

Title	Synbiotics Decrease the Incidence of Septic Complications in Patients with Severe SIRS : A Preliminary Report
Author(s)	清水, 健太郎
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54098">https://hdl.handle.net/11094/54098</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名 清水 健太郎

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学位記番号 第 23279 号

学位授与年月日 平成21年6月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文名 Synbiotics Decrease the Incidence of Septic Complications in Patients with Severe SIRS : A Preliminary Report  
(全身性炎症反応患者における腸内細菌叢、腸内環境の変化とシンバイオティクス療法の有効性)

論文審査委員 (主査)  
教授 杉本 壽

(副査)  
教授 林 紀夫 教授 朝野 和典

## 論文内容の要旨

## [目的]

腸管内には多彩な細菌群がバランスを保ち共存しており、腸内細菌叢がバリア機能の維持と感染防御に極めて重要であることが示されている。しかしながら、急性期重症病態の腸内細菌叢や腸内環境に関する検討はほとんどされていない。我々は、全身性炎症反応 (SIRS) 患者の腸内細菌叢と腸内環境の変化を明らかにし、近年注目されているシンバイオティクス療法 (生菌製剤+増殖物質) の有効性を評価した。

## [方法]

対象は、SIRS の診断基準を満たし、血中 CPR 値が 10mg/dl 以上の重症 SIRS 患者 55 人とした。2003 年 12 月から 2004 年 6 月までに入院した 26 人をシンバイオティクス非投与群 (NS 群)、2004 年 6 月から 2005 年 3 月までに入院した 29 人をシンバイオティクス投与群 (S 群) とした。シンバイオティクス投与群は、プロバイオティクスとして *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* の生菌製剤 (商品名: ヤクルト BL 整腸薬) を、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖 (商品名: オリゴメイト HP) を入院日から経口摂取開始まで経腸チューブより投与した。

SIRS の原因の内訳は、sepsis 34 人、外傷 15 人、熱傷 6 人であった。便検体は plate&tube technique により 10 種類の腸内細菌群の定量評価を行い、腸内環境として pH と high speed liquid chromatography 法により 9 種類の有機酸を測定、分析した。両群における腸内細菌叢、便中有機酸、便中 pH を比較検討し、同時に両群の感染合併症、死亡率を比較検討した。

## [結果]

腸内細菌叢の分析では、総偏性嫌気性菌数の中でも特に「善玉菌」といわれる *Bifidobacterium* と

*Lactobacillus* は、NS 群では S 群と比較すると 1/100-1000 程度に有意に減少した (Table)。便中の有機酸の中でも、特に短鎖脂肪酸 (酢酸、プロピオン酸、酪酸) は NS 群では有意に減少し、便中の pH (S 群 6.6 ± 0.4 vs. NS 群 7.2 ± 0.7) は有意に増加していた。

Table	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>	total acid	acetic acid	propionic acid	butyric acid
S group	9.4 ± 1.1 *	6.3 ± 2.3 *	91 ± 48 *	67 ± 24*	16 ± 9.2*	7.6 ± 5.9*
NS group	4.6 ± 3.4	3.4 ± 2.4	44 ± 34	24 ± 15	4.6 ± 5.3	1.6 ± 2.7
Normal	9.6 ± 0.7	5.0 ± 1.0	88 ± 21	51 ± 13.	19 ± 6.8	17 ± 6.7

bacteria (log<sub>10</sub>counts/g feces); acid (μ mol/g feces); \*p<0.05 vs. NS group; Data as mean ± SD.

また、感染合併症は S 群は NS 群に比べ、腸炎 (7% vs. 46%\*), 肺炎 (20% vs. 52%\*), 菌血症 (10% vs. 33%\*) (S 群 vs. NS 群; \*p<0.05) ともに有意に減少した。S 群の多臓器不全による死亡率 (11%) は、S 群 (29%) に比べ低い傾向がみられた

## [結論]

シンバイオティクス療法は、重症 SIRS 患者の腸内細菌叢および腸内環境を維持し、経過中の感染合併症を減少させた。シンバイオティクス投与により、*Bifidobacterium* と *Lactobacillus* が高く維持され、腸管内の短鎖脂肪酸、pH も保たれた。また、腸炎の発生だけでなく、肺炎や菌血症の合併を有意に減らした。

現在、急性期重症病態に対する標準化された腸管内治療は存在しない。シンバイオティクス療法は、腸内細菌叢を保持し、腸内環境を保つ点で生理的であり、重症患者の臨床経過を改善する有望な腸管内治療法となりうる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

全身性炎症反応は、生体に過大な侵襲が加わった時の炎症反応で菌血症から多臓器不全にいたる重篤な病態である。腸管は、その重症病態の標的臓器として注目されてきた。しかし、重症病態における腸内細菌叢の考察はされてこなかった。本研究では、侵襲時の腸内細菌叢や有機酸に代表される腸内環境が崩壊していることを臨床データで示した意義は大きい。

また、重症病態に対する腸管内治療は確立されていないが、申請者らは、腸内細菌叢を安定化させるために生菌製剤であるプロバイオティクスとその増殖因子であるオリゴ糖などのプレバイオティクスを併用したシンバイオティクスを使用した。その結果、腸内細菌叢が安定しただけでなく、感染合併症である腸炎、肺炎、菌血症が減少した。Preliminaryな臨床研究ではあるが、本研究は、重症病態の腸管内治療に先鞭をつけた意義は、学位の授与に値すると考えられる。