

周術期および重症患者に対する栄養管理 —シンバイオティクス療法を活用して—

谷口英喜

済生会横浜市東部病院 患者支援センター

キーワード：周術期，プロバイオティクス，プレバイオティクス，シンバイオティクス，
腸内細菌叢

連絡先：谷口英喜

〒230-8765 神奈川県横浜市鶴見区下末吉3-6-1

Tel：045-576-3000

E-mail：hstani@aol.jp

I はじめに

著者は、2021年に体液・代謝管理（本誌）第37巻において「ERASガイドライン改訂第四版を実行する」¹⁾、また、2023年の本誌第39巻において「栄養障害を有した患者に対する、術後回復促進を目指した術前栄養介入」²⁾を執筆した。ともに、周術期における体液・代謝および栄養管理について、最新の動向と著者らの取り組みに関して解説している。今回はその続編として、周術期および重症患者に対する栄養管理について、主に、近年着目されているシンバイオティクス療法を活用した取り組みに関して、国内外の知見を交えて解説を加えていきたい。

II プロバイオティクス，プレバイオティクス，シンバイオティクス

2001年の国連食料農業機関（FAO）/世界保健機関（WHO）合同専門会議の報告では、プロバイオティクス（probiotics）とは「適正な量を摂取したときに宿主に有用な作用を示す生菌」と定義されている。わが国では、乳酸菌、ビフィズス菌などが知られている。また、プレバイオティクス（prebiotics）は、「大腸の有用菌の増殖を選択的に促進させ、宿主の健康を増進する難消化性食品」と定義されており、わが国では、オリゴ糖、

食物繊維などが知られている。

シンバイオティクス（synbiotics）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と定義され、単独使用よりも強い効果が期待できると考えられる。その概念は1995年にGibsonらにより提唱され、その後、臨床研究において多くのエビデンスが報告されている³⁾（表1）。

III 侵襲および病態の重篤化は腸内細菌叢を攪乱させる

先行研究では、手術・化学療法を受けた患者および重症患者において、腸内細菌叢が攪乱させられていることが示されている。

Yokoyamaらにより、開胸・開腹を伴う食道亜全摘術を受けた患者21例の糞便中における腸内細菌の推移が報告されている⁴⁾（図1）。その結果、ビフィズス菌（*Bifidobacterium*）と乳酸桿菌（Total lactobacilli）は手術の侵襲により、手術7日前と比較して手術7日後にはその数が有意に減少した。一方、大腸菌群（*Enterobacteriaceae*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus*）、緑膿菌（*Pseudomonas*）は手術の侵襲により、手術7日前と比較して手術7日後または手術21日後にはその数が有意に増加した。以上より、手術侵襲により患者の腸内細菌叢が攪乱させられていることが

表1 シンバイオティクスの臨床効果 (PICO および結果)

Patient	Intervention	Comparison	Outcome	主な結果	論文
胆道がんの患者	手術翌日からシンバイオティクスを14日間投与	シンバイオティクス投与群(21名)VS非投与群(23名)	術後感染性合併症	非投与群では52%、投与群では19%と有意に低値	Kanazawa H et.al. Langenbeck's Arch Surg 390: 104-113 (2005)
胆道がんの患者	周術期を通してシンバイオティクスを投与	術前から術後にかけてシンバイオティクス投与(41名) VS術後のみシンバイオティクス投与(40名)	術後感染性合併症	感染性合併症に対する予防効果がより高まった	Sugawara G et al. Ann Surg 244: 706-714 (2006).
術前化学療法で治療を受けた進行食道がん患者	化学療法中にシンバイオティクスを投与	シンバイオティクス投与群VS非投与群	化学療法の有害事象	発熱性好中球減少症や重篤な下痢といった有害事象が軽減	Motoori M et al. Clin Nutr 36: 93-99 (2017).

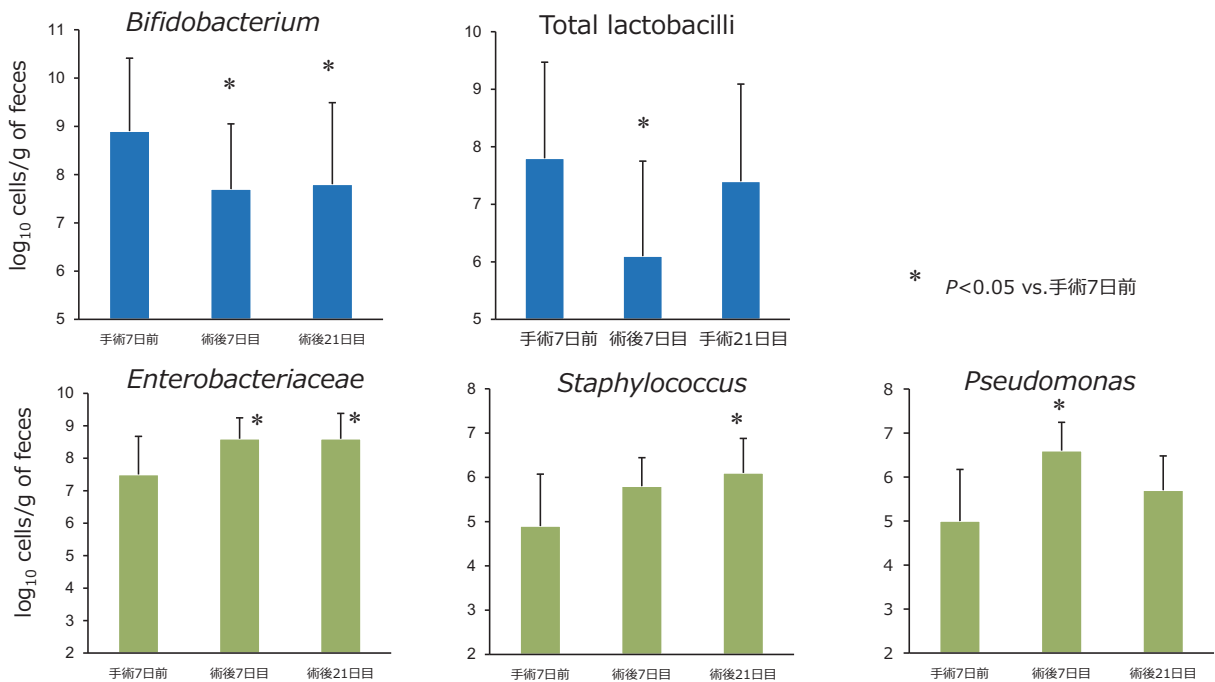


図1 手術侵襲後の腸内細菌数の変化

開胸・開腹を伴う食道亜全摘術を受けた患者21例における変化。文献4より抜粋。

示された。

また, Motoori らにより, 食道がんの術前化学療法 (DCF療法: ドセタキセル+シスプラチン+5-FU) を行った患者31例の術前化学療法前と化学療法10日目(化学療法後)における糞便中での腸内細菌叢の推移が報告されている⁵⁾ (図2)。その結果, ビフィズス菌をはじめとした有用菌 (*Clostridium coccoides* group, *Clostridium leptum* subgroup, *Bacteroides fragilis* group, *Bifidobacterium*) は化学療法の施行に伴い, 化学療法後の糞便において有意にその数が減少した。一方, デイフィシル菌をはじめとした有害菌 (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus*,

Pseudomonas) は化学療法の施行に伴い, 化学療法後の糞便において有意にその数が増加した。以上より, 化学療法の施行により患者の腸内細菌叢が攪乱させられていることが示された。

次に, Hayakawa らにより, ICUに入室した重症患者15例の糞便中において定量的なRT-PCR法を用いて腸内細菌叢を健常人の糞便中の腸内細菌叢と比較した結果を示す⁶⁾。その結果によれば, 健常人では100億個検出される腸内細菌が, 重症患者だと約1/100 ~ 1/1000に減少していた。腸内細菌叢の内訳をみると, 特に偏性嫌気性菌が激減していることが明らかにされた (表2)。以上より, 重症患者においても腸内細菌叢が攪乱させ

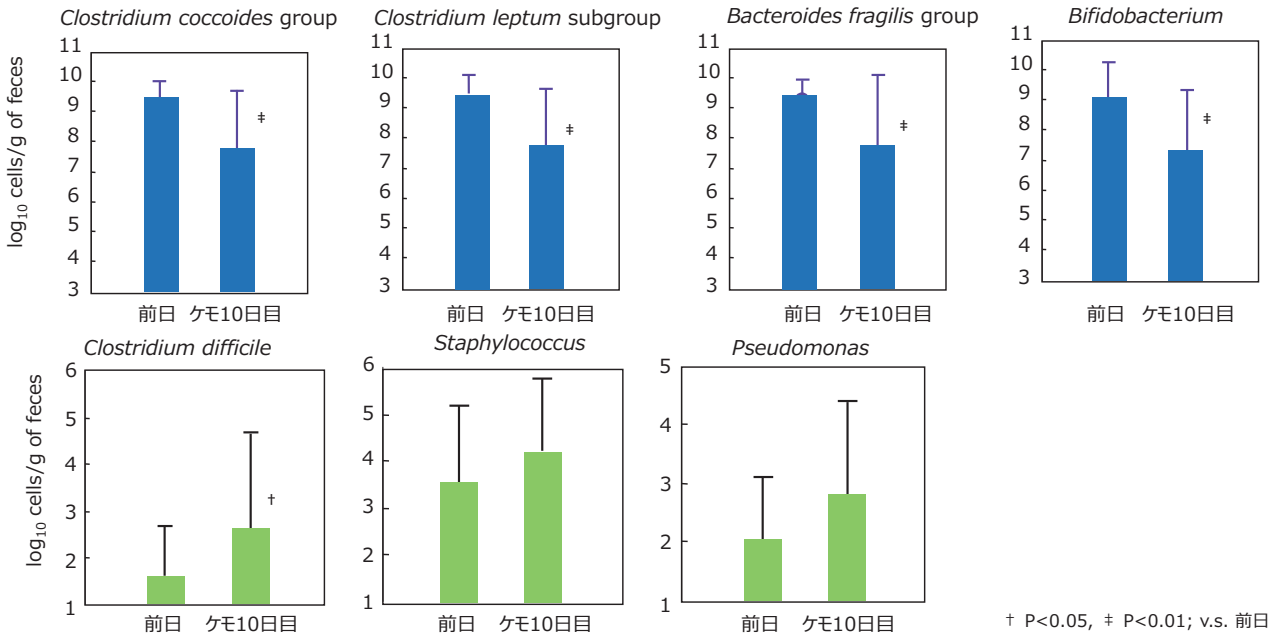


図2 化学療法前後の腸内細菌数の変化

食道癌の術前化学療法を行った患者31例における変化. 文献5より抜粋.
ケモ=化学療法

表2 重症患者における腸内総菌数および内訳

菌群	健康人(12例)	重症患者(15例)	P値
総菌数	10.1	7.5	<0.001
偏性嫌気性菌			
<i>Clostridium coccooides</i> group	9.4	6.1	<0.001
<i>C. leptum</i> subgroup	9.2	6.5	<0.001
<i>Bacteroides fragilis</i> group	9.4	6.8	<0.001
<i>Bifidobacterium</i>	9.2	6.0	<0.001
<i>Atopobium</i> cluster	9.0	6.0	<0.001
<i>Prevotella</i>	8.8	<5.0	<0.001
<i>C. perfringens</i>	<3.0	<3.0	
通性嫌気性菌			
<i>Lactobacillus</i>	5.7	<4.0	<0.001
<i>Enterobacteriaceae</i>	5.9	5.5	
<i>Enterococcus</i>	5.2	4.6	
<i>Staphylococcus</i>	3.8	4.4	
好気性菌			
<i>Pseudomonas</i>	<2.2	<2.2	

文献6より抜粋

平均値(Log₁₀ cells/g of feces)

られていることが示された。

さらには, Shimizu らの研究結果から, 重症患者においては, 腸内細菌叢の攪乱が死亡率の増加に関連することが示された⁷⁾. 本研究では, ICUに入室した重症患者81名の腸内細菌叢が解析され, 樹木構造接近 (CART) 法で死亡率と最も関

連する因子が調査された. その結果, 偏性嫌気性菌が減少した群(糞便1グラム当たり10億個未満)で死亡率59% (死亡例17/全29例) と高率で, さらに大腸菌やブドウ球菌などの通性嫌気性菌 (感染症起因菌) が増加した群 (感染症起因菌1億個以上) で死亡率88% (死亡例15/全17例) と高率

であることも明らかにされた。以上より、ICU入室後ただちに腸内細菌叢の乱れを改善すべきではないかということが示唆された。

IV 周術期および重症患者におけるシンバイオティクスの活用効果

先行研究により、周術期および重症患者におけるプロバイオティクス/プレバイオティクス/シンバイオティクスの活用効果が示されている。

Abeed H Chowdhuryらにより、腹部手術を受ける患者に対して投与されたプロバイオティクス/シンバイオティクスのメタ解析が実施された⁸⁾。本研究では、合計34本のRCT (randomized controlled trials reporting), 2723例がエントリーされ、この内、プロバイオティクス/シンバイオティクスが投与された投与群1354例、プラセボの投与あるいは標準的なケアのみ実施されたコントロール群が1369例であった。解析の結果、コントロール群に比べて投与群において感染性合併症の発生率が軽減され、特にシンバイオティクスの投与による効果はプロバイオティクスを上回ることが示された(図3)。ただし、すべてのプロバイオティクス/シンバイオティクスが同等の効果を発揮すると解釈することはできないため、未だ厳密なRCTが未実施である他のプロバイオティクス/シンバイオティクスにこれらの結果を

外挿することはできないとも述べられている。

Shimizuらにより、重症患者に対してシンバイオティクスを投与した研究が実施された⁹⁾。全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) を呈した患者では、発症時からビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) や乳酸菌 (*Lactobacillus*) が激減しており、シンバイオティクスの投与により正常な範囲に菌数が回復し、ブドウ球菌の増殖を抑制した。また、SIRS患者は、発症時から酢酸濃度や酪酸濃度が低下しており、シンバイオティクスの投与により正常値に回復し、結果として腸管内のpHが低下し腸内環境の改善が認められた。さらに、臨床的な効果として、腸炎、肺炎、敗血症で有意差あり、死亡率も少ない傾向であった(図4)。

Batraらにより、人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator-associated pneumonia : VAP) の発症に着目し、重症患者におけるプロバイオティクスの効果に関するメタ解析が実施された¹⁰⁾。選択基準を満たす9つのRCTにてメタ解析が実施され、プロバイオティクスの使用は、VAPの発生率、人工呼吸器の持続時間、ICU滞在期間、および院内死亡率を低下させることが示された。一方、在院日数、下痢の発生率、および口腔咽頭コロニー形成の発生率には影響しなかった。本論文の考察において、VAPにおけるプロバイオティクスの

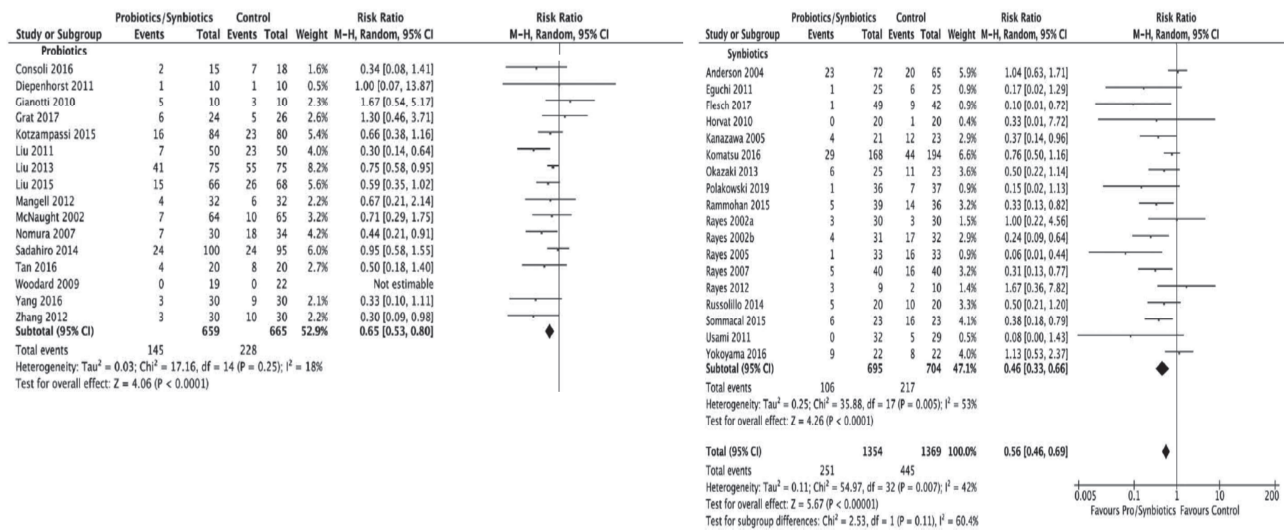


図3 腹部手術を受けた患者に対するプロバイオティクス/シンバイオティクスのメタ解析結果
—感染性合併症の発生リスクへの効果

文献8より抜粋.

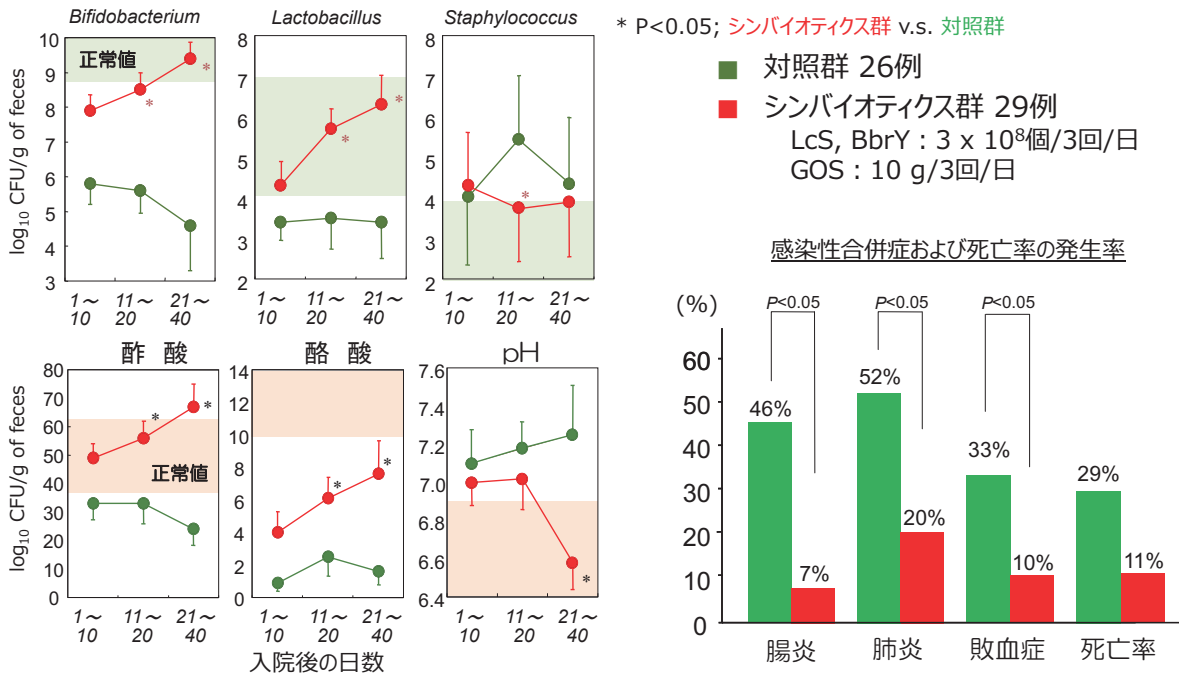


図4 全身性炎症反応症候群を呈した患者に対するシンバイオティクスの効果

LcS : *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota
 BbrY : *Bifidobacterium breve* strain Yakult
 GOS : *Galactooligosaccharides*

文献9より抜粋.

利用は臨床的に有効と考えられるが、最適な種類、用量、および投与経路を評価するには、VAPの客観的で統一された定義と大規模な多施設ランダム化比較試験が必要であるとも述べられている。

V 重症患者におけるシンバイオティクスの作用機序

食道全摘術を受けた患者における周術期シンバイオティクス投与がバクテリアルトランスロケーションに与える効果を検討したYokoyamaらのRCTの結果から、シンバイオティクスの主な作用機序は、次のように考察されている¹¹⁾。手術、外傷、化学療法、感染症などの高度侵襲により、生体における腸管内では腸内細菌叢の攪乱が生じる。具体的には、有用菌である乳酸桿菌、ビフィズス菌、偏性嫌気性菌などが減少し有機酸濃度(酢酸など)が低下し腸内環境が異常状態となる。腸管内では、感染症起因菌の異常増殖、腸管上皮バリアの破綻、腸管からの栄養素吸収の低下などが起こってバクテリアルトランスロケーションの

状態になり感染性合併症の発生率が増加すると考えられている(図5)。これに対して、シンバイオティクスを投与することで、腸内細菌叢が安定化し、バクテリアルトランスロケーションへの進行を防ぐ。その結果、感染症や多臓器不全への進展が予防される。

VI シンバイオティクスの重症患者への活用方法

シンバイオティクスの重症患者への活用方法に関しては、確固たるガイドラインのようなものは未だ存在しない。

著者の施設では、済生会横浜市東部病院患者支援センター内の手術準備外来において、臨床活用を開始した。対象は食道がんと膣頭部がんの患者で、術前化学療法を実施して手術予定となった患者の内、消化管閉塞が無く、経口摂取が可能で、シンバイオティクス含有製品の活用および自費購入に同意を得られた患者としている。患者は、化学療法実施時より主治医科から患者支援センターへ紹介受診され、シンバイオティクスの効果、使用法、費用などに関して看護師よりオリジナルの

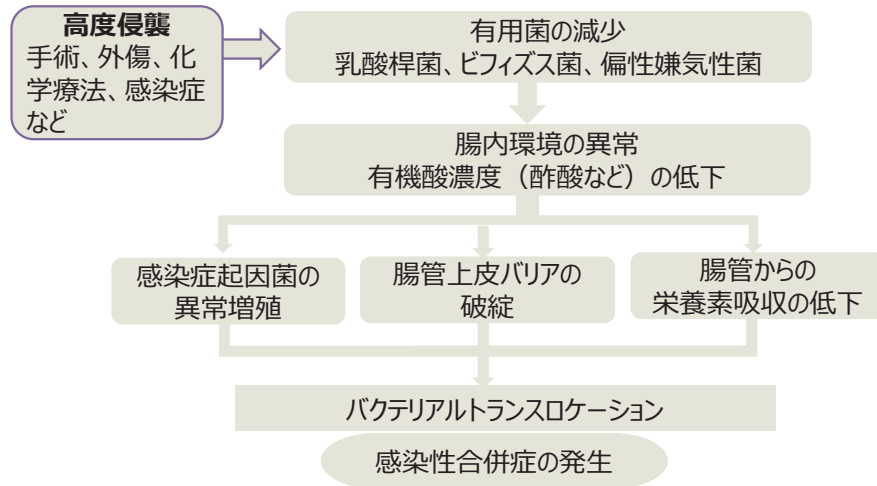


図5 高度侵襲後に感染性合併症の発生率が増加する機序

文献11より抜粋.

済生会横浜市東部病院患者支援センター
で推奨しているシンバイオティクス食品



シンプロテック
ヤクルトの「乳酸菌シロタ株」と「ビフィズス菌 BY 株」の2つのプロバイオティクスと、これらの菌を増やす「ガラクトオリゴ糖」をそれぞれのスティックに配合しています。常温保存が可能で、手軽に摂取できるシンバイオティクス食品です。

プロバイオティクス（乳酸菌シロタ株+ビフィズス菌 BY 株）
プレバイオティクス（ガラクトオリゴ糖液糖）

【お召し上がり方】
各1包ずつを水またはぬるま湯に溶かして、お召し上がりください。そのままでもお召し上がりいただけます。

1セット

「シンプロテック」は、インターネットまたはお電話で購入が可能です。
1箱（各15包入り） 税込み3,780円
【インターネットでのご注文はこちら】 <https://yakultsynbiotics-products.jp/>
【お電話でのご注文はこちら】 0120-34-8960
(電話受付時間 10:00~16:00 土日・夏季休業・年末年始等除く)

図6 シンバイオティクスの説明用パンフレット

済生会横浜市東部病院患者支援センターで説明用に使用しているパンフレットの一部を抜粋し掲載

パンフレット（図6）を用いて説明を受ける。前述した条件に合致した患者に対して、できるだけ早い時期からシンバイオティクス含有製剤を摂取してもらい、術後も入院中は継続させる。使用する製剤は、いずれもプロバイオティクスとして、*Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota, *Bifidobacterium breve* strain Yakult を、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖を組み

合わせたもので、通信販売を利用して購入してもらい、1日2-3回の摂取を勧めている。今後は、他施設でも実施されているように、経口摂取が不可能である人工呼吸管理中の重症患者に対しても、経腸チューブを用いた投与によりシンバイオティクスの投与を試みる予定である。

Ⅶ おわりに

わが国でシンバイオティクスを臨床使用するには、まだ課題が多くある。①保険診療ではないので全て患者負担であること、②内服期間も長ければ効果が出ることは予想がつくが、果たして、どれほどの期間、術前後に内服を継続したら良いのかが未知であること、③適応疾患・病態などの使用基準が不明確であること、④ERASプロトコルなどのガイドラインで推奨項目として取上げられていないこと、以上の課題があるために、周術期の標準管理として取り入れるには未だハードルが高いのも事実である。シンバイオティクスの作用機序やこれまでの先行研究における効果から、高度侵襲患者への活用は有用であると考えられ、これらの課題解決を早期に望みたい。

Ⅷ 利益相反

本論文に利益相反 (COI) は存在しない。

Ⅸ 謝辞

本論文の要旨は、第39回体液・代謝管理研究会年次学術集会 (鹿児島) にて発表した。このような貴重な機会をいただけたことに対して、研究会理事長、事務局長ならびに第39回体液・代謝管理研究会年次学術集会会長の諸先生方に感謝の意を表したい。

参考文献

- 1) ERASガイドライン改訂第四版を実行する。体液・代謝管理 2021 Vol. 37 P9-17
- 2) 栄養障害を有した患者に対する、術後回復促進を目指した術前栄養介入。体液・代謝管理 2023 Vol. 39 P1-9
- 3) Gibson, G. R., and Roberfroid, M. B.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125:1401-1412, 1995.
- 4) Yokoyama Y, Nishigaki E, Abe T, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, Nagino M. Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on

- bacterial translocation after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2014 Feb;101(3):189-99.
- 5) Motoori M, Yano M, Miyata H, Sugimura K, Saito T, Omori T, Fujiwara Y, Miyoshi N, Akita H, Gotoh K, Takahashi H, Kobayashi S, Noura S, Ohue M, Asahara T, Nomoto K, Ishikawa O, Sakon M. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):93-99.
 - 6) Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, Murakami H, Yamamoto H, Mukai N, Minami Y, Sugano M, Kubota N, Uegaki S, Kamoshida H, Sawamura A, Nomoto K, Gando S. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci*. 2011 Aug;56(8):2361-5.
 - 7) Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Goto M, Tasaki O, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Matsushima A, Kuwagata Y, Sugimoto H. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):1171-7.
 - 8) Chowdhury AH, Adiamah A, Kushairi A, Varadhan KK, Krznaric Z, Kulkarni AD, Neal KR, Lobo DN. Perioperative Probiotics or Synbiotics in Adults Undergoing Elective Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2020 Jun;271(6):1036-1047.
 - 9) Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, Matsushima A, Tasaki O, Fujita K, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci*. 2009

- May;54(5):1071-8.
- 10) Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care*. 2020 Oct 15;8:81.
- 11) Yokoyama Y, Nishigaki E, Abe T, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, Nagino M. Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2014 Feb;101(3):189-99.