

内科 赤津裕康 先生

(現名古屋市立大学大学院 地域医療教育学 教授)



腸内細菌と人の健康とは密接な関係にあることがわかって
いる。中でも注目されるのが、ビフィズス菌であり、整腸作用を
有し、他の病原菌を減らし、免疫機能を高め、体に不可欠なビタ
ミンも合成するという、いくつもの有用性が明らかになっている。
福祉村病院内科赤津裕康先生のグループは、ビフィズス菌
投与による生体防御能に着目。ビフィズス菌を利用した研究から、
高齢経腸栄養患者の腸管を元気に出来る結果が得られた
という。今回は本研究の概要を中心に赤津裕康先生に伺った。

免疫という側面から腸管の機能に注目

私の勤務する福祉村病院は、慢性期脳血管障害、認知症等の高
齢者専門長期療養型の病院です。私自身も多くの高齢患者さんを
診させていただいております。高齢患者さんの場合、多くは低栄養
やそれに伴う免疫能低下が進み、最終的には全身状態が悪化して
肺炎で亡くなります。そこで、高齢者の栄養状態や免疫能改善
に関する一連の研究を続けてきたのですが、一番最初に取り組ん
だのは、栄養管理において、たんぱく質を増強することで栄養改善
が図れないか、という研究でした。栄養状態の改善は、感染防御能
や全身状態の改善が望めることは明らかなのですが、腎不全や糖
尿病、心不全など高齢者特有の病態がある状態では、例えば、十分
量のたんぱく質を投与してもうまく利用されず、かえってたんぱく
負荷となり臓器の機能に支障を来たす場合もあります。一般的な
方法で高齢者の栄養状態を改善したり、免疫力を維持するのは難
しいと常々思っておりました。

その後、免疫という側面から腸管の機能に注目しました。腸管は
最大の消化器官であるばかりでなく、リンパ球の集束組織として
は最大の器官です。さらに腸管からの血流は門脈を介して肝臓に
通じていますが、その肝臓のkupffer細胞は最大のマクロファージ
集団です。従って、消化管に介入することで、腸内での有用菌の
増殖を助け、免疫能を高めることができないか検討を始めました。
そこで着目したのが、プロバイオティクス*やプレバイオティクス*、
あるいはそれらを組み合わせたシンバイオティクス*です。

*プロバイオティクス

宿主の健康に有益な作用を与える生きた微生物(乳酸菌・ビ
フィズス菌など)、又はそれらを含む食品のこと。

*プレバイオティクス

食品に由来する難消化性の成分で、腸内の有用菌を増殖させ
る働きのあるもの(オリゴ糖などの少糖類、食物繊維、ラクト
フェリンなど)。

*シンバイオティクス

プロバイオティクスとプレバイオティクスの二つを併用する、
あるいは併用する食品のこと。

乳酸菌発酵成分含有流動食と プレバイオティクス投与の試み

NST活動等で使用流動食の検討を行っていたときに、乳酸菌
発酵成分を含んだ製品があるのを知り、高齢者の獲得免疫として
のインフルエンザ抗体価を判定指標に検討できないかと考えま
した。

乳酸菌発酵成分含有流動食とプレバイオティクスを経腸栄養患
者に投与し、インフルエンザワクチン接種を通して腸内フローラと
宿主獲得免疫系の変化としての抗体価の変遷、Th1/Th2系を中
心に血中濃度を調べました。その結果、乳酸菌発酵成分含有流動
食とプレバイオティクスの同時投与により、汎用流動食投与と比べ
てインフルエンザワクチン接種後の抗体価及び抗体発現率は高い
まま維持され、免疫記憶やワクチンを司る獲得免疫系に対して一
定の免疫賦活効果を示す可能性が示唆されました。

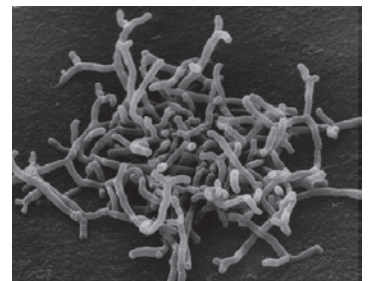
プロバイオティクス(ビフィズス菌)長期投与の試み

この結果を受け、プロバイオティクスではどうなのか、高齢経腸
栄養患者へのビフィズス菌投与による生体防御能への影響に着
目し、検討しました。

●方法

経腸栄養管理にて長期入院中の書面承諾を得た症例に対し、
ビフィズス菌BB536配合粉末(500億個/包)を1日2包投与
する群(B群)、またはプラセボ食品を投与する群(P群)に single
blindで割り付け、12週間にわたり試験食品を投与しました(図1)。

投与4週後でインフルエ
ンザワクチン(A型(H1N1、
H3N2)及びB型)を接種し、
投与期間中から投与後4週
まで採血を行い、生化学及
びNK細胞活性などの免疫
指標を評価しました。



Bifidobacterium longum BB536

*ビフィズス菌 BB536

ビフィズス菌BB536(*Bifidobacterium longum* BB536)
は、森永乳業株式会社により健康な乳児から発見されたヒト由
来のビフィズス菌で、他のヒト由来のビフィズス菌と比較して、
酸や酸素に強く、生きたまま腸まで届きやすい特長を有する。整
腸作用のほか、最近では、免疫力を高める作用や抗アレルギー
作用にも注目が集まっている。長年の研究により、安全性が裏付
けられており、ヨーグルトなど同社の製品に多く使われている。

	B群 (BB536投与群)	P群 (プラセボ群)
人数(人)	23	22
男	7	6
女	16	16
年齢(歳)	82.5 ± 7.9 (70 ~ 95 歳)	81.0 ± 9.7 (57 ~ 99 歳)
BMI(kg/m ²)	16.9 ± 2.7 (12.3 ~ 24.0)	16.9 ± 2.8 (10.9 ~ 22.2)

↑図1 被験者背景

●結果

プラセボ群(P群)では試験期間中のNK細胞活性の低下が見られましたが、ビフィズス菌BB536摂取群(B群)ではその活性が維持されました(図2)。さらに、摂取前のNK細胞活性を高値者と低値者に分けて解析すると、高値者において大きな変動はありませんでしたが、低値者において摂取8週目と12週目のNK細胞活性の変化量に有意な群間差が見られました。

さらにIgAの推移においてB群で上昇傾向(群内初期値より有意差あり)がより顕著でした。また、インフルエンザワクチン接種後の抗ワクチン抗体価の群間差はありませんでしたが、B群においてA型(H1N1)の陽転者数が有意に多い結果となりました(図3)。

こうした結果から、ビフィズス菌BB536投与によって、高齢経腸栄養患者のNK細胞活性が維持され、IgA値も上昇することがわかりました。プロバイオティクスは単なる菌体であることから、その効果についてはあまり期待していなかったのですが、予想に反して、ビフィズス菌BB536の介入により生体防御能を改善する可能性が示唆され、さらにインフルエンザワクチンの効果を一部高める可能性があることがわかりました。

腸管において、ビフィズス菌自体が身体に良い抗原としてパイエル板やリンパ球を刺激し、IgA産生やNK細胞活性上昇を促進しているのかもしれませんが。今後はこうした作用機序を裏付ける研究を進めていきたいと思っています。

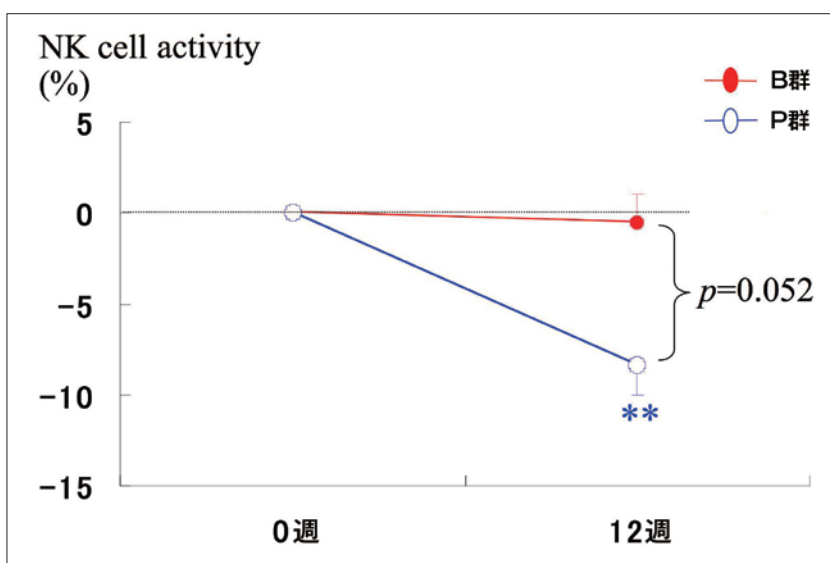
元気な状態を末永く

今回の結果を臨床にどうフィードバックさせるかですが、高齢者の腸管を元気にできるという良い結果が得られたことから、高齢者の方々全てに適応できると思います。もちろん経済的な面などの問題もありますが、まだまだ元気に活動されている高齢者においては、早めにプロバイオティクスやプレバイオティクスを取り入れていく。すなわち、免疫力を高めることによって自身の感染防御能を高め、肺炎になって寝たきりにならないよう

な状態を末永く保つといった予防的な利用が社会的に重要ではないでしょうか。

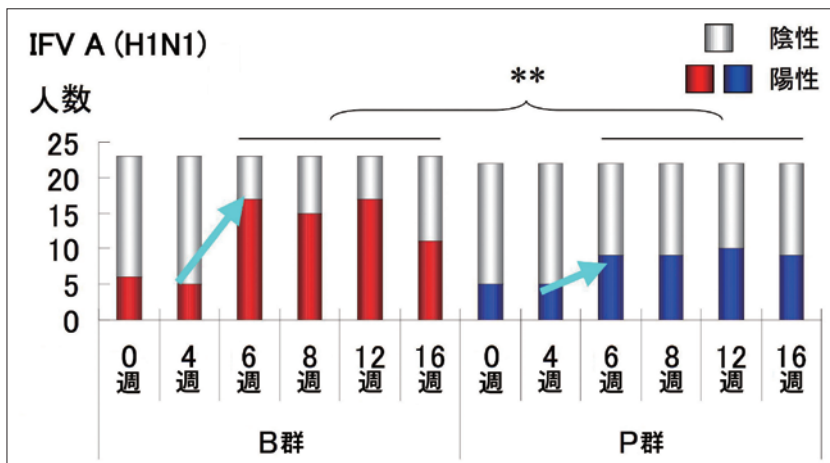
普通に食事をしていての方に介入してデータを取り、解析するのはなかなか難しいのですが、今回のこうした結果は、「IgAやNK細胞活性が上昇し、感染防御能に役立つ」と言えるエビデンスだと思います。

また、前述のように、腸は消化器官であるばかりでなく、重要な免疫器官でもあります。従って、腸の中で有用菌が多い状態を作り、その増殖を助け、腸の健康を守ることは、免疫力の老化を防ぐのみならず、花粉症やアレルギーなど、免疫の過敏反応にも何らかの作用があり得る事もうなずけます。こうしたことから、近年は、ヨーグルトなどプロバイオティクス食品の消費が増えていますが、その中にオリゴ糖や食物繊維等のプレバイオティクスを加え、同時に摂取できるシンバイオティクス食品がこれからは増加していくのではないかと思います。



↑図2 NK細胞活性の変化

** p<0.05, compared with 0 wk, Bonferroni correction p value, inter-group t-test



↑図3 インフルエンザウイルス抗体陽転者数

** p<0.01, Fisher's test