

《概要》妊娠中のお母さんと、離乳期の赤ちゃんにビフィズス菌＋乳酸桿菌のサプリメントを投与することで、(1)母体の妊娠糖尿病を約3分の1に($p=0.003$)低減させ、巨大児の出産率を有意に($p=0.035, p=0.028$)低減させることができます。(2)赤ちゃんに対してアトピー性皮膚炎の発病率を2分の1以下に($p=0.029$)低減させることができます。(いずれもプラセボ対照二重盲験試験結果)

《文献1》 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E.:

”Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial.”
Lancet. 2001 Apr 7;357(9262):1076-9.

アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息等のアレルギー性の慢性炎症性疾患は先進国で増加の一途をたどってきた。小児アレルギーの国際的な調査によれば、13才から14才までのこどもの10～20%が喘息に罹患しており、15～23%にアレルギー性鼻炎、15～19%にアトピー性皮膚炎の症状がみられる。

我々は共益性の腸管内細菌叢が散発的な感染症よりもアトピー性疾患の予防に重要であることを提言する。腸管内の細菌叢は抗アレルギー作用を以下のプロセスで発揮すると考えられる。

(1) Th1 型ヘルパーT細胞免疫 (2) TGF- β を介した免疫調節:これは Th2 型ヘルパーT細胞によるアレルギー性炎症を抑制して経口脱感作を誘導する (3) 腸管膜バリア機構の主役である IgA 産生の誘導

これらの経路から、腸管内細菌叢は胎児や新生児期の、人類がもって生まれる Th2 型細胞に偏った免疫システムを反転させる、後天的な調節機構であると推論される。結論として腸管内の共益性微生物は、人生の最初にして最大の腸管免疫を成熟・発育させる刺激となっていると思われる。

二重盲験プラセボ対照試験で、周産期の母親と新生児に6ヶ月間乳酸桿菌(LGG)ヲ投与してアトピー性皮膚炎の予防効果を調べた。1997年2月から1998年1月までの期間、フィンランドのTurku市(人口17万人)で、同胞内に最低1名以上、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息のいずれかの家族歴がある出産前の妊婦が調査対象となった。159名の母親が二重盲験法で、出産予定日の2～4週間前から乳酸桿菌(LGG)100億個入りのカプセルを飲む群とプラセボ入りのカプセルを飲む群に分けられた。授乳中の母親もカプセルを飲み続け、乳児にはカプセルの中身を水に溶かしてスプーンで与えた。カプセル投与は生後6ヶ月まで続けられ、データの収集と解析が2000年3月まで続けられた。被験者の赤ちゃんたちは3ヶ月、6ヶ月、1才、1歳半、2才で小児科を受診して、2才時のアトピー性皮膚炎発病率が調査された。

乳酸桿菌投与群とプラセボ群には背景の差はなかった。159組の母子中で全観察期間を完了したのは投与群64組、プラセボ群68組の合計132組であった。この132人の乳児中、46人(35%)が2才の時点でアトピー性皮膚炎と診断された。両群間で、総IgE値、RASTスコア、プリックテストでは一貫した有意差はみられなかった。

乳酸桿菌投与の効果は、2才時のアトピー性皮膚炎発病率が投与群で64名中15名(23%)であるのに対し、プラセボ群では68名中31名(46%)と危険率 $p=0.008$ で有意に、乳酸桿菌がアトピー発病を抑制することが確認された。

この実験モデルは、小生が1996年から1998年にかけて行った、静岡県焼津市での臨床実験と同じ発想から生まれたもので、小生は1998年に実験結果を同じLancetに投稿しましたが、二重盲験プラセボ対照試験で無いという理由で受理されませんでした。改めて今この論文を読み返してみると、地球の裏側のフィンランドに私と全く同じ時期に同じ事を考えていた小児科医がいたと言うことに学問の悠遠さと不思議さを感じます。

《文献2》 Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E.

”Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study.”

Br J Nutr. 2010 Jun;103(12):1792-9.

周産期の栄養環境は母親と子どもの両方に長期間にわたって健康と幸せに強く影響します。この研究の目標は、周産期に乳酸菌サプリメントを投与して栄養指導を行うことの安全性と有効性を、妊娠中と胎児期と赤ちゃんの成長経過を2年間にわたって観察し評価することです。合計で256名の母親が、妊娠の前期(3分の1期以前)に何もしないコントロール群と食事指導を受けるグループとに無作為に振り分けられました。食事指導群には栄養士による強い食事指導が行われ、さらに乳酸桿菌(LGG)+ビフィズス菌(Bb12)のサプリメントを投与する群とプラセボ投与群に2重盲験で無作為に振り分けられました。

まず第一に、妊娠中のプロバイオティクス投与は妊娠糖尿病(GDM)を有意に、(投与群13%、非投与群36%、コントロール群34%、危険率=0.003)に減少させました。〔GDM:妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常で、あきらかな糖尿病は含めない。#日本の基準では;75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。1.空腹時血糖値 $\geq 92\text{mg/dL}$ (5.1mmol/l) 2.1時間値 $\geq 180\text{mg/dL}$ (10.0mmol/l) 3.2時間値 $\geq 153\text{mg/dL}$ (8.5mmol/l)〕

第二には、妊娠経過が正常であり、母親と子どもの両方に不利益な作用が認められなかったことから、この方法の安全性が確認されました。

第三には、二つの干渉する効果が示唆されました。プロバイオティクス投与と栄養指導の併用は妊娠糖尿病のリスクを低下させると共に、栄養指導単独でも巨大児のリスクを体重および慎重で有意に($p=0.035$, $p=0.028$)低減させることです。

今回の実験結果から、周産期の栄養指導とプロバイオティクス投与の併用は安全で費用効果の高いメタボリックへの対策であると考えられます。巨大児が妊娠後期の危険因子であることを鑑みると、今回の実験結果はこの危険性が修正可能なものであることを強調した点で、世界中の健康に対して重要なものであります。

さて、フィンランドの Erika Isolauri のグループは《文献1》の2001年の世界的発表に続いて、妊娠糖尿病という分野で二度目の世界初の発表をしたことになり、同じ小児科医としましては全く頭が下がる思いであります。彼女たちが追い求めてきている、妊娠中と離乳期間中の乳酸菌プロバイオティクス(ビフィズス菌+乳酸桿菌)投与の効果を調べていて、ついでに発見した副産物の可能性もありますが、プロバイオティクスの投与が妊娠糖尿病リスクを3分の1にまで下げるといのは実に衝撃的な報告であります。

なぜならば妊娠糖尿病は母親自身にとって、出産後は糖尿病に移行する可能性も高いので嚴重なフォローアップが必要である、と述べられるとおり大変危険であります。また母体の合併症としては妊娠中毒症、尿路感染症、羊水過多症の危険性が増大します。妊娠糖尿病から起こりやすい赤ちゃんの症状としては巨大児の症状とそれに合併しやすい新生児仮死、低血糖症などが挙げられますので、プロバイオティクスは母体と妊娠経過中に加えて赤ちゃんへの危険因子をも大幅に減少させることでしょう。

《文献1》とも合わせると、妊娠がわかった時点から乳酸菌プロバイオティクス(ビフィズス菌+乳酸桿菌)を飲み始めることは、母親と赤ちゃんの大きな幸福に直結する素晴らしい方法だと思われます。ベストリム乳酸菌には赤ちゃんのアトピーを防ぐのみならず、母親の糖尿病、妊娠中毒症、尿路感染症、羊水過多症、新生児の仮死と低血糖症までも防ぐ大きな効果が期待できるのです。

《文献3》 Kim JY,et.al."Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Pediatric Allergy Immunol . 2009 Oct 14.

アトピーの湿疹は特に小児期によく診られる病気で、世界的にも増加傾向にあることが最近の統計でも指摘されています。韓国では1995年から2000年までの5年間で、6才から12才の子どものアトピー性皮膚炎罹患率は19.7%から27.5%にまで増加しました。このような増加の背景には、乳児期早期の微生物との接触機会の現象によりTh-2型リンパ球優位の免疫系が作られ、その結果アレルギー体質になり発病しやすい;いわゆる環境衛生仮説が唱えられています。

最近になって、腸内細菌叢が正常な腸管粘膜バリア機能の維持と食物抗原への耐性獲得に重要な役割を担っていることが強調されています。無菌的に飼育されたマウスは食事アレルギーへの経口耐性獲得が不可能で、Th-2系免疫反応が持続的に強化されるのに対して、新生時期に腸内細菌叢を再建すると、この免疫以上を修正することが出来ます。アレルギーの子どもの腸にはビフィズス菌と乳酸桿菌が少なく、クロストリデュム属の悪玉菌が多いことが、アレルギーのない正常な子どもに比べて指摘されています。また特定の腸内細菌は

Toll 協同性タンパク質を増やし、その結果アレルゲンへの経口耐性が獲得されるとの知見もあります。以上より、ある種の腸内細菌がレギュラーT細胞の調整に関与し、アレルギー体質とアトピーの発病を抑制することが示唆されます。

妊娠中と乳児期早期に乳酸菌サプリメントを投与することで、赤ちゃん子どものアトピー性皮膚炎を予防できるかどうかには、現在もなお反対意見が残っています。乳酸桿菌 LGG を妊娠中と乳児期に投与することで、2才時点のアトピー発病を予防でき、この効果は7才まで持続することが医学的に確かめられています。しかしながら、喘息とアレルギー性鼻炎には予防効果は有りませんでした。

また別の報告では、アシドフィルス菌 (LAVRI-A1) を投与してもアトピーの有病率と重症度は変わりませんでした。1才時点でのアレルギー過敏性検査は改善しました。これらの相反する実験結果は、赤ちゃんへのプロバイオティクス乳酸菌のサプリメント投与がアトピー予防効果があるかどうかを、一層詳しく検証する必要があることを示しています。

今回の実験では私たちは、妊娠中と乳児期にビフィズス菌とアシドフィルス菌を投与して、アトピー性皮膚炎の発病と食物アレルギーの発症を予防できることを確かめました。

実験はプラセボ対照の2重盲験試験で、アトピー性皮膚炎の発病をプロバイオティクス投与で予防できるかどうかを調べました。2005年1月から2006年1月までの期間、アレルギーの家族歴を持つ112人の妊婦さんが Samsung 医療センターで集積されました。アレルギーの家族歴は、(1) 両親か兄弟のいずれか一人以上が医師によってアレルギーであると実験開始時に診断されている、あるいは(2) 両親のいずれかが過去に喘息あるいはアレルギー性鼻炎に罹患した病歴があり、ダニ特異 IgE 値が 1.0kU/L であることで判断しました。

プロバイオティクス投与群の妊婦さんには、ビフィズス菌2種類 (B.bifidum BGN4; B.lactis AD011) とアシドフィルス菌 (AD031) がそれぞれ16億個ずつ賦形剤と共に出産予定日の8週間前から産後3ヶ月間投与されました。赤ちゃんは3ヶ月までは完全母乳で育てられ、4ヶ月目からは母乳か育児ミルクか湯冷ましのいずれかに溶かしてプロバイオティクスが投与されました。プラセボグループには賦形剤だけが投与されましたが、袋の外観、中身の見た目、臭い、味共に区別できませんでした。

全ての母親は3ヶ月まで完全母乳が義務づけられ、ピーナッツと卵とヨーグルト等のプロバイオティクス類の食料が制限されました。先天性の病気があった一例が解析から除外されました。実験は倫理規定に準拠しデータは ISRCTN26134979 に登録されました。

赤ちゃんは3ヶ月、6ヶ月、1才時にアトピー性湿疹とアレルギー疾患の有無を診察され、アトピー性皮膚炎の診断は Hanifin & Rajka の診断基準に従いました。診断はプラセボかどうかを知らされていない小児アレルギー専門家によって下されました(2重盲験試験)。1才時に血液検査でアレルゲン特異 IgE と総 IgE が測定されました。

我々の予想では、アトピー性皮膚炎ハイリスク群での湿疹累積罹患率は60%に到達し、プロバイオティクスの投与で30%まで減少できると考えられました。今回の実験デザインは危険率5%で80%以上の精度で、被験者数はそれぞれ55人で、15%の中断が容認できます。実験の全課程を完了したのはプロバイオティクス群33組、プラセボ群35組の母子でした。実験開始時の両群の背景には有意差はありませんでした。

実験参加乳児が3ヶ月時の湿疹発現率はプロバイオティクス群/プラセボ群で 18.6% 対 34.8% ($p=0.086$) と統計的有意差は認められませんでした。6ヶ月時には 20.0% 対 40.5% ($p=0.053$) と統計的有意差は認めませんでした。1才時には 18.2% 対 40.0% ($p=0.048$) と有病率を半分以上に低減でき、統計学的有意差が確認されました。アトピーの累積罹患率は 36.4% 対 62.9% ($p=0.029$) でアトピー性皮膚炎の累積罹患率を有意に減少できました。

1才時の特異的 IgE 検査値には両群で有意差はありませんでした。

日本に一番近い隣国の韓国ではアトピー性皮膚炎に対する予防意識が高く、この点では日本はもしかすると先進工業国で一番遅れているのではないかと危機感を感じる発表でした。少なくとも日本の医師の間ではこのような乳酸菌プロバイオティクスによるアトピー予防の意識すら持たれていなく、小児アレルギー系の学会でもプロバイオティクス投与症例の集積報告すら見あたりません。このままでは日本は子どもの予防医学がアジアで一番遅れた国になってしまうのではないのでしょうか？ぜひ先生方のご理解とご協力をお願いしたいと思います。

《文献4》 Ji G.E.: Probiotics in primary prevention of atopic dermatitis : Forum of nutrition 2009; vol.61, pp117-128

この文献は《文献3》と同じ著者による、主として2000年以降に発表された、プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の初期予防と腸管免疫調節機能に関する約40編あまりの英文医学論文のレビュー(総説)記事です。少し長いですが、重要事項をほぼ網羅している点で重要な論文です。

消化管は食物や一般的な細菌、あるいは病原体と常時接触している意味で、重要な免疫担当臓器である。ビフィズス菌と乳酸桿菌属は消化管内に共生する主要な微生物であり、プロバイオティクスとして頻用されている。これらの菌は宿主の免疫機能を正常化する有効な生理的効果を持つことが知られている。近年プロバイオティクスのアレルギー疾患発病予防効果に注目が集まっている。

疫学データはアレルギー疾患の発病には環境因子が重要であることを示唆しており、『衛生仮説』が提唱されてきた。衛生仮説によればワクチンや抗生物質の使用と衛生状態の改善で、小児の感染症が減少した反面、免疫系への感作機会が減少し、Th1細胞のTh2細胞に対する優位性が失われ、アレルギー疾患の頻度が増えるという。しかしアレルギー疾患の発病は単なるTh1細胞とTh2細胞の比率だけではなく、もう少し複雑であることが明らかになってきた。TH1細胞活性の異常な上昇と、レギュラーT細胞の機能不全がそれである。免疫異常の予防にはレギュラーT細胞の活性化が重要な役割を担うというのが現在の新しい仮説である。

無菌的な環境で飼育されたマウスはTh2細胞依存型の免疫反応が残り、経口的な食物への脱感作に失敗するのに対し、新生児期から細菌類と接触していたマウスでは経口的な食物への耐性を獲得する。正常な腸内細菌層が成立することが正常な腸管バリア機能を維持し、免疫耐性を獲得するために不可欠である可能性が示唆されている。

アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患に罹患している乳幼児の腸管では、正常児と比較して乳酸桿菌属やビフィズス菌の頻度が低く、(悪玉菌の)クロスティリデウム属の頻度が高いことが示されている。このような経緯からプロバイオティクスの免疫機能正常化の可能性とアレルギー疾患予防効果が臨床医、食用微生物研究者、栄養学者の間で注目されるようになった。

『プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の初期予防効果のヒトでの治験』

近年になってプロバイオティクスの投与によって免疫耐性の獲得と抗炎症作用が誘導され、アレルギー発病率が低下することが報告された。自験例で二重盲験・無作為比較試験を行った結果では、ビフィダム株ビフィズス菌 BGN4と乳酸桿菌 AD011とアシドフィルス菌 AD031を混合して周産期に経口投与した乳児群では、非投与群に比較して統計的に有意に有病率と累積的な発病率が低下した。服部の報告によれば、腸管内でビフィズス菌が欠乏しているアトピー性皮膚炎児に凍結乾燥したビフィズス菌を経口投与したところアレルギー症状の改善が見られた。乳酸桿菌 reuteri ATCC55730株を用いた二重盲験・無作為比較試験では、8億個の菌株を妊娠36週以後の母親に出産までと、生まれた乳児に1歳になるまでの期間投与した群では、子どもが2歳になった時点でのIgE関連皮膚炎の頻度が統計学的に有意に低かったものの、乳児湿疹の予防効果は確かではなかった。乳酸桿菌 rhamnosus株(LrGG)とreuteri株を混合して経口投与すると、アトピー児の湿疹の範囲を縮小することが出来、好酸球活性を示す血液検査値が低下した。この実験では両親にアレルギー体質がある方がはっきりとした結果が得られた。以上の結果はプロバイオティクスが腸内環境を通じてアレルギー性炎症を改善することを示唆している。

妊娠中と授乳期間中にプロバイオティクスの投与を受けた62組の母子では、母乳中のTGF-β2の濃度が非投与群に比べて有意に高く、子どもが2歳の時点で比較すると、投与群では非投与群に比べてアトピー性皮膚炎の有病率が有意に低かった。この結果は妊娠中と授乳期間中の母親へのプロバイオティクスの投与が母乳の免疫的な保護作用を高め、子どもがアトピー性皮膚炎になるのを防ぐことを表している。LrGG株が妊娠中から出産後まで継続的に投与された母親から生まれた子どもでは、非投与群の母親から生まれた子どもに比べて、アトピー性皮膚炎の発病率が半分であった。

しかしながら、LrGGが妊娠中から出産後まで継続的に投与された最近の実験では、子どものアトピー発病率や重症度が低下しないばかりか、逆に乳児喘鳴が増加していたとの報告もある。炎症系サイトカインの調査によ

れば乳酸桿菌 LrGG は炎症性の免疫を増強するデータがある。LrGG は圧倒的多数で有用との報告が多いが、LrGG による細菌性心内膜炎と肝膿瘍の報告があり、急性腸炎の乳児での死亡率が上昇したとの稀な報告も見られるので、LrGG の使用時には留意が必要である。

近年のプロバイオティクスのアレルギー予防効果についての知見は確固たる証拠性には欠けるものの、ほぼ確実と言えよう。実験間で結果が相反しているのは、実験の設定の違い、対象者と環境の違い、プロバイオティクスの種類と投与量の違い、などが異なる結果を生みだしているのだと推測される。ヒトの臨床実験からプロバイオティクスの実用的なアレルギー抑制効果は知られていても、その免疫系を正常化する作用機序にはまだ不明な点が残されている。

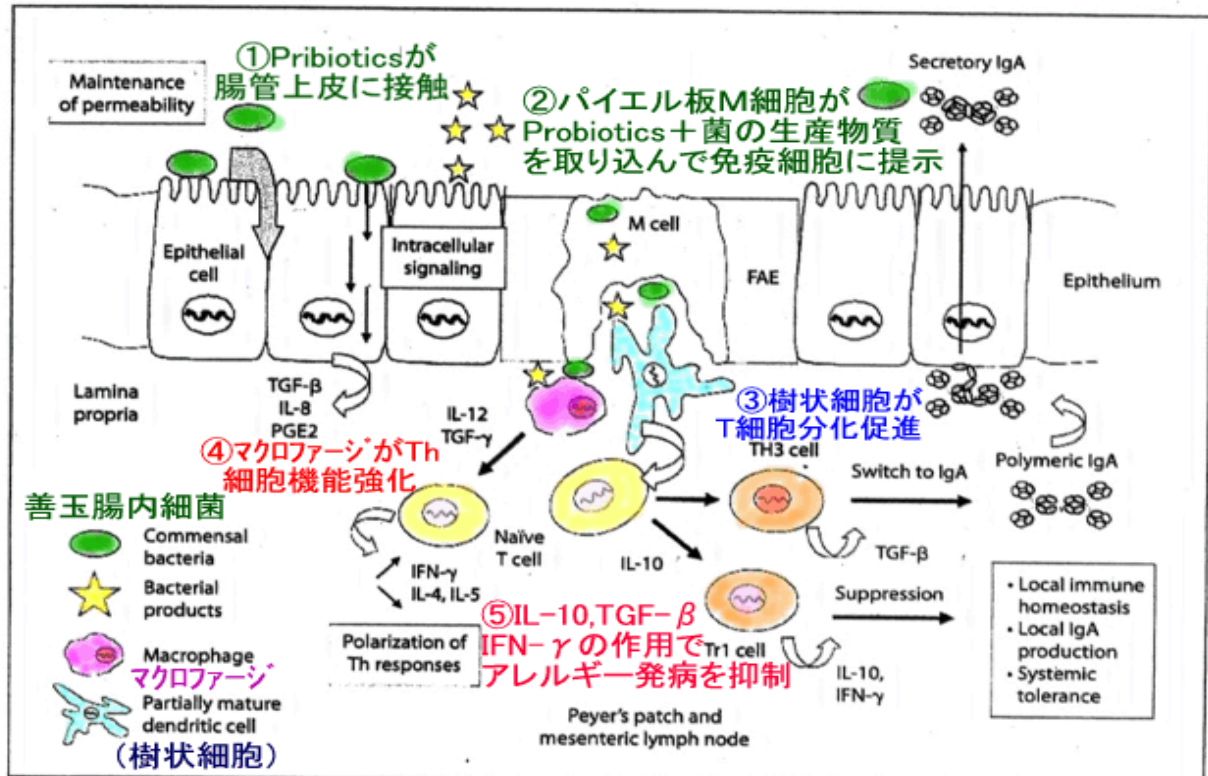
プロバイオティクスの第一の作用点は腸管のリンパ節との接触にあるのかも知れない。しかしながらそれ以外の経路も考える。例えば、プロバイオティクスは腸管膜細胞層に付着して細胞層を破壊する有害な菌を少なくし、アレルギー反応が喚起されたり腸管上皮細胞層をアレルギー原因物質が透過するのを防ぐのかも知れない。

生きたビフィズス菌の投与が、加熱処理や超音波で破壊したビフィズス菌の投与よりもアレルギーの抑制には有効であることが、卵アレルギーのモデルで確認されている。生きた乳酸菌が腸管内で繁殖して他の有害菌の繁殖を抑制することが有効だったと思える。

腸管の透過性はアレルギーの発病と密接な関係がある。LrGG 株と reuteri 株を混合してアトピー性皮膚炎の子どもに6-41週間経口投与すると、腸管の透過性を抑制してアトピー性皮膚炎も改善された。この実験結果はアトピー性皮膚炎児において、プロバイオティクスが腸管透過性を抑制することを示唆している。食物アレルギー以外でも消化管バリア機能の改善による腸管膜透過性の抑制は種々の病態に応用できる可能性がある。

プロバイオティクスのアレルギー疾患予防効果が菌と宿主の直接的な相互作用によるものであるとすれば、乳児期早期がまだ成熟途上にある腸管膜免疫細胞に作用してその成熟を助長するために最も重要な期間であることがうかがえる。だからこそアレルギー予防のほとんどの効果が乳幼児期に観察されている。

腸管上皮パイエル板の免疫制御モデル



Corthesy B., et al.: Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. J Nutr 2007; vol.137: 781s-790s より改変して引用 制作:西焼津こどもクリニック 2010

上図の中に書き込んだように、Probiotics は、①腸管上皮細胞に接触して細胞内シグナル伝達に影響を与えて、TGF-β,IL-8,PGE2 の分泌を促進する。②さらに腸管上皮の免疫調節機能中心であるパイエル板のM細胞にその生産物質と共に取り込まれ、免疫担当細胞に提示される。③樹上細胞が提示された情報を受け取り、未分化・未成熟のT細胞をレギュラT細胞(Th3,Tr1)へと分化・成熟させる。④同じくマクロファージがM細胞から情報を受け取り、IFN-γ,IL-4,IL-5 を調節してTh細胞の機能分化に影響をあたえる。⑤ IL-10,TGF-β,IFN-γ のシグナル誘導により、T細胞の分化・成熟が正常に発現してアレルギー炎症の発病を抑制すると共に、食物への経口的脱感作を獲得する。

腸管のリンパ系組織には、免疫反応の入り口としてはパイエル板と個々のリンパ濾胞が、免疫応答の出口としては粘膜固有層が挙げられる。これらの免疫組織にはB細胞、T細胞、樹状細胞、マクロファージが含まれている。樹状細胞とレギュラーT細胞は、粘膜組織のみならず全身性の免疫反応に置いて、脱感作・体制確立についての決定的な役割を担っていると考えられている。腸管上皮細胞、リンパ系細胞、樹状細胞は細菌の菌体やその一部分であるペプチドグリカン、リポ蛋白、リポ多糖類などを、TLR(toll-like receptor)を含むパターンレセプターシステムを駆使して常時監視・認識すると共に、それらと相互に影響を及ぼし合い、先天的および後天的な免疫応答を調節している。

腸管の粘膜層ではプロバイオティクス(善玉菌)と、その一部分であるペプチドグリカン、リポ蛋白、リポ多糖類、菌体の分泌物、細胞壁の一部などが腸管上皮細胞、パイエル板中のM細胞、その下流に位置する樹状細胞およびマクロファージと相互に連繋を持つことが報告されている。善玉プロバイオティクス菌と腸管上皮細胞の相互連繋は腸管のバリア機能を一層強化すると共に、サイトカインや信号科学物質の放出を含む粘膜免疫細胞の直接的な調節に関与している。(この解説は上の図に集約されている)

以上が上の図で示された、善玉菌が腸管内でどのように作用しているかを示す免疫システムのモデルである。次に乳児のアトピー性皮膚炎を善玉乳酸桿菌の経口投与で予防するメカニズムを提示する。



新生児は本来がアレルギー反応を誘発する Th2 細胞優位で生まれてくる。この状況のまま無菌的・超衛生的に育てられると、Th2 細胞優位のアレルギー性体質に育ってしまい、アトピー性皮膚炎を発病する。従って、生後の微生物類との接触が必要なのだが、病原性のある微生物類と接触して乳児期に感染症を発病すると、Th1 細胞の活性が強化されすぎて、結果的にやはりアレルギー性炎症を誘発・悪化させることになる。

これはアレルギー炎症が、①極端に強化された Th1 細胞機能、②さらにレギュラーT細胞の機能低下で Th2 細胞が Th1 細胞以上に増加する、に見られるT細胞の分化・成熟の異常による免疫機能調節障害として位置づけられることと一致している。

乳児期に病原性のない、いわゆる善玉腸内細菌叢と接触した場合には先の図で示したような、腸管上皮パイエル板での腸管免疫調節システムの正常化を通じて、レギュラーT細胞の活性強化と Th1/Th2 細胞比率の正常化を獲得して、アトピー性皮膚炎の発病が阻止・抑制される。

プロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の初期予防(1)でも述べたように、ビフィズス菌、アシドフィルス菌等のプロバイオティクスのアレルギー疾患予防効果は、これらの菌の生きた状態での凍結乾燥製剤を、1種類の菌よりも多種類の菌を混合した製剤として、乳幼児期早期に、両親にアレルギー素因があり、母親が周産期から授乳期を通じて内服した場合に最も効果的であるとの暫定的な結論が導かれると思われるので、①両親にアレルギー体質がある場合、②両親あるいは兄・姉のいずれか一人がアトピー性皮膚炎を罹患していた場合、③母親が妊娠中に何らかのアレルギー症状を示していた場合、はアトピー性皮膚炎発病の危険性が高いので、母親は妊娠後期の35週目頃から、生まれた乳児には生後2ヶ月目頃から、Probiotics を投与することでアトピー性皮膚炎の発病が予防できると期待されている。

乳酸桿菌ペントサス株の経口投与では、IL-12 産生の活性化により IFN- γ 分泌細胞が誘導される等の知見がある。その一方で、細胞分析系(in vitro)の研究については、先に結論を書いてしまうと、これらの系でのプロバイオティクス善玉菌と樹状細胞間の相互作用は、菌株の種類と TLK 細胞、樹状細胞の系統の違いによりマチマチである。この相互作用が極めて重要で決定的な役割を演じているとしても、他種類の菌株が、無数ともいえる複雑な経路を通して免疫系に影響を及ぼしていることが知られており、細胞マーカー分析による in vitro の実験結果が実際の生体内での in vivo の観察結果と矛盾することも少なくない。プロバイオティクスの菌株種類、投与量、投与のタイミングと投与経路などによる免疫調節作用の差を理解するためには、より精巧で進歩的な in vitro の実験モデルが開発されることが待たれる。

動物実験においては、さまざまな実験モデルがプロバイオティクスによるアトピー性皮膚炎の抑制メカニズム解明に用いられてきた。動物実験系は細胞分析系 (in vitro)の研究よりも有用性が高いと思われる。動物実験系でもプロバイオティクスの投与は Th1 細胞の Th2 細胞に対する優位性を強化し、レギュラーT細胞の働きを高める結果が得られている。

オボアルブミン(卵白の抗原物質)で経口感作された実験動物に対して、プロバイオティクスを経口投与したときの効果がいくつかの実験で調べられている。これらの実験では、プロバイオティクスの経口投与で、血清中では抗原特異的な IgE と IgG1 の産生が抑制され、糞便中では抗原特異的な IgA の分泌が抑制された。さらに、脾臓での IL-4 産生が抑制され、INF- γ と IL-10 の産生が増強され、皮膚や粘膜に見られたアレルギー性炎症の改善が観察された。

生きたビフィズス菌の使用は、破壊された菌体や熱処理された死菌よりもアレルギー症状を抑制する効果が高い。プロバイオティクスの抗アレルギー効果は、炎症反応抑制の局所的効果から全身的效果にかけて、また炎症反応の最初の部分から引き続く増悪部分にかけて広範囲に出現すると思われる。IL-4 の抑制は Th1 細胞の強化につながり、IL-10 の分泌増強は、レギュラーT細胞による経口的耐性獲得に貢献しているように思われる。さらに、ビフィズス菌による特異的な IgE 抑制効果はレギュラーT細胞の IFN- γ 産生によって中継されている事を示唆するデータがある。

動物実験系の結果にはまだ結論はないが、ほとんどの報告はプロバイオティクスの使用がアレルギー症状を緩和することを主張している。今までの報告を総括すれば、ヒトの治療においても動物実験においても、局所的・全身的の両方において、プロバイオティクスの経口摂取はアレルギー反応を緩和する方向に作用することが強調され、ヒトにおいてアレルギー発病の予防にプロバイオティクスが利用されることの正当性を証明している。

《文献5》 Allen SJ, et al. "Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy." J Nutr . 2010 Mar;140(3):483-8.

乳酸菌およびビフィズス菌は、妊娠中の女性と乳児に対して健康増進の目的で投与される機会がどんどん増え続けています。これらのプロバイオティクスには長期間にわたって副作用が無く安全であるとの使用記録がありますが、妊娠中や乳児期という潜在的な弱い体質の中で、全く副作用がないかどうかを確認する必要はあると考えられます。私たちは赤ちゃんのアトピーを予防するためにプロバイオティクスを飲ませることの安全性を、プラセボ使用の二重盲験試験で評価しました。

二種類の乳酸桿菌 (*L.salivarius*, *L.paracasei*) と二種類のビフィズス菌 (*B.animalis*, *B.bifidum*) を合計で100億個にして、妊娠の最後の1ヶ月と0ヶ月から6ヶ月の乳児に毎日経口投与しました。副作用の有無はWHOの国際疾病分類の基準に基づいてランク分けされました。よく診られる症状は一般的な質問紙法で記録されました。

乳酸菌を使用した220組の親子と、プラセボを使用した234組の親子の試験前の状況には全く差がありませんでした。実験の判定基準、フォローアップ中の離脱率、副作用的症狀、薬剤の使用、幼児の成長、栄養の方法、医者への訪問と幼児の健康状態に対する母親の評価は、2つのグループの点で全く同様でした。

乳酸菌使用群では15人の母親(6.8%)と73人の乳児 (33.2%)に何らかの副作用が出現し、プラセボ使用群では21人の母親(9.0%)と75人の乳児(32.1%)で何らかの副作用が出現し、それぞれの危険率は、 $p=0.49$ と $p=0.84$ でした。重度の副作用は全体中で18人の母親と63人の乳児に出現し、その頻度は乳酸菌群とプラセボ群で全く同じでした。したがって全ての副作用は乳酸菌使用の有無とは無関係でした。私たちの実験結果から、これらのプロバイオティクスを混合して妊娠中と乳児期早期に使用することが安全であることが確認されました。

この医学報告は、妊娠中と乳児期早期の乳酸菌の安全性をプラセボ対照の二重盲験試験で確認した最初の報告のようで、0ヶ月から赤ちゃんにも安全である事を示した点で大変価値があります。ベストリム乳酸菌では、万が一の危険性を考えて、《文献3》に準じて生後2ヶ月からの使用を奨めています。この論文の結果をみる限り、0ヶ月から使用しても問題はないようにも思えます。

もう一点わたしが感銘したのは、母親の副作用出現率はプラセボの方が多く、9%にも上ること、さらには乳児でのプラセボ群の副作用出現率が32%、およそ三人に一人も出現しているということです。このことはプラセボ対照の二重盲験試験に対する不安が呼び起こす副作用であり、未知の治療を実験される患者の苦痛は我々の想像以上に厳しいということです。開業医である私がプラセボ対照の二重盲験試験を行えなかった理由はここにあり、逆に言えば、このような厳しい環境でもプラセボ対照の二重盲験試験を行える、英国の患者さんたちの医師への信頼感と医学研究への協力の強い態度には全く頭が下がる思いです。

《文献6》 Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. "Probiotic use in clinical practice: what are the risks?" Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6):1256-64; quiz 1446-7.

乳酸菌プロバイオティクス食用の歴史は数千年昔にさかのぼり、ペルシャの伝説にアブラハムが長寿と子孫繁栄に毎日ヨーグルトを食べたことが伝えられています。20世紀初頭にはロシアの免疫学者メチニコフが乳酸菌には健康増進効果があり、長寿に役立つことを提言しました。近年になり乳酸菌の健康増進効果は厳密な科学的検証を受けるようになり、現在のところプロバイオティクスが人類の何らかの病気の治療と予防に有効であるとの確固たるデータは報告されていません。(訳注:これは2005年時点の報告で、乳児のアトピー性皮膚炎に関しては最近では予防効果を支持するメタ解析を含む医学報告が多く提出されています)

プロバイオティクスの定義は「適量を摂取すれば健康に有益である生きた微生物」とされています。プロバイオティクスは「生きた微生物体」でなければならず、殺菌したり破壊された菌体よりも生きた菌の方が人の免疫系に対して効果的であるとの医学報告も提出されています。プロバイオティクスは胃酸と胆汁の消化に耐えて腸管まで到達しなければならず、かつ全く病原性がないことが必要です。このようなプロバイオティクスの代表はビフィズス菌と乳酸桿菌です。これらの中には健康な人腸管由来の菌と、そうではなく日常的に発酵食品に使用されて

いる人類以外由来の菌とがあります。しかしながら、これらの人体以外からの菌には病原性がないかどうかの慎重な検証が必要です。

プロバイオティクスの医学応用で最も確かに証明されているのは下痢に対する効果です。その1例には抗生物質による下痢に対するプロバイオティクスの効果を支持するメタ解析の報告があります。(訳注: 共益性乳酸菌による乳児のアトピー予防を支持するメタ解析報告は2008年に発表されました) また、多種類の乳酸菌を3000億個混和したプロバイオティクスが慢性炎症性腸疾患患者に有効であるとのプラセボ対照2重盲験試験が有ります。大多数の医学報告は胃腸の消化管に関するものですが、それ以外にはアトピー性皮膚炎の予防に関する報告も提出されています。

プロバイオティクス使用時に想定される最大の副作用は菌血症です。プロバイオティクスの安全性は長年の使用で確立されてきていますが、また HIV 感染者や新生児、未熟児、等に乳酸桿菌の数種類が特に副作用なく投与できたとする報告も提出されています。フィンランドでは1990年以来 LGG 菌の販売が急激に増加し、1992年だけでも3000トンもの LGG 菌が消費されました。このような大量の乳酸桿菌の消費に反して、フィンランドではプロバイオティクスに由来する菌血症は発見されていません。この事実はプロバイオティクス、とりわけ乳酸桿菌が安全であることの証明となっています。

理論上のプロバイオティクスに関する副作用の心配は、腸管内で粘膜組織と強固に結合する菌が選ばれていると言うことで、この点で全身に播種して悪い作用を及ぼすことが懸念されます。胸腺を除去したマウスの新生児期に乳酸桿菌やビフィズス菌を投与すると、成熟マウスでは起こらない菌血症が起こり死亡することが実験で確認されています。この実験結果は免疫不全のある新生児ではプロバイオティクス使用は危険性が高いことを示唆しています。

これらの理論上の危惧は、近年のプロバイオティクスによる菌血症例の報告で脚光を浴びるようになりました。表1に示したように、3ヶ月から74才までの乳酸桿菌使用7名(うち LGG が6名)および25才から79才までの *Bacillus subtilis* 菌(納豆菌の1種) 80億個使用5名で菌血症、肝臓膿瘍、細菌性心膜炎の報告が提出されています。乳酸桿菌使用での発病者は全員が基礎疾患を持っていましたが、*Bacillus subtilis* 菌80億個使用の発病者には基礎疾患のない症例も含まれていました。乳児例の全員が未熟児で腸管奇形を合併していました。また、表2に示したのは *saccharomyces boulardii* (フルーツ酵母 ブラウディ)による24例の播種感染例ですが、ほとんどの症例が免疫低下の日和見感染でした。以上の総括として、免疫不全等での日和見感染と、未熟児ではプロバイオティクスは慎重に使用するべきだと考えられます。

《文献7》 Hougee S, et al: "Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study."
Int Arch Allergy Immunol. 2010;151(2):107-17.

アレルギー病の治療に共益性乳酸菌プロバイオティクスが有効であるとの医学実験から、腸内細菌叢の役割の重要性が強調されてきています。今回の実験の目標は、6種類の乳酸菌から最も優れた抗アレルギー効果を持つ乳酸菌を、卵白抗原(OVA)で誘発される気管支喘息の実験動物モデルで発見することです。実験方法の概要: 卵白抗原で感作された BALB/c マウスに、ビフィズス菌; ブレーベ菌 M-16V / インファンティス菌 / アニマリス菌2株、および乳酸桿菌; プラタナス菌 / ラムノサス菌の6種類を経口投与しました。卵白抗原の肺への吸入後に methacholine への反応(気道過敏性試験)を測定しました。(訳注: 気道過敏性は、喘息の最も基本的な病態であり、その測定には、methacholine とヒスタミンが用いられる) 気道炎症の病体は気管支肺洗浄液の炎症細胞分析と、インターロイキン4(IL-4), IL-5, IL-10、インターフェロン- γ 、卵白抗原特異 IgE、IgG1、IgG2 の測定で評価しました。さらに、ビフィズス菌; ブレーベ菌 M-16V と乳酸桿菌; プラタナス菌投与後の急性皮膚反応を計測しました。

実験結果: 6種類の乳酸菌の中では、ビフィズス菌; ブレーベ菌 M-16V と乳酸桿菌; プラタナス菌が、(1) methacholine への反応(喘息症状の指標; 気道過敏性)を阻害しました。(2) 気管支肺洗浄液の中の好酸球数(気道アレルギー炎症の指標)を低減しました。(3) 卵白抗原特異 IgE と(4) IgG1 の両方を低減させました。しかしながら、他の乳酸菌にはこのような効果はみられませんでした。さらに、乳酸桿菌; プラタナス菌にはなく、

ブレーベ菌 M-16V だけに卵白抗原に対する急性皮膚反応低減作用が確認されました。以上の実験結果より、ビフィズス菌;ブレーベ菌 M-16V が最も優れた抗アレルギー効果を持つ菌であると結論できます。

今回の実験からわかることは、乳酸菌なら何でも同じというわけではないことです。私の15年間の乳酸菌を使ったアレルギー治療の実績からも、生きたビフィズス菌+乳酸桿菌の組み合わせが一番強い抗アレルギー効果が有ることが、クリニックの臨床試用から認められています。特許第4010062号を使って製造される《ベストリム乳酸菌》は実はこのビフィズス菌;ブレーベ菌 M-16V を400億個という高濃度で生きたまま家庭に送り届けることに成功した唯一のサプリメントです。生きたブレーベ菌には相当強い抗アレルギー効果が有ることをこの論文は証明しています。最も驚かされたのは、マウスの実験とはいえ、卵白抗原による気管支原則発作をブレーベ菌は完全に阻止できているという事実でした。生きたブレーベ菌を400億個使用したベストリム乳酸菌を妊娠中のお母さんと離乳食期の赤ちゃんに使えば、喘息などのアレルギーとアトピー性皮膚炎を撲滅する私の夢はきっと実現すると、自説の正しかったことに一層の自信を深めています。

《文献8》 原著は Lee J, Seto D, Bielory L. "Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol.* 2008

Jan;121(1):116-121.e11. で、1997年から2007年までの11年間に報告された、プラセボ対照2重盲験試験を使用して乳酸菌プロバイオティクスのアトピー性皮膚炎への医学的効果を検証した、19編の英文医学論文のメタ解析から、アトピー性皮膚炎の予防効果が国際的に認められたと思われる発表で、下記のアドレスで閲覧できます。 <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2807%2902172-0/fulltext>

周産期と乳児期のプロバイオティクスサプリメント使用は、赤ちゃんのアトピー性皮膚炎に対する予防目的と治療目的で臨床試験が続けられてきました。しかしながら、実験デザインの不一致により、結果は賛否が混乱して解釈を妨げています。そこで、子どものアトピー性皮膚炎に対するプロバイオティクスの効果を定量的臨床試験の結果の集積から解釈し、優れた方法論で行われた実験を集約して鍵を握る実験の特性を把握するために、今回のメタ解析を行いました。

PubMed と Cochrane を使用して、1997年2月から2007年5月までの21編の医学実験データ(被験者総数 n=1898,年齢分布0才~13才)が検索されました。この中から2重盲験試験を実施した10編が抽出されて、RevMan を使用してメタ分析にかけられました。

予防効果に関する6編の実験データ(被験者総数 n=1581) および治療効果に関する4編の実験データ(被験者総数 n=299) はそれぞれ、相対的な危険率および加重平均差を、固定の影響とランダムな影響のモデルを用いてデータ集積されました。

アトピーに対するプロバイオティクスの集積的予防効果は、それぞれ 0.69 (0.57, 0.83) と 0.66 (0.49, 0.89) で、結果はほぼ一致しました。この数値は固定危険率95%でプロバイオティクスにアトピー予防効果が有ることを証明しています。しかも、出産後だけにプロバイオティクスを使用した1編を除くと、この予防効果指標は 0.61 にまで下がります。

一方で、SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) を用いてプロバイオティクスの治療効果を検証した4編の集積的治療効果判定では、SCORAD にそれぞれ-6.64 の低減(-9.78,-3.49)と -8.56 (-18.39,1.28) の低減が見られました。また、各グループ内での SCORAD 低減率はそれぞれ -1.06(-3.86,1.73) ポイントおよび、-1.37(-4.81,2.07) ポイントの低減で、いずれもランダム危険率95%ではプロバイオティクスによるアトピー治療効果は疑わしいと判定されました。

今回のメタ解析の結果から、私たちは、プロバイオティクスにはアトピーの治療効果よりも、予防効果が期待できると結論づけました。

以上、翻訳に稚拙な部分がありますが、プロバイオティクスによるアトピー予防とアトピーの治療の両方を、それぞれメタ解析した結果、予防効果は数理的に実証できたが、治療効果は実証できなかった、と言うのがこの報告の結論でした。このことから、私はベストリム乳酸菌に治療的な効果を過度に期待することは避けて、妊娠中の女性と、生まれた赤ちゃんのアトピー予防に重点を置いて出産施設の先生方と小児科医の両方が協力することで、日本の子どもたちをアトピー疾患から守れると私は考え、その実現を希望しております。

《文献9》 Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamaki M, Isolauri E.: "Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebocontrolled study." Clin Exp Allergy. 2008 Aug;38(8):1342-8.

フィンランドの Isolauri E のグループが報告している、アトピーの母親にビフィズス菌＋乳酸桿菌のプロバイオティクスを与えた時に母乳中のサイトカインがどのように変化するのか、また母乳栄養が赤ちゃんのアトピーに影響するかどうか、母親がアレルギー体質の場合、アトピーを防ぐには赤ちゃんに母乳を与えるべきか、あるいは母乳を中止するべきかの論争に一つの医学的根拠を与える実験結果を紹介いたします。

母乳を与えることが赤ちゃんのアトピー予防には最も良い方法と考えられています。しかしながら、母乳栄養が赤ちゃんのアトピーを減らすと言う報告と、逆に増やすという報告の両方が提出されています。完全母乳で育てていても、赤ちゃんにアレルギー症状が出ることは珍しくはありません。一つの解釈として母乳の中にアレルギー誘発要因があると考えられます。最近になって、私たちはアレルギーを持つ母親の母乳中には(アレルギーを抑える物質である) TGF-β2 が少なく、このような母親にプロバイオティクスを与えると、母乳中の TGF-β2 が増えることを報告しました。

周産期の母子に適切な乳酸菌プロバイオティクスがサプリメントとして投与されれば、赤ちゃんのアトピー発病を予防できることが医学データとして報告されています。しかしながら、乳児の過敏症を防ぐ免疫学的な証拠は不十分でした。プロバイオティクスが乳児の感染症と、食物アレルギーとアトピー性皮膚炎を防ぐという医学報告は有りましたが、赤ちゃんの食事抗原への過敏性については調べていなかったからです。今回のプラセボ対照試験では、私たちは母親自身のアトピーの状況がどのように赤ちゃんのアトピーに影響を与えるかについて検証し、乳酸菌プロバイオティクスが乳児のアトピー予防にいかに関与するかを評価します。そのために母親のアトピーの状況が母乳中のサイトカインに与える影響と、赤ちゃんの抗原過敏性に与える影響を調べました。

合計で171組の母子が今回の、栄養指導と乳酸菌サプリメントを併用した二重盲験プラセボ試験に参加しました。1才時までの観察を皮膚プリック試験を含めて全過程を完了したのは140組でした。プロバイオティクス投与群には乳酸桿菌(LGG)とビフィズス菌(LBb12)が一日あたり各100億個与えられました。

1才時点で行った皮膚プリック試験での過敏性試験では、全体の30%の乳児が何らかの抗原に陽性反応を呈しました。最も陽性率が高かったのは卵白抗原で26%、次に多かったのは牛乳抗原で7%でした。このプリック試験の結果は健康な母親の赤ちゃんでは21%、母親自身アレルギーはあるがプリック試験は陰性の場合には23%の赤ちゃんで陽性でしたが、母親自身がアレルギーでかつプリック試験も陽性の場合には37%の赤ちゃんが陽性でした(オッズ比 2.24、危険率 $p=0.119$)。母親がプリック試験陽性かどうかは、その子どもがプリック試験陽性かどうかと正の相関関係(オッズ比 1.97、危険率 $p=0.082$)がみられました。

母乳を与えた期間が長いかわかりませんが、赤ちゃんの抗原過敏性に与える影響は、母親自身のアレルギーの状況によって異なることがわかりました。アレルギーを持つ母親が6ヶ月以上母乳を与えると、乳児の抗原過敏性が強調されることがわかりました(オッズ比 4.83、危険率 $p=0.005$)。母親が皮膚プリック試験陽性の場合にも同様の傾向がみられました(オッズ比 3.84、 $p=0.041$)。また完全母乳であった期間の長さも2.5ヶ月以上か未満かで、同様に母親自身のアレルギーの状況を反映することがわかり、母親自身のアレルギーの状況と完全母乳期間の長さは正の相互関係を持つことがわかりました(相互作用検定 危険率 $p=0.025$)。アレルギーの母親が2.5ヶ月以上完全母乳を行った場合に、乳児に抗原過敏性が出現する危険性が高まることわかりました(オッズ比 3.43、 $p=0.094$)。

乳酸菌プロバイオティクスが母乳に与える影響を調べたところ、乳酸菌を投与された母親の初乳中では TGF-β2 が非投与群より増加していました。同様の傾向はアレルギー抑制性サイトカインにもみられました。乳酸菌投与群では非投与分に比較して、アレルギーを持つ母親の初乳中の TGF-β2 が 1.56 倍に増加($p=0.094$)していました。

赤ちゃんの抗原過敏性発現リスクに対するプロバイオティクスの効果も、母親のアレルギー状況に依存していることがわかりました。母親自身が皮膚プリック試験陽性の場合には、乳酸菌投与群で26%、非投与群で50%の乳児が1才時に抗原過敏性を示しました(オッズ比 0.34、 $p=0.023$)。1才時点でアトピー性皮膚炎の診断を受けた乳児の比率は、プロバイオティクス投与群で9.7%、非投与群で17.6%でした($p=0.131$)。

以上の結果から、アレルギーを持つ母親が妊娠中・授乳中に乳酸菌プロバイオティクスを飲むと、母乳中の TGF-β2 が増加することによって、赤ちゃんに抗原過敏性が発現することを阻止できるものと考えられます。

さて、この報告は、赤ちゃんのアレルギーを防ぐには完全母乳が一番良いとは限らない、母親がアレルギーの場合は母乳を与えることで赤ちゃんにアレルギーの起こる可能性を増やすらしいと言う、実にショッキングな医学実験の結果が提示されました。そして、母親がアレルギーの場合は母乳を与え続けることで乳児のアレルギー反応を誘発すること、その悪影響はアレルギーの母親が乳酸菌プロバイオティクス(ビフィズス菌+乳酸桿菌)を妊娠期間中と授乳期間中飲むことで、母乳中の TGF-β2 が増加することによって緩和されることが科学的に証明されました。ビフィズス菌+乳酸桿菌を主成分とする《ベストトリム乳酸菌》を飲むことで、アレルギーの母親から生まれた赤ちゃんが、完全母乳で育てられたときにアトピーを発病しないようにできれば、私の研究も皆さまのお役に立つことになり、開発者としてはうれしい限りであります。

《文献10》 Ozdemir O. "Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data." Clin Exp Immunol. 2010 Mar 16.

アレルギーのない子どもではビフィズス菌と乳酸桿菌が優勢な腸内細菌である一方で、アレルギーを持つ子どもの腸内では健康児に比べて、クロストリデュム属が優性で、ビフィズス菌の生存が少ないことが疫学的に証明されています。プロバイオティクスとは、腸内細菌叢に対して宿主に有益な恩恵を与える生きた微生物のことで、その代表が乳酸桿菌です。腸内細菌叢がプロバイオティクスによって強化されると、アトピー性皮膚炎の予防に相関する事がわかっています。プロバイオティクスを食事と一緒に取ることがアレルギー疾患の予防と治療に有効であることを強く示唆する医学データが集積しています。アレルギー性鼻炎と IgE 関連性アトピー性皮膚炎に対して臨床的な改善効果が多くの医学論文で報告されています。しかしながら、プロバイオティクスの臨床効果は、たとえば菌の種類や投与量と回数や方法、さらには受取手の年齢や食事内容など、多くの要素の影響を受けます。最も効果的な菌の種類を特定し、投与量と投与方法を決定することが今後の課題です。

子どもの免疫システムの成熟は乳児期初期(赤ちゃんの時期)にはヘルパーT2型細胞(Th2)に向かう傾向があります。それに対して、生後の免疫成熟で Th2型が徐々に押さえられて、Th1型が増えてきます。つまり、子どもをアトピー・アレルギー性疾患に発病させないためには、新生時期のTh2型優勢な免疫反応が環境因子である腸内細菌叢の刺激によって成熟される必要があるのです。近年の抗生物質の多用や殺菌された食品の常用、核家族化による感染機会の減少で、子どもたちは乳児期に微生物との接触機会が激減しています。これがつまりは『衛生仮説』として知られる、先進工業国特有の過度に衛生的な環境で子どもの腸内細菌叢が未熟なまま免疫発達が遅れるという見解であります。

赤ちゃんの腸内細菌叢は通常はお母さんの腸内からと産道内から受け取ります。帝王切開で生まれた赤ちゃんでは、普通分娩の赤ちゃんに比べてビフィズス菌と乳酸桿菌の発育が遅く、呼吸器感染症にかかりやすいことが報告されています。出産後には母乳育児がお母さんから赤ちゃんへのビフィズス菌を中心とした伝搬に貢献します。母乳に含まれているオリゴ糖も赤ちゃんの腸でビフィズス菌を中心とした細菌叢が育まれるのを助けます。これら赤ちゃんの腸での乳酸菌の発育は抗生物質の投与などでも影響を受けます。

母乳栄養の赤ちゃんと人工乳の赤ちゃんの一番の違いは、ビフィズス菌と乳酸桿菌が育つか育たないかです。通常の母乳栄養の場合には赤ちゃんは生まれすぐに、一週間後にはブレーベ菌・インファンティス菌・ロンガム菌の3種類のビフィズス菌が腸内で優勢になります。さらにアシドフィルス菌が母乳栄養の赤ちゃんが一番多く見られる乳酸桿菌です。それに対して、人工栄養の赤ちゃんの腸には、クロストリデュム属とバクテロイデス属(両方とも悪玉菌の代表格です)を主体としてビフィズス菌が異常に少ない、もっとゴチャゴチャの細菌類が棲み付いています。

疫学調査のデータによれば、アトピー性皮膚炎の子ども腸にはクロストリデュム属が多くビフィズス菌が少ない、健康な子どもとは異なった腸内細菌叢が構成されています。さらに他の疫学データによれば、赤ちゃんの時期に病原性の強いクロストリデュム *difficile* や黄色ブドウ球菌が棲み付くと、高率に子どものアトピー性皮膚炎やアレルギー疾患を発病しやすいことが報告されています。それに対して、アレルギーのない健康な子どもでは乳酸桿菌とビフィズス菌が優勢に観察されます。これらのビフィズス菌と乳酸桿菌のプロバイオティクスを投与することでアトピーを撲滅できる可能性が示唆されています。この理念に従って、病原性のないプロバイオティクスは赤ちゃん子どものアトピー・アレルギーの予防と治療に医学応用されています。