

介護老人保健施設における *Lactobacillus casei* シロタ株を 含有するプロバイオティクス発酵乳の継続飲用による 感染性胃腸炎集団発生時の発熱反応に及ぼす影響

¹⁾ 順天堂大学大学院医学研究科プロバイオティクス講座, ²⁾ 市川市介護老人保健施設ゆうゆう,

³⁾ 順天堂大学医学部臨床検査医学講座, ⁴⁾ 株式会社ヤクルト本社中央研究所

山田 俊彦¹⁾²⁾³⁾ 永田 智¹⁾ 近藤 成美³⁾
 辺 蕾¹⁾ 王 崇新¹⁾ 朝原 崇⁴⁾
 太田 俊久⁴⁾ 野本 康二¹⁾⁴⁾ 山城雄一郎¹⁾

(平成 20 年 4 月 7 日受付)

(平成 20 年 10 月 20 日受理)

Key words: norovirus, probiotics, *Lactobacillus casei*, elderly, outbreak

要 旨

市川市介護老人保健施設ゆうゆうに長期入所する高齢者のリスク管理を目的として、*Lactobacillus casei* シロタ株を含有するプロバイオティクス発酵乳 (LcS 発酵乳) の導入を試みた。LcS 発酵乳飲用期間中の冬季に発生したノロウイルスによる感染性胃腸炎に対する、LcS 発酵乳飲用 (1 日 1 本) の影響について、非投与群を対照としたオープン試験にて検討した。

2006 年 12 月 1 日～31 日までの 1 カ月間に、非投与群では 38 例中 21 例 (55%) でノロウイルス感染性胃腸炎が認められた。LcS 発酵乳投与群では同期間の感染性胃腸炎の患者割合は 39 例中 27 例 (64%) であり、両群に有意差は認められなかった。しかし感染性胃腸炎罹患後の 37℃ 以上の発熱日数 (平均値±標準偏差) は、非投与群が 2.9±2.3 日であったのに対して、LcS 発酵乳投与群では 1.5±1.7 日であり、LcS 発酵乳投与により 37℃ 以上発熱日数が有意に短縮された ($p<0.05$)。さらに LcS 発酵乳投与群では非投与群に比べ、同期間の感染性胃腸炎罹患後の 38℃ 以上の発熱日数についても短縮される傾向が認められた。なお、LcS 発酵乳投与群と非投与群において、被験者の性別、年齢、12 月の解熱剤使用日数、および便秘日数に有意な差は認められなかった。

以上のことから、高齢者施設の長期入所虚弱老人において、LcS 発酵乳の継続飲用により、ノロウイルス感染性胃腸炎の感染は予防されなかったが、感染性胃腸炎に起因する発熱が軽減されることが示唆された。

[感染症誌 83: 31~35, 2009]

序 文

高齢者では生理機能、臓器機能、免疫能が低下して易感染性が高まっており、これらの条件下での感染症は難治性で重症化しやすい。したがって高齢者が長期入所する高齢者介護施設においては、高齢者の感染症に対するリスク管理がきわめて重要である。

プロバイオティクスは、ヒトに有用な作用を示す生菌体である¹⁾。プロバイオティクスとして代表的な菌株である *Lactobacillus casei* シロタ株 (LcS) は、臨床

において、免疫増強作用²⁾、術後感染性合併症に対する予防効果³⁾、発がん抑制効果⁴⁾、アレルギー抑制作用⁵⁾、整腸作用⁶⁾等の有用性が報告されている。

そこで我々は、介護老人保健施設に長期入所する高齢者のリスク管理を目的として、LcS を含有するプロバイオティクス発酵乳 (LcS 発酵乳) の導入を試みた。今回は、LcS 発酵乳飲用期間中の冬季 (2006 年 12 月) に集団発生したノロウイルスによる感染性胃腸炎に対する、LcS 発酵乳飲用の影響について発熱反応を指標として検討したので報告する。

別刷請求先: (〒186-8650) 東京都国立市谷保 1796

株式会社ヤクルト本社中央研究所 野本 康二

対象および方法

1. 対象者

市川市介護老人保健施設ゆうゆうにおいて、在宅復帰を目標として2006年12月以前より長期に入所していた虚弱老人77名（年齢（平均値±標準偏差）84±9歳，男性50名，女性27名）を飲用試験にエントリーした。試験の実施に際しては、ヘルシンキ宣言（1964年採択，'75，'83，'89，'96，2000年修正）の主旨に従い、被験者に対しては、研究内容、方法などについて十分な説明を行い、文書による同意を得て実施した。なお、嚥下障害である等の理由により試験食を正常に飲用できない入所者は被験者から除外することとした。

2. 試験食

試験食は、*L. casei* シロタ株（YIT9029, LcS）400億個を含有する発酵乳（1本80mL）とした。LcS発酵乳は、砂糖、脱脂粉乳、ブドウ糖果糖液糖、香料を原料とし、内容成分（1本80mL当り）は、エネルギー62kcal、たん白質1.0g、脂質0.1g、炭水化物14.4g、ナトリウム15mgであり、LcSの菌数は、摂取時に400億個/本以上であった。

3. 試験スケジュールおよび試験食摂取方法

試験は、非投与群を対照としたオープン試験にて実施した。試験の同意を得られた入所者のうち、施設の特定の階に入所している被験者39名をLcS発酵乳投与群、別の階に入所する被験者38名を非投与群とした。LcS発酵乳投与群では、2006年10月の投与開始から退所までの期間中、継続して試験品を1日1本摂取させた。試験品継続飲用中の2006年12月1日～31日までの1カ月間に試験品の飲用効果を観察した。なお被験者には、試験食を毎日定時に摂取することを除いて、それまでの施設内における食生活および運動などの日常生活を変えることのないように指示した。

4. 検査方法

1) 診療録（Medical records）による調査

試験期間中毎日、便性、排便回数、体温、嘔吐、臨時投与薬剤の使用、健康・病気等の体調、試験食摂取の有無、について看護師が記録した。また注意事項として、施設が提供する食事のみ摂取することを原則とし、乳製品およびオリゴ糖含有食品の過剰摂取を控えるよう指示した。使用薬剤の制限は行わず、これを服用した場合、および乳製品等を過剰に摂取した場合には、診療録に記録した。

2) 糞便検査

試験観察期間（2006年12月）に嘔吐または下痢が認められた10名の被験者については、糞便を採取し、ノロウイルス抗原検出用キット（NV-AD「生研」（デンカ生研））を用いてノロウイルスによる感染性胃腸

炎発症の有無を同定し、陽性者がいることを確認した。以後、試験観察期間中に、嘔吐または下痢が認められた被験者を感染性胃腸炎発症と診断（疫学的臨床診断）した。なお体温測定は電子体温計（C202型，テルモ）を用い腋窩で測定した。原則として測定時間は朝食前であるが、有所見者については昼、夕、就寝前も適宜追加し診療録に記録した。

5. 統計学的解析

診療録の調査項目の解析は、2006年12月の1カ月間の集計結果を用いた。非投与群に対するLcS発酵乳投与群の統計学的有意性を以下の方法を用いて検定した。発熱日数についてはノンパラメトリック検定の対応のあるWilcoxon符号付順位和検定を用いた。発熱および感染性胃腸炎罹患者の割合については、Fisherの直接確立法を用いた。なお、統計ソフトはSPSS Ver. 11（エス・ピー・エス・エス）を使用し、いずれの検定においても有意水準は両側検定で5%未満とした。

成 績

1. 2006年12月のノロウイルス感染性胃腸炎罹患率

2006年12月1日～31日までの1カ月間に、非投与群では38例中21例（55%）でノロウイルス感染性胃腸炎が認められた。LcS発酵乳投与群では同期間の感染性胃腸炎の患者割合は39例中27例（69%）であり、両群に有意差は認められなかった。下痢日数、嘔吐日数についても両群に有意な差は認められなかった（Data not shown）。

2. 2006年12月のノロウイルス感染性胃腸炎罹患後の37℃以上および38℃以上の発熱日数

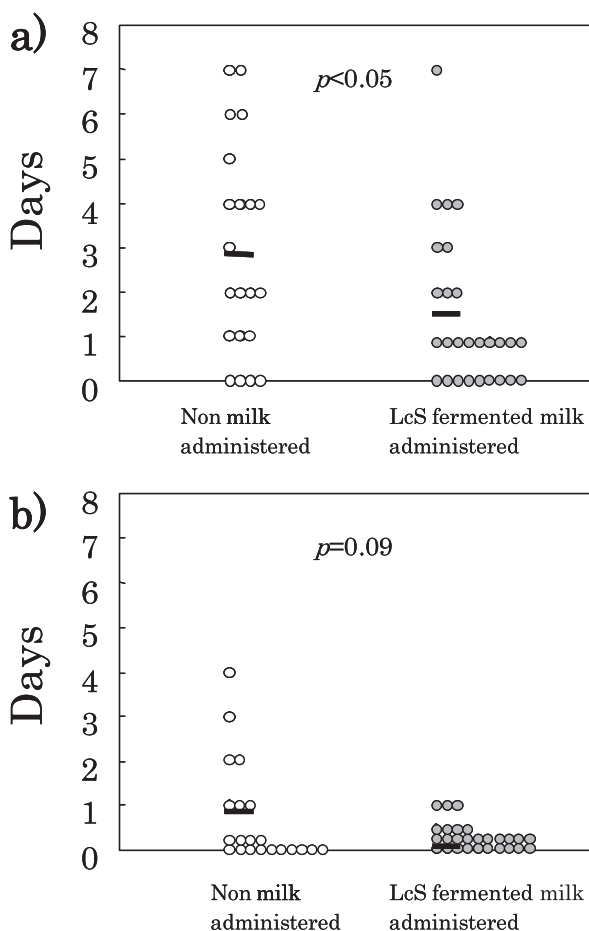
2006年10月および11月のLcS発酵乳投与群および非投与群の37℃以上発熱日数を調べた。2006年10月は、LcS発酵乳投与群（39名）：1.0±2.8日、非投与群（38名）：1.0±1.9日、2006年11月は、LcS発酵乳投与群（39名）：1.0±1.9日、非投与群（38名）：0.4±0.8日であり、10および11月の両群の37℃以上発熱日数には有意な差がないことを確認した上で、12月の解析を行った。感染性胃腸炎罹患後の37℃以上の発熱日数（平均値±標準偏差）は、非投与群が2.9±2.3日であったのに対して、LcS発酵乳投与群のそれは1.5±1.7日であり、LcS発酵乳投与により37℃以上の発熱日数が有意に短縮された（Fig. 1-a, $p < 0.05$ ）。さらにLcS発酵乳投与群では非投与群に比べ、同期間の感染性胃腸炎罹患後の38℃以上の発熱日数についても短縮される傾向が認められた（Fig. 1-b, $p = 0.09$ ）。

3. 2006年12月の解熱剤使用日数および排便の無い日数

Fig. 1 The duration of fever of (a) > 37°C and (b) > 38°C fever duration after norovirus gastroenteritis onset.

—; average.

a) $p < 0.05$, b) $p = 0.09$; Fishers exact test.



LcS 発酵乳投与群と非投与群において、被験者の性別 (LcS: 男性 25 名, 女性 14 名, 非投与: 男性 25 名, 女性 13 名), 年齢 (LcS: 84 ± 9 歳, 非投与: 81 ± 10 歳), 12 月の解熱剤使用日数 (LcS: 0.2 ± 0.4 日, 非投与: 0.2 ± 0.5 日), 排便の無い日数 (LcS: 12 ± 7 日, 非投与: 11 ± 7 日) に有意な差は認められなかった (Table 1).

考 察

わが国では、高齢者人口の増加に伴い、高齢者施設が増加している⁷⁾。高齢者施設では、ひとたび感染が生じれば、施設内で感染が容易に蔓延する可能性が高い。そのため施設内での感染予防対策が大きな課題となっている。そこで介護老人保健施設に長期入所する高齢者のリスク管理を目的として、2006 年 4 月より *L. casei* シロタ株を含有するプロバイオティクス発酵乳 (LcS 発酵乳) の導入を試みている。

一方、近年本邦では、高齢者施設などでウイルス性食中毒の代表的な病原体であるノロウイルスによる感染事例が多数報告されている⁸⁾。また米国疾病対策セ

Table 1 Antipyretic use and stool-free days

	Non milk administered (n = 38)	LcS fermented milk administered (n = 39)
Gender (male/female)	25/13	25/14
Age (yr)*	81 ± 10	84 ± 9
Antipyretic use (days)*	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4
Stool-free (days)*	11 ± 7	12 ± 7

*Mean \pm SD

ンター (CDC) の食中毒報告でも、高齢者福祉施設などにおける事例が最も多い⁹⁾。ノロウイルスによる感染性胃腸炎では、発熱は重症化の指標の一つであり、誤嚥性肺炎などにより全身状態を悪化させる危険性も高い¹⁰⁾。市川市介護老人保健施設ゆうゆうにおいて、ノロウイルスによる感染性胃腸炎が集団発生した 2006 年 12 月のノロウイルス感染性腸炎に対する LcS 発酵乳飲用の影響について検討した。LcS 発酵乳飲用期間中の入所者において、ノロウイルス感染性胃腸炎の感染は予防されていなかったが、感染性胃腸炎発症後の発熱期間 (37°C および 38°C 以上の発熱) が顕著に抑制されていることが明らかになった。これまでに *L. casei* シロタ株を含有する発酵乳の飲用による、腸内の酢酸濃度の上昇や pH の低下といった腸内環境改善作用が報告されている⁶⁾。腸内の主要な短鎖脂肪酸である酢酸は、*in vitro* において殺菌活性を有することが報告されているが¹¹⁾、ウイルスに対してはそのような作用は認められない。腸内の酢酸のノロウイルスに対する直接的な殺菌作用の可能性は低いことから、LcS 発酵乳飲用によるノロウイルス感染性胃腸炎の感染は予防できなかったものと考えられた。

腸内の酢酸等の短鎖脂肪酸は、水や塩類の吸収、消化管運動に関与するだけでなく、腸管上皮細胞の主要なエネルギー基質として重要であり、また門脈血流から肝臓を介して全身のエネルギー源にもなる¹²⁾。一方、健康成人において、LcS 発酵乳の飲用により血中の NK 細胞活性が有意に上昇することが報告されている²⁾。また、LcS 発酵乳の継続飲用により、HTLV-I associated myelopathy (HAM) の患者に特有な痙性脊髄麻痺症状が軽減されることが報告されている¹³⁾。HAM 患者では自然免疫能が低下しており、病態発生に免疫能の低下が関与していると考えられている。LcS 発酵乳を継続飲用した HAM 患者では NK 細胞活性が有意に上昇していることから、低下した自然免疫能の回復が症状軽減に寄与しているものと考えられている。以上のことから LcS 発酵乳に認められたノロウイルス感染性胃腸炎に起因する発熱に対する抑制作用は、腸内環境改善作用や免疫増強作用といった抵抗力の増強が大きな要因である可能性が示唆された。

抗菌薬の頻用による耐性菌の出現・増加は社会的に大きな問題となっており、抗菌薬の使用量を抑えることの意義は大きい¹⁴⁾¹⁵⁾。今回、38℃以上の発熱があり、かつ嚥下障害による誤嚥性肺炎の進展が危惧される者に対してのみ抗菌薬が用いられた。非投与群では、2006年12月に38名中6名で抗菌薬が使用されたが、LcS発酵乳投与群(39名)では全く使用されておらず、LcS発酵乳飲用による抗菌薬使用量の低減作用が示唆された。このような抗菌薬使用量の低減は、一方でLcS発酵乳飲用による感染性胃腸炎関連合併症の抑制作用をも期待しうるものであると考えられた。

今回の試験においては、高齢者施設の長期入所虚弱老人において、LcS発酵乳の継続飲用により、ノロウイルス感染性胃腸炎の感染は予防されなかったものの、胃腸炎に起因する発熱が軽減されたことから、LcS発酵乳の継続飲用が高齢者施設におけるノロウイルス感染性胃腸炎の制御の有効な手段になりうる可能性が示唆された。

謝辞：本研究にご協力をいただいた介護老人保健施設ゆうゆう 長谷川裕子管理栄養士をはじめ関係職員各位に深謝致します。また統計学的解析にてご指導をいただいた株式会社ヤクルト本社中央研究所 永田洋主任研究員に深謝致します。

文 献

- 1) Reid G; Food and Agricultural Organization of the United Nation and the WHO: The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr Pharm* 2005; 11: 11—6.
- 2) Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, Shida K, Nanno M, Okumura K: Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 109—15.
- 3) Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, *et al.*: Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006; 244: 706—14.
- 4) Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S: Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 1995; 27: 104—9.
- 5) Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, *et al.*: Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 75—82.
- 6) Shioiri T, Yahagi K, Nakayama S, Asahara T, Yuki N, Kawakami K, *et al.*: The effects of synbiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and transgalactosylated oligosaccharides on defecation frequency, intestinal microflora, organic acid concentrations, and putrefactive metabolites of sub-optimal health state volunteers: A randomized placebo-controlled cross-over study. *Bioscience Microflora* 2006; 25: 137—46.
- 7) 厚生労働省: 平成17年介護サービス施設・事業所調査結果の概況 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/service05/kekka1.html>.
- 8) 伊藤 聖, 和泉唯信: 療養型病床群でのノロウイルス感染性胃腸炎集団感染—停電を契機にアウトブレイクした事例—. *日老医誌* 2007; 44: 262—63.
- 9) Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, *et al.*: Epidemiologic and molecular trends of “Norwalk-like viruses” associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1—7.
- 10) Honma S: Characteristic of Norwalk gastroenteritis and its prevention. *日本臨床* 2002; 60: 1202—7.
- 11) Eklund T: The antimicrobial effect of dissociated and undissociated sorbic acid at different pH levels. *J Appl Bacteriol* 1983; 54: 383—9.
- 12) 坂田 隆, 市川宏文: 短鎖脂肪酸の生理活性. *日本油化学会誌* 1997; 46: 1205—12.
- 13) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, *et al.*: A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2005; 237: 75—81.
- 14) Shiojima T, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A, Okubo T, Iyobe S: Immediate control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* 2003; 9: 243—7.
- 15) 山本 章, 小西一郎, 熊田全裕: 介護老人保健施設における感染症と耐性菌 (1) 微熱患者の咽頭ぬぐいと尿路感染症患者の尿から検出された病原細菌と薬剤耐性. *日老医誌* 2007; 44: 331—8.

Effect of Continuous Probiotic Fermented Milk Intake Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota on Fever in Mass Infectious Gastroenteritis Rest Home Outbreak

Toshihiko YAMADA¹⁾²⁾³⁾, Satoru NAGATA¹⁾, Shigemi KONDO³⁾, Lei BIAN¹⁾, Chongxin WANG¹⁾, Takashi ASAHARA⁴⁾, Toshihisa OHTA⁴⁾, Koji NOMOTO¹⁾⁴⁾ & Yuichiro YAMASHIRO¹⁾

¹⁾Departments of Laboratory for Probiotics Research, Juntendo University School of Medicine, ²⁾Ichikawa City, Health Service Facility for Aged, Yuyu, ³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, ⁴⁾Yakult Central Institute for Microbiological Research

As part of medical risk management in a long-term stay facility for the elderly, we introduced probiotic fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota (LcS-fermented milk) in an open case-control study of its effect of (1 bottle a day) on winter-time norovirus gastroenteritis.

During the 1 month from December 1 to 31, 2006, norovirus gastroenteritis occurred in 21 (55%) of 38 cases in the nonmilk group, and in 27 (64%) of 39 cases in the milk group, showing no statistically significant difference. The mean duration of $>37^{\circ}\text{C}$ fever after disease onset, however, was 2.9 ± 2.3 days in the non-milk group and 1.5 ± 1.7 days in the milk group, showing significant shortening ($p < 0.05$). The duration of $>38^{\circ}\text{C}$ fever after disease onset also tended to be shorter. No significant differences were seen in age, gender, days of antipyretic use, or stool-free days.

These results suggested that continuous intake of LcS-fermented milk could shorten fever duration in elderly long-term rest home residents although it probably did not prevent noroviral gastroenteritis onset.