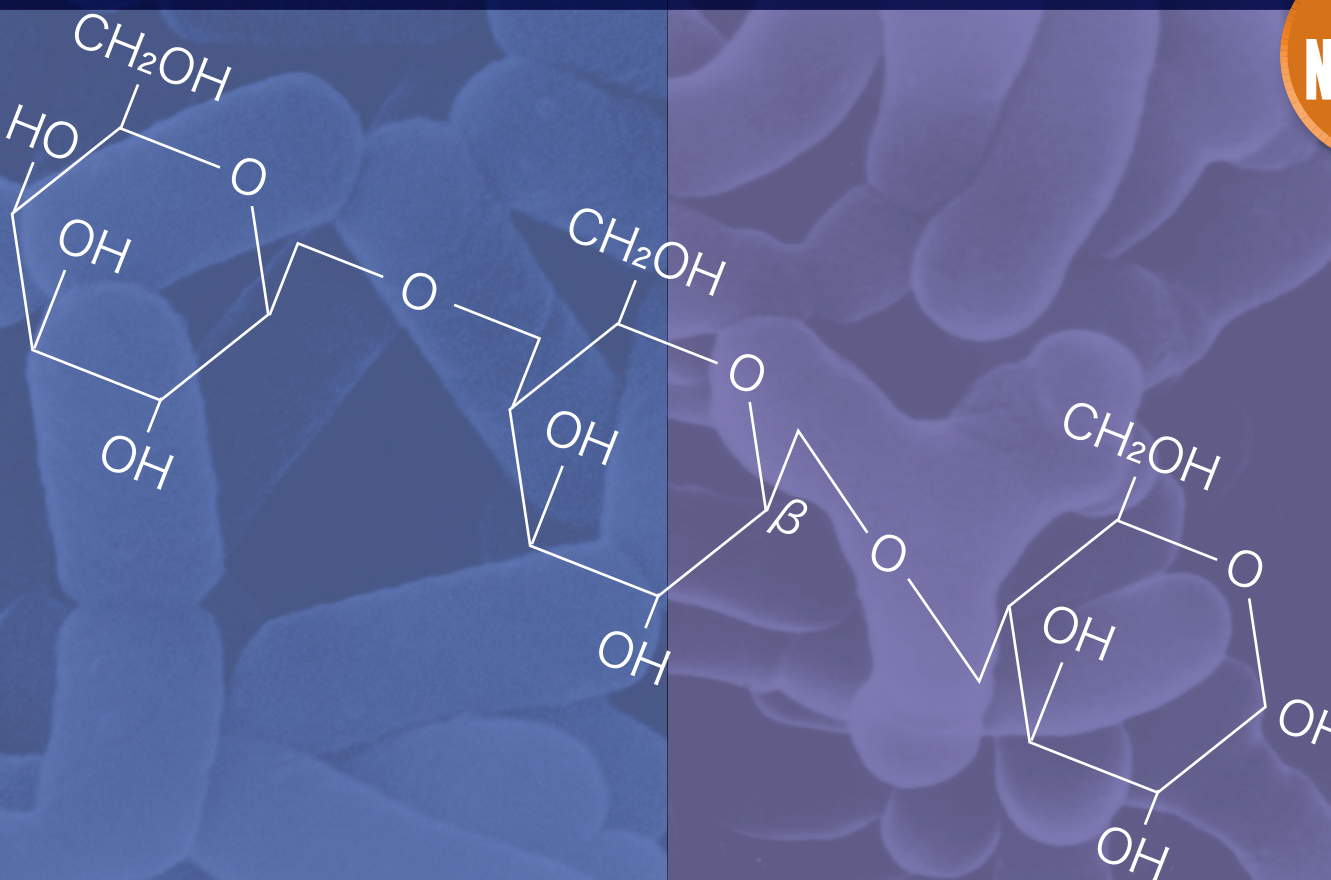


SCIENCE REPORT

NO.25



高齢者の消化器外科手術後の感染性合併症に対する術前からのシンバイオティクス療法の有用性

Contents

1. シンバイオティクスとは
2. 高齢者の消化器外科手術における術前からのシンバイオティクス療法の有用性について (感染性合併症予防の観点から)
 - (1) 試験内容
 - (2) 糞便細菌叢への影響
 - (3) 糞便中の有機酸量
 - (4) 術後合併症について
 - (5) 血中のC反応性タンパク質(CRP)、白血球数(WBC)について

高齢者の消化器外科手術後の感染性合併症に対する術前からのシンバイオティクス療法の有用性

SCIENCE REPORT

1. シンバイオティクスとは

シンバイオティクスとは、プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたものを言います。プロバイオティクスは、1989年にヨーロッパの研究者が提唱した「腸内フローラのバランスを改善することでヒトに有益な作用をもたらす、生きた微生物(有用菌)」が広く受け入れられてきました。その後、国際的に議論され、国連食糧農業機関(FAO)と世界保健機関(WHO)によって、「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物」と定義されました。乳酸菌やビフィズス菌はその代表

消化器外科手術後の感染性合併症は、抗菌薬の使用や集中治療技術が向上しているにもかかわらず、現状においても周術期管理の課題の一つです。特に高齢者では、若年層に比べて感染性合併症の発症リスクが高く、また感染性合併症に罹患すると重篤化しやすいため、予防策を講じることが重要です。

本レポートでは、高齢者の消化器外科手術後の感染性合併症に対する術前からのシンバイオティクス投与の有用性について紹介します。

的なものです。ただし、乳酸菌やビフィズス菌であれば何でも良いというわけではなく、有効性かつ安全性が証明された菌株でなければなりません。一方、小腸で消化・吸収されずに大腸まで到達し、そこで有用菌に利用され、その数を増やす効果を有するものをプレバイオティクス(ガラクトオリゴ糖など)と言います。そして、シンバイオティクスは、近年、小児外科、消化器外科、救命救急など様々な医療の領域において使われるようになってきています。

2. 高齢者の消化器外科手術における術前からのシンバイオティクス療法の有用性について(感染性合併症予防の観点から)

高齢者は加齢からくる臓器の機能低下や他の疾患の併発などにより、術後の感染性合併症を発症しやすく、また、そのことによって死につながるリスクが若年層に比べて高いと言われています。感染性合併症を発症すると、入院日数が長期化するの、医療費の増加にもつながり、加えて患者のQOL(生活の質)の低下も招くため、感染性合併症に対する対策を講じることが重要となります。

ここでは、高齢者の消化器外科手術後の感染性合併症に対する、術前からのシンバイオティクス投与の影響について行なった試験を紹介いたします。

(1) 試験内容

試験は、消化器がんを患い、外科手術を予定(2009年9月~2011年11月)している70歳以上の男女48名を対象としました。無作為に2つのグループに分け、一方をシンバイオティクス投与群(25名)、他方を非投与群(23名)としました。表1に患者の背景を示しましたが、非投与群において喫煙者が有意に多い以外は、両群間に差は認められませんでした。

シンバイオティクス投与群には、抗菌薬の投与等の通常の治療に加え、プロバイオティクスとして乳酸菌製剤(乳酸菌 シロタ株 $1.5 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$ 個/包)とビフィズス菌製剤(ビフィズス菌 BY株 1×10^9 個以上/包)をそれぞれ1日1包ずつ、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖*を1日15g(5g/回、1日3回)投与しました。これらの投与は、手術7日前から手術後10日目まで経口

または鼻腔栄養チューブを介して行いました。また、被験者の術後の炎症反応の程度を調べるため、手術前、手術翌日、手術後3日目、7日目、14日目に血液を採取し、C反応性タンパク質(CRP)、白血球数(WBC)を測定しました。さらに、被験者の糞便サンプルを計3回(手術前日、手術後7日目、14日目)採取し、糞便細菌叢、腸内環境の指標となる糞便中の有機酸量とpHを測定しました。

*ガラクトオリゴ糖液糖

固形分を76.5%含む液糖。固形分の組成は以下の通り。ガラクトオリゴ糖 56.4%(4糖以上 7.6%、3糖 34.4%、転移2糖* 14.4%)、乳糖 12.5%、グルコース 22.9%、ガラクトース 8.2%。

* 転移2糖:酵素反応によって新たに生成した2糖。

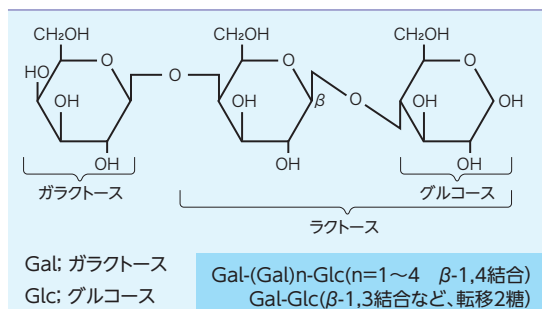
表1 患者の背景

	シンバイオティクス投与群 (n=25)	非投与群 (n=23)	p値
年齢(中央値、幅)	79(70-87)	78(70-92)	NS
性別(男/女)	13/12	13/10	NS
手術部位			NS
上部消化管	11	10	
下部消化管	11	8	
肝・胆・すい臓	2	4	
下部消化管+肝臓		1	
上部+下部消化管	1		
開腹手術/腹腔鏡手術	19/6	19/4	NS
低アルブミン血症(アルブミン<3.5mg/dl)	6	4	NS
喫煙歴	6	12	0.044
肥満(BMI ≥ 25 kg/m ²)	4	2	NS
糖尿病	5	5	NS
周術期の輸血	3	4	NS
手術時間(分)(中央値、幅)	211(96-450)	243(92-553)	NS
出血量(ml)(中央値、幅)	140(5-650)	230(5-1300)	NS

●ガラクトオリゴ糖

オリゴ糖とは、単糖類(グルコース、ガラクトース、フラクトースなど、最小単位の糖)が2から10個程度つながったものの総称です。フラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、大豆オリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ラフィノース、ガラクトオリゴ糖など様々なものがあります。

一方、古くから母乳中には、乳児の腸内に生息するビフィズス菌を増やす成分として、ミルクオリゴ糖(130種類以上のオリゴ糖の混合物)の関与が言われていましたが、後にその一成分であるガラクトオリゴ糖にビフィズス菌を増やす働きのあることが明らかとなりました。ガラクトオリゴ糖は、乳に含まれる乳糖にβ-ガラクトシダーゼという酵素を働かせたときに作られる、ガラクトースを主成分とする2~6糖のオリゴ糖の総称です(図)。工業的には、乳糖にβ-ガラクトシダーゼを作用させた後、その反応液を濃縮してシロップ状の液糖として製造されています。



(2) 糞便細菌叢への影響

表2に、シンバイオティクス投与群と非投与群の糞便細菌叢の結果を示しました。

表2 シンバイオティクス療法による糞便細菌叢への影響

便1gあたりの菌数(対数値)

	試験開始前		手術前日		手術後7日目		手術後14日目	
	シンバイオティクス投与群	非投与群	シンバイオティクス投与群	非投与群	シンバイオティクス投与群	非投与群	シンバイオティクス投与群	非投与群
総菌数	10.3±0.6	NT	10.4±0.7	10.2±1.0	10.3±0.5	10.1±0.9	10.3±0.9	10.3±0.4
嫌気性菌								
ビフィズス菌	9.2±1.0	NT	9.8±1.0 ^{ab}	9.2±0.9	9.6±1.0 ^a	8.1±1.5 ^c	9.4±1.0 ^a	8.5±0.8
ウェルシュ菌(<i>C.perfringens</i>)	6.4±1.8	NT	5.3±1.5	6.4±2.0	5.2±1.9	6.2±1.9	4.9±1.4	5.7±1.5
通性嫌気性菌								
乳酸桿菌	8.2±1.6	NT	8.7±1.0	8.3±1.4	8.5±1.1	8.0±1.6	8.8±1.4	8.6±1.1
大腸菌群	7.8±1.2	NT	7.4±0.9 ^b	7.7±0.8	7.0±1.0 ^{ac}	8.1±0.8 ^c	7.0±1.0 ^{ac}	8.7±0.8 ^c
ブドウ球菌	4.7±1.0	NT	4.9±0.9	4.9±0.9	4.3±0.8 ^{ac}	5.4±1.1 ^c	4.5±0.9 ^a	5.3±0.8 ^c
MSCNS	4.7±1.0	NT	4.9±0.9	4.9±0.9	4.3±0.8 ^a	5.3±0.9 ^c	4.5±0.9 ^a	5.3±0.8 ^c
好気性菌								
シュードモナス属菌	5.5±1.3	NT	4.8±1.3 ^b	5.3±1.4	5.0±1.4 ^b	6.0±1.7	4.3±0.3 ^a	5.6±1.0
投与菌								
乳酸菌 シロタ株	<5.7	NT	7.1±0.7	<5.7	7.3±0.8	<5.7	7.0±0.7	<5.7
ビフィズス菌 BY株	<5.7	NT	7.5±0.7	<5.7	7.6±0.6	<5.7	7.5±0.7	<5.7

MSCNS: メチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 NT: データなし a:P<0.05(対 非投与群) b:P<0.05(対 試験開始前) c:P<0.05(対 手術前日)

手術前日のシンバイオティクス投与群では、術前からのシンバイオティクス療法により、試験開始前に比べてビフィズス菌数が有意に増加し、非投与群と比べても有意に多くなりました。また、試験開始前に比べて感染症起因菌の大腸菌群やシュードモナス属菌の有意な減少も認められました。術後の非投与群では、手術前日に比べてビフィズス菌数が減少し、大腸菌群やブドウ球菌(主にメチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球

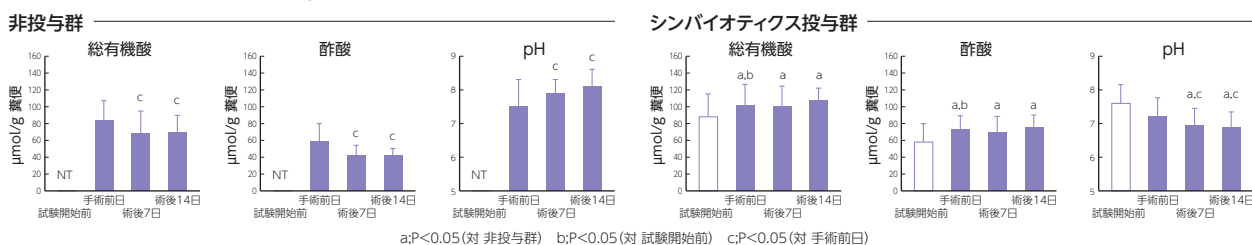
菌:MSCNS)が増加していました。一方、術後7および14日目のシンバイオティクス投与群では、そのような糞便細菌叢の異常が軽減されており、非投与群に比べてビフィズス菌は有意に多く、大腸菌群、ブドウ球菌は有意に少なくなりました。なお、シンバイオティクスとして投与した、乳酸菌 シロタ株とビフィズス菌 BY株は、投与期間だけでなく、すでに投与の終了した術後14日目においても、糞便から高いレベルで検出されました。

(3) 糞便中の有機酸量

便中に検出される有機酸は、腸内細菌が炭水化物などをエサにして作り出したものです。主に検出されるものは、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸ですが、なかでも多くを占めているのが酢酸です。酢酸をはじめとする短鎖脂肪酸が腸内で増えると、腸管の蠕動運動が促されたり、腸内のpHが弱酸性になるので、有害菌の増殖が抑えられます。また、短鎖脂肪酸は腸管上皮細胞のエネルギー源としても利用されています。このことから、糞便中の有機酸(短鎖脂肪酸)は腸内環境の良し悪しを示すマーカーとなっています。

図1には、糞便中の有機酸量とpHの結果を示しました。非投与群では、手術後に総有機酸量、酢酸量ともに減少していました。その結果、pHは7を上回り、弱アルカリ性を示しました。一方、シンバイオティクス投与群では、試験開始前に比べて、試験前日の総有機酸および酢酸の量は有意に多くなっていました。このことは、ビフィズス菌数の増加によってもたらされた結果と推察されました。そして、糞便のpHは酢酸をはじめとする有機酸量の増加によって弱酸性を示しました。術後についても、総有機酸量、酢酸量およびpHは、手術前日の状態が維持されており、非投与群に比べて有意な改善作用が認められました。

図1 糞便中の有機酸量とpH



a:P<0.05(対 非投与群) b:P<0.05(対 試験開始前) c:P<0.05(対 手術前日)

(4) 術後合併症について

表3に術後合併症の発症をまとめました。術後合併症には、感染性合併症(肺炎、尿路感染症、菌血症など)、手術部位感染(創感染、臓器/体腔感染など)、非感染性合併症(腸閉塞、胆汁漏など)があります。試験期間中、シンバイオティクス投与群では6例、非投与群には11例に術後合併症の発症が認められました(両群に有意差なし)。今回の試験で注目した感染性合併症については、非投与群で8例(35%)が発症したのに対し、シンバイオティクス投与群では3例(12%)のみでしたが、両群間に有意差は認められませんでした($p=0.061$)。また、手術部位感染は、非投与群は5例(22%)、シンバイオティクス投与群では1例(4%)に発症しましたが、両群間に差は認められませんでした($p=0.063$)。

表3 術後の合併症

	シンバイオティクス投与群 (n=25)	非投与群 (n=23)	p値
合併症(重複を含む)	6	11	0.085
・感染性合併症	3(12%)	8(35%)	0.061
肺炎	2	2	
尿路感染症	0	1	
菌血症	0	1	
・手術部位感染	1(4%)	5(22%)	0.063
創感染	0	3	
臓器/体腔感染	1	3	
・非感染性合併症	3(12%)	5(22%)	0.366
腸閉塞	3	4	
胆汁漏	0	1	

表4には、種々の要因と術後の感染性合併症の発症リスクとのオッズ比*を算出しました。個々の要因それぞれについてオッズ比を求めた単変量解析の結果、「糖尿病」「手術時間」「輸血」「出血量」「シンバイオティクス」に術後の感染性合併症との関係性が認められました($p<0.2$)。そこで、これら因子の相互の関連性を多変量解析という統計手法でオッズ比を求めたところ、「輸血」だけが術後の感染性合併症の発症リスク因子として有意な結果となりました(オッズ比:6.48、 $p=0.032$)。本解析においても、シ

ンバイオティクスの感染性合併症予防の傾向は認められましたが、有意な差は認められませんでした($p=0.070$)。

表4 感染性合併症と各要因の関わり

要因	感染性合併症者数/ 要因該当者の総数	単変量解析		多変量解析		
		オッズ比	p値	オッズ比	p値	95%CI
男性(対 女性)	6/26(23%)	1.02	0.977			
80歳以上(対 80歳未満)	5/18(28%)	1.54	0.535			
血中アルブミンが3.5mg/dl未満の人 (対 3.5mg/dlの人)	3/9(33%)	1.94	0.409			
糖尿病(対 糖尿病でない人)	4/10(40%)	2.76	0.178		0.085	
喫煙者(対 非喫煙者)	5/18(28%)	1.54	0.535			
BMIが25以上の人(対 25未満の人)	2/6(33%)	1.83	0.516			
手術時間が240分以上の人 (対 240分未満の人)	7/21(24%)	2.88	0.130		0.283	
手術部位(上部消化管) (対 下部消化管)	5/21(24%)	1.10	0.897			
開腹手術(対 腹腔鏡手術)	8/38(21%)	0.62	0.549			
輸血(対 輸血なし)	4/7(57%)	6.48	0.020	6.48	0.032	1.2-35.6
出血量 500ml以上(対 500ml未満)	4/8(50%)	2.95	0.148		0.161	
シンバイオティクス非投与(対 投与)	8/23(35%)	3.91	0.061		0.070	

(5) 血中のC反応性タンパク質(CRP)、白血球数(WBC)について

炎症反応の指標として、C反応性タンパク質(CRP)、白血球数(WBC)を調べたところ、データは示しませんが、いずれの値も両群間に差は認められませんでした。

今回は高齢患者を対象とした術後の感染性合併症の予防として、術前からのシンバイオティクス療法の影響について紹介しました。これまでと同様に、術後の感染性合併症に対するシンバイオティクスの有用性を示唆するものとなりました。高齢化社会の更なる進展によって、高齢者が外科手術を受けるケースはますます増加すると見込まれています。今回の結果を受けて、シンバイオティクスの作用メカニズムの解明など、今後の研究に期待がかかります。

※オッズ比

ある疾患の発症に対して、ある要因(食べ物、生活習慣など)との関連性を示す統計学的な指標のこと。

例えば、喫煙習慣のある人において、ある疾患のオッズ比が1より大きいと、喫煙習慣によって疾患が増加したことを示します。

参考資料

- 1) Kanamori, Y. et al.: Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome. *Digestive Disease and Sciences*, 46, 2010-2016, (2001)
- 2) Kanazawa, H. et al.: Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 390, 104-113, (2005)
- 3) Sugawara, G et al.: Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 244, 706-714, (2006)
- 4) Shimizu, K. et al.: Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Digestive Diseases and Sciences*, 54, 1071-1078, (2009)
- 5) Okazaki, M. et al.: Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery: a prospective, randomized control trial. *Nutrition*, 29, 1224-1230, (2013)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。



株式会社ワルト本社 広報室 東京都港区東新橋1-1-19 TEL.03-3574-8920

この印刷物は、環境に配慮し、有害な廃液の出ない水なし平版印刷方式を採用して、FSC®認証紙を使用し、有機溶剤の少ない植物性インキで印刷しています。

報1512 N 20550 (栄)