The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Gut Dysbiosis Associated with Antibiotics and Disease Severity and Its Relation to Mortality in Critically Ill Patients
Author(s)	小島, 将裕
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92877
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	小島　将裕
論文題名 Title	Gut Dysbiosis Associated with Antibiotics and Disease Severity and Its Relation to Mortality in Critically Ill Patients （重症患者での抗生物質や疾患の重症度と関連した腸内細菌叢異常およびその死亡率との関連）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

細菌叢が変化し調和が乱れた状態をDysbiosisと呼ぶ。重症病態時の腸管内ではDysbiosisが生じるが、その変化のパターンや要因、Dysbiosisが患者の予後に影響を与えるのかどうかは明らかではなかった。

本研究では16S rRNA遺伝子の網羅的解析（メタ16S解析）を用いて、急性期の重症患者の便中細菌叢の変化を評価し、その変化が抗生物質の使用・疾患の重症度・患者の生命予後と関連があるか検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

対象は2014年2月から2015年1月に大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送され、入院中に人工呼吸管理を要した重症患者を対象とした。第1-2病日、第3-4病日、第5-7病日、第8-14病日、およびその後は適切な時期に肛門から滅菌スワブを1-2cm挿入し回転させて、付着した便を検体として採取した。検体はすぐに-78℃で凍結保存し、後に大阪大学微生物研究所によりメタ16S解析された。

全症例数は71例（年齢中央値66.0歳、来院時APACHE Ⅱスコア中央値23.0）で、総検体数は238であった。患者群の入院時診断は25%が外傷、25%が心停止、17%が敗血症、10%が脳卒中などで幅広い疾患が含まれた。入院時の細菌叢は症例ごとに大きく異なっていた。細菌門レベルで評価すると、各病日で細菌門の構成比には経時的な変化は見られなかったが、*Bacteroidetes*門と*Firmicutes*門の構成比の初期値からの変化量は経時的に増加していた($p < 0.05$)。一方で多様性の指標であるOperational Taxonomic unitsは経時的に低下していた($p < 0.01$)。また、この変化は入院後約1週間でとどまった。カルバペネム系抗生剤の使用の有無で比較すると、Bacteroidetes門・Firmicutes門ともに構成比の初期値からの変化量は第11病日以降で有意差があった（$p < 0.05$）。また、入院時からのSOFAスコアの変化量はActinobacteria門の構成比の変化量と有意な関連があった($p < 0.001$)。さらに、入院から1週間以内のBacteroidetes門の構成比/Firmicutes門の構成比（B/F ratio）が８を越える、または１/８を下回る症例は有意に死亡転帰と関連していた（$p = 0.039$）。

〔総　括(Conclusion)〕

重症患者は入院時にそれぞれ固有の腸内細菌叢を有しており、急性期には多様性を減らしながら大きく腸内細菌叢は変化する。しかし、その変化は入院から1週間までが特に大きく、その後は新たな安定した細菌叢へと遷移していた。その変化には広域抗生剤や疾患の重症度が関与しており、さらにその変化が極端に偏移している場合は生命予後とも関連していることが本研究により示唆された。

入院後早期から腸内細菌叢の変化を緩和する腸管内治療は重症患者の予後の改善に寄与するかもしれない。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　小島　将裕

	（職）	氏　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	織田 順	署名
	副　査　大阪大学教授	藤野 裕士	署名
	副　査　大阪大学教授	忽那 賢志	署名

論文審査の結果の要旨

本研究は急性期の重症患者の腸内細菌叢の変化とその要因、生命予後との関連について検討した。人工呼吸管理を要した患者の便を1-2病日、3-4病日、4-7病日、8-14病日に採取し、腸内細菌をメタゲノム解析して、細菌種を同定した。腸内細菌叢は多様性を減らしながら、変化しつづけていたが、入院後約1週間であまり変化がみられなくなった。カルバペネム系抗菌薬の使用の有無で比較すると、主に腸内細菌叢を構成するBacteroidetes門とFirmicutes門はいずれも抗菌薬使用群の方が変化はより大きかった。また、疾患の重症度が高い場合はActinobacteria門の変化が大きかった。さらに、過度な腸内細菌叢の変化は生命予後と関連していた。本研究は、重症患者の各患者で生じる急性期の腸内細菌叢の変化を門レベルで明らかにし、その変化には抗菌薬や疾患の重症度が関連していることを明らかにした。過度な腸内細菌叢の変化は患者の生命予後と関連しており、腸内細菌叢の変化を軽減することが重症患者の生命予後の改善に寄与する可能性を示したもので、学位の授与に値すると考えられる。