

人も地球も健康に

**Yakult**

サイエンス・レポート

# SCIENCE REPORT

NO.11

## 小児急性下痢症に対するプロバイオティクスの予防効果

### Contents

1. 世界における小児の死亡者数とその原因
2. 急性下痢症とは
3. インドにおける小児急性下痢症に対する乳酸菌 シロタ株の予防効果
  - (1) 試験スケジュールと検査項目
  - (2) 下痢症状に対する効果
  - (3) 乳酸菌 シロタ株乳飲料の飲用による栄養状態への影響
  - (4) 被験者の下痢便中の病原微生物について

# 小児急性下痢症に対する プロバイオティクスの 予防効果

## SCIENCE REPORT

下痢と聞くと、食中毒や食べ過ぎ、過敏性腸症候群などを想像しますが、一方で世界には衛生環境や医療体制の不備などから、下痢発症リスクの高い国がいまだに数多く存在しており、多くの小児が犠牲となっています。

本レポートでは、下痢発症リスクの高い地域に居住する小児を対象とし、整腸効果や免疫調節作用を有するプロバイオティクス(乳酸菌 シロタ株)の飲用による、急性下痢症の予防効果について紹介します。

### 1. 世界における小児の死亡者数とその原因

世界における5歳未満の小児の死亡者数は年間約880万人との報告があります。1990年には約1,190万人であったので、この20年ほどで約310万人減少しましたが、依然として多くの小児が命を落としています。表1に小児死亡者数(5歳未満)の多い国を示しましたが、最も多い国はインドであり、全体の2割を占める約183万人が1年

間に死亡しています。死亡原因は出産時に関連するものを除くと、肺炎、下痢などの感染症がほとんどで、インドにおいても13%が下痢で亡くなっています(表2)。

このように、いまだに感染症が多発する背景には、上下水道の整備が遅れていることに加え、下痢発症時の治療体制の不備が指摘されています。

表1 小児(5歳未満)死亡者数の順位

順位	国名	人数(千人)
1	インド	1,830
2	ナイジェリア	1,077
3	コンゴ	554
4	パキスタン	465
5	中国	369

表2 インドにおける小児(5歳未満)の主な死因

死因	割合(%)
肺炎	20
早産合併症	14
下痢	13
出生時仮死	10
新生児敗血症	7

### 2. 急性下痢症とは

下痢とは、便に含まれる水分が腸で十分に吸収されないか、腸管内へにじみ出てきた水分を便が吸収してしまつたため、便が軟らかくなることをいいます。細菌、ウイルス、

寄生虫の感染や食べ過ぎ、ストレスなどが原因として挙げられます。このような事がきっかけとなって、急激な下痢の症状を呈した状態を急性下痢症といいます。

#### 下痢の種類と原因

下痢は、「1日に200g(200ml)以上の軟便・水様便が出る」と定義されています。ただし、少量で軟らかな便が頻繁に出ても、医学的に下痢とはいいません。下痢の原因は、主に4つのタイプに大別されます。

##### 浸透圧性下痢

消化吸収されにくい物質によって腸管内の浸透圧が高まった結果、吸収能力以上の水分が腸管内に分泌されたために起こる下痢。牛乳を飲むと下痢をする(乳糖不耐症)はこのタイプ。

##### 浸出性下痢

細菌やウイルスの感染により、腸管の水分の透過性が高まって、多量の水分が腸管内に排泄されると同時に、水分の吸収障害が起こるために発症する下痢。潰瘍性大腸炎やクローン病による下痢もこのタイプに分類される。

##### 分泌性下痢

腸管から多量の水分が分泌されることによって起こる下痢。コレラ菌、黄色ブドウ球菌やある種のウイルスに感染したときに産生される毒素が原因となる。ある種の細菌(たとえばカンピロバクター属)による感染症や、クリプトスポリジウム属などの寄生虫による感染症も水分分泌を促進する。

##### 腸管運動亢進性下痢

ストレスなどによって、腸管運動の亢進や異常により、腸管内容物の通過が早められるために起こる。

### 3. インドにおける小児急性下痢症に対する乳酸菌 シロタ株の予防効果

前述のように、衛生環境の悪い国々では経済的な理由から、高価な抗生物質の投与や補水治療などを満足に受けることができず、いまだに多くの小児が下痢症で命を落としているのが実情です。したがって、安価なプロバイオティクスに下痢の発症を予防する効果が認められれば、小児の急性下痢症による死亡率減少につながるものと期待されます。

そこで、インド・コルカタ市において、衛生環境が悪く下痢症に罹るリスクの高い地域に居住する小児(1~5歳)を対象(3,758名)とした、乳酸菌 シロタ株の下痢発症予防に対する

試験を実施しました。これまで、他のプロバイオティクスを用いた同様の試験は数例報告されていますが、対象者数が200人程度であり、本試験のような大規模な急性下痢予防試験は前例のないケースです。

試験では、2つのグループに分けられた対象者に、通常的生活をしながら、乳酸菌 シロタ株乳飲料(乳酸菌 シロタ株:65億個/本)またはプラセボ飲料(色や風味は同じで、乳酸菌 シロタ株を含まないもの)を1日1本(65ml)、12週間(84日間)飲んでもらいました。

#### (1) 試験スケジュールと検査項目

図1に示したように、試験期間は24週間(最初の12週間は飲用期、その後の12週間を経過観察期とした)で、急性下痢症の発症有無と下痢症状について記録しました。

#### (2) 下痢症状に対する効果

表3に乳酸菌 シロタ株乳飲料飲用群(乳酸菌 シロタ株飲用群)およびプラセボ飲料飲用群(プラセボ飲用群)の下痢発症者数について示しました。すべての小児の平均摂取日数は81日間でしたが、個々で摂取日数のばらつきが大きかったため、飲用期間の80%以上に相当する、67日以上飲用できた3,585名のデータについて解析することにしました。

その結果、試験期間中の下痢発症者数は、プラセボ飲用群で1,783人中674人であったのに対し、乳酸菌 シロタ株飲用群では1,802人中608人でした。そして、試験期間中の総下痢発症回数から1年間の下痢発症回数を示す、下痢発症率(回/人/年;1人が1年あたり何回下痢を発症するか)を算出したところ、乳酸菌 シロタ株飲用群では0.88回/人/年、プラセボ飲用群では1.029回/人/年となり、乳酸菌 シロタ株の飲用によって下痢発症率が14%低減しました(p<0.01)。

#### (3) 乳酸菌 シロタ株乳飲料の飲用による栄養状態への影響

下痢が長く続くと消化吸収能力が低下するため、体重増加にも影響してきます。そこで、被験者の体重と小児(インド人)の標準体重(同年齢の小児体重の中央値)から、栄養状態の指標となる体重年齢比(Zスコア\*)を算出しました。

表4に示したように、最も栄養状態が悪いと判断される被験者(「重度栄養不良」:<-3)は、飲用開始時では乳酸菌 シロタ株飲用群13.3%、プラセボ飲用群12.9%で同程度

図1 試験スケジュール

飲用開始	飲用終了	経過観察終了
0	6	12
0	12	18
0	24(週)	24(週)

  

乳酸菌 シロタ株乳飲料飲用期	経過観察期
0-12	12-24
プラセボ飲料飲用期	経過観察期
0-12	12-24

- 1)急性下痢の評価  
下痢発症の有無、下痢持続期間、下痢症状(アンケート)
- 2)栄養学的評価  
(飲用開始時、飲用終了時(12週目)、経過観察終了時の3回)  
身長、体重、上腕周囲長
- 3)病原微生物の解析  
下痢発生時に実施

表3 試験期間中の下痢発症者数ならびに下痢発症率

\*:p<0.01,vs.プラセボ

	参加者数	下痢発症者数	下痢発症率
乳酸菌 シロタ株乳飲料	1,802	608	0.88*
プラセボ飲料	1,783	674	1.029
全体	3,585	1,282	-

でした。その後、飲用終了時および経過観察終了時では、両群とも「重度栄養不良」「中等度栄養不良」の割合が減少し、栄養状態の改善が認められました。しかし、いずれの測定時点においても、両群間に差は認められませんでした。

※Zスコア  
「各被験者の体重」-「同年齢の標準的なインド人の体重(統計データに基づいた中央値)」÷「標準的なインド人の体重の標準偏差値」(標準偏差;データのばらつきを示す値。この値が大きいくほど、データのばらつきが大きい。) 重度:<-3、中等度:-3≤ & <-2、軽度:-2≤ & <-1、正常:≥-1

表4 被験者の栄養状態への影響(Zスコア)

	飲用開始時			飲用終了時			経過観察終了時		
	乳酸菌 シロタ株	プラセボ	全体	乳酸菌 シロタ株	プラセボ	全体	乳酸菌 シロタ株	プラセボ	全体
正常	392(23.6%)	388(23.3%)	780(23.5%)	483(29.2%)	498(29.9%)	981(29.6%)	489(30.5%)	534(32.8%)	1,023(31.7%)
軽度	509(30.7%)	530(31.9%)	1,039(31.3%)	539(32.6%)	556(33.4%)	1,095(33.0%)	556(34.7%)	546(33.6%)	1,102(34.1%)
中等度	539(32.5%)	529(31.8%)	1,068(32.1%)	458(27.7%)	449(27.0%)	907(27.3%)	426(26.6%)	422(25.9%)	848(26.3%)
重度	220(13.3%)	215(12.9%)	435(13.1%)	174(10.5%)	160(9.6%)	334(10.1%)	131(8.2%)	125(7.7%)	256(7.9%)
全体	1,660	1,662	3,322	1,654	1,663	3,317	1,602	1,627	3,229

#### (4)被験者の下痢便中の病原微生物について

試験期間を通じて被験者の下痢便を回収し、種々の病原微生物を調べました。便の検体数は、乳酸菌 シロタ株 飲用群が863検体、プラセボ飲用群は750検体で計1,613検体にものぼりました。その解析結果を表5に示しましたが、インドの小児の腸内には日本国内では考えられないほど多種類の病原微生物が高率に検出されました。病原微生物の検出状況を比べてみたところ両群間でほぼ同程度でしたが、アエロモナス<sup>※1</sup>、クリプトスポリジウム<sup>※2</sup>の検出率に差が認められました。アエロモナスの検出率は、乳酸菌 シロタ株 飲用群で1.0%(9人/863人)、プラセボ飲用群では2.5%(19人/750人)、またクリプトスポリジウムにおいても、それぞれ9.3%(71人/760人)、13.0%(86人/662人)で、いずれも乳酸菌 シロタ株 飲用群の検出率がプラセボ飲用群と比べて低いことがわかりました(p<0.05)。

※1

アエロモナスは、川、湖、その周辺の土壌や魚介類などに広く存在する。熱帯・亜熱帯地域の開発途上国での分離率が高い。日本国内では、本菌による集団下痢症の事例はないが、下痢症の原因菌として認められている。

※2

クリプトスポリジウムは、牛、豚、犬、猫、ネズミなどの腸管寄生原虫である。健常者の下痢症において、開発途上国で6.1%、先進国では2.1%が本原虫の感染によるものとする調査結果がある。日本においても、過去に水道水を介した集団感染が発生している。

表5 下痢便中の病原微生物

\*; p<0.05, vs. プラセボ

	乳酸菌 シロタ株 乳飲料	プラセボ飲料
<b>細菌</b>	n=863	n=750
クレブシエラ属	40 (4.6%)	35 (4.7%)
赤痢菌属	52 (6.0%)	43 (5.7%)
アエロモナス属	9 (1.0%)*	19 (2.5%)
ビブリオ属	72 (8.3%)	55 (7.3%)
下痢原性大腸菌	149(17.3%)	130(17.3%)
カンピロバクター属	n=531	n=431
	41 (7.7%)	22 (5.1%)
<b>寄生虫</b>	n=760	n=662
赤痢アメーバ	15 (2.0%)	8 (1.2%)
クリプトスポリジウム	71 (9.3%)*	86(13.0%)
ランブル鞭毛虫	272 (35.8%)	241(36.4%)
<b>ウイルス</b>	n=769	n=666
ロタウイルス	57 (7.4%)	56 (8.4%)
アデノウイルス	48 (6.2%)	34 (5.1%)
<b>ウイルス</b>	n=852	n=743
サポウイルス	25 (2.9%)	21 (2.8%)
アストロウイルス	26 (3.1%)	19 (2.6%)
ノロウイルス GI	25 (2.9%)	27 (3.6%)
ノロウイルス GII	25 (2.9%)	22 (3.0%)

以上のことから、下痢に罹るリスクの高いインドの小児を対象として、乳酸菌 シロタ株乳飲料を継続飲用させたところ、急性下痢症の発症率低減に効果を示すことが明らかとなりました。今後、作用メカニズムを明らかにしていく必要がありますが、(1)乳酸菌 シロタ株の感染症に対する免疫機能の増強効果、(2)乳酸菌 シロタ株による腸内細菌叢の改善とそれに伴う腸内環境の改善効果によるものと考えられます。今回は、論文発表された内容について紹介しましたが、下痢便の腸内細菌叢の解析はその後も続けられています。したがって、その結果がまとまれば、乳酸菌 シロタ株の下痢発症抑制効果に関する詳細が明らかになると期待されます。

#### 参考資料

- 1)Black RE et al.:Global, regional, and national cause of child mortality in 2008;a systematic analysis. Lancet,375,1969-1987,(2010)
- 2)Rajaratnam JK et al.:Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010:a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. Lancet, 357, 1988-2008,(2010)
- 3)Sur D, et al.:Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children:a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. Epidemiology and Infection.,in press
- 4)国立感染症研究所ホームページ

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。



古紙配合率100%再生紙を使用しています。



株式会社ヤクルト本社 広報室

東京都港区東新橋1-1-19 TEL.03-3574-8920

この印刷物は、環境に配慮し、有害な廃液の出ない水なし平版印刷方式を採用して、古紙配合率100%の再生紙を使用し、有機溶剤の少ない大豆インキで印刷しています。

報1011 N 35100 (栄)