

がん治療と緩和ケア (2)

医療現場で期待されるプロバイオティクスの役割
～化学療法中の小児に対する臨床応用例を中心に～

鶴川 百合 伊勢 雄也 殿塚早百合 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬劑部

Treatment of Cancer and Palliative Care (2)

Expected Role of Probiotics in Clinical Practice, Especially in Children Undergoing Chemotherapy

Yuri Tsurukawa, Yuya Ise, Sayuri Tonozuka and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

Abstract

Leukemias and sarcomas account for many of the pediatric cases of malignancy; indeed leukemia accounts for approximately 40% of cases. The basic treatment for pediatric malignancy is chemotherapy; however, the use of anticancer drugs may also damage normal cells in the body. This creates a problem of increased susceptibility to infection because of a weakened immune system. The use of antibiotics is therefore essential to prevent and treat infections. However, antibiotics can kill both pathogenic bacteria and useful bacteria. By disturbing the balance of intestinal bacteria, antibiotics may disrupt intestinal barrier function, thus, perversely increasing the risk of infection.

In the present paper, we focus on the use of probiotics to improve the balance of intestinal bacteria. In particular, we examine the effectiveness of probiotics in children undergoing chemotherapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 174-178)

Key words: probiotics, infection prevention

はじめに

近年、高齢化が進みがん患者数が増加するに伴い、以前と比べて抗がん剤を使用する機会が増えてきている。そのため白血球数が著しく減少することで感染症が引き起こされるリスクが非常に高い。その結果、感染症治療や予防のために抗菌薬の使用が不可欠であるが、抗菌薬は病原菌だけでなく腸内の有用菌も殺菌し

てしまうために腸のバリア機能が低下し、逆に感染症のリスクを高めてしまう危険性がある。

プロバイオティクスとは、「経口摂取することで生きたまま腸に到達して人体に有益な影響を及ぼす微生物」と定義されている¹⁾。プロバイオティクスはすでに一般でもなじみの深い言葉であり、医療の現場においても実践的な臨床応用が積極的に試みられている。近年、腸内細菌叢の異常による下痢などの諸症状の改善作用だけでなく、炎症性腸疾患・過敏性腸炎の改

Correspondence to Yuri Tsurukawa, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yuri721@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 主なプロバイオティクス

乳酸桿菌： <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i>
ビフィズス菌： <i>Bifidobacterium difidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i>
その他, 酵母, 芽胞産生菌

善, 発癌抑制, アトピー性皮膚炎・花粉症などのアレルギー性疾患の予防・改善, 脂質異常症・高血圧・糖尿病など生活習慣病の予防, さらに胃内 *Helicobacter pylori* の抑制や, 虫歯や歯周病の予防などについても有用性が検討されている². また, プロバイオティクスには腸管免疫に関連した感染予防効果も期待できることが知られている³.

本稿では, 化学療法中の小児がん患者に対するプロバイオティクスの感染予防効果について検討した論文を中心に紹介し, その役割や有用性について概説する.

プロバイオティクスとは

プロバイオティクスの定義は上述したとおりであるが, さらにプロバイオティクスと呼ばれるためには, 1) 生きて腸まで届く: 胃液や十二指腸に分泌される胆汁などの関門を突破する, 2) 確かな効果を発揮する: 腸内細菌叢異常の改善による整腸作用, 便秘異常の改善など, 3) 安全である, の3点を満たしていることが必要である.

表1に主なプロバイオティクスを挙げる. *Lactobacillus* (乳酸桿菌) と *Bifidobacterium* (ビフィズス菌) の2グループが知られており, これらは嫌気性の腸内細菌群に属している. ほかに, 酵母, 芽胞産生菌などもあるが, 臨床応用の面では一般的とはいえない⁴.

腸内細菌叢と感染症

人間の消化管粘膜はテニスコート1.5面分に相当する広大な面積を有しており, 食物の消化・吸収などを非常に効率に行っている. 一方でその両端は口腔と肛門を介して外界と接しており, 細菌やウイルス, 寄生虫や化学物質などさまざまな異物に絶えず曝露を受けている. これらの異物から身を守るため, 消化管には様々な免疫機能が備わっている. 特に重要な役割を果たすのが腸内細菌叢(フローラ)である.

腸内細菌叢はビフィズス菌, 乳酸菌などの有用菌のほかに, ウェルシュ菌や大腸菌など約100種, 100兆

個の菌からなり, 腸内環境のバランスを保っている. 胎児期の腸内は無菌だが, 生後に嚥下した細菌群が腸内に生着し, 2~3日で腸内細菌叢を形成する⁵. 一度成立した腸内細菌叢はおおむね安定しているが, 加齢や食事, ストレス, また特に抗菌薬などの薬剤で変化することが知られている.

プロバイオティクスの作用

プロバイオティクスは, 抗菌薬(アンチバイオティクス)に対比して生まれた言葉であり, 抗菌薬の使用が広まるにつれて腸内環境の乱れや耐性菌出現などが問題化してきたことで, 逆に良い菌と共存していこうという考え方が広がってきたことがその根底にある.

腸管内の有用菌に期待される効果としては1) 腸管バリア機能の亢進, 2) 病原菌増殖抑制作用, 3) 免疫力亢進作用が挙げられる. すなわち, 有用菌が増殖し腸管表面上の優勢菌となることで, 腸粘膜表面に付着する外来性病原菌の接触を抑制するバリア機能, 酢酸や乳酸などの短鎖脂肪酸を産生し近傍環境のpHを低下させることで病原性大腸菌 O157 や *H. pylori* などの病原菌の増殖を抑制する作用, 腸管内における高栄養要求性や嫌気状態保持による病原菌増殖抑制作用, ナチュラルキラー(Natural Killer: NK)細胞活性増強作用などのさまざまな機序を介し病原菌からの攻撃を防御しているものと考えられている⁴. プロバイオティクスには, これら腸内有用菌の機能を高めることによる感染症抑制効果が期待されている.

化学療法中の小児がん患者に対する プロバイオティクスの感染症抑制効果

小児悪性腫瘍の多くは白血病や肉腫で, 白血病はそのうち約40%を占める. 小児悪性腫瘍治療の基本は化学療法(抗がん剤治療)であるが, 抗がん剤は正常細胞にもダメージを与えるため, 宿主免疫力が低下し感染症のリスクが高まることが知られている. 近年, 小児がん患者の感染症がプロバイオティクスにより予防できることが報告されており, 紹介する.

和田ら⁶は化学療法中の小児白血病およびその他の

表2 被験者のプロフィール

	B 菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
男：女	7：11	9：13
年齢	平均6歳6か月（1歳2か月—13歳2か月）	平均7歳3か月（1歳11か月—13歳4か月）
基礎疾患	急性リンパ性白血病：6例 非ホジキンリンパ腫：6例 卵黄嚢腫：4例 ユーイング肉腫：2例	急性リンパ性白血病：11例 急性骨髄性白血病：2例 非ホジキンリンパ腫：4例 ホジキン病：4例 原始神経外胚葉性腫瘍：2例 平滑筋肉腫：1例

文献6より一部改変

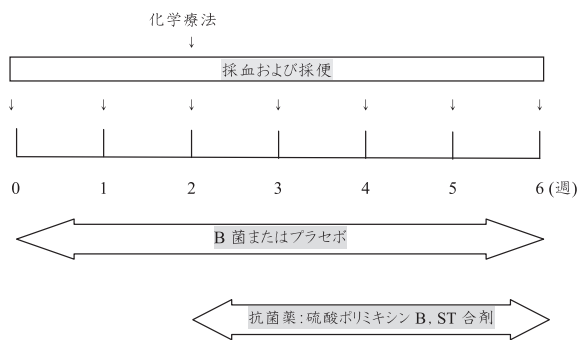


図1 試験スケジュール

小児がん患児 42 人を 2 つのグループに分け (表 2)、一方を B. プレーベ・ヤケルト株 (B 菌) 投与群 (1 包あたり 10 億個の生菌を含有)、他方をプラセボ投与群とし、それぞれ 1 日 3 回、1 回 1 包、6 週間服用し (図 1)、感染症の罹患時に認められる発熱 (38.5℃ 以上もしくは 1 時間以上持続する 38℃ 以上の発熱が 2 回以上)、抗菌薬の使用頻度、免疫パラメータ (白血球、NK 細胞数など)、腸内環境 (腸内細菌叢、便中有機酸濃度、便の pH など) に対する B 菌の投与効果について検討を行った。その結果は表 3 に示すように、発熱回数や日数において B 菌投与群は有意にプラセボ投与群を下回った。また、抗菌薬 (経静脈投与) の平均投与日数も有意に短縮された (プラセボ群：6.9 日、B 菌投与群：3.2 日)。なお、経口抗菌薬の投与日数においては両群間に差は認められなかった。また、化学療法を施行すると白血球数や NK 細胞数は一時的に減少しその後回復することが知られているが、両群間で差を認めなかった。

一方、化学療法中に抗菌薬を使用していたため、腸内環境の乱れ (腸内細菌叢の乱れ、便中有機酸濃度の低下、便 pH の上昇) が発現している可能性がある。そこで、次に試験期間中の腸内環境変動について検討を行った。その結果、プラセボ投与群では有害菌である大腸菌群の増加がみられたのに対し、B 菌投与群で

は腸内最優勢菌群であるクロストリジウムが増加し、有害菌の腸球菌やバチルスが減少するなど、腸内細菌叢の改善が認められた (表 4)。この結果は、腸内でプロバイオティクス菌が優勢になることによる高栄養要求性、嫌気状態の維持、有害菌の消化管粘膜への接着阻害作用などが関与して有害菌の増殖が抑制されたためと考えられる。また、腸内細菌により産生される便中の有機酸濃度について検討を行ったところ、B 菌投与群において特に短鎖脂肪酸濃度が高く維持 (100 $\mu\text{mol/g}$ 糞便) されており (表 5)、両群間で腸内環境に違いが生じていることが明らかになった。先の腸内細菌叢の改善は、プロバイオティクスの投与により短鎖脂肪酸が産生され腸管内 pH が低下することで有害菌の増殖が抑制されたことも一因と考えられる。このように、プロバイオティクス菌が腸管内で優位な状態を保つことで、結果として有害菌のバクテリアルトランスロケーションが抑制され、感染症予防に役立つものと推察される。

以上の結果より、免疫力の低下する化学療法中の小児がん患児に対してプロバイオティクスを投与することは、腸内細菌叢や有機酸濃度などの腸内環境を改善し、感染症を予防する可能性が示唆された。また、B 菌投与群において特筆すべき副作用は認められておらず、その安全性も確認された。しかしながら、症例数が限られていること、施行した化学療法が異なること、作用メカニズムに不明な点が多いことなどは今後の検討課題であると考えられ、実際に使用するにあたってはこれらの事項について考慮する必要がある。

安全なプロバイオティクスの使用

従来から生菌を大量に投与する治療法についてはその安全性が問題視されてきた。投与したプロバイオティクスが血中から検出されたという報告もいくつかみられる⁷⁾。こうした場合、菌の臓器付着性が高けれ

表3 試験期間中における発熱頻度, 抗生剤投与日数とその他パラメータ

	プラセボ投与群	B 菌投与群	p
発熱回数	0.95 ± 0.79	0.5 ± 0.62	0.02
発熱日数	3.00 ± 3.84	1.06 ± 1.80	0.02
下痢回数	0.55 ± 0.80	0.39 ± 0.50	0.23
下痢日数	2.45 ± 4.40	1.06 ± 1.73	0.09
抗生剤使用日数			
経静脈	6.90 ± 8.13	3.22 ± 4.28	0.04
経口	1.10 ± 3.25	0.67 ± 2.83	0.33
白血球 < 1000/μl	5.62 ± 6.45	6.56 ± 5.28	0.31
G-CSF 投与日数	5.90 ± 7.45	4.39 ± 4.70	0.22
CRP			
最高値	4.70 ± 8.19	3.13 ± 5.25	0.24
CRP > 2 mg/dl の回数	0.45 ± 0.6	0.33 ± 0.49	0.24

平均値 ± 標準偏差

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

CRP : C-reactive protein

文献6より一部改変

表4 腸内環境の違い

	B 菌投与群 (n=18)	プラセボ投与群 (n=22)
腸内細菌叢		
最優勢菌群	クロストリジウムレプタムサブグループ (プラセボ投与群に比べ有意に多い(2週目))	
嫌気性有用菌	B. プレーベ・ヤクルト株 (試験期間を通じて検出)	
有害菌	腸球菌 (2週目で有意に減少)	大腸菌群 (3, 4週目の菌数が2週目に比べ有意に増加)
通性嫌気性好気性	バチルス属 (5週目の菌数が2週目と比べ有意に減少)	

文献6より一部改変

表5 糞便中の有機酸濃度と pH

B 菌投与群 (n=18)	
便中有機酸濃度	総短鎖脂肪酸濃度を高濃度で維持 (100 μmol/g 糞便)
便の pH	介入期間中 pH7.0 以下を維持

文献6より一部改変

ば, 菌による臓器障害を引き起こす可能性もないとはいえない。また近年, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌治療薬であるバンコマイシンに対して, 伝達性のプラスミドにより耐性化した腸球菌による全身感染症が問題になっており, そうした背景からも, プロバイオティクスに使用する菌株を選択する際には, 遺伝的に安定でプラスミドを伝達しない点を十分に考慮する必要がある。さらに, 重症膵炎患者に対するプロバイオティクス使用のスタディにおいてプロバイオティクスを使

用した群の方が, 死亡率が高かったとする報告もある⁸。これらの報告を無視することはできず, 臨床応用の際には常に安全なプロバイオティクスの使用を目指す必要がある。なお, 現在日本で広く臨床応用されている菌種については, 長年の使用経験があり, かつ毒性試験なども行い安全性が担保されているものがほとんどである。

表6に代表的なプロバイオティクス医薬品とその特徴を挙げた。これらはいずれも医薬品としての有効

表6 医療用医薬品 (一部抜粋)

製品名	成分・分量	菌種	生菌数	注意・特徴
ビオフィェルミン	ラクトミン：6 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
	糖化菌：4 mg/1 g	<i>Bacillus subtilis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
ビオフィェルミン錠剤	ビフィズス菌：12 mg/1 錠	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ 錠}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ビオスミン	ビフィズス菌：4 mg/1 g	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
	ラクトミン：2 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	
ラックビー微粒 N	ビフィズス菌：10 mg/1 g	<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>	$7.0 \times 10^{10}/1 \text{ g}$	
レベニン S	ラクトミン：2 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	$1.2 \times 10^7 \sim$ $9 \times 10^9/1 \text{ g}$	
	ビフィズス菌：4 mg/1 g	<i>Bifidobacterium longum</i>		
ビオラクチス散	カゼイ菌：500 mg/1 g	<i>Lactobacillus casei</i>	$1.5 \times 10^9 \sim$ $2.1 \times 10^{10}/1 \text{ g}$	冷所保存 胃酸・胆汁酸などに対する高い消化液耐性有り
ビオスリー錠	ラクトミン：2 mg/1 錠	<i>Streptococcus faecalis</i>	$2.0 \times 10^8/2 \text{ 錠}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色 3種の菌の共生により増殖性向上
	酪酸菌：10 mg/1 錠	<i>Clostridium butyricum</i>	$5.0 \times 10^7/2 \text{ 錠}$	
	糖化菌：10 mg/1 錠	<i>Bacillus mesentericus</i>	$5.0 \times 10^7/2 \text{ 錠}$	
ビオスリー散	ラクトミン：10 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$2.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色 ミヤ BM 錠 2 錠と散 1 g がほぼ同等の生菌数
	酪酸菌：50 mg/1 g	<i>Clostridium butyricum</i>	$5.0 \times 10^7/1 \text{ g}$	
	糖化菌：50 mg/1 g	<i>Bacillus mesentericus</i>	$5.0 \times 10^7/1 \text{ g}$	
ミヤ BM 細粒	宮入菌：40 mg/1 g	<i>Clostridium butyricum</i>	$1.0 \times 10^7 \sim$ $1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ミヤ BM 錠	宮入菌：20 mg/1 錠	<i>Clostridium butyricum</i>	$1.0 \times 10^7 \sim$ $1.0 \times 10^8/2 \text{ 錠}$	ミヤ BM 錠 2 錠と細粒 1 g がほぼ同等の生菌数
ビオフィェルミン R 散	耐性乳酸菌：6 mg/1 g	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ g}$	調整時：アミノフィリン，イソニアジドとの配合により着色
ビオフィェルミン R 錠	耐性乳酸菌：6 mg/1 錠	<i>Streptococcus faecalis</i>	$1.0 \times 10^8/1 \text{ 錠}$	

性，安全性が担保されたものと考える。

おわりに

プロバイオティクスは腸内環境を改善し，感染症を抑制する可能性がある。しかし，従来のプロバイオティクスの有用性を検討した報告は限られた対象数の限られたパイロット・スタディに留まり，臨床応用している施設もまだ限られているのが現状である。プロバイオティクス治療が従来の抗菌薬治療に比べ安価であることから，その有用性と安全性に関するエビデンスが得られれば，副作用のきわめて少ない，低コストの病院感染制御の実現に寄与できる可能性があり，今後さらなる詳細な検討が望まれる。

文献

1. Dunne C, Murphy L, Flynn S et al.: Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999; 76: 279-292.

2. Jia W, Li H, Zhao L et al.: Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. *Nature Rev* 2008; 7: 123-129.
3. 細野 朗, 上野川修一: 医学のあゆみ. 腸管免疫の発達・維持と腸内共生菌・プロバイオティクス. 228. 2009; pp 203-207, 医歯薬出版, 東京.
4. 永田 智: 小児領域におけるプロバイオティクス治療. *順天堂医学* 2005; 51: 509-518.
5. Mitsuoka T: Intestinal Flora and Aging. *Nutrition Reviews* 1992; 50: 438-446.
6. Wada M et al.: Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer* 2010; 18: 751-759.
7. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al.: *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178-181.
8. Besselink MGH, van Santvoort H, Buskens E et al.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 10: 651-659.

(受付：2011年12月6日)

(受理：2012年3月17日)