

人も地球も健康に

Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

No.9

ビフィズス菌の働きと新たな可能性

Contents

1. ビフィズス菌とは
2. ビフィズス菌と健康とのかかわり
3. 化学療法中の小児悪性腫瘍患児へのB.ブレイベ・ヤクルト株の投与効果

ビフィズス菌の働きと 新たな可能性

SCIENCE REPORT

1. ビフィズス菌とは

ビフィズス菌は1899年、フランスのパスツール研究所付属病院で小児科医として勤務していたアンリ ティシエ(1866~1926)によって母乳栄養児の便から発見されました。当時から母乳栄養児は人工乳栄養児に比べて疾患にかかり難いことが知られていました。ティシエはビフィズス菌が母乳栄養児の便から多く検出されることを見出し、この菌こそが母乳栄養児の健康を守っていると確信していたと言われています。

2. ビフィズス菌と健康とのかかわり

ティシエによってビフィズス菌が発見された頃、人工乳栄養児の死亡率は母乳栄養児に比べてかなり高かったようですが、現在では衛生環境や栄養状態の向上、医療技術の進歩によって人工乳栄養児であっても死亡率は変わらなくなっています。しかし、乳児の腸内細菌を調べてみると、人工乳栄養児では母乳栄養児に比べて、ビフィズス菌が少なくバクテロイデスが多いなど、腸内細菌の構成に違いのあることが報告されています。

近年では、乳幼児のアレルギー発症と腸内細菌とのかかわりが明らかにされています。そのうち、ビフィズス菌の少ない状態で育った赤ちゃんのアレルギー罹患率が高いという報告がいくつかあり、出生後のビフィズス菌早期定着の重要性が指摘されています。また、成人においても病気と腸内細菌との関係について研究されています。図1は潰瘍性大腸炎患者と健康な人のビフィズス菌の割合を比べたものですが、潰瘍性大腸炎患者ではビフィズス菌の少ないことが明らかとなっています。

ビフィズス菌は数百種類いると言われる腸内細菌の最優勢菌群の1つで、おなかの健康に重要な役割を果たしています。以前から医療の現場ではビフィズス菌投与の応用例があり、多くの成果が得られています。

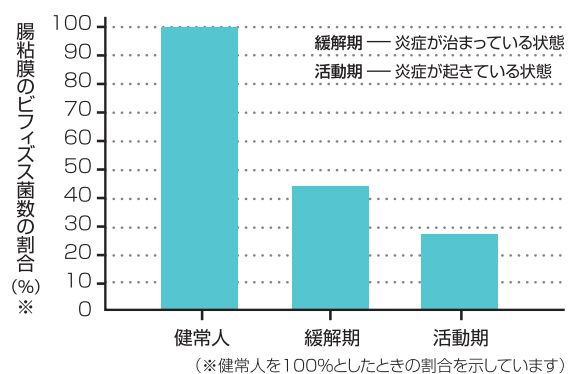
本レポートではビフィズス菌の新たな応用例として、細菌感染リスクの高い、化学療法中の小児悪性腫瘍患児を対象としたビフィズス菌(B. プレーベ・ヤクルト株)の投与効果について紹介します。

ビフィズス菌は乳酸菌と同じように乳酸を産生するため、乳酸菌の一種と言われることがありますが、分類上は全く別の菌です。しかし、ビフィズス菌は乳酸菌と同じように人の健康に寄与する菌であることから、乳酸菌の仲間として認識されています。ビフィズス菌が乳酸菌と大きく違うのは、酸素を苦手とすることです(「偏性嫌気性菌」といいます)。したがって、ビフィズス菌は酸素のほとんどない大腸に多くすみついています。

このことから、人の健康にはビフィズス菌が密接にかかわっているとと言えます。

一方で、乳幼児に対しては、小児難治性下痢症、極低出生体重児の壊死性腸炎、成人に対しては潰瘍性大腸炎へのビフィズス菌(B. プレーベ・ヤクルト株)投与効果が検討され、大きな成果を上げています。

図1 健康人と潰瘍性大腸炎患者の
ビフィズス菌数の違い



ビフィドバクテリウム プレーベ ヤクルト株(B. プレーベ・ヤクルト株)について

ビフィズス菌B. プレーベ・ヤクルト株は、生きて腸まで到達し、おなかの中の良い菌(乳酸桿菌など)を増やし、悪い菌(大腸菌群など)を減らして、おなかの調子を整える効果があります。また、乳酸桿菌ラクトバチルス カゼ

イ シロタ株とともに、乳製品だけでなく医療現場でも広く利用されている安全性の高いプロバイオティクスです。

ビフィドバクテリウム プレーベ ヤクルト株
(B. プレーベ・ヤクルト株)



3.化学療法中の小児悪性腫瘍患児へのB.ブレーベ・ヤクルト株の投与効果

前述のとおり、B.ブレーベ・ヤクルト株は様々な医療領域で使用され、大きな効果を発揮してきました。ここでは、小児悪性腫瘍患児への事例について紹介します。

小児悪性腫瘍(小児がん)の多くは白血病や肉腫で、白血病はそのうちの約40%を占めています。小児悪性腫瘍治療の基本は化学療法(抗がん剤治療)です。抗がん剤は、がん細胞を殺したり、がん細胞の増殖を食い止めたりする薬ですが、全身の正常な細胞にも少なからずダメージを与えてしまうため、抗がん剤使用中は免疫力が低下して感染症にかかりやすくなるといった問題点を併せ持っています。そのため、感染症の治療や予防のために抗菌薬の使用が欠かせませんが、抗菌薬は病原菌だけでなく有用菌も殺してしまうため、腸内細菌バランスが乱れてしまい、腸のバリア機能が低下して逆に感染症のリスクを高めてしまうことがあります。

そこで、化学療法を行った患児に対し、腸内細菌のバランスを良好な状態に改善するB.ブレーベ・ヤクルト株を投与し、その効果について検討しました。医療現場では感染症リスクの高い患者に対しては細菌の侵入に注意を払いますが、このような試験が行われたのは、B.ブレーベ・ヤクルト株の効果と安全性に対する信頼度の高さにほかなりません。

試験は、大学病院で化学療法を受けている小児白血病およびその他の小児がん患児42人を2つのグループに分け、一方をB.ブレーベ・ヤクルト株(B菌)投与群(1包あたり10億個の生菌を含有)、他方をプラセボ投与群として、それぞれ1日3包、6週間服用してもらいました(図2)。試験では、感染症の罹患時に認められる発熱、抗菌薬の使用頻度、免疫パラメータ(白血球、NK細胞の数など)、腸内環境(腸内細菌叢、便中有機酸濃度、便のpHなど)に対するB.ブレーベ・ヤクルト株の投与効果について調べました。

図2 被験者のプロフィールと試験スケジュール

	B菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
男:女	7:11	9:13
年齢	平均6歳6か月 (1歳2か月-13歳2か月)	平均7歳3か月 (1歳11か月-13歳4か月)
基礎疾患	急性リンパ性白血病: 6例 非ホジキンリンパ腫: 6例 卵黄嚢腫: 4例 ユーイング肉腫: 2例	急性リンパ性白血病: 11例 急性骨髄性白血病: 2例 非ホジキンリンパ腫: 4例 ホジキン病: 4例 原始神経外胚葉性腫瘍: 2例 平滑筋肉腫: 1例

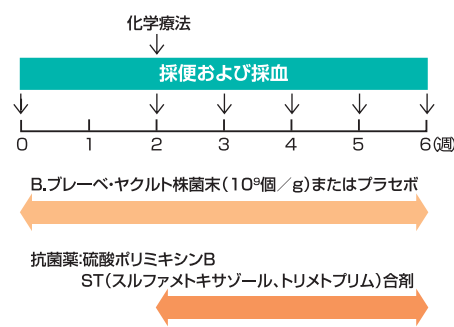
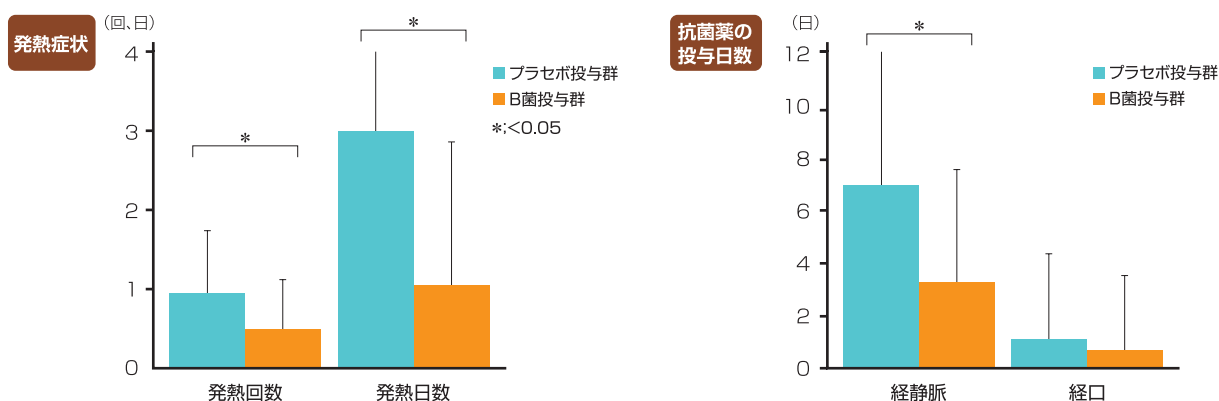


図3に試験期間中の発熱回数、発熱日数の平均値を示しましたが、B菌投与群は発熱回数、発熱日数のいずれもプラセボ投与群を下回り、統計学的に有意な差が認められました。ちなみに、発熱症状を呈した患児の割合はB菌投与群が44%、プラセボ投与群は68%でした。また、抗菌薬(経静脈投与)の平均投与日数もプラセボ投与群の6.9日に対し、B菌投与群では3.2日となり、有意差が認められ

ました(経口投与では両群間に有意差は認められませんでした)。ところで、化学療法を施すと白血球数やNK細胞数は一時的に減少し、その後回復します。そこで、B.ブレーベ・ヤクルト株を投与することによって、その程度に違いが見られるかを調べてみましたが、両群間に差は認められませんでした。

図3 試験期間中における発熱頻度および抗生剤投与日数



一方、化学療法中は抗菌薬を使用するため、腸内環境（腸内細菌叢の乱れ、便中有機酸濃度の低下、便pHの上昇）が乱れてしまいます。表1には、試験期間中の腸内環境変動の概要を示しました。その結果、B菌投与群ではクロストリジウム（腸内にすむ最優勢菌群）が増加し、有害菌の腸球菌やバチルスが減少するなど、腸内細菌

叢の改善効果が認められましたが、プラセボ投与群では有害菌の大腸菌群が増加していました。また、腸内細菌によって産生される便中の有機酸濃度を調べたところ、B菌投与群において特に短鎖脂肪酸濃度が高く維持（100 μ mol/g糞便）されており、両者の間で腸内環境に大きな違いが生じていることが明らかとなりました。

表1

試験期間中の腸内環境の変化

		B菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
腸内細菌叢	最優勢菌群	・クロストリジウム レプタム サブグループ (プラセボ投与群に比べ有意に多い(2週))	
	有用菌	・B.ブレーベ・ヤクルト株 (試験期間を通じて検出)	
	有害菌	・腸球菌 (2週目において有意に減少) ・バチルス (5週目の菌数が2週目と比べ有意に減少)	・大腸菌群 (3、4週目の菌数が2週目に比べ有意に増加)
便中有機酸濃度、pH		・総短鎖脂肪酸濃度を高濃度で維持 (100 μ mol/g糞便) ・pH7.0以下を維持	

以上の結果から、免疫力の低下した化学療法中の小児悪性腫瘍患児に対するB.ブレーベ・ヤクルト株の投与は、腸内細菌叢や有機酸濃度など腸内環境の改善を介して感染予防に役立つ可能性が示唆されました。作用メ

カニズムの解明は今後の課題ですが、化学療法中の感染症予防にB.ブレーベ・ヤクルト株の投与は有効な手段の1つと言えます。

参考資料

- 1) 光岡知足:ピフィズ菌の研究、日本ピフィズ菌センター、(1994)
- 2) Benno, Y. et al.: The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol*, 10, 403-413, (1984)
- 3) Bjorksten, B. et al.: The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy*, 29, 342-346, (1999)
- 4) Bjorksten, B. et al.: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 108, 516-520, (2001)
- 5) Mylonaki, M. et al.: Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11, 481-487, (2005)
- 6) Ishikawa, H. et al.: Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*, 22, 56-63, (2003)
- 7) Kato, K. et al.: Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Alim Pharmacol Ther*, 20, 1133-1141, (2004)
- 8) Imaoka, A. et al.: Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol*, 14, 2511-2516, (2008)
- 9) Wada, M. et al.: Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer*, in press

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。