

冠動脈バイパス手術の周術期における炎症反応に対する シンバイオティクス投与による影響についての検討

高松赤十字病院 栄養課¹⁾ 心臓血管外科²⁾

黒川有美子¹⁾, 碓石 峰子¹⁾, 西村 和修²⁾

要 約

心臓血管手術のような侵襲の大きな手術の術後に起こる非特異的な炎症反応の軽減を目的として、術後の経口摂取開始時からシンバイオティクスを2週間以上投与した。対象は人工心肺を使用しない冠動脈バイパス手術（以下 OPCAB）を施行した患者で、CRP を炎症反応の指標としてシンバイオティクス投与群（17例）とシンバイオティクス導入前の対照群（16例）を比較検討した。CRP は手術3日後に最高値を示し、その後低下した。14日後のCRP値は投与群が対照群に比較して有意な低下を認めた。14日後のCRPを目的変数として、患者背景の年齢、性別、術前クレアチニン値、輸血・糖尿病・シンバイオティクス投与の有無を説明変数として重回帰分析を行った。重回帰式ではシンバイオティクス投与がCRPの予測に有意な関与を認めた。

キーワード

冠動脈バイパス手術, OPCAB, CRP, シンバイオティクス, プロバイオティクス

はじめに

シンバイオティクス（プロバイオティクス+プレバイオティクス）投与により侵襲の大きい外科手術の感染性合併症予防の効果が示唆されるとする報告^{1) 2)}がある。当院では、冠動脈バイパス手術の術後にシンバイオティクスの投与を2008年11月より開始した。そこで、シンバイオティクス使用前と使用後の同じ期間（2月～7月）の症例をレトロスペクティブに調査した。炎症の指標としてはCRP、白血球数について検討した。

対象と方法

冠動脈バイパス手術を行った患者でヤクルト300LT 1本/日（*Lactobacillus casei* シロタ株300億個、ガラクトオリゴ糖2.5g）、ミルミルS 1本/日（*Bifidobacterium breve* ヤクルト株100億個、ガラクトオリゴ糖0.6g）を術後経口摂取開始時から原則として15日間投与したシンバイオティクス投与群（以下 Syn 投与群）17例、投与

していない対照群16例をレトロスペクティブに調査した。調査項目は患者背景としては年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、術前クレアチニン（Cre）、術後の抗菌薬使用状況、手術時間、術中輸血の有無、排便回数など。炎症反応の指標としてCRP、白血球数を検討した。

なお、シンバイオティクス群及び対照群における術者、術式、クリニカルパス、抗菌薬（アンピシリン・スルバクタム）は変化なし。

用いた統計は、14日後のCRPを目的変数として患者背景の年齢、性別、術前クレアチニン値、輸血・糖尿病・シンバイオティクス投与の有無を説明変数として重回帰分析を行った。

結 果

Syn 投与群は17例、対照群は16例であった。両群間の患者背景「年齢、性別、身長、体重、糖尿病の有無、術前クレアチニン、手術1週後以降の抗菌薬の使用、術式、手術時間、術中輸血（濃厚赤血球・新鮮凍結血漿）の有無」に統計的な

有意差は認めなかった（表1）。Syn投与群の摂取開始日は術後2～3日目が90%，4～5日目が10%で，平均投与開始日は 2.6 ± 0.7 日（平均 \pm 標準偏差）であった。平均摂取日数は術後15.8日であった。術前のCRPはSyn投与群が 0.6 ± 1.7 ，対照群は 0.8 ± 1.0 であった。3日後にSyn投与群は 18.6 ± 6.1 ，対照群は 18.0 ± 7.5 と上昇したが両群間に統計的に差はなかった。4日後以降，両群ともに低下したが，14日後の比較でSyn投与群は 1.06 ± 0.95 ，対照群は 2.05 ± 1.70 で，Syn投与群が対照群と比較して有意な低下（ $P < 0.05$ ）を示した（図1）。

白血球数は術前（データなし），7日後，14日後共にSyn投与群と対照群に差はなかった（図2）。また，術後14日目の体重変化，経口摂取から2週間の平均1日便回数は両群間に有意な差は認めなかった（図3）。

表1 患者背景

	シンバイオティクス群	対照群	検定	
年齢（歳）	68.2 ± 8.7	70.8 ± 9.7	n.s	
性別	男性 14人 女性 3人	男性 13人 女性 3人	n.s	
身長（cm）	161.8 ± 8.8	158.8 ± 7.5	n.s	
体重（kg）	61.5 ± 10.5	60.0 ± 8.7	n.s	
糖尿病	あり 8例 なし 9例	あり 7例 なし 9例	n.s	
術前Cre（mg/dL）	0.82 ± 0.18	0.86 ± 0.31	n.s	
術後1週間後以降の 抗菌薬使用	あり 1例 なし 16例	あり 1例 なし 15例	n.s	
手術時間（分）	316.5 ± 68.8	299.6 ± 50.2	n.s	
術中輸血	RCC-LR （濃厚赤血球）	あり 5例 なし 12例	あり 8例 なし 8例	n.s
	FFP （新鮮凍結血漿）	あり 1例 なし 16例	あり 1例 なし 15例	n.s

平均 \pm 標準偏差 [Unpaired-t 検定（両側）・ χ^2 検定]

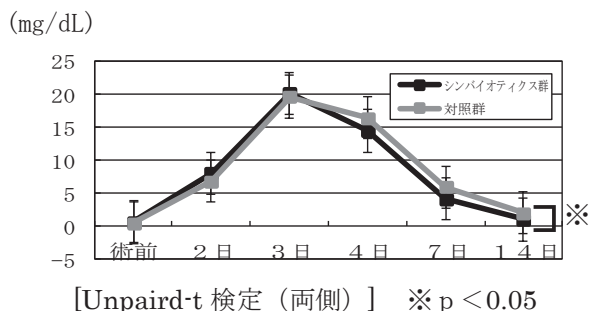


図1 CRP値の推移

術後14日目のCRPに影響を与える因子として年齢，性別（男性；1，女性；0），術前クレアチニン，輸血の有無（あり；1，なし；0），糖尿病の有無（あり；1，なし；0），シンバイオティクス（投与；1，非投与；0）の6項目を用いて多変量解析（重回帰分析）を行った。その結果，多重共線性の検討では共線性を示す項目はなく，全ての項目が採用された。重回帰式の検討ではAIC値による最適モデルの選択により，公式 $Y = -0.9925X1 + 2.0525$ が得られた。ただし，Yは14日目のCRPであり，X1はシンバイオティクスである。また，シンバイオティクス投与の有無は $P < 0.05$ で有意にCRPに関与しているとの結果が得られた。

考 察

これまでに特定のプロバイオティクス菌株（*Lactobacillus casei* シロタ株，*Bifidobacterium breve* ヤクルト株）とシンバイオティクス（前述のプロバイオティクス菌株とガラクトオリゴ糖の併用）において，1）消化器外科患者^{1-4）}における術後感染性合併症予防効果，抗菌薬使用日数お

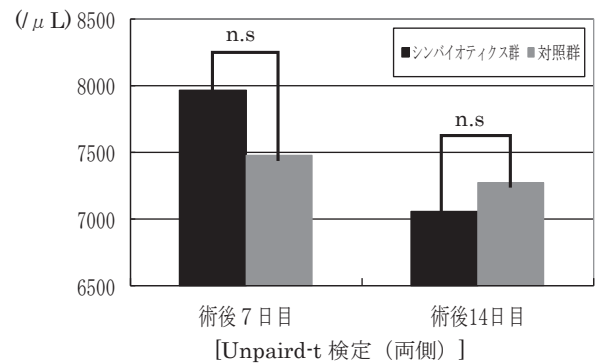


図2 術後の白血球数

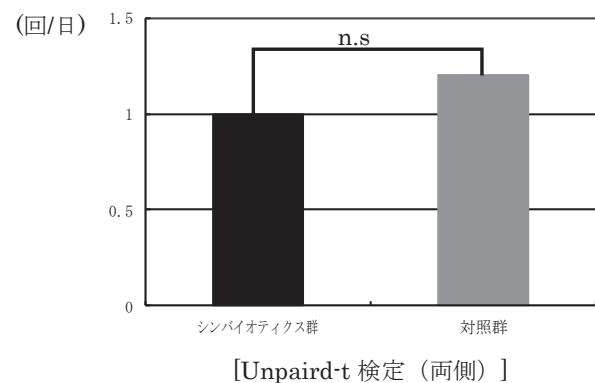


図3 術後の平均便回数

よび術後在院日数の短縮, 2) 救命救急重症患者^{5, 6)}における感染性合併症予防効果, 3) 小児・小児外科患児における腸管機能・栄養状態の改善^{7, 8)}, といった臨床的な有用性が報告されている。そこで, 我々は該研究で用いられているプロバイオティクス菌株を含有するヤクルト 300LT およびミルミル S を用いて, 冠動脈バイパス手術を行った患者の予後に及ぼす影響を検討した。その結果, シンバイオティクスの経口投与により大侵襲外科手術後の炎症反応を早期に回復させることが示唆された。前述のシンバイオティクスを用いた臨床研究報告¹⁻⁸⁾においては, 非投与群の患者においていずれも手術や外傷といった過大な侵襲により, 腸内の有用な菌が減少し感染症起因菌が異常に増殖すること, 腸内の短鎖脂肪酸の濃度が著しく低下することが示されている。一方でシンバイオティクス投与群ではそのような腸内細菌叢や腸内環境の異常が顕著に改善されることが報告されている。ICU 入室重症患者におけるシンバイオティクス投与による腸内細菌叢の改善が, 生存率の向上に寄与する可能性を示した報告⁵⁾も認められる。シンバイオティクス投与による腸内細菌叢や腸内環境改善作用が, 大侵襲外科手術後の炎症反応の早期回復に重要であると考えられた。

また, 周術期に用いられる抗菌薬に対してプロバイオティクスが低感受性であることが重要であると考えられる。今回用いているプロバイオティクス菌株 (*Lactobacillus casei* シロタ株, *Bifidobacterium breve* ヤクルト株) はアンピシリンに対して低感受性であり⁹⁾, 効果が得られた可能性が示唆された。今回使用したシンバイオティクス (前述のプロバイオティクス菌株とガラクトオリゴ糖の併用) は薬剤ではなく食品であり, 経費も安価で入手しやすく飲料形態で継続しやすいと思われる。

今後の課題として, プロスペクティブ調査を行うことや, 炎症反応の指標を CRP のみならず, 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の有無やその持続期間, プロカルシトニン, NK 活性などを用いること, シンバイオティクスを術前から投与するなど摂取期間の検討, 小腸機能指標として DAO 活性, 腸内細菌叢や腸内環境 (短鎖脂肪酸濃度) といった多方面からの解析を行い, その結果を精査して, シンバイオティクスの有効性をより詳細に明らかにすることが望まれる。

●引用論文

- 1) Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 390 : 104-113, 2005.
- 2) Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 244 : 706-714, 2006.
- 3) Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, 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.* 35 : 317-328, 2011.
- 4) Tanaka K, Yano M, Motoori M, et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surgery.* 152 : 832-842, 2012.
- 5) Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Probiotic/Synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci.* 58 : 23-32, 2013.
- 6) Hayakawa M, Asahara T, Ishitani T, et al. Synbiotic therapy reduces the pathological gram-negative rods caused by an increased acetic acid concentration in the gut. *Dig Dis Sci.* 57 : 2642-2649, 2012.
- 7) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, et al. Early use of probiotics is important therapy in infants with severe congenital anomaly. *Pediatr Int.* 52 : 362-367, 2010.
- 8) Wada M, Nagata S, Saito M, et al. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer.* 18 : 751-759, 2010.
- 9) 朝原崇, 結城功勝, 高橋明, 他 : *Lactobacillus casei* シロタ株および *Bifidobacterium breve* ヤクルト株の薬剤感受性. ヤクルト研究所研究報告集 第 30 号