

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：25406

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20154

研究課題名（和文）胃癌手術後の栄養状態改善に寄与する新たな因子の解明

研究課題名（英文）Unraveling of the contributing factor for improving postoperative nutritional status in patients with gastric cancer

研究代表者

岡田 玄也（Okada, Genya）

県立広島大学・地域創生学部・助教

研究者番号：40778768

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）：本研究では、栄養改善の視点から栄養と腸内環境の新たな関係性が明らかになることを目的に、術前から術後長期にわたる観察研究を実施し、周術期における栄養状態の変化と腸内細菌叢の変動を経時的に評価した。新型コロナウイルス感染症の影響により、被験者登録及び研究プロトコルの遂行に支障が生じたが、門レベルでの評価では、胃切除手術によって術後6ヶ月目までは腸内細菌叢は変化し続け、手術により健常者の最優勢菌種は胃切除手術による消化管の器械的变化や胃酸分泌能の低下、術後の食事療法による影響等で構成比率が低下し、術前にはわずかにしか存在しなかった菌等がその構成比率を高める可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上部消化管癌の手術患者に生じる術後栄養状態の悪化と腸内細菌叢との関連は十分に明らかになっておらず、腸内細菌叢をターゲットとした栄養療法の開発は新たな治療戦略となる可能性がある。本研究結果を基にさらに症例数を重ねることで属や種レベルでの胃切除手術による腸内細菌叢の変化を解明する可能性がある。今後、代謝変化に関わる新たな菌種の発見ができれば、痩せや肥満といった栄養学上の問題を抱える多くの疾患や一般の健康管理に応用可能であり、オーダーメイド型栄養療法の開発に展開できる。

研究成果の概要（英文）：The aim of the study was to identify a new relationship between nutrition and the gut microbiota from the perspective of improving nutrition. In this study, a preoperative to long-term postoperative observational study was conducted to evaluate changes in nutritional status and changes in the gut microbiota over time during the perioperative period. Subject enrolment and the execution of the study protocol were hampered by the COVID-19 infection. As a result, the gut microbiota continued to change up to the sixth postoperative month as a result of the post gastrectomy, as assessed at the phylum level. This suggests that surgery may have reduced the proportion of the most dominant bacterial species in healthy subjects due to mechanical changes in the gastrointestinal tract caused by gastrectomy, reduced gastric acid secretion capacity and the effects of postoperative diet, while bacteria that were only marginally present preoperatively may have increased their proportion.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：周術期栄養 臨床栄養 腸内細菌叢

## 1. 研究開始当初の背景

胃癌手術患者は、手術侵襲による代謝亢進が起こす一過性の低栄養状態だけでなく、消化管の形態変化により胃の貯留機能が低下することが術後の長期的な摂取栄養量の低下につながる[1]。そのため、術後は体重減少が生じやすく、慢性的な低栄養状態に陥る症例が多い。このことから、術後の栄養管理を行う管理栄養士の役割は大きい。

研究代表者はこれまでの研究活動や管理栄養士としての臨床現場での勤務経験において、食道癌や胃癌患者の術後栄養状態の改善に取り組んできた。その中で、良好な手術結果が得られ十分な栄養量が摂取できた症例であっても、術後の低栄養状態が改善せず社会復帰が遅れる症例を多く経験した。この経験から、術後の低栄養状態の回復には栄養量の充足だけでなく他の要因が関与していることを考察し、研究活動によりこの考えを裏付ける科学的な根拠として、食道癌患者の手術前～術後1年間での栄養状態の推移[2]や術後早期の経口摂取量の予後に与える影響[3]を報告してきた。

腸内細菌叢は、健康な成人の細菌叢は安定しており、難消化性物質の分解や腸管の蠕動運動を活性化することで消化吸収を助ける。胃切除手術による侵襲などの直接的な影響と、消化管の形態変化による胃酸や胆汁酸の分泌量変化などの間接的な影響により、酢酸といった人体に有益な脂肪酸を産生する善玉菌が減少することが考えられている[4]。胃切除手術と腸内細菌叢との関連について、肥満患者に対する減量手術を対象とした研究が多く、栄養状態の改善を目的とする領域での腸内細菌の研究は少ないのが現状である。

## 2. 研究の目的

上記の背景から研究代表者は、単なる栄養量の充足のみでは、上部消化管手術後の低栄養状態やQOL・予後を良好に保つことは困難であり、術後の栄養状態改善に寄与する未知の因子として腸内細菌叢に着目した。本研究では、栄養改善の視点から栄養と腸内環境の新たな関係性が明らかにすることを目的に、術前から術後長期にわたる観察研究を実施し、周術期における栄養状態の変化と腸内細菌叢の変動を経時的に評価した。

## 3. 研究の方法

本研究では、臨床疫学分野で栄養状態の評価に用いられる各種の生化学検査項目や身体計測などの項目を調査した。さらに生体内の消化・吸収及び代謝機能を評価するために基礎実験的手法として糞便サンプルを用いた腸内細菌叢解析を行い、胃癌手術による栄養状態や代謝機能の周術期変動を評価した。

対象は、胃切除のみでの根治が望める早期胃癌患者(補助療法として化学療法・放射線療法を行わない症例)とし、調査期間は手術決定時から術後6カ月目までの間で調査を実施(手術決定時、術前、術後1・3・6カ月目の計5回)し、観察研究により項目間の関係性と手術前後での推移を明らかにすることを目的に解析を実施した。

調査項目は、以下の5項目とした。

患者背景：病期、術式、切除部位などを調査した。

栄養状態の評価：血液検査[血清アルブミンなどの栄養評価指標、糖代謝・脂質代謝検査指標、肝機能検査指標、炎症マーカー検査指標など]、体組成分析[骨格筋量、体脂肪量]、筋機能評価[握力・歩行能力]を測定した。

胃切除後障害の評価：胃切除後障害に関する質問票[5]により、消化不良や腹痛などの術後に生じる愁訴について頻度や重症度を判定した。

食・生活習慣調査：簡易型自記式食事歴法質問票[6]により食品別摂取量や摂取栄養量、及び生活活動量を推定した。

腸内細菌叢解析：腸内細菌叢解析では、次世代シーケンサーを用いて、手術前～手術後の腸内細菌の変動を多様性指標等を用いて評価した。さらに得られた腸内細菌叢の遺伝子機能についても予測し、評価した。

## 4. 研究成果

研究期間を通じて新型コロナウイルス感染症の影響を受け、被験者の登録及び研究プロトコルの遂行に支障が生じ、現在も症例を集積中である。以下に現時点で解析した結果を報告する。

被験者集団の 88% は男性で、平均年齢は  $61.9 \pm 12.9$  歳であった。また被験者全員の術前の栄養状態は良好で、術式は 88% が幽門側切除術であった。

腸内細菌叢の術後経過による変動を評価するため主成分分析を実施した (図 1)。門レベルでの評価では、手術前では被験者間で腸内細菌叢のばらつきが大きい。手術後、術後 1 ヶ月目では被験者間の腸内細菌叢のばらつきが小さくなり、3 ヶ月目、6 ヶ月目でさらに確率楕円は小さくなるようになっていた。このことから胃切除後手術によって術後 6 ヶ月目までは腸内細菌叢は変化し続けており、さらに胃切除手術後の腸内細菌叢の特徴は被験者間で似てくる可能性が考えられた。またパイプロットではグラフの左下方向に作用する因子として Bacteroidota が示され、右下方向に作用する因子として Firmicutes が示された。

次に各調査時期での腸内細菌叢の特徴を評価するためにヒートマップを作成した。術前では Bacteroidota や Firmicutes といった健常人において門レベルで最優勢菌種とされているものが多くみられたが、術後 1 ヶ月目ではこれら菌種が減少しており、メタン生成菌や高度好塩菌などを含む Euryarchaeota やメタン菌の基質を生成する菌が属する Coprothermobactero などが多くみられた。このことから、門レベルの最優勢菌種である Bacteroidota や Firmicutes は胃切除手術による消化管の器械的な変化や胃酸分泌能の低下、術後の食事療法による影響等でその構成比率を低下させ、代わりに手術前にはわずかにしか存在しなかった菌等がその構成比率を高める可能性が考えられた。

今後はさらに症例を集積し、得られた結果の公表を予定している。

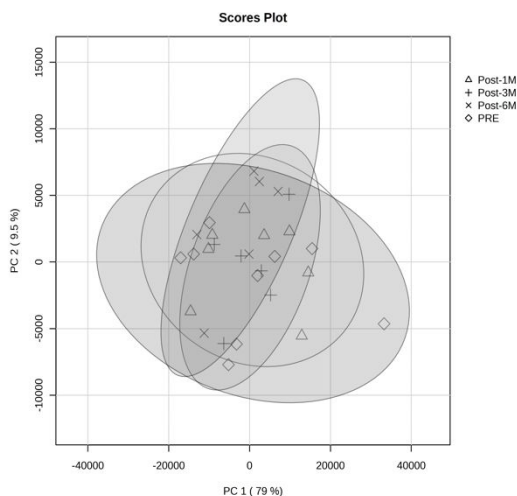


図 1 . 主成分分析による腸内細菌叢 (門レベル) の周術期変化

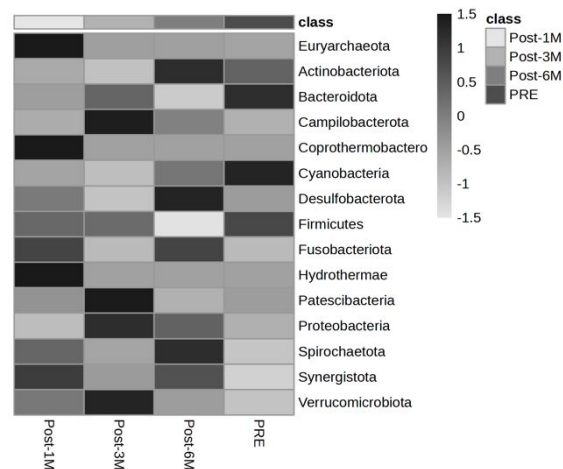


図 2 . ヒートマップを用いた門レベルに分類される菌の周術期変動

## 5 . 引用文献

- [1] J. S. Bolton and W. C. Conway, "Postgastrectomy syndromes," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 91, no. 5, pp. 1105–1122, Oct. 2011, doi: 10.1016/J.SUC.2011.07.001.
- [2] G. Okada *et al.*, "Nutritional changes and factors contributing to postoperative weight recovery after esophagectomy," *Esophagus*, vol. 14, no. 4, pp. 343–350, 2017, doi: 10.1007/s10388-017-0584-6.
- [3] G. Okada *et al.*, "Effect of Postoperative Oral Intake on Prognosis for Esophageal Cancer," *Nutrients*, vol. 11, no. 6, p. 1338, Jun. 2019, doi: 10.3390/nu11061338.
- [4] 平山和宏, "腸内細菌の基礎," in *モダンメディア*, vol. 60, no. 10, 2014, pp. 307–311. Accessed: Oct. 18, 2017. [Online]. Available: [http://www.eiken.co.jp/modern\\_media/backnumber/pdf/MM1410\\_03.pdf#search=%27腸内細菌叢%27](http://www.eiken.co.jp/modern_media/backnumber/pdf/MM1410_03.pdf#search=%27腸内細菌叢%27)
- [5] K. Nakada *et al.*, "Characteristics and clinical relevance of postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS)-45: newly developed integrated questionnaires for assessment of living status and quality of life in postgastrectomy patients.," *Gastric Cancer*, vol. 18, no. 1, pp. 147–58, Jan. 2015, doi: 10.1007/s10120-014-0344-4.
- [6] S. Kobayashi *et al.*, "Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults.," *J. Epidemiol.*, vol. 22, no. 2, pp. 151–9, 2012, doi: 10.2188/jea.JE20110075.

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------