

先天性外科疾患患児における腸内細菌叢形成異常と シンバイオティクス療法による腸内細菌叢コントロールの効果

金森 豊

国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科

略歴：1958年、神奈川県生まれ。1984年東京大学医学部医学科卒業、1996年東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻博士課程修了

1999年東京大学医学部小児外科講師

2007年東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻小児医学講座小児外科学准教授

2011年国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科医長

主な研究テーマ：消化管免疫学、小児外科学

要約：先天性外科疾患の中でも消化管異常と呼吸器異常の患児は重症なものが多く、生後長期にわたって治療が必要になる。手術侵襲、抗生物質投与、経口摂取制限、免疫低下状態などの悪条件のもと無菌状態で生まれた患児の腸内細菌叢は正常とは程遠いものになっていく。特に抗生物質耐性菌の異常増殖は患児の生命を脅かす重篤な感染症につながる。実際に我々の治療現場で生後すぐから長期入院となり治療を続けている患児では、多くの場合正常腸内細菌叢は形成されておらず、患児は腸管機能不全に伴う低栄養と重篤な感染症に悩まされてきた。

そこでこのような状態を打破すべく、1997年に我々は重症患児の腸内細菌叢をコントロールする治療として、新しいシンバイオティクス療法を開始した。この治療法は、プロバイオティクスとして、*Bifidobacterium breve* Yakult、*Lactobacillus casei* Shirotaの2種類の菌を使用し、プレバイオティクスとしてガラクトオリゴ糖を使用する方法で、異常な腸内細菌叢を有する患児に対して投与を開始した。腸内細菌叢はすぐには改善しないものの、次第に投与菌が優勢の菌叢が形成され、最終的には正常腸内細菌叢に近づくことが示された。それとともに、患児の腸管機能も改善し、栄養状態が回復することが明らかになった。この方法は、治療的シンバイオティクス療法と位置付けた。

次いで、2004年からは、重症患児に対して早期から上記プロバイオティクスを投与することで異常な細菌の生着を阻止する、予防的シンバイオティクス療法を開始した。これは、生後経口摂取が可能になるとまずプロバイオティクス投与を開始する療法で、プレバイオティクスとしては、可能な限り母乳を投与した。この方法では、異常な細菌の生着はほぼ抑制され、まずプロバイオティクスが腸管内に生着し、その後常在嫌気性菌が早期に生着することが確認された。

先天性消化管異常の中でも最も治療が困難で腸管機能不全症を呈する疾患に

は、短腸症と腸管蠕動不全症がある。これらの疾患群は腸管内に細菌が異常増殖してbacterial translocationを起こしたり、重症腸炎を起こしたりして救命ができない場合が多くあった。腸管内での細菌の異常増殖は腸管免疫装置の発育を阻害し、腸管壁での炎症反応を持続的に惹起する。そのために腸管感染症を容易に引き起こし、炎症による腸管蠕動細胞（カハール細胞）や腸管平滑筋に障害を与えて蠕動を阻害し、そのためにますます細菌の異常増殖が引き起こされるという悪循環を生む。腸内細菌叢のコントロールはこれらの悪循環を阻止する重要な核の治療と位置付けられる。

最近では、腸内細菌解析法は培養法から遺伝子解析法に移行しつつあるが、その結果新しい腸内細菌の形が見えてきている。しかしその複雑さゆえに病的状態における細菌叢異常の意義付けは難しい。我々も短腸症における腸内細菌叢の遺伝子解析を行ったが、治療的シンバイオティクス療法を行った患児では正常細菌叢と比較してかなり異なった菌叢であることが判明した。培養法から判断して正常腸内細菌叢に近づいたように見えたが、実は長期的に腸内細菌叢は異常な様相を呈しており、一度異常となった腸内細菌叢は簡単には正常に復さない可能性が示された。一方、予防的シンバイオティクス療法を施行した患児では、正常に近い腸内細菌叢が維持されているようで、生後早期からの腸内細菌叢コントロールが非常に重要であることが示唆された。

参考文献

- 1) Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N. : Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome A novel synbiotics therapy for intestinal failure. Dig Dis Sci 46 : 2010-2016, 2001.
- 2) Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N, Tanaka R. : A novel synbiotic therapy dramatically improved the intestinal function of a pediatric patient with laryngotracheo-esophageal cleft (LTEC) in the intensive care unit. Clin Nutr 21 : 527-530, 2002.
- 3) Kanamori Y, Hashizume K, Kitano Y, Tanaka Y, Morotomi M, Yuki N, Tanaka R. : Anaerobic dominant flora was reconstructed by synbiotics in an infant with MRSA enteritis. Pediatr Int 45 : 359-362, 2003.
- 4) Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. : Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. J Pediatr Surg 39 : 1686-1692, 2004.
- 5) Kanamori Y, Sugiyama M, Goishi K, Kano H, Yuki N, Takahashi T,

Morotomi M, Tanaka R. : Abnormal intestinal microbiota in pediatric surgical patients and the effects of a newly designed synbiotic therapy. Int J Prob Preb 1 : 149-160, 2006.

- 6) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Takahashi T, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. : Early use of probiotics is an important therapy in infants with severe congenital anomaly. Pediatr Int 52 : 362-367, 2010.

Abnormal development of intestinal microbiota and the effects of
intestinal microbiota control after synbiotic therapy in
pediatric patients with congenital diseases requiring surgery

Yutaka Kanamori

Division of Surgery, Department of Surgical Specialties, National Center
for Child Health and Development

Brief curriculum vitae : Born in Kanagawa in 1958. Graduated from Tokyo University in 1984, and received Ph.D. from Graduate School of Medicine, Tokyo University in 1996.

Senior Lecturer, Department of Pediatric Surgery, The University of Tokyo in 1999.

Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Pediatric Sciences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo in 2007.

Chief at Division of Surgery, Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development in 2011.

Major field studies : Intestinal Immunology, Pediatric Surgery

Abstract : Congenital complicated anomalies in intestinal tract and respiratory tract are very difficult to treat and often need long term care after birth. And in these cases intestinal microbiota become quite abnormal with surgical stress, repetitive antibiotic use, restriction of intestinal feeding and suppressed immune system. Especially the overgrowth of antibiotics-resistant bacteria in the intestine may cause fatal infection in some case. We have demonstrated that almost all pediatric infants who needed long term intensive cares after birth had quite abnormal intestinal microbiota and suffered from malnutrition and severe infection due to intestinal failure.

In order to resolve these troublesome problems, we planned a new synbiotic therapy to control the abnormal intestinal microbiota of the infants in our pediatric surgical ward in 1997. As probiotics we adopted two bacteria, *Bifidobacterium breve* Yakult and *Lactobacillus casei Shirota*. Galactooligosaccharide was used as prebiotic nutrition. After starting our new synbiotic therapy the patients gradually acquired the probiotics dominant intestinal microbiota and finally got the anaerobic bacteria dominant intestinal microbiota. Along with these change of the intestinal microbiota the function of the intestine improved and the patients recovered from malnutrition. We called this therapy as “therapeutic use of synbiotics”.

In 2004, we started a new protocol of synbiotic therapy for the infants with severe congenital anomalies. Treatment of probiotics was started as soon as possible for the infants who required surgical therapy once they could be tolerated with intestinal feeding. Mother milk was also administered as prebiotics. By this therapy pathogenic bacteria hardly resided in the intestine whereas probiotic bacteria resided in high number and worked as the effective inducer of anaerobic bacteria dominant intestinal microbiota. We call this therapy as “prophylactic use of synbiotics”.

Among the congenital intestinal anomalies short bowel syndrome and disorder of intestinal motility are two most severe and troublesome disorders to cause intestinal failure. These disorders often cause stasis of the intestinal luminal contents and result bacterial overgrowth in the intestine. Bacterial translocation and severe enterocolitis may cause septicemia and raise the mortality rate in these patients. Bacterial overgrowth in the intestinal lumen often disturbs the development of immune systems and causes continuous inflammation, which insults the functions of Kaji cells and intestinal smooth muscle. This vicious cycle could be stopped by our synbiotic therapy and we recognize this therapy is the most important core treatment for the pediatric patients with intestinal failure.

Recently the new strategy to analyze the intestinal microbiota using bacterial genes came out and we must change our concept for intestinal microbiota. The therapeutic use of synbiotics had seemed to restore the normal intestinal microbiota judging from the results of the culture method but by the genetic analysis of bacteria, intestinal microbiota of them was abnormal comparing to that of normal candidates. Conversely in the patients with prophylactic use of synbiotics the intestinal microbiota was well maintained to be similar to that of normal people. This result strongly suggested that the early control of intestinal microbiota is very important for the patients with severe congenital anomalies to maintain the functions of intestinal tracts.

References

- 1) Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N. : Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome A novel synbiotics therapy for intestinal failure. Dig Dis Sci 46 : 2010-2016, 2001.

- 2) Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N, Tanaka R. : A novel synbiotic therapy dramatically improved the intestinal function of a pediatric patient with laryngotracheo-esophageal cleft (LTEC) in the intensive care unit. Clin Nutr 21 : 527-530, 2002.
- 3) Kanamori Y, Hashizume K, Kitano Y, Tanaka Y, Morotomi M, Yuki N, Tanaka R. : Anaerobic dominant flora was reconstructed by synbiotics in an infant with MRSA enteritis. Pediatr Int 45 : 359-362, 2003.
- 4) Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. : Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. J Pediatr Surg 39 : 1686-1692, 2004.
- 5) Kanamori Y, Sugiyama M, Goishi K, Kano H, Yuki N, Takahashi T, Morotomi M, Tanaka R. : Abnormal intestinal microbiota in pediatric surgical patients and the effects of a newly designed synbiotic therapy. Int J Prob Preb 1 : 149-160, 2006.
- 6) Kanamori Y, Iwanaka T, Sugiyama M, Komura M, Takahashi T, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. : Early use of probiotics is an important therapy in infants with severe congenital anomaly. Pediatr Int 52 : 362-367, 2010.