

小児科診療 UP-to-DATE

2014年9月3日放送

低出生体重児におけるプロバイオティクスの有用性

東京女子医科大学 母子総合医療センター 新生児医学科
教授 楠田 聡

わが国の周産期医療の進歩は著しく、出生体重が1000g未満の超低出生体重児であっても、その85%が、出生体重1500g未満の極低出生体重児であれば、その95%が生存退院可能な状況です。この成績は世界最高水準ではあります。しかし、救命出来ない児、あるいは種々の後遺症を認める児が存在することも事実であります。したがって、さらなる低出生体重児の予後の改善のために、対策を講じる必要があります。

低出生体重児の死亡あるいは後遺症に繋がる合併症としては、呼吸窮迫症候群、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、動脈管開存症、敗血症、壊死性腸炎、未熟児網膜症などが知られていますが、なかでも、極低出生体重児に認める敗血症、壊死性腸炎は、しばしば、児の腸内細菌が起炎菌となり発症し、しかも、一旦発症すると治療は困難で、死亡あるいは後遺症に繋がる可能性が高い合併症です。したがって、今後もわが国の低出生体重児の予後を世界最高水準に維持し、さらに改善させるためには、これらの腸内細菌による感染症の予防が重要であると言えます。

新生児の腸内細菌による感染症を予防する対策を講じるためには、腸内細菌叢が生後どのように確立されるかを理解する必要があります。元来、子宮内は無菌環境にあり、胎児の腸管内も無菌状態ですが、新生児が一旦出生すると、母親や医療従事者を介して環境菌に晒され、

これらの菌が新生児の腸内にも到達します。生後1日には、大腸菌、連鎖球菌などの嫌気性菌がまず出現しますが、この環境菌の多くは母親由来なので、比較的病原性の低い菌が主体となります。そして、新生児が母乳摂取を続けることで、生後1週頃には母乳に含まれるビフィズス菌が

低出生体重児の合併症 (特に極低出生体重児)

- 呼吸窮迫症候群
- 脳室内出血
- 脳室周囲白質軟化症
- 動脈管開存症
- 敗血症
- 壊死性腸炎
- 未熟児網膜症

優勢となり、全体の 90%以上を占めるようになります。このビフィズス菌は、他の病原性細菌の増殖阻止と排除に働き、新生児を腸内細菌による感染症から守ります。

一方、低出生体重児では、出生後は、出生時蘇生、NICU への入院等の医療介入が必要なため、母親からではなく、むしろ医療従事者と介して環境菌を受け取ることになります。特に帝王切開での出生の場合には、最初に接するのは医療従事者となり、母親由来の菌に接触する機会が確保されません。さらに、NICU 入院中は抗菌薬を使用する頻度が高く、抗菌薬耐性菌がより定着する状況にあります。また、低出生体重児では母乳摂取が遅れ、摂取量も少ないため、腸管でのビフィズス菌の定着が不足します。その結果、低出生体重児の腸内細菌叢では、大腸菌、ブドウ球菌、エンテロバクター等の病原菌の比率が高くなります。そして、これらの病原性腸内細菌による重篤な感染症である、敗血症、壊死性腸炎を起こす頻度が高くなります。

この低出生体重児の重篤な感染症に繋がる腸内細菌叢を改善するのがプロバイオティクスの投与であります。それでは、プロバイオティクスとは何でしょうか？ プロバイオティクスとは、抗菌作用を示す細菌であるアンティバイオティクス、すなわち抗生物質に対比して、共生を意味するプロバイオシス (probiosis) に由来する言葉です。生体には多くの菌が常在しています。特に腸内には多数の菌が定着し腸内細菌叢を形成しています。腸内細菌のなかには、病原性菌も含まれますが、生体にとって有益な菌も多く存在し、両者がバランスをとって増殖するため、通常は腸内細菌による感染症を起こすことはありません。この「腸管内の微生物のバランスに寄与する細菌」がプロバイオティクスです。実際の菌種としては、乳酸菌群の Lactobacillus 菌、ビフィズス菌、納豆菌であるバチルス菌などが知られています。これらの菌自体をあるいは菌を含む食品を投与して腸内細菌叢を改善させるのがプロバイオティクス療法となります。また、プロバイオティクス菌の増殖因子としてオリゴ糖等のプレバイオティクスを併用することもあり、Synbiotics 療法と呼ばれます。

それでは、低出生体重児にプロバイオティクスを投与するとどのような効果が期待できるのでしょうか？ プロバイオティクスは腸内の pH を酸性化して病原性菌の増殖を阻止していますが、一旦病原性菌が増殖すると腸内の pH が上昇してさらに病原性菌の増殖が促進されます。また、病原性菌が産生する酵素や毒素により、腸管粘膜の炎症が惹き起こされ、この炎症は腸管壁のバリア機能を損傷し、腸内細菌が腸管組織内に侵入して増殖します。これが進行すると壊死性腸炎と呼ばれる状態です。一方、腸管壁のバリア機能が損傷すると、腸内細菌が直接血流内に侵入し、全身感染症から敗血症へと発展します。このような危険な状況を改善するのが低出生体重児に対するプロバイオティクスの投与です。さら

新生児の腸内細菌叢

- 子宮内は無菌環境にあるが、出生後、母親や医療従事者を介して、急速に腸内細菌叢が形成される。
- 生後1日で大腸菌、連鎖球菌などの嫌気性菌がまず出現し、母乳栄養児では、生後1週頃にはビフィズス菌が優勢となり、全体の90%以上を占める。
- ビフィズス菌は病原菌の増殖阻止と排除に貢献。
- 一方、低出生体重児では、生後に医療介入が必要、抗菌薬を使用する頻度が高い、母乳接種量が少ない、等の理由により、ビフィズス菌の定着が不足する結果、大腸菌、ブドウ球菌、エンテロバクター等の病原菌の比率が高くなる。
- その結果、低出生体重児では、病原性腸内細菌による敗血症、壊死性腸炎を起こす危険性が高くなる。

プロバイオティクスとは

- antibiotics (抗生物質) に対比する共生を意味するプロバイオシス (probiosis) に由来
- 腸内細菌叢のバランスが破綻すると生体にとって有害な菌が増加した状態になる。そこで、「腸管内の微生物のバランスに寄与する微生物」をプロバイオティクスと呼ぶ
- すなわち、生体にとって有益な菌を増加させる目的でプロバイオティクスを使用する

に、プロバイオティクスは腸管局所と全身の免疫系の働きを賦活化する作用も報告されており、低出生体重児の感染防御機能を高めると考えられています。その結果、低出生体重児、特に予後改善が必要な極低出生体重児の腸管感染症、敗血症、壊死性腸炎の抑制に繋がります。さらに、腸管感染症の危険性が減ることにより、経腸栄養を早期に進めることが可能となります。腸管栄養の確立時期と出生後の発育には正の相関が存在し、低出生体重児の NICU 入院中の発育が促進されます。その結果、低出生体重児の生存率の向上、合併症の減少のみならず、神経発達の促進も期待されるところです。

低出生体重児に対するプロバイオティクス投与はどのように発展したのでしょうか？
実は、わが国の NICU では、極低出生体重児

に対するビフィズス菌投与が有益であるとの認識があり、一部の施設では古くから使われていました。しかしながら、その有効性を科学的に示すデータは存在しませんでした。1997 年に Kitajima らが報告したのが、最初の低出生体重児に対するビフィズス菌投与の有効性の報告です。その後海外からプロバイオティクス投与の有効性の報告が多く見られましたが、投与の主たる目的は壊死性腸炎の予防です。欧米では極低出生体重児の 5～10%に壊死性腸炎が発症しており、わが国の約 2%に比べ数倍以上の頻度です。そのため、欧米からの報告は、プロバイオティクスによる壊死性腸炎の発症頻度の減少です。一方、わが国では元々壊死性腸炎の頻度は低いため、プロバイオティクス投与の目的は経腸栄養の促進が主となり、感染症および壊死性腸炎予防は 2 次的な効果となっています。いずれにしても、低出生体重児にプロバイオティクスを投与することで、壊死性腸炎の予防、感染症の予防、経腸栄養の促進の効果が科学的に証明されています。

それでは実際にどのように使用するのでしょうか？ 投与の対象は、一般的には極低出生体重児となります。正期産児であっても、腸管等の手術後の経腸栄養の確立にも有効で投与対象となります。現在わが国で使用できる菌種は数種類存在しますが、医薬品としての適応では無く、食品として使用することになります。投与量は 1 日でおよそ 107 から 109 個の菌で、数回に分割して投与します。投与開始時期は、早期投与の方が定着率が高くなるので、経腸栄養を開始する時に始めるのが良いと言われています。終了時期は特に限定されませんが、体重が 2kg あるは修正 36 週まで投与している施設が多いようです。投与方法は母乳または人工乳に溶解して投与しますが、賦形剤によっては、前もって水に溶解してその上清を使用することもあります。投与中の注意点としては、腹部膨満が無いか観察し、重度の時は経腸栄養そのものを中止することもあります。実際には稀ではありますが、投与したプロバイオティクスによる敗血症も報告されていますので、全身状態に注意して使用する必要があります。

低出生体重児に対するプロバイオティクスの有用性

- ◆病原性菌の増殖を抑制する
- ◆病原性菌やその産生物に対して腸管バリア機能を増す
- ◆局所と全身の免疫系の働きを賦活化する



- ◆腸管感染症、敗血症、壊死性腸炎の抑制
- ◆経腸栄養確立の促進
- ◆発育の促進

実際の使用方法

- 対象: 極低出生体重児、腸管の手術後
- 菌種: ビフィズス菌、乳酸菌
- 投与量: $10^7 \sim 10^9$ 個 (CFU) の菌/日
- 開始時期: 経腸栄養開始時
- 終了時期: 体重 2kg あるは修正 36 週
- 投与方法: 母乳または人工乳に溶解
- 合併症: 腹部膨満、感染症、敗血症

まとめ

わが国の低出生体重児の救命率は向上していますが、敗血症、壊死性腸炎等の合併症が存在することも事実です。腸内細菌叢の改善がこれらの合併症の予防に繋がることが知られており、そのためには、プロバイオティクス投与が有用です。さらに、プロバイオティクス投与は、腸管栄養の確立を促進する効果もあります。したがって、低出生体重児、特に極低出生体重児に対しては、NICU でルチーンにプロバイオティクスを使用することが推奨されます。

まとめ

- 低出生体重児の救命率は向上している
- 敗血症、壊死性腸炎等の合併症が存在
- 腸内細菌叢の改善がこれらの合併症の予防に繋がる
- そのためには、プロバイオティクス投与が有用である
- 合併症の予防のみでなく、腸管栄養の促進効果もある
- 極低出生体重児に対してプロバイオティクスをルチーンに使用することが推奨される

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>