

2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	膵固有細菌叢と腸内細菌、合併症との関連性の解析
キーワード	①膵切除、②合併症、③常在細菌叢

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヒライ タカヒト 平井 隆仁
配付時の所属先・職位等 (令和5年4月1日現在)	昭和大学医学部消化器外科学講座 消化器・一般外科学部門 助教
現在の所属先・職位等	昭和大学医学部消化器外科学講座 消化器・一般外科学部門 助教
プロフィール	消化器外科・肝胆膵外科を専門として、市井の外科医としてどんな患者さんも断らず診療に従事しておりました。趣味で感染症の勉強をしていた結果、感染と手術合併症の関係性に興味を持ち、辛い合併症を少しでも減らすため、自分の興味のある分野から研究の扉を叩きました。肝胆膵手術の合併症は辛く、入院期間が長くなる方も多くいらっしゃいます。手術の腕はもちろんですが、感染症と手術という、(古来の)王道かつ(現在は)異色の研究で1人でも多くの、合併症に苦しむ患者さんを減らしたいと思っております。

1. 研究の概要

膵切除術における合併症低減を目的として、膵切除組織と糞便検体のゲノム解析を行い、膵正常組織内の細菌の存在と菌株を同定する。膵正常組織の細菌叢と腸管細菌叢が一致、関与するかを明らかにし、さらに膵・腸管細菌叢の解析結果と、膵切除術後合併症との関与を明らかにする。

2. 研究の動機、目的

膵切除後の膵液漏はNCD(National Clinical Database)によると合併症率 20-50%、在院死亡率 2.8%と未だに高率である。これは膵臓が Trypsin、Elastase などのタンパク質分解酵素を産生しており、術部に影響を及ぼすことが原因である。また膵液瘻を一度起こすと難治性であり、仮性動脈瘤を形成し生命に危険が及ぶこともしばしば経験する。膵液は従来無菌的と言われている(Rubinstein, et al. 1985)が、近年細菌感染が膵液瘻の成因と難治性に関与するという研究がある(Yamashita, et al. 2015)。我々はこれまで、術後3日目のドレーン培養から菌が検出された場合、術後感染性合併症率が増加(第83回日本臨床外科学会/2021. 11 東京)、Enterococcus 属が分離された場合に膵液瘻が増加することを発表(第77回日本消化器外科学会/2022. 7 横浜)してきた(図1)。しかしながら、膵臓のみを切除し腸管の操作を行わない膵体尾部切除術であっても、腸内細菌が原因として多く検出されること(Demir E, et al. BJS Open. 2020)は、これまで外科医の疑問点の一つであった。そのため、この疑問を解決することが、膵切除術における合併症低減につながる可能性があると考え、研究を行った。

3. 研究の結果

33例の検体を採取、9例で解析を行い膵内細菌の同定に成功、膵液瘻合併例では膵内細菌の

構成が異なること(図2)、膵液瘻合併例では腸内細菌叢に違いがあること (図3)を解明した(申請者未発表Data)。また、上記に関連して、膵切除後の抜去したドレーン内部の観察研究を行い、合併症のある患者のドレーン内部に、バイオフィルムの形成があることを解明した。現在すべての症例を解析し論文作成予定である。

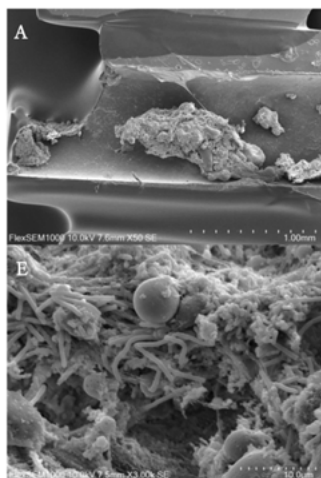
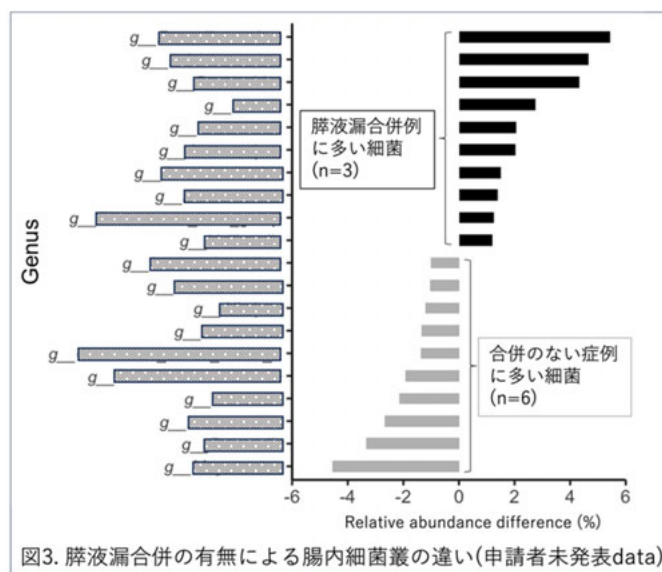
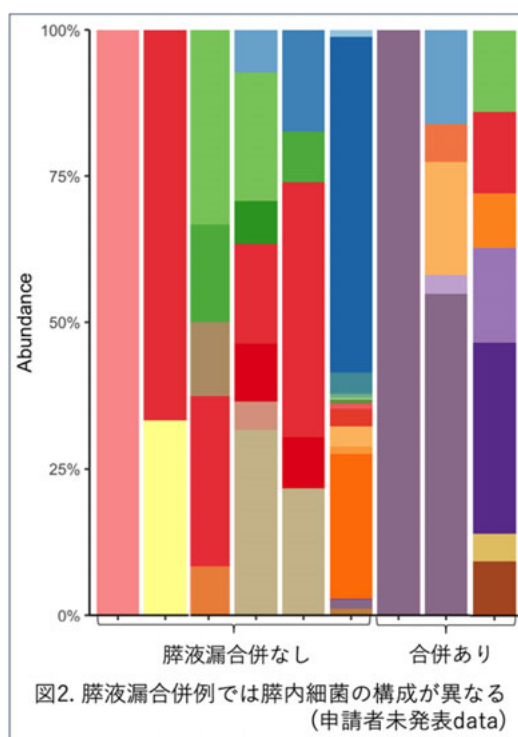


図 1. ドレーン内の細菌とバイオフィルム(本研究で得られた未発表データ)



論文は検体収集中のため未作成であるが、途中経過および概要は以下の学会で発表した。
今後も研究を続けていく予定である。

2023年11月 日本外科感染症学会（福岡県小倉市）

2024年4月 日本外科学会（愛知県常滑市）

2024年6月 日本肝胆膵外科学会（広島県広島市）

本研究を元に、2024年度文部科学省科学技術研究費 若手研究を獲得した。

4. 研究者としてのこれからの展望

科学技術研究費の獲得により、これまで資金不足により遂行できなかった研究を行っていくことが可能となった。

これまでは本研究のコアの部分である、糞便と膵臓のゲノム解析のみであったが、こちらは症例を増加させ、さらなる検討を行うことができる。また本研究に伴って、術後ドレーン排液と膵液の検体を保存してあるため、サイトカインや酵素についても、今後検討することができる。これらの成果は、膵液瘻の予測因子、特定の細菌・代謝産物に着目した膵液瘻の新規治療法開発のみならず、膵癌をはじめとした様々な疾患の病態解明に対しても新たな波及効果を期待することができる。また、膵切除に関わる医療費の減少にもつながる可能性がある。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

我々医師は、臨床的に現在の患者さんの診療に当たるのと並行して、研究活動を行い未来の医療の発展についても責任を負っていると考えています。しかしながら周知の通り国民医療費は逼迫しており、新しい治療法、技術の進歩に寄与する余裕はありません。そのため、臨床的な問題意識を持っていても、資金がなく研究を断念することになっているケースが多くあると考えられます。本研究資金をいただいたことで、研究の最初のスタートを切ることができ、科学技術研究費につなげることができました。

未来の医療は国民医療費や健康保険で作られるのではなく、このような有志の研究費から生まれるのだと感じました。このような研究に最初の資金を投じていただくことで、いつか未来の医療が生まれ、ひいては医療費の削減にも繋がる可能性があると思います。スタートアップのため、結果が出るかわからない研究に資金を提供していただいたことに、深く感謝したいと思います。ありがとうございました。