

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18178

研究課題名（和文）重症心不全における腸内フローラの探索による逆行性感染症の防止の検討

研究課題名（英文）Gut microbiota involvement in surgeries for end-stage heart failure

研究代表者

中江 昌郎（Nakae, Masaro）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00838584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：補助人工心臓植込み前後での糞便サンプルからDNA抽出を行い、腸内フローラを16S rRNAシーケンスを用いて解析を行った。重症心不全外科手術前後での腸内細菌叢変化について一定の傾向は認められなかったが、その変化を捉える事ができた。重症心不全患者においては他の併存症や他臓器障害が極めて多様である事に加え、腸内フローラ変化に影響を及ぼす因子が術前・術中・術後にかけて多数存在する。今後の研究でこれらの因子を調整した解析を行うと同時に、さらなる症例数の積み重ねと詳細な検討を行う事が望ましいと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに重症心不全外科治療前後における腸内フローラの分布に着目した研究はない。重症心不全外科手術は、手術術式・デバイスの進歩にも関わらずいまだ死亡率・合併症発症率が高く、その中でも腸管合併症は致命的となりうる疾患である。術前と術後安定期で腸内フローラ分布が変わっていることから、心拍出量の変化が腸内フローラに何かしらの影響があることが示唆された。現時点では、腸内フローラ変化と術後アウトカムとの相関を見いだすに至らなかったが、今後さらなる検討と症例数の積み重ねにより、bacterial translocationなどの腸管合併症の早期発見につなげる為の礎となる研究になると考えている。

研究成果の概要（英文）：Fresh fecal samples were collected by patients undergoing left ventricular assist device implantation and a DNA sequencing library was constructed. Although we found out the differences in gut microbiota between before surgeries and after surgeries, there was no tendency how gut microbiota changed. The patients with end-stage heart failure had various complications and other organ failure (i.e. diabetes, renal failure, etc.) which might affect the gut microbiota as previous study reported. In addition, other confounding factors (i.e. the use of antibiotics, postoperative fasting period) might be involved. Further study is warranted to clarify the tendency of gut microbiota in surgeries for end-stage heart failure.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：腸内細菌叢 重症心不全外科 補助人工心臓

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

補助人工心臓植え込み術や同種心臓移植術など重症心不全に対する外科治療において、感染症は主要な術後合併症の一つである。さらに、宿主の免疫低下や人工物の植え込みなどの影響により、しばしば術後感染症が重症化しやすい事が問題となっており、さらなる成績向上のために克服すべき重要な課題である。その中でも、術後抗生剤使用の影響などによる bacterial translocation に起因する感染症は、効率に敗血症へと移行し重篤化しやすい。

一方で、近年様々な領域(肥満、糖尿病、動脈硬化、慢性心不全など)にて腸内フローラと疾患の関係に関する研究が行われるようになってきている。特に心不全患者においては、臓器うっ血により、腸管バリア機能が低下し、細菌の過増殖や腸管における宿主免疫能低下、さらに bacterial translocation に伴うエンドトキシン血症やサイトカイン血症を起こし、心不全の病態を悪化させるという報告もある[1]。さらに、特定の腸内細菌が産生する trimethylamine-N-oxide(TMAO)の増加と心血管系イベントリスクや心不全患者の予後との関係についても明らかにされてきている[2, 3]。さらに、集中治療室入室患者においても腸内フローラ変化が見られ、同様に感染症発症リスク上昇や病態悪化との関係などが報告されている。

これらの報告に着想を得て、我々の取り扱う重症心不全外科領域においても、末期心不全状態に加えて人工心臓を使用した侵襲性の高い手術を受けた状態であり、何らかの腸内フローラの変化を来している可能性が高いと考えた。

2. 研究の目的

重症心不全外科治療領域における腸内フローラの研究はこれまでに報告がない為、まず、術前後における腸内フローラの変化を明らかにし、これに対する介入を行う事で腸管バリア機能低下や bacterial translocation を抑制し予後を改善しうるか検討を行うことを目的とした。

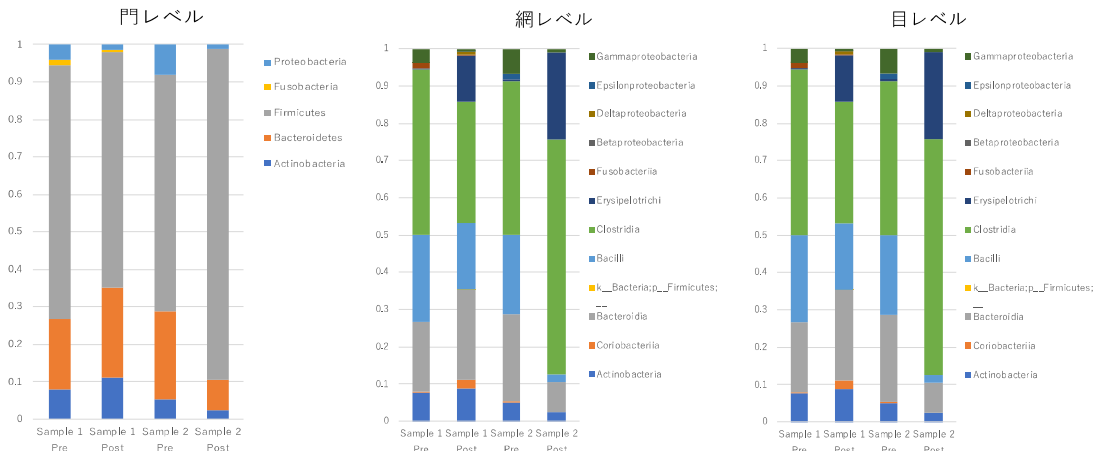
3. 研究の方法

対象は、当科において補助人工心臓植え込み術または脳死下同種心臓移植術を施行した者のうち、20歳以上の患者とした。術前に1回、術後に便検体を採取した。便採取方法は、直腸内に綿棒を挿入し直腸内を擦過する方法または排便後の便を擦過する方法を行った。採取した便検体を用いて、大阪大学微生物病研究所において、DNA抽出や16S rRNA シークエンスを行い、腸内細菌分布を解析した。



4. 研究成果

補助人工心臓植え込み前後での糞便サンプルから DNA 抽出を行い、腸内細菌叢を 16S rRNA シークエンスを用いて解析を行った。術前後にて細菌叢分布の変化は認められたが、門・綱・目など、どの階層においても、術前後の心拍量増加に伴う血行動態変化に対する有意な一定の傾向を認めるに至らなかった。(下図)



重症心不全外科治療(植込み型人工心臓装着術)術前後において一定の分布変化が検出できなかった原因として、様々な交絡因子があった事が考えられる。ベースとなる術前の腸内フローラ分布に個体間のばらつきがあった事、各研究対象者における術前の併存症や他臓器障害程度が多様であった事、個々の研究対象者に対する周術期の抗生剤などの薬剤使用や投与期間に違いがあった事、各症例において術後の食事再開時期が臨床経過によって様々であった事、患者の状態により便検体採取時期が数日の範囲ではあるがずれてしまう事などが原因と考えられた。特に、**・**に関しては、過去の報告から、腸内フローラに大きく影響を与えるところであると考えられた。

本研究において、重症心不全外科手術前後での腸内細菌叢変化について一定の傾向は認められなかったが、その変化を捉える事ができた。重症心不全患者においては他の併存症や他臓器障害が極めて多様である事に加え、腸内細菌叢変化に影響を及ぼす因子が術前・術中・術後にかけて多数存在する。今後の研究でこれらの因子を調整した解析を行うと同時に、さらなる症例数の積み重ね、検討を行う事が望ましいと考えられた。

<参考文献>

- [1] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-1569.
- [2] Wang Z, Tang WH, Buffa JA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014;35(14):904-910.
- [3] Katsimichas T, Ohtani T, Motooka D, et al. Non-Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Is Associated With Altered Intestinal Microbiota. *Circ J*. 2018;82(6):1640-1650.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中村 昇太 (Nakamura Shota)		
研究協力者	元岡 大祐 (Motooka Daisuke)		

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------