

さあ、使ってみよう プロバイオティクス



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。

インフォームド・コンセントの秘訣教えます

臨床編

岐阜大学大学院連合獣医学研究科
深田 恒夫

はじめに

前回の基本編（本誌No.128、p.6～11）では、腸内細菌叢を解説し、その腸内細菌叢を改善するプロバイオティクスおよびプレバイオティクスの概要について述べた。今回は、プロバイオティクスの機能とその臨床応用について解説する。

プロバイオティクスの機能とその臨床応用

プロバイオティクスとは宿主動物の腸内細菌叢のバランスを改善し、宿主動物に有益に働く生菌剤や補助食品である。その機能と臨床応用については、以下のようものが挙げられる。

1. 整腸作用（腸内環境改善）

プロバイオティクスは腸内細菌叢を構成する有用菌が主であり、摂取により乳酸桿菌（*Lactobacillus*）や

ビフィズス菌（*Bifidobacterium*）の有用菌が増殖し、ウェルシュ菌（*Clostridium perfringens*）や腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）などの有害菌が減少し、腸内環境を改善する。

抗菌性物質を投与すると腸内細菌叢のバランスが崩れ下痢が生じることがあるが、プロバイオティクスの摂取はこのような異常となった菌叢の正常化に有効に働く²²⁾。

また、老化によってビフィズス菌が減少し、ウェルシュ菌が増加する³⁾。このような腸内環境の悪化に対しても、プロバイオティクスは有効であり、生活習慣病の予防や抗老化作用が期待されている。

さらにプロバイオティクスによって腸内細菌叢が改善されることから、腸内のウレアーゼ、トリプトファナーゼ、 β グルコシダーゼ、 β クルクロニダーゼ、ニトロレダクターゼ、アゾレダクターゼの活性低下が認められる。また、糞便中のアンモニア、インドール、

インフォームド・コンセントの Key Points

プロバイオティクスの薬理作用（下痢症改善を目的とした場合）

- ①下痢の動物の腸内環境は、有害菌が優勢な状況（腸内pHのアルカリ化など）になっている。
- ②プロバイオティクスは、腸内で短鎖脂肪酸と乳酸を産生することで腸内pHを酸性化し、有害菌が増殖し難い環境をつくる。また、有用菌は増殖し腸内細菌叢が正常化する。
- ③その後、腸管内における腸管粘膜免疫系の刺激、免疫調整作用や感染防御作用により、下痢やその再発を防ぐ。

下痢治療およびその再発防止、慢性化を防ぐためにも、プロバイオティクスの長期投与（2週間）が有用である。

p-クレゾール量の減少が報告されている。この他にも、短鎖脂肪酸の増加によって腸内pHの低下、水分量の増加などが起こり、腸内環境が改善する（表1）。

2. 止瀉作用（下痢の改善と予防）

プロバイオティクスで最も効果が示されているのが下痢の改善である。下痢の原因は、細菌性、ウイルス性、抗菌性物質投与など多くあるが、これらに対してもプロバイオティクスによる治療効果が報告されている²³⁾。

4種類のプロバイオティクスを配合した動物用整腸剤（ビオイムバスター錠：共立製薬）は、急性の下痢症に対し約72%の下痢が完治されたと報告している（図1）²⁴⁾。また、ベルベリン配合の止瀉剤（ディアバスター錠：共立製薬）との併用投与では完治までの平均日数が約2日短縮し、また、相乗効果がみられた（図2）²⁴⁾。これは、犬猫におけるプロバイオティクスの有用性を示すものであり、今後の治療方針やインフォームド・コンセントの一助になると考えられる。

ヒトにおける文献では、プロバイオティクスは、幼児や子供の下痢、旅行者の下痢、幼児の壊死性腸炎などに対して最も効果があるとされている。それらのメカニズムには腸内細菌叢の組成安定、コロニー形成に対する抵抗性の増強、免疫機能の調整などが挙げられ

ている²⁵⁾。また、炎症性腸疾患に対する改善効果も確認されている。

3. 便秘の改善と予防作用

主としてビフィズス菌の増加などによる腸内細菌叢の改善と、それに伴う有機酸の増加による腸管蠕動運動の亢進によって便秘が改善すると考えられている。筆者が報告したように、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) を投与した便秘の犬では、2週間の投与によって正常便になった。その際、ビフィズス菌数は投与前と比べて有意に増加し、糞便臭は有意に減少していた¹⁰⁾。

4. 免疫調整作用

免疫賦活は、*in vitro*や*in vivo*において、宿主の非特異的免疫応答（マクロファージの貪食能、単球やナチュラルキラー〈NK〉細胞の活性化）および特異的免疫応答（液性や細胞性免疫）が増強されることにより示されている。ヒトでは、発酵乳の摂取による末梢血中の白血球の貪食能の活性、NK細胞の増加などが報告されている。筆者の研究においても、プロバイオティクスを投与した犬において、リンパ球系に対する刺激作用による免疫能の増強が確認されている。これは、リンパ球サブセットにおけるCD4⁺リンパ球数の割合、CD3⁺リンパ球数およびCD4/CD8⁺リンパ球比

表1 整腸剤「ラックビー」（有効成分ビフィズス菌）の使用説明書

薬効・薬理	
1. 酢酸の生成	ビフィズス菌は短鎖脂肪酸（酢酸、乳酸など）を産生する。産生される酢酸は総酸量の50%を占める
2. 腸内菌叢改善作用	健康成人にビフィズス菌（ <i>Bifidobacterium</i> の生菌）を投与したところ、ビフィズス菌が増殖し、腸内の優勢菌叢が増し、腸内菌叢の正常化を促すとともに、ビフィズス菌により産生される酸により、腸内pHを低下させ、有害細菌が増殖し難い環境をつくる

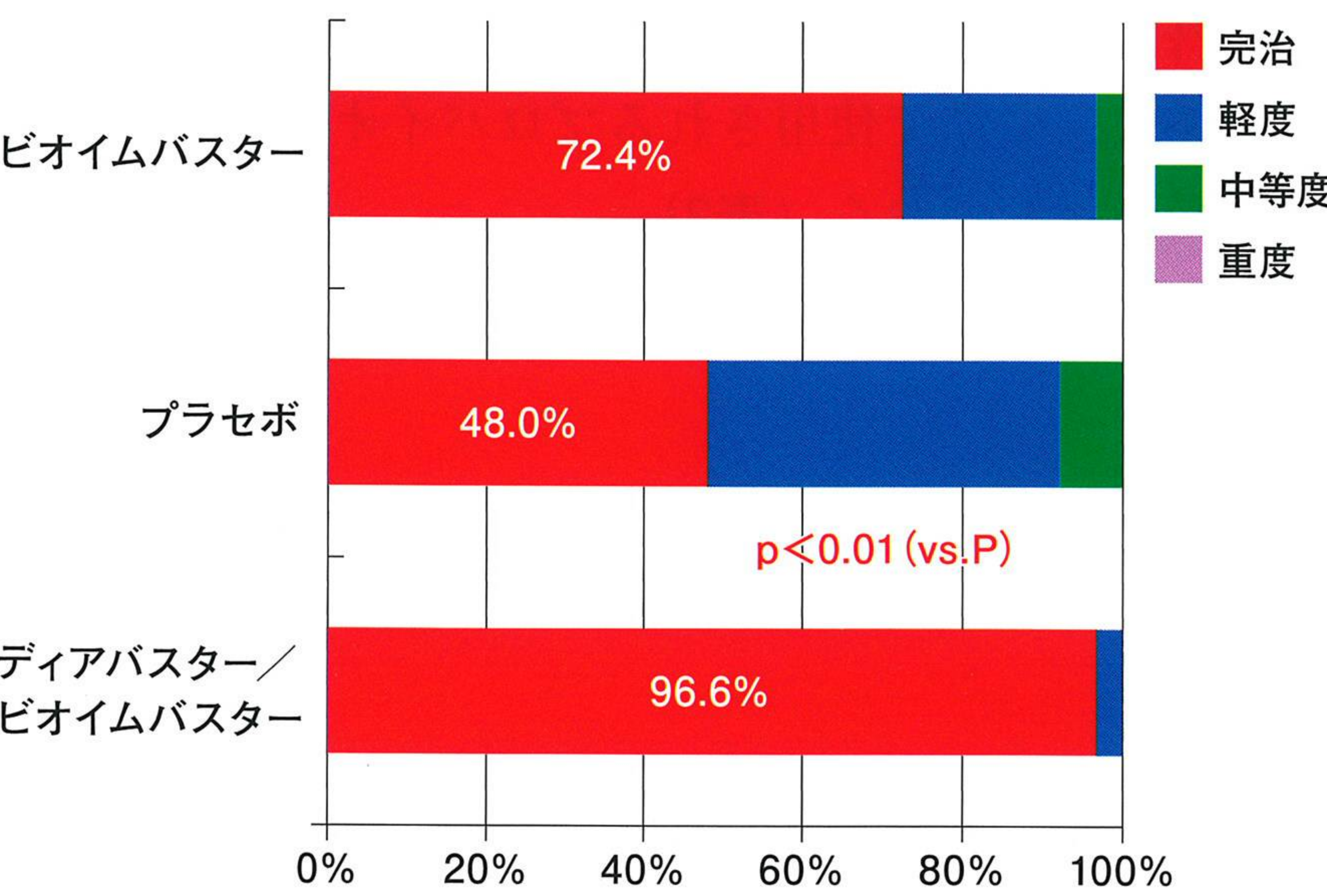


図1 犬の下痢症に対する整腸剤の治療効果(完治率)2009²⁴⁾

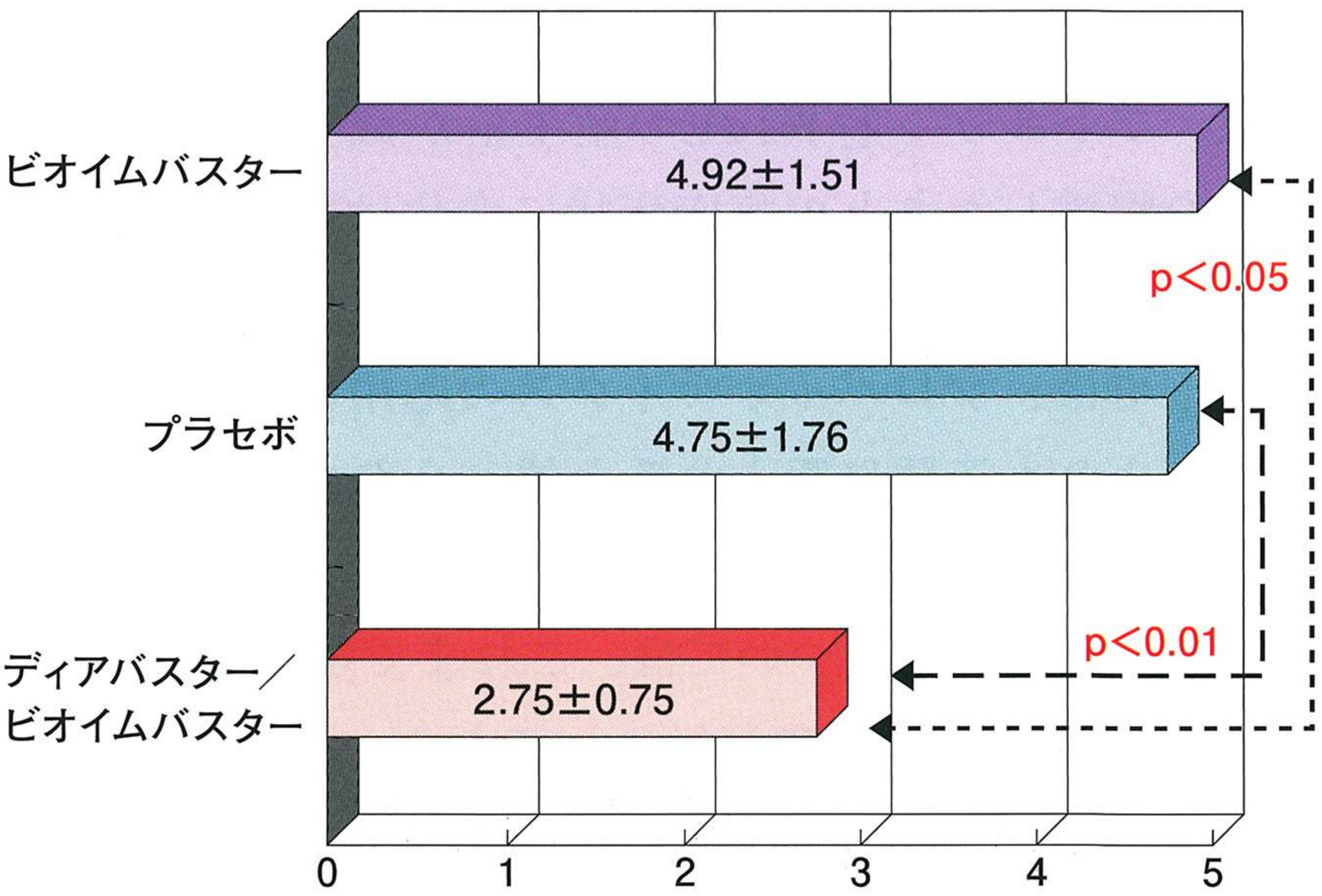


図2 犬の下痢症に対する整腸剤の治療効果(完治に至るまでの平均日数)2009²⁴⁾

が増加し、また、各マイトジェン刺激によるリンパ球発現率が増加したことによるものと考えられた²⁶⁾。

しかしながら、プロバイオティクスによる免疫賦活のメカニズムは解明されていない部分が多く、今後の研究が待たれる。

5. 感染防御作用

プロバイオティクスによる感染防御メカニズムは、栄養分の競合、腸内pHの低下（酸性化）、有用菌の腸管定着による病原菌の定着阻止、毒素受容体のブロック、抗菌性物質の産生、ウイルスの弱毒化、毒素産生抑制および免疫賦活作用などにより説明される。筆者は、プレバイオティクス（オリゴ糖、デキストラン）を鶏の飼料に添加することで、ビフィズス菌が増加した結果、サルモネラの腸管定着が抑制されたことを報告している¹⁹⁾。

ヒトの文献では、前述の下痢の改善の他に、ヘリコバクター感染症、成人や小児の呼吸器感染症、耳鼻科の感染、外科や重篤な疾患の合併症などに効果があるとされている。そして、病原菌のコロニー形成を抑制するプロバイオティクスの可能性は「感染症を管理するためのプロバイオティクスの使用」として、明らかな根拠を提供されつつある²⁵⁾。

6. アレルギー抑制作用

犬においてもヒトと同様にアトピー性皮膚炎が増えている。1971年では3.3%の発症率であったが、1989年では27%の犬が罹患している⁵⁾。

プロバイオティクスによるアレルギー抑制メカニズムは十分解明されていないが、①Th1/Th2バランスの調整によるIgE産生抑制、②抗炎症性サイトカインであるTGF- β やIL-10の産生促進、③消化管の粘膜バリアの安定化、④それによる腸管粘膜での抗原吸収ルートの正常化などが考えられている²²⁾。最近の研究において、乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) を投与された子犬では、アレルゲン特異IgEの産生量が減少し、アレルゲンを曝露したあとの臨床症状に変化はなかったと報告されている²⁷⁾。

ヒトでは、プロバイオティクスの応用はアレルギーの治療よりも予防に限られると述べられている⁵⁾。

7. 発がん抑制作用

発がん抑制作用については、これまで多くの*in vitro*や*in vivo*における研究が行われてきた。その中で、乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) による発酵乳を与えられたマウスに腹水がんを移植させたところ、非投与群に比べて腫瘍細胞数が減少していたことが報告されている²⁸⁾。

プロバイオティクスの発がん抑制作用については十分証明されていないが、T細胞、NK細胞およびマクロファージの活性化による免疫増強によるものと考えられている。ヒトの試験では、乳酸菌を投与した大腸がん患者の末梢血リンパ球において、T細胞とNK細胞の割合が増加し、サプレッサー T細胞が低下したと報告されている²²⁾。プロバイオティクスの発がん抑制作用についてのさらなる研究が待たれる。

8. その他の作用

ヒトではコレステロール低下作用などが報告されている。犬においても肥満が増えており、プロバイオティクスによるコレステロール低下作用の証明も今後の研究課題となるだろう。




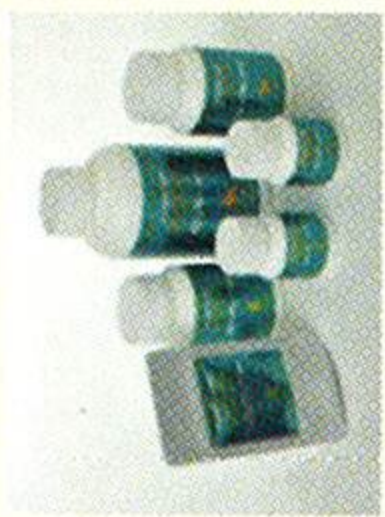

さらに、乳酸桿菌 (*Lactobacillus*) を含んだ犬猫用栄養補助食品が菌周病対応として市販されていることも興味深い。

まとめ

プロバイオティクスの機能とその臨床応用について述べたが、ヒトや動物の下痢に対し、これらの投与が最も効果的である。そのメカニズムはプロバイオティクスによる腸内環境の正常化である。これらの作用は腸疾患の適用のみでなく、がんの発症抑制やアレルギー症状の軽減、感染症の予防、免疫増強など種々の効果が期待されるため、何らかの疾患はなくとも、老齢犬に対してはプロバイオティクスの長期投与が推奨される。また、糞便臭の軽減作用などのメリットもあり、比較的安価で安全性も高いため、各種予防対策としての活用法もある。しかしながら、それらのメカニズムについては明確に示されていないのが現状であり、今後はプロバイオティクスの機能について実験動物を用いた科学的なメカニズムの解明が必要と思われる。

最後に、犬猫で使用されるプロバイオティクス製品の特徴を示しておく（表2）。

表2 犬猫で使用されるプロバイオティクス製品の特徴

	製品（販売元）	剤系	配合成分 （プロバイオティクスのみ）	効能・効果	特徴	臨床データ（添付文書）
動物用医薬品	バイオイムバスター錠 （共立製薬） 	錠剤	<i>Bacillus coagulans</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Streptococcus faecalis</i>	犬猫：食欲不振、消化不良、単純性下痢	4種類のプロバイオティクスに、消化酵素パンクレアチンを配合した動物用医薬品である。犬猫用に開発され、嗜好性が高く、錠剤が小さい。動物用医薬品であり臨床効果が証明されている。動物用止瀉剤と併用することで、相乗効果が期待され、治療成績の向上や治療期間の短縮が報告されている。	下痢の症状がみられた犬を対象に本剤を1日2回経口投与し、臨床試験を行った。治療最終日における評価項目の総合改善率は94.8%となり、本剤の有用性が認められた（抗生物質との併用含む）。「下痢の回数」82.8%（プラセボ64%）、「下痢の状態」93.1%（プラセボ68%）、「食欲」100%（プラセボ64%）、「活動性」96.6%（プラセボ76%）。
	ビオフィェルミン （バイオフェルミン製薬）  ラックビー微粒 （興和） 	錠剤 粉末	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium</i>	ヒト：腸内菌叢の異常による諸症状の改善	1錠中にビフィズス菌12mgを含有する医薬品である。ビフィズス菌が腸内で増殖し、乳酸と酢酸を産生して腸内菌叢の正常化をはかり、整腸作用を示すことが確認されている 1g中にビフィズス菌10mgを含有する。酢酸の生成（総酸量50%）や腸内菌叢改善作用が確認されている。1969年に薬価収載された製品である。	臨床データ記載なし。 下痢：腸炎、消化不良、感冒などの原因による下痢症330例に対する改善効果（有効以上）は、「乳幼児下痢症」76.4%、「腸炎」86.6%、「乳幼児下痢症」76.4%、「腸炎」88.5%の合計82.4%を示した。 便秘：種々の原因による便秘症149例に対する改善効果は、「妊娠に伴う便秘」92%、「慢性便秘」75%の合計77.9%を示した。
サプリメント	マイトマックス・スーパード （共立製薬） 	カプセル	<i>Pediococcus acidilactici</i>	サプリメントのため記載なし	ペディオコッカスは、耐酸性、耐熱性であり、生きたまま腸まで届くプロバイオティクスである。天然成分を使用していることから、安全性も高い製品である。	サプリメントのため記載なし。
	ビヒラクチンC （森乳サンワールド） 	粉末	<i>Bifidobacterium pseudologum</i> <i>Bifidobacterium thermophilum</i>	サプリメントのため記載なし	動物由来のビフィズス菌2種類とキチン・キトサン、ラクツロースを配合したシンバイオティクスである。乳酸菌以外に、食物繊維を配合し、下痢の予防によいとされている。	サプリメントのため記載なし。

参考文献

- 1) 辨野義己 (2005) : みえてきた腸内細菌の全容と機能. 第139回日本獣医学会学術集会要旨集 p 80.
- 2) 光岡知足 (1997) : イヌ・ネコ腸内菌叢 (2) . PROVET112,56-57.
- 3) 森下芳行. (1990) . 「腸内フローラに影響する要因」 腸内フローラの構造と機能. 朝倉書店,東京.
- 4) 上野一恵 (1987) : 腸内細菌と抗生物質. CLINICIAN 34,423-428.
- 5) Johannsen, H., Prescott, SL. (2009) : Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergisit: How useful are they? Clin. Exper. Allergy. 39,1801-1814.
- 6) 光岡知足 (1984) : 腸内菌の世界. 叢文社,東京.
- 7) 光岡知足 (1998) : 機能性食品-プロバイオティク,プレバイオティクス,バイオジェニックス. 光岡知足編. 腸内フローラとプロバイオティクス. P3-13 学会出版センター,東京.
- 8) 光岡知足 (2006) : 「研究・開発の経過と将来展望」 プロバイオティクス・プレバイオティクス・バイオジェニックス. 光岡知足編集. pp.3-7. 日本ビフィズス菌センター,東京.
- 9) 松本治康, 馬場栄一郎, 石川尚明 (1972) : 犬の消化管細菌叢に関する研究 I. 腸管各部における菌叢について. JVMS 34,255-261.
- 10) 深田恒夫, 深民敦子, 柴田早苗 等 (2002) : 犬の糞便菌叢および便臭に及ぼす *Bifidobacterium pseudologum* JBP01株含有腸溶性カプセル投与の影響. 日獣会誌55,735-738.
- 11) 須藤信行 (2005) : ストレスと腸内フローラ. 腸内細菌学雑誌 19,25-29.
- 12) 深田恒夫 (2000) : 下痢と腸内細菌叢. SAMedicine2,48-54.
- 13) 神谷茂 (2006) : 「腸管感染症」 プロバイオティクス・プレバイオティクス・バイオジェニックス. 光岡知足編集. pp205-210. 日本ビフィズス菌センター,東京.
- 14) 中谷林太郎, 千田俊雄, 柴岡はるみ 等 (1983) : 新セファロスポリン系抗生物質Cefpiramideの静脈内連続投与時におけるヒト腸内菌叢の変動と糞便中薬剤濃度. Chemotherapy 31,187-197.
- 15) 千田俊雄, 柴岡はるみ, 名塚巖 等 (1984) : 新ピリドンカルボン酸系DL-8280のヒト腸内細菌叢におよぼす影響. Chemotherapy32, 109-117.
- 16) Kimura, N., et al. (1983) : An application of dried bifidobacteria preparation to scouring animals. Bifidobacteria Microflora2:41-55.
- 17) 川島拓司 (2006) : 「プロバイオティクス定義」 プロバイオティクス・プレバイオティクス・バイオジェニックス. 光岡知足編集. pp.87-92日本ビフィズス菌センター,東京.
- 18) 深田恒夫 (2002) : デキストラン発酵副産濃縮液の消臭効果. 鶏卵肉情報32,84-86.
- 19) 深田恒夫, 笹井和美, 宮本忠 等 (1999) : デキストラン発酵副産シロップの鶏ひなにおけるサルモネラ定着抑制効果について. 日獣会誌52,125-128.
- 20) Fukata, T., Sasai, K., Miyamoto, T., et al. (1999) : Inhibitory effects of competitive exclusion and fructooligosaccharide, singly and in combination, on Salmonella colonization of chicks. J. Food Prot62,229-233.
- 21) Yasuda, K., Hashikawa, S., Sakamoto, H., Tomita, Y., Shibata, S., Fukata, T. (2007) : A New Synbiotic consisting of Lactobacillus casei subsp. casei and Dextran Improves Milk Production in Holstein Dairy Cows. J. Vet. Med. Sci. 69. 205-208.
- 22) 八重島智子 (2006) : 「プロバイオティクスの機能」 プロバイオティクス・プレバイオティクス・バイオジェニックス. 光岡知足編集. pp98-103. 日本ビフィズス菌センター,東京.
- 23) 鈴木邦彦 (2006) : 「下痢・便秘」 プロバイオティクス・プレバイオティクス・バイオジェニックス. 光岡知足編集. pp218-222. 日本ビフィズス菌センター,東京.
- 24) 松嶋彩, 島田洋二郎, 奥田英令 等 (2009) : 犬の下痢症に対するベルベリン配合止瀉剤ならびに生菌配合整腸剤の治療効果. 日獣会誌 62,789-795.
- 25) Wolvers, D., Antoine, JM., Myllyluoma, E., et al. (2010) : Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. J. Nutr. 140,698s-712s.
- 26) 深田恒夫, 深民敦子, 上林譲 (2005) : Bifidobacterium pseudologum JBP01株含有腸溶性カプセルを投与された犬における免疫応答. 日獣会誌58,46-50.
- 27) Marsella, R. (2009) : Evaluation of Lactobacillus rhamnosus strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. AJVR70,735-740.
- 28) 管辰彦 (2001) : 加熱処理乳酸球菌「ET-2001」の生理効果と食品への応用. 食品工業 44 (6) ,35-39.