

長寿医療研究開発費 2025 年度 総括研究報告

高齢者における創傷治癒因子・せん妄・便秘に関する研究
(25－22)

主任研究者 鈴木 優美 国立長寿医療研究センター 消化器外科医長

分担研究者

有竹 典 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 病理診断科医長

研究要旨

【①腸内細菌叢研究】

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 **Bacterialtranslocation** 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。

実際に凝固第Ⅲ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Ⅲ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。

【②せん妄研究】

術後せん妄は、消化器外科領域における重要な術後合併症の1つであり、これを発症した患者では、入院期間の延長、医療費の上昇、術後の認知機能障害、死亡率の上昇などを伴うことが報告されている。

近年、術後せん妄に対して不眠に対するアプローチを主体とした薬物療法や周術期のリハビリなどを含めた非薬物療法の有効性がよく知られるようになってきたが、消化管手術患者における術後せん妄の発症率は報告によれば約 23.9%と依然として高い。さらに国立長寿医療研究センターで約 2 ヶ月間の消化器外科術後患者におけるせん妄発症率を調べたところ 39.4%とさらに高率であった。

コルチコイドは副腎皮質で産生されるステロイドホルモンで、術後患者の炎症反応を抑制する効果が確認されている。近年、複数のランダム化比較試験でミネラルコルチコイド作用を抑えたステロイド製剤に術後せん妄に対する予防効果があることが報告されており、消化器外科領域でも腹腔鏡下消化管手術患者に関する報告と開腹肝切除術患者に関する報告の2つがある。また、低ナトリウム血症が術後せん妄のリスク因子とする報告もある。ミネラルコルチコイド作用は腎の遠位尿細管や集合管におけるナトリウムと水の再吸収を増加させるため、術後の低ナトリウム血症に対する予防効果ならびに術後せん妄の予防効果が期待できる可能性がある。しかし、ミネラルコルチコイド作用を含んだステロイド製剤（ヒドロコルチゾンなど）を用いた術後せん妄の予防効果に関する介入研究は、消化器外科領域に限らずこれまで全く報告されていない。また、ヒドロコルチゾンは上記の先行研究で使用されたステロイド製剤と比較して半減期が短いため、グルココルチコイド作用が遷延することによる副作用リスク（感染性合併症など）を低減できる可能性がある。

今回我々が行うのは、ヒドロコルチゾンを消化器外科手術の術前に投与し、術後せん妄を予防できるかどうかを検証するための多施設共同二重盲検ランダム化比較試験である。同様の研究は過去に 1 例もなく、本邦のみならず世界的に見ても初めての臨床試験となる。本研究においてヒドロコルチゾンによる術後せん妄予防効果を示すことができ

れば、実臨床でもヒドロコルチゾンの消化器外科手術術前投与が一般化する可能性がある。本研究は特定臨床研究であり、名古屋大学生命倫理審査委員会の承認を得ている（jRCT登録番号：jRCTs041240032）。

【② 便秘研究】

腹部手術を受けた患者にとって、入院中に食事を開始してからなかなか便が出ないことは、時として非常に不安を伴う。ましてや便秘や下痢で悩まされることが多い高齢患者においてはなおさらである。しかし消化器外科の入院管理において、そのような状況はしばしば見過ごされがちである。また患者から実際に便秘の訴えがあった場合も、もう少し様子を見るのか下剤投与を考慮するのか判断に迷う場合も多い。今回我々は、長寿医療研究センター消化器外科で全身麻酔を伴う手術を受けた患者において、術後に食事摂取を開始してから初回の排便までの期間を比較検討し、現状の把握および患者背景や術式などによる傾向を考察する。

A. 研究目的

【①腸内細菌叢研究】 目的は腸内細菌叢と創傷治癒因子との関連を示すことであり、その関連が示されれば腸内細菌を経口的に補充することでSSIなどの周術期合併症を減らすかどうかの介入研究につながり、その一連の流れが研究により検証されればプレバイオティクス・プロバイオティクスによる術後合併症発生予防につなげる事が出来る可能性がある。腸内細菌叢とその術後合併症の関連に関しては先述したとおり報告が散見されるものの、その介入因子として創傷治癒因子の存在に注目した研究は既報では認めない。

【②せん妄研究】

本研究の目的は、中等度以上の侵襲を伴う消化器外科手術が行われる予定手術の患者において、術前ヒドロコルチゾン投与の術後せん妄予防効果を明らかにすることである。せん妄による徘徊および転倒転落、暴言・暴力、点滴ルートやドレーンの自己抜去などは病棟管理において大きな問題であり、せん妄を引き起こすことにより入院期間が延長したり、認知症発症の原因になったり、死亡率が上昇するなどといったデメリットも知られている。

2018年以降に報告された海外での研究^{1)~6)}ではいずれも被験薬としてミネラルコルチコイド作用を減弱させたメチルプレドニゾロンまたはデキサメサゾンが使用されているが、このミネラルコルチコイド作用はせん妄発症と関連するとされる術後の低ナトリウム血症を予防できる可能性があるとして、ヒドロコルチゾンのミネラルコルチコイド作用により低ナトリウム血症を予防することでせん妄予防効果の上乗せが期待できる。ヒドロコルチゾンの術後せん妄予防効果を検討したRCTは報告がなく、今回の我々の研

究が初めての試みとなる。

1) Clemmesen CG, Lunn TH, Kristensen MT, Palm H, Foss NB. Effect of a single pre-operative 125 mg dose of methylprednisolone on postoperative delirium in hip fracture patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1353-60.

2) Zhang W, Wang T, Wang G, Yang M, Zhou Y, Yuan Y. Effects of Dexmedetomidine on Postoperative Delirium and Expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha in Elderly Patients After Hip Fracture Operation. *Front Pharmacol*. 2020;11:678.

3) Kluger MT, Skarin M, Collier J, Rice DA, McNair PJ, Seow MY, et al. Steroids to reduce the impact on delirium (STRIDE): a double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility trial of pre-operative dexamethasone in people with hip fracture. *Anaesthesia*. 2021;76(8):1031-41.

4) Huang JW, Yang YF, Gao XS, Xu ZH. A single preoperative low-dose dexamethasone may reduce the incidence and severity of postoperative delirium in the geriatric intertrochanteric fracture patients with internal fixation surgery: an exploratory analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):441.

5) Xiang XB, Chen H, Wu YL, Wang K, Yue X, Cheng XQ. The Effect of Preoperative Methylprednisolone on Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(3):517-23.

6) Awada HN, Steinhorsdottir KJ, Schultz NA, Hillingso JG, Larsen PN, Jans O, et al. High-dose preoperative glucocorticoid for prevention of emergence and postoperative delirium in liver resection: A double-blinded randomized clinical trial substudy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(6):696-703.

【③便秘研究】

本研究の目的は、国立長寿医療研究センター消化器外科で全身麻酔を伴う手術を受けた患者において、術後に食事摂取を開始してから初回の排便までの期間を比較検討し、現状の把握および患者背景や術式などによる傾向を考察する。

その対策を考える上で必要である。

元来より術後の便秘は比較的軽視されてきた背景から、術後に食事を開始してから初回排便までの期間について調べた研究は非常に少ない。術後患者の不安に配慮するところから研究の着想を得ている点が本研究の特色の一つであり、また軽視されてきた術後便秘に焦点をあてるべく食事開始から初回排便までの期間について検討している点が独

創的である。

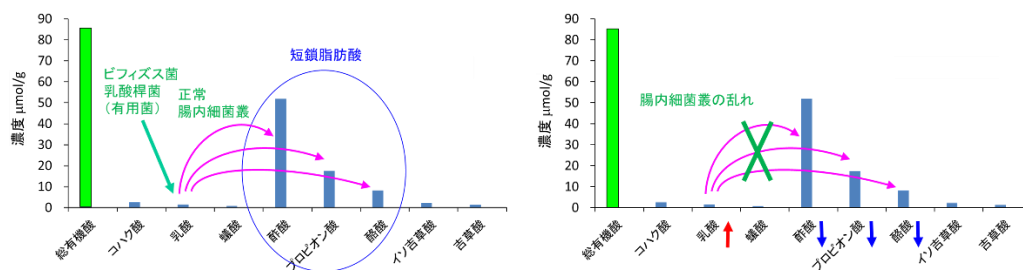
B. 研究方法

【①腸内細菌叢研究】

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。

正常な腸内細菌叢は食物として摂取した未消化な食物繊維や糖質を分解し、生体に有益な有機酸を供給している。有機酸は腸管から吸収され人体のエネルギー源になったり、腸管粘膜のバリア機能を高めたりする。有機酸の中でも特に酢酸・プロピオン酸・酪酸は短鎖脂肪酸と呼ばれ、便中有機酸の多くを占める。ビフィズス菌や乳酸桿菌などの有用菌は乳酸を産生し、乳酸は腸内細菌により速やかに短鎖脂肪酸に変換される（図3）。従って通常は便中の乳酸濃度は非常に低いレベルになる。しかし腸内細菌叢に乱れが生じるとこの代謝が上手くいかなくなり、相対的に便中の乳酸濃度が上昇し、短鎖脂肪酸の濃度が低下する（図4）

この腸内細菌叢が便中有機酸を産生・代謝する機序を生かして腸内環境の指標としたものがAPB-L Gap ([Acetate：酢酸濃度] + [Propionate：プロピオン酸濃度] + [Butyrate：酪酸濃度] - [Lactate：乳酸濃度]) 18)・APB-L Ratio([Acetate] + [Propionate] + [Butyrate] / [Lactate]) 19)である。



【n=42の検討：途中解析】

APB-L Gap・APB-L Ratioを用いて腸内環境の良悪を数値化した。APB-L GapやAPB-L Ratioの術前後比と血中F13・TIMP・MMP-9・PDGFの術前後比の間の一定の相関関係を調べる。

(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。

【②せん妄研究】

このRCTは、名古屋大学医学部附属病院、津島市民病院と合同の多施設共同特定臨床研究である。倫理申請手続きは名古屋大学で施行しており、倫理申請手数料はすべて名古屋大学先端医療開発経費より捻出されている。したがって名古屋大学主導のRCTと考えている。しかし実際の症例集積については国立長寿医療研究センターと津島市民病院のみで行っており、被験薬の購入費用などは当院が負担することとしている。

対象集団：

中等度以上の侵襲を伴う消化器外科手術が予定されている65歳以上の患者。性別、疾患は不問。

目標症例数：180例（介入群90例、プラセボ群90例）

ランダム化：

本研究の対象となる患者に研究参加の同意を得た後にwebシステムより患者を登録する。登録が完了すると、ヒドロコルチゾン投与群もしくはプラセボ群のいずれかにランダムに割り付けられる。各参加施設であらかじめ非盲検薬剤師を決定しておき、割り付け結果は使用前日までに非盲検薬剤師にメールで伝達される。

介入過程：

ヒドロコルチゾンと生理食塩水もしくはプラセボの被験薬を受領し、麻酔科医が執刀直前に被験薬を点滴静注する。

【③ 便秘研究】

方法：2022年4月～2024年6月の間に国立長寿医療研究センター消化器外科部において手術を実施された患者から得られた診療記録のうち、入院前、入院中および退院後のモニタリングで収集した情報を抽出・解析することで、術後の便秘と関連する要因を検討する。

研究デザイン：既存情報（診療記録）のみを用いた後ろ向き観察研究

研究対象者数：約200名

- ・設定根拠：これまでの診療実績をもとに設定した。
- ・選択基準

1) 2022年4月～2024年6月の間に国立長寿医療研究センター消化器外科部において手術

を実施された患者

C. 研究結果

【①腸内細菌叢研究】

現在 95 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 $[-0.056, 0.606]$, $p=0.019$)。

また、術前後での総腸内細菌数 ($p < 0.001$) は共に減少し、特に有用菌が顕著に減少していた (いずれも $p < 0.001$)。創傷治癒因子との比較では APB-L gap と PDGF-AB の各術前後比 (相関係数 : 0.362 $p = 0.019$)・有用菌と PDGF-AB の各術前後比にそれぞれ正の相関関係を認めた ([ビフィズス菌] $r : 0.378$ $p = 0.014$, [乳酸桿菌] $r : 0.381$, $p = 0.013$)。

F13 活性に関しては $PNI \leq 40$ の群で有意に術前 F13 活性が低く ($p=0.002$), $pT3$ 以上の群で有意に術後 F13 活性が低かった ($p=0.003$) カイ二乗検定においては $PNI \leq 40$ で術前・術後 F13 が 70%未満となりやすく ($p=0.016$, $p=0.034$), $pT3$ 以上でも術後 F13 が 70%未満となりやすいという結果であり ($p=0.005$), 多変量解析では $PNI \leq 40$ ([術前 $p=0.007$, OR 5.89] [術後 $p=0.010$, OR 5.63])・ $pT3$ ([術前 $p=0.050$, OR 6.60] [術後 $p=0.002$, OR 14.65]) とも術前後に F13 活性が 70% 未満となる独立因子として抽出された。この結果から術前 $PNI40$ 以下の患者や $pT3$ 以上の深達度の患者は F13 因子が低下しやすいことが示された。

【②せん妄研究】

2024/05/18 jRCTにて研究公開となり、国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学医学部附属病院の 2 施設にて研究を開始。

2024/09/25 津島市民病院を含めた 3 施設での多施設共同研究として症例集積を継続。

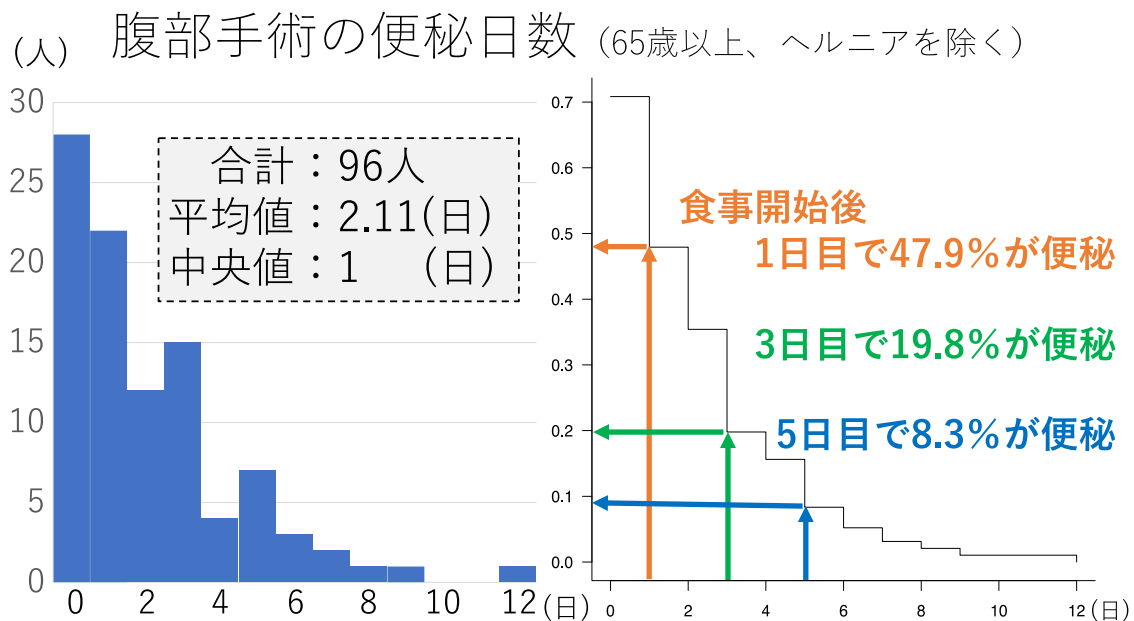
2025/10/02 愛知県がんセンターを含めた 4 施設での多施設共同研究として症例集積を継続。

目標症例数 180 例に対して現在 180 例を集積済み (中間解析は行わない) であり、最終症

例登録から180日経過後に情報公開となるため、その後結果の解析を行い論文報告する予定。

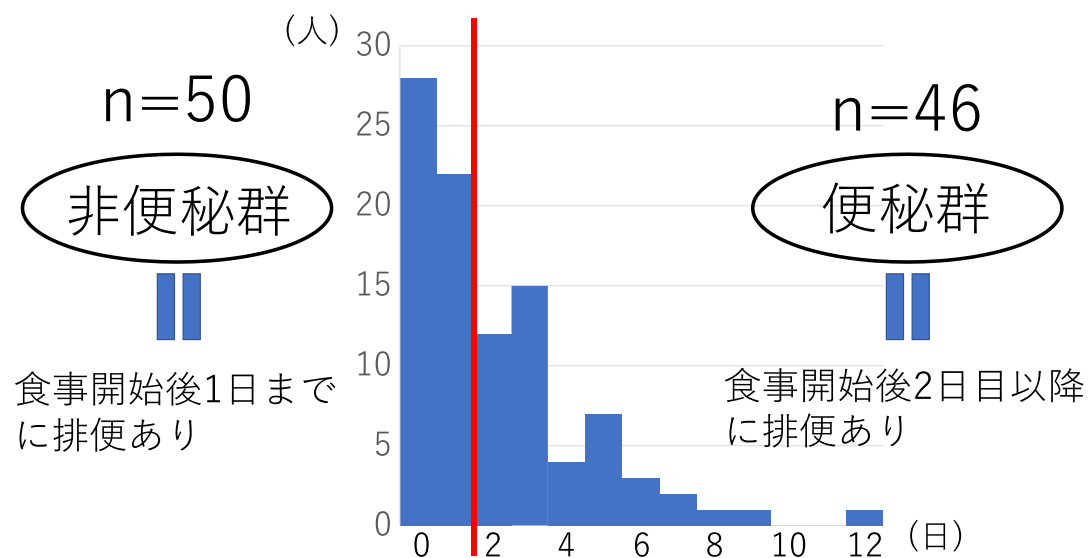
【③便秘研究】

2023/4/1から2024/3/31までの消化器外科における腹部手術症例について解析し、術後便秘の頻度や傾向について下記のような結果を得た。



また下記に示すように、術後に便秘であっても術後合併症や在院日数に明らかな差はないことが示唆された。

腹部手術の便秘日数 (65歳以上、ヘルニアを除く)

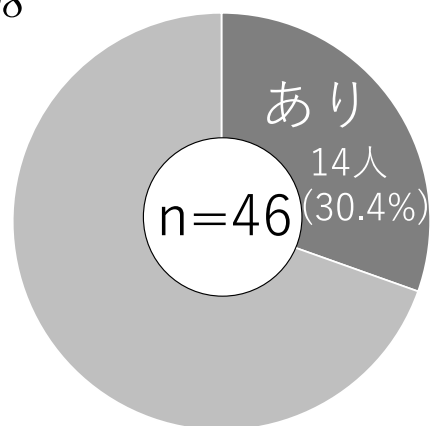
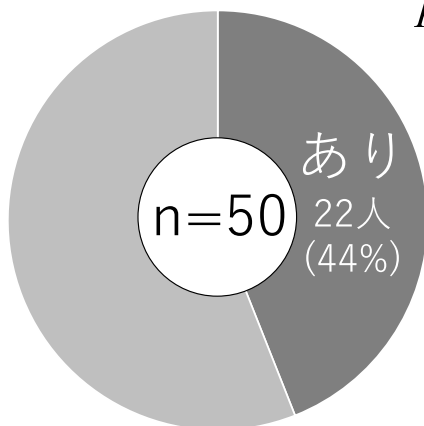


術後合併症 (Grade1以上)

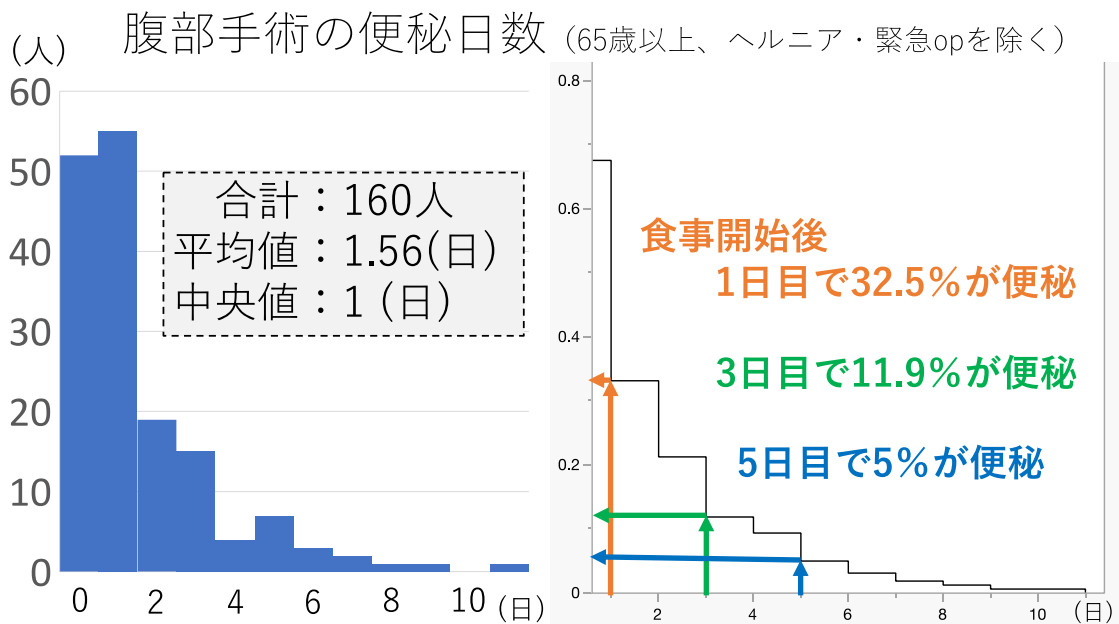
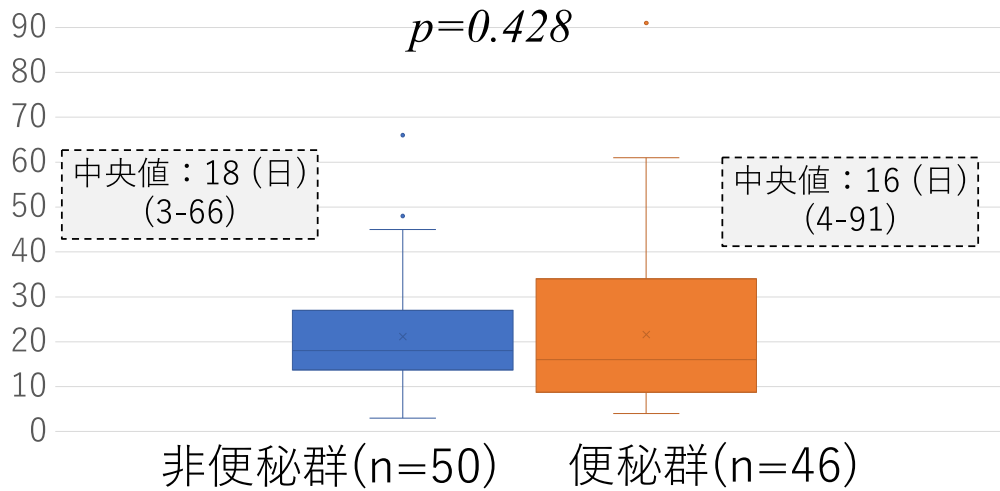
非便秘群

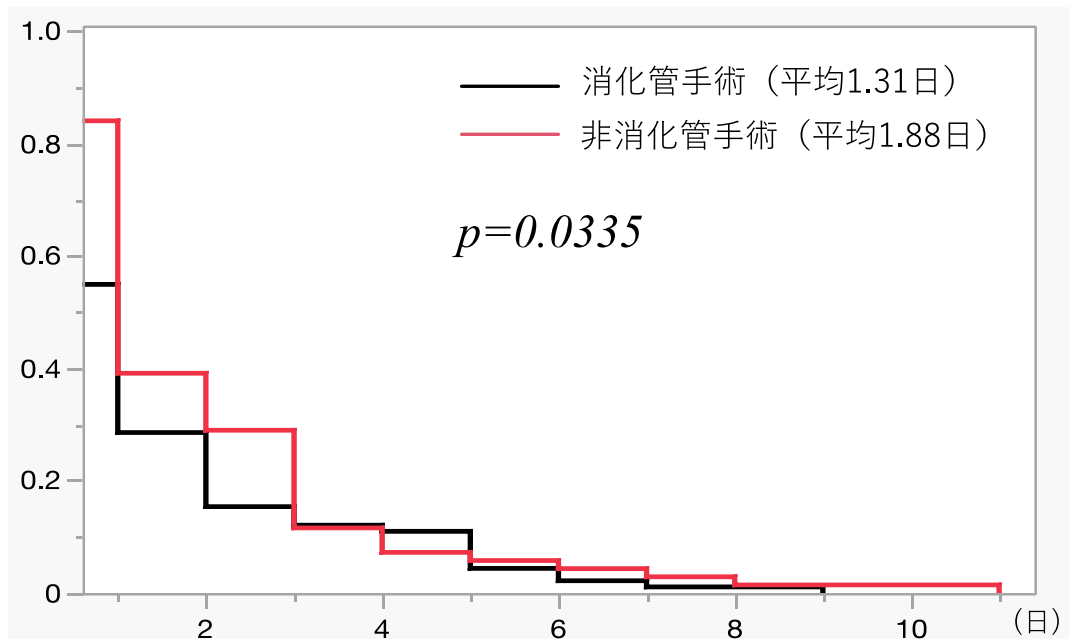
便秘群

$p=0.208$



術後在院日数





D. 考察と結論

【①腸内細菌叢研究】

まだ全症例での解析が修了していないが、中間解析の結果、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有用菌が減少すると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 95 症例全てのデータを揃えた上で最終解析として、腸管組織の免疫組織化学染色を行い創傷治癒因子の発現状況を調べ上記の傾向を確認する。今後はシンバイオティクスによる介入の効果を調べるため、ランダム化比較試験を行っていく予定である。

【②せん妄研究】

データ未公開のためデータ解析待ち

【③便秘研究】

消化管手術より非消化管手術の方が術後便秘になりやすいことが示唆されたため、消化管手術の術後は辺鄙に対する治療介入を積極的に行う必要があると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「な

し」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

②せん妄研究に関して、以下に示すプロトコル論文を発表済み(2025/7/30 published)。

Aritake T, Yokoyama Y, Ando M, Kuwatsuka Y, Suzuki Y, Shingu Y, Akiyama K, Ebata T. Hydrocortisone for the prevention of postoperative delirium in digestive surgery (HyPOD): study protocol for a multicentre randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2025 Jul 30;15(7):e104994. doi: 10.1136/bmjopen-2025-104994.

第 126 回日本外科学会 DP-197-7

大腸手術患者における腸内細菌叢内の有用菌 は腸管吻合を促す創傷治癒因子である

PlateletDerived Growth Factor (PDGF) を上昇させる

鈴木 優美¹、横山 幸浩²、朝原 崇³、有竹 典¹、栗原 聖 実¹、北川 雄一¹、藤城 健¹、江畑 智希²

1:国立長寿医療研究センター外科、2:名古屋大学消化器・腫瘍外科、3:(株) ヤクルト本社中央研究所

第 80 回日本消化器外科学会総会 P039-8

大腸癌手術患者における凝固第XⅢ因子と術前 PrognosticNutritional Index・病理学的深達度との関連

Preoperative PNI and pathological depth of invasion effect coagulation factor 13.

鈴木優美¹、有竹典¹、稲田亘佑¹、北川雄一¹、川端康次¹

1:国立長寿医療研究センター 外科

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし