

人も地球も健康に

Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

No.32

シンバイオティクス療法の最前線 — 周術期での感染防御を中心として —

Contents

1. シンバイオティクスの概念と、その実用化
2. 消化器外科領域
3. 救急救命領域
4. その他の領域への拡大

シンバイオティクス療法の最前線

— 周術期での感染防御を中心として —

SCIENCE REPORT

周術期の患者における感染症は、患者の予後を左右する大きな問題です。抗菌薬の使用は感染症の予防法として有効な手段ですが、その反面、しばしば薬剤に耐性を持つ菌の出現が危惧されることから、安全性の高い予防法が求められています。このことから、プロバイオティクスと、その増殖因子であるプレバイオティクスを併用するシンバイオティクス療法が医療の場で注目されるようになりました。一方、医療の場ではエビデンスに基づいた医療

(Evidence Based Medicine)が重要視されています。したがって、医療の場で利用されるシンバイオティクスについてもその視点での評価、例えば無作為化比較試験(RCT)のような厳密な有効性の評価が重要です。

本レポートでは、近年、RCTによる研究報告が蓄積されているシンバイオティクス療法の有効性について、周術期を中心とした事例を紹介しながら解説します。

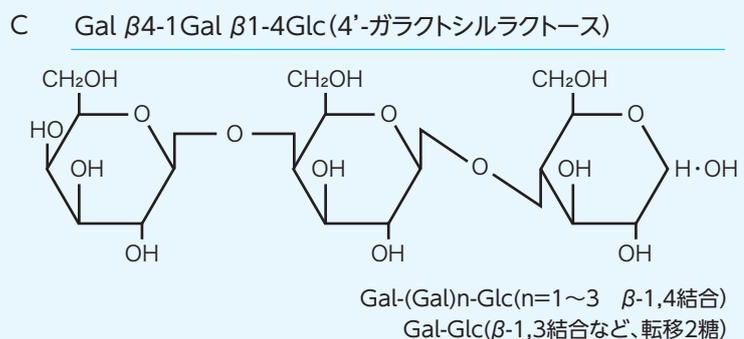
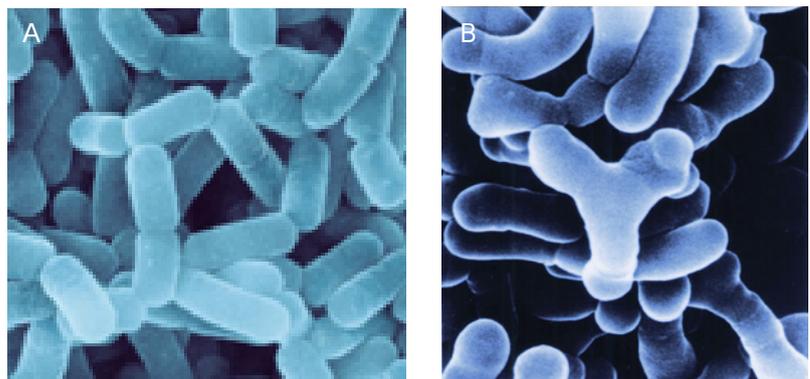
1. シンバイオティクスの概念と、その実用化

プロバイオティクスは、Fullerがその概念を1989年に提唱して以降(①)、有効性に関する学術論文が数多く出版され、学術用語として広く定着しました。その後1995年にGibsonとRoberfroidによってプレバイオティクスが提唱されましたが(②)、その論文中で、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、シンバイオティクスという手法も提言されました。さらに、1999年にGibsonがCollinsとの共著で発表した総説の中で、プロバイオティクスと、その増殖因子であるプレバイオティクスを同時に投与すると、プロバイオティクスの発酵を促すことで腸内での高い生菌数が維持され、それぞれの単独投与よりも宿主へのより強い効果が期待できるとの考えを示し(③)、その後医療への適用例も報告されるようになってきました。

本邦では、2001年に金森らが発表した、短腸症候群の患児へのシンバイオティクス投与による有効性の報告をきっかけとして(④)、臨床現場での重篤な症例に対するシンバイオティクス療法が広く試みられるようになりました。金森らが用いたシンバイオティクス療法は、プロバイオティクスとしてL. カゼイ・シロタ株(図1・A)とB. プレーベ・ヤクルト株(図1・B)を、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖(図1・C、ガラクトオリゴ糖の主成分である4'-ガラクトシルラクトースの化学式)の三者を同時に投与する方法でした。この組み合わせによるシンバイオティクス療法は、その後小児外科領域での複数の症例に適用されました

(⑤-⑨)。これらの症例の患児においては、シンバイオティクス投与前に腸内で異常増殖していたカンジダなどの感染症起因菌の菌数が、シンバイオティクス療法導入に伴って明らかに減少することが観察されると同時に、有用菌であるビフィズス菌の菌数増加が確認されました。また、乳酸菌やビフィズス菌の代謝産物である有機酸(乳酸や酢酸)の腸内での増加が認められ、このような腸内環境の改善が患児の感染防御のみならず、栄養状態の改善による体重増加にも寄与することが示されました。

図1 L. カゼイ・シロタ株(A)、B. プレーベ・ヤクルト株(B)、ガラクトオリゴ糖の主成分である4'-ガラクトシルラクトース(C)



上述の小児外科領域では、短腸症といった症例数の少ない疾患が対象であったことから症例報告にとどまっていたが、2000年代に入ってから、L. カゼイ・シロタ株、B. プレーベ・ヤクルト株、ガラクトオリゴ糖の組み合わせによる無作為化比較試験(以下、RCT)の取り組みが他の領域に拡大していきました。中でも消化器外科におけ

る周術期の感染防御において、多くの有効性のデータの蓄積が図られています。また、救急救命領域でもシンバイオティクスの有用性がRCTによって示されたことによって信頼性が高まり、現在ではさらに他の領域へと応用されています。以下では、この代表的な組み合わせによるシンバイオティクス投与に関する臨床データを紹介します。

2.消化器外科領域

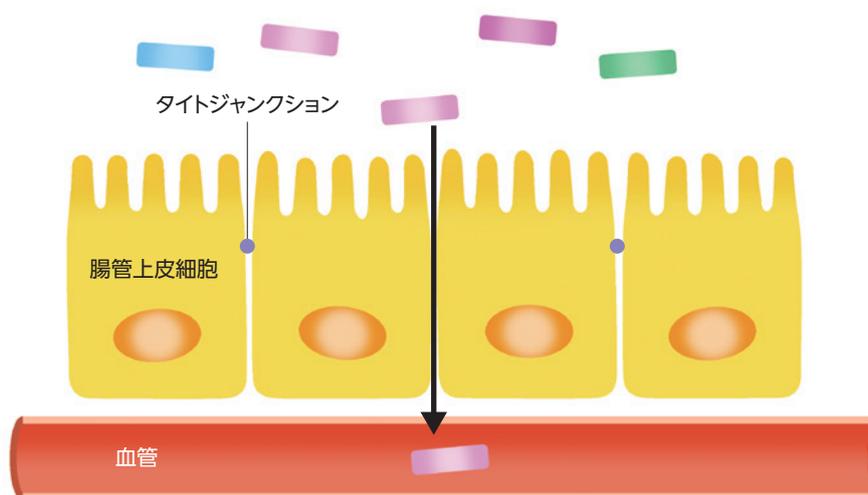
胆管は肝臓で作られる胆汁を十二指腸まで導く管で、この胆管に発生するがんを胆管がんといいます。胆管がんの中でも肝臓に近い肝門部と呼ばれる領域のがんの場合には、「肝切除+肝外胆管切除+胆道再建術」と呼ばれる手術が選択されます。この手術は、手術の規模がとても大きく、術後の感染性合併症が頻発することから、その予防が大きな課題となっています。そこで、この手術に対して術後早期からシンバイオティクス療法を試みたところ、非投与群では乳酸菌やビフィズス菌といった内在性の有用菌が腸内で減少するのに対して、投与群では増加しました(⑩)。また、術後の腸内に認められる大腸菌群、緑膿菌、カンジダといった感染症起因菌の異常な増殖がシンバイオティクス投与群では抑制されており、腸内菌叢の状態が良好に保たれていました。また、腸内環境の指標となる総有機酸濃度と、主要な有機酸である酢酸の濃度も術後に低下していましたが、シンバイオティクス投与群では改善されていました。その結果として、非投与群での感染性合併症発症率が52%であったのに対して、投与群では19%と有意に低値を示すことが明らかとなりました。さらに、術後のみならず術前からシンバイオティクスを投与することにより、感染性合併症の抑制作用がより強く表れることも確認されています(⑪)。

胆管がん手術における周術期介入例に倣い、消化器外科領域ではその後、さまざまな疾患の術後患者へのシン

バイオティクス療法の効果がRCTによって評価されています。表1に、これまで有用性が報告されているいくつかの試験を示しました。生体肝移植、硬変肝切除といった肝臓に直接強い侵襲を与える術式においても、胆管がん手術と同様に感染性合併症が有意に抑制されました(⑫、⑬)。また、⑬の試験においては、肝切除によって亢進した腸管透過性と炎症反応が、シンバイオティクス投与によって有意に軽減されることが確認されました。この他にも、食道がん切除(⑭、⑮)、高齢消化器手術(⑯)、大腸がん切除(⑰)といった、さまざまな消化器手術症例において、シンバイオティクス投与の試みが報告されています。

上述のような周術期の患者では、高度な侵襲によって腸内菌叢や腸内環境が乱れている多くの事例が報告されており、その結果腸管バリアが破綻をきたし腸内細菌が体内に移行する、いわゆるバクテリアルトランスロケーション(以下、BT、図2)が生じていると考えられます。BTは感染性合併症の発生に深く関わっていることが明らかにされています(⑱)、シンバイオティクス投与患者ではBTの発生が抑制されていることも確認されました(⑲)。シンバイオティクス投与による腸内菌叢と腸内環境の改善に伴う、腸内の感染症起因菌の増殖抑制と腸管バリア機能の維持が、感染防御に重要であることが示唆されており(⑲)、これらの複合的な要因によってシンバイオティクスによる効果が発揮されたものと考えられます。

図2 バクテリアルトランスロケーションの模式図



通常の腸管上皮細胞の間には、タイトジャンクションと呼ばれる癒着構造が隙間を埋めているが、周術期などの弱った状態ではこの構造に乱れが生じ、図中の矢印のように細菌が腸管内から体内に侵入して血流に到達する。このような現象をバクテリアルトランスロケーションと呼ぶ。

表1 消化器外科領域でのシンバイオティクス療法による周術期介入例

手術内容	術後感染性合併症 (対照群vs投与群)	特記事項	文献
胆管がん切除	52% vs 19% ($P<0.05$, $n=44$)	術後のシンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善された。	⑩
	30%(術後のみ) vs 12%(術前術後) ($P<0.05$, $n=81$)	⑩の試験に引き続いて、術後のみと術前術後でシンバイオティクス投与を試みたところ、術後のみの投与に増して強い改善効果が認められた。また、在院日数も短くなった。	⑪
生体肝移植	24% vs 4% ($P<0.05$, $n=50$)	非投与群では、敗血症と尿路感染症がそれぞれ3例ずつ観察されたが、シンバイオティクス投与群では1例の感染に留まった。	⑫
硬変肝切除	17% vs 0% ($P<0.05$, $n=61$)	肝切除に伴って、腸管透過性が亢進し、炎症マーカーの数値が上昇したが、シンバイオティクス投与によって抑制された。	⑬
食道がん切除	29% vs 10% ($P=0.07$, $n=64$)	シンバイオティクス投与により、腸内菌叢と腸内環境が改善され、術後の蠕動運動や腹部症状の悪化、重篤な下痢が軽減された。	⑭
	57% vs 19%(BT) ($P<0.05$, $n=42$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善され、BTの発症が抑制された。	⑮
高齢消化器手術	36% vs 12% ($P=0.06$, $n=48$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善された。	⑯
大腸がん切除	23% vs 17%(手術部位感染) ($P=0.20$, $n=362$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善された。	⑰

3.救急救命領域

外傷、緊急手術、感染といった重篤な臨床的侵襲によって全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)に陥った患者では、感染性合併症の制御が救命率に関わる重要な問題です。清水らによって実施されたSIRS患者に対する報告は、シンバイオティクス投与の結果を過去のデータと比較した観察研究でしたが、救急救命領域でのシンバイオティクス療法の

有用性を示す画期的なものでした(⑳)。非投与群で認められた腸内の有用菌の減少、感染症起因菌の増加や腸内の有機酸濃度の低下といった腸内菌叢や腸内環境の異常が改善され、腸炎、肺炎、菌血症といった感染性合併症が有意に減少することが示されました。さらに、本研究以降、重症患者へのシンバイオティクス投与の有効性が、複数のRCTで明らかにされています(表2の㉑-㉓)。

表2 救急救命領域でのシンバイオティクス療法による介入例

手術内容	感染症 (対照群vs投与群)	特記事項	文献
全身性炎症反応症候群 (SIRS)	腸炎:46% vs 7% 肺炎:52% vs 20% 菌血症:33% vs 10% (いずれも $P<0.05$, $n=55$)	後ろ向きコホート研究において、シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善した。また、多臓器不全による死亡率について、シンバイオティクス投与群では低下する傾向が認められた。	⑳
重症救急	感染性合併症: 75% vs 25% ($P<0.01$, $n=32$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善した。また、集中治療室での滞在日数が非投与群と比較して短くなった。	㉑
人工呼吸器装着	吸引痰中の緑膿菌量 ($P<0.05$, $n=47$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善した。	㉒
敗血症	腸炎:27% vs 6% 肺炎:49% vs 14% (いずれも $P<0.05$, $n=72$)	シンバイオティクス投与によって、腸内菌叢と腸内環境が改善した。	㉓
人工呼吸器装着	腸炎:16% vs 4% ($P<0.05$, $n=179$)	後ろ向き観察研究において、非投与群と比較してシンバイオティクス投与群では、下痢や人工呼吸器関連肺炎の発生日数が短縮した。	㉔

集中治療室に数週間にわたって滞在する多くの患者が人工呼吸器を装着することになり、これに伴って肺炎を引き起こしやすいことが知られています。このような人工呼吸器を装着した患者においては、しばしば緑膿菌による下気道感染が認められますが、シンバイオティクス投与により吸引痰中の緑膿菌量が低値を示すことが明らかにされています(22)。さらに、多施設でのRCTも実施され、シンバイオティ

クス投与が敗血症患者における腸炎や人工呼吸器関連肺炎の抑制の有用な手段であることが示されました(23)。

重症患者へのシンバイオティクスの投与は、消化器外科の周術期患者と同様に腸内の有用菌と有機酸のレベルを回復させました。このことから、腸内菌叢および腸内環境の改善が、感染性合併症や人工呼吸器関連肺炎などの予防につながったことが示唆されました。

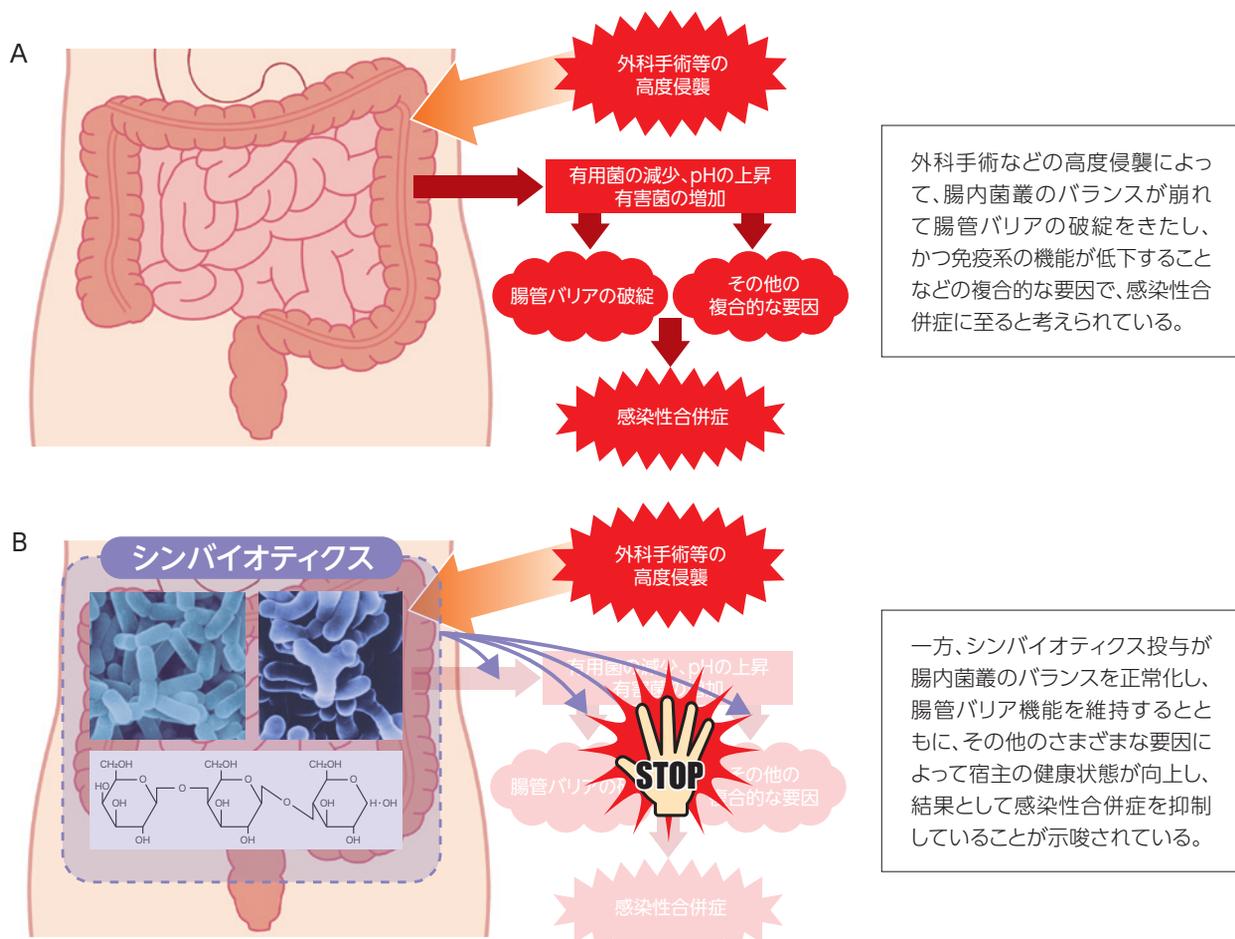
4. その他の領域への拡大

がんの化学療法においては、重篤な骨髄機能の抑制、粘膜障害、下痢、感染症といったさまざまな副作用が発生することがあり、これらの有害事象への対策が重要な課題となっています。進行食道がんの術前化学療法を受ける患者を対象としたシンバイオティクス投与が試みられており、その結果、シンバイオティクス投与群(30名)では、非投与群(31名)と比較して、発熱性好中球減少症(化学療法に伴って好中球が減少し、体温が37.5度以上に発熱した状態のことで、重篤な感染症に発展しうる)や重篤な下痢といった有害事象が軽減されることが明らかとなりました(25)。化学療法後の患者では、腸内の有用菌の減少や感染症起因菌の増加が認められており、シンバイオティクス投与が腸内菌叢の乱れを回復させることも確認されています。本結果は、ヨーロッパの臨床栄養学会

の運営する学術雑誌で発表されたもので、シンバイオティクスが化学療法による副作用などの低減に利用できることが、海外でも認知されたという意味で画期的なものだといえます。

以上のように、周術期の感染症対策を中心として、シンバイオティクス療法が医療の現場で高い効果を発揮することが明らかとなりました。本稿で紹介した対象者に共通しているのは、いずれも腸内菌叢や腸内環境の異常が認められており、腸管バリア機能の破綻や、全身の免疫系の低下などを引き起こしている点です。同様のメカニズムによって異常が引き起こされることが見込まれる対象者では、シンバイオティクス療法による有効性が期待できると考えられます(図3・A、B)。

図3 シンバイオティクス療法のメカニズム



参考資料

- ① Fuller, R.: Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol, 66, 365-78, (1989)
- ② Gibson, GR, Roberfroid, MB.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr, 125, 1401-12, (1995)
- ③ Collins, MD, Gibson, GR.: Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr, 69, 1052S-1057S, (1999)
- ④ Kanamori, Y, et al.: Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome: a novel synbiotics therapy for intestinal failure. Dig Dis Sci, 46, 2010-6, (2001)
- ⑤ Kanamori, Y, et al.: A novel synbiotic therapy dramatically improved the intestinal function of a pediatric patient with laryngotracheo-esophageal cleft (LTEC) in the intensive care unit. Clin Nutr, 21, 527-30, (2002)
- ⑥ Kanamori, Y, et al.: Anaerobic dominant flora was reconstructed by synbiotics in an infant with MRSA enteritis. Pediatr Int, 45, 359-62, (2003)
- ⑦ Kanamori, Y, et al.: Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. J Pediatr Surg, 39, 1686-92, (2004)
- ⑧ Uchida, K, et al.: Immunonutritional effects during synbiotics therapy in pediatric patients with short bowel syndrome. Pediatr Surg Int, 23, 243-8, (2007)
- ⑨ Kanamori, Y, et al.: Early use of probiotics is important therapy in infants with severe congenital anomaly. Pediatr Int, 52, 362-7, (2010)
- ⑩ Kanazawa, H, et al.: Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. Langenbecks Arch Surg, 390, 104-13, (2005)
- ⑪ Sugawara, G, et al.: Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. Ann Surg, 244, 706-14, (2006)
- ⑫ Eguchi, S, et al.: Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. Am J Surg, 201, 498-502, (2011)
- ⑬ Usami, M, et al.: Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 35, 317-28, (2011)
- ⑭ Tanaka, K, et al.: Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. Surgery, 152, 832-42, (2012)
- ⑮ Yokoyama, Y, et al.: Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. Br J Surg, 101, 189-99, (2014)
- ⑯ Okazaki, M, et al.: Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery: a prospective, randomized control trial. Nutrition, 29, 1224-30, (2013)
- ⑰ Komatsu, S, et al.: Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. Surg Today, 46, 479-90, (2016)
- ⑱ Nishigaki, E, et al.: The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications after esophagectomy. Ann Surg, 259, 477-84, (2014)
- ⑲ Asahara, T, et al.: Protective Effect of a Synbiotic against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Murine Infection Model. Antimicrob Agents Chemother, 60, 3041-50, (2016)
- ⑳ Shimizu, K, et al.: Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. Dig Dis Sci, 54, 1071-8, (2009)
- ㉑ Kataoka, Y, et al.: Synbiotics reduce infectious complications by improving the intestinal milieu and enhancing the immune function in critically ill emergency surgical patients. Kitasato Med J, 43, 17-25, (2013)
- ㉒ Hayakawa, M, et al.: Synbiotic therapy reduces the pathological gram-negative rods caused by an increased acetic acid concentration in the gut. Dig Dis Sci, 57, 2642-9, (2012)
- ㉓ Shimizu, K, et al.: Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care, 22, 239, (2018)
- ㉔ Shimizu K, Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis. J Infect Chemother, 24, 795-801, (2018)
- ㉕ Motoori, M, et al.: Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. Clin Nutr, 36, 93-99, (2017)

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1908 N 17000 (栄)