

2016年7月27日

## 小児の外科手術入院患者の周術期感染症予防における B. ブレーベ・ヤクルト株の有用性を証明

株式会社ヤクルト本社（社長 根岸 孝成）では、順天堂大学大学院プロバイオティクス研究講座の山城雄一郎特任教授、同大学浦安病院小児外科の岡崎任晴先任准教授、同大学小児外科の山高 篤行主任教授らとの共同研究の成果として、小児外科疾患患児において周術期（手術の術前・術中・術後を含めた期間）に菌血症が高率に発症し得ることを世界で初めて明らかにしました。さらに、ビフィズス菌（B. ブレーベ・ヤクルト株）を継続的に摂取することで、周術期感染症の発症が抑えられること、腸内フローラや腸内環境の乱れが改善されること、および血液からの細菌の検出が顕著に抑制（菌血症予防）されることが、明らかとなりました。

本研究によりビフィズス菌の継続摂取が小児外科疾患患児の周術期管理に役立つ可能性が示されました。

本研究成果は6月21日発行の学術誌「Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition」に掲載されました。

### 1. 背景

外科手術における周術期感染症予防は患者の生命予後にかかわる重要な課題であり、加えて患者の生活の質（QOL）の低下、入院期間の延長などをまねくことも大きな問題です。また、周術期管理においては、感染症の予防や治療を目的とした抗菌薬の使用が不可欠ですが、抗菌薬の使用による腸内フローラの乱れや、抗菌薬に耐性を獲得した病原菌の出現や院内感染のリスクも懸念されます。これまでに、プロバイオティクスの摂取による成人患者の周術期感染症の発症が抑えられることが報告されていますが、小児外科領域における周術期感染症に対する有用性は確認されていませんでした。

本研究では、ビフィズス菌の小児外科疾患患児における周術期感染症予防効果を検証するため、小児外科手術を予定する患児を対象とし、ビフィズス菌の継続摂取による周術期感染症の発生に及ぼす影響について調べました。

### 2. 研究内容

本試験では、消化器、呼吸器および腎泌尿生殖器系手術を予定する15歳未満の入院患者（平均年齢3歳）30名をそれぞれ無作為に2群にわけ、手術日の1週間前よりビフィズス菌生菌製剤（B. ブレーベ・ヤクルト株）あるいはプラセボを1日1包ずつ毎日摂取してもらいました。試験期間中、担当医が感染症の発生の有無を確認しました。また、手術前日、術後1週目、術後2週目および術後3週目に血液と糞便を採取し、血液中細菌および腸内フローラ、腸内環境の解析を行い、ビフィズス菌摂取群とプラセボ摂取群で比較しました。血液中細菌および腸内フローラの解析には、当社が開発した腸内フローラ自動解析システム（Yakult Intestinal Flora-Scan: YIF-SCAN®）を用いました。結果は以下のとおりです。

(1) 小児外科疾患患児における血液中の細菌の検出

小児外科疾患患児の血液中に存在する細菌について調べたところ、プラセボ摂取群では手術前日、術後1週目、術後2週目および術後3週目において80%以上の患児の血液から細菌が検出されました。検出された細菌群はクロストリジウム コッコイデス グループ、クロストリジウム レプタム サブグループ、アトポビウム クラスター、大腸菌群、エンテロコッカス属細菌など、いずれも腸内フローラを構成するものでした。

(2) B. ブレーベ・ヤクルト株の継続摂取が小児外科疾患患児の術後感染症に及ぼす影響

術後感染症は、プラセボ摂取群では14例中4例（肺炎2例、胆管炎1例、手術部位感染1例）発生しましたが、ビフィズス菌摂取群では16例全てで認められませんでした。

(3) B. ブレーベ・ヤクルト株の継続摂取が小児外科疾患患児の腸内フローラに及ぼす影響

プラセボ摂取群では腸内有用菌であるビフィズス菌の菌数が術後に低下しましたが、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群では術後の菌数低下は認められませんでした。また、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群ではプラセボ摂取群と比較して、手術前日、術後1週目、術後2週目においてビフィズス菌の検出率や菌数が有意に高値を示しました（図1）。

一方、大腸菌群の菌数やシュードモナス属細菌およびディフィシル菌の検出率について、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群ではプラセボ摂取群と比較して術後2週目において有意に低値を示しました（図1、2）。シュードモナス属細菌の検出率は手術前日においてもプラセボ摂取群と比較してB. ブレーベ・ヤクルト株摂取群で有意に低値を示しました（図2）。

(4) B. ブレーベ・ヤクルト株の継続摂取が小児外科疾患患児の腸内環境に及ぼす影響

B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群ではプラセボ摂取群と比較して、手術前日、術後1週目および術後2週目において糞便中の酢酸濃度が有意に高値を示しました。さらにpHにおいても、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群ではプラセボ摂取群と比較して、手術前日および術後1週目で有意に低値を示し、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取による腸内環境の改善が認められました（図3）。

(5) B. ブレーベ・ヤクルト株の継続摂取が血液中の細菌の検出に及ぼす影響

手術前日において、プラセボ摂取群では92%の被験者で血液中に細菌が検出されましたが、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群では血液中に細菌が検出された被験者の割合は21%でした。また、術後1週目、術後2週目および術後3週目において、プラセボ摂取群では80%以上の高頻度で血液中から細菌が検出されましたが、B. ブレーベ・ヤクルト株摂取群では術後の血液中の細菌検出率は極めて低く、プラセボ摂取群に比べて有意に低値を示しました（図4）。

### 3. 考察

小児外科疾患患児は周術期において、血流に細菌が存在する状態、いわゆる菌血症を高頻度で発症することが本研究において初めて明らかとなりました。血液より検出された菌群は腸内フローラを構成する菌群に属するものでした。さらに、B. ブレーベ・ヤクルト株を継続的に摂取することで、周術期感染症が抑制されること、腸内フローラや腸内環境の乱れが改善されること、および血液からの細菌の検出が著しく抑えられることが、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験\*によって明確になりました。

周術期の患児において、腸内細菌の血液中への移行（バクテリアルトランスロケーション）がB. ブレーベ・ヤクルト株の摂取により強く抑制されたことから、B. ブレーベ・ヤクルト株の継続摂取による周術期感染症予防のメカニズムの一つとして、腸内細菌の血液中への移行を抑制することが重要であると推察されます。

\* 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験は、試験参加者を無作為に群分けした上、その内訳については試験参加者だけでなく試験の実施に関わる医師や看護師などの試験実施者が知りえない状況で実施されます。また、色や味を似せて有効成分を含まないプラセボを比較対照として使用します。無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により得られた成果は、より科学的信頼性の高い成果といえます。

### 4. 順天堂大学浦安病院小児外科の岡崎任晴先任准教授のコメント

今回のスタディは小児外科領域におけるプロバイオティクスの有用性を初めて検討したもので、周術期における良好な腸内環境の維持と術後感染症の予防に、ビフィズス菌「B. ブレーベ・ヤクルト株」の摂取が有効であることが示されました。また、B. ブレーベ・ヤクルト株非摂取群では周術期において高頻度に血液中に腸内フローラを構成する菌が検出され、多くの症例で菌血症の状態にあることも初めて明らかになり、これはきわめて重要な結果です。周術期のB. ブレーベ・ヤクルト株摂取は、良好な腸内環境を維持し、バクテリアルトランスロケーションの抑制を介して術後感染症を予防していると考えられます。また、本試験期間中に、B. ブレーベ・ヤクルト株の投与による有害事象は全く認められませんでした。今後、小児外科領域の臨床において、安全なプロバイオティクスを導入することで術後合併症の減少に繋がれば、患児のQOLの改善や在院日数の短縮が期待され、小児医療の進歩のみならず、医療経済にも貢献できるものと思われれます。さらなる症例の蓄積と詳細なメカニズムの解明が進められることを期待します。

#### 5. ヤクルト本社にとっての本研究の意義

ヤクルト本社中央研究所長の石川 文保は「近年、医療領域におけるプロバイオティクスの有用性が注目を集めています。本研究で使用されたB. プレーベ・ヤクルト株は広く臨床現場で活用されていますが、本研究において小児外科疾患患児の周術期管理に役立つことが明確になったことは、当社のプロバイオティクスの医療領域におけるさらなる可能性を示す大変意義のある成果です。」とコメントしています。

以上