

人も地球も健康に

Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

NO.23

ディフィシル菌による抗菌薬関連下痢症の再発に対する 乳酸菌 シロタ株の効果

Contents

1. ディフィシル菌(クロストリジウム ディフィシル)とは
2. 抗菌薬関連下痢症について
3. ディフィシル菌関連下痢症の再発に対する乳酸菌 シロタ株の効果

ディフィシル菌による 抗菌薬関連下痢症の 再発に対する 乳酸菌 シロタ株の効果

SCIENCE REPORT

抗菌薬は、細菌の増殖抑制や殺菌作用があり、肺炎、髄膜炎、敗血症など重篤な細菌感染症を発症した時、またはそれらの発症が心配される時に使用されます。しかし、抗菌薬は下痢を起こしやすく、また服用によってある種の腸内細菌だけが残ってしまうと、重い合併症を発症することがあります。

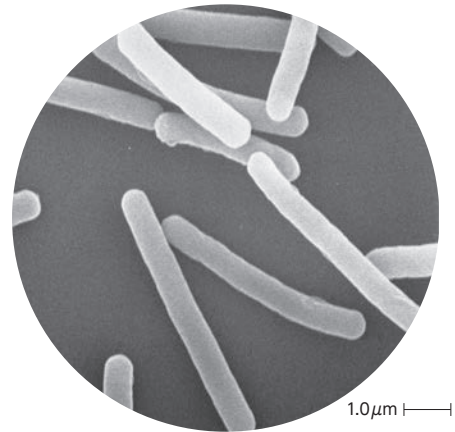
本レポートでは、抗菌薬の服用を原因とした抗菌薬関連性下痢症に対する、乳酸菌 シロタ株の効果について紹介します。

1. ディフィシル菌(クロストリジウム ディフィシル)とは

ディフィシル菌(クロストリジウム ディフィシル)は、ボツリヌス菌(クロストリジウム ボツリナム)、破傷風菌(クロストリジウム テタニ)、ウェルシュ菌(クロストリジウム パーフリングENS)と同じ仲間のクロストリジウム属に分類される細菌です。ディフィシル菌は他のクロストリジウム属菌と同様に、土壌や干し草などの自然環境に分布していますが、ヒトや動物(馬など)の腸内にもすみ着いています。ディフィシル菌がはじめて分離されたのは乳児の便からですが、酸素を嫌う細菌であるため当時の技術では分離が難しかったことから、ラテン語で「困難な」を意味するディフィシルと名づけられました。ディフィシル菌は、酸素が存在するなど自分にとって悪い環境になると、芽胞と呼ばれる胞子のようなものを形成します。芽胞は、酸素の存在する環境以外にも、酸、アルカリ、低栄養状態、熱、乾燥、消毒薬などに対して抵抗力を持っています。そして、再び生育に適した環境になると発芽して菌体に戻ることができるのです。また、ディフィシル菌は毒素を産生します(毒素を作らないものも存在します)。毒素にはトキシンA、トキシンBの2種類があり、トキシンAは腸管粘膜を傷つけ、トキシンBは細胞を壊すことによって、下痢症や腸炎を発症させます。従来、2つの毒素を産生する菌が下痢症を発症させると考えられていましたが、近年、トキシンBしか産生しない変異株の存在と、それによる下痢症の発症も報告されています(表1)。

ディフィシル菌の保菌率は、健康な成人では2~15%程度の頻度で検出される一方で、乳幼児ではより高頻度(15

~70%)に検出されるなど、年齢によって大きく異なります。乳児では不思議なことに便から毒素が検出されるにも関わらず、下痢症などの臨床症状は全く現れません。この点について、乳児の腸管ではディフィシル菌の毒素に対する受容体(レセプター)が未発達なためではないかと言われていますが、はっきりとしたことはわかっていません。



クロストリジウム ディフィシル

表1 クロストリジウム ディフィシルについて

	トキシンA	トキシンB	病原性
タイプ1	陽性	陽性	あり
タイプ2	陰性	陽性	あり
タイプ3	陰性	陰性	なし

※トキシンA陽性・トキシンB陰性株の存在は報告されていません。

2. 抗菌薬関連下痢症について(図1)

抗菌薬関連下痢症は、抗菌薬の投与中あるいは投与後に生じる腸のトラブルです。抗菌薬の投与によって起こる下痢症は、腸内細菌叢の乱れに伴う消化機能の低下によるものが多いです。一方で、抗菌薬に耐性のある病原微生物が生き残り、その病原微生物が活発に増殖すると同時に、毒素を産生することによって下痢や腸炎を発症することがあります。なかでもディフィシル菌はその原因

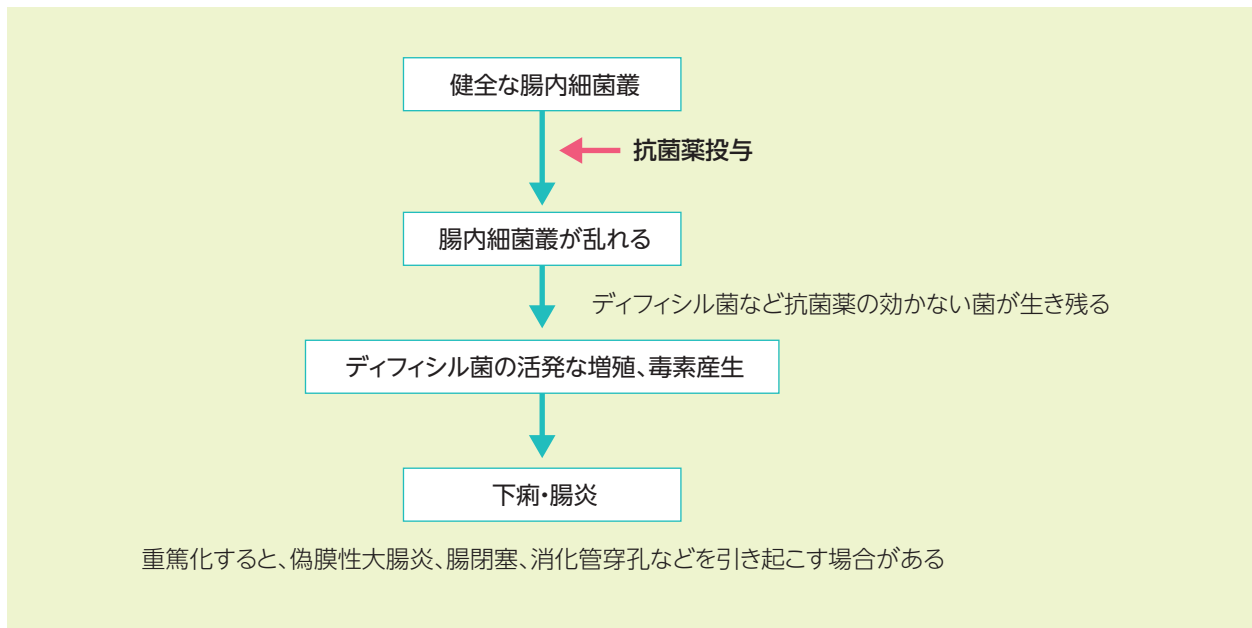
菌として知られ、偽膜性大腸炎、腸閉塞(イレウス)、消化管穿孔など重篤な症状を引き起こします。偽膜性大腸炎は、内視鏡検査の際、大腸の壁に小さい円形の膜(偽膜)が見られる病態で、下痢、発熱、粘血便、腹痛などの症状を呈し、患者からのディフィシル菌の検出率は95%以上と言われています(抗菌薬関連下痢症患者からの検出率は20~30%です)。抗菌薬関連下痢症のうち、ディフィシ

菌が関与するものはディフィシル菌関連下痢症と呼ばれます。

ディフィシル菌関連下痢症を発症した際の治療法は、軽症であれば原因となった抗菌薬の使用を中止すれば症状が軽減します。一方、合併症の症状が重い場合や抗菌薬の使用を止めることができない場合には、バンコマイシンやメトロニダゾール(日本では保険適用外)という抗菌薬が使われます。ただし、適切な治療が行われたとしても再発する症例も少なくありません。それは、先にも

述べたように、芽胞という状態で腸内に生き残っている場合があるからです。また、近年では医療スタッフの手指や医療施設内に存在する芽胞によって再び感染する事例が増えています。入院が長期化するほどディフィシル菌の院内感染リスクが高まることが明らかとなっていることから、1)不適切な抗菌薬処方を行わない、2)医療従事者や病院内の衛生環境の向上など、院内感染の防止に努めることが重要と言えます。

図1 ディフィシル菌関連下痢症・腸炎の発症メカニズム



3. ディフィシル菌関連下痢症の再発に対する乳酸菌 シロタ株の効果

乳酸菌 シロタ株は、生きたまま腸まで届き、腸内環境を改善し、かつ安全性の高い乳酸菌です。

ここでは、ディフィシル菌関連下痢症の再発に対する乳酸菌 シロタ株の効果について紹介します。

(1) 試験内容について

この試験は英国の総合病院入院患者(2010年6月から2012年9月)を対象に行われました。被験者は、表2の条件に合致する入院患者の中から試験の参加に同意した66名が選定されました。2つのグループに分け、一方は乳酸菌 シロタ株摂取群(31名;男性8名、女性23名)、もう一方を非摂取群(35名;男性16名、女性19名)としました。乳酸菌 シロタ株摂取群には、乳酸菌 シロタ株(65億個/本)を含む乳飲料を入院期間を通じて1日2本飲用してもらいました(1日あたりの平均摂取菌数:128億個)。

表2 被験者の選定基準

- (1)感染症発症時の年齢が19歳以上であること。
- (2)下痢を呈していること(24時間以内に水様便が3回以上あった場合を下痢と定義した)。
- (3)便中からディフィシル菌の毒素(トキシンAまたはトキシンB)が検出されること。

試験期間中、被験者に重篤な症状が認められた場合には、抗菌薬のメトロニダゾールあるいはバンコマイシン(または、併せてメトロニダゾールを静脈内投与)を経口服用してもらいました。重篤な症状とは、1)急性腎障害、2)高熱(>38.5℃)、3)腸炎あるいは白血球増加症(白血球数;>15×10⁹/L)の発症、または偽膜性大腸炎が認められた場合です。

ディフィシル菌関連下痢症再発の判断は、最初に発症した下痢症から回復した後、28日目を過ぎても下痢や便中から毒素(トキシンA、トキシンB)が検出される場合と定義しました。

(2) ディフィシル菌関連下痢症の再発に対する乳酸菌シロタ株摂取の影響(表3)

被験者66名の9割以上が60歳超で、中央値は78歳でした。また、被験者は呼吸器系疾患、心臓病、神経性疾患、腎疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を有していました。試験期間中の高熱(>38.3℃)の発生、血清アルブミン量(栄養状態の指標)、白血球数、集中治療室で治療を受けた被験者数は、両群間で同程度でした。また、偽膜性大腸炎を発症した被験者はどちらの群にも現れませんでした。

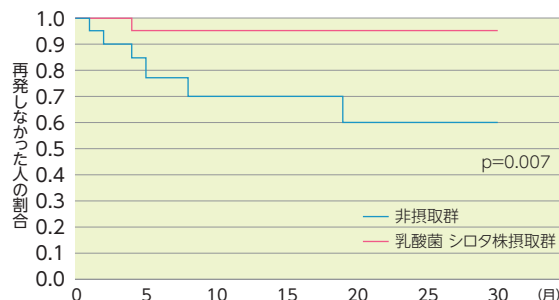
試験期間中に投与された抗菌薬は、メトロニダゾールを単独使用したケースが最も多く、症例数は乳酸菌シロタ株摂取群に比べ、非摂取群で若干多い傾向が見られました(54.8% VS 68.6%)。

表3 被験者の背景

	非摂取群 (n=35)	乳酸菌シロタ株摂取群 (n=31)
年齢の中央値(歳)	76 ± 12.6	80 ± 9.9
>60歳(%)	94.3	93.5
男性(人, %)	16(43.2)	8(25.8)
追跡調査期間(月)	6 ± 8.2	10 ± 8.8
基礎疾患(人, %)		
呼吸器系疾患	6(17.1)	9(29.0)
心臓病	8(22.9)	13(41.9)
神経性疾患	5(17.1)	9(29.0)
腎疾患	3(8.6)	1(3.2)
悪性腫瘍	8(22.9)	5(16.1)
高熱(>38.3℃)(人, %)	0(0.0)	3(9.7)
血清アルブミン量平均値(g/L)	25.5	26.6
白血球数平均値(×10 ⁹ /L)	11.9	11.8
集中治療室での治療(人)	3	0
偽膜性大腸炎の発症(人)	0	0
抗菌薬の投与(人, %)		
メトロニダゾール	24(68.6)	17(54.8)
バンコマイシン	7(20.0)	8(25.8)
メトロニダゾール+バンコマイシン	4(11.4)	6(19.4)

図2にはディフィシル菌関連下痢症を再発しなかった被験者の割合が試験期間の経過とともにどのように変化したかを示しました。非摂取群では期間の経過とともに再発しなかった被験者の割合が減少(再発率が高まる)し、試験期間中に7名(20%)に再発が認められました。一方、乳酸菌シロタ株摂取群では、試験期間中1名(3.2%)に再発が認められましたが、5か月日以降30か月目まで再発者は認められませんでした(p=0.007)。

図2 乳酸菌シロタ株によるディフィシル菌関連下痢症の再発抑制効果



以上の結果から、乳酸菌シロタ株を継続摂取することによって、ディフィシル菌関連下痢症の再発が抑えられることが明らかとなりました。今後は、作用メカニズムを明らかにしていく必要がありますが、乳酸菌シロタ株を持つ腸内環境改善効果が要因の一つと考えられます。

参考資料

- 1) 神谷 茂:ディフィシル菌感染症の基礎と臨床、モダンメディア、56、233-241、(2010)
- 2) Kamiya, S. et al.: Virulence factors of *Clostridium difficile* and its pathogenesis in intestinal infection in man. Bifidobacteria Microflora, 12, 1-17, (1993)
- 3) 国立感染症研究所ホームページ
- 4) Lee, L. Y. et al.; Prevention of relapse following *Clostridium difficile* infection using probiotic *Lactobacillus casei* Shirota. International Journal of Probiotics and Prebiotics, 8, 145-148, (2013)

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。



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、FSC®認証紙を使用し、有機溶剤の少ない植物性インキで印刷しています。

報1502 N 21000 (栄)