

主 論 文

Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial

(膵頭十二指腸切除術における ERAS(Enhanced recovery after surgery)の有効性に関するランダム化比較試験)

【緒言】

肝胆膵外科領域における外科手術は高度の侵襲を伴う手術であり、中でも膵頭十二指腸切除術(pancreatoduodenectomy:PD)は高侵襲手術で術後合併症が高頻度で発症することが報告されてきた。高侵襲手術であるが故に、合併症軽減、術後早期回復を目指した取り組みは急務課題である。

近年大腸手術の領域において術後回復力の強化を目的とした ERAS(Enhanced recovery after surgery)という概念が確立した。ERAS の基本コンセプトは、手術後の回復促進に役立つ各種のケアをエビデンスに基づき統合的に導入することにより、安全性と回復促進効果を強化した“集学的リハビリテーションプログラム (multimodal rehabilitation program)”を確立し、侵襲の大きい手術後においても迅速な回復を達成することである。大腸手術領域では、ERAS プロトコールの効果がメタ・アナリシス (Int J Colorectal Dis (2009) 24:1119-1131) にて検証され、現在、ERAS プロトコールの安全性と有効性に関するエビデンスが確立されている。しかしながら、PD 周術期における ERAS の有効性については不明であり、2013 年ガイドラインが作成されたものの、前向きに ERAS プロトコールの有効性を検討した study は皆無である。

我々は、PD における ERAS プロトコールの安全性と有効性を検証することを目的として前向きランダム化比較試験を施行した。

【材料と方法】

研究デザイン

従来治療群 (コントロール群) と ERAS プロトコール施行群 (ERAS 群) とのランダム化比較試験。PD を受ける成人患者をランダム化し、ERAS 群には後述する ERAS プロトコールを施行し、評価項目について検討、2 群間の比較を行う。

対象患者は、肝・胆・膵外科にて膵頭十二指腸切除術を受ける成人患者 (20 歳以上、80 歳以下)。除外基準は、(1)同意が得られない患者、(2)重篤な肺疾患を有する患者 (動脈 PaO₂ ≤ 70 mmHg)、(3)重篤な心疾患を有する患者 (New York Heart Association 分類 ≥ Class 3)、(4)重篤な肝疾患を有する患者 (Child Pugh C)、(5)重篤な腎疾患を有する患者 (透析患者)、(6)妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、(7)術前に化学療法、放射線治療を行っている患者、(8)登録時に急性期の細菌性もしくはウイルス性感染状態である患者、(9)精神病又は精神症状を合併しており、本臨床試験の実施が困難と判断される患者、(10)免疫不全状態 (ステロイド剤、免疫抑制剤

を服用中)の患者、(11)遠隔転移を認める患者、(12)姑息手術の患者、(13)緊急手術の患者、(14)研究責任者、研究分担者が被験者として不相当と判断した患者。

ERAS プロトコール

ERAS ガイドライン (World J Surg (2013) 37:240-258) に基づいて当院で実施可能な各項目を ERAS プロトコールとして設定、術後早期回復を目指した各種取り組みを集学的に行う。

a) 術前因子：

- ① カウンセリング (周術期説明、禁煙・禁酒指導)
- ② 術前リハビリ【総合リハビリテーション部介入】
理学療法 (関節可動域運動、呼吸運動、疼痛回避動作指導、Huffing) を行う。
- ③ 免疫賦活剤内服 (IMPACT® ((味の素)、術前 5 日間内服 (750ml/日))
- ④ 腸管前処置なし、前投薬なし
- ⑤ 予定手術時間 6 時間前まで固形物摂取、2 時間前まで水分摂取

b) 術中因子：【麻酔科介入】

早期回復に向けた下記の取り組み (輸液管理・体温管理) を行う。

- ⑥ 輸液制限 (術中過剰輸液は、術後肺合併症の危険性の増大や術直後の体液バランス異常の
直接の原因となり得るため、担当麻酔科医の判断により、術中循環動態を安全に維持可能な範囲で輸液制限の試みを積極的に行う。)
- ⑦ 体温管理 (全身麻酔導入後ブランケットやベアハガー (保温機械) を用いて積極的に体温低下を防ぐ。保温が行われた輸液製剤の投与や輸液回路を加温する試みも積極的に行う。)

c) 術後因子：

- ⑧ 早期経管栄養 (術翌日から 20ml/h で開始、24 時間毎に 10ml/h ずつ 50ml/h まで増量。食事摂取が半量摂取できれば終了する)
- ⑨ シンバイオティクス (術翌日からプレバイオティクス (GFO® (Otsuka))・プロバイオティクス製剤 (ミヤ BM 錠® (ミヤリンサン製薬株式会社)) を投与)
- ⑩ 術後リハビリ (術翌日から開始)【総合リハビリテーション部介入】
理学療法 (関節可動域運動、呼吸運動、呼吸介助、リラクゼーション) を行う。
- ⑪ 血糖管理【糖尿病内科介入】
糖尿病内科担当医が併診。血糖 180mg/dL 以下を目標にインスリン強化療法あるいはインスリン持続療法を術後一週間は行う。術後 8 日目以降は血糖値の推移をみてインスリン強化療法を行う。
- ⑫ 早期経口摂取 (術後 3 日以内に飲水開始)
- ⑬ 早期尿道カテーテル抜去 (術後 2-3 日目)
- ⑭ 早期ドレーン抜去 (低リスク患者)
- ⑮ 輸液管理 (過剰輸液を避ける)

- ⑯ 疼痛管理（硬膜外麻酔に併用して、術翌日から NSAIDs（セレコックス錠[®]（ファイザー株式会社））定期投与を開始）
- ⑰ 悪心・嘔吐管理
- ⑱ 腸蠕動運動の促進（緩下剤投与）
- ⑲ 抗血栓療法（低分子ヘパリン（クレキサン皮下注キット[®]（科研製薬株式会社））使用）

d) 退院後：退院翌日に電話連絡（安全性の確認）

従来治療

これまでに当科で行ってきた一般的な周術期管理を行う。術前腸管前処置は基本的に行っており、前投薬に関しては主治医が必要と考える場合は行っている。術後は基本的に約一週間の絶食期間後に飲水を開始、飲水が問題なければ食事を開始している。血糖管理に関しては、主治医の指示によるスライディングスケールにてコントロールしている。主治医が必要と判断した場合には糖尿病内科に紹介し術後血糖管理を依頼している。尿道カテーテルは、術後一週間前後で抜去している。術後離床促進・介助は看護師主導で行っている。疼痛管理、輸液管理、鎮痛管理、悪心・嘔吐管理、抗血栓療法に関しては、主治医が最良と考える管理を行っている。術前カウンセリング、術前リハビリ、術前免疫賦活剤投与は行っていない。術後早期経管栄養は行っておらず、内服薬の服用は絶食期間中は行っていない。術後リハビリに関して、主治医が必要と判断した患者には行っているが基本的には行っていない。

評価項目

- 1) 主要評価項目：術後入院期間
- 2) 副次評価項目：術後合併症率・死亡率、免疫・代謝栄養学的指標の推移
ERAS プロトコールの各因子の完遂率、医療費
術後患者満足度評価（QOR40）
- 3) 安全性評価

サンプルサイズと割り付け方法

2011年～2013年に当院で膵頭十二指腸切除術を施行した122例の術後平均入院期間（±SD）は31.7（±11.5）日であった。ERAS介入により術後平均入院期間を24.5日まで7日短縮すると仮定し、 α エラーを0.05（両側）、 β エラーを0.2としてサンプルサイズを算出すると一群n=37となる。評価不能な症例など解析に用いることのできない症例も考慮し、一群40名の設定とした。

割り付け方法は、新医療開発センター内のデータマネジメントセンターが提供するEDCシステムを用いて、最小化法にてランダム割り付けを行った。割り付けの際の考慮する因子は年齢、性別、原疾患（膵癌かそれ以外）、主膵管拡張の有無、糖尿病合併の有無、とした。

退院基準

主要評価項目に対する研究者のバイアスを減らすために、客観的退院基準を以下に示す。

- (1) 着替え、シャワーなどの自分のケアを行うことができる。
- (2) 内服の鎮痛薬で疼痛コントロールができています。
- (3) 食事、飲水ができる。
- (4) 歩行が自立している。
- (5) 血液検査結果が正常範囲内にある。
- (6) 術後の合併症がない、あるいは外来で診療できる範囲である。
- (7) バイタルサインが脈拍 90 回/分以下、体温 37.5°C以下、呼吸回数 20 回/分以下である。

データ解析

評価および解析対象は、ランダム割付けされ、以後同意撤回されなかった全例を対象とする (FAS: Full analysis set)。群間比較は Intention to Treat principle に従う。解析方法は、背景因子について連続値は t 検定、順序カテゴリ値は Mann-Whitney U 検定、分割表の解析はカイ二乗検定 (例数によっては Fisher の直接検定) を行う。その他、データの型にあわせて順序カテゴリデータは Mann-Whitney U 検定、分割表の検定はカイ二乗検定 (あるいは Fisher の直接検定) で解析する。プライマリエンドポイントの有意水準は 5% (両側) とする。

【結果】

ERAS により術後入院期間は短縮する

2014 年 6 月から 2016 年 10 月に当院で PD を予定された 80 名をランダム化、74 名を対象とした (ERAS 群 37 名、コントロール群 37 名)。ERAS 群の術後平均入院期間は 20.1 ± 5.4 日、コントロール群は 26.8 ± 13.5 日であり、ERAS 群で有意に短縮した ($P < 0.001$)。

ERAS により合併症が軽減する

本試験にて在院死亡例は認めなかった。Clavien grade 2 以上の合併症率は ERAS 群 32.4%、コントロール群 56.8%であった ($P = 0.034$)。膵液漏、胃内容排泄遅延発症率は両群間で有意差は認めなかった。術後感染性合併症率は ERAS 群で有意に低値であった ($18.9\% \text{ vs } 40.5\%$ 、 $P = 0.04$)。

ERAS プロトコール完遂率

ERAS 群における全 ERAS プロトコール完遂率は術前・術中プロトコールは 84%、術後プロトコールは 30%であった。

ERAS により QOL は改善する

術後患者満足度評価 (QOR40 : 200 点満点) は ERAS 群において有意に高値であった ($184 \pm 12.4 \text{ vs } 177 \pm 14.5$ 、 $P = 0.022$)。

ERASにて医療費は軽減される可能性がある

全医療費に関して、ERAS群（\$25,445 ± 5065）、コントロール群（\$28,384 ± 9999）とERAS群にて低コストであった（P = 0.085）。

ERASは免疫・代謝栄養学的指標に悪影響を及ぼさない

Interleukin-6、Th 1/2、natural killer cell activity、TGF- β 1値は周術期両群間に有意差は認めなかった。

【考察】

これまで結腸手術領域を中心にERASの有効性を検証した複数のランダム化比較試験が行われ、エビデンスの構築に寄与してきたが、高侵襲手術であるPD領域ではランダム化比較試験は存在せずエビデンスに乏しい状況であった。本研究でPDにおいてもERASは安全で有効であることを証明することができた。

本邦におけるPD術後入院期間は30日以上と報告されており、当院でも過去同様の入院期間であった。ERASの実践によりERAS群では平均20.1日まで入院期間を短縮させることができた。入院期間の短縮に寄与した原因として、術後合併症率・術後感染性合併症率の軽減が考えられる。早期経口摂取・早期離床は当初リスクを伴う可能性が考えられたが、膵液漏を含めた術後合併症は増加することなく、逆に腸管蠕動を行進し、早期回復に寄与した可能性がある。

ERASプロトコル完遂率に関しては、術前・術中全プロトコル完遂率は84%であったが、術後全プロトコル完遂率は30%であった。術後プロトコル完遂率に関しては、早期食事開始、早期ドレーン抜去などがバリエーションとなったが、患者個々に応じて適切な管理をする事が大切であると考えられる。

術後患者満足度評価に関してこれまで検討した報告は少なく、ERASにてQOLの改善することが示唆された。多職種による周術期管理がQOL改善に寄与した可能性が考えられる。

医療費に関して、総医療費ではERAS群で低値の傾向があるものの有意差は認めなかった。しかし、手術関連費用を除く医療費に関しては、ERAS群で有意に低値であり、入院期間の短縮と低合併症率が寄与した可能性がある。また、ERASにより一人あたり\$2939のコスト短縮効果をもたらした。

Interleukin-6、Th 1/2、natural killer cell activity、TGF- β 1値の検討では、ERASは免疫・代謝栄養学的指標に影響を及ぼさない結果であった。しかし、アルブミン値に関しては、ERAS群において術後3日、30日目で有意に高値であった。また、筋肉量に関して、ERASの実践により術後筋肉量の低下を抑制できる可能性が示唆された。今後、免疫・代謝栄養学的指標として最適なバイオマーカーの解明が望まれる。

【結論】

PDにおいてERASプロトコールは安全で有効であった。ERASは術後合併症、医療費を増加させることなく、術後回復を促進し、入院期間の短縮に寄与した。PDにおけるERASプロトコールの実践は今後の標準治療となり得ることを示唆している。