

特集

犬猫にプロバイオティクスは必要か？

さあ、使ってみよう プロバイオティクス

インフォームド・コンセントの秘訣教えます

基本編



Tsuneo Fukata, D.V.M., Ph.D.

岐阜大学大学院連合獣医学研究科 教授。日本獣医学会評議員、動物用抗菌剤研究会会員。1973年大阪府立大学大学院農学研究科修了。専門は臨床獣医学、獣医内科学で、特に細菌学を中心に研究・教育活動を行っている。

岐阜大学大学院連合獣医学研究科

深田 恒夫

はじめに

乳酸桿菌 (*Lactobacillus*、図1) やビフィズス菌 (*Bifidobacterium*、図2) が持つ機能を有効に利用すれば、食生活やライフスタイルを改善でき、病気の治療にもつながる。また、腸内細菌叢のバランスをよくすれば、病気の予防につながり、「細菌が起こす病気を、細菌をもって制する」時代になりつつある¹⁾。最近、犬猫において乳酸桿菌やビフィズス菌を含有する乳酸菌製剤プロバイオティクス (Probiotics) が売り出されるようになってきたが、その有効性や活用法を論じた報告はあまりない。それゆえ、筆者は日本人が日々の生活で乳酸菌やその発酵物を多く活用する民族でありながら、獣医療分野におけるプロバイオティクスの機能が十分に理解されていないことも痛感できる。

今回は、犬猫の腸内細菌叢について解説し、これらの概要や変動する要因について述べる。さらに、下痢と腸内細菌叢の関係から、腸内環境の改善を目的としたプロバイオティクスおよびプレバイオティクス (Prebiotics) の有用性について、日々の臨床におけるインフォームド・コンセントのポイントとともに解説する。



図1 乳酸桿菌 (*Lactobacillus*)

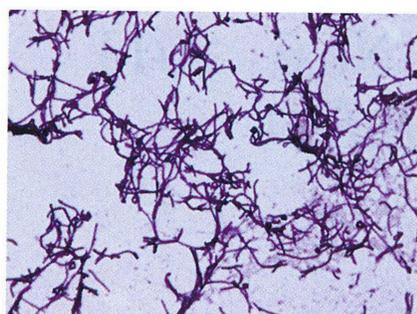


図2 ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*)

腸内細菌叢とその役割

腸内細菌叢とは、下等動物から高等動物までの腸管を持つ動物のすべての腸管に生息する細菌群であり、その構成は動物によって差がある。従来の培養による腸内細菌解析では、人間の腸内には約100菌種が存在し、内容物 1 g 当たり $10^{10\sim 11}$ 個の細菌を含んでいるとされていた。しかし、最近の培養を介さない分子生物学的手法を用いた多様性解析では、腸内には実に約 500~1,000 菌種が存在し、1 g 当たり 10^{12} 個近い細菌が含まれると報告されている¹⁾。今回は、従来の培養による解析結果から考察する。

腸内細菌叢は腸内で何らかの生活活動を営み、相互に影響しあいながら動物の腸内環境の質的量的な変化に応じて変動している^{2~3)}。たとえば、十二指腸では、酸素濃度が高いため好気性菌が多く生息し、酸素を消費する。下部消化管では酸素が消費されているため、嫌気性菌が多く生息するようになる。そのため、下部消化管の嫌気性菌と好気性菌との割合は3,000対1とされている⁴⁾。

腸内細菌叢の役割には、宿主に与える有用面と有害面がある。有用面としては、食事からビタミン・アミノ酸などを合成し、消化・吸収の補助を行い、これらを宿主に利用させる。また、腸内細菌叢は、動物の腸管粘膜の免疫機構を刺激していることも報告されている^{2~3)}。乳酸菌が産生する抗菌性物質バクテリオシンは、外来病原菌の腸管定着を抑制し、免疫機構以外の感染防御の役割を果たしている。また、腸内細菌叢によって産生される短鎖脂肪酸 (乳酸や酢酸など) は腸管内のpHを低下させ、腸内に入った病原菌の増

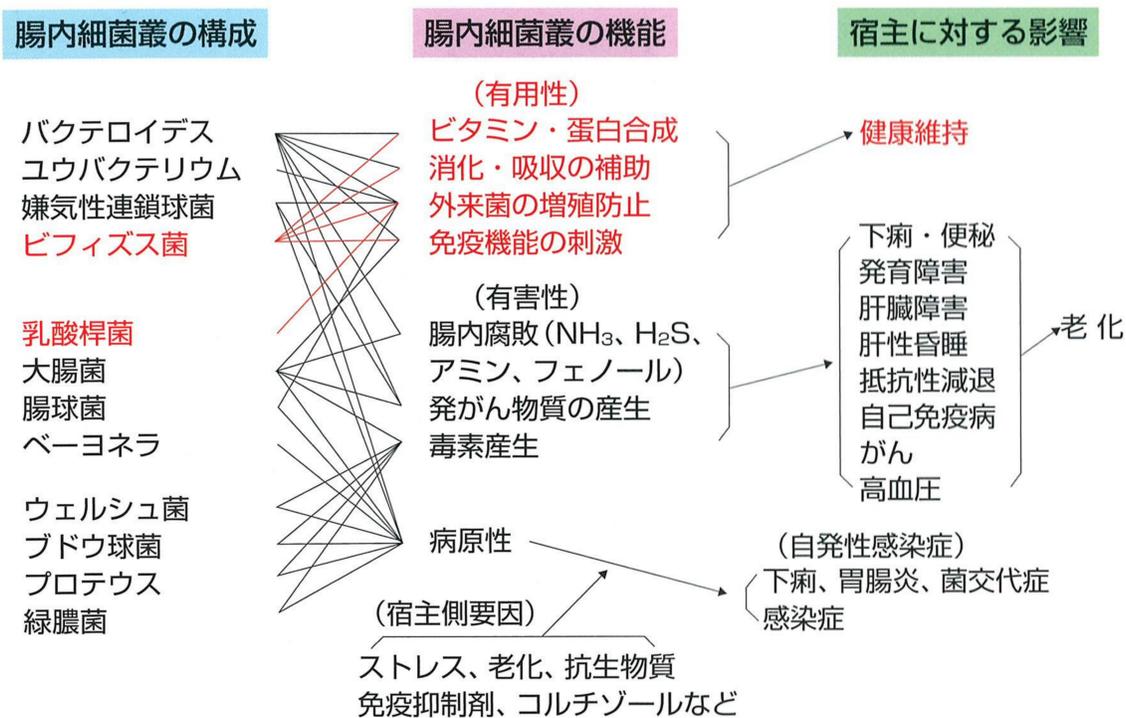


図3 腸内細菌と宿主のかかりわりあい⁹⁾

殖を抑制する間接的な作用も持っている⁵⁾。このように宿主に有用な働きをする菌株の代表には乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) やビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) などが挙げられ (図3)^{6~8)}、光岡はこれらの有用菌を善玉菌と呼んでいる。

インフォームド・コンセントの Key Points

腸内細菌叢の役割【有用面】

- ①消化吸収の補助
 - ②ビタミン・アミノ酸などの合成
 - ③直接的な病原菌の増殖抑制 (抗菌性物質バクテリオシンなど)
 - ④間接的な病原菌の増殖抑制 (短鎖脂肪酸による腸管内の酸性化)
- 有用菌として、**乳酸桿菌 (*Lactobacillus*)** や **ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*)** が代表的であり、これらは善玉菌と呼ばれる。

それとは逆に、腸内細菌叢が宿主に対して有害な作用をもたらす場合もある。たとえば、食事として摂取した蛋白質から腸内細菌によって生成されたアンモニアは、血流によって運ばれ肝臓で解毒される。しかし、肝硬変や門脈シャントの場合、肝臓ではアンモニアの一部しか解毒されないため、アンモニアが血流によって脳に到達し、肝性脳症となる。また、蛋白質から腸内細菌によって生成されたアミンは、亜

硝酸塩と反応して発がん性物質ニトロソアミンとなる。同様に発がん性のフェノールやトリプトファンも生成する。このように宿主に有害な働きをする菌株としてはバクテロイデス (*Bacteroides*)、腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*)、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) などがあり (図3)^{6~8)}、これらの有害菌は悪玉菌と呼ばれる。しかしながら、悪玉菌も時には宿主に有用な働きをする場合もあるため、注意が必要である。

インフォームド・コンセントの Key Points

腸内細菌叢の役割【有害面】

- ①蛋白質からアンモニアやアミンなどを生成
 - ②発がん性物質ニトロソアミン、フェノール、トリプトファンなどの生成
- 有害菌として**バクテロイデス (*Bacteroides*)**、**腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*)**、**ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*)** などがあり、これらは悪玉菌と呼ばれる。

犬猫の正常な腸内細菌叢

1. 犬

犬の正常な腸内細菌叢は、腸管部位や培養方法などの違いによって差がある。光岡ら³⁾によると、犬の腸内細菌叢で最も優勢なのは、バクテロイデス、ユウバクテリウム (*Eubacterium*)、連鎖球菌科 (*Streptococcus*)、腸球菌 (*Enterococcus*) であり、次いでウェルシュ菌、腸内細菌科、ビフィズス菌、乳酸桿菌などである。他の動物と比べて、連鎖球菌科が多く、ビフィズス菌が少ないのが特徴である (図4)。

一方、松本ら⁹⁾は、腸管各部位で多いのは連鎖球菌科で、次いで乳酸桿菌であったとし、直腸ではビフィズス菌、バクテロイデスおよびウェルシュ菌が乳酸桿菌より多いことを報告している。また、筆者¹⁰⁾が発表した糞便細菌叢では、光岡らの報告と同様にバクテロイデス、ユウバクテリウムが多かった。次にビフィズス菌、連鎖球菌科、ペプトコッカス科が多く分離された。次いで腸内細菌科、乳酸桿菌、ウェルシュ菌な

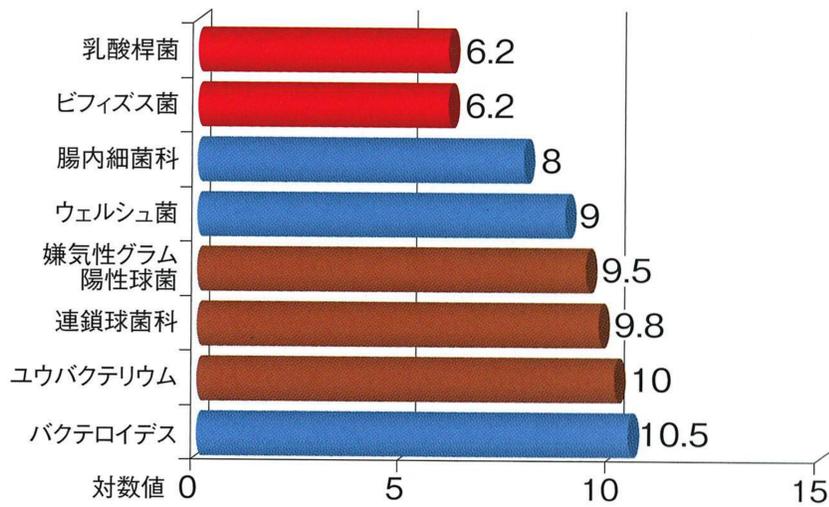


図4 実験犬の正常な腸内細菌叢 (光岡らの報告1990)³⁾

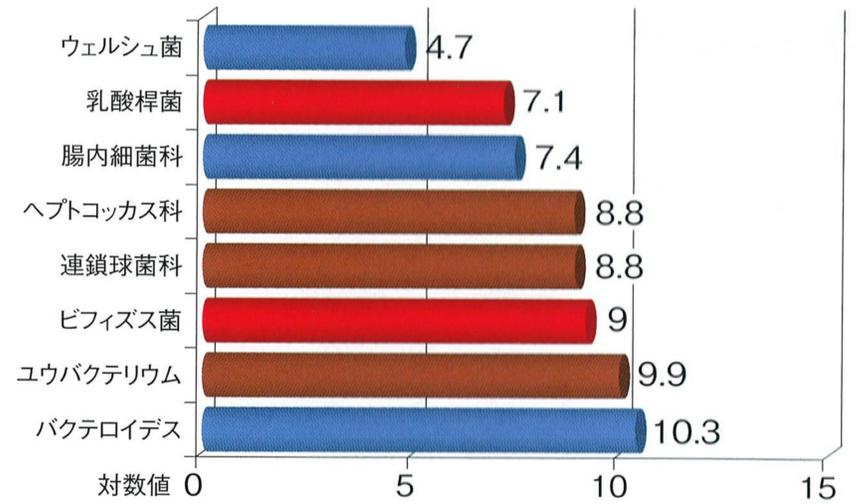


図5 家庭犬の正常な糞便細菌叢 (筆者の報告2002)¹⁰⁾

どが分離された (図5)。

筆者の結果を光岡らの報告と比較すると、ビフィズス菌が多く、乳酸桿菌が少なかった。その理由として、筆者の用いた犬は、家庭犬であり、生活環境がよいためビフィズス菌が多かったのではないかと考えられた。

2. 猫

光岡ら³⁾によると、猫の正常な腸内細菌叢は、バクテロイデス、ユウバクテリウム、嫌気性連鎖球菌が優勢であり、次いでウェルシュ菌、腸球菌、大腸菌などがみられ、有用菌の乳酸桿菌やビフィズス菌は犬に比べて極端に少ない (図6)。このことは、トラなどの動物については調べられていないが、食肉目の特徴かもしれない。

3. 豚

豚は雑食性であり、人間の食事とよく似ているが、腸内細菌叢では乳酸桿菌が多い。ウェルシュ菌も多くみられる。人間と異なることは、胃に多くの腸内細菌科がみられることである³⁾。

4. 牛

草食獣である牛は糞便中に未消化物が多いためか、総菌数が少なく、乳酸桿菌やビフィズス菌がほとんどみられない。牛の場合は、複胃を持ち、原虫などが多いことから単胃動物の腸内細菌叢の考え方と異なると思われる³⁾。

腸内細菌叢に影響を与える要因とは？

ある研究者は40日間1.5kgの肉 (高脂肪・低繊維食など) を食べ続けると、便は黒く、臭いもきつくなり、ウェルシュ菌など有害物質を産生する腸内細菌が増え、ビフィズス菌などが減少したと報告している。その後、野菜中心の食生活に変えるとビフィズス菌が増え、便も黄色っぽくなり臭いも薄らいできたとのこと

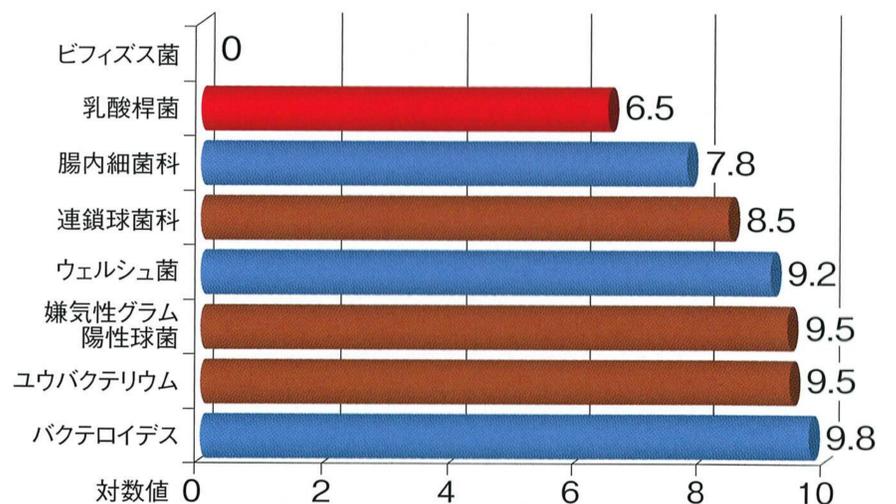


図6 猫の正常な腸内細菌叢 (光岡らの報告1990)³⁾

から、食事によって腸内細菌の構成は変化するものと理解されている¹⁾。

腸内細菌叢は比較的安定しているが、宿主側の食事、ストレス、老化、微生物 (細菌、ウイルス、寄生虫)、生理的要因 (胃酸、胆汁酸、腸管運動、腸液、酸素、免疫、内分泌系、性差など)、抗菌性物質により変動する (表1)。食事要因としては食事内容、栄養素がある。微生物要因としては菌種間の相互作用、細菌の消化管定着性と宿主親和性が挙げられる。また、各種疾患によっても腸内細菌叢は変動する³⁾。

インフォームド・コンセントの Key Points

腸内細菌叢の変動する主な理由

- ①食事要因 ②ストレス ③老化 ④微生物要因
- ⑤生理的要因 ⑥抗菌性物質

→ 上記の要因により、腸内細菌叢が崩れる可能性がある。プロバイオティクスは、これらの予防に最も有用である。

表1 腸内細菌叢に影響を与える主な要因

①食事	蛋白質として肉類を多く摂取すると、一般的に乳酸桿菌やビフィズス菌が減少し、ウェルシュ菌が増加する。炭水化物として穀類、でんぷんなどを多給すると、多くの動物では乳酸桿菌やビフィズス菌が増加する。また、植物繊維を多く与えると、ビフィズス菌などが増加し、大腸菌などが減少する ³⁾ 。犬や猫に与えるドッグ・キャットフード、おやつ、補助食の組成は、腸内細菌叢の構成に影響を与える。
②ストレス	動物はストレスに曝露されると、主に脳下垂体-下垂体-副腎軸と交感神経系が活性化され、外界の変化に速やかに反応する。動物に絶食や過密ストレスを与えると乳酸桿菌やビフィズス菌が減少し、有害菌のブドウ球菌やコリネバクテリウムなどが増加する。これらと血中コルチゾールとの相関は認められていない ¹¹⁾ 。
③老化	高齢動物の腸内細菌叢は、優勢菌種の菌数が低下する傾向がみられる。特にビフィズス菌数の低下が著しい。一方、普段数少ないウェルシュ菌、大腸菌、バチルスなどが増加する。高齢に伴う生理的変化や食事内容の変化が関係すると思われる ³⁾ 。
④細菌・ウイルス	腸内細菌叢に変動を与える病原菌は、大腸菌、サルモネラ、エルシニア、バチルス、カンピロバクター、ウェルシュ菌、緑膿菌、プロテウス、ブドウ球菌などがある。病原菌そのものの増殖、腸管粘膜への侵入による粘膜破壊、産生毒素による粘膜損傷などで、腸内細菌叢が変動し下痢が生じる ³⁾ 。また、下痢を発症するウイルスには、パルボ、コロナ、ジステンパー、ヘルペス、ロタ、アデノなどがある ^{12~13)} 。これらのウイルスによる腸管粘膜の破壊によって腸内細菌叢が変動すると考えられているが、それらの研究報告はあまりない。病原菌あるいはウイルス感染によって下痢が発生し、腸内細菌叢が大きく変動する。
⑤抗菌性物質 (抗生物質含む)	抗菌性物質は感染症の治療や予防に効果がある。一方、抗菌性物質の投与は腸内細菌叢に影響を与える。特に、有用菌が優勢な場合、有用菌が抗菌性物質の影響を受け、腸内で少数のクロストリジウム ディフィシル (<i>C.difficile</i>) が異常増加して偽膜性腸炎、下痢症、出血性腸炎の原因となることがある ⁴⁾ 。 抗菌性物質で腸内細菌叢を変化させやすいのは、広域スペクトラムの経口剤、胆汁排出の薬剤である。あるセフェム系抗生物質は、嫌気性菌および好気性菌のいずれも抑制し、酵母を増加させた ¹⁴⁾ 。クリンダマイシンでは嫌気性菌が顕著に減少する。アミノ配糖体系抗生物質は尿排泄型であるため、注射薬による影響はほとんどない。また、あるニューキノロン系抗生物質は嫌気性菌に対してほとんど影響を与えず、好気性菌をわずかに抑制したのみであった ¹⁵⁾ 。さらに、ニューキノロン系抗生物質は好気性グラム陰性桿菌に作用するが、1週間以上の投与で耐性菌が出現したとの報告もある ⁴⁾ 。 このように抗菌性物質の種類によって腸内細菌叢の変動に違いが出てくるが、乱れた腸内細菌叢の回復あるいは予防には、プロバイオティクスが最も有用である。

下痢時の腸内細菌叢の変化とは？

下痢とは、水分の多い液状便を頻回に排泄する状態であり、急性と慢性に分けられ、3週間以上下痢が続く場合に慢性といわれる。

急性下痢では腸内細菌叢は大きく変動する。コレラ菌、赤痢菌、サルモネラや病原性大腸菌による下痢では、それぞれの病原菌は便中で $10^7 \sim 10^9$ /mLまで増殖し、反対に通常に存在する嫌気性菌は $10^{10} \sim 10^{11}$ /mLから 10^5 /mLに減少する。光岡らは下痢時には有用菌

の乳酸桿菌とビフィズス菌が減少し、腸内細菌科が増え、ウェルシュ菌は変化しないと報告している²⁾。犬の下痢と腸内細菌叢の関係を図7に示す。

Kimuraらは、健康犬と下痢を呈した犬（各13頭）の腸内細菌叢を比較した（表2）。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) は健康犬のすべてに検出されたのに対し、急性下痢では約67%の犬で検出され、慢性下痢では検出されなかった。乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) も急性・慢性下痢で有意に菌数が減少した¹⁶⁾。

一方、腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) は下痢犬で有意に増加し、ウェルシュ菌 (*C.perfringens*) は健康犬で62%検出されたのに対し、下痢犬では全例に検出され、菌数の増加も認められた¹⁶⁾。

このように、下痢は腸内細菌叢の構成に影響し、また菌叢の異常によ

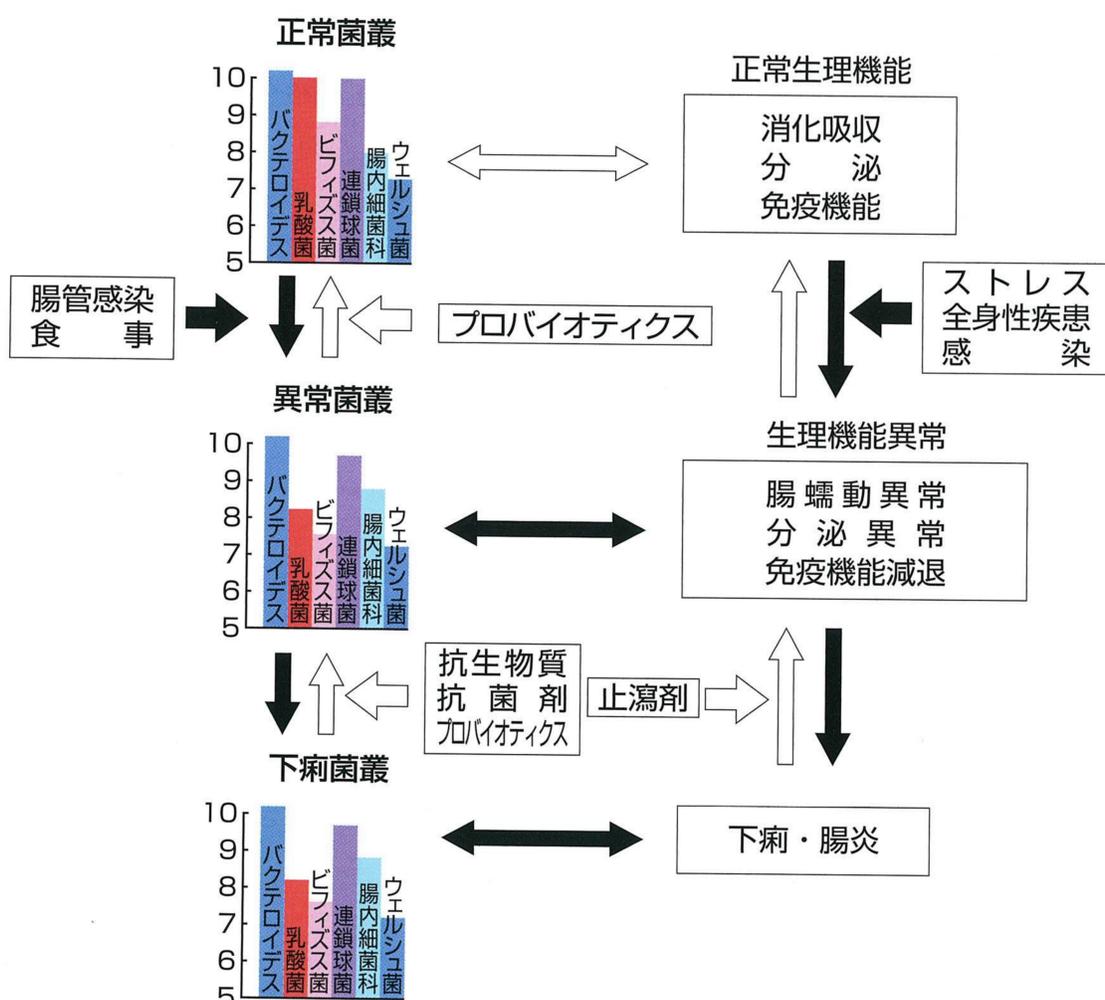


図7 犬における下痢と腸内細菌叢の関係²⁾

表2 健康犬と下痢を呈した犬の糞便菌叢の比較 (1983)¹⁶⁾

*Bifidobacterium*は健康な犬のすべてに検出されたのに対し、慢性下痢の犬ではまったく検出されなかった。*Streptococcus*は急性および慢性下痢のいずれの犬でもやや減少し、健康犬では検出されない溶血性*Streptococcus*が慢性下痢の3頭に、急性下痢の1頭に検出された。*Enterobacteriaceae*が下痢を呈した犬で有意に増加し、溶血性*E.coli*は急性下痢の6頭に、慢性下痢の2頭に検出された。*C.perfringens*は健康犬の8頭で検出されたのに対し、下痢を呈した犬では全頭に検出され、菌数も増加することを認めている

菌群	健康群 (n=13)	急性下痢群 (n=6)	慢性下痢群 (n=7)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.3 ± 0.3	10.0 ± 0.3	10.3 ± 0.2
<i>Eubacterium</i>	9.9 ± 0.4	9.6 ± 0.6	9.7 ± 0.3
<i>Peptococcaceae</i>	9.6 ± 0.5	9.5 ± 0.2	9.6 ± 0.5
<i>Bifidobacterium</i>	9.2 ± 0.8 (100%)	9.4 ± 0.5 (67%)	—*
<i>C.perfringens</i>	5.6 ± 1.5** (62%)	6.9 ± 1.6 (100%)	8.4 ± 0.6 (100%)
<i>Clostridium-other</i>	9.0 ± 0.7	—	—
<i>Lactobacillus</i>	9.6 ± 0.6	8.5 ± 1.4*	7.1 ± 2.1*
<i>Enterobacteriaceae</i>	8.1 ± 1.0	9.4 ± 0.4*	9.2 ± 0.3*
溶血性 <i>Escherichia.coli</i>	—	8.7 ± 0.5 (33%)	8.6 ± 0.5 (86%)
<i>Streptococcus</i>	9.9 ± 0.4	9.6 ± 0.2	9.4 ± 0.6
溶血性 <i>Streptococcus</i>	—	8.4 (16.7%)	8.1 ± 0.8 (42.9%)
<i>Staphylococcus</i>	3.7 ± 0.8	3.8 ± 1.1	2.7 ± 0.3
Yeasts	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7	4.1 ± 1.4

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.05$

単位 (個/g)、() 検出率

り下痢を起こしやすくなり、その程度 (急性・慢性) にも影響すると考えられる。

インフォームド・コンセントの Key Points

下痢が生じたときの腸内細菌叢

①急性下痢では、有用菌 (乳酸桿菌、ビフィズス菌) は減少し、有害菌 (腸内細菌科、ウェルシュ菌、大腸菌) が増加する。

②慢性下痢では、急性下痢より菌叢が悪化し、ビフィズス菌の消失や乳酸桿菌の有意な減少が生じる。有害菌が優勢となる。

→ 菌の割合は症状悪化に相関して変動する。慢性化を防ぐためにも、プロバイオティクスが有用である。

腸内環境の改善を目的としたプロバイオティクスおよびプレバイオティクスの概要

1. プロバイオティクス

プロバイオティクスとは「腸内細菌叢のバランスを改善することによって宿主動物に有益に働く生菌添加物」で乳酸菌、納豆菌、酪酸菌などの生菌剤および発酵乳・乳酸菌飲料などの食品も含まれる¹⁷⁾。正常な腸

内細菌叢はバランスのとれた構成をなし、腸内環境を保つとともに生体との調和を保っている。しかし、下痢の犬では細菌叢が乱れ、有用菌 (乳酸桿菌、ビフィズス菌) の減少により、免疫能が低下し、有害菌が増殖する。有害菌の増加により、産生される有害物質が増加し、病原菌に感染しやすくなる。また、これらの発酵産物やガスは分泌や腸蠕動運動を亢進させ、病原菌による粘膜傷害も生じる⁷⁾。これらの乱れた腸内細菌叢の改善するために、プロバイオティクスが利用される。

筆者が報告したビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) を2週間投与した犬の臨床試験では、下痢あるいは便

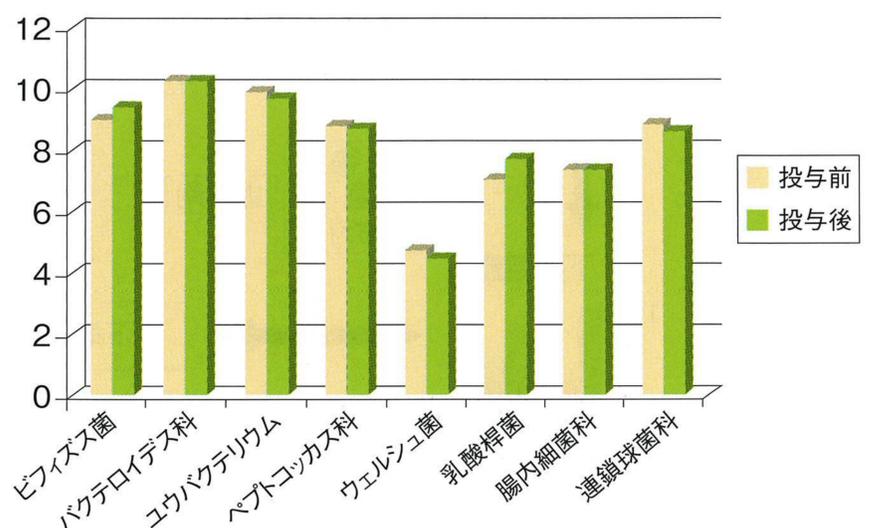


図8 ビフィズス菌2週間投与前後の腸内細菌叢の変化¹⁰⁾

表3 下痢の症状改善を目的としたプロバイオティクス

	菌種	バイオム バスター錠 (共立製薬)	レベニンS (わかもと 製薬)	ビヒラクチンC (森乳サン ワールド)	ビオフィェル ミン錠剤 (ビオフィェル ミン製薬)	ビオスミン (ビオフィェル ミン製薬)	ビオラクチス (ヤクルト)	ブルガリア ヨーグルト (明治乳業)	マイトマック ス・スーパー (共立製薬)
ビフィズス菌	<i>Bifidobacterium longum</i>	●	●						
	<i>Bifidobacterium pseudologum</i>			●					
	<i>Bifidobacterium thermophilum</i>			●					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>				●	●			
乳酸桿菌	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	●	●						
	<i>Lactobacillus casei</i>						●		
乳酸球菌	<i>Streptococcus faecalis</i>	●	●			●			
	<i>Streptococcus thermophiles</i>							●	
その他	<i>Bacillus coagulans</i>	●							
	<i>Bacillus subtilis</i>				●				
	<i>Pediococcus acidilactici</i>								●

秘気味であった犬は正常便に戻り、便臭は減少した。腸内細菌叢を調べると、有用菌であるビフィズス菌が有意に増加し、有害菌であるウェルシュ菌が検出限界以下になった(図8)¹⁰⁾。

また、下痢の症状改善を目的とした整腸剤および食品として製品化されている主な菌種(プロバイオティクス)を表3に紹介する。

2. プレバイオティクス

プレバイオティクスとは「腸内の有用菌の増殖を促進する、あるいは、有害菌の増殖を抑制し、宿主の健康に有利に作用する難消化性の食品成分」で、オリゴ糖や植物繊維が挙げられる。オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、マンナンオリゴ糖や植物繊維を含んだドッグフードやキャットフードが多く市販されている。筆者らは、オリゴ糖やデキストランを鶏の飼料に添加すると、鶏のサルモネラ汚染を減少させ、また便臭も減少したことを報告している¹⁸⁾。また、その時の腸内細菌叢は有用菌のビフィズス菌や乳酸桿菌が増加し、有害菌のウェルシュ菌や腸内細菌科の菌は減少していた¹⁹⁾。

~20)。

3. シンバイオティクス

プロバイオティクスおよびプレバイオティクスを組み合わせたもので、プロバイオティクスが組み合わされているプレバイオティクスを利用することが分かっているものをシンバイオティクスと呼ぶ。筆者らは、乳酸桿菌とデキストランを組み合わせたシンバイオティクスを給与された牛は、夏の灼熱ストレスにおいても乳量や乳蛋白質の低下がみられなかったことを報告している²¹⁾。

まとめ

本稿では犬猫の腸内細菌叢、プロバイオティクスについて基本的な点をまとめた。プロバイオティクスによる腸内環境の改善が動物の健康に役立つことは、種々の報告で確認されつつあるが、そのメカニズムについては人間におけるプロバイオティクスと同様に、今後の研究が期待される。

(参考文献は次号掲載の後編で紹介)