

救急・集中治療領域における シンバイオティクスの活用

監修

織田 順 先生

大阪大学 医学系研究科 救急医学 教授
大阪大学医学部附属病院
高度救命救急センター センター長



清水健太郎 先生

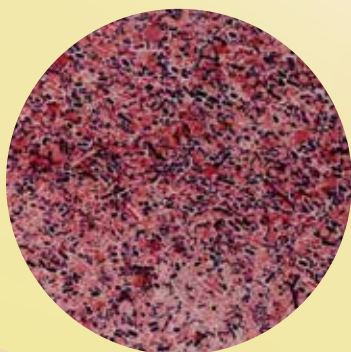
大阪大学医学部附属病院
高度救命救急センター



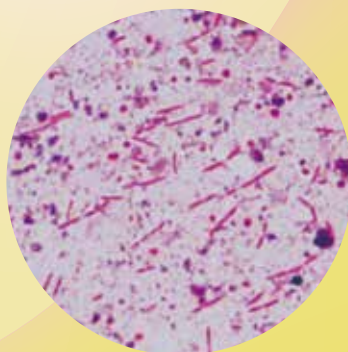
Summary

- 外傷、熱傷、敗血症といった侵襲を伴う重症病態において、感染性合併症を予防して多臓器不全等への進展をいかに制御するかが予後に関わる重要なポイントです。
- 重症病態では腸内細菌叢が大きく崩壊(Dysbiosis)していることが近年明らかになっており、腸管を起点とした全身への炎症反応の波及が感染性合併症や多臓器不全の要因の一つになっている可能性があります。
- Dysbiosisを早期に改善するための対策の一つとして「シンバイオティクス」が注目されています。救急・集中治療領域においてはシンバイオティクスの有用性を示すデータが国内外で報告されています。期待される効果を得るためには、エビデンスに基づいた適切なシンバイオティクスの早期開始が重要です。

【腸内細菌のグラム染色像(×1000)】



健常人



重症患者

便検体を用いた腸内細菌のグラム染色像を比較すると、重症患者の腸内細菌叢は健常人と比べて、全体の菌数が少なく、菌種が減少し、病原細菌が増加している。

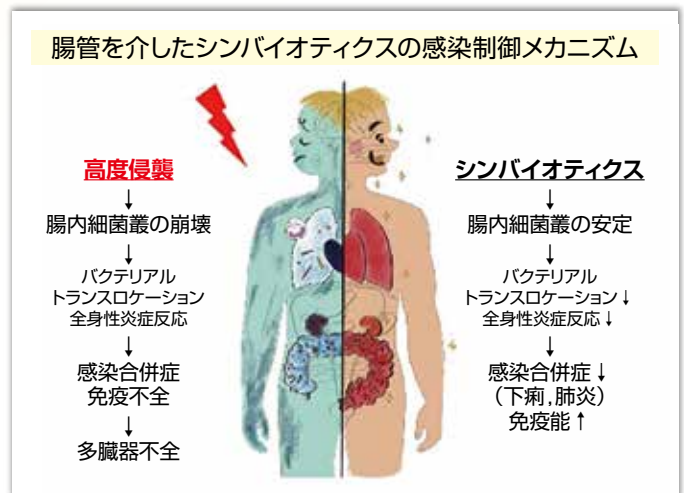
人も地球も健康に

Yakult

重症病態における全身性炎症反応と腸管との関係

重症感染症、外傷、ショックなどの大きな「侵襲」が生体に加わると全身性炎症反応(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が引き起こされ多臓器不全に進行します。全身性炎症反応は急性期に共通した概念で、菌などの外来異物や外傷により損傷した自己組織によって過剰な炎症反応が惹起されます。抗炎症反応も同時に惹起され、免疫応答が低下することで感染症が重篤化することが知られています¹⁾²⁾。

腸管は、侵襲時の重要な標的臓器であり、IgAの減少などに代表される腸管免疫の低下、腸管バリア破壊によるバクテリアルトランスロケーション、腸間膜リンパを介した炎症性サイトカインの全身循環への流入などが引き起こされると考えられています。これらの腸管機能不全は、“the motor of critical illness”として全身の多臓器不全の進行に中心的な役割を果たすと考えられています³⁾。本稿では、侵襲時の腸内細菌叢とシンバイオティクスについて述べます。



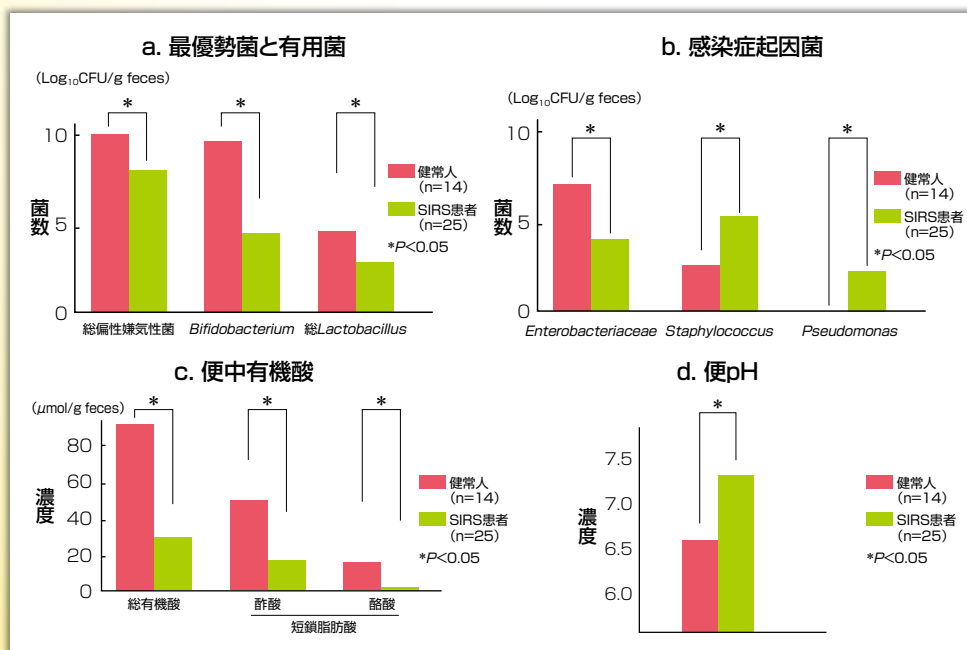
↑ 図1 侵襲を介したシンバイオティクスの感染制御メカニズム(文献2より改変)

重症患者の腸内細菌叢と予後との関わり

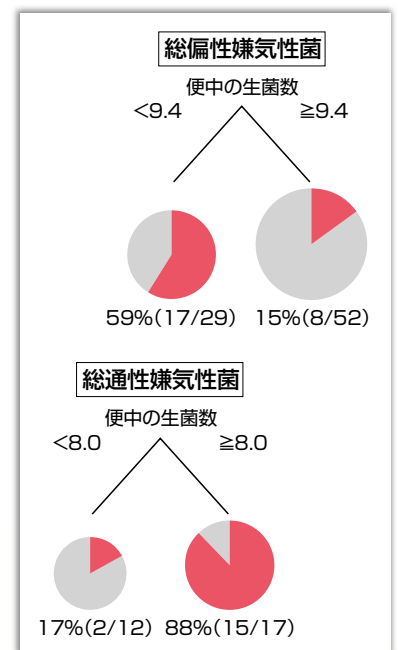
健常なヒトの腸内にはおよそ1000菌種、約100兆個の細菌がすみつき腸内細菌叢を形成していますが、その内の99%以上を占めるのが、酸素のない環境でのみ生育できる**偏性嫌気性菌**(*Bifidobacterium*, *Clostridium coccoides* groupなど)です。

一方、重症患者の腸内細菌叢は健常人とは大きく異なります。SIRS患者25例の便培養を行い腸内細菌叢の変化を定量的に評価した検討⁴⁾では、総偏性嫌気性菌数が健常人に比べて有意に少なく、特に有用菌とされているビフィズス菌と総乳酸桿菌は健常人の1/100~1/1000程度にまで減少していました(図2-a)。逆に、**通性嫌気性菌**(酸素の有無に関わらず発酵または嫌気呼吸でエネルギーを獲得するが、酸素の存在下では好気呼吸でエネルギーを獲得する細菌)で感染症の原因ともなり得るブドウ球菌(*Staphylococcus*)数は健常人の100倍程度に増加していました(図2-b)。このように

腸内細菌叢を構成する細菌種や細菌数が減少することにより、細菌叢の多様性が低下した状態を**Dysbiosis**と言います。また、**SIRS患者**では腸内環境の指標となる便中の有機酸濃度が健常人に比べて低下しており、中でも短鎖脂肪酸である酢酸や酪酸の濃度が低く、便pHの上昇を認めました(図2-c, d)。これは腸管内で短鎖脂肪酸を産生する**偏性嫌気性菌の数が減少**した結果によるものと考えられました⁵⁾。このような腸管内の変化と予後との関係を明らかにするため、重症患者81人の腸内細菌叢を調べ、死亡率と最も関連する細菌をCART法(樹木構造接近法)を用いて統計解析を行ったところ、総偏性嫌気性菌数(対数値)が9.4(\log_{10} CFU/g 糞便)未満での死亡率は59%で、その中で総通性嫌気性菌(*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*など)が8.0(\log_{10} CFU/g 糞便)以上であると患者の死亡率は88%と高かったことがわかりました⁶⁾(図3)。



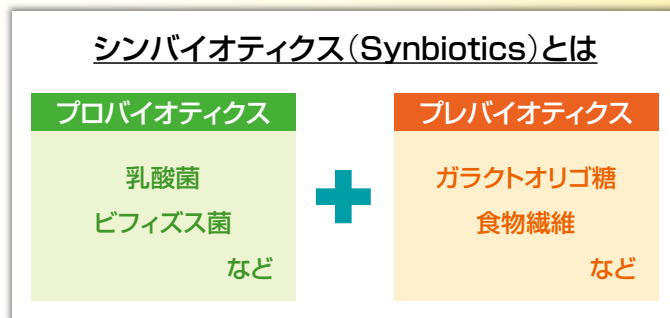
↑ 図2 SIRS患者の腸内細菌叢・腸内環境(文献4、文献5より作図)
CFU: colony forming units、SIRS: systemic inflammatory response syndrome



↑ 図3 腸内細菌叢と予後との関係
便中の生菌数: (\log_{10} CFU/g 糞便)

腸管内治療としてのシンバイオティクス

近年、腸内細菌叢および腸内環境を整え、侵襲時の合併症や多臓器不全を制御するための治療戦略の一つとして、乳酸桿菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスとオリゴ糖などのプレバイオティクスを組み合わせたシンバイオティクスが注目されています(図4)。



↑ 図4 シンバイオティクスとは

●シンバイオティクスに関するメタアナリシス《周術期患者、ICU入室中の重症患者》

これまで、数多くの周術期のシンバイオティクス投与に関する臨床研究が行われ、手術部位感染を含む感染性合併症の発生抑制、QOLの改善、副作用発生率の低下、医療コスト削減効果などが認められたとするメタアナリシス(採用論文34報)が報告されています⁷⁾。このメタアナリシスでは日本からの報告(論文10報)が採用されていますが、使用されたシンバイオティクスはいずれもプロバイオティクスとして *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota* (以下、L. パラカゼイ・シロタ株)と *Bifidobacterium breve* strain Yakult (以下、B. プレーベ・ヤクルト株)、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖液糖を組み合わせたものです。

*旧名称は *Lactobacillus casei* strain Shirota

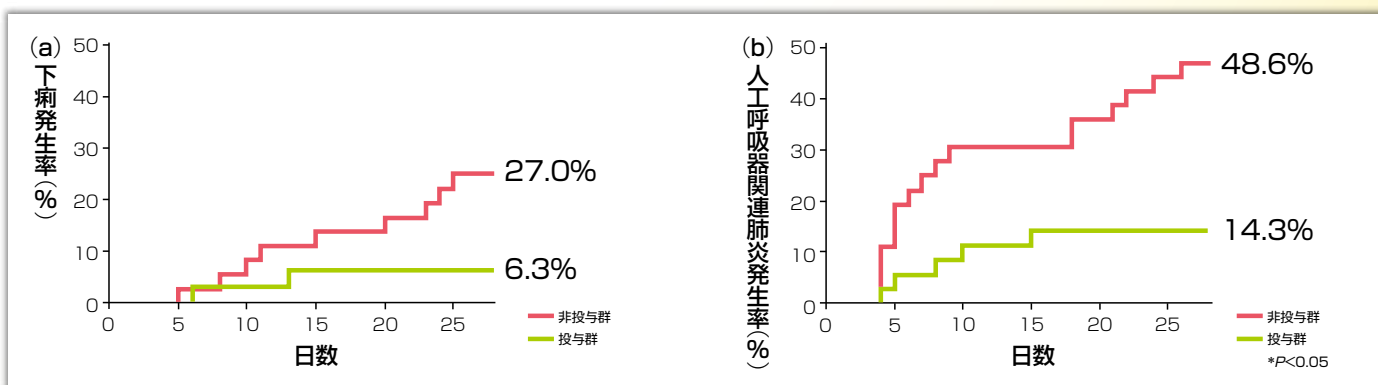
一方、ICU入室中の重症患者においても、プロバイオティクスおよびシンバイオティクスの有用性に関する無作為化比較試験(RCT)のエビデンスが蓄積されています。人工呼吸器装着患者を対象にしたRCT 臨床研究(論文5報)のメタアナリシスを行ったところ、プロバイオティクス/シンバイオティクス投与により下痢の発症率を有意に減少させることが示されました⁸⁾。人工呼吸器関連肺炎(VAP)予防に関してもRCT 臨床研究(論文9報)のメタアナリシスでは、プロバイオティクス/シンバイオティクスがVAPの頻度、人工呼吸器の使用期間、ICU滞在期間を有意に減少させることが報告されています⁹⁾。

敗血症、外傷、熱傷等の重症病態では、既に侵襲によって腸内細菌叢が乱れた後にシンバイオティクスを投与することになりますが、腸内細菌叢のさらなる崩壊の阻止と早期に改善をはかることで感染性合併症の低下につながっていると考えられます。

●敗血症患者の合併症《腸炎(下痢)、肺炎(VAP)》

敗血症患者72例(シンバイオティクス投与群:35例 非投与群:37例)を対象にシンバイオティクスを入院後3日以内に開始したところ、投与菌だけでなく便中の総ビフィズス菌数、総乳酸桿菌数さらには、総菌数が有意に上昇しました。便中の短鎖脂肪酸の一つである酢酸は1週目には有意に上昇しました。感染性合併症に関しては、下痢(6.3% vs. 27.0%) (図5-a)および人工呼吸器関連肺炎の発症率(14.3% vs. 48.6%)に有意差を認めました(投与群 vs. 非投与群; $p < 0.05$) (図5-b)¹⁰⁾。

このように、人工呼吸器管理を要する敗血症患者へのシンバイオティクス投与は、敗血症患者の腸内細菌叢を改善させることによって下痢だけでなく、人工呼吸器関連肺炎の発症も抑制することが明らかとなりました。また、腸管上皮細胞に局在するタイトジャンクションの増強にかかわる便中酢酸濃度が早期に正常化することから、バクテリアルトランスロケーションを抑え、全身性炎症反応の制御にかかわっている可能性が考えられました(図5)。



↑ 図5 敗血症患者の下痢および人工呼吸器関連肺炎の累積発生率

最後に

- 敗血症、外傷、熱傷などの重症病態では、全身性炎症反応が惹起され多臓器不全に進行します。腸管は侵襲の重要な標的臓器の一つです。特に、重症患者の腸内細菌叢は顕著に変化(Dysbiosis)しており、下痢、肺炎、菌血症などの感染性合併症と関連しています。
- 救急・集中治療領域におけるプロバイオティクス/シンバイオティクス投与により、腸内細菌叢を維持・改善し、下痢や人工呼吸器関連肺炎などの感染性合併症を予防することが国内外のRCTで証明されています。
- 今後、重症病態に対するシンバイオティクス投与の有効性に関して基礎研究・臨床研究の進展が期待されます。

～当センターにおけるシンバイオティクスの活用～

シンバイオティクスの適応について

敗血症、外傷などの人工呼吸を要する重症患者が対象になります。これらの病態では腸内細菌叢の崩壊(Dysbiosis)が顕著であり、早期もしくは術前からのシンバイオティクス投与に感染性合併症の予防効果が期待できます。

逆流や嘔吐など既に腸管蠕動不全にある場合には、シンバイオティクスが腸管へ届きにくくなることから、あまり効果は期待できません。

シンバイオティクスの安全性について

シンバイオティクスは安全と考えられています。敗血症を対象にした我々の臨床研究でも菌血症や肝臓病などの合併症はありませんでした¹⁰⁾。過去には、合併症が報告されたプロバイオティクスの投与例があり、限られた生菌製剤についてエビデンスが不十分であることが公表されています¹¹⁾。現在、多種多様な菌株が用いられており、シンバイオティクス投与を行う際には、エビデンスに基づいた適切なシンバイオティクスの選択が、有効性だけでなく安全性の観点からも重要です。L. パラカゼイ・シロタ株は、他のプロバイオティクス菌株に比べて極めて感染性が低いことが基礎研究で証明されています¹²⁾。

シンバイオティクスの適切な投与タイミングについて

経腸栄養の開始と同時の投与が適切と考えています。投与終了の目安は、患者さん本人が経口摂取を開始したタイミングと考えています。

抗菌薬との併用によるシンバイオティクスの効果への影響について

我々が行った敗血症研究において、広域抗菌薬とともに、シンバイオティクスを投与しましたが、一週間後に採取した便からは投与した生菌が検出されました。この時、非投与群に比べて腸炎や人工呼吸器関連肺炎の発生が有意に抑えられていたことから、抗菌薬と併用してもシンバイオティクスの効果はあると考えています¹⁰⁾。

シンバイオティクスを経腸栄養と組み合わせて投与する際の注意点について

下痢や嘔吐・胃液逆流を起こさないような投与計画が必要です。我々は、重症患者の経腸栄養剤の投与速度は、10-20ml/hrから開始し、胃液量をモニタリングしながら、段階的に増やしています。なお、シンバイオティクスはプレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖を組み合わせて使用していますが、特にビフィズス菌の選択的資化性に優れています。

参考資料

- 1) 大須賀章倫, 小倉裕司, 中島紳史 他. 重症外傷による免疫反応 自然免疫系と獲得免疫系による制御バランス. 日本救急医学会雑誌. 2013, 24, 181-91.
- 2) K. Shimizu, M. Djima, H. Ogura. Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2021, 13, 2439.
- 3) JA. Clark, CM. Coopersmith. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock*. 2007, 28, 384-393.
- 4) K. Shimizu, H. Ogura, M. Goto, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2006, 60, 126-133.
- 5) 清水健太郎, 小倉裕司, 後藤美紀 他. SIRS患者における腸内細菌叢、腸内環境の変化とシンバイオティクス療法の有効性. 日本救急医学会雑誌. 2006, 17, 833-844.
- 6) K. Shimizu, H. Ogura, T. Hamasaki et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011, 56, 1171-1177.
- 7) XD. Wu, MM. Liu, X. Liang, et al. Effects of perioperative supplementation with pro-/synbiotics on clinical outcomes in surgical patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2018, 37, 505-515.
- 8) K. Shimizu, T. Hirose, H. Ogura. Efficacy of probiotics in the prevention of diarrhea in ventilated critically ill ICU patients: meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Intensive Care*. 2021, 9, 62.
- 9) P. Batra et al. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Intensive Care*. 2020, 8, 81.
- 10) K. Shimizu, T. Yamada, H. Ogura et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Critical care*. 2018, 22, 239.
- 11) Expression of concern--Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010, 375, 875-876.
- 12) T. Asahara, M. Takahashi, K. Nomoto et al. Assessment of safety of lactobacillus strains based on resistance to host innate defense mechanisms. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2003, 10, 169-173.