原 著

胸部食道癌術後のエネルギー代謝異常とその対策

関西医科大学外科（主任：山本政勝教授）

川 口 雄 才 平 松 義 文 山 中 英 治 小 島 善 詞
真 田 俊 明 日 置 紘 士 郎 山 本 政 勝

胸部食道癌に対する手術は手術侵襲が大きく、術後は多彩な代謝異常がみられる。エネルギー代謝については近年のカロリーメトリー機器の開発によりリアルタイムの測定が可能となってきた。今回、われわれは胸部食道癌手術症例のエネルギー代謝の変動を測定し、それに基づいた合理的な栄養管理について検討を加えた。その結果、胸部食道癌切除再建症例19例は胃癌胃全摘術症例17例に比し、安静時エネルギー消費量およびserum osmolality gapの有意の上昇を認め、さらに胸部食道癌切除再建症例50例では、内分泌系としてカテコラミン、グルカゴン、コルチゾールの上昇が認められた。また、胸部食道癌切除再建症例19例において、安静時エネルギー消費量は術直後より基礎エネルギー消費量の約130から180%と増加し、胸部食道癌術後での至適投与カロリーは35~45Kcal/kg/day投与でエネルギー平衡は正に維持されることが判明した。

索引用語：胸部食道癌，ストレスホルモン，安静時エネルギー消費量，基礎エネルギー消費量，至適投与カロリー量

緒 言

胸部食道癌の外科治療上の問題点としては、高齢者が多く各種重要臓器の機能障害合併例が多いこと、また長期間に亘る栄養摂取不足のためprotein calorie malnutritionの状態にあること、さらに手術侵襲が大きく生体の異化反応が強いことなどが挙げられる。

とくに、70歳以上の症例では心循環系、呼吸器系、腎機能などの障害が合併していることが多い。また2ないし3臓器の複合障害合併例が多い¹⁾²⁾。このようなpoor riskの胸部食道癌症例に右開胸開腹による根治手術を施行する際には、侵襲反応によって惹き起こされるエネルギー代謝異常に対する十分な認識が要求される。一方近年のカロリーメトリー機器の開発につれて従来に比しより正確な情報が得られるようになった。

今回、われわれは胸部食道癌術後のエネルギー代謝異常の変動を追跡し、それに基づいた合理的な栄養管理について検討した結果若干の興味ある知見を得たので以下に報告する。

対象と方法

1979年以降の胸部食道癌切除再建症例145例中(男性109例，女性36例：年齢36歳~82歳，平均59歳)一とくに1984年以降の50例(男性38例，女性12例：年齢45歳~79歳，平均56歳)と最近1年間の胃癌胃全摘術症例17例(男性9例，女性8例：年齢38歳~72歳，平均58歳)とを対象とした。

測定項目は一般血液生化学検査であるtotal bilirubin (以下T. Bil)，血中尿素窒素(blood urea nitrogen, 以下BUN)，尿中尿素窒素(urine urea nitrogen, 以下UUN)のほか、内分泌系として尿中カテコラミン、血中グルカゴン、血中コルチゾールを、また代謝系としては間接熱量計による安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure, 以下REE)およびserum osmolality gap (以下OG)を、術前より術後10日目まで経時的にその推移を検討した。なお、REEの測定は胸部食道癌切除再建症例において術後合併症が無く、術後1週間にわたり測定し得た19症例を対象とした。

各々について統計学的な有意差検定をt検定およびピアソンの検定に従って行い $p < 0.05$ を有意差とした。

1990年3月25日受付 1990年11月5日採用

結 果

胸部食道癌術後の血清ビリルビン値の推移を1983年

図1 食道癌切除術後の血清ビリルビン濃度の推移

図2 食道癌・胃癌手術におけるエネルギー消費量の推移

以前と1984年以降で比較検討したところ、より積極的なリンパ節郭清がなされるようになった最近の5年間の症例においては、術後7日目以降有意に血清ビリルビン濃度が高く、direct bilirubin 優位の高ビリルビン血症が全症例の約50%に認められた (図1)。

胃癌全摘術と胸部食道癌切除術の手術侵襲の程度をREEの推移から検討すると、胸部食道癌切除術では術後のエネルギー消費量は% BEEにして約150%の亢進を示したまま推移し、胃癌胃全摘術に比して有意に高値であった (図2)。

また、OGの術後推移でも、胸部食道癌切除術では胃癌胃全摘術に比してそのgapは有意に大きくかつ遷延する傾向がみられた (図3)。

図3 食道癌・胃癌手術における Serum Osmolality Gapの推移

図4 胃癌胃全摘術後のBUN・UUNの推移

一方、電解質とくにナトリウム投与量によって、生体の侵襲反応の違いを胃癌胃全摘術症例について、ナトリウム投与量5mEq/kg/dayの高ナトリウム群と1~2mEq/kg/dayのコントロール群とでBUN, UUNおよび累積UUNを比較検討したところ、高ナトリウム群では術後BUN, UUNとも持続的に高値で推移し、術後5日間の累積UUN排泄量では平均9.2gの排泄増加が認められた(図4)。

さらに、手術侵襲反応を再現し得る3つのストレスホルモンであるカテコラミン、グルカゴン、コルチゾールの術後の分泌反応を検討してみると(図5)、胸部食道癌術後の尿中カテコラミン排泄量とくにノルアドレ

ナリンは、術後第7病日まで高値で遷延した。また血中グルカゴン、コルチゾールの術後の推移でも、尿中カテコラミンと同じく、術後1週間にわたり高値で推移する傾向がみられた。

胸部食道癌症例の基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure, 以下BEE)と代謝的に活性な細胞量を示すとされるbody cell mass³⁾(以下BCM)の関係を検討すると、両者間に $Y=397+39.4X$, $r=0.85$, $p<0.01$ と有意の正の相関が認められた。同じく、術前のREEとBCMとの関係でも、 $Y=586+35.4X$, $r=0.59$, $p<0.01$ でやはり正の相関が認められた(図6)。

また、入院時のREEが% BEEとして90~110%のものをeumetabolic group, % BEEが110%を越えるものをhypermetabolic groupとして2群間で比較検討してみると、これら2群間のmetabolic profileは年齢、標準体重比(% IBM), BCM, BEEには差は無く、REEとREE/BEEの両者に有意の差を認めた(表1)。

また、胸部食道癌術後のREEの推移を術前REEに対する変化率、すなわち Δ REEで両群間で比較検討し

図5 食道癌術後の尿中カテコラミン排泄量と血中グルカゴン・コルチゾールの推移

図6 食道癌患者の術前安静時エネルギー消費量とBody Cell Massの関係

表1 胸部食道癌症例における術前のエネルギー代謝

Group	Age (y)	% IBW (%)	BCM (kg)	BEE (kcal)	REE (kcal)	REE/BEE (%)
Eumetabolic (n = 9)	61 ± 4	84.9 ± 6.5	19.3 ± 1.6	1135 ± 106	1145 ± 106	101 ± 5
Hypermetabolic (n = 10)	67 ± 4	89.4 ± 11.6	18.2 ± 3.6	1102 ± 136	1337 ± 192 *	122 ± 14 *

* $P < 0.01$
n = 19

図7 食道癌症例における術前エネルギー代謝状態と術後の推移

図8 食道癌手術後のエネルギー平衡の推移

てみると, eumetabolic group は hypermetabolic group に比して術後の Δ REE は明らかに高値で推移していた。しかしながら, これを % BEE に換算してみると術後では両群間に大きな差異は無く, 術後経過良好な胸部食道癌術後では REE は % BEE として約 130~180% 程度であった (図 7)。

さらに, エネルギー投与量と REE の関係を術後経日的に検討すると, 術後 2 日目から開始される高カロリー輸液によって, 投与カロリーが術後 3 日目にはほぼ 30 Kcal/kg/day 程度になるとエネルギー平衡はほぼ 0 となり, 投与カロリー量 35~45 Kcal/kg/day でエネルギー平衡としてほぼ満たされた (図 8)。

考 察

近年, 3 領域郭清を伴う胸部食道癌切除症例が増え, 以前に比べて手術侵襲が大きくなってきている。その一つの現れとして胸部食道癌術後の高ビリルビン血症が挙げられる⁴⁾。われわれの検討でも, 最近の 5 年間では以前に比べて高ビリルビン血症の発生を多く認めた。すなわち, 右開胸開腹による食道亜全摘術という

同一術式でも, その手術操作の内容の違いによって手術侵襲の程度もかなり異なり, とくに 3 領域郭清例に高ビリルビン血症の発生が顕著であった。

また, 胸部食道癌手術は他の消化器癌根治手術に比して, その手術侵襲が大きいことはよく知られている²⁾。われわれの検討でも, MOF などの際の細胞機能障害のよい指標とされている OG⁵⁾の術後推移は, 胸部食道癌切除術では胃癌胃全摘術に比してその gap が大きく認められた。また REE の推移からも胸部食道癌切除術では胃癌胃全摘術に比して有意に高い結果が得られ, 胸部食道癌切除術の手術侵襲の大きさをあらわしているものと考えられた。

さらに胸部食道癌切除術では, 手術侵襲も大きいので術中から術後にかけての生体の異化反応, すなわちストレスホルモン分泌によるエネルギー代謝の亢進によって, 代謝動態は大きく負に傾く。一方各種のストレスホルモンのうちでも, 特にカテコラミン, グルカゴン, コルチゾールの 3 種のホルモンが手術侵襲反応をよく反映することが知られている⁶⁾。われわれの検討でも, 胸部食道癌術後の尿中カテコラミン排泄量, 特にノルアドレナリン, 血中グルカゴン, 血中コルチゾールは, 術後 1 週間にわたり高値で遷延した。すなわち, これら 3 種のホルモンの術後 1 週間にわたる高値が, 術後の REE の亢進の重要な factor であろうと考えられた⁷⁾⁸⁾。

REE の亢進の原因として, 熱傷, 重症感染症, 悪液質, 手術侵襲などが挙げられる⁹⁾¹⁰⁾。事実, 今回の検討によっても胸部食道癌術後の REE は BEE の 1.3 倍から 1.8 倍に亢進し, 術後 1 週間持続していた。このことは胸部食道癌の手術侵襲の大きさを物語っており, 術後の積極的な強制栄養法の必要性が痛感された。

このように術後 REE の亢進によりエネルギー代謝が大きく負に傾いた状態では, 術後合併症を併発しやす^{12)~15)}。術後早期にエネルギー代謝を正に保つことが望まれる。しかし, 逆にエネルギーの過剰投与は種々の弊害をもたらす可能性があり^{16)~18)}, その投与には慎重にならなければならない。

最近, ベッドサイドで indirect calorimetry が簡便に行われるようになり, 個々の症例について酸素消費量, 炭酸ガス産生量, 呼吸商, エネルギー消費の測定がなされるようになった¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。教室でも, indirect calorimetry を胸部食道癌手術症例に使用し, その結果, 術後経過良好群では, 至適投与カロリーは 35~45 Kcal/kg/day で十分であることが判明した。すなわ

ち、術後 REE の亢進により大きく負に傾いたエネルギー代謝を、正に維持するためには術後早期よりの高カロリー輸液が必要であり、個々の症例についての至適投与カロリー量の決定には、indirect calorimetry が有用であると考えられた。

結 語

1) 胸部食道癌切除術ではストレスホルモン、特にカテコラミン、グルカゴン、コルチゾールの分泌が術後 1 週間にわたり高値で遷延し、侵襲反応の強いことが明らかとなった。

2) 術前の安静時エネルギー消費量は基礎エネルギー消費量と同じく body cell mass とよく相関していた。

3) 術前 hypermetabolic group と eumetabolic group とに分けて比較した結果では、術後の % BEE の推移はほぼ同程度であった。すなわち BEE の 1.3 倍から 1.8 倍にわたる亢進が術後 1 週間持続していた。

4) 胸部食道癌手術症例の術後経過良好例では、術後のエネルギー平衡は 35~45 Kcal/kg/day 程度のエネルギー投与量で正のバランスとなることが示唆された。

本論文の要旨は第 51 回日本臨床外科医学会総会シンポジウムの席上において発表した。

引用文献

- 1) 近藤芳夫：高齢者の手術，臨床医 12：117—119，1986
- 2) 平松義文，西 正晴，中根恭司他：高齢者の食道癌・胃癌手術における手術侵襲度の比較と評価，日消外会誌 19：2108—2112，1986
- 3) Rosa AM and Shizgal HM：The Harris Benedict equation reevaluated：resting energy requirements and the body cell mass. Am J Clin Nutr 40：168—182，1984
- 4) 辻仲利政，城戸良弘，小川嘉誉他：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—945，1987
- 5) 稲葉英夫，平澤博之，菅井桂雄他：救急患者および重症患者における重症度評価法としての osmolality gap—重症度スコアリング法との比較—，救急医 11：1001—1006，1987
- 6) Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, et al：Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. Ann Surg 200：264—281，1984
- 7) Wilmore DW, Long JM, Mason AD, et al：Catecholamines：Mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann Surg 180：653—669，1974
- 8) Estler CJ and Ammon HPT：The importance of the adrenergic beta-receptors for thermogenesis and survival of acutely cold-exposed mice. Canad J Physiol Pharm 47：427—434，1969
- 9) 稲葉英夫，平澤博之，佐藤二郎他：Indirect calorimetry による重症患者における代謝の研究，日外会誌 87：1265—1274，1986
- 10) Brandi LS, Oleggini M, Lachi S, et al：Energy metabolism of surgical patients in the early postoperative period：A reappraisal. Crit Care Med 16：18—22，1988
- 11) Dempsey DT, Knox LS, Mullen JL, et al：Energy expenditure in malnourished patients with colorectal cancer. Arch Surg 121：789—795，1986
- 12) Gross RL and Newberne PM：Role of nutrition in immunologic function. Physiol Rev 60：188—302，1980
- 13) Chaudry IH, Schleck S, Kovacs KF, et al：Effects of prolonged starvation on reticuloendothelial function and survival following trauma. J Trauma 21：604—611，1981
- 14) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al：Multiple system organ failure. Arch Surg 115：136—140，1980
- 15) Askanazi J, Weissman C, Rosenbaum SH, et al：Nutrition and the respiratory. Crit Care Med 10：163—172，1982
- 16) Mann S, Westenskow DR and Houtchens BA：Measured and predicted caloric expenditure in the acutely ill. Crit Care Med 13：173—177，1985
- 17) Covelli HD, Black JW, Olsen MS, et al：Respiratory failure precipitated by high carbohydrate loads. Ann Intern Med 95：579—581，1981
- 18) Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, et al：Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. JAMA 243：1444—1447，1980
- 19) Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, et al：Measurement of metabolism in multiple organ failure. Surgery 92：771—779，1982
- 20) 河内正治，Bredbacka S, Norlander O, 他：人工呼吸療法下の代謝量測定—ガス交換量持続的測定装置 (Engström Metabolic Computer®) の評価，ICU と CCU 8：905—911，1984

POSTOPERATIVE METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

Yusai KAWAGUCHI, Yoshifumi HIRAMATSU, Hideharu YAMANAKA, Yoshifumi KOJIMA,
Toshiaki SANADA, Koshiro HIOKI and Masakatsu YAMAMOTO

Department of Surgery, Kansai Medical University

Operations for intrathoracic esophageal carcinomas are commonly associated with a large surgical invasion, and a variety of metabolic disorders is observed after surgery. As to energy metabolism, recent development of calorimeters has enabled us to measure the real time. This time we measured changes in energy metabolism in postoperative patients with intrathoracic esophageal carcinoma, and based on the measurements, reasonable alimentary management was discussed. Measurement items included endocrinologic factors such as catecholamines, glucagon, and cortisol, and metabolic factors such as REE and serum osmolarity gap (OG), as well as general biochemical examinations. The measurements were carried out from the preoperative day to 10th postoperative day, and the changes were chronologically analyzed. As a result, increases in serum bilirubin, OG, catecholamines, glucagon and cortisol were noted after surgery. REE started to increase immediately after surgery to be about 130% or 180% of BEE. It is clarified that the optimal calorie to be administered lies in 35~45 Kcal/kg/day after surgery for intrathoracic esophageal carcinoma, which can maintain the energy balance at the positive side.