

synbiotics摂取後に増加した。他方、prebiotics群では*Bifidobacterium*は3倍に増加したが、その他は変化を認めなかった。(表1)

表1

糞便フローラの変化率(前値比)	T-RFLP解析		mean ± SEM prebiotics vs. synbiotics p-value
	Prebiotics	Synbiotics	
<i>Bifidobacterium</i>	3.0 ± 1.2	13.9 ± 3.8	0.01
<i>Bacteroides</i>	1.8 ± 0.7	19.8 ± 10.1	0.15
<i>Clostridium</i> cluster IV	0.7 ± 0.3	2.9 ± 2.0	0.36
<i>Clostridium</i> subcluster XIVa	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.96
<i>Clostridium</i> cluster IX	1.5 ± 0.9	2.6 ± 2.6	0.71
<i>Clostridium</i> cluster XVIII	0.9 ± 0.5	1.0 ± 0.6	0.88
<i>Lactobacillales</i>	1.9 ± 0.8	0.6 ± 0.1	0.16
<i>Enterobacteriales</i>	0.8 ± 0.2	1.5 ± 0.3	0.13
Others	1.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.001

表2

synbiotics, prebiotics摂取後の糞便フローラと短鎖脂肪酸濃度の相関		
<i>Bifidobacterium</i>	p	r
総短鎖脂肪酸	0.002	0.83
酢酸	0.0001	0.91
プロピオン酸	0.003	0.80
<i>Lactobacillales</i>	p	r
酪酸	0.02	0.70

<糞便短鎖脂肪酸濃度の変化>

糞便中の総短鎖脂肪酸濃度は、統計学的に有意な変化はないものの、両群とも摂取後に増加を示した。短鎖脂肪酸の主成分となる酢酸、プロピオン酸、酪酸は、いずれも1.5倍以上の増加を示し、特に、synbiotics群の酢酸は2.5倍と著しく増加した。Synbiotics, prebiotics摂取後の糞便フローラと短鎖脂肪酸濃度の相関を調べたところ、*Bifidobacterium*は総短鎖脂肪酸、酢酸、プロピオン酸と*Lactobacillales*は、酪酸とそれぞれ正の相関を示した。*Bifidobacterium*が、短鎖脂肪酸を生成する既報と合致する結果であった。(表2)

考察

Synbiotics食品の4週間の摂取により、便形状はよくなり、腸内フローラは変化することが明らかになった。また、腸内細菌から産生される短鎖脂肪酸の総量も増加しており、短鎖脂肪酸を介した全身への効果が期待される。

好気性菌が占める割合は、通常0.1~0.2%であるが、透析患者の場合、11.2~15.6%と高い割合で好気性菌が占めることがわかっている。透析患者へのsynbiotics摂取は、腸内環境を変化させることが可能である。透析患者では心不全、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害が死因の上位を占めており、平均余命が短いことも特徴である。腸内環境をコントロールすることで、便秘だけでなく、長期的には予後の改善を図ることが重要である。

(Miyoshi M, et al. Kobe J Med Sci 67 : E112-E118, 2021.)

Gfine (ジーファイン)

Gfine(ジーファイン)は、1包に水溶性食物繊維(グアーガム分解物)と、ヒト由来ビフィズス菌(ビフィドバクテリウム・ロンガム BB536)を配合しており、シンバイオティクス(Synbiotics)を手軽に摂取できる粉末飲料です。



Synbioticsによる血液透析患者の腸内環境・便形状改善効果

神戸大学大学院 保健学研究科¹⁾、医療法人社団顕修会 顕修会クリニック²⁾、
甲南女子大学 医療栄養学部医療栄養学科³⁾
三好真琴¹⁾、門口啓²⁾、宇佐美眞³⁾、堀裕一¹⁾

1. 目的

透析患者は水分制限とリン吸収薬・高カリウム血症治療薬などにより便秘になることが多く、下剤で調整されている。一方で、便秘を改善する野菜や食物繊維の摂取は高カリウム血症を生じる問題がある。既に、prebiotics摂取による透析患者の便秘改善を報告しているが、今回は、透析患者へのsynbiotics摂取による便形状改善効果をprebioticsと比較検討し、その機序として糞便中の腸内フローラと短鎖脂肪酸変動を解析した。

2. 方法

透析クリニックで維持透析中の外来患者11名を対象とした。Synbiotics群(5名)は、水溶性食物繊維のグアーガム分解物と*Bifidobacterium longum*を11.2 g/日(食物繊維として10 g/日)、対象としたprebiotics群(6名)は、グアーガム分解物を12 g/日(食物繊維として10 g/日)を、それぞれ4週間摂取した。排便状態はブリストル便形状スケールで評価し、糞便中の腸内フローラはT-RFLP解析を行い、短鎖脂肪酸濃度はガスクロマトグラフィーにて測定した。

3. 結果

摂取前はコロコロ便を含む極端な便形状を認めたが、摂取後は普通便に改善した。糞便中*Bifidobacterium*、*Bacteroides*は、摂取後それぞれ13.9倍、19.8倍に増加した。*Bifidobacterium*の増加はprebiotics群でも3.0倍であったが、synbiotics群でより顕著であった($p < 0.01$)。また、糞便中の短鎖脂肪酸濃度は両群とも増加しており、synbiotics群では総濃度が1.8倍、特に酢酸、プロピオン酸、酪酸は、いずれも1.5倍以上に増加した。

4. 結論

Synbiotics摂取はprebioticsよりも透析患者の腸内フローラを顕著に改善した。また、短鎖脂肪酸産生も増加し、その結果、便形状が改善された。

(2022年日本臨床栄養代謝学会)

諸言

透析患者は水分制限やリンやカリウムを下げる薬の影響により便秘になることが多く、臨床的にはほとんどの場合下剤が投与されているがその効果は様々である。また、加齢による筋力低下に伴い慢性便秘も増加傾向で、血液透析患者の約4割が排便困難に悩んでいる。度重なる便秘は、吐き気、嘔吐などの消化器症状をはじめとする種々の不快感を引き起こし、これにより食欲不振、食事摂取量低下、ひいては低栄養に至ることもある。透析患者にとって、排便コントロールは維持透析のQOLや予後に影響する重要な課題である。

Synbiotics投与は、適正な生菌probioticsと、細菌に資化され腸内フローラを改善する難消化性食物成分prebioticsの両者を併用するものである。血液透析患者では、*Bifidobacterium*が減少し、*Enterobacteriaceae*科や好気性菌の割合が高く、血中ではフェノールやインドキシル硫酸など、糞便中ではインドールやスカトールなどの腐敗産物が増加している。増加した好気性菌には日和見菌の原因となりうる細菌が多く、また腐敗産物は尿毒症の原因物質であるため、透析患者ではこれらの増加が問題になっており、これに対するprebioticsやprobiotics、synbiotics投与効果が報告されている。Prebioticsとして、ポリデキストロースやフルクトオリゴ糖の摂取が、*Bifidobacterium*を増加させ、血中・便中の腐敗産物濃度を低下させ、便秘に関しても、フルクトオリゴ糖の3ヶ月摂取やサンファイバーの2週間あるいは6週間摂取で改善することが明らかになっている。腸溶性ビフィズス菌カプセル製剤はprobioticsとしてよく使用されており、4週間あるいは3ヶ月摂取で血清BUNやクレアチニン、リンを減少させ、8週間摂取では24名中21名(87.5%)で便秘を改善し、QOLを向上させる。このようにprobioticsやprebioticsを透析患者に投与する既報は多数報告されているが、synbiotics投与に関する報告は少ない。

Synbioticsとして、*Lactobacillus*と*Bifidobacterium*にイヌリンあるいはガラクトオリゴ糖を併用すると、*Bifidobacterium*を増加し、血中p-クレゾール値を低下させると報告されている。その他のsynbiotics食品として、アイドゥ社のG fineの4週間摂取により下痢または便秘傾向の透析患者の排便改善が社内報に掲載されるも詳細は不明である。Probioticsあるいはprebiotics単独で用いるよりもこれらを併用したsynbioticsでは透析患者の便秘や腸内環境に対してより強い効果があるとの仮説を立てて、今回、synbiotics食品摂取による便秘改善効果を腸内フローラや糞便中短鎖脂肪酸の変化から検討した。

本研究ではsynbiotics群として「G fine」を使用した。その対照のprebiotics群としてG fineに含有されるprebioticsと同じ成分であるグァーガム分解物 (partially hydrolyzed guar gum; PHGG) が製品化された「サンファイバー」を使用し、synbioticsとprebioticsの透析患者への摂取効果を比較検討した。水溶性食物繊維であるPHGGは、日本だけでなく米国や欧州でもその安全性が評価されている。また、これまでの既報の多くは光岡らの培養法に基づいて腸内フローラを検出しているが、消化管内で培養可能な細菌は10~50%であるともいわれており、培養困難な未知の細菌が、存在するため、本研究では、16SリボソームRNA遺伝子をターゲットとした分子生物学的手法の一つであるTerminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP)を用いた解析を行った。

対象と方法

<対象>

医療法人社団顕修会・顕修会クリニックで外来維持透析中の患者のうち、同意を得た11名を対象とした。対象はすべて男性で、平均年齢72.9 ± 2.6 歳、透析暦は32.4 ± 9.2ヶ月であった。原疾患は糖尿病性腎症 4名、慢性糸球体腎炎 3名、腎硬化症1名、不明 3名であった。試験期間中、被験者の併用薬は変更しないが、乳酸菌を含む食品や乳酸菌製剤は中止した。本研究は神戸大学大学院保健学研究科の倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号第596号)。

<方法>

食事内容は変更せず、synbiotics群としてG fine (アイドゥ株式会社)を5例に、prebiotics群としてサンファイバー (太陽化学株式会社)を6例に対して1日2包ずつ4週間摂取してもらい、排便状態や腸内フローラの変化を摂取前後で比較した。ここで、1包あたり、G fineはヒト由来ビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* BB536 5×10⁹個とPHGG 5 gを、サンファイバーはPHGG 5.1 gをそれぞれ含有している。

摂取前後の便の形状は、ブリストル便形状スケールを用いて評価した。腹部膨満感はvisual analogue scale (VAS)にて評価した。VAS は100 mmの線上に線をつけてもらい、左端から何mmかで評価した。

期間中の血液検査は、腎機能(尿素窒素、尿酸、クレアチニン)、電解質(Na, K, Cl, Ca, Pi)、肝機能(総ビリルビン、直接ビリルビン、AST, ALT, ALP, LDH, γ -GT, ChE)、その他に、総蛋白、アルブミン、血糖値を測定した。

摂取前後に糞便を採取し、糞便中の腸内フローラおよび短鎖脂肪酸濃度の測定を(株)テクノスルガ・ラボ(静岡)に依頼した。腸内フローラはT-RFLP 解析を行い、*Bifidobacterium*, *Lactobacillales*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*などを属〜目レベルで細菌の相対比として算出した。短鎖脂肪酸濃度は、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、カプロン酸をガスクロマトグラフ/水素炎イオン化型検出器にて測定した。

結果

<被験者の背景>

平均年齢はsynbiotics群で78.6 ± 1.6歳、prebiotics群で68.2 ± 3.6歳 ($p = 0.037$)、透析歴はそれぞれ24.6 ± 5.6ヶ月、38.8 ± 16.5ヶ月であった($p = 0.447$)。

<血液検査結果>

両群間、摂取前後間において、有意差は見られなかった。腎機能を示すクレアチニンと BUN の値や電解質の値に変化は認めなかった。

<排便状況>

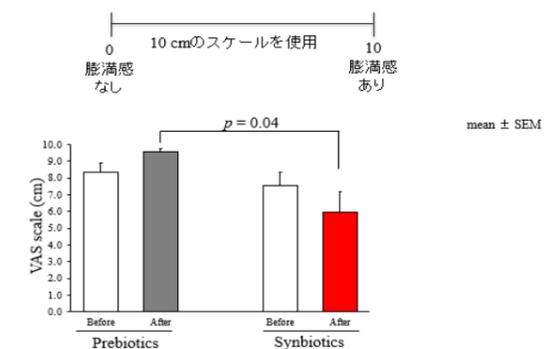
ブリストル便形状スケールを用いた摂取前後の便の形状変化は、synbiotics群では摂取前の「硬い便」、「やや硬い便」、「やや軟らかい便」を示したが、摂取後には「普通便」が増加した。Prebiotics群では摂取後も「硬い便」や「泥状便」を示す人がいた。(図1)
腹部膨満感のVASはsynbiotics群では7.5 ± 0.8 cmから6.0 ± 1.2 cm(N.S.)に減少し、prebiotics群では8.4 ± 0.5 cmから9.6 ± 0.2 cm(N.S.)に増加した。(図2) 摂取後に両群を比較すると、摂取後、synbiotics群での腹部膨満感は、prebiotics群よりも有意に改善した($p = 0.040$)。

図1

	Prebiotics		Synbiotics (人)	
	摂取前	摂取後	摂取前	摂取後
1 ココロ便 	1	0	0	0
2 硬い便 	0	2	1	0
3 やや硬い便 	2	3	2	1
4 普通便 	1	0	0	4
5 やや軟らかい便 	2	0	2	0
6 泥状便 	0	1	0	0
7 水様便 	0	0	0	0

図2

腹部膨満感の改善
ビジュアルアナログスケール visual analog scale (VAS) スコアで評価



<糞便腸内フローラの変化>

両群とも摂取前後の腸内フローラの分布は変化した。腸内フローラは個人差が著しいため、摂取前を1として摂取後の増減を算出したが、synbiotics群では摂取後に*Bifidobacterium*は13.9倍に、*Bacteroides*は19.8倍に増加した。さらに、短鎖脂肪酸を産生する*Clostridium cluster* IVおよびIXも、