

# 犬のジアルジア症に対する プロバイオティクス応用の可能性



伊藤直之 Naoyuki Itoh (北里大学 獣医学部 獣医学科 小動物第1内科学研究室)

## はじめに

子犬におけるジアルジア感染は、きわめて一般的であることがこれまでの疫学調査の結果から明らかである<sup>1</sup>。ジアルジアの感染は、必ずしも消化器障害を引き起こすものではないが、何らかのことをきっかけに下痢を呈するようになる症例が存在することも事実である<sup>1,2</sup>。ジアルジア症の治療には、メトロニダゾールやフェンベンダゾールが一般的に使用され、有効であることが示されている<sup>1</sup>。しかしながら、再感染に十分な注意を払っているにもかかわらず、これらの薬剤の複数回投与を行っても糞便中の虫体や抗原が陰転しないケースをしばしば経験する。

近年、様々な領域でプロバイオティクスの有用性が示されるようになってきた。小動物の臨床においても、いくつかの病態においてプロバイオティクスを応用したデータが蓄積されつつある<sup>3,6</sup>。今回はTraversらの総説<sup>2</sup>をもとに、犬のジアルジア症に対するプロバイオティクスの効果について紹介したいと思う。

## プロバイオティクスとプレバイオティクス

「プロバイオティクス」と紛らわしい語句として「プレバイオティクス」がある。はじめに、この両者の違いを明確にしたいと思う(表1)。

プロバイオティクスとは「腸内細菌叢のバランスを改善することにより、人や動物に有益な作用をもたらす生きた微生物であり、乳酸菌、納豆菌、酪酸菌などの生菌剤や発酵乳、

乳酸菌飲料などの補助食品が含まれる<sup>2,7,8</sup>。有益な効果をもたらす分子機構については、まだよく解明されていないが、おそらく、プロバイオティクスと病原体や関連した宿主細胞との相互作用など、複合的なメカニズムによるものと推測されている<sup>2</sup>。また、プロバイオティクスは、菌株特異的なメカニズムで防御機能を発揮することから、極端な場合、2つの近縁した菌株が逆の効果を誘導することがあることに注意しなければならない<sup>2</sup>。そのため、プロバイオティクスは、常に菌株のレベルで十分に解明されている必要がある。

一方、プレバイオティクスは、プロバイオティクスの働きを助ける物質のことであり、以下のような性質を持つ<sup>7</sup>。

- 1) 消化管上部で分解・吸収されない
- 2) 腸内のプロバイオティクスの餌になり、善玉菌だけを増やす(悪玉菌を増やさない)
- 3) 腸内環境を整え、人や動物の健康増進・維持に役立つ

プレバイオティクスとしては、腸内で消化されにくいオリゴ糖類や食物繊維などが代表的なものとして知られている<sup>7</sup>。

## プロバイオティクスはどのようにして消化管内の病原体に対抗するのか？

プロバイオティクスのジアルジア症に対する効果を解説する前に、プロバイオティクスがどのようにして消化管内の病原体に立ち向かうのか、その一般的な対抗戦略について概説したい。

図1に示すように、プロバイオティクスの対抗戦略は以下の3点に要約される<sup>2</sup>。

- 1) 消化管内環境の調節
- 2) 活性分子の分泌
- 3) 免疫の調節

### 1) 消化管内環境の調節

消化管内環境の調節は、プロバイオティクスが持つ周囲微

表1 プロバイオティクスとプレバイオティクスの比較

プロバイオティクス	プレバイオティクス
腸内細菌叢のバランスを改善することで宿主に有益に働く生きた微生物	腸内有用菌の増殖を促進し、宿主に有利に作用する難消化性の食品成分
乳酸菌、納豆菌、酪酸菌、発酵乳、乳酸菌飲料など	オリゴ糖、食物繊維など

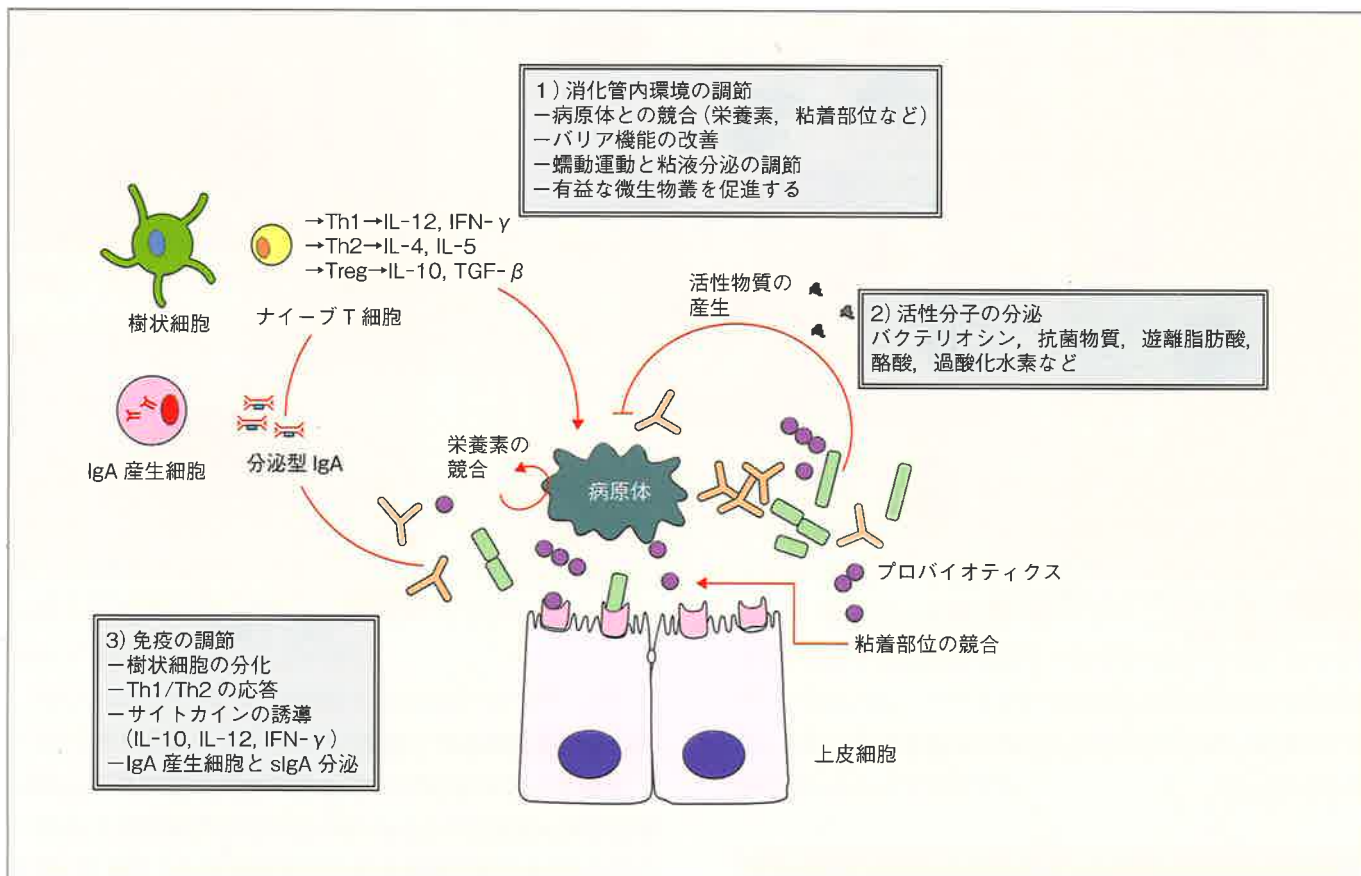


図1 プロバイオティクスが病原体を制御する異なるルートの模式図  
 文献2より引用・改変

生物の増殖をコントロールする能力や共通している生活圏の競合的占有 (例えば栄養素の利用) によるものであることが示されている<sup>2)</sup>。具体的には、鉄は制限的栄養物質であるが、ほとんどの細菌にとって本質的に必要なものであり、プロバイオティクスはその利用率に競合し、病原微生物に鉄を利用できないようにする<sup>2)</sup>。

また、プロバイオティクス中には、消化管内微生物叢の構成や平衡に影響を与えることが可能なものもある。例えば、混合プロバイオティクスは、患者の消化管内細菌数を増加させて細菌叢の変化を元に戻すことが示されている<sup>2)</sup>。さらに、プロバイオティクスは、消化管の運動性と粘液分泌を調節することも知られている<sup>2)</sup>。

## 2) 活性分子の分泌

活性分子の分泌は、抗微生物的な働きをするバクテリオシン (細菌によって産生され、同種や近縁の細菌に抗菌活性を持つタンパクやペプチドの総称) や過酸化水素のような生物学的に活性のある分子をプロバイオティクスが産生することである<sup>2)</sup>。これらの分子は、周囲微生物の成長や生存をコントロールする。バクテリオシンは、分泌性のタンパクまたは

ペプチドであり、一般的に細胞膜に浸透することや必須酵素を障害することで近縁の細菌を殺滅する<sup>2)</sup>。プロバイオティクスである *Lactobacillus reuteri* は、広域性の抗菌活性を有するロイテリン (3-hydroxypropionaldehyde) を産生し、細菌、酵母、真菌、原虫およびウイルスを抑制する。

また、一部のプロバイオティクスは、乳酸で局所の腸管内pHを低下させ、酸感受性微生物の成長を変化させることが示されている<sup>2)</sup>。

## 3) 免疫の調節

免疫の調節におけるプロバイオティクスの働きは、様々な病原体に対する宿主の免疫応答を刺激することにある<sup>2)</sup>。プロバイオティクスは、消化管で上皮細胞、マイエル板M細胞、および免疫細胞と相互に作用する。これらの相互作用は、特に粘膜免疫で重要なIgMと分泌型IgAの産生を伴うIgA産生細胞の数を増加させ、病原微生物に対するバリアとして役立つ<sup>2)</sup>。

また、樹状細胞に作用してナイーブT細胞のTh1, Th2あるいは制御性Tリンパ球への分化を誘導することが知られている<sup>2)</sup>。さらに、プロバイオティクスは、サイトカインの放

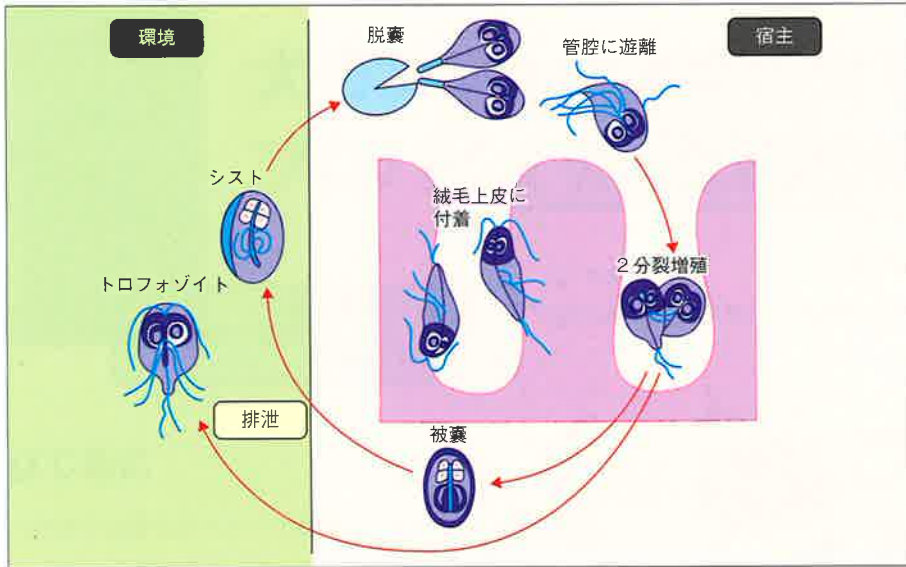


図3 ジアルジアのシスト(ヨード染色)



図4 ジアルジアのトロフォゾイト(ヨード染色)

図2 ジアルジアのライフサイクル  
文献1より引用・改変

出 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12) を調整していることが示されている<sup>2</sup>。

以上の3つの対抗戦略は、それぞれバラバラに働いているのではなく、互いに共同して病原体のコントロールに関与していると考えられている。

## ジアルジア感染の概要

### ジアルジアの感染経路

ジアルジアの感染(図2)は、環境に対して抵抗性があるシスト(嚢子)(図3)の経口摂取で始まる。消化管を通過する間に、シストから脱囊し運動性と増殖性があるトロフォゾイト(栄養体)(図4)が遊離する<sup>1,2</sup>。トロフォゾイトは腸管の管腔で分裂増殖後、上皮細胞に付着することで症状の発現に関係し、下痢や嘔吐などの消化器症状を引き起こす<sup>1,2</sup>。しかしながら、症状がない不顕性感染も多く存在する<sup>1,2</sup>。一般的な免疫不全(低 $\gamma$ グロブリン血症)や消化管内微生物叢の変化は、明らかにジアルジアに対する易感染性を示す<sup>2</sup>。

ジアルジア症の治療に必要な免疫応答としては、IgM, IgG, およびIgA抗体と同様に、T細胞, 好中球, マクロファージが大きな役割を果たすと考えられている<sup>2</sup>。T細胞性サイトカインもまた、抗ジアルジア効果のあるデフェンシンの産生および放出を誘導する可能性がある<sup>2</sup>。しかしながら、ジアルジアは、細胞内に侵入することがないために強い免疫反応は誘導されず、さらに、表面抗原を変化させることから、宿主の免疫応答による排除は限定的だと考えられる<sup>1</sup>。

### ジアルジア症の診断・治療

診断は、糞便検査による虫体の検出やELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法による特異抗原の検出によって行われる。糞便検査では直接塗抹法と浮遊法(比重1.18の硫酸亜鉛液)を行い、ヨード染色を施して観察する。ただし、虫体の排泄は間欠的であるため、異なる便で2~3回検査をすることが望ましい。あるいは、国内でも犬・猫用のジアルジア抗原検査キット「スナップ・ジアルジア: アイデックス ラボラトリーズ(株)」が販売されているので、排泄後1時間以内の新鮮便を用いて検査をすることもできる。また、検出感度が優れたリアルタイムPCRによるジアルジア遺伝子の検出も外注によって利用可能である<sup>1</sup>。

犬のジアルジア症治療には、人と同様にメトロニダゾールが一般的に使用され、その他フェンベンダゾールも使用されているが<sup>1</sup>、糞便中の虫体や抗原が容易に陰転しないケースがあり、駆虫薬以外の治療も必要であると感ずることがある。

## プロバイオティクスによるジアルジア症の治療・予防効果に関する知見

ジアルジア感染に対するプロバイオティクス使用に関する知見では、*Lactobacillus johnsonii*のプロバイオティクス菌株LA1の培養上清が、*in vitro*でジアルジアの成長をコントロールすることができたという報告がある<sup>2</sup>。また、ジアルジアシストによる経口感染を引き起こす7日前から、*L. johnsonii* LA1の生菌を毎日、飲料水へ添加することで、スナネズミ

表2 国内で犬・猫に使用されるプロバイオティクス製品

	製品名：販売元	配合されているプロバイオティクス
動物用医薬品	バイオムバスター <sup>®</sup> 錠：共立製薬（株）	<i>Bacillus coagulans</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Streptococcus faecalis</i>
医療用医薬品	ビオフェルミン <sup>®</sup> ：ビオフェルミン製薬（株）	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
	ラックビー <sup>®</sup> 微粒N：興和（株）	<i>Bifidobacterium</i>
動物用サプリメント	マイトマックス・スーパー：共立製薬（株）	<i>Pediococcus acidilactici</i>
	ビヒラクチン <sup>®</sup> DX：（株）森乳サンワールド	<i>Bifidobacterium pseudologum</i> <i>Bifidobacterium thermophilum</i>

のジアルジア症を制御することができたとする報告がある<sup>2</sup>。具体的には、糞便のシスト減少、プレパテント期間の短縮、そして良好な健康状態が認められた。さらに、*L. johnsonii* LA1の処置が、ジアルジアに対する宿主免疫応答をより強固にすることも示唆されている<sup>2</sup>。

*Enterococcus faecium* SF68と*Lactobacillus casei* MTCC 1423菌株もまた、マウスからのジアルジア虫体排除に有効であることが示されている<sup>2</sup>。この作用は、それぞれプロバイオティクス処置マウスの小腸における絨毛萎縮の減少と細胞浸潤の減少や、特異的抗ジアルジア消化管IgAとIgGの産生増加で示される免疫応答の増強に関連したものであると考えられている<sup>2</sup>。また、*Lactobacillus casei* MTCC 1423による毎日の前処置は、ジアルジア症の重症度と期間を効果的に減少させることが示されている<sup>2</sup>。

人の患者で実施された研究では、メトロニダゾール単独による治療患者と比較してプロバイオティクスの酵母*Saccharomyces boulardii*とメトロニダゾールの併用患者では、糞便のジアルジアシスト数が減少したことが示されている<sup>2</sup>。

これらの報告以外にも、ジアルジア症に対するプロバイオティクスの効果に関する論文は数多く存在する。しかし、そのすべてがジアルジア症に対する有効性を謳ったものではない。先にも述べたように、プロバイオティクスは特異的な菌株メカニズムで防御機能を発揮するものであり、それぞれの症例によって消化管内微生物叢の変化は様々であると予測される。

## おわりに

ジアルジア症に対するプロバイオティクスの応用について概説した。重要なことは、プロバイオティクスの使用は、単独でジアルジア症をコントロールするのは困難であるものの、治療薬では補えない部分や治療薬の負の作用をカバーできる可能性があるということである。

すなわち、予防的な処置や治療薬との併用として、積極的に使用すべきものだと考えられる。国内で犬・猫に使用される製品を表2に示した。この中でもバイオムバスター<sup>®</sup>錠（共立製薬（株））は、動物用医薬品であり、小型の錠剤で嗜好性も高いため、駆虫薬との併用が容易だった。また、ここで紹介した以外にも、ジアルジア症に対する効果が期待できる菌種・菌株が多数あると推測され、今後さらに多くのデータが集積されることを期待する。

### 参考文献

- 1) 伊藤直之. 犬のジアルジア感染. 日獣会誌, 2013; 66 (10) : 701-708.
- 2) Travers MA, Florent I, Kohl L, Grellier P. Probiotics for the control of parasites : an overview. *J Parasitol Res*, 2011; 2011 : 1-11.
- 3) 赤熊美紀, 樋口裕樹, 熊谷武久, 永田雅彦. 犬アトピー性皮膚炎における*Lactobacillus paracasei* K71の補助的治療効果. 獣医臨床皮膚科, 2013; 19 (3) : 155-158.
- 4) Lin JJ, 加藤 元, 柴内裕子, 上田剛郎, 笠次良宣, 小見直也, 石田卓夫. 使ってみようプロバイオティクス-犬と猫の慢性消化器疾患治療における*Pediococcus・Saccharomyces*混合プロバイオティクスの効果. *CAP*, 2009; 24 (9) : 46-49.
- 5) Lin JJ, 加藤 元, 柴内裕子, 上田剛郎, 齋藤麻実子, 山田真知子, 望月啓太, 石田卓夫. 使ってみようプロバイオティクス *Pediococcus*と*Saccharomyces*の混合プロバイオティクスによるストレス性消化器疾患軽減効果. *CAP*, 2009; 24 (9) : 50-52.
- 6) 松嶋 彩, 島田洋二郎, 奥田英令, 保志昌子, 中村遊香, 日笠喜朗. 犬の下痢症に対するベルベリン配合止瀉剤ならびに生菌配合整腸剤の治療効果. 日獣会誌, 2009; 62 (10) : 789-795.
- 7) 深田恒夫. さあ, 使ってみようプロバイオティクス (基本編). *mVm*, 2011; 20 (128) : 6-11.
- 8) 深田恒夫. さあ, 使ってみようプロバイオティクス (臨床編). *mVm*, 2011; 20 (129) : 36-40.