

◇パネルディスカッション

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-1

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2024 における シンバイオテックスの位置づけ

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン検討委員会

巽 博臣、吉田 稔、東別府直紀、清水 義之、山元 良、中村 謙介、
小谷 穰治

日本版重症患者の栄養療法ガイドラインが8年ぶりに改訂された。2016年版では、「プレ/プロ/シンバイオテックスを投与するか?」とまとめてひとつのCQとして扱われ、「プレ/プロ/シンバイオテックス製剤は使用を弱く推奨する。ただし、重症急性膵炎では投与しないことを弱く推奨する。」というAnswerとなっていた。2024年度版では、プレ/プロ/シンバイオテックスはそれぞれ独立したCQとなり、プレバイオテックスとシンバイオテックスは「投与することを強く推奨する」となり、注目度も推奨度も高まった。一方、プロバイオテックスは「投与することを弱く推奨する」のままとなった。

シンバイオテックスの望ましい効果として、投与群で感染性合併症は1000人あたり219人、全ての有害事象は1000人あたり24人と有意に減少し、院内死亡率は低下、人工呼吸期間は短縮する傾向がみられた。それに対して、望ましくない効果は認められなかったことから、効果のバランスは介入（シンバイオテックス投与）が優れていると判断された。シンバイオテックス投与により医療従事者の手間と費用負担が増加するが、さほど大きなものではないと考えられる。また、使用されるプレバイオテックス・プロバイオテックスの種類や投与量は検討されておらず、その差によるアウトカムや長期予後は不明である。また、費用対効果は不明である。今後のエビデンス集積により推奨が変更となる可能性はあり得るが、現時点では重症患者に対するシンバイオテックス投与は行うことを積極的に検討すべきと考えられた。

KEY WORDS : シンバイオテックス、栄養療法、重症患者

MEMO

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-2

重症病態における腸内環境とシンバイオティクス 栄養組成とシンバイオティクスが腸管免疫に与える影響

広島大学大学院 医科学研究科

堤 理恵、檜崎 壮志、堤 保夫

外傷や感染、ショックなどの大きな侵襲を受けると腸管バリアが破壊され、腸管免疫の低下、ひいては多臓器障害にもつながる。重症患者においては腸内細菌叢が短期間のうちにダイナミックに変化することが知られており、その栄養的制御は腸管免疫や生命予後の改善にも有効であると期待される。「日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2024」では、重症患者におけるシンバイオティクスの有効性が検討され、強く推奨されると結論づけられた。

本研究では重症患者の便サンプルおよび敗血症モデルマウスを用いて腸内細菌叢の解析を行うとともに、シンバイオティクスの介入効果を検討した。また、シンバイオティクスの効果を得るための栄養設計を明らかにするため、敗血症モデルマウスを用いて栄養組成および他の栄養素との関連について検討を行った。

重症患者は健常時と比較して Firmicutes/Bacteroidetes 比が高く、3 日目、5 日目と改善された。また敗血症モデルマウスにおいても同様に感染後 4 時間より Firmicutes/Bacteroidetes 比が増加した。これに対して、マウスにおいて敗血症誘導シンバイオティクスを投与した際には Bacteroidetes の割合が維持傾向にあった。また、他の栄養設計との関わりとして複数の栄養剤を比較した場合、ホエイペプチドを高含有した栄養剤において、短鎖脂肪酸の減少抑制、IgA の減少抑制が認められた。以上より、ショックを含む重症病態においてシンバイオティクスは有効であることに加え、効果を最大限に得るために他の栄養設計も影響すると考えられた。今後重症患者においてシンバイオティクスの効果をさらに得るための詳細な検討が期待される。

KEY WORDS : 腸内細菌叢、シンバイオティクス

MEMO

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-3

腸内細菌叢の変化による腸管内 IgA ならびに 免疫担当細胞との関連

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター
横野 良典、清水健太郎、織田 順

【背景】 腸内細菌叢は腸管免疫の成熟と恒常性維持に不可欠であり、分泌型 IgA は細菌叢制御の中心的役割を担うと考えられている。腸内細菌叢の破綻した状態 (Gut dysbiosis) と免疫担当細胞や IgA 分泌との関連は不明な点が多い。本研究では抗菌薬投与による Gut dysbiosis モデルと健常マウスとの同居 (Co housing) による自然な腸内細菌再構築を用いて、腸内細菌叢変化に伴う IgA、免疫担当細胞の相互関係を検討した。

【方法】 研究①:6 週齢 C57BL/6J マウスに抗菌薬 (アンピシリン、ネオマイシン、メトロニダゾール、バンコマイシン) を 2 週間投与した。

研究②: ①に続いて抗菌薬投与を 2 週間継続した群 (Abx 群) と健常マウスと 2 週間同居させた群 (Co housing; CoA 群) を比較した。両研究の 16S rRNA 解析、グラム染色、便中 IgA 定量 (ELISA 法)、免疫担当細胞 (CD4/CD8、制御性 T 細胞; Treg、IgA 産生細胞、骨髄由来免疫抑制細胞; MDSC) をフローサイトメトリーで評価した。

【結果】 研究①: 抗菌薬投与 2 週間後の菌叢解析では Control と比較し腸内多様性が有意に低下し、*Klebsiella* 属が最大 71% まで増加し、*Lactobacillus* は 34% から 17% に減少した。便中細菌数は $31.1 \times 10^{10}/g$ から $1.8 \times 10^{10}/g$ に減少した。

研究②: CoA 群では便中細菌数は $41.1 \times 10^{10}/g$ まで有意に回復 ($p < 0.05$) し、便中 IgA は Abx 群に比して有意に高かった (83.7 vs. 586.1 ng/mL, $p < 0.05$)。大腸の IgA 産生細胞は Control と比較して Abx 群で差を認めなかったが、CoA 群では Abx 群を比較し高値であった (6.4 vs. 1.9% , $p < 0.05$)。Treg は大腸において Control 群と比較し両群ともに高値 (Abx 32.2 , CoA 32.4% vs. 14.8% , $p < 0.05$)、MDSCs は血液で両群ともに高値 (Abx 27.6 , CoA 18.1% vs. 11.1% , $p < 0.05$) を認めた。

【結語】 本結果は腸内細菌による IgA 分泌と大腸での炎症制御の可能性を示唆すると考えられた。Co housing という自然な細菌再定着によって免疫環境の回復を認めた本研究はシンバイオティクスや糞便微生物移植による細菌叢の再構築の効果を説明すると考えられた。

KEY WORDS : 腸内細菌、Gut dysbiosis、免疫担当細胞

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-4

化学療法による消化管障害の病態軽減に向けた腸内細菌叢の調節

北里大学薬学部 微生物学教室

金 倫基

【背景】 5-FU (5-fluorouracil) は、がん治療に広く用いられる化学療法薬であるが、腸粘膜炎を含む消化管障害が重大な副作用として報告されている。5-FU 誘導性腸粘膜炎の病態に、腸内細菌叢が影響している可能性が示唆されているが、その実際や作用メカニズムについては不明な点が多い。そこで本研究では、5-FU 誘導性腸粘膜炎マウスモデルを用い、腸内細菌叢の変化が病態に与える影響を解析し、腸粘膜炎の制御に向けた治療戦略を探ることを目的とした。

【方法】 7 週齢 C57BL/6J 雄マウスに 5-FU 100mg/kg を 4 日間投与し、致死的な腸粘膜炎を誘導した。腸内細菌叢の影響を検証するため、種々の腸内細菌叢変動因子（マイクロバイオーームモジュレータ）を投与した。その後、生存日数、摂餌量、腸管透過性、腸上皮細胞の増殖能を観察した。さらに、16S rRNA 遺伝子シーケンス法により腸内細菌叢の構成を解析した。

【結果】 5-FU 投与後、対照群と比べマイクロバイオーームモジュレータ投与群において生存日数の延長や摂餌量の回復促進が見られた。また、マイクロバイオーームモジュレータの投与によって腸内細菌叢の構成が変化し、5-FU 投与による Enterobacteriaceae 科細菌の増加が抑えられた。さらに、マイクロバイオーームモジュレータ投与群では、5-FU 投与後の腸上皮の修復が促進された。

【結語】 本研究によって、5-FU 誘導性腸粘膜炎の予防および治療において、腸内細菌叢がターゲットになり得る可能性が示唆された。今後は、特定の腸内細菌が病態に与える影響をさらに詳しく解析し、マイクロバイオーームモジュレータを用いた新たな治療法開発のための基盤となる知見を得たい。

KEY WORDS : 腸内細菌、腸粘膜炎、マイクロバイオーームモジュレータ

MEMO

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-5

結腸癌における *Fusobacterium nucleatum* の発現と予後との関係

日本医科大学付属病院 消化器外科

宮坂 俊光、松田 明久、山田 岳史、上原 圭、進士 誠一、横山 康行、
高橋 吾郎、岩井 拓磨、香中伸太郎、吉田 寛

【背景と目的】 *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) は口腔内に常在するグラム陰性嫌気性桿菌の一つで、歯周病などの各種感染症の原因となるが、大腸癌の発育・進展を促進する可能性が報告されている。また、腸管内に常在する細菌数は右側結腸の方が、左側結腸に比べ菌数が多いとされている。右側結腸癌の予後は左側結腸に比べ予後不良であるが、右側結腸癌の予後因子に *F. n* の存在が関与している可能性がある。本研究は右側・左側結腸癌における *F. nucleatum* の発現や、臨床病理学的因子、予後との関係を明らかにすることである。

【対象と方法】 2018年9月から2021年2月の期間に当院で手術を施行された結腸癌の腫瘍組織からDNAを抽出し、Droplet digital polymerase chain reaction法で *F. nucleatum* の発現量を解析した。術前化学療法症例や重複癌症例は除外した。

【結果】 対象は352例。男性は201例(57.1%)で、年齢の中央値は73歳(33-94)であった。腫瘍部位は右側結腸:左側結腸=166:186、pStageはI:II:III:IV=60:123:116:52であった。*F. nucleatum* は224例(63.6%)で検出された。*F. nucleatum* の発現と年齢や性別に差は認めなかった。右側結腸は左側に比べて、*F. nucleatum* コピー数($p=0.01$)が有意に多かった。深達度T1-2症例は深達度T3-4症例よりも *F. nucleatum* コピー数は有意に少なく、深達度T4は深達度T1-3症例よりも有意に多く発現していた *F. nucleatum* 陽性例では右側結腸($p=0.004$)、T4($p=0.02$)が有意に多かった。*F. nucleatum* 発現を高発現群、低発現群に分け予後と比較すると高発現群は有意な癌特異的生存期間不良因子であった($p=0.02$)。また、右側結腸、左側結腸癌症例それぞれで予後解析を行うと、左側結腸癌症例においては *F. nucleatum* 発現は予後因子ではなかったが、右側結腸癌においては *F. nucleatum* 高発現はCSS不良因子であった($p=0.048$)

【結語】 *F. nucleatum* 発現は右側結腸癌における予後不良因子となる可能性が示唆された。

KEY WORDS : 大腸癌、*Fusobacterium nucleatum*

MEMO

◆パネルディスカッション 腸内細菌とシンバイオテックス
P-6

腸管の酸素環境を巡る宿主・腸内細菌の相互作用と重症疾患への治療応用

横浜市立大学医学部 生体制御・麻酔科学

東條健太郎

腸管管腔は、生体内において最も低酸素な環境のひとつであり、その酸素分圧は臓器内の他部位と比較して著しく低い。とりわけ、小腸から大腸にかけて、および粘膜表面から腸管腔中心部に向かう方向では、酸素分圧の顕著な勾配が形成されている。この現象には、腸内細菌叢による酸素消費や、腸管内での化学反応による酸素消費が深く関与していることが知られている。

このような生理的低酸素状態は、腸管粘膜の恒常性維持に重要な役割を果たす。腸管上皮細胞は低酸素環境下において、低酸素誘導性因子（hypoxia-inducible factor: HIF）を安定化させ、タイトジャンクション、ムチン、抗菌ペプチドなど、バリア機能維持に関与する多くの遺伝子群の発現を促進する。また、このような低酸素環境では短鎖脂肪酸の産生やムチン分泌促進などをもたらす偏性嫌気性菌が維持されることで、腸管粘膜が保護されると考えられている。

一方、病的状態、特に敗血症、炎症性腸疾患（IBD）などでは、腸管への灌流障害や全身性の循環不全により、組織レベルでの酸素供給が著しく低下する。その結果、腸管粘膜における酸素分圧はさらに低下し、虚血性障害やバリア機能破綻が引き起こされる。興味深いことに、近年の研究では、腸炎においては腸粘膜の酸素分圧が低下する一方で、腸管腔内の酸素分圧がむしろ上昇し、これが通性嫌気性菌の増加を誘導することが報告されており、病態の進行に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。

以上を踏まえ、我々の研究グループでは、腸管の低酸素応答に注目し、HIFの分解に関与する von Hippel-Lindau（VHL）を腸管上皮特異的に欠損させたマウスモデルを用いることで、エンドトキシン誘導性ショックモデルにおいて、HIFの安定化により腸管バリアが保護されることを明らかにしてきた。

これらの知見は、腸管組織と腸内細菌叢の相互作用の結果生じる酸素動態、ならびに HIF を介した低酸素応答が、腸管バリア機能の維持と病態制御において中心的な役割を果たしていることを強く支持するものである。今後、腸管における局所的な酸素分圧や低酸素応答経路を標的とした治療戦略の開発は、敗血症といった重症疾患や IBD における腸管傷害の予防・治療における新たなアプローチとして期待される。

KEY WORDS：腸管バリア、酸素、腸内細菌叢