

4. 経腸栄養に用いられる製剤および食品 4.4 プロバイオティクス、シンバイオティクス ②シンバイオティクス



2025年5月12日

株式会社ヤクルト本社中央研究所 朝原 崇

1. シンバイオティクスとは

シンバイオティクス (synbiotics) とは、「適正な量を摂取した時に、宿主の健康に有益な作用をもたらす生きた微生物」であるプロバイオティクス^{1,2)} (probiotics) と、「消化管上部で分解・吸収されず、大腸の有益な細菌の選択的な栄養源となって増殖を促し、ヒトの健康の増進維持に役立つ食品成分」であるプレバイオティクス³⁾ (prebiotics) を組み合わせたものであり、その概念は1995年にGibsonらにより提唱された³⁾ (図1)。さらに、2019年のシンバイオティクスの定義と範囲に関するプロバイオティクスおよ

びプレバイオティクス国際科学会議 (ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) の合意声明⁴⁾において、シンバイオティクスは「相乗的シンバイオティクス」と「相補的シンバイオティクス」の2つに分類された (図1)。シンバイオティクスは、プロバイオティクス、あるいはプレバイオティクスの単独使用に比べより強い効果が期待できることから、近年、医学領域において臨床研究でのエビデンスの蓄積とともにシンバイオティクスが注目されてきている。

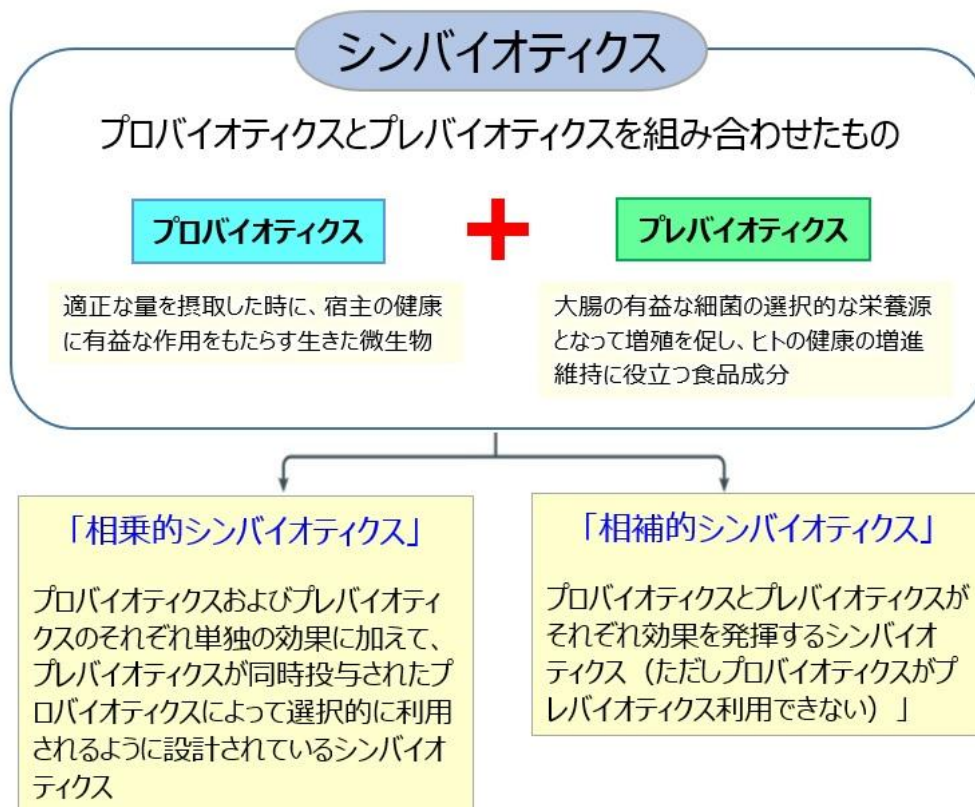


図1 シンバイオティクスの定義

2. シンバイオティクスの有用性についての学術的見解

医学においては、EBM (evidence-based medicine) という実験的証拠に基づいた治療法の評価が重要視されていることから、医療に用いられるシンバイオティクスについては、無作為化比較試験 (RCT) が実施されている。また、複数のRCTの結果を統合し、より高い見地からエビデンスを分析するメタアナリシスが複数試みられている。

ヨーロッパ臨床栄養代謝学会 (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) の学会誌に、周術期の患者におけるシンバイオティクスの有用性に関するメタアナリシス⁵⁾の論文が報告されている。周術期のシンバイオティクスの利用は、感染性合併症が減少し、QOL が改善され、副作用が少なく、病院のコストが低減されることから、外科患者の補助療法として推奨されている。また、米国外科学会の学会誌に掲載された腹部手術患者を対象としたメタアナリシスの論文⁶⁾では、シンバイオティクスの有効性のみならず使用する場合の考え方についても言及しており、結論として、①世の中に存在する全てのプロバイオティクス・シンバイオティクスが同等な効果を発揮すると解釈することはできない、②したがって、本メタアナリシスの結果は、個々のRCTで有益な効果が明らかにされた菌株にのみ適用できることを強調しておく、と述べられている。以上のことから、医療に利用されるシンバイオティクスは、厳密なRCTで有効性が明らかになっている症例とそのシンバイオティクスの組み合わせで用いるべきであり、そのような観点に基づいた臨床的なエビデンスの蓄積が必須であると考えられている。

3. 医療におけるシンバイオティクスのエビデンス

生体への高度な侵襲は腸管や腸内細菌叢にダメージを与えるため、特に侵襲の大きな消化器外科手術後の患者やICU入室の重症患者では、シンバイオティクスの有用性に関するRCTのエビデンスが蓄積されている。

前述の腹部消化器手術のメタアナリシス⁶⁾で採用されていたシンバイオティクスのRCT論文18報の詳細を表1に示した。肝切除や肝移植、食道癌手術などの侵襲の大きな消化器手術が対象となっており、主要評価項目は本領域で大きな問題となっている感染性合併症であった。メタアナリシスの結果として、シンバイオティクスが感染性合併症のリスク低減、在院日数の短縮、生存率の上昇に有用であることが示されている(表2)。エビデンスが示されているシンバイオティクスの種類に注目してみると、日本⁷⁻¹²⁾とスウェーデン¹³⁻¹⁶⁾の2つのシンバイオティクスに集中していることが分かる。

Batraら¹⁷⁾のメタアナリシスで採用された重症ICU患者を対象としたプロバイオティクス、シンバイオティクスの人工呼吸器関連肺炎(VAP)予防に関するRCT臨床研究(論文9報)の詳細を表2に示した。プロバイオティクスおよびシンバイオティクスがVAPの頻度、人工呼吸器の使用期間、在院日数、下痢の頻度^{17,18)}を有意に減少させることが報告されている。興味深いことにVAP患者を対象としたRCTにて有用性が明らかにされているスウェーデン¹⁹⁻²¹⁾と日本²²⁾の2つのシンバイオティクスは、いずれも前述の腹部手術のRCTで感染性合併症に有用であることが示されているシンバイオティクスと同一であった。世界中に多種多様なプロバイオティクスおよびプレバイオティクスが存在する中で、エビデンスレベルの高いRCTにて有効性が証明されているのは特定のシンバイオティクスに限られている。そのような複数のエビデンスがあるシンバイオティクスについては、明確な効果のメカニズムがあると推察される。

表1 腹部手術におけるシンバイオティクス RCT 臨床研究 (論文18報)⁷⁾

| 実施国 | シンバイオティクス | | 手術 | 主評価項目 |
|--------|---------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| | プロバイオティクス* | プレバイオティクス | | |
| 日本 | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 肝切除胆道再建 (44例) | 感染性合併症 |
| | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 肝移植 (50例) | 感染性合併症 |
| | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 肝切除 (51例) | 感染性合併症 |
| | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 高齢消化器手術 (48例) | 感染性合併症 |
| | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 食道癌手術 (42例) | バクテリアトランスロケーション |
| | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 腹腔鏡下結腸直腸癌手術 (362例) | 感染性合併症 |
| スウェーデン | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、ペクチン、スターチ | 肝移植 (66例) | 感染性合併症 |
| | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、ペクチン、スターチ | 膵頭十二指腸切除術 (80例) | 感染性合併症 |
| | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、ペクチン、スターチ | 膵切除 (76例) | 感染性合併症 |
| | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、ペクチン、スターチ | 肝切除 (19例) | 肝機能 |
| ブラジル | La, Lr, Lc, Bl | フラクトオリゴ糖 | 膨大部周囲腫瘍手術 (46例) | 感染性合併症 |
| | La, Lr, Lc, Bl | フラクトオリゴ糖 | 結腸直腸癌手術 (91例) | 感染性合併症 |
| | La, Lr, Lc, Bl | フラクトオリゴ糖 | 結腸直腸癌手術 (73例) | 感染性合併症 |
| スウェーデン | Lp 299v | オート麦ファイバー | 肝移植 (63例) | 感染性合併症 |
| | Lp 299v | オート麦ファイバー | 腹部手術 (60例) | 細菌感染症 |
| デンマーク | La5, Bb12, ST, LB | オリゴフラクトース | 開腹手術 (137例) | バクテリアトランスロケーション |
| イタリヤ | Bb-B102, SP4, LA3, LbSP5, BGP93 | ガラクトオリゴ糖 | 肝外胆管切除 (40例) | 感染性合併症 |
| インド | SfT100, CbuT, BmT, Lsp | フラクトオリゴ糖 | 慢性膵炎手術 (51例) | 感染性合併症 |

*LcS : *Lacticaseibacillus paracasei* (the previous taxonomic nomenclature was *Lactobacillus casei*) strain Shirota, BbrY : *Bifidobacterium breve* strain Yakult, Pp : *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, Lm : *Leuconostoc mesenteroides* 77:1, Lp : *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* F19, Lpl : *Lactobacillus plantarum* 2362, La : *Lactobacillus acidophilus* NCFM, Lr : *Lactobacillus rhamnosus* HN001, Lc : *Lactobacillus paracasei* LPC-37, Bl : *Bifidobacterium lactis* HN019, Lp 299v : *Lactobacillus plantarum* 299v, La5 : *Lactobacillus acidophilus* La5, Bb12 : *Bifidobacterium lactis* Bb-12, ST : *Streptococcus thermophilus*, LB : *Lactobacillus bulgaricus*, Bb-B102 : *Bifidobacterium bifidum*/Bifidobacterium *lactis* Bb-02, SP4 : *Streptococcus thermophilus* SP4, LA3 : *Lactobacillus acidophilus* LA3, LbSP5 : *Lactobacillus bulgaricus* SP5, BGP93 : *Lactobacillus casei* BGP93, SfT110 : *Streptococcus faecalis* T-110, CbuT : *Clostridium butyricum* TOA, BmT : *Bacillus mesentericus* TO-A, Lsp : *Lactobacillus sporogenes*

表2 重症ICU患者のVAP予防におけるプロバイオティクス、シンバイオティクス RCT 臨床研究 (論文9報)¹⁷⁾

| 実施国 | シンバイオティクス | | 手術 | 主評価項目 |
|--------|--------------------------|-------------------------|--|---|
| | プロバイオティクス* | プレバイオティクス | | |
| フランス | LGG, LPLMG, LADSM, BBDSM | | 人工呼吸器を2日以上挿管された成人 n = 167 | 28日間の生存率 |
| スウェーデン | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、 ペクチン、スターチ | 多臓器障害、気管挿管、人工呼吸器管理の患者 n = 72 | 微生物学的および検査の所見 |
| | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、 ペクチン、スターチ | 人工呼吸器を48時間以上使用している重症患者 n = 300 | VAPの発生率 |
| | Pp, Lm, Lp, Lpl | グルカン、イヌリン、 ペクチン、スターチ | 人工呼吸器を48時間以上使用している多臓器不全の患者 n = 77 | ICU滞在中の全身感染率、またはSIRSおよびMODSの発症 |
| ブラジル | La, Lr, Lc, B1 | | ICUに入室する人工呼吸器を48時間以上使用している重症成人患者 n = 65 | VAP発生率 |
| 米国 | LGG | | 人工呼吸器を72時間以上使用する成人患者 n = 146 | 微生物学的に確認されたVAP |
| 日本 | LcS, BbrY | ガラクトオリゴ糖 | 敗血症と診断された人工呼吸器装着患者 n = 72 | 腸炎、人工呼吸器関連肺炎 (VAP)、細菌血症などの感染性合併症 |
| 中国 | BIATCC, LbATCC, StATCC | | 重度の外傷性脳損傷およびグラスゴー昏睡尺度スコア5~8の患者 n = 52 | VAP率、ICU滞在期間、抗生物質使用期間、および28日間の死亡率 |
| 中国 | ER0026, BR0179 | | 人工呼吸器を48時間以上使用する重症成人患者 n = 250 | 微生物学的に確認されたVAPの発生率、中咽頭および胃における病原性微生物によるコロニー形成の根絶および後天性コロニー形成の割合 |

*LGG : *Lactobacillus rhamnosus* GG、LPLMG : *Lactobacillus paracasei* LMG P-21380、LADSM : *Lactobacillus acidophilus* DSM21717、BBDSM : *Bifidobacterium bifidum* DSM22892、La : *Lactobacillus acidophilus* NCFM、Lr : *Lactobacillus rhamnosus* HN001、Lc : *Lactobacillus paracasei* LPC-37、B1 : *Bifidobacterium lactis* HN019、Pp : *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3、Lm : *Leuconostoc mesenteroides* 77:1、Lp : *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* F19、Lpl : *Lactobacillus plantarum* 2362、LcS : *Lacticaseibacillus paracasei* (the previous taxonomic nomenclature was *Lactobacillus casei*) strain Shirota、BbrY : *Bifidobacterium breve* strain Yakult、BIATCC : *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* ATCC15697、LbATCC : *Lactobacillus bulgaricus* ATCC11842、StATCC : *Streptococcus thermophilus* ATCC19987、ER0026 : *Enterococcus faecium* R0026、BR0179 : *Bacillus subtilis* R0179

4. シンバイオティクスの有効性のメカニズム

プロバイオティクスとシンバイオティクスの有効性のメカニズムについては、In vitro や In vivo での基礎研究のエビデンスが前提に議論されており、臨床研究にて作用機作を示しているエビデンスは少ない。しかしながらそのような中で、一部のプロバイオティクスおよびシンバイオティクスについては臨床研究にてメカニズムの検討が行われており、それらの結果をまとめた作用機作に関するメタアナリシスも報告されている²³⁾。手術部位感染症（SSI）を呈する手術患者において、乱れた腸内細菌叢の改善（宿主に有益な腸内細菌の増加および感染リスクのある菌の減少）に加えて、腸の免疫応答と短鎖脂肪酸の産生を調節することにより効果が発揮されていることが示されている。

特定のシンバイオティクスについては、さらに踏み込んだメカニズムの検討が進んでいる。周術期の患者や癌化学療法を受けるような患者では、侵襲による腸

内細菌叢の乱れ、腸管上皮のバリア機能の破綻、宿主免疫力の低下により、バクテリアルトランスロケーション（腸管内の細菌が腸管粘膜を介して生体内に移行し感染を引き起こすこと）が生じ、これが有害事象や感染性合併症の原因の一つであると考えられている（図2）。

シンバイオティクスが投与された癌患者では、投与されたプロバイオティクスの腸内増殖による腸内細菌叢や腸内環境の改善に伴い、手術や癌化学療法により生じるバクテリアルトランスロケーションが強く抑制されることが明らかにされている（図2）^{11, 24)}。

以上のメカニズムを考えると、シンバイオティクスは生体に高度な侵襲が加えられる前から予防的に投与する必要があると考えられる。実際に、手術後にシンバイオティクスの投与を開始するよりも、手術前から開始した方が、胆道癌患者における術後感染性合併症が強く抑制されることが示されている²⁵⁾。

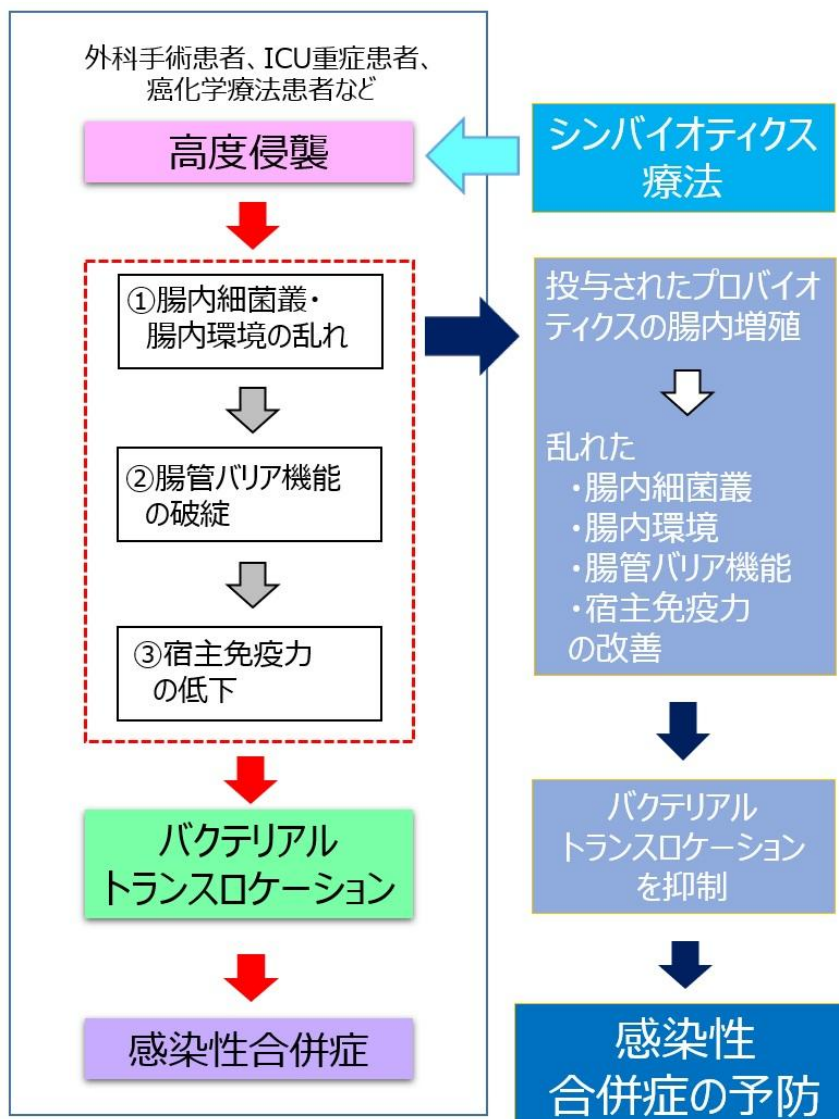


図2 高度侵襲時におけるシンバイオティクスの感染性合併症予防メカニズムの仮説

5. 今後の展望

シンバイオティクスは、適応症例の拡大が検討されている。術前癌化学療法中の食道癌患者の有害事象対策としては、抗菌薬の投与が一般的であるが、抗菌薬の汎用は耐性菌の出現や伝播を促すことから、使用量の低減は重要な課題である。そこで術前癌化学療法中の食道癌患者を対象に、抗菌薬を投与した群と抗菌薬をシンバイオティクスに置き換えた対照群にて、発熱性好中球減少症や重篤な下痢への影響を比較したところ、シンバイオティクス群ではそれらの有害事象が軽減されることが明らかになった²⁶⁾。さらに本シンバイオティクスの有害事象軽減作用は、整腸剤と比較した場合にも有意に強いことが示されている²⁷⁾。癌患者における新たなシンバイオティクスの使用法が示されたことに加えて、世界的に増加している多剤耐性菌の感染拡大への新しい対抗策としても注目されている。

近年では、高度な侵襲に晒されていない比較的身近な疾患においても、シンバイオティクスの有用性が期待されている。肥満、二型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患、慢性腎臓病といった生活習慣病や、炎症性腸疾患、関節リウマチといった自己免疫疾患において、シンバイオティクスの投与が症状の緩和に役立つ可能性がRCTにより示されている。今後、このような腸管のバリア機能が破綻して透過性が亢進してしまう疾患において、シンバイオティクスの有用性に関するエビデンスは益々蓄積されていくと考えられる。

様々な病態にシンバイオティクスが利用される機会が増えれば、シンバイオティクスの安全性についても慎重な考えが必要である⁴⁾。臨床で使用されるシンバイオティクスについては、有効性のエビデンスは当然ながら、有害事象の報告にも注意する必要があると考えられる。

参考文献

- Fuller R: *J Appl Bacteriol* **66**: 365-378, 1989
- Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002
- Gibson GR, Roberfroid MB: *J Nutr* **125**: 1401-1412, 1995
- Swanson KS et al: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **17**: 687-701, 2020
- WU XD et al: *Clin Nutr* **37**: 505-515, 2018
- Chowdhury AH et al: *Ann Surg* **271**: 1036-1047, 2020
- Kanazawa H et al: *Langenbecks Arch Surg* **390**: 104-113, 2005
- Eguchi S et al: *Am J Surg* **201**: 498-502, 2011
- Usami M et al: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **35**: 317-328, 2011.
- Okazaki M et al: *Nutrition* **29**: 1224-1230, 2013
- Yokoyama Y et al: *Br J Surg* **101**: 189-199, 2014
- Komatsu S et al: *Surg Today* **46**: 479-490, 2016
- Rayes N et al: *Am J Transplant* **5**: 125-130, 2005
- Rayes N et al: *Ann Surg* **246**: 36-41, 2007
- Horvat M et al: *Wien Klin Wochenschr* **122, Suppl 2**: 26-30, 2010
- Rayes N et al: *Benef Microbes* **3**: 237-244, 2012
- Batra P et al: *J Intensive Care* **8**: 81, 2020
- Shimizu K et al: *J Intensive Care* **9**: 62, 2021
- Giamarellos-Bourboulis EJ et al: *J Trauma Inj Infect Crit Care* **67**: 815-821, 2009
- Knight DJW et al: *Intensive Care Med* **35**: 854-861, 2009
- Kotzampassi K et al: *World J Surg* **30**: 1848-1855, 2006
- Shimizu K et al: *Crit Care* **22**: 239, 2018
- Skonieczna-Żydecka K, et al: *J Clin Med* **7**: 556, 2018
- Fukaya M et al: *Clin Nutr* **40**: 5781-5791, 2021
- Sugawara G et al: *Ann Surg* **244**: 706-714, 2006
- Motoori M et al: *Clin Nutr* **41**: 1112-1121, 2022
- Motoori M et al: *Clin Nutr* **36**: 93-99, 2017