

表 1 潰瘍性大腸炎のプロバイオティクス療法

発表年	報告者	投与群/プラセボ群	プロバイオティクス	期間	結果
2005	Furrie E	8/8	VSL#3	4 週	有意差あり
2007	Miele E	14/15 (小児)	VSL#3	1 年	有意差あり ($p < 0.001$)
2009	Sood A ¹⁶⁾	77/70	VSL#3	12 週	有意差あり ($p < 0.001$)
2010	Tursi A ¹⁷⁾	73/71	VSL#3	8 週	有意差なし ($p = 0.092$)
2004	Kato K ¹⁸⁾	10/10	ビフィズス菌発酵乳	12 週	有意差あり ($p < 0.05$)
2012	Li G ¹⁹⁾	41/41	Bifid Triple Viable	2 カ月	有意差あり ($p < 0.01$)

寛解維持

発表年	報告者	投与群/プラセボ群	プロバイオティクス	期間	結果
2003	Ishikawa H ²¹⁾	11/10	ビフィズス菌発酵乳	1 年	有意差あり
2004	Cui H ²²⁾	15/15	Bifid Triple Viable	2 カ月	有意差あり ($p < 0.01$)
2006	Zocco MA	65/62	LGG	1 年	有意差あり
2009	Miele E ²³⁾	14/15 (小児)	VSL#3	1 年	有意差あり ($p = 0.014$)

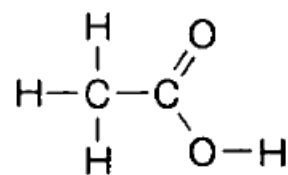
表 2 Crohn 病のプロバイオティクス療法

寛解維持

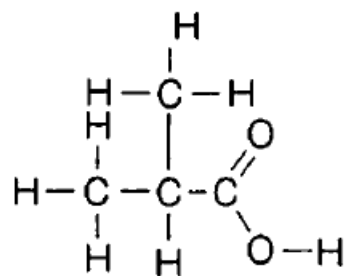
発表年	報告者	投与群/プラセボ群	プロバイオティクス	期間	結果
2002	Prantera C	22/22	LGG	52 週	有意差なし
2004	Schultz M	5/6	LGG	6 カ月	有意差なし
2005	Bourreille A ²⁵⁾	35/36 (小児)	LGG	2 年	有意差なし
2006	Marteau P	48/50	<i>L. johnsonii</i>	6 カ月	有意差なし
2007	Van Gossum	34/36	<i>L. johnsonii</i>	12 週	有意差なし
2013	Bourreille A	84/81	<i>S. boulardii</i>	52 週	有意差なし

CQ5-02 慢性便秘症にプロバイオティクスは有効か？

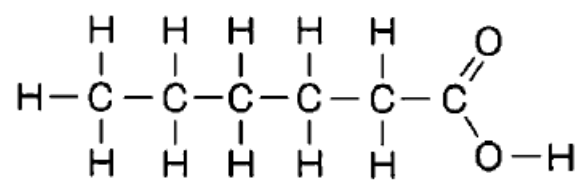
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 慢性便秘患者においてプロバイオティクスは排便回数の増加に有効であり，治療法として用いることを提案する.	2 (96%)	B



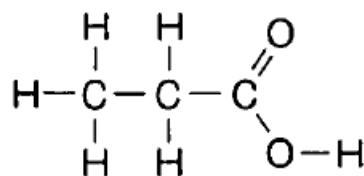
酢酸, acetate



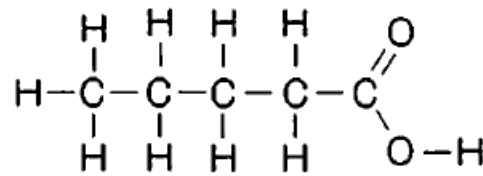
イソ酪酸, isobutyric acid



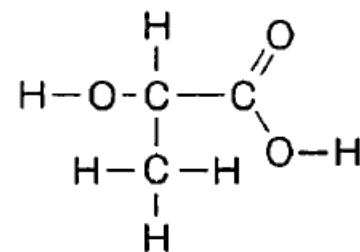
カプロン酸, pentanoic acid



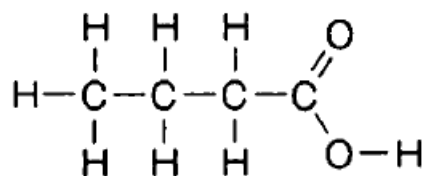
プロピオン酸, propionate



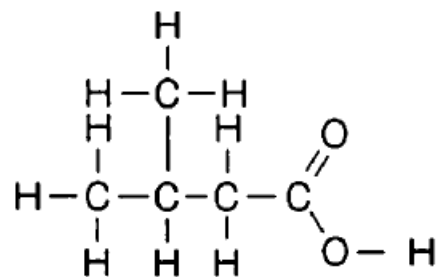
吉草酸, valeric acid



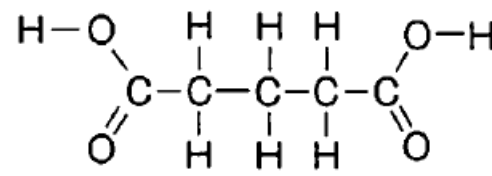
乳酸, lactic acid



酪酸, butyrate



イソ吉草酸, isovaleric acid



コハク酸, succinic acid

図2 短鎖脂肪酸 (理化学研究所粘膜システム研究グループ HP⁶⁾より転載)

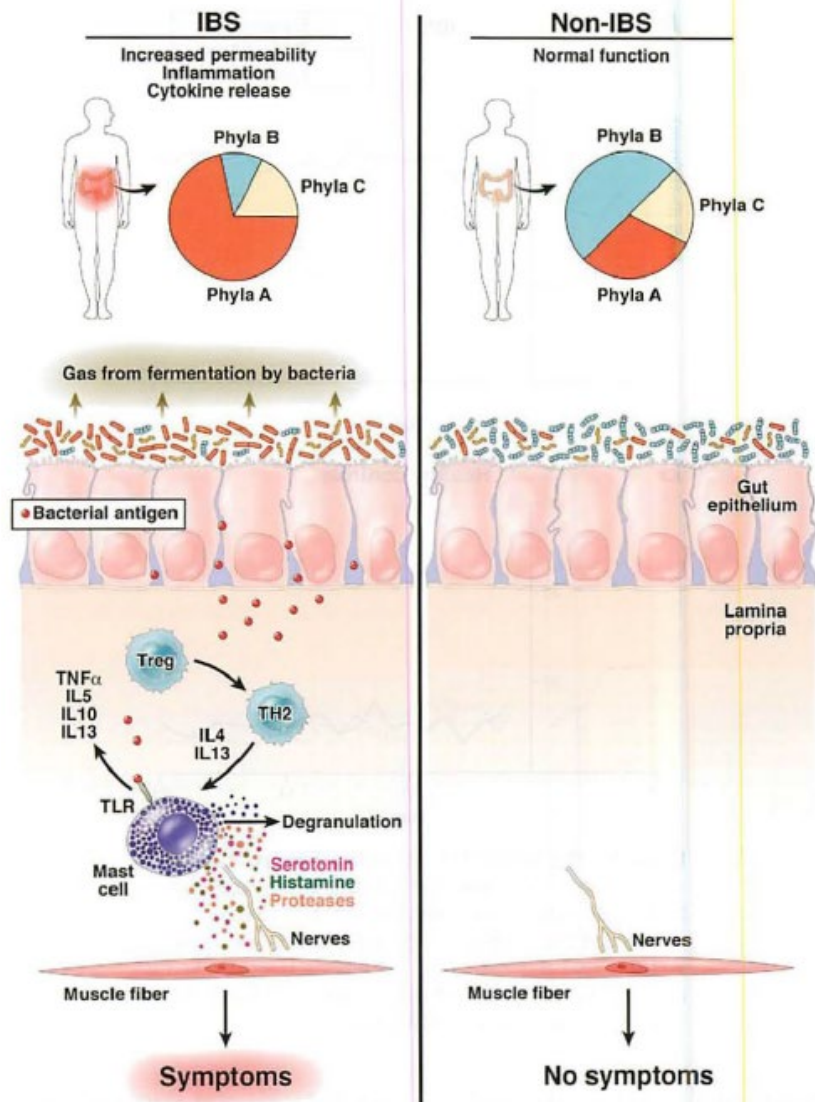


Figure 1. 腸内細菌とIBS (文献5より許可を得て引用)。左: IBS患者, 右: 健常者。IBSでは、急性腸炎を契機に、腸内細菌の攪乱が生じ得る。この時、特定遺伝子保有者、ストレス感受性が高い個体などで粘膜透過性が亢進する。これがTregからTh2を介する肥満細胞活性化と脱顆粒を招き、サイトカイン、セロトニン、ヒスタミン、プロテアーゼ放出を介して神経刺激・平滑筋収縮を惹起する。健常者ではこれらは生じない。

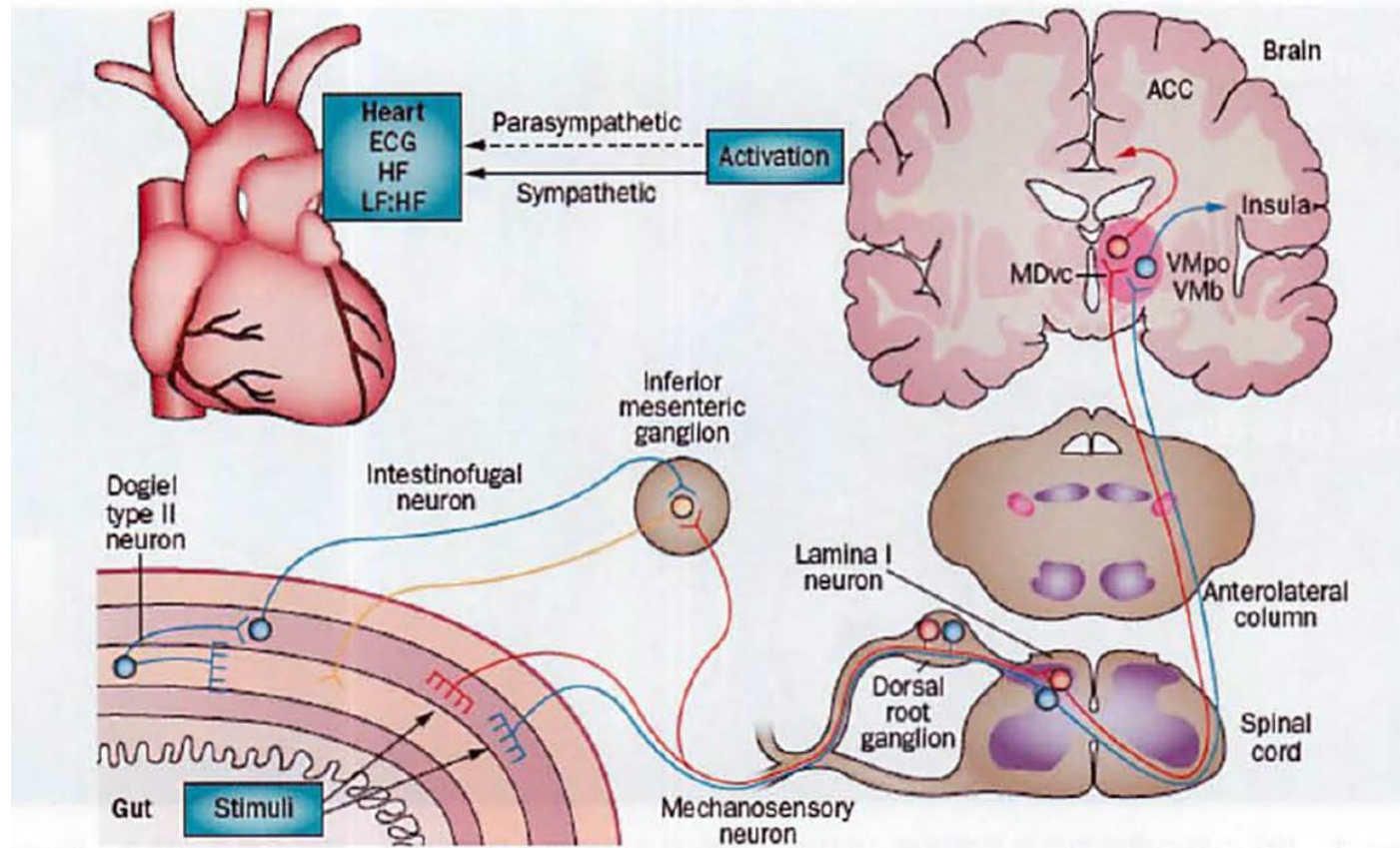


Figure 4. IBSの内臓痛覚経路 (文献49より許可を得て引用)。視床を介する経路を主に図示した。消化管に軽度の刺激信号が加わっても、Dogiel II型神経と腸抑制反射神経 (intestofugal neuron) を介して交感神経節後神経が発火し、平滑筋収縮が抑制されて消化管内圧は恒常性の範囲を越えて上昇しないように調節されている。消化管に痛覚閾値を越えた内圧上昇などの侵害刺激信号が加わると、細径感覚線維で構成される感覚神経が興奮し、後根神経節を介して脊髄後角のラミナ I 神経に信号を伝える。ラミナ I 神経は脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される。ラミナ I 神経には傍小脳脚核、更には、扁桃体中心核・視床下部を賦活化する経路も存在する。

過敏性腸症候群は感染性腸炎後の細菌叢の変化と神経性説とがありmす。

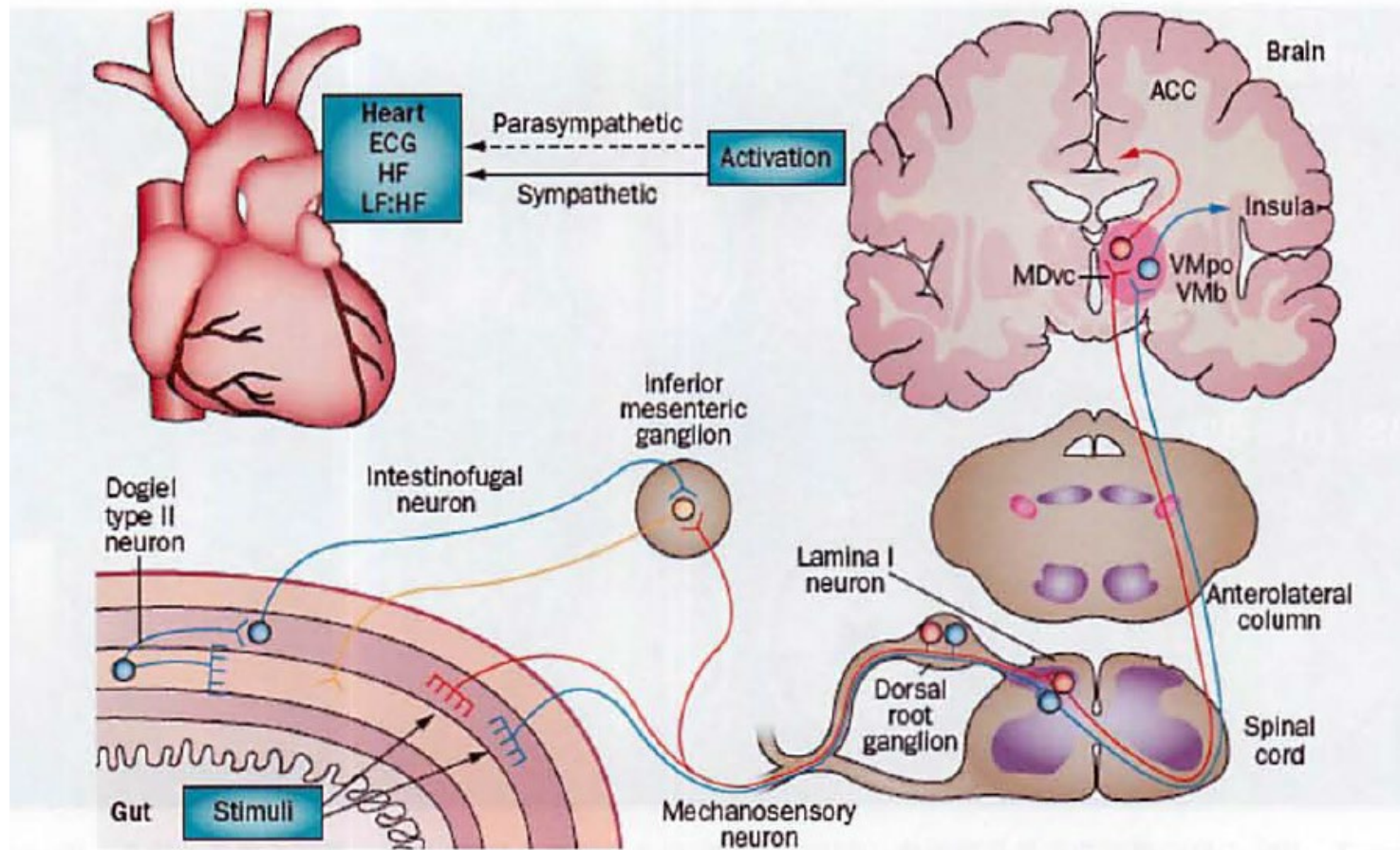


Figure 4. IBSの内臓痛覚経路(文献49より許可を得て引用). 視床を介する経路を主に図示した. 消化管に軽度の刺激信号が加わっても, Dogiel II 型神経と腸抑制反射神経(intestino-fugal neuron)を介して交感神経節後神経が発火し, 平滑筋収縮が抑制されて消化管内圧は恒常性の範囲を越えて上昇しないように調節されている. 消化管に痛覚閾値を越えた内圧上昇などの侵害刺激信号が加わると, 細径感覚線維で構成される感覚神経が興奮し, 後根神経節を介して脊髓後角のラミナ I 神経に信号を伝える. ラミナ I 神経は脊髓視床路, 脊髓網様体路を視床まで上行する. ここから, 島, 前帯状回, 前頭前野に信号が投射される. ラミナ I 神経には傍小脳脚核, 更には, 扁桃体中心核・視床下部を賦活化する経路も存在する.

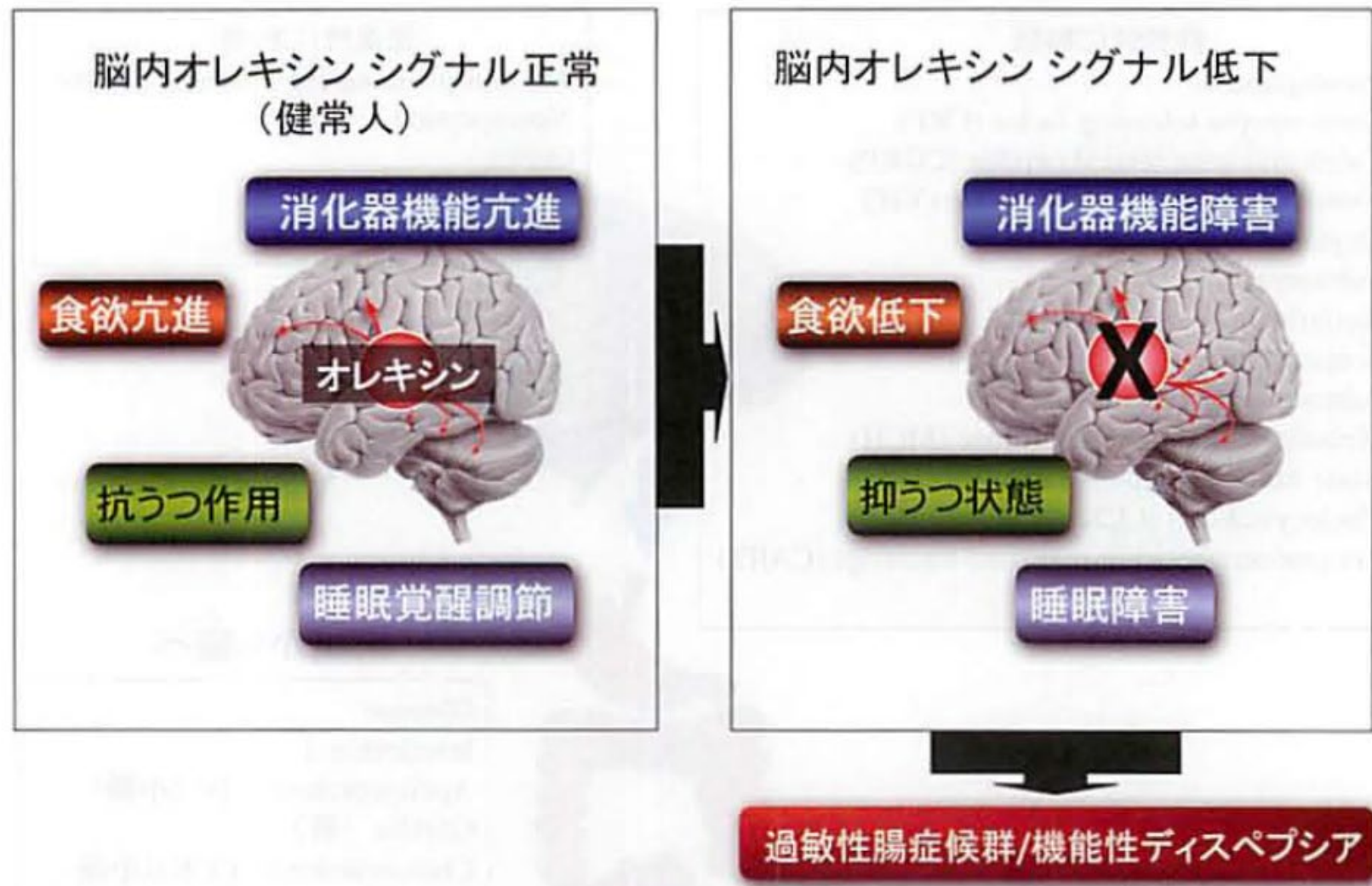


Figure 5. 脳内オレキシンシグナルと IBS に関する仮説.

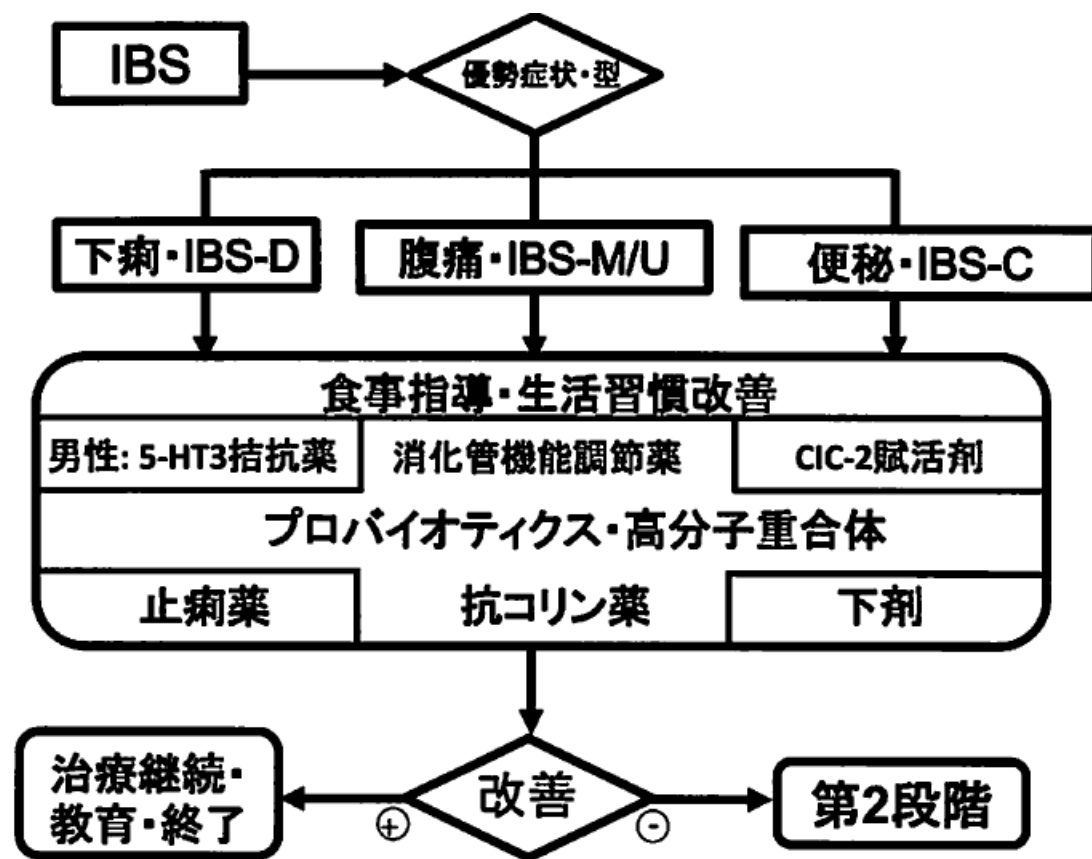


Figure 1. IBS の治療アルゴリズム (第1段階): IBS の診断後に消化管主体の治療を行う。プロバイオティクス、高分子重合体、消化管機能調整薬を第1選択薬として投与。下痢型男性には5-HT3拮抗薬、便秘型にはCIC-2賦活剤を投与する。症状の改善がなければ優勢症状に基づき、薬物を追加投与する(機能性消化管障害診療ガイドライン、過敏性腸症候群(IBS)診療ガイドライン(監修:東北大学病院心療内科教授 福土 春), 2014, 日本消化器病学会:編集, 南江堂, より改変)。

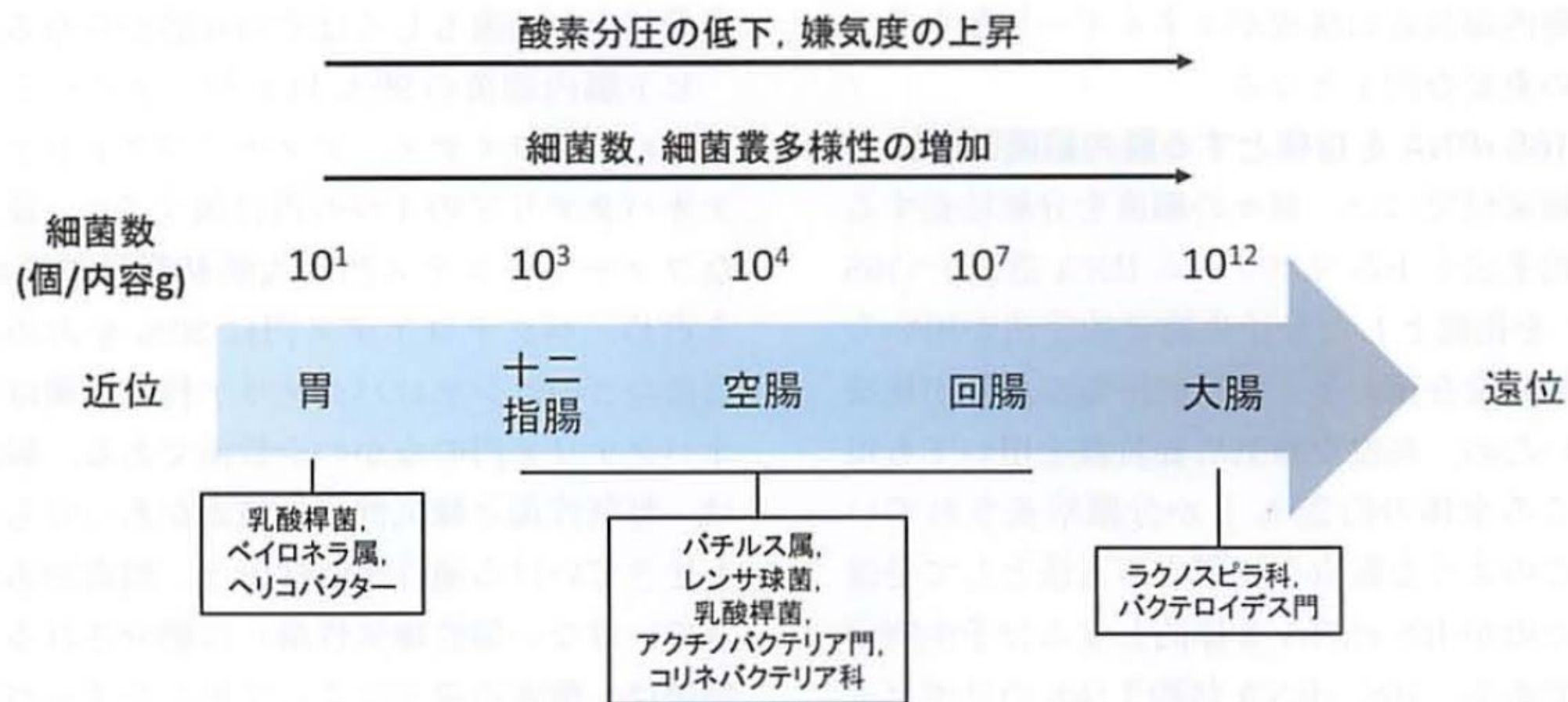


Figure 1. ヒト消化管に沿った細菌数, 構成菌の変化: 上部消化管には酸素が存在するため通性嫌気性菌が検出されるが量的には少ない, 遠位回腸から爆発的に細菌数, 特に偏性嫌気性菌が増加する, 文献 11) より改変引用.

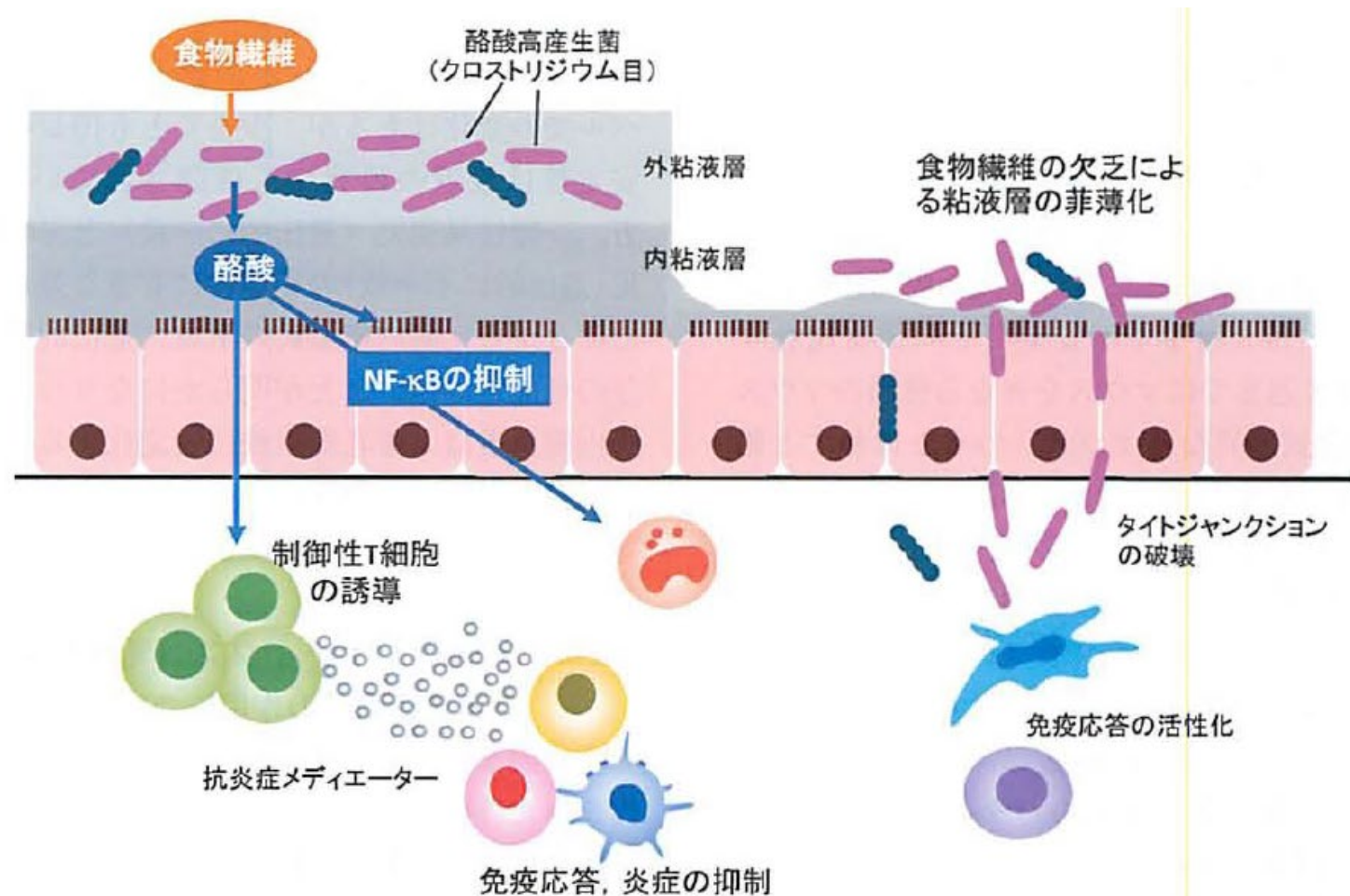


Figure 2. 粘液層の構造：大腸の粘液層は、密に重合したムチンからなる内層と一部が分解され重合度が低下した外層からなる。腸内細菌は外層までは到達できるが内層へは到達できない。粘液層管腔側にはバクテロイデス、ビフィズス菌、レンサ球菌、エンテロバクター、クロストリジウム、乳酸桿菌、ルミノコッカスなどの多彩な細菌が検出される。食物繊維の存在は乳酸産生につながり、乳酸は上皮細胞のエネルギーとして利用され、制御性T細胞の誘導、NF-κBの抑制から抗炎症作用を発揮する。一方、食物繊維の欠乏は粘液層の菲薄化から抗原の侵入に至り炎症へとつながる。Nature 2015: 518, S9 より引用改変。

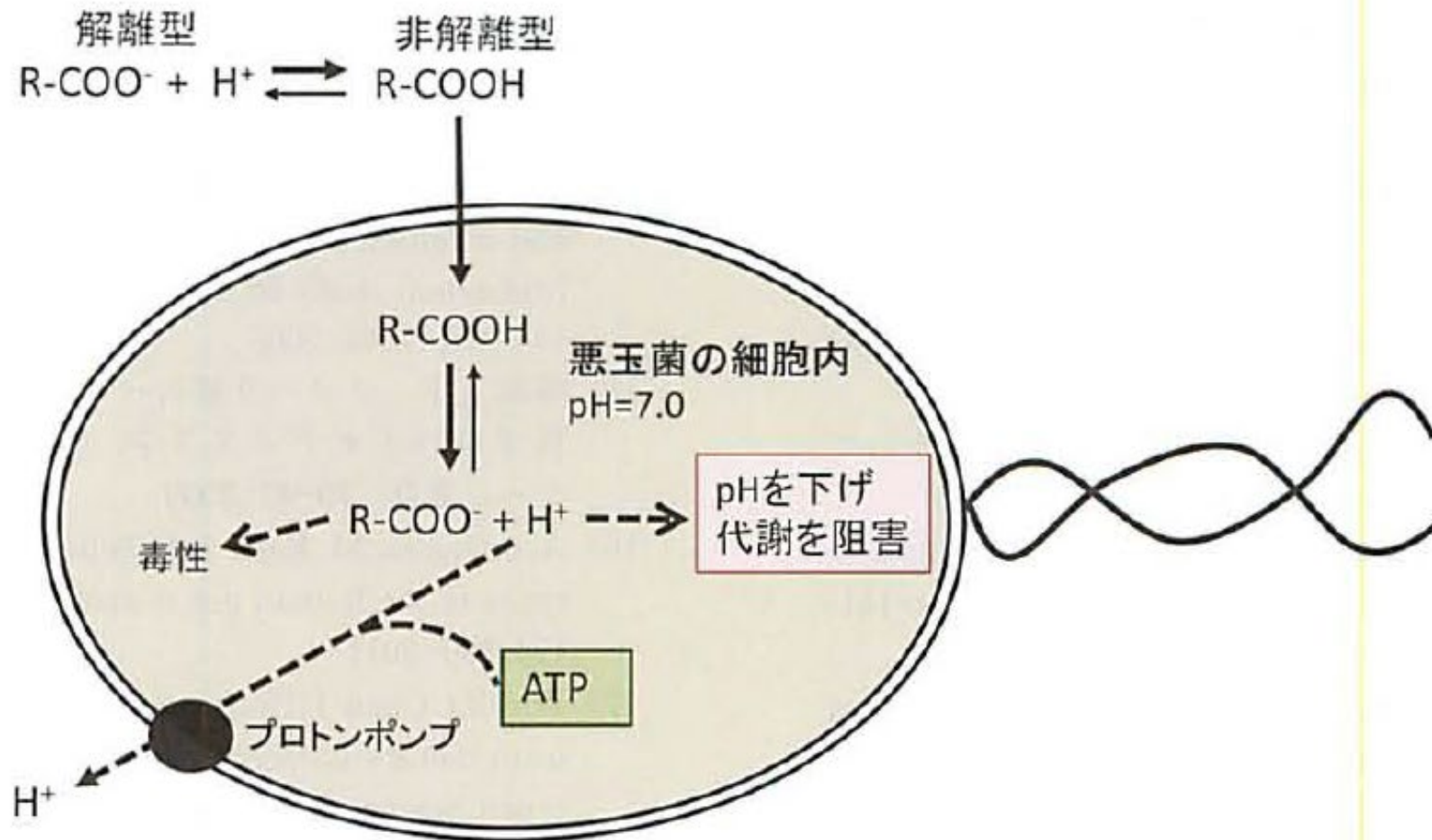


Figure 3. 非解離型の有機酸（酢酸や酪酸）は細菌（悪玉菌）内に取り込まれ、解離し細菌の代謝を阻害する。細菌は莫大なエネルギーを費やして H^+ を細胞外に排除して正常な pH に戻そうとするが、多大なエネルギーの消費は細菌の増殖を阻害し、最終的に細菌は死滅する。



Figure 2. IBD は、遺伝的素因と環境因子がもたらす腸内細菌叢の変化と免疫機構の破綻の正のフィードバックによって発症すると考えられる。

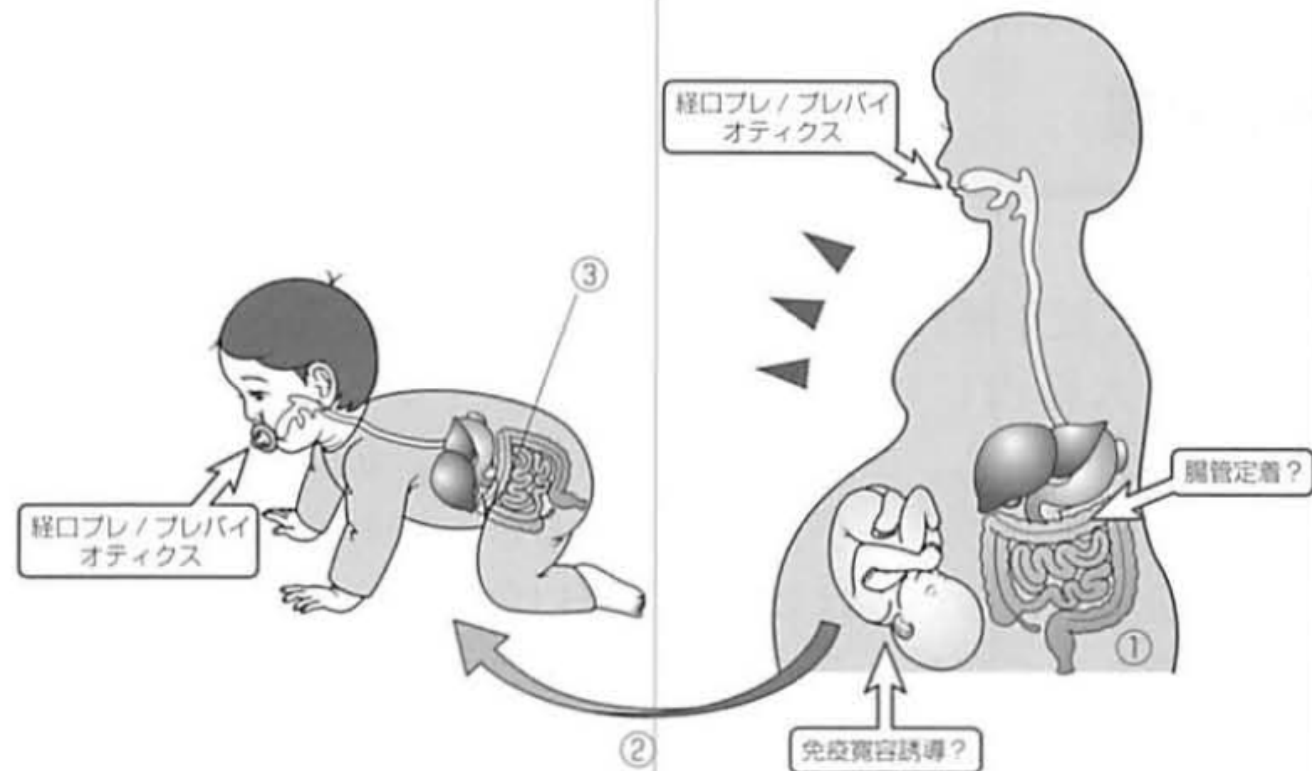


図1 母体および胎児・新生児における細菌叢を介したクロストーク

- ① 母体に投与されたプレバイオティクス/プロバイオティクスが母体の免疫担当細胞に制御性サイトカインの産生を促し、これが胎盤を通過して胎児の免疫寛容誘導をもたらさうる。
- ② 経膣分娩で生まれた児においては、母体の腔内細菌叢が児の腸内細菌叢成立に影響を与えうる。
- ③ 出生後の児にプレバイオティクス/プロバイオティクスを与えることで、児の正常腸内細菌叢成立をサポートしうる。