, 両群に死亡はなく栄養指標, 医療費も有意差なく ERAS 群の非劣勢が証明された。

われわれは 2010 年から PD 周術期管理に ERAS プログラムを実装した¹¹⁾。E1 群 (n=61, 2010~2013 年) は大腸手術の ERAS ガイドライン²⁾から 11 項目の ERAS アイテムを適用した。E2 群 (n=41, 2014~2015 年) は, PD-ERAS ガイドライン (2012)¹²⁾から 19 項目のアイテムを採用した。対照群は C 群 (n=36) (2007~2010 年) で従来管理を行った。すべての患者は, PD-II-A1 (臍管空腸粘膜吻合) で再建し, 経胃的にカテーテル空腸瘻を造設して術後経腸栄養を併用した。各群の背景因子では年齢, 性別, 栄養指標, 疾患, 術式などに有意差はなく, ERAS 群で正常臍が多かった。E1 群と E2 群の LOS は C 群よりも有意に短縮した (表 2)。総

合併症と菌血症は ERAS 群が C 群よりも有意に減少したが、SSI, POPF, DGE は有意差がなかった (表 3)。その後、さらに症例を集積 (n=203) して検討したが、LOS 短縮や POPF 減少は認めず、ERAS 群の食事摂取による必要エネルギー充足率は、術後 7 日で約 30%、術後 14 日で 50%、退院日で 70% であった¹³⁾ (表 4)。

PD においても他外科領域と同じく LOS が総合評価指標として用いられている報告が多く、欧米の術後在院日数はわが国よりも圧倒的に短い。

III 課題

1. ドレン管理

ERAS プログラムを適用した PD のランダム化比較試験⁹⁾とメタアナリシス⁷⁾では、ERAS 群で合併症は減少したが、臍臓手術特有の POPF など外科的合併症は従来管理と有意差はなかった。自験例でも同じ傾向を示し、POPF は減少しなかった。大腸手術における報告例³⁾と同様に、一般合併症の減少は ERAS 管理により患者の腸管を含む全身機能回復促進¹⁴⁾が寄与したことは、過去の報告結果からほぼコンセンサスが得られている。一方で、POPF のリスク因子¹⁵⁾は正常臍、小臍管径、および術中出血であるが、これらの患者や手術固有の合併症リスクは ERAS で制御できない。PD-ERAS ガイドライン (2019)⁶⁾は術後 1 日目のドレン排液アミラーゼ濃度 <5000 U/L の低リスク症例で 72 時間以内の早期抜去を推奨している。他方、International study group of pancreatic surgery (ISGPS) は臨床経過に影響しない場合は術後 3 週間未満のドレン留置を許容し、ドレン交換などの対応も示している (biochemical leak)¹⁶⁾。近年、PD 術後の急性膵炎と外科的合併症との関連¹⁷⁾が注目されている。Taniguchi ら¹⁸⁾はドレン抜去基準からドレン排液アミラーゼ濃度を除外し、術後 1 日目のドレン培養と 4 日目の CRP 値で判定することにより早期ドレン抜去と POPF を減少させたことを報告した。POPF を減らすためには ERAS とは異なるアプローチも必要と思われる。

2. 術後タンパク / エネルギー摂取

ERAS は経口栄養の早期開始に焦点を当てているが⁶⁾、適切な術後回復に必要なタンパクとエネルギーの必要量と摂取量に関する報告はほとんどない。PD-ERAS プログラムは大腸手術の ERAS プログラムから派生したものであるが、大腸手術と PD では手術侵襲や術後病態は大きく異なる。PD は代謝ストレスが大きく、術後疲労も強く、早期経口栄

養を安全に開始できることは証明されているが¹⁹⁾、必要栄養量を早期経口栄養で充足できるとは限らない。

Braga ら²⁰⁾は PD の ERAS プログラムに参加した患者の半数が、予定通りに早期経口摂取を開始できず、術後合併症患者でより顕著であったことを報告した。Hwang ら²¹⁾は PD 術後に早期経口栄養を導入して摂取量を経時的に計測し、術後 2 週間以内の経口栄養充足率は約 30% であったことを報告した。直近のオランダからの ERAS を適用した開腹悪性腫瘍手術の前向き観察コホート研究 (n=50; PD10 例を含む) の報告²²⁾では、術後 1 週間の平均タンパク質摂取量は 0.61 g/kg/日、平均エネルギー摂取量は 9.6 kcal/kg/日であり、それぞれ 90% と 82% の患者で不足していた。これらの報告から術後人工栄養サポートを必要とする患者が一定数存在することは明らかである。

ESPEN 周術期栄養管理ガイドライン (2017)²³⁾は ERAS に準拠した周術期管理を行うことを推奨しているが、術後 1 週間の摂取栄養量が必要量の 50% 未満の症例では人工栄養を付加することも推奨している。また術前から低栄養リスクのある患者への空腸瘻造設についても言及している。PD-ERAS ガイドライン (2019)⁶⁾には、通常の食事摂取が十分でない場合に人工栄養を行うことが述べられている。この場合、経鼻栄養か静脈栄養となるが、概して欧米では空腸瘻造設のハードルは高い²⁴⁾。われわれはすべての症例に空腸瘻を造設して経腸栄養を併用したが、その適応については術前低栄養リスクや POPF を主体とした術後合併症リスクに応じて検討していく必要がある¹³⁾。ERAS を適用した PD 退院後の栄養についての詳細な報告はまだない。

IV おわりに

これまでの報告から、PD における ERAS 実装は安全で、LOS 短縮と総合併症減少が期待できることはほぼ証明された。しかし、ERAS で制御困難な疾患特有の病態があり、急性期医療と在宅・回復期医療の円滑な移行や役割分担があいまいな日本においては、欧米並みの LOS を追求することは「栄養摂取の自立」の面から困難であり、患者満足度向上に繋がらないばかりでなく、集学的治療が不十分となる可能性がある。商業ベースの包括ケアが最も進んだ米国において、ERAS はすみやかに受け入れられたが、2019 年に Memtsoudis と Kehlet ら²⁵⁾は ERAS 介入についてエビデンスに基づいて実装することをあらためて強調した。総合評価指標とされて

いる LOS 短縮を第一義的に追及するのではなく、疾患に応じた科学的・病態生理学的原則に沿って運用することが重要で、ここに ESSENSE の原点がある。

文献

- 1) Kehlet H, Mogensen T : Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 86 : 227-230, 2003
- 2) Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. : Enhanced recovery after surgery : a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 24 : 466-477, 2005
- 3) Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F et al. : Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* : CD007635, 2011
- 4) Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC : Enhanced Recovery After Surgery : A Review. *JAMA Surgery* 152 : 292-298, 2017
- 5) 宮田 剛 : ESSENSE とはなにか—外科手術後の回復を促進するための 4 つのキーワード—. *外科と代謝・栄養* 47 : 147-154, 2013
- 6) Melloul E, Lassen K, Roulin D et al. : Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy : Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg* 44 : 2056-2084, 2020
- 7) Xiong J, Szatmary P, Huang W et al. : Enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy : a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 95 : e3497, 2016
- 8) Pecorelli N, Nobile S, Partelli S et al. : Enhanced recovery pathways in pancreatic surgery : State of the art. *World J Gastroenterol* 22 : 6456-6468, 2016
- 9) Takagi K, Yoshida R, Yagi T et al. : Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy : A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 38 : 174-181, 2019
- 10) Hwang DW, Kim HJ, Lee JH et al. : Effect of Enhanced Recovery After Surgery program on pancreaticoduodenectomy : a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26 : 360-369, 2019
- 11) 眞次康弘, 大石幸一, 大下彰彦ほか : 臍頭十二指腸切除術における術後回復力強化 (Enhanced Recovery After Surgery : ERAS) プログラムの安全性と有用性の検討. *外科と代謝・栄養* 50 : 297-305, 2016
- 12) Lassen K, Coolen MM, Slim K et al. : Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy : Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 31 : 817-830, 2012
- 13) Matsugu Y, Ito K, Oshita A et al. : Postoperative oral energy and protein intakes for an enhanced recovery after surgery program incorporating early enteral nutrition for pancreaticoduodenectomy : a retrospective study. *Nutr Clin Pract.* (in press)
- 14) Fukatsu K : Role of nutrition in gastroenterological surgery. *Ann Gastroenterol surg* 3 : 160-168, 2019
- 15) Callery MP, Pratt WB, Kent TS et al. : A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 216 : 1-14, 2013
- 16) Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C et al. : The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula : 11 Years After. *Surgery* 161 : 584-591, 2017
- 17) Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G et al. : Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy : A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management. *Ann Surg* 268 : 815-822, 2018
- 18) Taniguchi K, Matsuyama R, Yabushita Y et al. : Prophylactic drain management after pancreaticoduodenectomy without focusing on the drain fluid amylase level : A prospective validation study regarding criteria for early drain removal that do not include the drain fluid amylase level. *J Hepatobiliary pancreat Sci* 27 : 950-961, 2020
- 19) Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T et al. : Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity : a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 247 : 721-729, 2008
- 20) Braga M, Pecorelli N, Ariotti R et al. : Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 38 : 2960-2966, 2014
- 21) Hwang SE, Jung MJ, Cho BH et al. : Clinical feasibility and nutritional effects of early oral feeding after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Hepatobiliary pancreat surg* 18 : 84-89, 2014
- 22) Constansia RDN, Hentzen JEKR, Hogenbirk RNM et al. : Actual postoperative protein and calorie intake in patients undergoing major open abdominal cancer surgery : A prospective, observational cohort study. *Nutr Clin Pract* 2021 May 12 doi : 10.1002/ncp.10678
- 23) Weimann A, Braga M, Carli F et al. : ESPEN guideline : Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 36 : 623-650, 2017
- 24) Gerritsen A, Besselink MGH, Gouma DJ et al. : Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 100 : 589-598, 2013
- 25) Memtsoudis SG, Poeran J, Kehlet H : Enhanced Recovery After Surgery in the United States : From Evidence-Based Practice to Uncertain Science? *Jama* 321 : 1049-1050, 2019