

論文の内容の要旨

論文題目「プロバイオティクスの機能性ディスペプシア改善効果」

学位申請者 大津 俊広

キーワード： プロバイオティクス、機能性ディスペプシア、食後愁訴症候群、
Lactobacillus gasseri OLL2716、無作為化比較試験

背景

機能性ディスペプシア (Functional dyspepsia; FD) は、症状を説明できる器質的、全身性、代謝性疾患が認められないにも関わらず、胃や十二指腸に由来すると思われる腹部症状が持続する疾患である。2つのFDサブタイプが定義されており、食後愁訴症候群 (Postprandial distress syndrome; PDS) は食後のもたれ感および早期満腹感、心窩部痛症候群 (Epigastric pain syndrome; EPS) は心窩部痛および心窩部灼熱感によりそれぞれ定義されている。

FDの病態は十分に解明されていないが、ストレスが関係していることが知られており、脳腸相関を介して生じる内臓知覚過敏や消化管運動機能異常が多様な症状を引き起こすと考えられている。また、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*; *H.pylori*) 関連ディスペプシア、感染後FD等の亜型FDが報告されており、消化管の粘膜免疫の異常とFDの関連性が注目されている。2016年に改訂されたRomaIV基準では、除菌治療によりディスペプシア症状が改善した場合には*H.pylori* 関連ディスペプシアと狭義のFDとは区別されている[2]。しかし、メタアナリシスによって示されている*H.pylori* 除菌治療の有効性は低く、*H.pylori* 感染はFD症状を誘発する因子の1つと考えられている。

一部のプロバイオティクスには*H.pylori*ならびに関連胃炎を抑制する作用が報告されており、*H.pylori* 関連ディスペプシアを改善する可能性も示されている。一方、プロバイオティクスが過敏性腸症候群に有効であることから同じく機能性消化管障害に分類されるFDにも有効性が期待されるが、FDについてはプロバイオティクスの有効性を検討した報告は少ない。

目的

H.pylori 関連ディスペプシアならびにFDに対するプロバイオティクスの治療効果について検討を行った。

方法

本研究では2つの臨床試験をいずれも二重盲検、並行群間、プラセボ対照無作為化比較試験 (Randomized controlled trial; RCT) により実施した。被験者を無作為に割り付けて、プラセボ群は*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* と *Streptococcus thermophiles* で発酵させて調製したヨーグルトを、*Lactobacillus gasseri* OLL2716 (*L.gasseri* OLL2716) 群は同様のヨーグルトに*L.gasseri* OLL2716を添加した*L.gasseri* OLL2716含有ヨーグルト (*L.gasseri* OLL2716: 1日当たり 10^9 CFU以上) を1日当たり90g (試験1) もしくは85g (試験2)、それぞれ12週間摂取させた。

試験1は、定期健診のために来院し、 ^{13}C -尿素呼吸テスト (Urea breath test; UBT) および便中*H.pylori* 抗原の両方で陽性が確認された30歳以上の日本人を被験者とした。主要エンドポイントとして、便中*H.pylori* 抗原量およびUBTを指標として*H.pylori* 感染負荷量の減少を評価した。副次エンドポイントとして、1) 血清PG I値およびPG II値を指標とした胃粘膜の炎症もしくは萎縮性胃炎の改善、2) ディスペプシア症状の変化を評価した。ディスペプシア症状はビジュアルアナログスケール (Visual analogue scale; VAS) を用いて、直近1週間以内に被験者が感じた平均的な重症度を0-100スコアにより評価した (症状なしを0、今まで経験のないほど強い症状を100として)。

試験2は、治療を受けていない20-64歳の日本人で、RomeIII基準で定義された4つのディスペプシア症状 (不快な食後のもたれ感、早期満腹感、心窩部痛ならびに心窩部灼熱感) が1つ以上あり、かつ*H.pylori* 陰性が確認された者を被験者とした。警告症状がある者および器質的な胃腸疾患のリスクがある薬剤を使用している者は除外した。主要エンドポイントは包括評価スコア (試験食品摂取12週後の胃の症状に対する全般的効果の被験者の印象のスコア) とした。副次エンドポイントは、1) FD主要4症状の除去率ならびにFDサブタイプ (PDS、EPS) の除去率、2) 個別FD症状スコアおよび付帯症状スコアとした。包括評価は、質問票を用いて「前観察期間に比較して、直近1週間のあなたの胃の症状

はどうでしたか？」という内容に 7 point Likert scale で回答させた（1 は非常に良くなった ～ 7 非常に悪くなった）。個別 FD 症状は、質問票を用いて各症状の重症度を 7 point Likert scale で回答させた（1 は症状なし ～ 7 とても重い）。

いずれの試験も試験実施計画書に適合した対象（Per-protocol; PP）集団を対象として有効性評価を行った。

結果

試験 1 は、131 名に無作為割り付けを行い、最終的に解析を実施した PP 集団は 124 名になった。*H.pylori* 感染負荷量の指標（便中 *H.pylori* 抗原 OD 値ならびに UBT（ $\triangle^{13}\text{C}$ ））ならびに胃粘膜の炎症 / 萎縮性胃炎の指標（血清 PG I / PG II 比、血清 PG I 値および血清 PG II 値）のいずれにおいても、試験食品摂取 12 週後の群間比較において統計的な有意差は認められなかった。ディスペプシア症状については、有症状者のみを層別解析した結果、食後もたれ感の VAS スコアは *L.gasseri* OLL2716 群（ $n=18$ ）は摂取前と比較して 12 週後に顕著な低下を示し統計的にも有意差が認められたが（ $p<0.05$ ）、プラセボ群（ $n=31$ ）ではそのような変化は認められなかった。

試験 2 は、116 名に無作為割り付けを行い、最終的に解析を実施した PP 集団は 106 名（平均年齢 42.8 ± 9.0 歳）になった。胃の症状に対する全般的効果の被験者の印象スコア（主要エンドポイント）はプラセボ群と比較して *L.gasseri* OLL2716 群に、より有効な改善傾向が認められたが、統計的な有意差はなかった（ $p=0.073$ ）。一方、試験食品摂取 12 週後の FD 主要 4 症状全ての消失率は、プラセボ群 17.3% に比較して *L.gasseri* OLL2716 群 35.3% で統計的に有意な群間差が認められた（ $p=0.048$ ）。また、FD サブタイプごとに層別解析したところ、試験食品摂取 12 週後の PDS 症状の除去率はプラセボ群の 17.8% に比較して *L.gasseri* OLL2716 群は 37.5% であり統計的な有意差が認められた（ $p=0.040$ ）。一方、EPS-like の除去率はプラセボ群の 31.6% に比較して *L.gasseri* OLL2716 群は 36.8% で統計的な有意差は認められなかった（ $p=1.000$ ）。

考察

試験 1 では *H.pylori* 感染者を被験者としたが、試験食品摂取 12 週後において、*L.gasseri* OLL2716 群に食後のもたれ感の自覚症状スコア（VAS スコア）の有意な改善を確認することができた。一方、*H.pylori* 感染負荷量ならびに胃粘膜炎症の指標となる血清 PG I / II 比に統計的な有意差を認めることができなかった。以上より、*L.gasseri* OLL2716 は *H.pylori* 感染の改善とは無関係にディスペプシア症状を改善した可能性が考えられた。

試験 1 の結果を受けて、試験 2 では *H.pylori* 非感染の狭義の FD 有症状者を対象に *L.gasseri* OLL2716 の有効性を評価する RCT を実施した。その結果、試験食品摂取 12 週後の FD 主要 4 症状全ての消失率は、プラセボ群に比較して *L.gasseri* OLL2716 群において有意に高値であった（ $p=0.048$ ）。一方、包括的評価である胃の症状に対する全般的効果の被験者の印象スコア（主要エンドポイント）はプラセボ群と比較して *L.gasseri* OLL2716 群に、より有効な改善傾向が認められたが、統計的な有意差はなかった（ $p=0.073$ ）。包括的評価では、「試験食品摂取開始前に比較して、直近 1 週間のあなたの胃の症状はどうでしたか？」という内容の質問をしているが、その比較は 12 週間もの長期間をさかのぼる摂取前との比較であったため、正確に思い出すのが困難であったのかもしれない。また、*L.gasseri* OLL2716 の効果が EPS-like 症状に認められなかったことから、PDS 症状に比較して EPS 症状の方が被験者の印象により強く影響を及ぼした可能性もある。

結論

厳密な FD の定義および十分信頼できるアウトカムを用いた臨床試験の結果から、*L.gasseri* OLL2716 は *H.pylori* 非感染の狭義の FD に有効であることが示された。また、*L.gasseri* OLL2716 が主に PDS 症状に有効であることが示された。*L.gasseri* OLL2716 含有ヨーグルトは機能性食品であるので各人の判断で、毎日の食事に取り入れて習慣的に利用できるというメリットを持つ。