

題 目

周術期の経腸的栄養投与欠如による
腸管免疫低下の影響に関する臨床研究

おかもと こういち

岡本 耕一

(外科系プライマリー・ケア学)

防衛医科大学校

↓

平成 2 5 年度

第1章 緒 言

多発外傷・熱傷・急性膵炎・汎発性腹膜炎などの高度外科侵襲患者では、生体感染防御能が低下し、肺炎、腹腔内膿瘍、菌血症などの重症感染症を併発し予後不良となる場合が多い¹⁻⁴⁾。このような重症患者の感染性合併症の発生率減少・予後改善のため、栄養管理の重要性が近年再認識され、生体反応や生体宿主防御能の低下防止・改善に大きな役割を果たすことが研究されてきた⁵⁻⁹⁾。

経腸的な栄養投与が欠如すると、腹部外傷患者の術後に肺炎や腹腔内膿瘍発生が有意に増加すると報告されている¹⁻³⁾。この感染性合併症の増加するメカニズムが数多くの基礎研究によって明らかになってきた。特に、経腸的な栄養投与の欠如が、腸管の粘膜の萎縮や透過性亢進による腸管の物理的バリアー機能低下、腸内細菌叢の異常増殖を引き起こし¹⁰⁻¹³⁾、さらに腸管関連リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue: GALT)の萎縮や腸管・呼吸器 immunoglobulin A(IgA)レベルの低下を引き起こすという研究データは^{5-9, 14, 15)}、肺炎や腸炎などの原因となる粘膜免疫の低下を示唆するものである。GALT には数多くの免疫担当細胞が存在し、経腸的な栄養投与により栄養素および腸液が腸管内を通過することによって、GALT の免疫担当細胞の成熟化・感作が進む。これらの免疫担当細胞は、消化管内の細菌・毒素が腸管バリアーを越えて体内に侵入することを防ぎ、腸管外においては呼吸器や鼻咽頭の粘膜に移動し、局所で粘膜免疫に寄与する^{16, 17)}。

経腸的な栄養投与欠如と GALT の変化についてはさまざまな研究がこれまでに行われている。経時的な変化としては、GALT のリンパ球数が経静脈栄養開始2日で減少し、経静脈栄養後の経腸栄養再開2日で回復すること、腸管

や呼吸器の IgA レベルは経静脈栄養開始 3 日で低下し、呼吸器のウイルス排除能は経腸栄養再開後 5 日間で完全に回復することが報告されている^{5, 18)}。GALT を維持するための経腸栄養投与量に関しては、総投与栄養量に対する経腸栄養の割合を増やせば増やすほど GALT のサイズや機能が保たれる^{14, 19)}。しかし、栄養投与ルートと GALT の関連については、殆どすべてが動物モデルにより示されたものであり、ヒトにおいて経腸的な栄養投与の欠如が、動物モデルと同様に GALT に影響を与えるかは不明である。

一方、待期手術患者においては、術後感染性・非感染性合併症発生率減少、在院日数短縮、医療コスト抑制を目指し、周術期管理を工夫することで患者を早期回復に導こうとする Fast-track surgery あるいは ERAS (enhanced recovery after surgery) という概念が近年広まってきている²⁰⁻²²⁾。これら早期回復プロトコールの中心として、栄養管理法が注目されており、その概要は 1) 手術前までの食事摂取と術後早期からの経口摂取開始、2) 術前夜と術当日朝の炭水化物飲料の摂取による overnight fasting 回避と術後インスリン抵抗性の改善、3) 術後の嘔気嘔吐予防および腸管蠕動促進剤の使用と周術期過剰輸液の軽減による術後早期経口摂取開始の促進、である²³⁻²⁸⁾。このように、術後感染性合併症を予防するために、手術直前まで経口摂取を行い、術翌日からは早期経口・経腸栄養を開始する Fast-track surgery の理論の背景として、経腸的な栄養投与による GALT のサイズと機能の維持が重要と考えられる。

そこで本研究では、①経腸的な栄養投与の欠如が多く基礎実験と同様に、ヒトにおいても GALT の萎縮・機能低下を来し、感染性合併症発生を増加させるのか、②臨床症例において、腸管の一部分における経腸的な栄養投与の欠如が、どの程度 GALT に影響を与え、さらに感染症発生との関連があるのか、を明らかにすることを目的とした。

第2章 大腸癌術前の絶食による経腸的栄養投与の欠如が腸管関連リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue: GALT)および術後合併症発生率に及ぼす影響

第1節 大腸癌術前の経腸的栄養投与の欠如が GALT に及ぼす影響

1 背景・目的

GALT はパイエル板，粘膜固有層，腸上皮細胞間に存在する免疫担当細胞等から構成され、腸内細菌叢や感染性抗原から腸管粘膜を防御している^{6, 29)}。特に、IgA 産生細胞，樹状細胞，成熟 T 細胞の phenotype である CD45RO+ T 細胞は、GALT においてカギを握る細胞群と考えられている³⁰⁻³³⁾。これらの細胞は GALT を構成し、感染症と密接に関連している。しかし、臨床において、経腸的な栄養投与の欠如が GALT に与える影響については、生後まもなくの幼児を対象とした検討に限られていた^{34, 35)}。

本節では、右側結腸癌に対し結腸右半切除術を待期的に実施した患者を対象として、術前の経腸的な栄養投与の欠如が、回腸末端部の GALT に及ぼす影響を後視的に検討することを目的とした。

2 対象・方法

1) 症例

1997 年から 2004 年の間に、癌による完全狭窄のため緊急手術または減圧処置を要した患者を除き、原発性右側結腸癌に対して待期的かつ根治度 A の結腸右半切除または回盲部切除を実施し、stage II または III、かつ回腸末端部を病理組織学的に評価し得た 62 例（経口摂取群 47 例，経静脈栄養群 15 例）を対

象とした。患者背景の詳細を表 1 に示したが、経静脈栄養期間以外の年齢、性別、癌の stage、術前栄養状態において両群間での差は認めなかった。

両群共に、入院待期中は自宅で経口摂取可能で、待期的に入院および手術を実施した。経静脈栄養群については、腫瘍部腸管は完全狭窄ではないものの術前の大腸内視鏡検査において癌による狭窄を認めたため、腸閉塞への移行や腸管内の前処置不良による術後縫合不全が懸念され、主治医の裁量により経口的な栄養摂取が禁じられ、4～50 日（中央値 10 日）経静脈栄養管理された。経口摂取群については、術前の経口摂取のみによる栄養管理に加え、主治医の裁量により、癌による狭窄が認められるも半消化態などの経腸栄養剤を経静脈栄養と併用し術前管理された症例が含まれた。また、クリニカルパスにより、経口摂取群の全例についても手術直前 2 日間は禁食・経静脈栄養管理が実施された。

2) 方法

防衛医科大学校の倫理委員会の承認（No.740）を得て、右半結腸切除または回盲部切除による摘出標本を本研究に使用した。ホルマリン固定の後、パラフィンで包埋された回腸断端を 6μm に薄切しスライドガラスに載せ、脱パラフィン操作を実施した。同部位の切片 4 枚に対して、① モノクローナル抗 T 細胞 CD45RO（UCHL1）・抗ヒトマウス抗体（Dako Cytomation, Kyoto, Japan），② ポリクローナル抗 IgA・抗ヒトウサギ抗体（Dako Cytomation, Kyoto, Japan），③ モノクローナル抗樹状細胞 CD83（HB15a）・抗ヒトマウス抗体（Santa Cruz Biotechnology, CA），④ モノクローナル抗樹状細胞 Fascin・抗ヒトマウス抗体（Dako Cytomation, Kyoto, Japan）を各々使用して免疫組織染色を実施した。

上記抗体で染色したそれぞれの切片を対物 40 倍視野で観察し、染色された

陽性細胞数を粘膜固有層および腸上皮細胞間において各々3視野で合計し、算出した。合計された染色陽性細胞数は経口摂取併用群と経静脈栄養群の間で比較検討した。細胞数のカウントは、各々の切片がどちらのグループのものか認識せずに著者が実施した。

3) 統計学的手法

両群間での背景の比較ではスチューデント T 検定、フィッシャーの直接確率法およびマン・ホイットニ検定を用い、免疫担当細胞数の比較ではスチューデント T 検定を用いた。経静脈栄養の期間と免疫担当細胞数との相関についてはピアソンの相関係数を用いた。p 値が 0.05 以下を有意とし、統計学的な検討は Stat View ver.5.0 softwareTM (SAS Institute, Cary, NC)を用いて行った。

3 結果

1) 経口摂取群と経静脈栄養群間での免疫担当細胞数の比較検討

CD45RO+ T 細胞については、腸上皮細胞間および粘膜固有層の陽性細胞数を検討した結果、経静脈栄養群の陽性細胞数が経口摂取群と比較して有意に減少していた (図 1)。

IgA 産生細胞については、陽性細胞を粘膜固有層には認めるものの、腸上皮細胞間においては認められなかった。粘膜固有層の陽性細胞数を比較した結果、経静脈栄養群の陽性細胞数が経口摂取群と比較して有意に減少していた (図 2)。

樹状細胞についても同様に、陽性細胞を粘膜固有層には認めるものの、腸上皮細胞間においては認められなかった (図 3-1)。成熟樹状細胞のマーカーである CD83 陽性細胞数は、経静脈栄養群が経口摂取群と比較して粘膜固有層において有意に減少していた。一方、全 (成熟・未熟) 樹状細胞マーカーである

Fascin 陽性細胞数は両群間で差を認めなかった (図 3-2)。

2) 経静脈栄養期間と免疫担当細胞数との相関に関する検討

経静脈栄養期間と粘膜固有層の CD45RO+T 細胞数および IgA 産生細胞数の間では、それぞれ負の相関関係を認めた (図 4)。しかし、腸上皮細胞間の CD45RO+T 細胞数および粘膜固有層の樹状細胞数と経静脈栄養期間との間には有意な相関を認めなかった。

第 2 節 大腸癌術前の経腸的栄養投与の欠如が術後合併症発生率に及ぼす影響

1 背景・目的

多発外傷などの高度侵襲下での完全静脈栄養による経腸的な栄養投与の欠如は、肺炎や骨盤内膿瘍などの腸管から離れた器官・臓器でも感染症を引き起こす原因となる¹⁻³⁾。

本節では、結腸癌に対し待期的に結腸切除術を実施した患者を対象として、術前の経腸的な栄養投与欠如が、術後合併症発生率に及ぼす影響について、
〈検討 1〉 第 1 節と同対象の結腸右半切除症例、〈検討 2〉 検討 1 と同時期に実施した全結腸切除症例を対象として後視的に明らかにすることを目的とした。

2 対象・方法

1) 症例

〈検討 1〉 第 1 節と同対象の結腸右半切除 62 症例

(経口摂取群 47 例、経静脈栄養群 15 例) を対象とした。

〈検討 2〉 検討 1 と同時期に、原発性結腸癌に対して待期的な根治度 A の結腸切除術を実施した stage II または III の全結腸切除 341 症例

（経口摂取群 242 例，経静脈栄養群 99 例）を対象とした。

なお、第 1 節と同様に癌による完全狭窄のため緊急手術または減圧処置を要した患者は除外した。

〈検討 2〉における患者背景の詳細を表 2 に示した。経静脈栄養期間および術前の血清アルブミン値においては両群間に有意差を認めた。年齢，性別，癌の stage，術前 BMI および血清蛋白においては両群間での差を認めなかった。経静脈栄養群の経静脈栄養期間は 4～50 日（中央値 9 日）、経口摂取群は全例 2 日であった。両群共に、経静脈的な予防的抗生剤として cefmetazole 1g + 生理食塩水 100ml を 1 日 2 回、3 日間（手術日，術後 1 病日，術後 2 病日）投与した。

2) 方法

防衛医科大学校の倫理委員会の承認（No.740）を得て、両検討共に診療記録の調査により術後合併症発生率を算出した。また、術後合併症の診断は Centers for Disease Control and Prevention criteria (CDC ガイドライン)³⁶⁾に従い、経口摂取群と経静脈栄養群の両群間で合併症発生率を比較検討した。

3) 統計学的手法

両群間での合併症発生率の比較は、フィッシャーの直接確率法を用いた。検定は Stat View ver.5.0 softwareTM (SAS Institute, Cary, NC)を用いて行った。

3 結果

合併症発生率の比較を表 3 に示した。

〈検討 1〉において、経静脈栄養群は経口摂取群と比較して、術後感染性合併症発生率は高率の傾向を認めた。感染部位別には肺炎発生率が経静脈栄養群で有意に高く認められた。

〈検討 2〉において、経静脈栄養群は経口摂取群と比較して、術後感染性合併症発生率は3倍以上と有意に高率であり、そのうち Surgical site infection (SSI), 肺炎, 静脈栄養カテーテル感染, 腸炎の発生率が有意に高く認められた。

第3節 考察

栄養投与ルートが clinical outcome に及ぼす影響について検討した meta-analysis において、経静脈的な栄養投与が経腸的な栄養投与と比較して、感染性合併症発生が高率となることが示されている³⁷⁻⁴⁰⁾。そのメカニズムについて様々な検討が動物モデルにより明らかとなった^{6, 7, 29, 41, 42)}。特に、経腸的な栄養投与の欠如が GALT に及ぼす影響が重要と考えられている。腸管内の抗原は腸管粘膜に存在する Microfold cell (M 細胞) から採取される。GALT に存在する樹状細胞は採取した抗原に対し感作されて成熟化し、成熟した樹状細胞は T 細胞や B 細胞を感作する。感作により成熟化したこれらの免疫担当細胞は、体循環によって呼吸器や消化管の粘膜下層に供給され、遠隔器官においても免疫力を発揮するとされている⁴³⁾。

マウスモデルにおいて、経腸的な栄養投与の欠如が消化管および呼吸器管内の IgA レベルを低下させ、この IgA レベルと GALT の T および B 細胞数との間には有意な相関関係が認められた^{5, 6)}。しかし、臨床において経腸的な栄養

投与の欠如が、GALT に及ぼす影響に関する報告は過去に無い。その理由は、ヒトの全小腸に存在する GALT の採取および解析が困難であったためである。そこで、本研究第 1 節では結腸右半切除または回盲部切除により採取された切除標本の回腸断端を、免疫組織染色によって免疫担当細胞を同定し、カウントする病理学的方法を用い、GALT の検討を行った。

本研究では、動物モデルによる基礎研究と同様に、ヒトにおいても経腸栄養の欠如と GALT の成熟免疫担当細胞数減少との関連を認めた。その中で興味深い点は、図 3-2 において、成熟および未熟を合わせた総樹状細胞数に関して両群間で差を認めないものの、成熟樹状細胞数のみで検討すると、経静脈栄養群で有意な減少を認めた点である。未熟樹状細胞は、体循環によって骨髄から全身に供給される^{44,45)}。GALT に供給された未熟樹状細胞は、腸液中の細菌によって感作され、成熟化すると考えられている。本検討では、経腸的な栄養投与の欠如によって腸液量が減少し、GALT での樹状細胞の成熟化が阻害され、そのために成熟樹状細胞は減少したと考えられる。しかし、骨髄から GALT への未熟樹状細胞の供給については低下していなかった可能性が示唆された。樹状細胞の成熟化が阻害されたことにより、成熟 T 細胞の phenotype である CD45RO+ T 細胞の減少³²⁾、B 細胞から IgA 産生細胞へのクラススイッチの阻害^{31,46)}が連鎖的に生じた可能性がある。

また、本検討では、経静脈栄養期間と粘膜固有層の CD45RO+T 細胞数および IgA 産生細胞数との間で、それぞれ有意な負の相関関係が認められた。マウスを用いた過去の報告では、経静脈栄養管理の開始に伴い、GALT 細胞の急速な減少が示されている⁵⁾。ヒトとマウスでは、タイムスケールが異なるものの、経静脈栄養期間と GALT 細胞数との関連が窺われた。

第 2 節では、経静脈栄養群が経口摂取群と比較して、術後感染性合併症発生

率の増加を認めた。GALT は粘膜免疫の中枢であり、腸管免疫のみならず呼吸器の免疫にも重要な役割を持つ^{8,47)}。そのため、本検討において認められた経静脈栄養群における、腸炎や肺炎の増加は妥当と考えられる。また、腸管バリアーの破綻により、腸管内腔から体内に侵入した細菌が静脈カテーテル感染の重要な原因の1つと考えられており、GALT の免疫担当細胞の減少と静脈カテーテル感染増加の関連が推察された。一方、本検討では、静脈カテーテル感染の原因菌が同定できない、または皮膚常在菌であった症例が半数を超えており、腸管バリアーの破綻が直接的な原因となっているとは言えない。また、経静脈栄養群の静脈カテーテル留置期間の平均が27日、経口摂取栄養群では4日であり、有意な相違を認めた。この静脈カテーテルの挿入期間が、カテーテル感染発生率と関連した可能性も否定できない。Surgical site infection (SSI)に関しても、経静脈栄養群において経口摂取栄養群と比較して高率に発生した。以前、われわれの研究グループでは、経腸的な栄養投与欠如が腹腔内マクロファージ数や腹腔内滲出好中球数を低下させ、これらの細胞内NFκB活性化をさせることを、動物モデルにおいて示した⁴⁸⁾。本検討では、腹腔内の上記の細胞数の検討は行っていないが、動物モデルと同様の現象がsurgical siteにおいて生じ、経静脈栄養群においてSSI発生率を上昇させた可能性がある。

本検討は、後ろ向き研究でありエビデンスレベルの制限を有する。理想的には、術前に患者を経静脈栄養群と経口摂取併用群に振り分けた前向き無作為化比較試験を行い、本検討と同内容の検討を行わなければ結論付けられない。しかしながら、今日の臨床において、腸管が使用できるならば経腸的な栄養投与を追及する患者管理法はstandardとなり、倫理的に実施することは困難である。実際、当科においても数年前から完全狭窄や閉塞性腸炎を来していない狭窄症例に対しては、経腸的に半消化態や成分栄養剤を用いた栄養管理を行った上、

手術に臨んでいる。

第2節の検討2において、術後感染性合併症発生に影響を及ぼした因子として、経静脈栄養群の術前アルブミン値が経口摂取併用群と比較し、有意に低値であったことも注意が必要である。一般的に、低栄養は免疫力の低下を引き起こし、術後合併症増加の誘因と考えられている^{49, 50)}。本検討においても、経静脈栄養群の低栄養と感染性合併症の増加との関連を考慮したが、両群の平均血清アルブミン値は共に正常範囲内であり、有意な相違を認めるものの、わずか0.1 g/dLの差であった。また、血清アルブミン値3.5 g/dL未満の低アルブミン症例は、経静脈栄養群99例中5例、経口摂取群242例中5例のみであり、両群間で有意差を認めなかった。従って、本検討においては経静脈栄養群に低栄養患者が多いということはなく、高率な術後合併症発生への影響は少ないと考えられた。

大腸に狭窄を有する癌は進行度が高い場合が多く、経静脈栄養群が経口摂取群と比較し癌が進行し、これが免疫力の低下と感染性合併症の増加を来している可能性も考慮しなければならない。しかし、本検討では表1および表2に示すように、stage IIとIIIの比率に関しては統計学的な差を認めなかった。

また、栄養投与ルート以外にも術前の化学療法や腸管の血流障害がGALTの免疫担当細胞数を減少させる可能性がある。実際、われわれの以前の動物モデルにおける検討でこの現象が明らかになった^{51, 52)}。しかし、本検討において、術前に化学療法を実施した症例は経口摂取併用群で2例、経静脈栄養群には認めず、腸管虚血症例は両群ともに認めなかった。

本研究は後ろ向き研究ではあるが、術前の栄養管理法が腸管免疫および術後合併症に及ぼす影響を同時に示した最初の研究である。臨床において、経腸的な栄養投与を可能な限り追求していくことが感染性合併症予防には重要と考

えられた。

第4節 小括

結腸癌術前の経腸的栄養投与の欠如症例では、GALTの免疫担当細胞数の減少が認められ、術後感染性合併症発生率が高率であった。完全狭窄症例を除き、経腸的な栄養投与可能と判断した場合、これを追求する治療戦略が重要であると考えられた。

第3章 双孔式人工肛門閉鎖術後の感染性合併症発生と

肛門側腸管萎縮との関連

—腸管の部分的な経腸的栄養投与欠如の影響—

1 背景・目的

経腸的な栄養投与欠如は、第2章で示したように、ヒトにおいて数日間の欠如であっても GALT の免疫担当細胞を減少させ、免疫学的バリアーを低下させる^{53, 54)}。数か月に及ぶ長期間の欠如は、廃用性の形態学的萎縮を引き起こし、物理的バリアーにおいても低下を引き起こすことが示されている⁵⁵⁾。しかしながら、全身的には経腸栄養が行われていても、栄養・腸液が通過しない腸管において第2章のような GALT の変化、さらには形態学的な変化が起こっているか否かは明らかにされていない。

人工肛門閉鎖術は比較的低侵襲の手術であるが、表4に示すように、術後合併症発生率が比較的高く、死亡例も報告されている⁵⁶⁻⁶³⁾。その中で、原因不明の sepsis が重篤な感染性合併症として報告され、死亡原因の1つとされているが、当科においても、双孔式人工肛門閉鎖術後に原因不明の sepsis をしばしば経験している⁶⁴⁾。その原因として、人工肛門肛門側腸管の免疫学的・物理的バリアーの低下が考えられる。

そこで本章では、双孔式人工肛門の肛門側腸管が、数か月に及ぶ経腸的な栄養投与欠如により、形態学的および免疫学的バリアーの低下を引き起こすのではないかと、さらに、人工肛門閉鎖術後にバリアー機能の低下した肛門側腸管内を数か月ぶりに便が通過すると、Bacterial translocation や腸炎を引き起こすのではないかと仮説を立て、〈検討1〉人工肛門閉鎖術後の感染性合併症発生率を retrospective に検討、〈検討2〉双孔式回腸人工肛門の肛門側腸管

の、形態学および免疫学的萎縮を評価し、術後感染性合併症の有無と萎縮の程度に相関関係があるか、〈検討 3〉術後感染性合併症の有無に関連のある背景因子は何か、以上を明らかにすることを目的とした。

2 対象・方法

1) 症例

〈検討 1〉1992 年から 2006 年の間に、双孔式人工肛門閉鎖術を実施した 119 症例（結腸人工肛門 31 症例，小腸人工肛門 88 症例）を対象とした。

〈検討 2〉検討 1 のうち、人工肛門閉鎖術の際に人工肛門を含む腸切除を行い、その切除腸管が病理組織学的に評価可能であった 37 例を対象とした。37 例を、術後感染性合併症の非合併（非感染群）31 症例，術後に Bacterial translocation の疑い、または腸炎を合併した術野外感染合併（術野外感染群）6 例に分けた。

〈検討 3〉検討 1 の 119 症例うち術野感染のみを来した 19 例を除き、非感染群 83 例，術野外感染群 17 例を対象とした。

両群共に、経静脈的な予防的抗生剤として cefmetazole 1g + 生理食塩水 100ml を 1 日 2 回、3 日間（手術日，術後 1 病日，術後 2 病日）投与されていた。

患者背景の詳細は表 5 に示した。人工肛門造設の原因疾患は、直腸癌および潰瘍性大腸炎が大多数を占めた。人工肛門の造設期間平均日数は 197 日で、一般的な人工肛門閉鎖の基準である造設後 3～6 ヶ月の範囲を超えていた。

2) 方法

防衛医科大学校の倫理委員会の承認（No.752）を得て、以下の検討を実施した。

〈検討 1〉 診療記録の調査により術後合併症発生率を後視的に検討した。また、術後合併症の診断は CDC ガイドライン³⁶⁾に従った。

〈検討 2〉 ① 切除した回腸人工肛門の口側および肛門側回腸断端の hematoxylin-eosin 染色標本を、対物 20 倍視野で観察し、絨毛高および陰窩深の距離を 3 視野でそれぞれ 3 か所ずつ測定して合計した。さらに、肛門側長を口側長で除すことにより萎縮比を算出し、非感染群と術野外感染群の間で比較検討した。

② ホルマリン固定の後、パラフィンで包埋された回腸人工肛門の口側および肛門側断端を、第 2 章と同様の方法かつ同様の抗体を使用して免疫組織染色を実施した。染色された陽性細胞の観察および細胞数のカウントも第 2 章と同様に行い、肛門側陽性細胞数の合計を口側陽性細胞数で除すことにより萎縮比を算出し、両群間で比較検討した。

〈検討 3〉 診療記録の調査により、両群間において以下に示す背景 13 因子を各々比較し、検討 2 での腸管萎縮に関連する評価項目以外に術野外感染と関連する因子を探索的に検討した。

検討因子

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・ 年齢 ・ 性別 ・ 人工肛門期間 ・ 人工肛門造設部位・ 前回緊急手術の有無 ・ BMI ・ 術前リンパ球数 ・ 術前アルブミン値・ 術前ステロイド使用の有無 ・ 術前抗癌剤使用の有無・ 手術時間 ・ 吻合法 ・ ドレーン挿入の有無 |
|--|

3) 統計学的手法

検討2において、両群間での萎縮比の比較ではスチューデントT検定を用い、検討3において、術野外感染と関連する因子の検討では、スチューデントT検定およびフィッシャーの直接確率法を用いた。p値が0.05以下を有意とし、統計学的な検討はStat View ver.5.0 softwareTM (SAS Institute, Cary, NC)を用いて行った。

3 結果

〈検討1〉

表6-1に双孔式人工肛門閉鎖術後の感染性合併症発生率を示す。全感染性合併症発生率は30.3%、死亡症例は1例(0.8%)であった。死亡症例⁶⁴⁾は、人工肛門閉鎖術後に感染源不明の敗血症を来し、血液培養検査において*Klebsiella pneumoniae* および *Serratia marcescens* が検出された。画像所見で異常を認めなかったが、septic shock 状態に陥ったため、試験開腹術を実施するも原因不明であった。病理解剖では、直接死因が多臓器不全であったことが判明したが、多臓器不全の原因は同様に不明であった。

感染性合併症の内訳は、術野感染16.8%、術野外感染14.3%であった。術野外感染の内訳には、腸炎合併が4例(3.4%)および術後3病日経過以降に感染源が不明で38℃以上の発熱を伴った感染症例が7例(5.9%)含まれ、Bacterial translocation が疑われた。また、これらの7例中4例において、消化管常在菌が血液培養検査で認められた。

表6-2に双孔式人工肛門閉鎖術後の Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 発生率を示す。術後3病日経過以降に、SIRSを合併した症例は11例(全119例の9.2%)認められた。これらの症例の平均SIRS期間は5日であった。SIRSの原因として、腸炎が2例(SIRS11例の9.1%)、感

染源不明で Bacterial translocation が疑われた症例が 5 例 (SIRS 11 例の 45.5%) 認められ、両者合わせて SIRS 症例の半数を超えた。

〈検討 2〉

病理組織学的に評価可能な双孔式回腸人工肛門閉鎖症例のうち、非感染群 31 例と Bacterial translocation が疑われた症例を含む術野外感染群 6 例について、①hematoxylin-eosin 染色標本を用い、形態学的な萎縮の比較検討を行った。結果を図 5-1,2 に示した。術野外感染群は非感染群と比較して、絨毛高比および陰窩深比共に有意に低値であった。②免疫染色標本を用い、免疫担当細胞数のカウントによる免疫学的萎縮の比較検討を行った。結果を図 6-1,2,3,4,5,6 に示した。術野外感染群は非感染群と比較して、粘膜固有層の CD45RO+ T 細胞数比, IgA 産生細胞数比および成熟樹状細胞数比が有意に低値であった。一方、全樹状細胞数比に関しては、両群間で有意差を認めなかった。また、肛門側腸管の免疫担当細胞数と人工肛門期間との間には有意な相関を認めなかった。

〈検討 3〉

非感染群 83 例と術野外感染群 17 例の間での背景 13 因子の比較を表 7 に示す。術野外感染群は非感染群と比較して、緊急手術による人工肛門造設割合が有意に高かった。その他の栄養指標、術前の抗癌剤やステロイドの使用などに差は認められなかった。

検討 2 の病理学的に評価した非感染群 31 例と術野外感染群 6 例の間での背景 13 因子の比較を表 8 に示した。両群間での背景因子に差を認めなかった。

4 考察

本章では、全身的には経腸栄養が行われていても、腸管の一部において、数か月に及ぶ経腸的な栄養投与欠如により、形態学的および免疫学的バリアーの低下を引き起こすのではないかと、さらに、バリアー機能の低下した腸管内を数か月ぶりに便が通過すると、**Bacterial translocation** や腸炎を引き起こすのではないかと、という仮説を検証するため、双孔式人工肛門の肛門側腸管に着目し、部分的な腸管への経腸的な栄養投与欠如の影響を検討した。検討 1 において、双孔式人工肛門閉鎖術後の感染性合併症発生の特徴を検討すると、感染性合併症発生率 30.3%であり、他の報告（表 4）と比較するとやや高率であった。特に、感染源不明で 38℃以上の発熱を伴い **Bacterial translocation** が疑われる症例が 5.9%認められた。これは、同時期に行った大腸癌に対する結腸切除術後において、ほとんど認められない合併症であった（341 例中 2 例）（表 3）。また、人工肛門造設の原因として、炎症性腸疾患の有無別に感染性合併症発生率を比較すると、炎症性腸疾患の有る群で 27.3%、無い群で 31.4%であり、両群間で有意差を認めなかった。

Bacterial translocation は、消化管内の生菌、死菌、エンドトキシンなどが、腸上皮を通過して粘膜固有層に至り、さらに腸間膜リンパ節や他臓器へと移行する現象と考えられている⁶⁵⁾。また、**Bacterial translocation** に伴い GALT や腸間膜リンパ節などで産生されるサイトカインなどの各種メディエータの動態も重要であるとされている⁶⁶⁾。また **Bacterial translocation** の発生にはいくつかの因子が関わっており、その主たるものは腸内細菌叢の異常、腸管の物理的・免疫学的バリアーの破綻、全身の免疫能の低下と考えられ⁶⁷⁾、さらに腸蠕動低下や腸管内圧上昇などが **Bacterial translocation** を助長させる。

そこで、検討 2 において、回腸人工肛門の口側および肛門側断端を病理組織

学的に比較し、腸管の物理的バリアーの指標として形態学的所見、免疫学的バリアーの指標として GALT の細胞数を評価した。その結果、肛門側腸管の絨毛高および陰窩深といった形態学的萎縮が、非合併症群と比較し術野外感染群において有意に強く認められた。次に、肛門側腸管の GALT に存在する免疫担当細胞数が、非合併症群と比較し術野外感染群において有意に減少していた。すなわち、人工肛門閉鎖術後の術野外感染の発生において、肛門側腸管の物理的・免疫学的バリアーの低下が関与している可能性が示された。また、肛門側の数値を口側の数値で除した萎縮比を検討すると、形態学的な萎縮と比較して、GALT の CD45RO+ T 細胞数、IgA 産生細胞数および成熟樹状細胞数といった免疫学的萎縮がより強く認められた。経腸的な栄養投与欠如の影響は、物理的バリアーと比較して免疫学的バリアーにより大きく現れる可能性が考えられた。また、GALT は粘膜免疫の中枢であり、体循環を介して成熟した免疫担当細胞を腸管から全身に供給する。本検討では、肛門側腸管の免疫担当細胞数と人工肛門期間との間には有意な相関を認めなかったが、口側腸管において経腸的な栄養投与が継続していたため、口側腸管から肛門側腸管への免疫担当細胞の供給がある程度行われたことによる可能性が考えられた。

検討 3 において、肛門側腸管萎縮以外の術野外感染に与える可能性がある因子を探索的に検討した。その結果、双孔式人工肛門閉鎖術を実施した全症例において、緊急手術での人工肛門造設を実施した症例が、術野外感染群に有意に多かった。その理由は明らかではないが、消化管穿孔などの腹腔内または腸管のトラブルのために緊急手術を実施しているため、このような症例は人工肛門周囲の癒着が強い傾向にある。人工肛門閉鎖術時に癒着剥離操作が増加し、閉鎖術後に軽度の血流障害が生じた可能性も否定できない。腸管の血流低下から GALT の萎縮が術後に惹起され粘膜免疫が低下したのかもしれない。上記因子

以外において、両群間での背景因子に差は認められなかった。

以上より、人工肛門の肛側腸管の物理的・免疫学的な萎縮が、人工肛門閉鎖術後の **Bacterial translocation** や腸炎の発生に関与している可能性が示唆された。

人工肛門閉鎖術は、緊急的に実施する手術ではないため、術前に合併症発生率を予測し、安全性を確保した上で手術に臨むべきである。本研究結果より、肛門側腸管の萎縮を術前に評価し、腸管萎縮を認める場合には、それを改善させた上で閉鎖術を行うことにより、より安全な人工肛門閉鎖術を実施できると考える。

5 小括

双孔式人工肛門閉鎖術後の感染性合併症の発生率は比較的高率であり、そのうち感染源が不明で **Bacterial translocation** を疑う術野外感染が約 6%に認められた。その原因として部分的な経腸的な栄養投与欠如による、人工肛門の肛門側腸管の萎縮が関与している可能性が示唆された。

第4章 総括

完全狭窄でない結腸癌切除症例において、術前の絶食による経腸的な栄養投与の欠如は、

1. 回腸の GALT に存在する成熟樹状細胞, IgA 産生細胞, CD45RO+ T 細胞数を減少させた。
2. 術後の感染性合併症発生を増加させた。

双孔式人工肛門閉鎖症例において、

3. 術後感染性合併症例の中に、重篤な原因不明の感染症が約 6%認められた。
4. 双孔式回腸人工肛門の肛門側腸管では経腸的な栄養投与が欠如し、経口摂取しているにも関わらず、肛門側回腸の GALT に存在する成熟樹状細胞, IgA 産生細胞, CD45RO+ T 細胞数は減少した。
5. 上記の免疫担当細胞の減少と、双孔式人工肛門閉鎖術後の腸炎および Bacterial translocation を疑う原因不明の感染を含む術野外感染との間に関連性が示された。

第5章 結 論

完全狭窄を伴わない結腸癌術前の、経口摂取を併用しない静脈栄養管理は、腸管の成熟した免疫担当細胞数を減少させ、免疫学的バリアーの低下につながる可能性が示された。同時に、これらの変化が術後の合併症に対しても影響を与えていることが考えられ、術前の完全経静脈栄養管理の回避が重要であることが示された。

経口摂取が行われていても、経腸的な栄養投与されない腸管が存在すると、その腸管は萎縮し物理的・免疫学的バリアーの低下が生じることが示された。また、バリアーの低下が強い腸管においては、その腸管において感染性合併症を引き起こす可能性が示唆された。

可能な限り経腸的な栄養投与を追求し、経腸的な栄養投与欠如によるバリアー機能の低下した腸管を有する場合は、バリアー機能を回復させる工夫が術前栄養管理法に求められる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご高閲を賜りました防衛医科大学校外科学講座の長谷和生 教授に甚大なる感謝の意を表します。また、終始ご教示を頂きました前防衛医学研究センター外傷研究部門、現東京大学医学部附属病院手術部の深柄和彦 准教授、ご支援を頂きました防衛医学研究センター外傷研究部門の齋藤大蔵 教授、および、研究開始時に御指導頂きました防衛医科大学校外科学講座の望月英隆 前教授に深く感謝いたしますとともに、ご協力を頂きました講座の諸先生方に感謝いたします。

本研究の主旨は、第 27 回欧州静脈経腸栄養学会において Travel award を受賞した。

本研究は、平成 18 年度および 19 年度日本静脈経腸栄養学会研究助成金 200 万円の補助を頂き実施した。

本研究の主旨は、以下の学会等において筆頭演者として発表した。

(国際学会)

- ・ 第 28 回米国静脈経腸栄養学会 (2004 年 1 月、ラスベガス)
- ・ 第 27 回欧州静脈経腸栄養学会 (2005 年 8 月、ブリュッセル)
- ・ Surgical Infection Society Twenty-Seventh Annual Meeting (2006 年 4 月、トロント)
- ・ 第 29 回欧州静脈経腸栄養学会 (2007 年 9 月、プラハ)
- ・ 第 34 回米国静脈経腸栄養学会 (2010 年 2 月、ラスベガス)
- ・ 23th International Society of University Colon and Rectal Surgeons (2010 年 3 月、ソウル)
- ・ 第 32 回欧州静脈経腸栄養学会 (2010 年 9 月、ニース)
- ・ 第 33 回欧州静脈経腸栄養学会 (2011 年 9 月、ヨーテボリ)
- ・ 第 36 回米国静脈経腸栄養学会 (2012 年 2 月、オランダ)

(国内学会)

- ・ 第 42 回日本外科代謝栄養学会 (2005 年 7 月、大阪)
- ・ 第 61 回日本消化器外科学会総会 (2006 年 7 月、神奈川)
- ・ 第 43 回日本外科代謝栄養学会学術集会 (2006 年 7 月、新潟)
- ・ 第 61 回日本大腸肛門病学会学術集会(2006 年 9 月、青森)
- ・ 第 19 回日本外科感染症学会総会(シンポジウム：2006 年 11 月、東京)
- ・ 第 107 回日本外科学会定期学術集会(2007 年 4 月、大阪)
- ・ 第 22 回日本 Shock 学会総会(ワークショップ：2007 年 5 月、滋賀)
- ・ 第 62 回日本消化器外科学会総会(2007 年 7 月、東京)
- ・ 第 44 回日本外科代謝栄養学会学術集会(2007 年 7 月、東京)
- ・ 第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会(2007 年 11 月、東京)
- ・ 第 63 回日本消化器外科学会総会(2008 年 7 月、札幌)
- ・ 第 24 回日本静脈経腸栄養学会学術集会(2009 年 1 月、鹿児島)
- ・ 第 34 回日本外科系連合学会学術集会：(ワークショップ：2009 年 6 月、東京)
- ・ 第 65 回日本消化器外科学会総会(2010 年 7 月、山口)
- ・ 第 65 回日本大腸肛門病学会学術集会(2010 年 11 月、静岡)
- ・ 第 48 回埼玉県医学会総会(2011 年 2 月、埼玉)
- ・ 第 111 回日本外科学会定期学術集会(2011 年 5 月、紙面)
- ・ 第 66 回日本消化器外科学会総会(シンポジウム：2011 年 7 月、名古屋)
- ・ 第 24 回日本外科感染症学会総会(2011 年 12 月、三重)
- ・ 第 112 回日本外科学会定期学術集会(2012 年 4 月、千葉)
- ・ 第 67 回日本消化器外科学会総会(パネルディスカッション：2012 年 7 月、富山)
- ・ 第 67 回日本大腸肛門病学会学術集会(2012 年 11 月、福岡)
- ・ 第 28 回日本静脈経腸栄養学会学術集会(シンポジウム：2013 年 1 月、金沢)
- ・ 第 113 回日本外科学会定期学術集会(パネルディスカッション：2013 年 4 月、福岡)

引用文献

1. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg.* 1992;215:503-11; discussion 11-3.
2. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced septic morbidity. *J Trauma.* 1989;29:916-22; discussion 22-3.
3. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg.* 1992;216:172-83.
4. Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet.* 2006;367:1101-11.
5. King BK, Li J, Kudsk KA. A temporal study of TPN-induced changes in gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunity. *Arch Surg.* 1997;132:1303-9.
6. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma.* 1995;39:44-51; discussion -2.
7. Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg.* 1996;223:629-35; discussion 35-8.
8. King BK, Kudsk KA, Li J, Wu Y, Renegar KB. Route and type of nutrition influence mucosal immunity to bacterial pneumonia. *Ann Surg.* 1999;229:272-8.
9. Fukatsu K, Zarzaur BL, Johnson CD, Lundberg AH, Wilcox HG, Kudsk KA.

Enteral nutrition prevents remote organ injury and death after a gut ischemic insult. *Ann Surg.* 2001;233:660-8.

10. Illig KA, Ryan CK, Hardy DJ, Rhodes J, Locke W, Sax HC. Total parenteral nutrition-induced changes in gut mucosal function: atrophy alone is not the issue. *Surgery.* 1992;112:631-7.

11. Johnson LR, Copeland EM, Dudrick SJ, Lichtenberger LM, Castro GA. Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology.* 1975;68:1177-83.

12. Yang H, Finaly R, Teitelbaum DH. Alteration in epithelial permeability and ion transport in a mouse model of total parenteral nutrition. *Critical care medicine.* 2003;31:1118-25.

13. Ekelund M, Kristensson E, Ekblad E. Total parenteral nutrition causes circumferential intestinal atrophy, remodeling of the intestinal wall, and redistribution of eosinophils in the rat gastrointestinal tract. *Digestive diseases and sciences.* 2007;52:1833-9.

14. Ikezawa F, Fukatsu K, Moriya T, Ueno C, Maeshima Y, Okamoto K, et al. Reversal of parenteral nutrition-induced gut mucosal immunity impairment with small amounts of a complex enteral diet. *J Trauma.* 2008;65:360-5; discussion 6.

15. Maeshima Y, Fukatsu K, Kang W, Ueno C, Moriya T, Saitoh D, et al. Lack of enteral nutrition blunts extracellular-regulated kinase phosphorylation in gut-associated lymphoid tissue. *Shock (Augusta, Ga).* 2007;27:320-5.

16. Kang W, Kudsk KA. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:246-58.

17. Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by

nutrition. American journal of surgery. 2002;183:390-8.

18. Janu P, Li J, Renegar KB, Kudsk KA. Recovery of gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity after parenteral nutrition. Ann Surg. 1997;225:707-15; discussion 15-7.

19. Omura K, Hirano K, Kanehira E, Kaito K, Tamura M, Nishida S, et al. Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decreases in intestinal mucosal integrity. Ann Surg. 2000;231:112-8.

20. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. BMJ (Clinical research ed). 2001;322:473-6.

21. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann Surg. 2008;248:189-98.

22. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. Lancet. 2008;371:791-3.

23. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2005;24:466-77.

24. Maessen J, Dejong CH, Hausel J, Nygren J, Lassen K, Andersen J, et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. Br J Surg. 2007;94:224-31.

25. Hammer J, Harling H, Wille-Jorgensen P. Implementation of the scientific evidence into daily practice--example from fast-track colonic cancer surgery. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2008;10:593-8.

26. Nygren J, Soop M, Thorell A, Hausel J, Ljungqvist O, Group E. An

enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year: a single-center experience in 168 consecutive patients. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52:978-85.

27. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg*. 2007;245:867-72.

28. Teeuwen PH, Bleichrodt RP, Strik C, Groenewoud JJ, Brinkert W, van Laarhoven CJ, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in colorectal surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14:88-95.

29. Hermesen JL, Sano Y, Kudsk KA. Food fight! Parenteral nutrition, enteral stimulation and gut-derived mucosal immunity. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:17-30.

30. McGhee JR, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Eldridge JH, Hirasawa M, Kiyono H. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine*. 1992;10:75-88.

31. Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:63-72.

32. Johansson-Lindbom B, Svensson M, Wurbel MA, Malissen B, Marquez G, Agace W. Selective generation of gut tropic T cells in gut-associated lymphoid tissue (GALT): requirement for GALT dendritic cells and adjuvant. *J Exp Med*. 2003;198:963-9.

33. Talal AH, Irwin CE, Dieterich DT, Yee H, Zhang L. Effect of HIV-1 infection

on lymphocyte proliferation in gut-associated lymphoid tissue. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2001;26:208-17.

34. Knox WF. Restricted feeding and human intestinal plasma cell development. *Arch Dis Child*. 1986;61:744-9.

35. Perkkio M, Savilahti E. Time of appearance of immunoglobulin-containing cells in the mucosa of the neonatal intestine. *Pediatr Res*. 1980;14:953-5.

36. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American journal of infection control*. 2011;39:S1-34.

37. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2004;20:843-8.

38. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:534-42.

39. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Critical care medicine*. 2005;33:213-20; discussion 60-1.

40. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive care medicine*. 2005;31:12-23.

41. Ueno C, Fukatsu K, Maeshima Y, Moriya T, Omata J, Saitoh D, et al. Arginine-enriched total parenteral nutrition improves survival in peritonitis by normalizing NFkappaB activation in peritoneal resident and exudative leukocytes. *Ann*

Surg. 2010;251:959-65.

42. Moriya T, Fukatsu K, Maeshima Y, Ikezawa F, Ueno C, Kang W, et al. Nutritional route affects ERK phosphorylation and cytokine production in hepatic mononuclear cells. *Ann Surg.* 2007;245:642-50.

43. Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. *The Surgical clinics of North America.* 2011;91:755-70, vii.

44. Stagg AJ, Hart AL, Knight SC, Kamm MA. The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria. *Gut.* 2003;52:1522-9.

45. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392:245-52.

46. Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song SY, Junt T, Senman B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science.* 2006;314:1157-60.

47. Johnson CD, Kudsk KA, Fukatsu K, Renegar KB, Zarzaur BL. Route of nutrition influences generation of antibody-forming cells and initial defense to an active viral infection in the upper respiratory tract. *Ann Surg.* 2003;237:565-73.

48. Ueno C, Fukatsu K, Kang W, Maeshima Y, Moriya T, Hara E, et al. Route and type of nutrition influence nuclear factor kappaB activation in peritoneal resident cells. *Shock (Augusta, Ga).* 2005;24:382-7.

49. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis. *The American surgeon.* 2005;71:466-72; discussion 72-3.

50. Karl A, Staehler M, Bauer R, Tritschler S, Hocaoglu Y, Buchner A, et al. Malnutrition and clinical outcome in urological patients. *European journal of medical*

research. 2011;16:469-72.

51. Nagayoshi H, Fukatsu K, Ueno C, Hara E, Maeshima Y, Omata J, et al. 5-Fluorouracil infusion reduces gut-associated lymphoid tissue cell number and mucosal immunoglobulin A levels. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005;29:395-400.

52. Fukatsu K, Sakamoto S, Hara E, Ueno C, Maeshima Y, Matsumoto I, et al. Gut ischemia-reperfusion affects gut mucosal immunity: a possible mechanism for infectious complications after severe surgical insults. Critical care medicine. 2006;34:182-7.

53. Okamoto K, Fukatsu K, Hashiguchi Y, Ueno H, Shinto E, Moriya T, et al. Lack of preoperative enteral nutrition reduces gut-associated lymphoid cell numbers in colon cancer patients: a possible mechanism underlying increased postoperative infectious complications during parenteral nutrition. Ann Surg. 2013;258:1059-64.

54. Okamoto K, Fukatsu K, Ueno C, Shinto E, Hashiguchi Y, Nagayoshi H, et al. T lymphocyte numbers in human gut associated lymphoid tissue are reduced without enteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005;29:56-8.

55. Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? Am J Clin Nutr. 2001;74:160-3.

56. Hesp WL, Lubbers EJ, de Boer HH, Hendriks T. Enterostomy as an adjunct to treatment of intra-abdominal sepsis. Br J Surg. 1988;75:693-6.

57. Riesener KP, Lehnen W, Hofer M, Kasperk R, Braun JC, Schumpelick V. Morbidity of ileostomy and colostomy closure: impact of surgical technique and perioperative treatment. World journal of surgery. 1997;21:103-8.

58. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal

- cancer surgery. *World journal of surgery*. 2001;25:274-7; discussion 7-8.
59. Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. *Digestive surgery*. 2004;21:277-81.
60. Wong KS, Remzi FH, Gorgun E, Arrigain S, Church JM, Preen M, et al. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48:243-50.
61. Pokorny H, Herkner H, Jakesz R, Herbst F. Mortality and complications after stoma closure. *Arch Surg*. 2005;140:956-60, discussion 60.
62. Thalheimer A, Bueter M, Kortuem M, Thiede A, Meyer D. Morbidity of temporary loop ileostomy in patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;49:1011-7.
63. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, Proscurshim I, Sousa AH, Jr., Kiss DR, et al. Loop ileostomy morbidity: timing of closure matters. *Diseases of the colon and rectum*. 2006;49:1539-45.
64. 辻本広紀. CPC 第 53 回: 人工肛門閉鎖術後に感染源が不明な sepsis が進行し、多臓器不全に陥った 1 例. *防衛医科大学校雑誌*. 2003;28:11-6.
65. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg*. 1990;212:496-510; discussion 1-2.
66. Mainous MR, Ertel W, Chaudry IH, Deitch EA. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? *Shock (Augusta, Ga)*. 1995;4:193-9.
67. 深柄和彦. Bacterial translocation の病態(外科学会会員のための企画 Bacterial translocation). *日本外科学会雑誌*. 2007;108:138-42.

表 1. 右側結腸癌 62 例（免疫組織染色実施症例）の患者背景

	経口摂取群 (47 例)	経静脈栄養群 (15 例)	P value
年齢（歳）	67 ± 2	66 ± 3	n.s. ^a
性別（男性 / 女性）	27 / 20	7 / 8	n.s. ^b
stage（Ⅱ / Ⅲ）	30 / 17	6 / 9	n.s. ^b
術前			
BMI	21.6 ± 0.5	22.1 ± 1.0	n.s. ^a
総蛋白（g/dl）	6.8 ± 0.1	6.8 ± 0.2	n.s. ^a
アルブミン（g/dl）	4.10 ± 0.10	4.00 ± 0.10	n.s. ^a
経静脈栄養期間 [日数，中央値(最小-最大)]	2 (2-2)	10 (4-50)	<0.0001 ^c

^a Student's t-test

^b Fisher's exact test

^c Mann-Whitney's U test

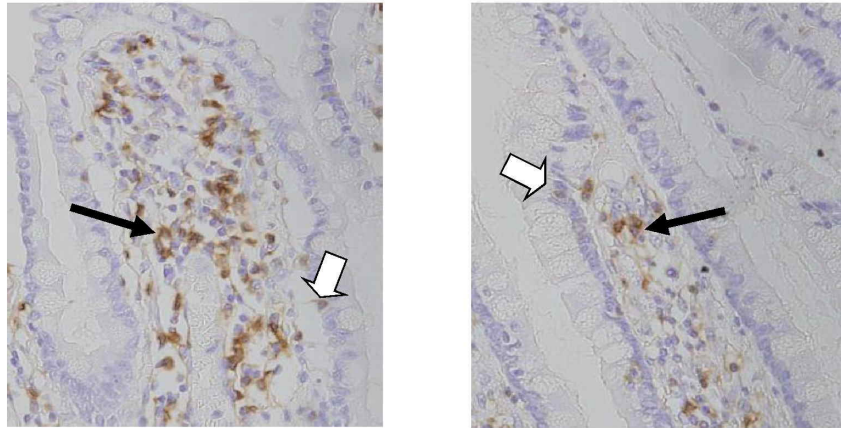
Values are means ± standard error.

BMI : body mass index

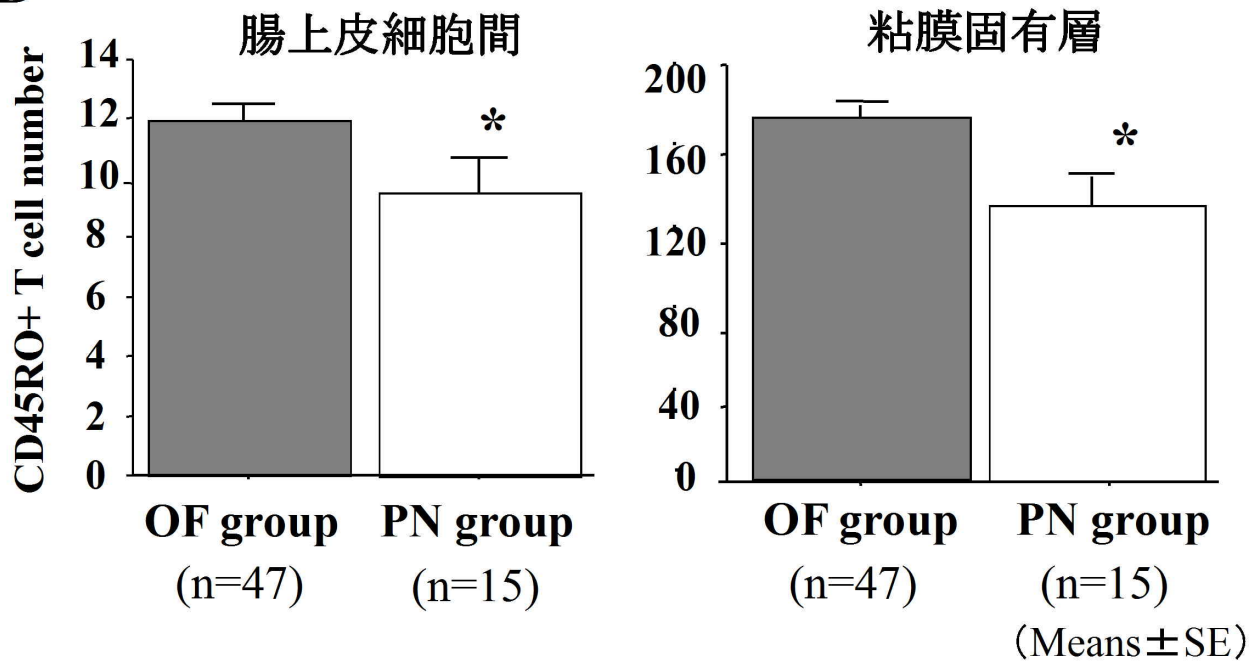
n.s. : not significant

CD45RO(+) T cells × 400

A **OF group** **PN group**



B



OF group: 経口摂取群

PN group: 経静脈栄養群

*P < 0.05 vs. OF group

図1. CD45RO+ T細胞数の比較検討

A 回腸断端部のモノクローナル抗T細胞 CD45RO (UCHL1) ・抗ヒトマウス抗体による免疫組織染色像

(白矢印: 腸上皮細胞間の陽性細胞, 黒矢印: 粘膜固有層の陽性細胞)

B 対物40倍, 3視野の合計数

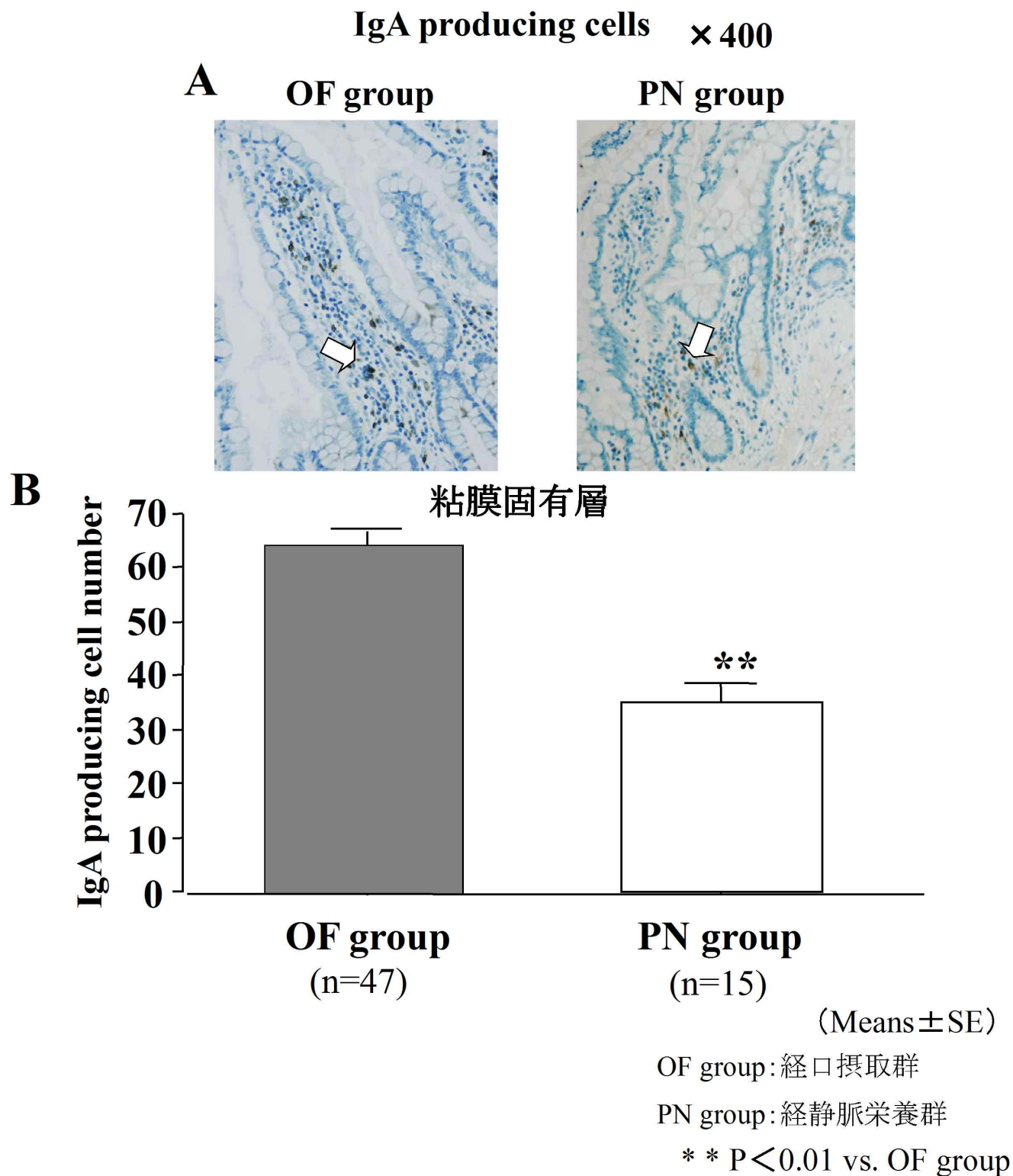
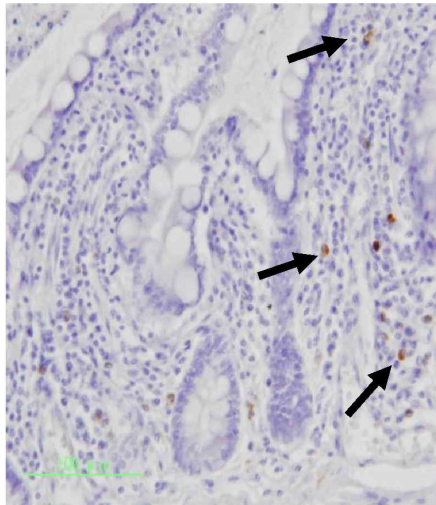


図2. IgA産生細胞数の比較検討

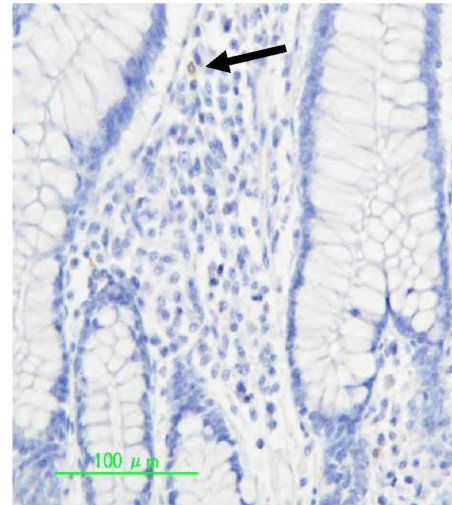
A 回腸断端部のポリクローナル抗IgA・抗ヒトウサギ抗体による免疫組織染色像
 (矢印：粘膜固有層の陽性細胞、腸上皮細胞間に陽性細胞を認めず)
 B 対物40倍，3視野の合計数

A Mature dendritic cells (CD83) × 400

OF group

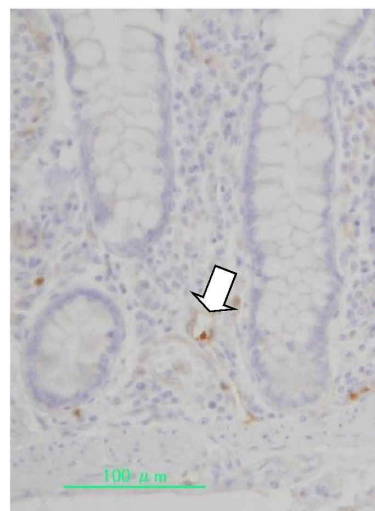


PN group



B Mature and immature dendritic cells (Fascin) × 400

OF group



PN group × 400

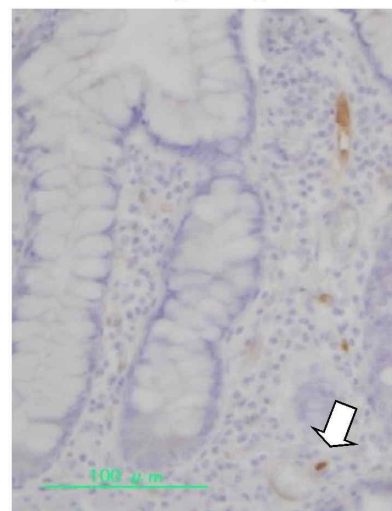


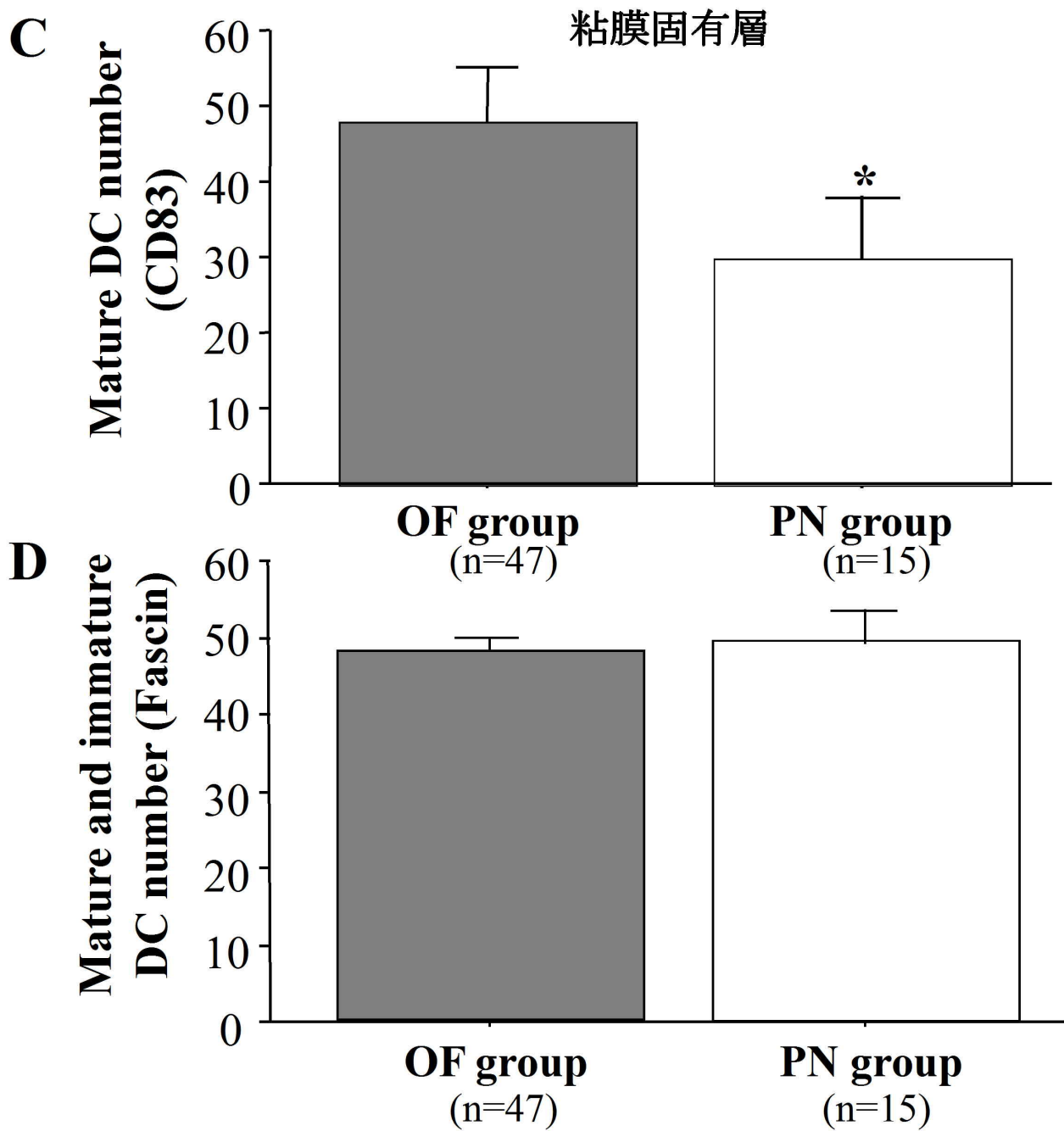
図3-1. 樹状細胞数の比較検討

A 回腸断端部のモノクローナル抗樹状細胞 CD83・抗ヒトマウス抗体による免疫組織染色像

(黒矢印：粘膜固有層の陽性細胞、腸上皮細胞間に陽性細胞を認めず)

B 回腸断端部のモノクローナル抗樹状細胞 Fascin・抗ヒトマウス抗体による免疫組織染色像

(白矢印：粘膜固有層の陽性細胞、腸上皮細胞間に陽性細胞を認めず)



* $P < 0.05$ vs. OF group (Means $\pm$ SE)

OF group: 経口摂取群

PN group: 経静脈栄養群

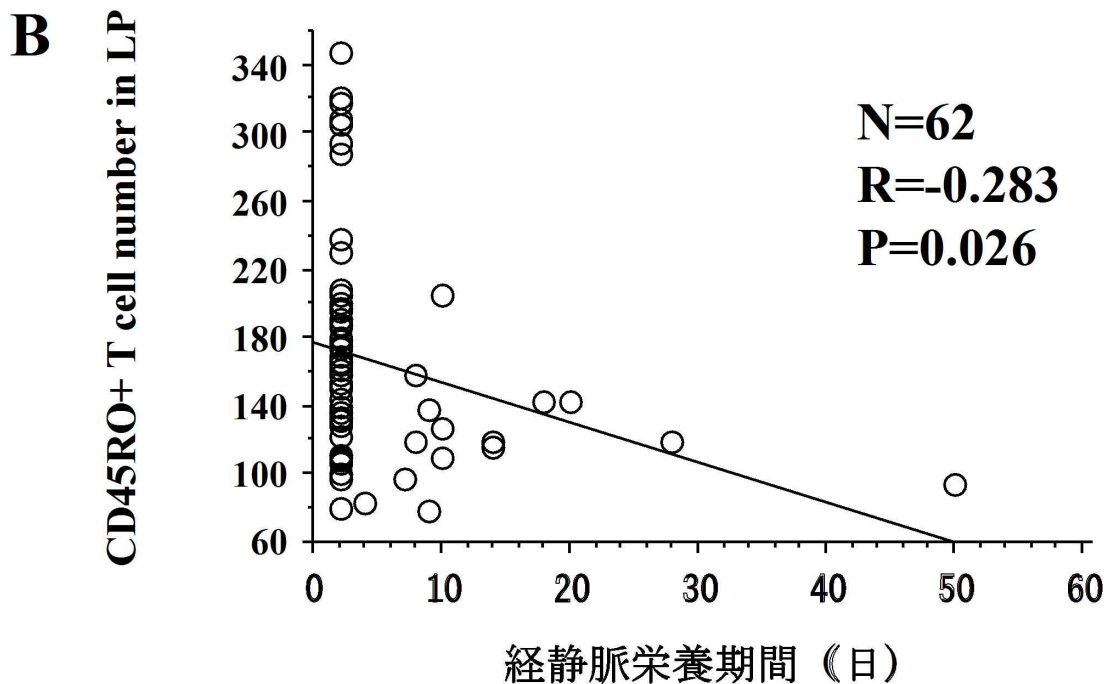
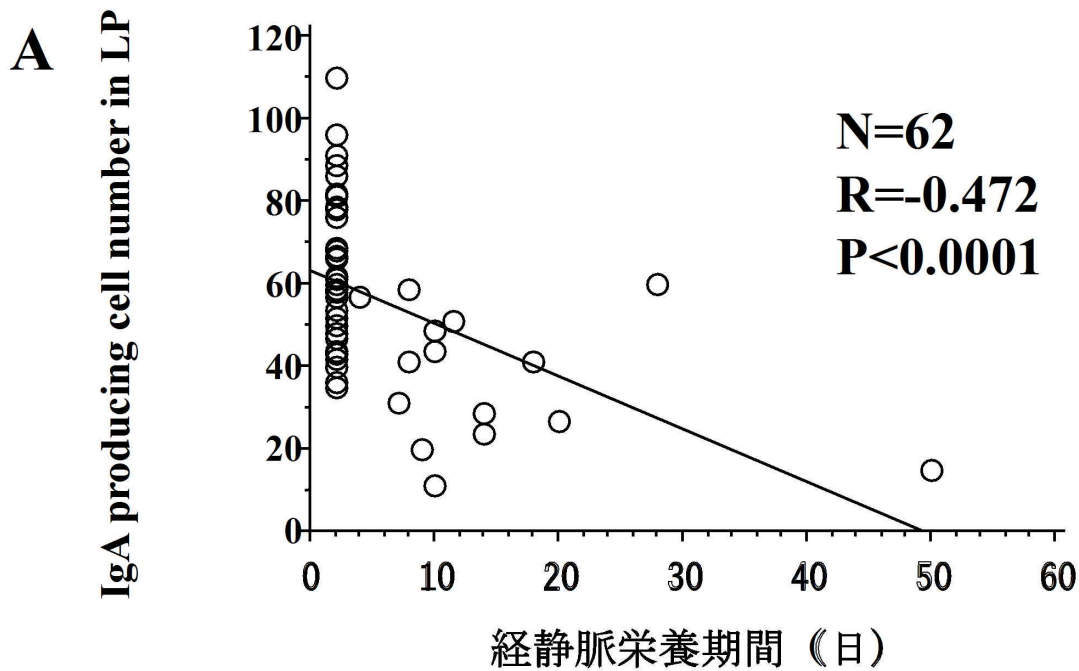
図3-2. 樹状細胞数の比較検討

C 対物40倍, 3視野の合計数

CD83: 成熟樹状細胞のマーカー

D 対物40倍, 3視野の合計数

Fascin: 成熟+未熟樹状細胞のマーカー



LP: 粘膜固有層

図4. 経静脈栄養期間と免疫担当細胞数との相関

表 2. 全結腸癌 341 例の患者背景

	経口摂取群 (242 例)	経静脈栄養群 (99 例)	P value
年齢 (歳)	66 ± 1	68 ± 1	n.s. ^a
性別 (男性 / 女性)	127 / 115	53 / 46	n.s. ^b
stage (Ⅱ / Ⅲ)	125 / 117	54 / 45	n.s. ^b
術前			
BMI	22.6 ± 0.3	22.5 ± 0.4	n.s. ^a
総蛋白 (g/dl)	6.8 ± 0.1	6.8 ± 0.1	n.s. ^a
アルブミン (g/dl)	4.11 ± 0.02	4.01 ± 0.04	0.010 ^a
経静脈栄養期間 [日数, 中央値(最小-最大)]	2 (2-2)	9 (4-50)	<0.0001 ^c

^a Student's t-test

^b Fisher's exact test

^c Mann-Whitney's U test

Values are means ± standard error.

BMI : body mass index

n.s. : not significant

表 3. 術後合併症発生率

検討 1	経口摂取群 (47 例)	経静脈栄養群 (15 例)	P value
感染性合併症	10.6%	33.3%	n.s.(0.052)
Surgical site infection (SSI)	8.5%	6.7%	n.s.
肺炎	2.1%	20.0%	0.041
中心静脈カテーテル感染	0.0%	6.7%	n.s.
非感染性合併症	8.5%	6.7%	n.s.

検討 2	経口摂取群 (242 例)	経静脈栄養群 (99 例)	P value
感染性合併症	7.0%	26.3%	<0.0001
Surgical site infection (SSI)	6.6%	14.1%	0.034
肺炎	0.4%	4.0%	0.026
中心静脈カテーテル感染	0.0%	4.0%	0.007
腸炎	0.0%	3.0%	0.024
尿路感染	0.0%	2.0%	n.s.
原因不明の感染症	0.0%	2.0%	n.s.
非感染性合併症	7.0%	13.1%	n.s.

Fisher's exact test

n.s. : not significant

表 4. 人工肛門閉鎖術後の合併症発生に関する報告

著者 (年)[文献]	症例数	全合併症 発生率	感染性合併症 発生率	死亡率	特記事項
Hesp WL (1988)[64]	48	46%	33.3%	10%	
Klaus-P Rieaener (1997)[65]	548	48.2%	記載無し	2%	
Eric Rullier (2001)[66]	146	19.9%	10.3%	0	
R. Bakx (2004)[67]	60	18%	10%	0	
Kutt-Sing Wong (2005)[68]	1504	11.4%	3.5%	0.06%	abdominal sepsis 15 例 試験開腹行うも 原因不明の sepsis 2 例
Herwig Pokorny (2005)[69]	533	20%	14.1%	3%	
Andreas Thalheimer (2006)[70]	120	22.5%	12.5%	1.7%	原因不明の sepsis 1 例 縫合不全 1 例 計 2 例死亡
Rodrigo Oliva Perez (2006)[71]	93	17.2%	2.1%	0	

表 5. 双孔式人工肛門閉鎖 119 症例の患者背景

因子	分布
年齢	18-81 歳（平均 54 歳）
性別	男性 77 女性 42
人工肛門造設腸管	結腸 31 回腸 88
人工肛門造設期間	6-677 日（平均 197 日）
原疾患	
直腸癌	61 例
潰瘍性大腸炎	29 例
家族性大腸腺腫症	5 例
Crohn 病	4 例
特発性	4 例
憩室炎	1 例
虫垂炎	1 例
その他	14 例

表 6-1. 双孔式人工肛門閉鎖 119 症例の感染性合併症発生率

感染性合併症		30.3% (36/119例)
死亡率		0.8%
(1 例：感染源不明の敗血症で Bacterial translocation が疑われた)		
術野感染 (SSI)		16.8% (20/119)
表在	SSI	13.5%
深部	SSI	0
臓器／腹腔	SSI	3.4%
術野外感染		14.3% (17/119)
尿路感染症		5.0%
菌血症/ カテーテル感染		0.8%
腸炎		3.4%
感染源不明で38℃以上の発熱を伴う感染症※		5.9% (7/119)

重複含む

※Bacterial translocation が疑われた症例

(7 例中 4 例において消化管常在菌が血液培養検査陽性)

表 6-2. 双孔式人工肛門閉鎖 119 症例の SIRS 発生率

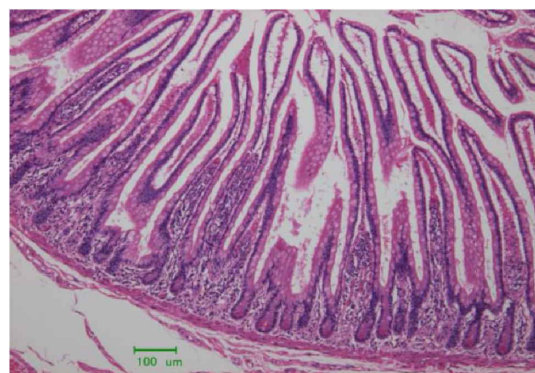
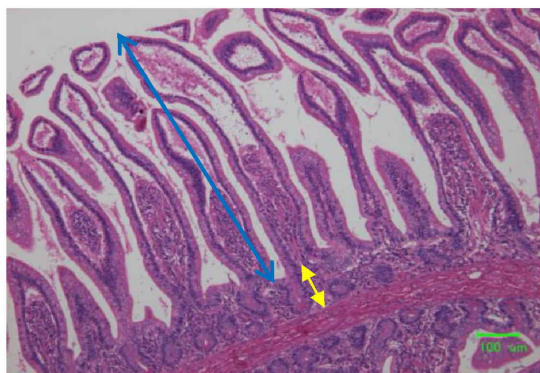
SIRS 診断基準を 2 項目以上満たす症例※	9.2% (11/119例)
SIRS 期間	1－10 日 (平均5日)
SIRS の原因	
創感染	1 (9.1%)
縫合不全	2 (18.2%)
尿路感染	1 (9.1%)
腸炎	2 (18.2%)
感染源不明 (Bacterial translocation疑い)	5 (45.5%)

※術後 3 病日経過以降

人工肛門の口側腸管

人工肛門の肛門側腸管

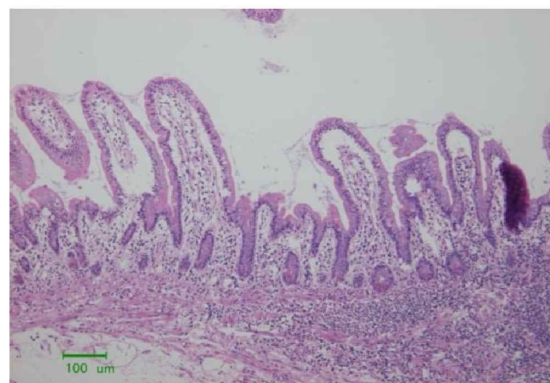
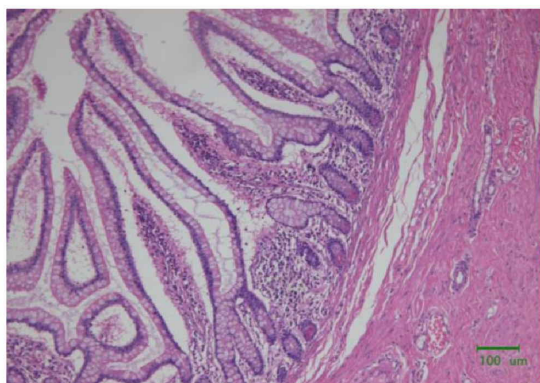
感染症非合併例



絨毛高比 89%

陰窩深比 98%

術野外感染例（Bacterial translocationが疑われた症例）



絨毛高比 50%

陰窩深比 74%

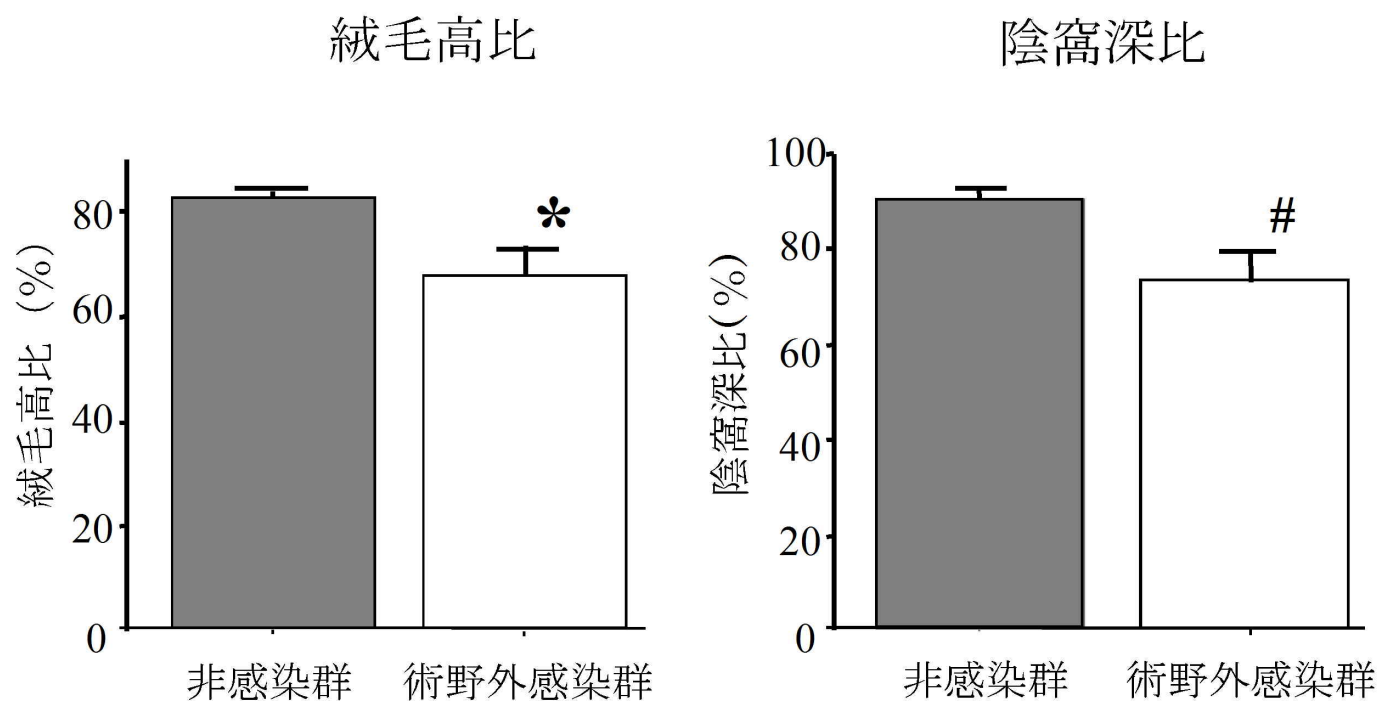
青矢印：絨毛高

黄矢印：陰窩深

※比＝肛門側腸管／口側腸管

図5- 1. 人工肛門切除標本の口側・肛門側腸管のHE染色標本像

非感染群 vs. 術野外感染群
(37例) (6例)



比＝肛門側腸管／口側腸管

スチューデントT検定 平均値±標準誤差

* $P < 0.05$, # $P < 0.01$

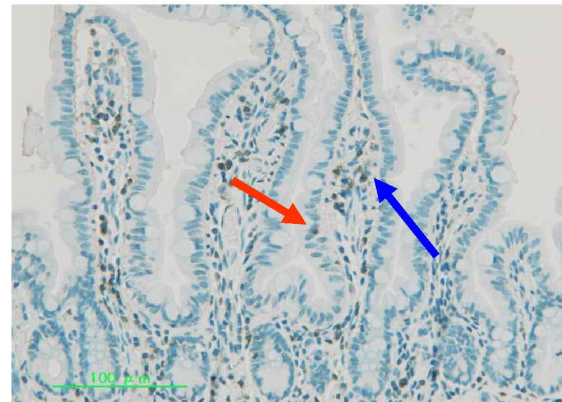
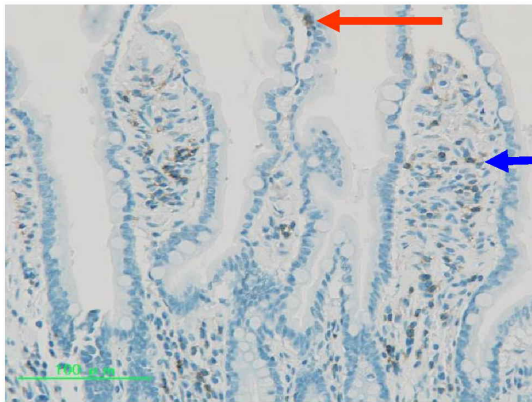
図5-2. 人工肛門切除標本の肛門側腸管の萎縮に関する
HE染色標本での病理学的検討

抗ヒトCD45RO+T 細胞抗体による免疫染色 x400

人工肛門の口側腸管

人工肛門の肛門側腸管

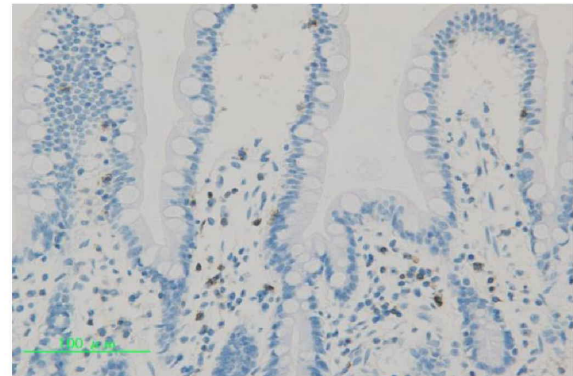
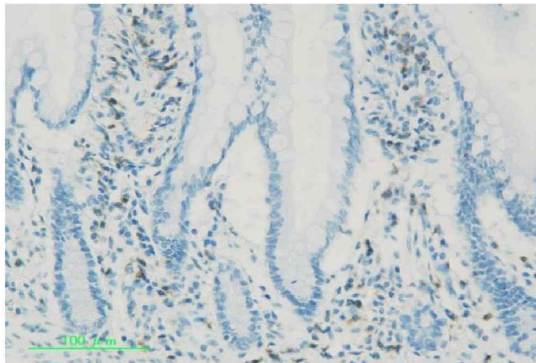
感染症非合併例



LPT cell比 92%

IET cell比 95%

術野外感染例 (Bacterial translocationが疑われた症例)



LPT cell比 41%

IET cell比 45%

※比＝肛門側腸管／口側腸管

赤矢印：腸上皮細胞間 T 細胞 (IET cell)

青矢印：粘膜固有層 T 細胞 (LPT cell)

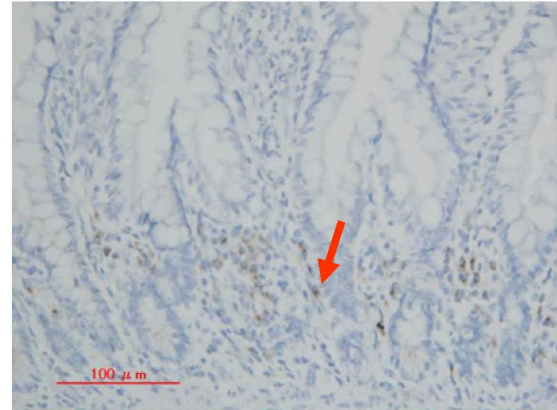
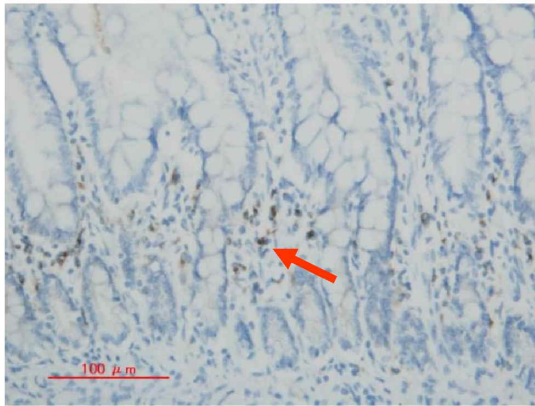
図6-1. 人工肛門切除標本の口側・肛門側腸管の
CD45RO+ T細胞染色標本像

抗ヒトIgA 産生細胞抗体による免疫染色 x400

人工肛門の口側腸管

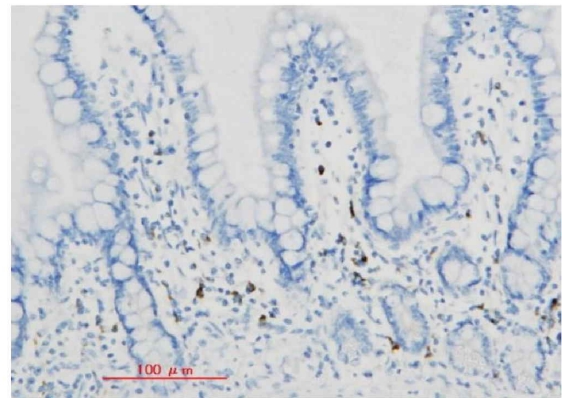
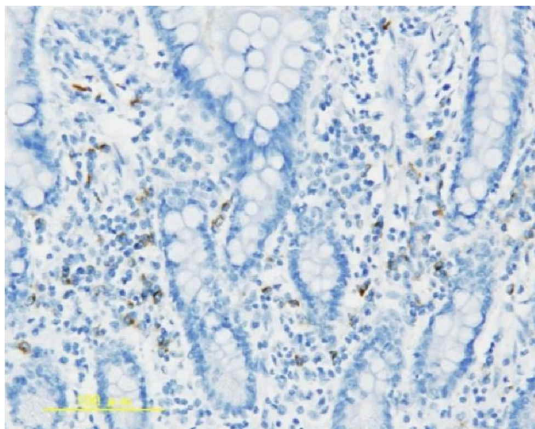
人工肛門の肛門側腸管

感染症非合併例



IgA cell比 92%

術野外感染例（Bacterial translocationが疑われた症例）



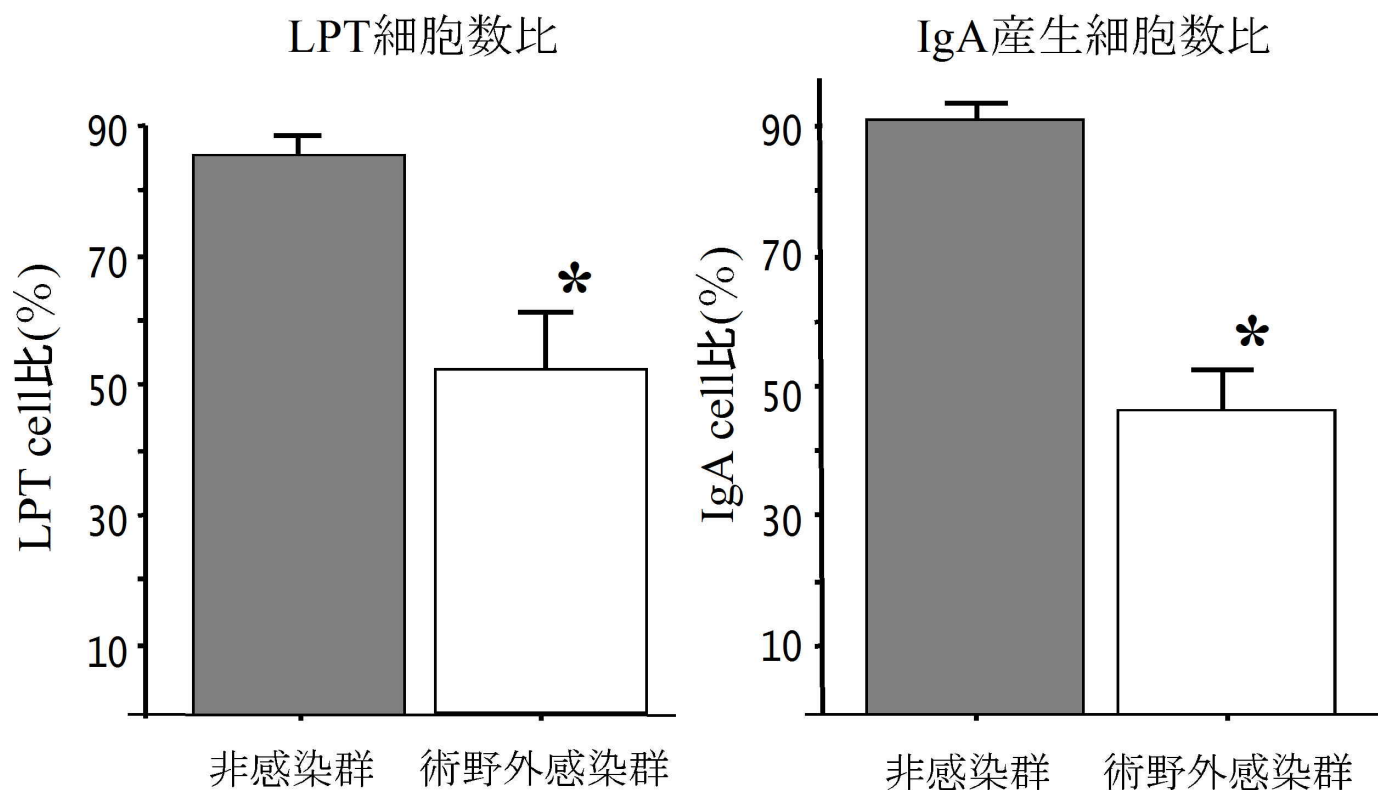
IgA cell比 44%

※比＝肛門側腸管／口側腸管

赤矢印：IgA産生細胞 (IgA cell)

図6-2. 人工肛門切除標本の口側・肛門側腸管の
IgA産生細胞染色標本像

非感染群 vs. 術野外感染群
(37例) (6例)



比＝肛門側腸管／口側腸管

LPT cell：粘膜固有層のCD45RO+ T 細胞

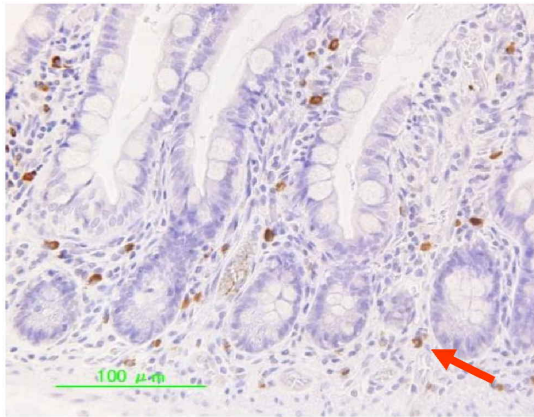
スチューデントT 検定 平均値±標準誤差

* $P < 0.001$

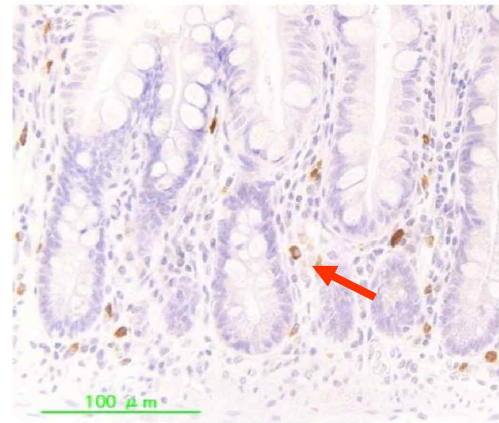
図6-3. 人工肛門閉鎖術切除標本の肛門側腸管の萎縮に関する
免疫染色標本での病理学的検討
—粘膜固有層のCD45RO+ T 細胞およびIgA産生細胞の検討—

抗ヒト成熟樹状細胞抗体（CD83）による免疫染色 x400

人工肛門の口側腸管
感染症非合併例

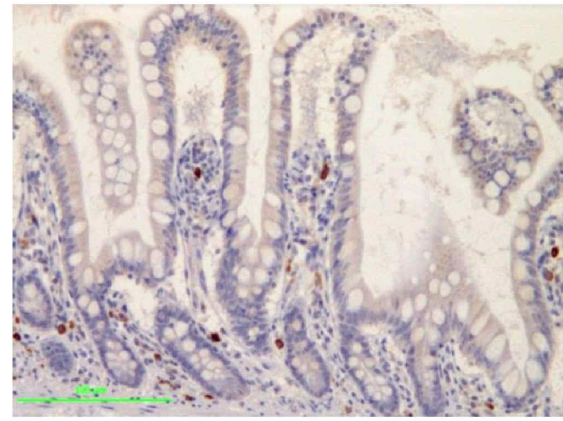
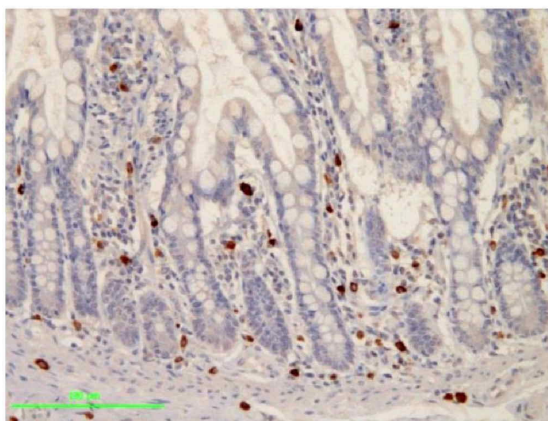


人工肛門の肛門側腸管



Mature DC比 87 %

術野外感染例（Bacterial translocationが疑われた症例）



Mature DC比 47 %

※比＝肛門側腸管／口側腸管

矢印：成熟樹状細胞 (Mature DC)

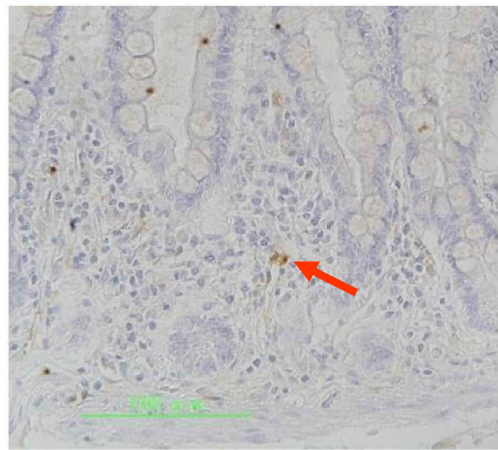
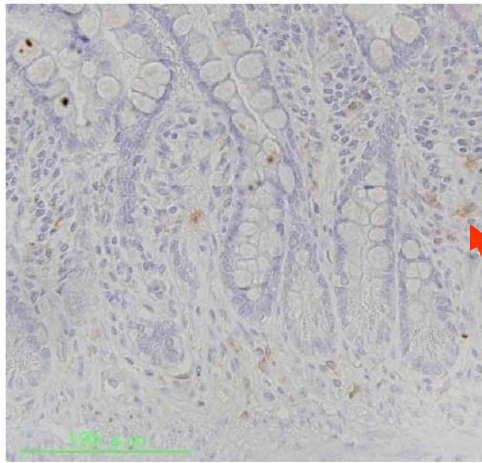
図6-4. 人工肛門切除標本の口側・肛門側腸管の
成熟樹状細胞染色標本像

抗ヒト全（成熟+未熟）樹状細胞抗体（Fascin）による免疫染色 x400

人工肛門の口側腸管

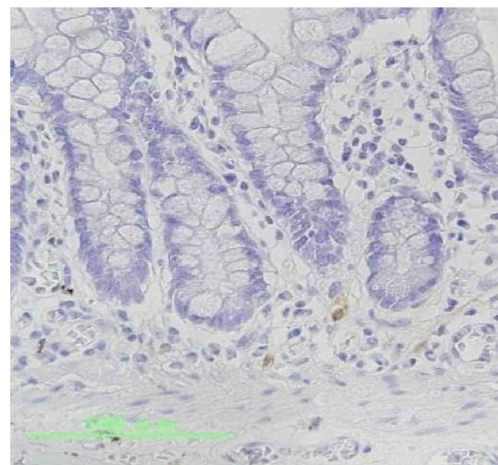
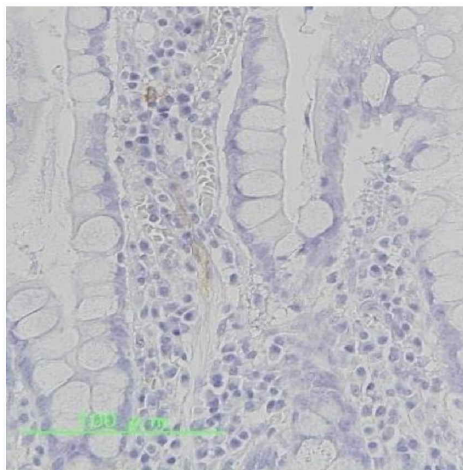
人工肛門の肛門側腸管

感染症非合併例



Total DC比 84%

術野外感染例（Bacterial translocationが疑われた症例）



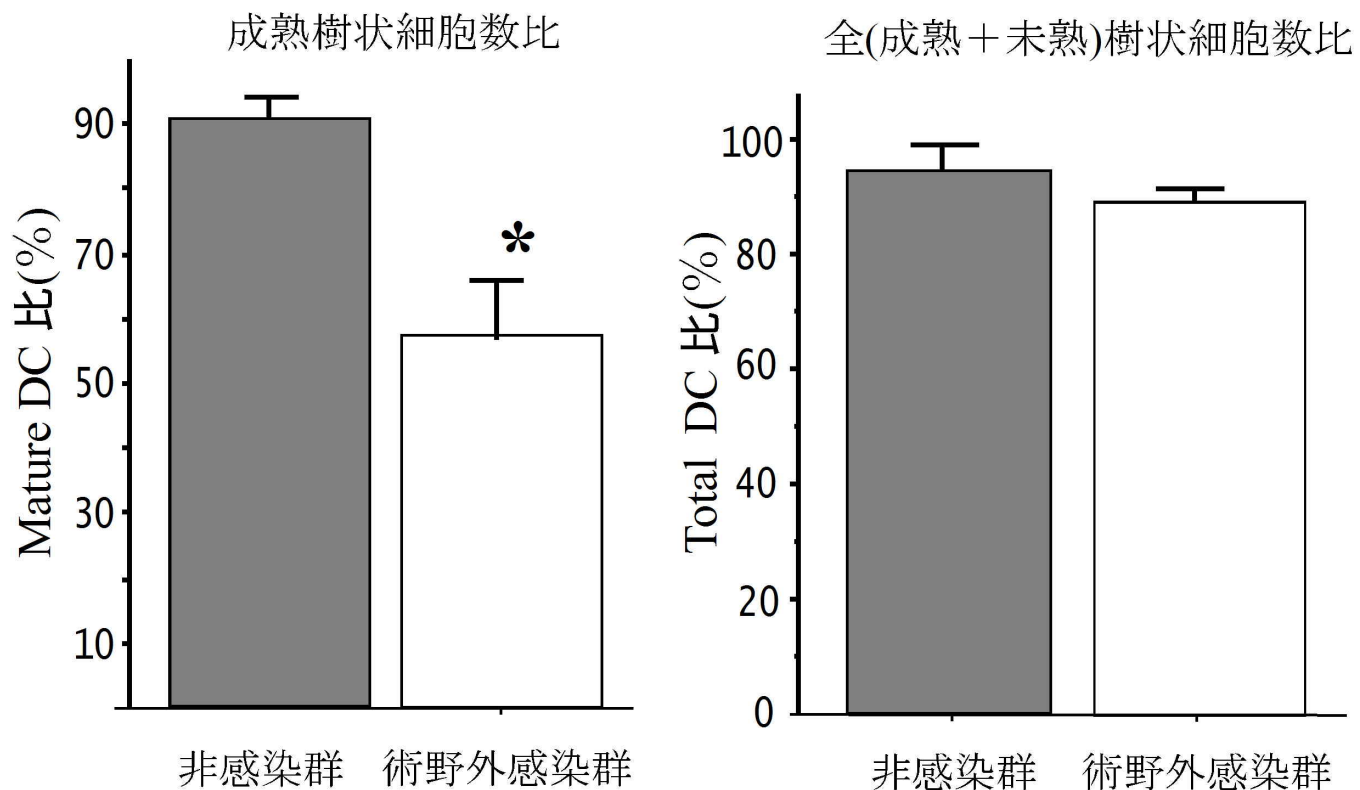
Total DC比 92%

※比＝肛門側腸管／口側腸管

矢印：全（成熟＋未熟）樹状細胞 (Total DC)

図6-5. 人工肛門切除標本の口側・肛門側腸管の
全（成熟および未熟）樹状細胞染色標本像

非感染群 vs. 術野外感染群
(37例) (6例)



比＝肛門側腸管／口側腸管

スチューデントT 検定 平均値±標準誤差
* P<0.001

図6-6. 人工肛門閉鎖術切除標本の肛門側腸管の萎縮に関する
免疫染色標本での病理学的検討
—成熟および全（成熟＋未熟）樹状細胞での検討—

表 7. 双孔式人工肛門閉鎖 100 症例の患者背景

	非感染群 (n=83)	術野外感染群 (n=17)	P value
年齢	54 ± 2	54 ± 4	n.s. ^a
性 (男 / 女)	51 / 32	13 / 4	n.s. ^b
人工肛門			
種類 (回腸 / 結腸)	62 / 21	14 / 3	n.s. ^b
期間 (日)	191 ± 12	232 ± 26	n.s. ^a
緊急での人工肛門造設 (有 / 無)	8 / 75	5 / 12	0.043 ^b
BMI	21.5 ± 0.4	21.2 ± 0.8	n.s. ^a
術前リンパ球数 (/μl)	1622 ± 92	1712 ± 127	n.s. ^a
術前アルブミン (g/dl)	4.20 ± 0.04	4.03 ± 0.07	n.s. ^a
術前ステロイド使用 (有 / 無)	21 / 62	3 / 14	n.s. ^b
術前抗癌剤使用 (有 / 無)	24 / 59	3 / 14	n.s. ^b
手術時間	124 ± 5	132 ± 11	n.s. ^a
ドレーン挿入 (有 / 無)	63 / 20	11 / 6	n.s. ^b
吻合法 (端々 / 側々)	79 / 4	15 / 2	n.s. ^a

^a Student's t-test

^b Fisher's exact test

Values are means ± standard error.

n.s. : not significant

表 8. 病理組織学的に評価し得た双孔式回腸人工肛門閉鎖 37 症例の患者背景

	非感染群 (n=31)	術野外感染群 (n=6)	P value
年齢	51 ± 3	54 ± 7	n.s. ^a
性 (男 / 女)	19 / 12	4 / 2	n.s. ^b
人工肛門			
種類 (回腸 / 結腸)	31 / 0	6 / 0	n.s. ^b
期間 (日)	218 ± 20	214 ± 52	n.s. ^a
緊急での人工肛門造設 (有 / 無)	2 / 29	1 / 5	n.s. ^b
BMI	21.4 ± 0.6	21.1 ± 1.6	n.s. ^a
術前リンパ球数 (/μl)	1618 ± 157	1697 ± 207	n.s. ^a
術前アルブミン (g/dl)	4.2 ± 0.0	4.1 ± 0.1	n.s. ^a
術前ステロイド使用 (有 / 無)	10 / 21	1 / 5	n.s. ^b
術前抗癌剤使用 (有 / 無)	13 / 18	0 / 6	n.s. ^b
手術時間 (分)	122 ± 7	126 ± 12	n.s. ^a
ドレーン挿入 (有 / 無)	15 / 16	4 / 2	n.s. ^b
吻合法 (端々 / 側々)	29 / 2	4 / 2	n.s. ^b

^aStudent's t-test

^bFisher's exact test

Values are means ± standard error.

n.s. : not significant