

長寿医療研究開発費 2025 年度 総括研究報告

高齢者における腸内細菌叢と大腸癌周術期の
縫合不全発生リスクとの関連についての研究 (22-11)

主任研究者 川端 康次 国立長寿医療研究センター 消化器外科部長

分担研究者

鈴木 優美 国立長寿医療研究センター 消化器外科医長

有竹 典 国立長寿医療研究センター 消化器外科医師

北川 雄一 国立長寿医療研究センター 消化器外科医師

長谷川 正規 国立長寿医療研究センター 病理診断科医師

研究要旨

外科手術後の経過には創傷治癒が大きく関係しており、消化器外科手術における腸管吻合も機械的な吻合のみならず吻合後の創傷治癒因子の働きによって安全に施行することが可能となる手技である。

大腸癌は消化管で発生する悪性腫瘍の中では最も罹患者数が多く、治療のためには手術や化学療法といった大きな侵襲が加わることから治療によって腸内細菌叢が大きく変化する可能性がある。

特に、大腸癌の手術はその多くが下剤による前処置・腸管の切除・吻合を伴う手技であることから、他の手術に比べて腸管に直接的侵襲が加わることで腸内細菌叢に大きな影響を与えたと考えられる。

現在検索しうる限り、大腸癌の周術期における腸内細菌叢と術後合併症との関連を報じる報告は散見されるが、この腸内細菌叢と術後合併症発生の間には創傷治癒因子が関連していると我々は考えている。

これらの知見をもとに、外科手術による侵襲で腸管バリアが破壊され **Bacterial translocation** が起こり、それが腸管炎症を引き起こす事は既知の事実であるが、それにより創傷治癒因子が消費されることで創傷治癒遅延が起こり、様々な合併症の発生につながるのではないかという仮説を考えた(図1)。

実際に凝固第XIII因子製剤は既に術後縫合不全や難治性瘻孔の治療に保険適用が認められている創傷治癒因子であり、このXIII因子の他に一般的に知られる MMP-9・TIMP・PDGF といった創傷治癒因子を解析項目に加え、腸内細菌叢との関連を検討する。

特に高齢者では創傷治癒力の低下から創感染などの SSI(surgical site infection)を含む周術期合併症は若年者に比べ起こりやすいと考えられているため、当センターでこの腸内細菌叢と創傷治癒因子の関連を研究することでより腸内細菌叢が創傷治癒因子に及ぼす影響をより明確に解析出来ると期待している。

主任研究者

川端 康次 国立長寿医療研究センター 消化器外科部長

分担研究者

鈴木 優美 国立長寿医療研究センター 消化器外科医長

有竹 典 国立長寿医療研究センター 消化器外科医師

北川 雄一 国立長寿医療研究センター 消化器外科医師

長谷川 正規 国立長寿医療研究センター 病理診断科医師

A. 研究目的

本研究の目的は、大腸癌手術を行う患者を対象にして、術前・術後の腸内環境が術後の創傷治癒因子へ与える影響について検討することである。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センター消化器外科で腸管吻合を伴う大腸癌手術を行う患者を対象とし、背景因子のデータ採取を行い患者の術前・術後の糞便・血液の採取に加え術中摘出標本からの大腸正常組織を採取することで、術前・術後の腸内細菌叢の変化と創傷治癒因子の変化の相関を調べ、腸内細菌叢の変化が創傷治癒因子低下のリスクとなり得るかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

患者の糞便・血液採取は通常の臨床診療において行う検査に採取量を上乘せして行い、侵襲を最低限にする。患者の個人情報の取り扱いは適切に行い、公表しない。また、研究参加後でも同意の取り消しは可能であり、患者からの求めがあれば研究結果を患者に開示する。

C. 研究結果

現在約 80 例の症例が集積されており、腸内細菌叢解析・創傷治癒因子の解析を進めている。解析が修了した 42 例における腸内環境の指標である便中有機酸濃度と血清中の創傷治癒因子の術前・術後の値やその変化について検討を行った。

対象患者より術前・術後各約 1 週間以内の便を採取しクロマトグラフィーにより便中有機酸濃度を測定した。また術前日と術直後に採血を行い血清を遠心分離し、ELISA 法を用いて各創傷治癒因子の定量を行った。便中有機酸と各創傷治癒因子の関連については IBM SPSS(Version 29 : SPSS Inc, Shicago, IL)を用いて統計学的解析を行った。個々の有機酸は術前後で上下があったが、APB-L gap を計算するとほぼ全例が低下していた。APB-L gap の変化量と PDGF-AB の変化量との間に相関を認めた ($r = 0.362$, 95% CI [-0.056, 0.606], $p=0.019$)。

D. 考察と結論

まだ全症例での解析が修了していないが、中韓解析の結果、術後は少なくとも便中有機酸濃度プロファイルが悪化し創傷治癒因子も低下するという傾向を認めていた。仮にこれが事実であるとする、シンバイオティクスにより創傷治癒因子低下に伴い引き起こされると考えられる合併症(SSI・縫合不全など)を減らせる可能性がある。

今後はメタボローム解析も行うことで便中有機酸プロファイルを悪化させている菌株の検索を行っていく予定である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

腸管吻合を伴う大腸手術における術前・術後の便中有機酸と創傷治癒因子との関連
(第 125 回日本外科学会 SF27-4)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

検討中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし