

特集

高度侵襲消化器外科手術における腸内環境の重要性

横山 幸浩*

はじめに

大量肝切除術，臍頭十二指腸切除術，食道亜全摘術などの高度侵襲消化器外科手術では術後合併症が高率に発生する。なかでも感染性合併症は最も頻度が高く，重篤な場合は生命を脅かす状態を招くこともある。外科医はより精緻で確実な手術を行うために，手術技術を向上し，解剖学的知識をより深める努力を怠らない。しかしこれだけで術後合併症を減らすことはできない。手術においては，患者側の因子が合併症発生に大きな影響を及ぼす。

われわれはこれまで行ってきたいくつかの臨床研究を通じて，患者の腸内環境が術後感染性合併症に大きな影響を及ぼすこと，そしてこの腸内環境を整えるために周術期にシンバイオティクス(後述，大項目IV.)を投与することが，感染性合併症を抑制することを見出してきた。本稿では，われわれがこれまでに行ってきた臨床研究の結果を紹介しつつ，高度侵襲消化器外科手術における腸内環境の重要性について概説する。

I. 腸内環境の良悪はどう評価するのか？

昨今は腸内環境を良くすることが，様々な病気の発生を抑えるのに重要であることがよく言われるようになった。しかしここで一つ疑問がある。腸内環境の良悪はどう評価すればいいのだろうか？もし腸内環境の良悪を評価する基準が無ければ，たとえば悪い腸内環境がわれわれのからだに悪影響を及ぼすかどうかを評価できない。また，たとえ腸内環境を良くする方法があったとしても，その判断の基準がなければ効果を評価できない。われわれは便中の有機酸濃度を測定することが，腸内環境の良悪を判定する上で有用であると考えている。便中の有機酸濃度は，患者の排せつした便を高速クロマトグラフィー法で比較的簡便に測定することができる。

それでは，便中有機酸とはどのようなものであろうか。これは，われわれが摂取した食物繊維やオリゴ糖などを腸内細菌が分解して産生される代謝産物である。便中有機酸には，主にコハク酸，乳酸，ギ酸，酢酸，プロピオン酸，酪酸，吉草酸，イソ吉草酸などがある。このうち酢酸，プロピオン酸，酪酸は最も便中濃度が高く短鎖脂肪酸と呼ばれる。いわゆる有用菌として知られている乳酸桿菌やビフィズス菌は乳酸を産生するが，実際に便中乳酸濃度を測定すると非常に低い。というのは，この乳酸は正常の腸内細菌により速やかに短鎖脂肪酸に代謝されてゆく。

—Key words—
短鎖脂肪酸，バクテリアルトランスロケーション，
シンバイオティクス

* Yukihiro Yokoyama：愛知医科大学 外科周術期管理学
寄附講座 教授

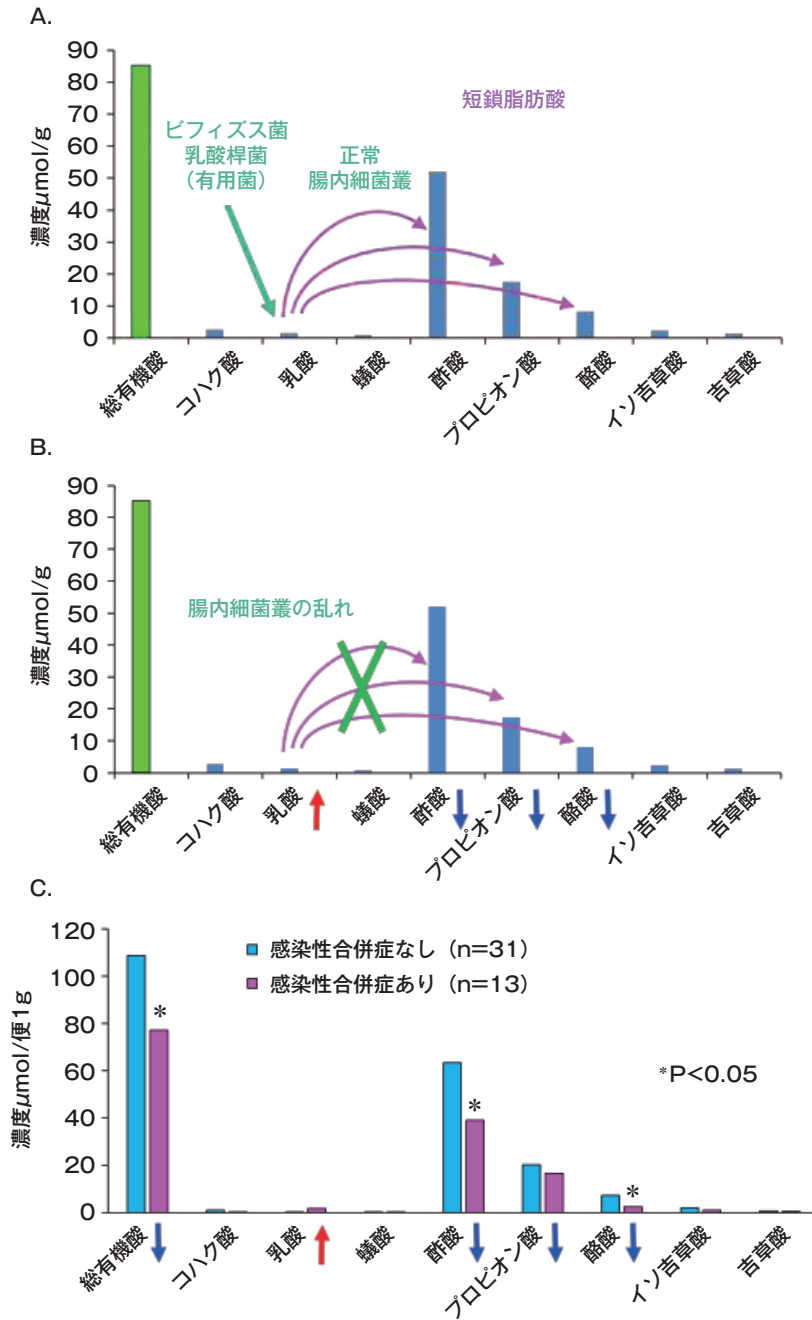


図1 A. 仮説 腸内細菌による有機酸代謝(正常の状態)
 B. 仮説 腸内細菌による有機酸代謝(腸内細菌叢が乱れた場合)
 C. 肝門部領域胆管癌に対して大量肝切除術を行った患者の術前便中有機酸濃度プロファイル¹⁾

即ち乳酸は便中有機酸代謝における中間代謝産物のようなものと考えられる(図1A)。ところが腸内環境が乱れるような状況が生じると、この代謝が低下する。その結果、相対的に便中の乳

酸濃度が上昇し、短鎖脂肪酸濃度が減少する(図1B)。即ち以下のような考え方が成り立つ。腸内細菌叢を一つの臓器のようなものと捉える。そして個々の細菌は、その腸内細菌叢という「臓器」

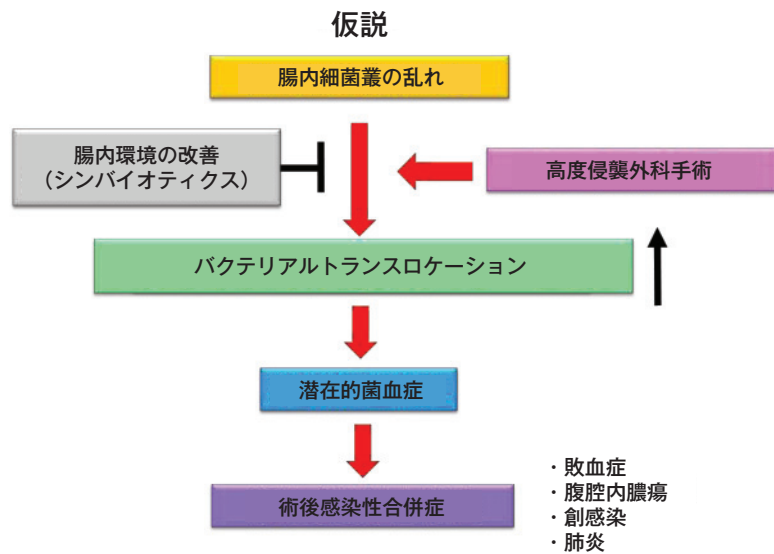


図2 仮説 腸内環境の乱れと術後感染性合併症

を構成する細胞になる。そしてこの腸内細菌叢という臓器が正常に働いているかどうかを評価する指標として便中有機酸濃度測定，特に乳酸や短鎖脂肪酸濃度測定が有用である。これはあたかも肝臓の機能をASTやALTで評価したり，腎臓の機能をBUNやCreatinineで評価したりするのと同様である。

II. 高度侵襲消化器外科手術における腸内環境の重要性

消化器外科手術において便中有機酸濃度と術後感染性合併症の関係を示した興味深い研究があるので紹介する¹⁾。肝門部領域胆管癌に対して大量肝切除および肝外胆管切除術を行った44例の術前の便を解析した。術前便中有機酸濃度のプロファイルを感染性合併症を発生した13例と発生しなかった31例と比較すると，前者では便中の短鎖脂肪酸濃度が低く，乳酸濃度がより高かった(図1C)。また便中の総有機酸濃度もより低かった。この結果が示すことは，術後感染性合併症を発生した患者では，術前から腸内環境が不良であったということである。同様の結果は大量肝切除術だけではなく，臍頭十二指腸切

除術を行った210例²⁾あるいは食道亜全摘術129例³⁾でも証明された。すなわちこの観察結果は，癌種や術式を問わず共通した所見であると言える。

III. 潜在的菌血症という概念

では，術前腸内環境が不良であると何故術後感染性合併症がより高率に発生するのであろうか？われわれはこのメカニズムの要になるものがバクテリアルトランスロケーションであると考えている。バクテリアルトランスロケーションは腸内環境が乱れたり，腸の粘膜バリア機能が破綻したりすることにより腸内にある細菌が血液やリンパ液の流れによって血中に広がり，感染性合併症を発生するという概念で1979年に米国の学者Bergらにより提唱された⁴⁾。高度侵襲消化器外科手術においては，体に強い侵襲が加わり，腸内環境も乱れる。それに伴ってバクテリアルトランスロケーションが誘発されて潜在的な菌血症となり，最終的に敗血症，腹腔内膿瘍，創感染，胆管炎，肺炎などの感染性合併症を発生する(図2)。潜在的菌血症という言葉を取って使うのは，バクテリアルトランスロケーション

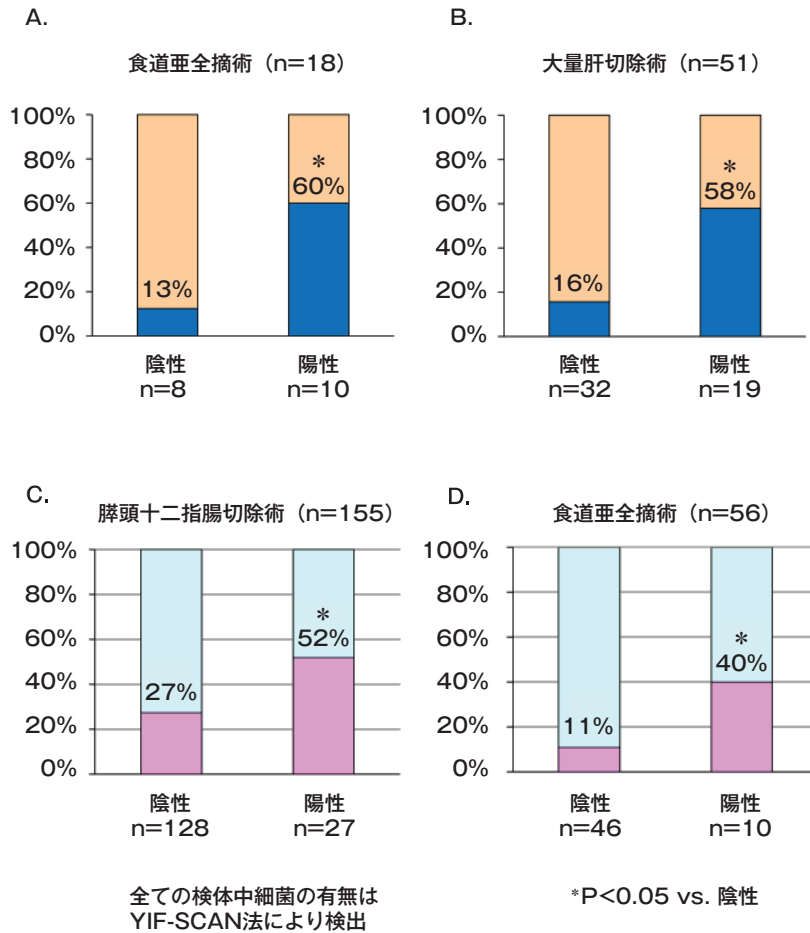


図3 A. 食道亜全摘術を行った患者における腸間膜リンパ節細菌陽性の有無と術後感染性合併症発生率の関係
 B. 大量肝切除術を行った患者における腸間膜リンパ節細菌陽性の有無と術後感染性合併症発生率の関係
 C. 膵頭十二指腸切除術を行った患者における術前血液中細菌陽性の有無と術後手術部位感染症発生率の関係
 D. 食道亜全摘術を行った患者における術前血液中細菌陽性の有無と術後手術部位感染症発生率の関係

による血中への細菌侵入は決して全て従来の血液培養で捕らえられるわけではないためである。即ちごく微量の細菌が血中に入り込む潜在的な菌血症でも、感染性合併症を発生し得る。われわれはこのような状態を潜在的バクテリアルトランスロケーション (Occult-Bacterial Translocation, 以下 O-BT) と呼んでいる⁵⁾。

それでは O-BT をどのように証明すれば良いだろうか？われわれはこれまでにいくつかの研究でヒト腸内細菌に特異的なリボゾーム RNA を

ターゲットにした RT-PCR 法 (Yakult Intestinal Flora Scan 法[®], 以下 YIF-SCAN 法と略す) を用いてこの O-BT の臨床的意義を検証してきた^{6,7)}。食道亜全摘術を行った 18 例では、術中に採取した腸間膜リンパ節に菌が陽性であった (即ちバクテリアルトランスロケーションが起こっていた) 症例では、陰性であった症例より有意に術後感染性合併症の発生が高率であった⁸⁾ (図 3A)。また同様の結果は大量肝切除術を行った 51 例でも観察された⁹⁾ (図 3B)。さらに膵頭十二指腸切除

術を行った155例の検討では、術前に採取した血液に菌が陽性であった(即ち潜在的菌血症があった)患者では、より高率に術後手術部位感染症を発生していた¹⁰⁾(図3C)。同様の結果は食道亜全摘術を行った56例でも観察された¹¹⁾(図3D)。おそらくわれわれのこのような観察は、癌種や術式を問わず共通した現象であると考えられる。

それでは何故ごく微量の細菌が血中に入り込むことにより創感染や肺炎が生じるのだろうか?このメカニズムの一つにトロイの木馬セオリーが考えられる。バクテリアトランスロケーションにより血中に入り込んだ腸内細菌は白血球に貪食される。そしてこの細菌は白血球の中で死滅する場合もあるが、増殖する場合もある。手術後は組織の修復も白血球が担う。白血球内で増殖した細菌は組織の修復部位に到達し、まさに「トロイの木馬」のように細菌を放出して創感染を起こす。Krezalekらは¹²⁾、マウスのMRSA腸炎モデルを用いてこのことを証明した。未だかつてヒトでトロイの木馬セオリーが証明されたことはないが、われわれはヒトでも少なからず同様のことが起こっていると推測している。

IV. シンバイオティクスの有効性

それでは手術侵襲に伴って増強されるO-BTをどのように抑制すれば良いだろうか?われわれはそのカギになるものが周術期のシンバイオティクス投与であると考えている(図2)。シンバイオティクスとは、生体にとって有益な細菌であるプロバイオティクスと、このプロバイオティクスの増殖を促す、いわばプロバイオティクスの餌になるようなプレバイオティクスを同時に投与することにより、腸管内でより有用菌を増やすという概念である。プロバイオティクスの代表となるものは乳酸桿菌やビフィズス菌で、プレバイオティクスの代表となるものは腸管で吸収されず腸の奥まで到達する食物繊維やオリゴ糖である。

われわれはこれまで、プロバイオティクスと

して乳酸菌シロタ株とビフィズス菌BY株を、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖を用いていくつかの無作為化比較試験(Randomized Control Study, 以下RCT)を行い、このシンバイオティクスの有用性を証明してきた。最初に行ったRCTでは、肝門部領域胆管癌に対して肝外胆管切除を伴う大量肝切除術を行った患者を対象にした¹³⁾。このような患者で手術時に経腸栄養チューブを挿入し、術後にそのチューブからシンバイオティクスを投与する群と投与しない群に無作為に割り付けた。投与群では、乳酸菌シロタ株とビフィズス菌BY株が各1億個ずつ含まれる製剤であるヤクルトBL整腸薬[®]1包とガラクトオリゴ糖5gを一日3回投与した。この研究では、患者から便も採取して便中菌叢解析や有機酸濃度測定を行った。シンバイオティクスを投与していない群では、術後の便中ビフィズス菌や乳酸桿菌の細菌数は減少する。しかしシンバイオティクスを投与した群ではこれらが術前同様あるいはそれ以上の数に保たれた。一方で大腸菌群やカンジダなどのいわゆる有害菌(あるいは感染症起炎菌)の便中濃度は術後増加する。しかしシンバイオティクスを投与した群ではこれが低く抑えられた。また便中有機酸濃度、特に短鎖脂肪酸濃度は術後減少し、術後28日経過しても術前の値にはもどらなかった(図4A, 4B)。しかしシンバイオティクスを投与した群ではこれは術前と同様のレベルに保たれていた。術後感染性合併症においては、シンバイオティクス投与群が有意に低く、術後在院日数も短縮され、抗生剤使用日数も短かった。

始めのRCTでシンバイオティクスの術後投与による感染性合併症の抑制効果が示されたので、次のRCTでは術前にもシンバイオティクスを投与してその効果を観察することになった¹⁴⁾。この研究のGroup Aでは、シンバイオティクスを術前2週間内服した。具体的にはヤクルト400[®]とミルミルS[®]を1日各1本ずつ、ガラクトオリゴ糖1回5gを1日3回内服した。またGroup A, Group B(対照群)ともに初回のRCT同様に術後はシンバイオティクスを投与した。この研究で

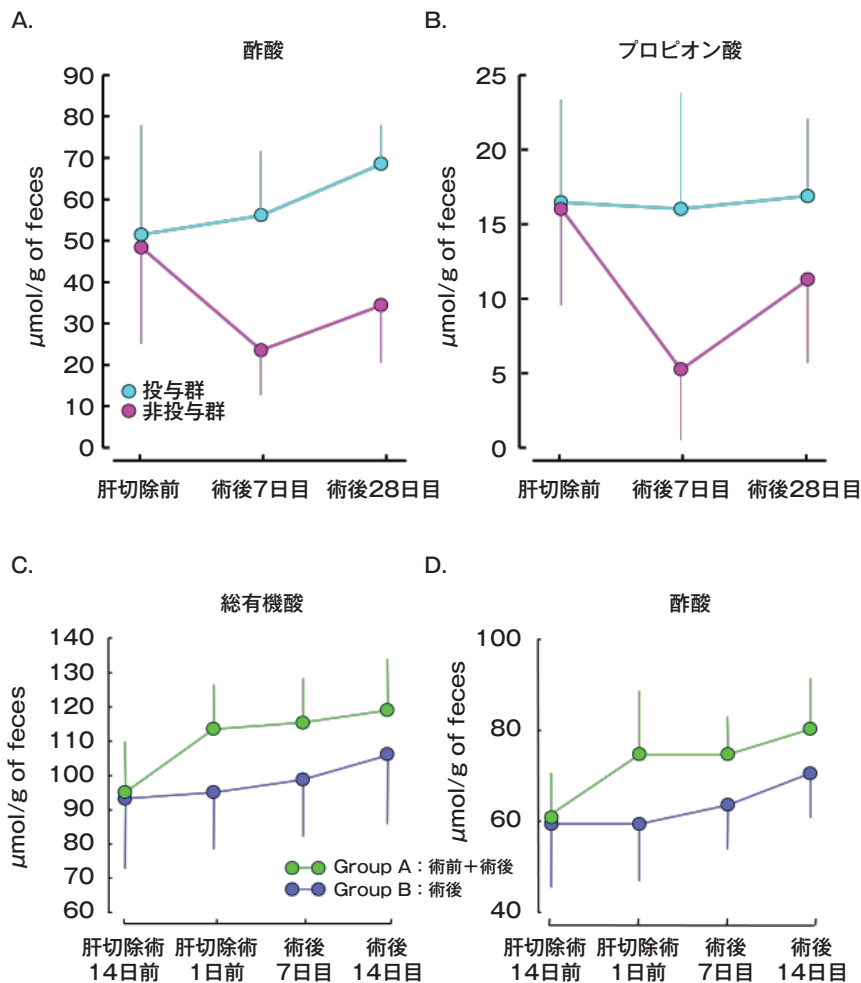


図4 A. 大量肝切除術を受けた患者における術前および術後の便中酢酸濃度
 B. 大量肝切除術を受けた患者における術前および術後の便中プロピオン酸濃度
 C. 大量肝切除術を受けた患者における術前 14 日前, 術直前, 術後 7 日目, 術後 14 日目の便中総有機酸濃度
 D. 大量肝切除術を受けた患者における術前 14 日前, 術直前, 術後 7 日目, 術後 14 日目の便中酢酸濃度

も便中有機酸濃度を測定した。Group A では既に術直前に便中の総有機酸がシンバイオティクス投与前より高かった。術後感染性合併症発生率や酢酸濃度が Group B より有意に高かった(図 4C, 4D)。術後は両群ともにシンバイオティクスを投与したが, Group A では術後一貫して便中有機酸濃度が Group B より有意に低く, 術後在院日数, 抗生剤使用日数も短かった。

上記二つの RCT で周術期シンバイオティクス投与の術後感染性合併症抑制効果が証明された

が, その具体的なメカニズムは不明であった。そこでわれわれは次の臨床研究でこれを証明することを試みた¹⁵⁾。対象は大量肝切除術同様に侵襲の大きな手術である食道癌に対する食道亜全摘術を受ける患者とした。このような患者をシンバイオティクス投与群と非投与群に無作為に割り付けた。また手術中に腸間膜リンパ節を採取, 術後 1 日目に血液も採取してこれらの検体中の細菌の有無を YIF-SCAN 法で調べ, バクテリアルトランスロケーションの指標とした。シンバ

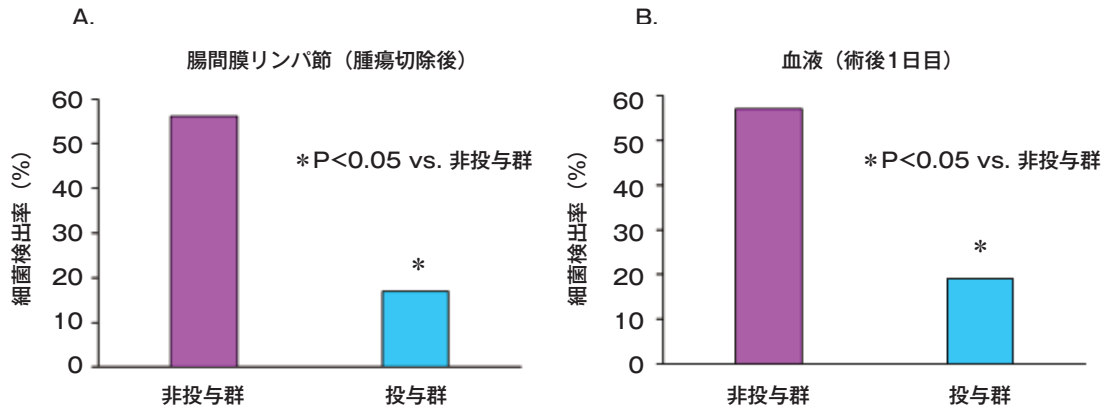


図5 A. 腸間膜リンパ節における細菌の検出率
B. 術後1日目血液における細菌の検出率

イオティクスを投与していない群では腸間膜リンパ節および術後1日目の血液検体での細菌検出率が50%以上であったのに対して、シンバイオティクス投与群ではこれらが20%程度に抑えられていた(図5A, 5B)。この研究はシンバイオティクスによりバクテリアトランスロケーションが抑制されることを証明した初めての研究である。

シンバイオティクスによる感染性合併症抑制効果が示されたのはわれわれのRCTだけではない。他施設で行った消化器外科手術を受ける患者を対象にしたいくつかのRCTでも同様の結果が得られている¹⁶⁻¹⁸⁾。さらに集中治療室で人工呼吸管理が必要になった患者においても同様にシンバイオティクスの感染性合併症抑制効果が確認されている^{19,20)}。しかも興味深いことに、これらの研究では一貫してシンバイオティクスの投与により便中有機酸濃度、特に酢酸濃度の上昇がみられた。シンバイオティクスの有効性に関する数多くのエビデンスに基づき、日本外科感染症学会による「消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン」(2025年出版)や日本集中治療医学会による「日本版重症患者の栄養療法ガイドライン」(2024年出版)においてもシンバイオティクスの使用が推奨されようになった。

おわりに

外科手術あるいは医療そのものが感染症との闘いであると言える。感染症治療の要になるものはいわずもがな抗生物質である。しかし抗生物質には様々な問題がある。まず副作用が多い。抗生物質投与により肝障害、腎障害、アレルギー、腸炎などの様々な副作用が比較的高頻度にもたらされる。また抗生物質使用の最大の問題点は多剤耐性菌の誘発である。一方でシンバイオティクスにはほとんど副作用がみられない。われわれがこれまで行ってきたシンバイオティクスを用いたRCTでは、重篤な有害事象を発症した患者は一人もいない。またシンバイオティクスは多剤耐性菌を誘発することはない。むしろシンバイオティクスにより多剤耐性菌の発生が抑制されるというデータがある。以上の観点より、シンバイオティクスは単なる整腸剤としてではなく、高度侵襲外科手術において術後感染性合併症を抑制する製剤として使われるべきであると考えている。

利益相反

株式会社ヤクルト本社出資寄附講座所属。

文 献

- 1) Yokoyama Y, et al : Profile of preoperative fecal organic acids closely predicts the incidence of postoperative infectious complications after major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection : Importance of fecal acetic acid plus butyric acid minus lactic acid gap. *Surgery* 2017 ; 162(4) : 928-936.
- 2) Dei H, et al : Impact of the ratio of fecal short-chain fatty acids to lactic acid concentration on postoperative infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2025 ; 180 : 109040.
- 3) Nagao T, et al : The ratio of the preoperative fecal short-chain fatty acid to lactic acid concentrations as a predictor of postoperative infectious complications after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2025 ; 32(8) : 6058-6066.
- 4) Berg RD, et al : Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979 ; 23(2) : 403-411.
- 5) Yokoyama Y, et al : Clinical importance of "occult-bacterial translocation" in patients undergoing highly invasive gastrointestinal surgery : A review. *Surg Today* 2021 ; 51(4) : 485-492.
- 6) Matsuda K, et al : Establishment of an analytical system for the human fecal microbiota, based on reverse transcription-quantitative PCR targeting of multicopy rRNA molecules. *Appl Environ Microbiol* 2009 ; 75(7) : 1961-1969.
- 7) Matsuda K, et al : Sensitive quantitative detection of commensal bacteria by rRNA-targeted reverse transcription-PCR. *Appl Environ Microbiol* 2007 ; 73(1) : 32-39.
- 8) Nishigaki E, et al : The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications after esophagectomy. *Ann Surg* 2014 ; 259(3) : 477-484.
- 9) Mizuno T, et al : Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg* 2010 ; 252(6) : 1013-1019.
- 10) Suenaga M, et al : Impact of preoperative occult-bacterial translocation on surgical site infection in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2021 ; 232(3) : 298-306.
- 11) Inada K, et al : Impact of pre-operative occult bacteremia on post-operative infectious complications in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Infect (Larchmt)* 2025 ; 27. (4) : 295-303.
- 12) Krezalek MA, et al : Can methicillin-resistant staphylococcus aureus silently travel from the gut to the wound and cause postoperative infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis". *Ann Surg* 2018 ; 267(4) : 749-758.
- 13) Kanazawa H, et al : Synbiotics reduce postoperative infectious complications : a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005 ; 390(2) : 104-113.
- 14) Sugawara G, et al : Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery : a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006 ; 244(5) : 706-714.
- 15) Yokoyama Y, et al : Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. *Br J Surg* 2014 ; 101(3) : 189-199.
- 16) Tanaka K, et al : Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy : a prospective randomized controlled trial. *Surgery* 2012 ; 152(5) : 832-842.
- 17) Usami M, et al : Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011 ; 35(3) : 317-328.
- 18) Okazaki M, et al : Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery : a prospective, randomized control trial. *Nutrition* 2013 ; 29(10) : 1224-1230.
- 19) Shimizu K, et al : Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis : a randomized controlled trial. *Crit Care* 2018 ; 22(1) : 239.
- 20) Shimizu K, et al : Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS : a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54(5) : 1071-1078.