

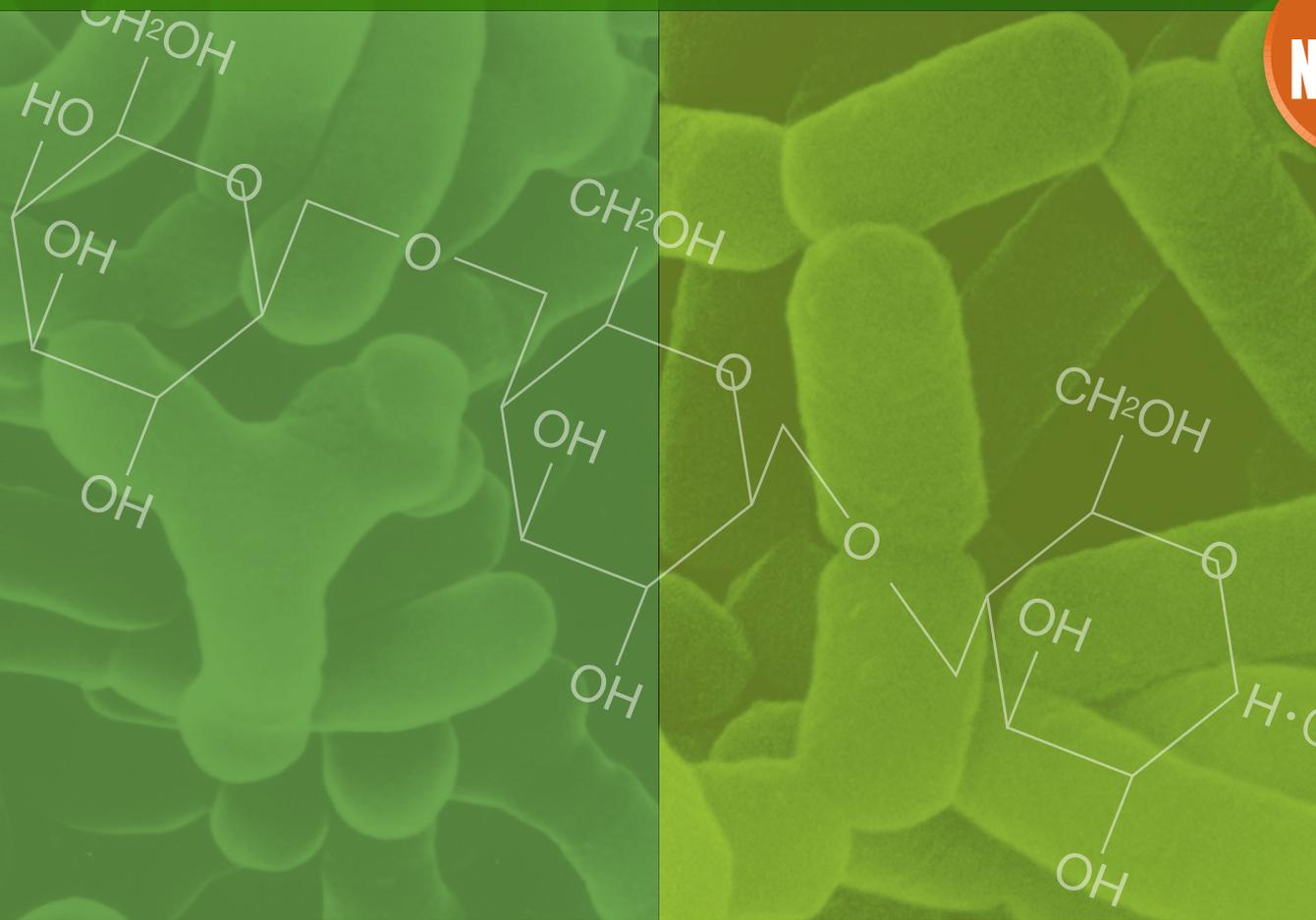
人も地球も健康に

**Yakult**

サイエンス・レポート

# SCIENCE REPORT

NO.10



## シンバイオティクス療法の広がり

### Contents

1. シンバイオティクスとは
2. 胆道がん術後患者の感染性合併症に対するシンバイオティクスの投与効果  
(1) 術後からのシンバイオティクス投与による効果  
(2) 術前から術後にかけてシンバイオティクスを投与した場合の効果
3. 救命救急領域におけるシンバイオティクス  
(1) 全身性炎症反応症候群 (SIRS) とは  
(2) 重症SIRS患者に対するシンバイオティクス療法の効果

# シンバイオティクス 療法の広がり

## SCIENCE REPORT

### 1. シンバイオティクスとは

シンバイオティクスとは、プロバイオティクスとプレバイオティクスを同時に投与することを言います。プロバイオティクスというのは、「腸内フローラのバランスを改善することにより、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義されているもので、乳酸菌やビフィズス菌はその代表的なものです。ただし、乳酸菌やビフィズス菌であれば何でも良いというわけではなく、安全性が証明された菌株で

医療の現場において感染性合併症の予防は、患者の予後にかかわる大きな問題です。例えばがん患者では、治療法の一つとして化学療法を施しますが、それが原因で易感染状態となるうえに、手術の影響で、より感染性合併症にかかりやすくなります。抗菌薬は感染症の予防や治療に欠かせませんが、現在では抗菌薬の多用が薬剤耐性菌を出現させ、それらによる感染症の問題が深刻化しています。

そこで、抗菌薬だけに頼ることのないよう、シンバイオティクスの使用が注目され始めました。本レポートでは消化器外科領域および救命救急領域におけるシンバイオティクスの投与事例について紹介します。

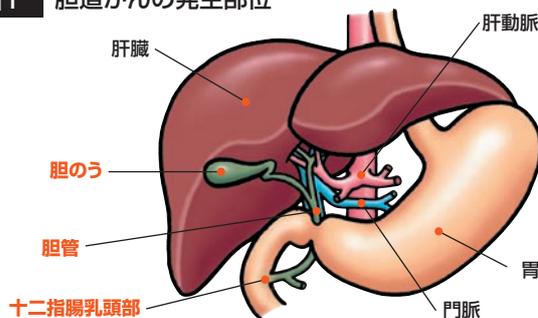
ある必要があります。一方、消化・吸収されずに大腸まで到達し、そこで有用菌に利用されるものをプレバイオティクス(ガラクトオリゴ糖など)と言います。そして、プロバイオティクスとプレバイオティクスを併用するシンバイオティクスは、近年、医療の様々な領域で使われるようになってきました。

### 2. 胆道がん術後患者の感染性合併症に対するシンバイオティクスの投与効果

#### (1) 術後からのシンバイオティクス投与による効果

胆道がんは、胆管、胆のう、十二指腸乳頭部にできるがんを言います(図1参照)。

図1 胆道がんの発生部位

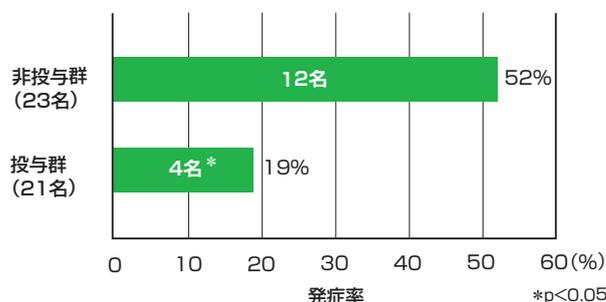


特に左右の胆管が合流する部分にがんができると、感染防御にも大きな役割を果たしている肝臓の右あるいは左側半分を大きく切除しなければなりません。そのため、胆道がんは、胃がんや大腸がんなど他の消化器がんと比べて、術後の感染性合併症を発症しやすいのです。感染性合併症を発症した場合、抗菌薬を投与しますが、薬剤耐性菌の問題があるため、抗菌薬だけに頼らない方法が望まれていました。そこで、胆道がんの術後の患者に対し、シンバイオティクスを投与して、その効果について調べました。手術の翌日から、プロバイオティクスとして、生菌製剤(1包(1g)に乳酸菌シロタ株 $1 \times 10^8$ 個、B. プレーベ・ヤクルト株 $1 \times 10^8$ 個を含む)を1日3包、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖(ガラクトオリゴ糖として55%以上含有)を1日12g(4g $\times$ 3回)、14日間投与しました。なお、胆

道がんの患者は胆管がふさがっているため、黄疸の症状を呈します。そのため、胆管に管を入れて、胆汁を体外に取り出します。そして、取り出された胆汁は、手術前に患者に飲んでもらいます。その理由は、腸管内に胆汁を流すことによって、1)術後の肝再生率が高まること、2)腸粘膜の透過性が改善することなどが明らかになっているからです。

通常では、術後に有用菌(乳酸桿菌やビフィズス菌)は大きく減少し、逆に感染症起因菌(大腸菌群、緑膿菌、カンジダ)の数は増加してしまうのですが、シンバイオティクスを投与することによって、データは示しませんが、乳酸桿菌とビフィズス菌が増加し、大腸菌群、緑膿菌、カンジダの数が非投与群に比べて低く抑えられることがわかりました。また、腸内環境の指標となる、便のpH、便中有機酸濃度も非投与群に比べて良好な状態であることがわかりました。そして、感染性合併症の発症率は、非投与群が52%であったのに対し、シンバイオティクス投与群では19%と統計学的に有意に低くなりました(図2参照)。

図2 術後シンバイオティクス投与による胆道がん術後合併症の予防



## (2) 術前から術後にかけてシンバイオティクスを投与した場合の効果

術後からのシンバイオティクス投与によって感染性合併症の発症抑制効果が認められたことから、次に術前から術後にかけてシンバイオティクスを投与した場合(術前術後投与群)の効果について検証しました(術後だけシンバイオティクスを投与した場合(術後投与群)との比較研究)。

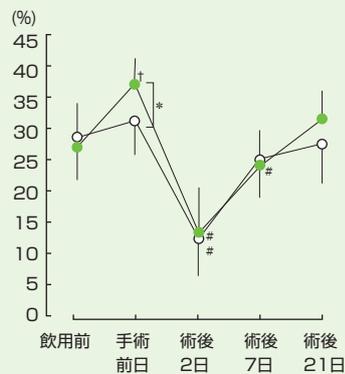
術前術後投与群の患者には手術の2週間前から、プロバイオティクスとして乳酸菌飲料(乳酸菌シロタ株400億個含有)およびビフィズス菌飲料(B. ブレーベ・ヤクルト株100億個以上含有)を1日各1本、プレバイオ

ティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖を1日15g(5g×3回)飲用してもらい、術後には両群ともに生菌製剤((1)と同様のもの)1日3包とガラクトオリゴ糖液糖1日15gを経腸投与しました。そして、(1)の試験では測定しなかった免疫機能(ナチュラルキラー(NK)細胞の活性、リンパ球数)や炎症反応(IL-6、白血球数、C反応性タンパク質(CRP))に関する指標についても調べました。その結果、術前術後投与群では、手術前日の末梢血中のNK活性や総リンパ球数の上昇、また手術による炎症症状(末梢血中のIL-6、白血球数、CRP値の上昇)の軽減が認められました(図3参照)。

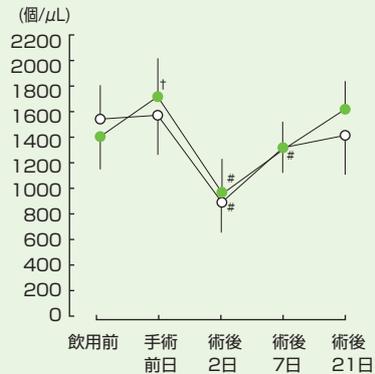
**図3** 術前からのシンバイオティクス投与による変化

○ 術後投与群  
● 術前術後投与群  
\*p<0.05 2群間  
†p<0.05 vs. 飲用前  
#p<0.05 vs. 手術前日

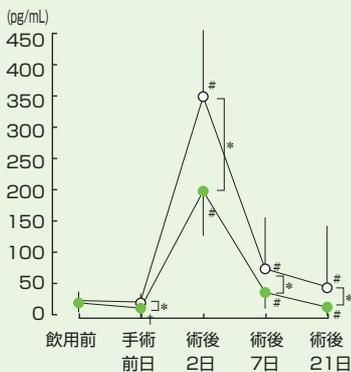
### NK活性



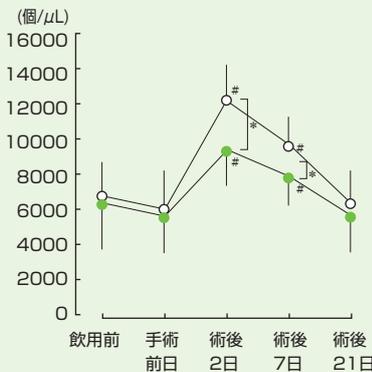
### リンパ球数



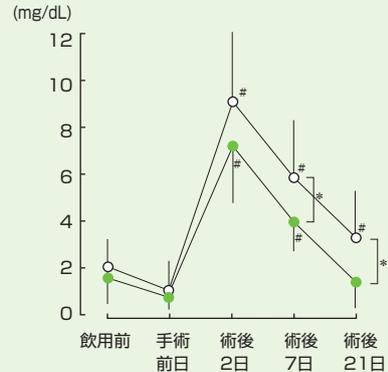
### IL-6



### 白血球数



### CRP



また、データは示しませんが、術後の有用菌はどちらの群も高い菌数レベルを維持し、感染症起因菌を低く抑えていましたが、その効果は術前術後投与群でより顕著でした。これらの結果を裏付けるように、感染性合併症の発症率は、術前術後投与群ではより低下(12.1%)することが認められました(表1参照)。

以上の結果から、胆道がん患者へシンバイオティクスを投与することによって、術後の感染性合併症を抑制することが明らかとなりました。その効果は術前術後投与群でより顕著なものとなりました。さらに、術後の入院日数や抗菌薬使用日数の減少など、患者のQuality of life (QOL)の改善にも有用であることが示されました。

**表1** シンバイオティクス療法による術後感染性合併症の予防

	術後投与群(n=40)	術前術後投与群(n=41)
感染性合併症	12(30.0%)	5(12.1%)*
敗血症	5(12.5%)	1( 2.4%)*
腹腔内膿瘍	7(17.5%)	4( 9.7%)*
創傷部感染	6(15.0%)	2( 4.8%)*
肺炎	3( 7.5%)	1( 2.4%)*
術後入院日数	44.0±13.8 (中央値, 38)	34.9±14.9* (中央値, 30)
抗菌薬治療日数	14.1±9.6 (中央値, 12)	10.3±6.9* (中央値, 8)
死亡率	0	0

### 3. 救命救急領域におけるシンバイオティクスーSIRS患者への試みー

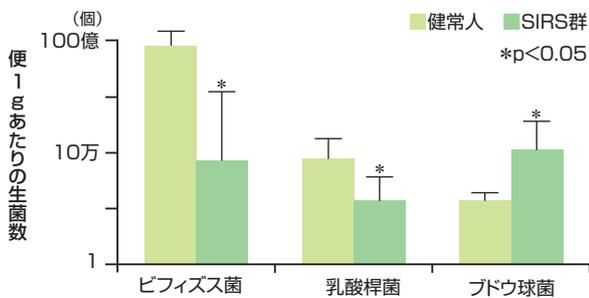
#### (1) 全身性炎症反応症候群(SIRS)とは

全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome;SIRS)とは、重篤な臨床的侵襲(外科手術、外傷、肺炎、感染など)に対する全身性の炎症反応のことです。①体温:36℃以下または38℃以上、②心拍数:90回/分以上、③呼吸回数:20回以上/分、または二酸化炭素分圧:32mm Hg以下、④白血球数:12,000/mm<sup>3</sup>以上または4,000/mm<sup>3</sup>以下または幼若な桿状核白血球が10%以上、①~④のうち二つ以上の項目を満たすときSIRSと診断されます。SIRS患者は易感染状態となることが多く、腸内のバクテリアトランスロケーション\*によって感染性合併症の発生が頻発するため、その抑制は救命救急領域での大きな課題となっています。

そこで、SIRS患者25名(原疾患:感染症18人、外傷6人、熱傷1人)の腸内細菌および腸内環境を解析し、健康人と比較しました。その結果、偏性嫌気性菌(健康な人の腸内に多くすみついている、酸素のない環境を好む菌)の割合は減少し、乳酸桿菌やビフィズス菌数も数百分の1~数万分の1程度まで減少、逆に病原性のあるブドウ球菌は健康人の数百倍程度まで増加していることが明らかとなりました。また、腸内環境の指標として便中の有機酸(短鎖脂肪酸)を分析したところ、大腸上皮細胞の主要なエネルギー源となる酢酸や酪酸濃度の低下が著しく、便pHも健康人に比べて高いことが示され、腸内環境が著しく悪化していることが明らかとなりました(図4参照)。

\*腸管粘膜を介して生きた腸内細菌が腸管内から粘膜固有層さらには腸管リンパ節や他の臓器に移行すること

図4 SIRS患者における腸内フローラ



このように、シンバイオティクス療法は様々な医療領域で利用され、大きな成果を上げてきました。しかし、効果を導くメカニズムについては不明な点も多いため、今後の研究に期待がかかります。

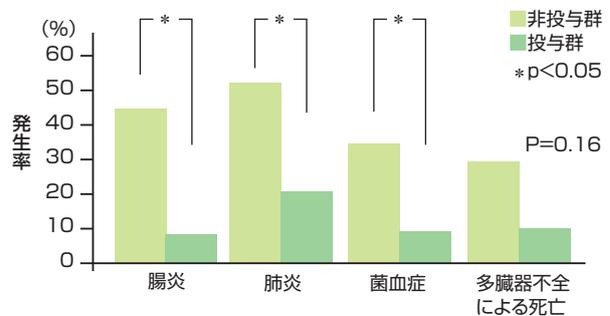
#### (2) 重症SIRS患者に対するシンバイオティクス療法の効果

SIRS患者55名(原疾患:敗血症34人、外傷15人、熱傷6人)をシンバイオティクス投与群(29名)と非投与群(26名)に分け、シンバイオティクス投与群にはプロバイオティクスとして前述と同じ生菌製剤(3g/日)、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖(10g/日)を入院日より口から食事がとれるようになるまで投与しました。

その結果、データは示しませんが、乳酸桿菌、ビフィズス菌ともシンバイオティクス投与群は非投与群に比べて増加し、加えて短鎖脂肪酸濃度の増加と便pHの低下が認められました。そして、シンバイオティクス投与による感染性合併症の発症率は非投与群に比べ、腸炎(非投与群:シンバイオティクス投与群 46%:7%)、肺炎(52%:20%)、菌血症(33%:10%)の発症が統計学的に有意に減少しました。また、シンバイオティクス投与群の多臓器不全による死亡率(11%)は、非投与群に比べて低い傾向が見られました(図5参照)。

以上のことから、重症SIRS患者へシンバイオティクスを投与することによって、腸内の有用菌や偏性嫌気性菌などの増加、短鎖脂肪酸(酢酸、酪酸)濃度の上昇、便pHの低下など、腸内細菌のバランスや腸内環境が改善され、感染性合併症の発症率が低下したのではないかと考えられました。

図5 シンバイオティクス投与がSIRS患者の感染性合併症および多臓器不全による死亡率に及ぼす影響



#### 参考資料

- 1) Kanazawa, H. et al.: Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch. Surg.*, 390, 104-113, (2005)
- 2) Kamiya, S. et al.: The value of bile replacement during external biliary drainage: an analysis of intestinal permeability, integrity, and microflora. *Ann. Surg.*, 239, 510-517, (2004)
- 3) Sugawara, G. et al.: Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.*, 244, 706-714, (2006)
- 4) 清水健太郎ら: SIRS患者における腸内細菌叢、腸内環境の変化とシンバイオティクス療法の有効性, *日救急医学会誌*, 17, 833-844, (2006)
- 5) Shimizu, K. et al.: Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J. Trauma.*, 60, 126-133, (2006)
- 6) 朝原崇ら: ビフィズス菌を用いたシンバイオティクス療法とその作用機序, *乳業技術*, 58, 69-76, (2008)
- 7) 清水健太郎ら: 重症患者に対する腸管内治療: シンバイオティクス療法, *ICUとCCU*, 32, (2), 133-143, (2008)
- 8) Shimizu, K. et al.: Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig. Dis. Sci.*, 54, 1071-1078, (2009)

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。



株式会社ワルト本社 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1006 N 15000 (榮)