

氏名（本籍） あいす なおや
愛洲 尚哉 (福岡県)

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1502 号

学位授与の日付 平成 26 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）

学位論文題目

Impact of Perioperative Administration of Probiotics to Prevent Surgical Site Infections in Patients with Colorectal Cancer

(プロバイオティクスは、大腸待機手術後の手術部位感染を減少させる。)

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	山下 裕一
（副査）	福岡大学	教授	向坂 彰太郎
	福岡大学	教授	廣松 賢治
	福岡大学	教授	久野 敏

博士学位申請論文内容の要旨

博士学位申請論文名

**Impact of Perioperative Administration of Probiotics to Prevent Surgical
Site Infections in Patients with Colorectal Cancer**

(日本語訳)

プロバイオティクスは、大腸待機手術後の手術部位感染を減少させる。

博士学位申請論文キーワード

Probiotics	Surgical site infections
Colorectal cancer	Microbiota
Immune response	

博士学位申請者氏名 愛洲 尚哉

(平成 年 月 日提出)

審査の結果の要旨

大腸癌手術の周術期における手術部位感染症(Surgical Site Infection ; 以下、SSI)は重要な合併症の一つであり、一度発生すると術後在院日数の長期化に直結し、患者の生活の質(Quality of Life : 以下、QOL)を著しく低下させる。SSIの発生は、細菌を主とした感染微生物による因子(細菌因子)、医療行為など感染を引き起こす背景(環境因子)、そして感染を受ける患者側の防御能(患者因子)のバランスによって決定される。

本論文は、患者側の免疫能を高めSSIを含む感染性合併症の発生率の減少を目的に、プロバイオティクスの内服による効果について検討した。患者156例を対象として非内服群81例、内服群75例に分けSSI発生率について前後比較検討したものである。検討の結果、内服群において、皮膚浅層SSI発生率が有意に減少した。また内服群において、有用な腸内細菌であるビフィズス菌が増加傾向であった。Immuknowを用いた免疫能の検討では、術後1日目の侵襲に対する過剰な反応を抑制している可能性が示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さ、審査委員との質疑応答は以下の通りである。

1. 斬新さ

プロバイオティクスの周術期の効果については、食道癌、胆道癌、膵臓癌、などの症例においてエビデンスレベルの高い論文の報告がある。しかし、大腸癌の周術期における免疫能の評価や腸内細菌叢の変化を検討した基礎データとともに発表した論文はない。

2. 重要性

大腸癌手術の周術期におけるSSIは重要な合併症の一つであり、一度発生すると術後在院日数の長期化に直結し、患者のQOLを著しく低下させる。SSIの発生は、細菌因子、環境因子、患者因子のバランスによって決定される。これまでSSI対策は細菌因子、環境因子に対する対策が主であったが、本論文では、プロバイオティクス内服により患者因子の改善を行い、SSI発生率の減少することを目的とした点で重要である。

3. 研究方法の正確性

本研究は福岡大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て行ったものである。本研究の対象はすべて福岡大学病院の患者であり、十分に蓄積された臨床データを用いていることは正確性を担保している。臨床データについては当院のカルテから客観性のあるデータのみを使用した。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。結果の考察に当たっては統計学的手法を用いてSSI発生率、SSI発生危険因子を評価しており、明確な結果である。

5. 主な質疑応答

Q 研究デザインが明確に明記されていない。研究デザインが前向きでない理由はあるか？また、後ろ向き研究であるため、Group の分け方について、選択バイアスが大きくかかるのではないか。

A 後ろ向きの症例対照研究である。本来であれば前向きで無作為に行うべき研究であるが、症例集積の制約の中で、前後比較試験という形となった。選択バイアスがかかることは間違いなく、この論文の study limitation と考えている。

Q プロバイオティクス内服群では、なぜ皮膚浅層の SSI 発生率のみ減少したのか？

A プロバイオティクスの効果に示したように、免疫の賦活によって感染に対する宿主の防御能が増加したためと考えている。

Q プロバイオティクス内服による皮膚浅層 SSI の減少のメカニズムは？ IgA や Treg の測定など行ったか？

A 免疫の賦活によって感染に対する宿主の防御能が増加したためと考えている。IgA や Treg など免疫担当細胞の検討は行っていないため詳細なメカニズムは不明である。

Q Immuknow 値、腸内細菌を測定した人数は全症例の 7 分の 1 でしかない。そのため、プロバイオティクス内服群の Immuknow 値から手術侵襲に対する過剰な免疫反応を押さえていると判断するには根拠が弱いと思われる。腸内細菌測定も同様で、有用菌であるビフィズス菌が本当に増えたと判断するには症例が少ない。また、どのような背景であったかが明記できていない。

A 検討症例の背景は論文中に追記する。この基礎データのみで事象をすべて説明することは困難であると考えている。可能性を伝える程度である。

Q Immuknow 値の解釈はどのように考えるべきか？

A Immuknow 値は、CD4 陽性細胞の ATP 活性を定量化することで、細胞性免疫能を反映するものである。低値では免疫抑制状態、高値では免疫亢進状態と判断する。プロバイオティクス非内服群の大腸癌患者の術後 1 日目の Immuknow 値は術前値よりも有意に高値となり、手術侵襲に対し免疫亢進状態となっている。しかし、プロバイオティクス内服群では、術前値と術後 1 日目の値はほぼ同等であり、手術侵襲に対し免疫亢進状態を抑えていると判断した。

Q Immuknow 値の測定と同時に Treg など免疫担当系の測定を行ったか？ Immuknow 値と相関があれば、プロバイオティクス内服群での術後 1 日目の Immuknow 値が増加しない理由になる可能性があるのではないか？

A Immuknow 値以外には、白血球、CRP、リンパ球数、CD4/CD8 比を測定した。Treg などの測定を行っていない。プロバイオティクス内服群で Treg が増加していることを証明できれば、手術侵襲に対する過剰な免疫状態を抑えていると証明できる可能性がある。

Q 腸内細菌の検討では、悪玉細菌の検討はしていないのか？もししていれば

結果は？もし、いい結果がでないのであれば、善玉と悪玉の比を検討してみては？

A 悪玉細菌の検討も行ったが、プロバイオティクス内服による減少傾向を認めなかった。便中の善玉/悪玉比を検討してみる。

Q SSI 発生患者では、腸管上皮からのバクテリアトランスロケーションが起きているかも知れない。血中のエンドトキシンを測定したか？

A 今回の検討では測定を行っていない。

Q 有用な細菌が増加することで、大腸内の短鎖脂肪酸が増えることが予想される。この短鎖脂肪酸のレセプターが組織にあり、組織にある、皮膚ランゲルハンス細胞などの感染防御担当の活性化を促すことを期待できないか？

A 可能性としては考えられる。組織中ランゲルハンス細胞の活性化は、腹壁の切片を分割し免疫染色を行うことでできれば証明できる可能性がある。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。