

シンポジウム ③

臨床試験によるプロバイオティクスの評価

○石川秀樹

京都府立医科大学分子標的癌予防医学

大腸には多数の腸内細菌が存在するため、大腸疾患と腸内細菌は密接に関与していると考えられているが、その関係についての疫学的知見は意外と少なく、大規模な臨床試験はきわめて稀である。

私たちは、乳酸菌製剤を用いた大腸癌予防臨床試験と、ビフィズス菌発酵乳を用いた潰瘍性大腸炎再燃予防試験を実施して、有用な知見を得ることができた。本会ではこれら2つの臨床試験を紹介するとともにプロバイオティクスの機序について議論したい。

＜大腸癌予防臨床試験＞

対象者は40～65歳の380人で、2個以上の大腸腫瘍を持ち、それらをすべて内視鏡的に摘除したものである。小麦ふすまおよび乳酸菌製剤を用いた2×2 factorial designで4群に無作為に割り付けた。乳酸菌製剤は、ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株を1gあたり約100億個含有する粉末である。介入期間は4年である。

4年目の大腸内視鏡検査では、小麦ふすまの摂取により3 mm以上や10 mm以上の腺腫の発生が有意に増えた。乳酸菌製剤の摂取により2年目の相対リスク(95%信頼区間)は0.76(0.50-1.15)、4年目のそれは0.85(0.56-1.27)であり、有意差はないものの、2年目、4年目、ともに相対リスクが減少する傾向を認めた。中等度以上の異型の強い腫瘍が発生した割合は、非投与群に対する投与群の2年目のRRは0.80(0.52-1.22)、4年目のそれは0.65(0.43-0.98)と、4年目で有意な減少を認めた。

これらの結果より乳酸菌製剤の服用により大腸癌発生を予防できる可能性が示された。

＜潰瘍性大腸炎再燃予防臨床試験＞

対象者は潰瘍性大腸炎患者21名である。参加者を無作為に、ビフィズス菌発酵乳を投与する群(BFM群:11名)と投与しない群(対照群:10名)に分けた。BFM群には、殺菌乳をビフィズス菌(ビフィダム、プレーベ)と乳酸菌(アシドフィルス)で発酵させ、上述の生菌を100億個以上含む発酵乳を毎日100 ml、1年間投与した。試験開始時と1年目に大腸内視鏡検査と便を嫌氣的に採取し、腸内細菌叢と便中短鎖脂肪酸を測定した。

試験期間の1年間に、BFM群では11例中3例(27%)のみが増悪したのに対し、対照群では10例中9例(90%)が増悪した($p=0.0075$)。1年間の増悪回数はBFM群では全例2回以下に対し、対照群では3回以上を3例認めた($p=0.009$)。累積増悪率はLog Rank Statisticにて有意($p=0.018$)にBFM群で増悪が抑制された。BFM群は便中の*Bac. vulgatus*が有意に減少した。便中短鎖脂肪酸では、投与群の便中総短鎖脂肪酸量は減少し、その中でも酪酸の減少が顕著であった。

ビフィズス菌発酵乳の投与により潰瘍性大腸炎の増悪が抑制された。その機序には腸内の細菌叢や短鎖脂肪酸組成の変化の関与が示唆された。

Probiotics and Colorectal Diseases

Hideki Ishikawa

Department of Molecular-Targeting Cancer Prevention,
Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

〈RCT of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors〉

The epidemiologic evidence that dietary fiber protects against colorectal cancer is equivocal. No large-scale clinical study of the administration of *Lactobacillus casei* has been reported. We examined whether dietary fiber and *Lactobacillus casei* prevented the occurrence of colorectal tumors.

The subjects were 398 men and women presently free from tumor who had had at least two colorectal tumors removed. The subjects were randomly assigned to four groups administered wheat bran, *Lactobacillus casei*, both or neither. The primary endpoint was the presence or absence of new colorectal tumor(s) diagnosed by colonoscopy after 2 and 4 years.

Among 380 subjects who completed the study, 95, 96, 96 and 93 subjects were assigned to the wheat bran, *Lactobacillus casei*, both and no treatment groups, respectively. The multivariate adjusted odds ratio for occurrence of tumors in the wheat bran group as compared with the control group was 1.31 (95% confidence interval: 0.87–1.98), and in the *Lactobacillus casei* group was 0.76 (0.50–1.15). There was a significantly higher number of large tumors after 4 years in the wheat bran administration group. The occurrence rate of tumors with a grade of moderate atypia or higher was significantly lower in the group administered *Lactobacillus casei*.

No significant difference in the development of new colorectal tumors was observed with administration of either wheat bran or *Lactobacillus casei*. On the other hand, the results of this study suggest that *Lactobacillus casei* prevented atypia of colorectal tumors.

〈RCT of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis〉

Alterations of intestinal flora, such as reduction in the concentration of bifidobacteria and increase in that of *Bacteroides* species, are apparently associated with the severity of ulcerative colitis.

We conducted a randomised clinical trial of the use of a bifidobacteria-fermented milk (BFM) supplement as a dietary adjunct in the treatment of ulcerative colitis.

The subjects were randomly divided into two groups: a group with BFM supplementation (BFM group, 11 subjects), and a control group (control group, 10 subjects). The BFM group was given 100 ml/day of BFM for 1 year. Colonoscopies, general blood markers and examinations of intestinal flora including the analysis of faecal organic acids were performed at the commencement of the study and after 1 year.

Exacerbation of symptoms was seen in 3 out of 11 subjects in the BFM group, and in 9 out of 10 in the control group. Log rank statistic analysis of the cumulative exacerbation rates showed a significant reduction in exacerbations for the BFM group ($p = 0.0184$). The analysis of microflora and the organic acids in the faeces showed a significant reduction in the relative proportion of *B. vulgatus* in Bacteroidaceae and butyrate concentration, respectively, after supplementation with BFM, in comparison with before.

Supplementation with the BFM product was successful in maintaining remission and had possible preventive effects on the relapse of ulcerative colitis.

References

- (1) Ishikawa H. et al. 2005. Int J Cancer **116** : 762–767.
- (2) Ishikawa H. et al. 2003. J Am College Nutr **22** : 56–63.