

|               |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 田 中 亮                                                                                                                                                                                                                                |
| ( ふ り が な )   | ( た な か り ょ う )                                                                                                                                                                                                                      |
| 学 位 の 種 類     | 博 士 ( 医 学 )                                                                                                                                                                                                                          |
| 学 位 授 与 番 号   | 甲 第 号                                                                                                                                                                                                                                |
| 学 位 審 査 年 月 日 | 平 成 29 年 7 月 5 日                                                                                                                                                                                                                     |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当                                                                                                                                                                                                              |
| 学 位 論 文 題 名   | Protocol for enhanced recovery after surgery<br>improves short-term outcomes for patients with<br>gastric cancer: a randomized clinical trial<br>(胃癌手術における ERAS(enhanced recovery after<br>surgery)プロトコールに沿った周術期管理に関する<br>ランダム化比較試験) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主) 教授 南 敏 明<br>教授 樋 口 和 秀<br>教授 林 道 廣                                                                                                                                                                                               |

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《研究目的》

胃癌治療において胃切除術は大きな役割を担っている。胃癌手術における問題点として高い合併症率、術後の体重減少、生活の質の低下などが挙げられる。

近年術後回復力を強化・促進するための科学的根拠に基づいた方策として ERAS (enhanced recovery after surgery) の概念が注目され、大腸外科領域を中心に広がっている。しかし胃外科領域において ERAS に関する知見はまだ少なく、その安全性や有効性に関して十分に明らかになっていない。そこで胃切除術における ERAS プロトコールに沿った周術期管理の安全性および有用性を検証するために前向き無作為比較試験を行った (UMIN-CTR 000011572)。

## 《対象》

根治切除可能な胃癌に対する待機手術症例を対象とした。年齢 20 歳から 85 歳まで、ASA (American Society of Anesthesiologists) スコア 1-3、術前経口摂取が可能である、本研究について同意を得られた症例を適格とした。胆嚢以外の他臓器合併切除が予想される症例、コントロール不良な併存症を有する症例、術前治療を行った症例は除外した。

## 《方法》

術式を割付因子として通常クリニカルパスを用いる conventional 群 (以下 C 群)、ERAS プロトコルを用いる ERAS 群 (以下 E 群) にランダム化を行った。通常通りの胃切除術を行い、それぞれのクリニカルパスに沿って周術期管理を行った。ERAS プロトコルは下剤の廃止、術直前までの飲水許可 (炭水化物含む)、術後早期からの経口摂取開始、腹腔ドレーンの省略 (胃全摘・噴門側胃切除では挿入)、予防的鎮痛剤内服等を組み込んだクリニカルパスとした。

主要評価項目は術後在院日数とし、副次評価項目として術後合併症発生率、術後再入院率、死亡率、入院コスト、術後体重減少率、In body 測定による体組成変化、活動量計を用いた術後活動量評価とした。

## 《結果》

2013 年 7 月から 2015 年 6 月まで 148 例 (C 群 75 例、E 群 73 例) を登録した。術式変更等で不適格と判断した 6 例を除く C 群 69 例、E 群 73 例を解析対象とした。患者背景に差は認めなかった。手術のアプローチ (開腹/腹腔鏡) は C 群 9/60、E 群 10/63 と差を認めなかった。術式 (幽門側胃切除/胃全摘/噴門側胃切除/幽門保存胃切除/分節胃切除) は C 群 (49/6/4/8/2)、E 群 (53/7/5/7/1) と差を認めなかった。その他の手術背景や病理学的背景に関しても差を認めなかった。プロトコル完遂率は C 群 81.2%、E 群 87.7%であった。術後在院日数の中央値は C 群 10 日、E 群 9 日と E 群で有意に短かった ( $p = 0.037$ )。Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症は C 群 10 例、E 群 3 例と有意に E 群で少なかった。

た ( $p = 0.042$ )。再入院 (術後 30 日以内) は両群ともに 1 例ずつ、死亡例は両群ともに認めなかった。入院コスト中央値は C 群 1,493,930 円、E 群 1,462,766 円であり E 群で有意に少なかった ( $p = 0.045$ )。術後 7 日目の対術前体重比の中央値は C 群 0.957、E 群 0.962 であり E 群で有意に高かった ( $p = 0.020$ )。術後 1 ヶ月目の対術前体重比でも C 群 0.937、E 群 0.951 と E 群で有意に高かった ( $p = 0.021$ )。除脂肪体重に関して両群間に有意差を認めなかった。活動量計を用いて評価した歩数に関して E 群において術後 4, 5 日目で有意に多かった ( $p = 0.048, 0.024$ )。運動量に関して E 群において術後 5 日目で有意に多かった ( $p = 0.006$ )。

#### 《考察》

本研究は ERAS プロトコールが胃癌手術においても安全に施行でき、かつ有用であることを示している。

術前の炭水化物負荷や早期からの経口摂取を行うことで周術期のカロリー摂取が維持され、体重減少が抑制された。その効果が術後 1 ヶ月目まで維持されており、この結果は退院後の生活の質の改善または補助化学療法 of 継続率を向上させる可能性がある。術後早期経口摂取は縫合不全や肺炎といった合併症が増加するリスクが懸念されるが、本試験においてそれらの合併症が増加することはなかった。また最も多い幽門側胃切除術を中心に腹腔ドレーンを省略したことで、臍液瘍や腹腔内膿瘍といった手術部位感染性合併症が少ない傾向を認めた。腹腔ドレーンの留置は利点もある一方で逆行性感染のリスクも考えられる。Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症全体の発生率に関して E 群で有意に少ないという結果であった。経口摂取が早期に自立することで点滴の早期終了が可能であり、腹腔ドレーンや尿道カテーテルといったカテーテルの省略または早期抜去、術後鎮痛の強化により術後の離床がより促進され、身体活動の早期回復が達成された。

これらの様々な方策により術後回復力が強化され、その結果術後在院日数が短縮できた。在院日数の短縮により、入院コストの削減も認めた。この結果は ERAS が今後ますます増大していくと思われる医療費の削減につながる可能性を示している。

## 《結論》

ERAS プロトコールに沿った周術期管理は術後在院日数を短縮させ、また術後合併症を減少させ、術後体重減少の抑制、身体活動の早期自立に寄与することが明らかになった。

## 論文審査結果の要旨

術後回復力を強化・促進するための科学的根拠に基づいた方策として ERAS (enhanced recovery after surgery) の概念が注目されている。胃切除術における ERAS プロトコールに沿った周術期管理の安全性および有用性を検証するために前向き無作為比較試験を行った (UMIN-CTR 000011572)。

根治切除可能な胃癌に対する待機手術症例を対象とし、胆嚢以外の他臓器合併切除が予想される症例、コントロール不良な併存症を有する症例、術前治療を行った症例は除外した。術式を割付因子として通常クリニカルパスを用いる conventional 群 (以下 C 群)、ERAS プロトコールを用いる ERAS 群 (以下 E 群) にランダム化を行った。通常通りの胃切除術を行い、それぞれのクリニカルパスに沿って周術期管理を行った。ERAS プロトコールは下剤の廃止、術直前までの飲水許可 (炭水化物含む)、術後早期からの経口摂取開始、腹腔ドレーンの省略 (胃全摘・噴門側胃切除では挿入)、予防的鎮痛剤内服等を組み込んだクリニカルパスとした。主要評価項目は術後在院日数とし、副次評価項目として術後合併症発生率、入院コスト、術後体重減少率、活動量評価とした。

2013 年 7 月から 2015 年 6 月まで 148 例 (C 群 75 例、E 群 73 例) を登録した。術式変更等で不適格と判断した 6 例を除く C 群 69 例、E 群 73 例を解析対象とした。患者背景、手術背景、病理学的背景に関して差を認めなかった。プロトコール完遂率は C 群 81.2%、E 群 87.7%であった。術後在院日数の中央値は C 群 10 日、E 群 9 日と E 群で有意に短かった ( $p = 0.037$ )。Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症は C 群 10 例、E 群 3 例と有意に E 群で少なかった ( $p = 0.042$ )。入院コスト中央値は C 群 1,493,930 円、E 群 1,462,766 円であり E 群で有意に少なかった ( $p = 0.045$ )。術後 7 日目の対術前体重比の中央値は C 群 0.957、E 群 0.962 であり E 群で有意に高かった ( $p = 0.020$ )。術後 1 ヶ月目の対術前体重比でも C 群 0.937、E 群 0.951 と E 群で有意に高かった ( $p = 0.021$ )。活動量計を用いて評価した歩数に関して E 群において術後 4, 5 日目で有意に多かった ( $p = 0.048, 0.024$ )。

ERAS プロトコールに沿った周術期管理は術後在院日数を短縮させる。また術後合併症を減少させ、術後体重減少の抑制、身体活動の早期自立に寄与する。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Gastric cancer 2017 Jan doi: 10.1007/s10120-016-0686-1<オンライン掲載>