講演

平成 26 年日本大学医学会秋季学術大会 同窓会学術奨励賞受賞講演

食道疾患に対する外科的治療と栄養管理

三 松 謙 司

独立行政法人地域医療機能推進機構横浜中央病院 外科主任部長

はじめに

食道疾患の外科治療は、腹部消化器疾患とは異なり、開胸や縦隔経路でのアプローチが必要となる。なかでも、食道癌に対する手術操作は、頸部、胸部、腹部の広範囲に及ぶため消化管手術の中で最も生体に与える侵襲が大きいとされている¹⁾。そのため食道切除では、手術死亡率が 1.0%、在院死亡率も 2.1%²⁾と胃癌の 10 倍近く、このため、食道癌手術においては様々な生体侵襲を軽減する対策が取られる必要がある。

本稿では、食道疾患の中で、特に食道癌手術の生体侵襲を軽減させるために、われわれが取り組んできた手術術式、高サイトカイン血症の制御と栄養管理を中心とする周術期管理について概説する。

手術術式

1980 年頃より Minimally invasive surgery の概念が普及し³⁾、鏡視下手術が増加している。食道癌手術においても 1992 年に Cuschieri ら⁴⁾が胸腔鏡下食道切除術を最初に報告し、本邦では Akashi ら⁵⁾が 1996 年に初めて報告して以降、胸腔鏡下手術が増加している。Dantoc ら⁶⁾は、鏡視下手術ではリンパ節郭清個数は開胸手術と同等で、生存期間は、有意差はなかったが良好であったと報告している。また、Tsujimoto ら⁷⁾は、鏡視下手術では Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 期間が短縮し、術後肺炎が少なく、胸腔鏡下手術の優位性を報告している。しかし、胸腔鏡下手術の長期成績を検討した報告はこれまでになく、今後の検証が必要である。

われわれは、開胸手術の適応を慎重に決定すべきである低呼吸機能症例 (%VC: 40% 以下, FEV1.0%: 50% 以下, FEV1.0: 1.5 L 未満, %RV/TLC: 56% 以上, 動脈血酸素分圧: 60 Torr 以下)⁸⁾に対して、縦隔鏡を使用した食道切除と頸部・縦隔リンパ節郭清術を報告した^{9,10)}。縦隔鏡下食道切除術は、1993 年に Bumm ら¹¹⁾が、縦隔鏡を頸部から上縦隔へ挿入し、食道の全周性剥離を行う Endodissection of the thoracic esophagus という方法を初めて報告したが、この報告では、リンパ節郭清については言及されていない。2004 年に Tangoku ら¹²⁾が、早

期食道癌に対して Subcu-dissector を使用して食道切除と食道周囲のリンパ節郭清がある程度行えることを報告した。リンパ節郭清に関して、われわれは、Video-mediastinoscope (Fig. 1a) を用いて、食道周囲、気管分岐部、反回神経周囲リンパ節郭清を行う方法を報告した^{9,10)} (Fig. 1b, c, d)。縦隔鏡下食道切除術は、経食道裂孔的非開胸食道剥離術と比較して直視下で食道切除が可能のため、気管などの周囲臓器や奇静脈などの血管損傷を回避できる安全な手術方法であり、低呼吸機能症例や食道粘膜切除などの内視鏡的切除が非適応の早期癌に適応となる。

高サイトカイン血症の制御

食道癌手術による生体侵襲は、高サイトカイン血症を惹起する¹⁾。術後の高サイトカイン血症に対する対策として、ステロイド¹³⁾、プロテアーゼ阻害剤¹⁴⁾、好中球エラスターゼ阻害剤^{15~17)}の投与などが報告されている。特に、好中球エラスターゼ阻害剤のシベレスタットナトリウム水和物 (エラスポール[®]) は、分子量が小さく、好中球と組織や血管内皮細胞間隙に入り込み、特異的に好中球エラスターゼを阻害すると報告されている¹⁵⁾。

われわれは、術後 ICU 入室後にエラスポール[®]を持続投与することで、術後の refilling 時期が早く、人工呼吸器期間、SIRS 期間が短縮すること (Table 1) を報告した。また、PaO₂/FiO₂ 比がコントロール群より術後に高値を維持し、術後 3 日目には有意に高値であること、総ビリルビン値が術後 1 日目以降有意に低値であることを報告した (Fig. 2a, b)。これらの結果は、好中球エラスターゼ阻害作用による効果と考えられた。すなわち、早期の refilling や PaO₂/FiO₂ 比の安定は、血管内皮細胞傷害や血管透過性亢進の抑制により、third space への水分移行が軽減されたことや循環動態が安定し有効循環血漿量の変動による換気血流不均衡が是正されたためと考えられた。また、肝血流が維持されたため、胆汁鬱滞による高ビリルビン血症が軽減されたと考えられた¹⁶⁾。

Fig. 1

a: Video-mediastinoscope. b: The esophageal artery that branched from the descending aorta was ligated using the coagulating shears. c: The lymph nodes below the bronchial bifurcation were individually dissected en bloc with the esophagus. d: The left recurrent nerve was mobilized from the esophagus and lymph nodes were dissected under clear visualization via the neck.

Fig. 2 Comparison of the PaO₂/FiO₂ ratio and serum total bilirubin between the Sivelestat and control group.

a: The PaO₂/FiO₂ ratio was increased in the Sivelestat group. The PaO₂/FiO₂ ratio at POD3 was significantly increased in the Sivelestat group. b: The level of serum total bilirubin from POD1 to POD5 in the Sivelestat group was significantly lower than in the control group.

Table 1 Comparison of clinical data and postoperative complications

	Sivelestat group (n=22)	Control group (n=20)	p value
Time to refilling (Postoperative day)	2.1±1.0	3.2±1.0	<0.05
Duration of mechanical ventilation (hr)	71±48.9	125±118.8	<0.05
Duration of SIRS (day)	3.5±1.1	6.2±1.3	<0.05
Postoperative complication			
Pneumonia	4	3	NS
Anastomotic leakage	3	4	NS
Wound infection	4	4	NS

Table 2 Comparison of duration of SIRS and mechanical ventilation

	IED group (n=11)	Standard diet group (n=12)	p value
Duration of SIRS (day)	3.3±1.6	4.9±2.4	0.05
Duration of mechanical ventilation (day)	1.8±1.4	2.7±1.9	NS

Table 3 Comparison of postoperative complications

	IED group (n=11)	Standard diet group (n=12)	p value
Respiratory complication	0 (0%)	5 (41.7%)	0.04
Anastomotic dehiscence	2 (18.1%)	3 (25%)	NS
Surgical site infection	3 (27.3%)	3 (25%)	NS
Postoperative morbidity	4 (36.4%)	5 (41.7%)	NS

経腸栄養

外科手術侵襲時には、様々なホルモンやサイトカインの変動により免疫能低下、炎症反応の増強が促進され、感染症、臓器障害、組織修復遅延などが起こりやすい。栄養管理は、これらの発生を抑制するために重要である。われわれは、食道癌周術期の栄養管理として早期経腸栄養と immunonutrition の効果について検討を行ってきた。

I) 早期経腸栄養

早期経腸栄養とは、手術、外傷、熱傷などで入院後 24～36 時間以内に開始する経腸栄養療法である。早期経腸栄養の利点は、腸管バリア機能維持、バクテリアルトランスロケーション抑制、腸管免疫能維持、過剰な代謝反応や異化反応の抑制による感染性合併症を減少させることである。消化器外科手術におけるメタ解析では、経腸栄養は静脈栄養に比較して縫合不全、腹腔内膿瘍が減少し、在院日数が短縮すると報告されている¹⁸⁾。しかし、早期経腸栄養では、術後腸管麻痺による腸閉塞や逆流による誤嚥性肺炎の発生、消化管吻合部への影響による縫合不全の発生が危惧される。腸管蠕動に関して、Waldhause ら¹⁹⁾は、消化管筋電気活性の検討により、胃は術後 24 時間、小腸は 4～8 時間で蠕動は回復していると報告しており、早期経腸栄養の理論的根拠の一つとなっている。しかし、高度侵襲な食道切除術において早期経腸栄養の安全性と有効性は明らかでない。われわれは、経腸栄養開始を 36 時間以内の早期群と 72 時間以降の後期群に分けて検討した結果、経腸栄養関連合併症に差はなく、早期群では中心静脈カテーテル留置が有意に少なく、SIRS 期間も有意に短いという結果を得た。Kobayashi ら²⁰⁾は、経腸栄養開始 3 日以内と 3 日以降の 2 群間の比較で、腸管運動の回復が早く、アルブミン製剤と TPN の使用は少なく、SIRS 期間、人工呼吸期間、術後在院日数は短縮し、3 日目以内の経腸栄養開始は安全で有用であると報告している。このように、高度

侵襲手術である食道手術でも、早期経腸栄養自体が腸管麻痺予防に有用である可能性がある。近年では、リハビリテーション栄養の概念が広まり、術後早期から離床しリハビリを行い、早期経口摂取が術後身体活動性の回復を早める可能性があるとして研究が進んでいる²¹⁾。

II) Immunonutrition

Immunonutrition に使用される特殊な栄養素には、アルギニン、グルタミン、核酸、n3 系脂肪酸、抗酸化ビタミン、ホエイペプチドなどがある。このような免疫栄養素を配合した免疫栄養剤は、免疫能の活性化を目的とした免疫賦活型栄養剤 (immune-enhancing diet: IED) と免疫能の調整を目的とした免疫調整栄養剤 (immune-modulating diet: IMD) に分類される。IED と IMD の違いは、免疫を賦活する栄養素であるアルギニンの配合強化の有無である²²⁾。本邦では食道切除における IED のインパクトTM投与に関する報告が多く、特に術前インパクトTM投与では感染性合併症減少、在院日数の短縮を認めた報告が多い²³⁾。われわれは、術前 5 日間、750 ml/日のインパクトTM投与群と通常食事群を比較検討した。その結果、SIRS 期間がインパクトTM群で有意差はないが短縮し、呼吸器合併症はインパクトTM群で有意に少なかった (Table 2, 3)²³⁾。しかし、食道切除における IED の Randomized controlled trial は少なく、現状では食道癌に対する食道切除における IED の有用性は明らかでない。

われわれは、IED のインパクトTMの術前投与のみでは、効果が少ない可能性を考え、術後早期経腸栄養として IMD に分類されるオキシバ®を併用し、術後血液パラメーターの変動を観察した。その結果、炎症抑制に働くエイコサノイドを産生するエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸は術後増加し、炎症反応を示す CRP は徐々に低下、免疫能を示すリンパ球数と栄養状態を表すプレアルブミンは徐々に上昇した。n3 系脂肪酸を強化した栄養剤の術前・術後の投与は、炎症反応を軽減し、免疫能を回復、さらに栄養状態も改善する可能

性があるが、さらに詳細なサイトカインの変動や臨床的 outcome を検討する必要がある。

おわりに

食道癌に対する食道切除術は、生体に過大な侵襲を与えるため、癌の根治度とともに生体侵襲をいかに軽減させるかが morbidity と mortality の低下に重要である。われわれは、低呼吸機能症例に対して Video-mediastinoscope を用いた縦隔鏡下食道切除・リンパ節郭清術を考案し、また、好中球エラスターゼ阻害剤や immunonutrition を使用した早期経腸栄養による周術期管理を行ってきたが、さらなる改良と工夫が必要であると感じている。現在、進行食道癌における Glasgow prognostic score²⁴⁾ を使用した予後予測の可能性、合併症軽減のための周術期管理の工夫、生存率向上のための化学療法、放射線療法、手術、栄養療法による集学的治療に取り組んでいる。

謝辞

今回このような貴重な発表の機会を与えてくださいました日本大学医学部同窓会に深く感謝致します。また、推薦頂いた日本大学医学部乳腺内分泌外科天野定雄先生、常日頃より支えて頂いている日本大学病院総合外科大井田尚継先生、横浜中央病院外科、NST、病棟看護師、外来化学療法看護師の皆さまに御礼申し上げます。

文 献

- 1) Morita M, Yoshida R, Ikeda K, et al. Acute lung injury following an esophagectomy for esophageal cancer, with special reference to the clinical factors and cytokine levels of peripheral blood and pleural drainage fluid. *Dis Esophagus* 2008; **21**: 30–36.
- 2) The registration committee for esophageal cancer. The Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan. 2006; p42.
- 3) Fitzpatrick JM, Wickham JE. Minimally invasive surgery. *Br J Surg* 1990; **77**: 721–722.
- 4) Cuschieri A, Shimi S, Anting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracic approach. *J R Coll Surg Edinb* 1992; **37**: 7–11.
- 5) Akashi T, Kaneda I, Higuchi N, et al. Thoracoscopic enblock total esophagectomy with radical mediastinal lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 1533–1541.
- 6) Dantoc M, Cox MR, Eslik GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2012; **147**: 768–776.
- 7) Tsujimoto H, Takahara R, Nomura S, et al. Video assisted thoracoscopic surgery for esophageal cancer attenuates postoperative systemic responses and pulmonary complications. *Surgery* 2012; **151**: 667–673.
- 8) Saito T, Shimoda K, Kinoshita T, et al. Prediction of operative mortality based on impairment of host defense systems in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol* 1993; **52**: 1–8.
- 9) Mimatsu K, Oida T, Kawasaki A, et al. Mediastinoscopy-assisted esophagectomy is useful technique for poor surgical-risk patients with thoracic esophageal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; **19**: e17–e20.
- 10) Mimatsu K, Oida T, Kawasaki A, et al. A novel technique of mediastinoscopy-assisted esophagectomy with a flexible laparoscope and endoscopic overtube. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; **20**: e44–e46.
- 11) Bumm R, Holscher AH, Feussner H, et al. Endodissection of the thoracic esophagus. Technique and clinical results in transhiatal esophagectomy. *Ann Surg* 1993; **218**: 97–104.
- 12) Tangoku A, Yoshino S, Abe T, et al. Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc* 2004; **18**: 383–389.
- 13) Sato N, Koeda K, Ikeda K, et al. Randomize study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg* 2002; **236**: 184–190.
- 14) Sato N, Endo S, Kimura Y, et al. Influence of a human protease inhibitor on surgical stress induced immunosuppression. *Digest Surg* 2002; **19**: 300–305.
- 15) 小林 慎, 原田 治, 嶋谷 泉, 他. 胸部食道癌根治術周術期における好中球エラスターゼ阻害剤の使用経験. 新薬と臨床 2004; **53**: 110–113.
- 16) 三松謙司, 加納久雄, 小倉道一, 他. 食道癌周術期における好中球エラスターゼ阻害剤の有用性についての検討. 臨床外科 2006; **61**: 975–979.
- 17) Mimatsu K, Oida T, Kawasaki A, et al. Influence of neutrophil elastase inhibitor on the postoperative course in patients with esophageal cancer after transthoracic esophagectomy. *Hepatogastroenterology* 2011; **58**: 1583–1587.
- 18) Mazaki T, Ebihara K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg* 2008; **12**: 739–755.
- 19) Waldhausen JHT, Shaffrey ME, Skenderis II BS, et al. Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy. *Ann Surg* 1990; **211**: 777–785.
- 20) Kobayashi K, Koyama Y, Kosugi S, et al. Is early enteral nutrition better for postoperative course in esophageal cancer patients? *Nutrients* 2013; **5**: 3461–3469.
- 21) 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 2013; **47**: 147–154.
- 22) 三松謙司, 大井田尚継, 斎野容子, 他. 外科侵襲期の栄養管理に有用と考えられる免疫栄養の臨床効果. 日大医誌 2013; **72**: 205–211.
- 23) 三松謙司, 大井田尚継, 川崎篤史, 他. 術式別にみた消化器癌患者に対する術前免疫増強栄養剤投与の有用性. 静脈栄養 2010; **25**: 609–615.
- 24) Mimatsu K, Oida T, Fukino N, et al. Glasgow prognostic score is a useful predictive factor of outcome after palliative gastrectomy for stage IV gastric cancer. *Anticancer Res* 2014; **34**: 3131–3136.

氏名：三松 謙司（みまつ けんじ）

所属：独立行政法人地域医療機能推進機構

横浜中央病院

外科主任部長・消化器外科部長

主な研究領域：上部消化管外科・栄養療法

抱負：消化器・一般外科領域全般の外科治療，特に消化器癌に対する手術，化学療法，栄養療法，緩和ケアとシームレスながん治療を行い，術後合併症の軽減や予後改善を目指して日々の診療に取り組んでいます。また，NST 活動と外来化学療法室の運営に携わっています。今後は，消化器外科疾患に対する低侵襲治療として，内視鏡手術をさらに充実させたいと考えています。また，栄養管理として，摂食嚥下障害に対する評価と治療に取り組み，専門性を持った地域医療で活躍できる医療者の育成に励みたいと考えています。