

周術期管理における シンバイオティクスの活用

監修



三宅謙太郎 先生

横浜市立大学医学部
消化器・腫瘍外科学 病院助教

Summary

- 肝門部領域胆管癌の外科治療には高難度かつ高侵襲な術式を要し、術後合併症の発症リスクが高いとされています。このため、当科では2012年から術後早期回復プログラム(Enhanced Recovery After Surgery : ERAS)に基づく周術期管理を行っています。
- 近年、周術期における合併症などを制御するための治療戦略の一つとしてシンバイオティクスが注目されています。当科では、肝門部領域胆管癌の周術期における感染性合併症の制御を目的に、2018年からERASプロトコールにシンバイオティクスを組み込んでいます。
- 肝門部領域胆管癌の術後短期・長期成績をERASプロトコールの導入前後で比較検討したところ、ERASプロトコールが術後合併症発生率、長期予後の改善につながる有用な周術期管理法であることが示されました。胆道癌患者の長期予後改善には、周術期における合併症発生率のさらなる低減が必要であると考えられ、シンバイオティクスはその役割の一端を担うと考えています。

人も地球も健康に

Yakult

肝門部領域胆管癌の周術期におけるERASプロトコル導入の背景

肝門部領域胆管癌の外科治療には、高難度かつ高侵襲な術式を要し、高率な術後合併症・在院死亡率が報告されています。最近の報告ではハイボリュームセンターであっても在院死亡率は5~18%、合併症発生率は60~70%と高く、Clavien-Dindo分類のGradeⅢa以上の重症合併症は約半数で認められるとされています¹⁾²⁾。

こうした背景を踏まえ、当科では胆道癌術後合併症発生率の低減と入院期間の短縮を目指してさまざまな周術期対策を講じており、2012年には患者個体の栄養状態や免疫能、体幹や呼吸筋の改善を目的に、術後早期回復プログラム(Enhanced Recovery After Surgery: ERAS)を導入しました。

当科のERASプロトコルの概要

ERASとは、個々に有効性が証明されている周術期管理方法を複合させた集学的なプロトコルを指します。2000年代初頭、欧州で結腸直腸手術のERASプロトコルが提唱されて以降、その概念や方法論は世界的に広まり、本邦でもさまざまな術式に対する

ERASプロトコルが数多くの施設や診療科で作成されています。肝門部領域胆管癌の周術期における当科のERASプロトコルの概要を図1に示します。



↑ 図1 肝門部領域胆管癌周術期におけるERASプロトコル(概念図)

① 術前カウンセリング/術前指導

外来通院中からドレーンやEDチューブの持ち帰りがあることを具体的に挿入個所を図示して理解を得るように工夫しています。

② 栄養アセスメント/栄養サポート

アルブミン(<3.0)やプレアルブミン(<14)を指標に術前の栄養状態をアセスメントします。

低栄養状態を認めた場合には栄養補助食品(ω 3系脂肪酸等)の使用のほか、場合によっては経鼻EDチューブ挿入も検討します。

③ リハビリテーション

「横浜市立大学附属病院周術期リハビリテーション管理システム(Y-PORTs)」による介入を行っています。

Y-PORTsとは…

術後ICU管理を要する高侵襲手術症例に対して、多職種連携により術前から積極的にリハビリテーションに介入していくシステム。ICU専従理学療法士を配置し、術後1日目からカンファレンスで症例毎に治療方針を検討した上で、リハビリテーションを開始する。

④ シンバイオティクス

2018年から導入(次項を参照)

ERASプロトコール導入前後の変化

1992年4月から2019年12月までに当科で経験した胆道癌切除例のうち、葉切除以上の肝切除術を要した280例を対象に、2012年3月以前のERAS非施行群126例と2012年4月以降のERAS施行群154例の2群に分け、術後短期成績および長期成績について比較検討しました。

《術後短期成績》(表1)

①術後合併症

ERAS導入により有意に発生率の低下が認められました。Clavien-Dindo分類 Grade IIIa以上の重症合併症発生率に関しては両群間で統計学的有意差は認められませんでした。感染性合併症発生率はERAS導入により53.2%から39.0%と有意な低下が認められました。

②在院死亡

ERAS導入による改善傾向が認められました。

③術後在院日数

ERAS導入により有意に短縮しました。

④術後補助化学療法施行率

ERAS導入により有意に上昇しました。

	ERAS非施行群 (n = 126)	ERAS施行群 (n = 154)	P値
術後合併症			
全体	115(91.3%)	104(68.0%)	<0.001
Clavien-Dindo分類 Grade IIIa以上	72(57.1%)	78(51.0%)	0.335
感染性合併症	67(53.2%)	60(39.0%)	0.022
在院死亡	9(7.1%)	5(3.2%)	0.171
術後在院日数 (日)	38(24-57)	26(18-39)	<0.001
術後補助化学療法施行率	34(27.0%)	86(55.8%)	<0.001

↑表1 術後短期成績

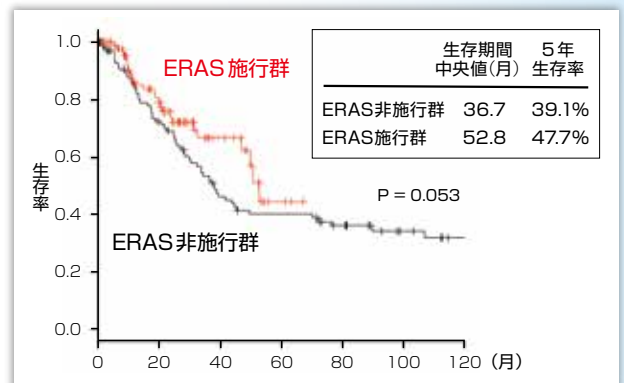
(出典：三宅謙太郎, 第122回日本外科学会定期学術集会 発表資料, 2022)

《術後長期成績》

全生存期間

生存期間中央値および5年生存率はERAS施行群で良好な傾向が認められました(図2)。

なお、データは示しませんが、症例をClavien-Dindo分類 Grade IIIa以上の重症合併症発生を認められなかった群(144例)と合併症を認められた群(58例)に分けてサブグループ解析を行ったところ、ERASを導入して合併症が認められなかった症例の予後は非常に良好でしたが、合併症を併発した症例の予後はERAS導入以前と差が認められませんでした。このことから、術後合併症が胆道癌の予後に大きな影響を及ぼしていると考えられました。



↑図2 全生存期間

(出典：三宅謙太郎, 第122回日本外科学会定期学術集会 発表資料, 2022)

ERASプロトコールにおける シンバイオティクス導入の背景とその位置づけ

近年、周術期などにおける合併症を制御するための治療戦略の一つとして、ビフィズス菌や乳酸菌などのプロバイオティクスとオリゴ糖などのプレバイオティクスを組み合わせたシンバイオティクスが注目されています。

当科では、肝門部領域胆管癌の周術期における**感染性合併症の制御**を目的に、2018年からERASプロトコールにシンバイオティクスを組み込んでいます。

周術期のシンバイオティクス投与に関する臨床研究は、これまでも数多く行われており、感染性合併症の発生抑制、入院期間の短縮などを認めたとするメタアナリシス論文が報告されています³⁾。

一方、シンバイオティクスには多種多様な菌株が用いられていて、

稀に感染事例も報告されています。このため、シンバイオティクスをERASプロトコールへ組み込むにあたっては、**エビデンスに基づいた適切なシンバイオティクス**を使用することが、**有効性だけでなく安全性の観点からも大変重要なポイントとなります。**

前述のメタアナリシスに採用された日本からの報告8報で使用されたシンバイオティクスは、いずれもプロバイオティクスとして *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota*と *Bifidobacterium breve* strain Yakultを、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖を組み合わせたものであり、当科でもこれらを使用しています。(※旧名称は *Lactobacillus casei* strain Shirota)

ERASプロトコールへのシンバイオティクス導入による術後合併症の発生率への影響についてシンバイオティクス導入前の3年間と、導入後3年間の各期間に当科で経験した、葉切除以上の肝切除術を要した胆道癌切除例を対象に、術後合併症の発生率を比較したところ、統計学的有意差は認められませんでした。非シンバイオティ

クス群(51.2%)に比べ、シンバイオティクス群(42.9%)では発生率が低くなる傾向が認められました。患者様のシンバイオティクス摂取状況の把握が難しいなどの点でクリアすべき課題はあるものの、シンバイオティクスの導入が周術期管理の向上に寄与するものと確信しています。

当科におけるシンバイオティクス活用の実際

当科では、胆道癌切除術を受ける患者様への術前カウンセリング時に、シンバイオティクスについて説明を行っています。シンバイオティクスの摂取に同意いただいた場合には、院内の売店にて購入の上、術前入院時から術後にかけて1-2週間、朝・夕2回の摂取をお勧めしています。

アドヒアランスを厳格に管理しているわけではありませんが、患者様の摂取状況は概ね良好であると考えます。

【対象】

肝胆膵のMajor surgeryの患者様

【摂取方法】

周術期に朝・夕摂取

【摂取期間】

入院時から退院時まで
(手術2〜3日前、術後1〜2週間)

【患者様への説明】

感染性合併症などの低減につながるとの研究報告がある旨をご説明し、同意いただいた患者様には自費にてシンバイオティクスをご購入いただいています。

【シンバイオティクス購入の流れ】

院内の売店にてシンバイオティクスを取り扱っており、その他の手術時必要物品(紙おむつや尿取りパット、腹帯など)と併せてご購入いただいています。

シンバイオティクスに対する期待

遠藤 格 先生

横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学 主任教授



日本肝胆膵外科学会では高度技能専門医制度修練施設における手術死亡例の報告を義務付けている。幾多の術式のなかで肝門部領域胆管癌に対する『胆道再建を伴う肝切除』は手術死亡率が最も高い術式である。その原因としては、癌の浸潤範囲によってはしばしば肝切除量が大きくなること、術前に胆道ドレナージを必要とすることが多いため胆管炎を併発していること、血管合併切除を必要とする場合、肝阻血時間が長くなる可能性があること、などが挙げられる。さらに汚染胆汁が術野に散布されると腹腔内膿瘍などの感染性合併症を引き起こし、対応が遅れると敗血症から臓器不全へと進展してしまう。これほど外科治療が進歩した現在でも、高い合併症発生率と死亡率がみられるため、何らかの対策が必要である。これまでの対策としては、術前に胆汁の細菌培養を提出し感受性のある抗菌薬を予防的に投与すること、胆汁外瘻の症例に対する自己胆汁飲用、利胆作用のある漢方薬投与、周術期リハビリテーションなどさまざまな取り組みが行われてきた。

これらの対策は、個々の主治医が自分の好みで行ってきたわけだが、より良い成績を求めるためには一定のプロトコルによる運用を行い、問題点が出てくればそれを改める、いわゆるPDCAサイクルを回し、改善を続けることが有効である。われ

われもERASプロトコルを作成し、運用してきた。そして最近加わった対策として、乳酸菌+ビフィズス菌+オリゴ糖によるシンバイオティクス投与が挙げられる。以前から多くの臨床試験によってシンバイオティクスの有用性は報告されてきた。最近、Yokoyamaらは細菌リボソームRNA(rRNA)を標的とした定量的RT-PCR法にて、術前癌患者の血液中の細菌検出を試みたところ、一部の症例では術前に血液培養陰性にもかかわらず血中から腸内細菌由来rRNAが検出されることを見出した⁴⁾。さらに術後には血中rRNAが高頻度に検出され“occult bacterial translocation”(O-BT)の状態となることを提唱した。術前の胆管炎に対する抗菌薬の投与や高度侵襲手術は、Dysbiosisをより悪化させるため、肝門部領域胆管癌ではO-BTが発生するリスクが高いと考えられる。Fukayaらの研究では、シンバイオティクスの投与によってO-BTが著明に抑制される可能性が示されている⁵⁾。

今回、われわれのERASの成績をレビューしたところ、術後感染性合併症の発生率に統計学的有意差がでなかったもののシンバイオティクス群で低率であった。今後、多施設で症例を増やして検討すべき課題と考えている。

参考資料

- 1) Nagino M. et al. Ann Surg. 2013;258:129-40.
- 2) Coelen RJ. et al. JAMA Surg. 2016;151:1132-8.
- 3) Chowdhury AH et al. Ann Surg. 2020;271:1036-47.
- 4) Yokoyama Y. et al. Surg Today. 2021; 51 : 485-92.
- 5) Fukaya M. et al. Clin Nutr. 2021; 40: 5781-91.