

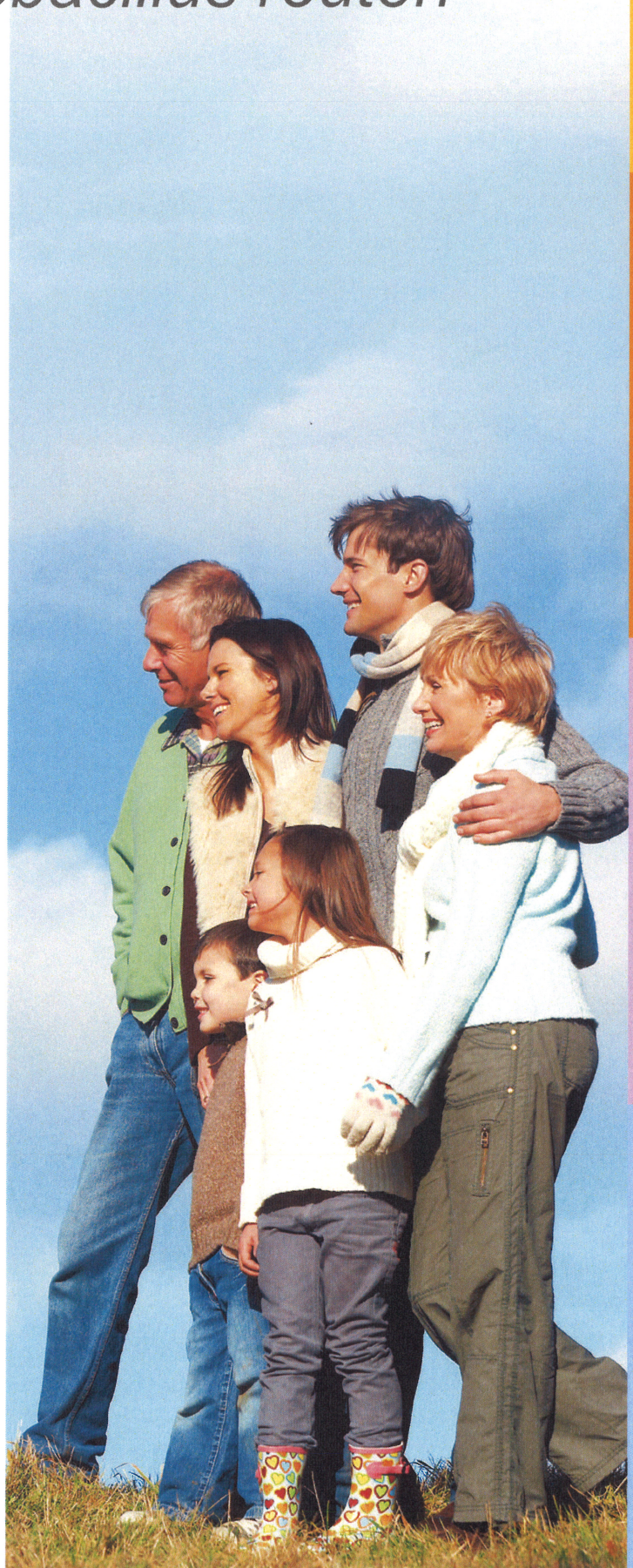
References relevant for probiotic use of *Lactobacillus reuteri*

Child Health

Gut Health

Immune Health

Oral Health



BioGaia[®]
Clinically Proven Probiotics

Lactobacillus reuteri に関する最新の臨床研究情報

Lactobacillus reuteri Protectis は、ヒト由来の Lactobacillus reuteri 種の1菌株でBioGaia社の胃腸・免疫分野のプロバイオティクスに使用されており、口腔衛生分野に使用されている Lactobacillus reuteri Prodentis には2種類の L. reuteri 菌株がブレンドされています。それらの有益性と安全性はすべての年代において豊富な治験論文により実証されています。

今日まで、67症例の治験が実施され、その被験者数は4,500名に上ります。その内35症例は権威ある科学雑誌に投稿されており、19症例は科学学会において発表されています。

目次

Lactobacillus reuteri :

ヒトにおけるコロニー形成	2
--------------	---

乳幼児を対象とした臨床研究 :

コロニー形成	3
感染症リスクの減少	4
胃腸障害に対する効果	7
免疫機能に対する効果	10
安全性	13

成人における臨床研究 :

免疫機能におけるコロニー形成と効果	16
一般的な感染症リスクの軽減	18
胃腸障害に対する効果	19
安全性	24

口腔衛生における臨床研究	26
--------------	----

Lactobacillus reuteri の作用機序と臨床概要	29
----------------------------------	----

商品の品質と供給システム	31
--------------	----



Lactobacillus reuteri : ヒトにおけるコロニー形成

1. 宿主と共に進化した *Lactobacillus reuteri* の消化管との共生における多様性

Oh PL, Benson AK, Peterson DA, Patil PB, Moriyama EN, Roos S, Walter J (2010) ISME J. 4:377-387

前臨床試験は6種類の異なる宿主(ヒト、マウス、ラット、ブタ、ニワトリ、七面鳥)から分離された *L. reuteri* 菌株の遺伝子構造と系統を特徴付けることにより胃腸管に共生している *Lactobacillus reuteri* の進化を解明するために実施された。そして、*L. reuteri* 種間において遺伝子異質性があったという注目に値する発見と進化様式はそれぞれの脊椎動物における *L. reuteri* の系統において遥か昔より関連性があったことを示した。そのような進化の過程は微生物と宿主の共生的関係の発展を助け、腸内菌叢の重要で有益な特質を明らかにしている。

結論： これらの結果は、*L. reuteri* が見境のない進化をしてきたのではなく、遥か昔より高度に特化した共生関係により宿主の進化に適応してきた多様性にあるといえる。

2. ヒトの母乳における *Lactobacillus reuteri* の出現

Sinkiewicz G, Ljunggren L. (2008) Microb Ecol Health Dis. 20:122-126

この研究は、220名の生後6-32日の乳児に授乳中である母親の母乳中における乳酸桿菌と *Lactobacillus reuteri* の出現について調査するために行われた。サンプルはスウェーデン、デンマーク、イスラエル、南アフリカ、韓国、日本、ペルーの都市部、農村部に住む母親から採取された。日本、スウェーデンの農村部在住者の50%から *L. reuteri* が検出されたが、ペルー、デンマーク、イスラエルの都市部在住者からは少量、もしくは検出されなかった。全体では約15%の母親の母乳から *L. reuteri* が検出された。母乳からの乳酸桿菌、*L. reuteri* の出現において都市部と農村部に住む母親の間に有意な差は認められなかった。

結論： この研究は *L. reuteri* が自然に母乳に含まれていることを示唆している。そして世界各国のあらゆる地域において授乳中の母親の7人に1人の割合で *L. reuteri* が母乳に含まれていると言える。

3. ヒトの腸内フローラにおける乳酸桿菌属とビフィズス菌属の構成と遷移

Reuter G. (2001) Curr Issues Intest Microbiol. 2:43-53

この論文は、*L. reuteri* が人体の消化管のそれぞれの場所、つまり口腔から胃、小腸、大腸、直腸を通して便においてそれぞれどのようなコロニーを形成しているのかを述べている。更には腔内から *L. reuteri* を分離したことも明らかにしている。この論文で Reuter 教授は、*L. reuteri* は人類の腸内フローラに元々住み着いている乳酸菌であり、新生児の時から自然に消化管の中で生態系を構築している菌であることを証明している。このような本来の腸内フローラに自然に棲みつくプロバイオティクスは2-3種類しか報告されていない。

乳幼児を対象とした臨床研究：コロニー形成

4. 生後1年間授乳した乳児の糞便中と母乳中におけるプロバイオティクスの関係

Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T, Fredrikson M, Björkstén B. (2009) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 49: 349-354

この前向き無作為化二重盲検試験により、アトピー性疾患の罹患歴のある232名の母親の糞便、母乳中の *Lactobacillus reuteri*、さらに *L. reuteri* ATCC 55730 の経口摂取後の乳児の糞便中の *L. reuteri* に及ぼす影響の要素を確認した。無作為に選ばれた母親に出産までの4週間に渡って *L. reuteri* とプラセボを摂取してもらった。出産後、それぞれの新生児にも同様の試験を12ヶ月続けた。*L. reuteri* を摂取した母親から生まれた新生児の糞便中の *L. reuteri* の出現率はプラセボを摂取した母親の新生児と比較して高かった。最も高い出現率を記録したのは生後5-6日目であった(*L. reuteri* 摂取82%:プラセボ摂取20%; $P < 0.001$)。初乳においても *L. reuteri* を摂取した母親からは12%出現したが、プラセボ摂取した母親からは2%に過ぎなかった。授乳において抗生物質の影響が現れない間は糞便中の *L. reuteri* 菌数を下げるように思われる。*L. reuteri* 摂取はビフィズス菌や *C. difficile* のコロニー形成に対して影響を与えなかった。

結論：*L. reuteri* を経口摂取した母親の母乳と生後1年間 *L. reuteri* を経口摂取した乳児から *L. reuteri* は必ず検出された。*L. reuteri* は摂取していない乳児の糞便からも検出されることもあった。

感染症リスクの減少

5. プロバイオティクス摂取中の託児所の乳幼児における一般的な感染症に対する長期間の防御

Weizman Z, Abu-Abed J, Nasasra A (2009) J Pediatr Gastroenterol Nutr 48(Suppl. 3):E74-75, abstract PN1-07.

この後ろ向き試験は、プロバイオティクスを摂取することにより一般的な感染症に対する長期間の防御が得られるか、託児所の乳幼児194名を対象に行われた。乳幼児の年齢は4-10ヶ月で育児粉乳のみ(n=59)、育児粉乳 + *Bifidobacterium lactis* Bb-12(n=69)、育児粉乳 + *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730(n=66)の3グループに分け12週間摂取、その後プロバイオティクスの摂取なしでさらに12週間経過して評価した。プロバイオティクスを摂取しなかった期間は発熱、下痢症、呼吸器感染症も含めパラメーターの測定においてグループ間に有意な差はみられなかった。Weizman et al., 2005, page 5 を参照。

結論： 育児粉乳 + *B. lactis* と 育児粉乳 + *L. reuteri* のグループにおいて摂取期間中は防御効果が認められたが、摂取終了期間における長期間の防御効果との関連性は認められなかった。

6. プロバイオティクスによる外科手術を受けた新生児集中治療処置室(NICU)新生児を対象とした細菌、カンジダ感染予防

Betta P, Sciacca P, Trovato L, Vilardi L, Scuderi MG, Di Benedetto V, Oliveri S, Romeo MG.(2007) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 44:e127, abstract PG4-13.

外科的手術を受けたNICUの新生児に対してプロバイオティクスを経口投与することにより細菌、真菌感染症、胃腸症状の感染頻度と経腸栄養摂取耐性時間に対する効果を検証するために前向き無作為化非盲検試験を行った。対象としたのは外科的処置を受けNICUで治療中の新生児を含む、妊娠期間 36.4 ± 2.7 週間、出生時の体重が 2568.3 ± 644 gの24名。第I群(n=8)には *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を、第II群(n=8)には *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103(GG) を投与し、第III群(n=8)にはプロバイオティクスの投与を行わなかった。I群、II群ともNICUに入った時点からプロバイオティクスを投与した。臨床的指標により細菌、カンジダ感染頻度、抗真菌治療日数、経静脈栄養摂取期間、経腸/経口食物摂取の耐性時間、体重の増加、胃腸症状、入院期間を評価した。結果：細菌感染においてI群が0%、II群が12%、III群が37.5%となり、カンジダ感染においてI群が12.5%、II群が25%、III群が37.5%と有意に減少した。抗真菌治療においてはI群が19日間、II群が29日間、III群が41日間となり、III群がかなりの長期に渡る抗真菌治療を必要とする結果となった。経静脈栄養期間においてはI群が18日間、II群が34日間、III群が42日間であった(p<0.05)。

結論： 高いリスクのある新生児集団にプロバイオティクスを摂取することにより細菌、カンジダ感染のリスク減少、経静脈栄養の期間短縮、胃腸症状の軽減、経口による食物摂取の耐性が増し、入院期間が短縮された。

7. 新生児集中治療処置室(NICU)における細菌、カンジダ感染予防に対するプロバイオティクスの役割

Romeo MG, Betta P, Oliveri S. (2006) Presented at the 5th Annual meeting of the Italian Society of Perinatal Medicine, Parma, Italy, 15-17 June 2006; Conference handout. Abstract published in J Perinat Med. 34(Suppl 1): A9, abstract MSL_24.

NICUで治療を受けている未熟児を対象として、2種類のプロバイオティクスが細菌・真菌感染リスクを低下させることができるか調査するための前向き無作為化試験を行なった。*L. reuteri* ATCC 55730 および *L. rhamnosus* GG(LGG)を28日間投与した。*L. reuteri* はオイルドロップの形態で1日あたり5滴で 1×10^8 CFUの

L. reuteri を投与した。LGGは粉末を液体に混ぜ、一日あたり 3×10^9 CFUを投与した。コントロール群を含め、トータルで184名の乳児を対象に、*L. reuteri* 投与67名、LGG投与55名、コントロール62名を比較した結果、両プロバイオティクス群ともコントロール群に対して細菌・真菌感染の発症を有意に減少させることが分かった。*L. reuteri* 群は入院期間が22日に短縮したのに対し、コントロール群は42日、LGG群は29日となった。LGG群、コントロール群と比較して *L. reuteri* 群は最初の28日間で体重が著しく増加した。胃腸症状においては、*L. reuteri* 群は67名中2名にまで有意に減少したのに対し、LGG群では55名中14名、コントロール群では62名中27名までの減少にとどまった。

結論：プロバイオティクスを摂取した2つのグループは、早産の乳児における細菌・真菌感染発症をいかなる安全性の問題も伴うことなく減少させ、プロバイオティクス群はコントロール群の乳児と比較して入院期間を短縮させた。

8. 保育所における感染症に対するプロバイオティクス含有育児粉乳の効果： 2種のプロバイオティック製品の比較

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. (2005) Pediatrics 115:5-9. Free to access at <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/115/1/5>

保育所における感染症の発症に対するプロバイオティクスの効果を調査するために前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。生後4-10ヶ月の194人の健康な子供を3群に分け12週間の調査を行なった。育児粉乳に *L. reuteri* ATCC 55730、*Bifidobacterium lactis* Bb-12 を添加した群、育児粉乳にプロバイオティクスを含まない群。その結果、プロバイオティクスを含む2群はプラセボ群と比較して、発熱および胃腸感染症の発症を有意に低下させることがわかった。*L. reuteri* 群は *B. lactis* 群、コントロール群と比較して通院回数、抗生剤の摂取量、保育所の欠席回数を有意に減少させた。

結論：育児粉乳にプロバイオティクスを加えたものを摂取することで、保育所における子供たちの感染症が有意に減少した。また、これにより同じプロバイオティクスでも *L. reuteri* には優れた効果があることが明らかになったとともに、3カ月間の研究期間中、安全性に関する問題は一例も発生していない。

9. プロバイオティクスによる子供の下痢予防効果

Ruiz-Palacios G, Guerrero ML, Hilty M. (1996) Pediatr Res 39(4) part 2:184A, abstract 1089.

メキシコシティに住む生後12-36カ月の258名の健康な子供を対象として、前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。この研究の目的は、原因の異なる下痢の予防におけるプロバイオティクスの効果を明らかにすることである。子供に1日あたり 5×10^7 CFUの *L. reuteri* を含有するプロバイオティック飲料またはプラセボ飲料を4ヶ月間与えた。*L. reuteri* 摂取群では119名中90名(76%)とほとんど下痢症状はみられず、コントロール群の120名中77名(64%)に対して有意な違いがあった。

結論：*L. reuteri* および *Lactobacillus* 属を含有する飲料を毎日の食生活の一環として摂取することにより、子供における下痢の発症リスクを低下させた。

10. 下痢の発症に対するプロバイオティクス含有飲料の効果

Guerrero M, Dohnalek M, Newton P, Kuznetsova O, Ruiz-Palacios G, Murphy T, Calva J, Hilty M, Costigan T. 1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Dec. 1996, abstract no. 610:45-2.

メキシコシティに住む生後12-32カ月の健康な幼児を対象に下痢の発症におけるプロバイオティクスの効果を調査するため前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。プロバイオティクスを混ぜた2種類の飲料、*L. reuteri* 飲料群と他のプロバイオティクス群、プラセボ飲料群に分けて16週間摂取。*L. reuteri* 飲料群においては129名中92名(71%)の子供が下痢に罹患しなかった。他のプロバイオティック飲料群においては129人中88人(68%)、コントロール群では、130人中80人(61%)が下痢に罹患しなかった。下痢の発症頻度は、*L. reuteri* 群が44件($p=0.04$ プラセボ群との比較)に対してもう一方のプロバイオティック飲料群が47件($p=0.135$ プラセボ群との比較)と有意に低かった。プラセボ飲料群においては62件であった。

結論：健康な子供における下痢の発症は *L. reuteri* を含有するプロバイオティック飲料を摂取群においてのみ有意に低下した。

胃腸障害に対する効果

11. プロバイオティクスによる乳児の逆流と胃内容排出の改善

Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. (2009) Acta Paediatrica 98(Suppl 460):161, abstract 415.

育児粉乳給餌を受けている42名の乳児を対象にプロバイオティクスである *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (1×10^8 CFU/日) 群とプラセボ群に分けて30日間投与し、逆流と胃内容排出に関して効果を調査するため無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。試験開始時の被験者の平均年齢は40日で、開始前の週において少なくとも1日4回の逆流症状があった。*L. reuteri* 投与群において逆流が有意に減少(1.26回/日に対してプラセボ群は3.93回/日 $p < 0.005$)、胃内容排出が有意に増加(11.8 ± 1.5 に対してプラセボ群は 1.5 ± 2.8 ; $p = 0.015$)、空腹時胃前庭部が有意に減少(3.0 ± 0.3 に対してプラセボ群は 4.0 ± 0.6 ; $p = 0.002$)した。

結論: *L. reuteri* 投与を受けた乳児の逆流回数の有意な減少と胃内容排出症状の有意な改善は育児粉乳給餌を受けている乳児の胃腸機能改善において重要な役割を果たしていると言える。

12. 未熟児における摂食耐性、排便習慣、胃腸の運動性に対するプロバイオティクスの効果

Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. (2008) J Pediatrics. 152:801-806.

摂食耐性、排便習慣、胃腸の運動性におけるプロバイオティクスの効果を調査するため、育児粉乳給餌を受けている健康な乳児に対して二重盲検プラセボ比較パイロット試験を行なった。平均妊娠期間34週間および平均出生体重1,890gの30名の乳児を対象とし、10名は母乳のみ、20人には無作為に1日につき 1×10^8 CFU の *L. reuteri* ATCC 55730 もしくはプラセボの育児粉乳を30日間投与した。試験終了時に超音波検査により *L. reuteri* 含有育児粉乳群において胃内容排出と胃内容排出率がプラセボ群と比較して有意に改善されたことが明らかになった ($P < 0.001$)。 *L. reuteri* 含有育児粉乳群において1日の逆流回数がプラセボ群の4.2回に対して2.1回に減少 ($P < 0.01$)。毎日の排泄もプラセボ群の2.1回に対して3.7回に増加 ($P < 0.05$)。泣く時間に関してもプラセボ群では1日平均88分に対して *L. reuteri* 含有育児粉乳群において1日平均32分と有意に減少した ($P < 0.01$)。因みに母乳摂取群は1日平均66分だった。1日の体重増加に関しては3群とも同様で、副作用と思われる兆候は認められなかった。

結論: *L. reuteri* 投与により育児粉乳給餌を受けている未熟児の育児粉乳に対する耐性が改善された。プラセボ群と比較して逆流回数と1日の泣く時間が有意に減少し、排便回数が有意に増加した。胃内容排出においても改善された。

13. 慢性便秘を伴う幼児における *Lactobacillus reuteri*

Martinelli M, Coccorullo P, Miele E, Russo D, Greco L, Staiano A (2009) Presented at the conference Gastro 2009, London, UK, 20-25 November 2009, abstract P1129.

慢性便秘を伴う乳児を対象に *Lactobacillus reuteri* DSM 17938を投与し、その効果を調査するため無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。対象となる幼児は母乳離れした6-12ヶ月の44名であった。*L. reuteri* はオールドロップ5滴 (1×10^8 CFU) を1日1回食後30分に8週間に渡って与えられた。その結果、*L. reuteri* 投与群の腸運動の頻度はプラセボ群に対して2週間目 ($p = 0.042$)、4週間目 ($p = 0.008$)、8週間目 ($p = 0.027$) と有意に増加した。*L. reuteri* 投与群で便の硬さについて試験開始時に硬いと報告したのは22名中19名 (86.4%) であったのが2週目で11名 (50%) となり、4-8週目で4名 (18.2%) にまで減少した。しかしながら、便の硬さに

については両群間で試験期間中どの時点においても有意な差は認められなかった。

結論：慢性便秘を伴う幼児に対して毎日の *L. reuteri* 摂取は排便回数を有意に増加される効果があった。幼児の便秘治療においてプロバイオティクスの使用はその安全性からとても魅力的な選択肢の一つになるだろう。

14. 乳児疝痛の治療に対する *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection strain ATCC 55730) とシメチコンの効果

Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. (2007) *Pediatrics* 119:124-130.
Free to access at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/119/1/e124>

Lactobacillus reuteri による乳児疝痛の改善効果を調査するため前向き無作為化試験を行なった。母乳を摂取している生後11-80日の疝痛を持つ90名の乳児を無作為に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を 10^8 CFU/日投与、シメチコン60mg/日投与の2群に分けて治療を行った。最終的には83名の被験者が試験を遂行した。両群において泣く時間の初期値は197時間/日であった。7日後の泣く時間は *L. reuteri* 群が159時間/日に対してシメチコン群は177時間/日と有意 ($p=0.005$) に減少した。28日目までに *L. reuteri* 群は51分/日に減少したのに対し、シメチコン群は145分/日であった ($P<0.001$)。28日目には *L. reuteri* 群の95% (41名中39名) に効果が現れたのに対し、シメチコン群では7% (42人中3人) しか効果が現れなかった。副作用は両群ともに見られなかった。

結論：乳児疝痛に対する通常治療と比較して、*L. reuteri* 摂取により泣く時間を1週間以内に有意に減少し、この効果は4週間後の試験終了時にはさらに顕著に現れた。

15. *Lactobacillus reuteri* による子供に対する抗 *Helicobacter pylori* 治療の副作用の減少

Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistá AM, De Canio A, Giovanni M, Ierardi E, Cavallo L, Francavilla R. (2006) *Aliment Pharmacol Ther* 24:1461-1468.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 の抗 *Helicobacter pylori* 治療中、治療後における胃腸への副作用に対する効果を確認するため、二重盲検無作為化プラセボ比較試験を行なった。*H. pylori* 感染による消化不良症状を持つ3-18歳の子供40名を対象とした。被験者は無作為に *L. reuteri* 投与群 (10^8 CFU/日) 20名とプラセボ群20名に分けられ20日間投与、抗生物質治療は最初の10日間行われた。副作用の程度については、有効性確認システム (GSRS score) が用いられた。試験開始時において両群のスコアはほぼ同じ (*L. reuteri* 群では6.9、プラセボ群では7.1) だったが、除菌治療中の10日間、治療後の10日間において *L. reuteri* 群の胃腸の健康状態はプラセボ群と比較して有意に改善された。10日目における *L. reuteri* 群のスコアが4.1であったのに対してプラセボ群では6.2となり ($p<0.01$)、20日目では *L. reuteri* 群3.2に対してプラセボ群5.8となった ($p<0.009$)。 *H. pylori* の除菌率は両群とも同じだった。

結論：*H. pylori* 除菌治療中、治療後における *L. reuteri* 摂取は抗生物質による副作用の頻度と程度を有意に減少させた。

16. 乳幼児における急性下痢に対する *Lactobacillus reuteri* の治療効果

Eom T-H, Oh E-Y, Kim Y-H, Lee H-S, Yang PS, Kim D-U, Kim J-T, Lee B-C. (2005) *Korean J Ped* 48:986-989.

急性下痢 (40%はロタウイルスによる) により入院している乳幼児に対する *Lactobacillus reuteri* ATCC

55730の効果を調査するため、前向き無作為化プラセボ比較試験を行なった。生後6-36カ月の50人の子供を対象とし、無作為に *L. reuteri* 投与群 (10^8 CFU/日、2回/日)とプラセボ群に分け5日間の入院中に摂取してもらい両群を比較した。両群とも標準の水分補給治療を受けた。治療開始後の水様性下痢の平均持続時間は *L. reuteri* 群が2.3日であったのに対しプラセボ群は2.9日であった。治療開始2日目には水溶性下痢症状が *L. reuteri* 群 64%に対しプラセボ群では84%、下痢の平均回数においては *L. reuteri* 群の1.9回に対しプラセボ群では3.4回、嘔吐においては *L. reuteri* 群の16%に対しプラセボ群では40%と顕著な効果の違いを示した。

結論: *Lactobacillus reuteri* は急性下痢で入院中の子供の治療薬として有効である。

17. 急性下痢の乳幼児における治療薬としての *Lactobacillus reuteri*

Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkäen N, Vesikari T. (1997) J Pediatr Gastroenterol Nutr 24:399-404.

急性下痢 (75%はロタウイルスが原因)により入院している生後6-36カ月の乳幼児40名を対象に前向き無作為化プラセボ比較試験を行なった。治療を受けた19名に *L. reuteri* を1日につき 10^{10} - 10^{11} CFUを5日間投与した。*L. reuteri* 群、プラセボ群 (21名)ともに標準の水分補給治療を受けた。治療2日目には *L. reuteri* 群においては74%が水様性下痢から解放されたのに対しプラセボ群は19%と顕著な効果が現れた。

結論: *L. reuteri* は乳幼児のロタウイルス性急性下痢の治療薬として効果的である。

18. *Lactobacillus reuteri* によるロタウイルスによる胃腸炎に対する バクテリアセラピー (細菌療法)

Shornikova AV, Casas IA, Mykkäen N, Salo E, Vesikari T. (1997) Pediatr Infect Dis J 16:1103-1107.

ロタウイルスによる急性下痢により入院中の生後6-36カ月の66名の乳幼児を対象に前向き無作為化プラセボ比較試験を行なった。被験者を無作為に3つのグループに分け、20人には1日につき 10^7 CFUの *L. reuteri*、21人には1日につき 10^{10} CFUの *L. reuteri* ATCC 55730、25人にはプラセボを5日間毎日投与した。3群とも標準の水分補給治療を受けた。治療開始から2日目で低用量 *L. reuteri* 群において30%が水様性下痢から解放されたのに対し、高用量 *L. reuteri* 群においては52%が水様性下痢から解放された。プラセボ群では20%と高用量 *L. reuteri* 群との差が顕著に現れた。また、高用量 *L. reuteri* 群では水様性下痢の平均期間が1.5日であったのに対しプラセボ群は2.5日と有意に短縮された。低用量 *L. reuteri* 群における水様性下痢の平均期間は1.9日であった。

結論: 急性下痢により入院中の乳幼児において高用量 *L. reuteri* (10^{10} CFU)を摂取することにより水様性下痢の継続期間を有意に短縮できることができた。また低用量 *L. reuteri* (10^7 CFU)摂取においても継続期間を有意に短縮できることができた。

免疫機能に対する効果

19. 出生時の大きさ、母乳育児、託児所、プロバイオティクスによるアレルギー性疾患につながる Th1/Th2 関連ケモカインの不均衡への影響

Abrahamsson TR, Sandberg M, Forsberg A, Björkstén B, Jenmalm MC. (2009) Manuscript No. 4 of the doctoral thesis by Abrahamsson TR, submitted for publication. Faculty of Health Sciences, Linköping University, Sweden, 2009, Linköping University Medical Dissertation, ISSN 0345-0082; 1126. Download thesis summary (107 pp.)
at: <http://liu.diva-potal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:235319>.

これは、ケモカインと呼ばれるアレルギー進行における新しい免疫学的指標を通してアレルギー疾患のハイリスクを負う乳幼児におけるアレルギー予防研究である。(これに関する他の研究結果は Abrahamsson 2007, 2009 と Böttcher 2008 の論文に要約されている)ケモカインとは異なった免疫細胞から産生されるタンパク質の一種でその受容体はアレルギー性炎を発症している数種の細胞表面上に発現する。血液中のケモカインの循環性を分析するためにアレルギー疾患の体内試験におけるTh1/Th2の不均衡を調べる機器を準備した。この研究は *L. reuteri* ATCC 55730 の摂取を含む異なった出産前後の環境因子と異なったケモカインの出現の関連についての分析を出生時(臍帯血)、6, 12, 24ヶ月目の乳幼児を対象に行なった。生後1週間の乳幼児の糞便中の *L. reuteri* の出現と生後6ヶ月目の低レベルのTh2型サイトカインCCL17、CCL22と高レベルのTh1型サイトカインCXCL11の関係が関連付けられた。これは生後のより急速な免疫システムの構築は出生時のTh2の偏差に対する反作用であることを示唆している。他の数種のケモカインの分析においてCCL22(レベルアップ)、CXCL11(レベルダウン)とアレルギーに対する感作との関係を関連付けた。

結論: *L. reuteri* による乳幼児の感作リスクの減少はCCL22やCXCL11を含むメカニズムを通して作用していることを示唆している。

20. *Lactobacillus reuteri* による子供のアトピー性湿疹に対する効果

Gromert N, Axelsson I. (2009) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 48(Suppl. 3):E148-149, abstract AHP-07

標準治療を受けている重度のアトピー性皮膚炎の幼児を対象に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を使用した二重盲検プラセボ比較試験を行った。3ヶ月-4歳の50名の幼児を無作為に25名ずつの2群に分けた。A群はオイルに懸濁させた *L. reuteri* 1×10^8 CFU/日を、B群には同形状のプラセボを12ヶ月間投与した。SPTによる数種の食物アレルギー反応と総血中IgEは試験開始時と12ヶ月目に検査した。湿疹の程度はSCORADにより評価した。湿疹の面積はプラセボ(B)に比較して *L. reuteri* (A)群は有意に減少した ($p=0.024$)。痒み、睡眠障害に関してもB群に比較してA群では有意に減少した ($p=0.024$)。ピーナッツに対するSPTにおいてもA群が有意に減少した ($p=0.023$)。12ヶ月の試験期間中プラセボ群における総IgE量は有意に増加した ($p=0.022$) が、*L. reuteri* 群においては顕著ではなかった ($p=0.133$)。

結論: この結果は *L. reuteri* が免疫システムに影響を与え、幼児のアレルギー症状を減少させていることを示唆している。

21. *Lactobacillus reuteri* 摂取による母乳の低TGF- β_2 の誘発および乳児期の感作リスクの低減との関連性

Böttcher MF, Abrahamsson TR, Fredriksson M, Jakobsson T, Björkstén B. (2008) Pediatr Allergy Immunol. 19: 497-504

乳児の感作と湿疹に関与する母乳の免疫学的組成において *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 摂取による効果を評価する目的で前向き二重盲検プラセボコントロール試験を行なった。この試験は *L. reuteri* 1×10^8 CFU/日摂取の妊婦54名とプラセボ55名を対象に妊娠36週目から出産まで、さらにその乳児を含めて試験した。初乳と成熟乳において抗体(総IgA, 分泌型IgA)、炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカイン(TNF, TGF- β_1 , TGF- β_2 , IL-10)、細菌に対する免疫反応を緩和する可能性のある因子(可溶性 CD14)を分析した。母親の糞便中における生きた *L. reuteri* の有無を調べた。乳児には、出生時から生後12カ月間に渡って *L. reuteri* (母親と同量)を投与した。生後6カ月、12カ月、24カ月の段階での湿疹と感作(SPTおよび食物循環アレルゲン特異的IgE抗体検査による)の発症について追跡調査を行った。妊娠期間中の *L. reuteri* の摂取は低レベルTGF- β_2 に関与しており、初乳中のIL-10値が僅かに上昇した。低レベルTGF- β_2 を含む初乳を摂取していた乳児は生後2年間に感作しにくかった($p=0.01$)。IgEに関連する湿疹においても同様の傾向が見られた。

結論: 妊娠後期に *L. reuteri* を摂取することにより母乳中のTGF- β_2 値が低下させ、この低レベルの免疫因子はアレルゲンに対する感作が少ないこと、母乳を与えられている乳児はIgEに関連する湿疹(タマゴや牛乳などアレルギーを引き起こす物質に対して反応亢進のある湿疹)の発症が少なくなることが関連付けられた。

22. IgE 関連の湿疹の予防におけるプロバイオティクス

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, Oldaeus G. (2007) J Allergy Clin Immunol. 119:1174-1180.

アレルギー症状を家族に持つ乳児に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を摂取させ、湿疹と感作リスクの低減を検証するために前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を実施した。232家族を対象としたが最後まで試験を遂行したのは188家族であった。母親に *L. reuteri* (1×10^8 CFU)を妊娠36週目から出産まで毎日摂取し、その新生児にも出生時から生後12カ月間に渡って母親と同じものを同量摂取し続けてもらい、翌年もフォローアップが行なわれた。主要転帰はアレルギー疾患で、必要に応じてSPTまたは食物アレルゲンに対する循環IgE抗体検査(感作が起こったことを示す検査)を実施した。2歳になった時点での湿疹の発症は両群とも類似しており、*L. reuteri* 摂取群が36%であったのに対し、プラセボ群では34%だった。しかし、翌年においては *L. reuteri* 摂取群におけるIgEに関連する湿疹の発症が8%に減少し、対するプラセボ群では20%に留まった($P=0.02$)。SPT反応においても *L. reuteri* 摂取群はプラセボ群と比較するとほとんど見られず、母親がアレルギーを持つ乳児において *L. reuteri* 摂取群は14%であったのに対しプラセボ群では31%と顕著な差($P=0.02$)があった。喘鳴など潜在的なアレルギー疾患には影響がなかった。

結論: *L. reuteri* は乳児の湿疹の発症全般に対する予防効果はみられなかったが、2歳になった時点での *L. reuteri* 摂取群においてIgEに関連する湿疹(タマゴ、牛乳などアレルギーを起こす物質に対する反応亢進を伴う湿疹)の発症が少なく、そのためその後の呼吸器系アレルギー疾患の発症リスクを低減した。

23. アトピー性皮膚炎と牛乳不耐性の子供の患者における

L. reuteri の効果を調査するための予備試験

Cirillo Al., Boccia E, Cirillo Ar., Scotto G, Maiella D, De Crescenzo G, Leone G, Grimaldi S, Cirillo Ag. (2005) Presented at the Italian Society for Clinical Allergy and Immunology (SIAC) Congress, Rome, Italy, 4-7 May 2005. Abstract P-08.

牛乳の摂取により軽度のアトピー性皮膚炎を発症した子供を対象に前向き公開試験を行なった。対象は牛乳を摂らない食生活にしてからアトピー性皮膚炎が改善した3-5歳の15名の子供で、乳タンパクに対する特異性IgEとSPTによりウシの乳タンパクに対するアレルギーが排除されていることを確認した。子供たちに再び牛乳を飲んで

もらうのと同時に8名には *L. reuteri* ATCC 55730 (1日2錠、 2×10^8 CFU) を、7名にはプラセボをそれぞれ3カ月に渡って投与した。牛乳を飲み始めて最初の10日間は毎日両群に抗ヒスタミン薬が処方し、必要に応じて局所用ステロイドと保湿剤が使用された。最初の2週間で湿疹とかゆみの改善が全員に見られた。しかし、それ以降の試験期間において *L. reuteri* 群は牛乳を飲み続けたにもかかわらず湿疹とかゆみが悪化した子供はいなかった。これに対しプラセボ群では全員に湿疹の悪化が見られ、抗ヒスタミン薬と局所用ステロイドの使用を継続しなければならなかった。

結論：3ヶ月間 *L. reuteri* と牛乳を同時摂取することによりかつて牛乳摂取により湿疹が悪化した経験のある子供のアトピー性皮膚炎とかゆみの悪化を予防できることが示された。

安全性

24. *Lactobacillus reuteri* の経口摂取による1,500g以下の新生児のグラム陰性菌のコロニー形成抑制効果

Spineli M, Basteli A, Capretti MG, Mariani E, Corvaglia L, Tridapalli E, Faldella G. (2009) Presented at the 28th "Congresso Nazionale di Antibioticoterapia in età pediatrica" (National congress of antibiotic therapy in oediatrics), 5-6 Nov. 2009, Milano, Italy.

Lactobacillus reuteri の経口摂取による出生体重1,500g以下の未熟児の腸管における病原菌のコロニー形成の抑制効果を評価する目的で無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。体重1,500g以下の31名の未熟児で生後7日間はNICUに収容されていた。被験者を無作為に *L. reuteri* DSM 17938 群 (10^8 CFU/日) とプラセボ群の2群に分けた。好気性グラム陰性菌と酵母を検出するために糞便サンプルを7日毎に直腸綿棒にて採取した。3名の新生児は臨床試験の試験対象患者基準に適合しなかったため除外された。*L. reuteri* 群 (n=15) において最初に好気性グラム陰性菌が出現したのは生後24日目であった。これに対してプラセボ群 (n=13) では生後13日目に出現した。*L. reuteri* 摂取によるあらゆる副作用は認められず、他の乳酸桿菌属も出現しなかった。

結論：*Lactobacillus reuteri* の経口摂取は腸内において病原性の微生物のコロニー形成を遅らせ、その安全性と副作用のないことが証明された。*Lactobacillus reuteri* による腸内菌叢のコントロールは有益な微生物環境の構築するため、特に未熟児において腸内の有害事象に対する防御になるだろう。

25. 牛乳アレルギーをもつ子供におけるプロバイオティクスに対する感作

Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, Bondini A, Fasoli E, Boner AL. (2009) Acta Paediatr. 98: 321-323

牛乳アレルギーをもつ子供におけるプロバイオティクスに対する感作を検証する目的で試験を行った。SPT (Skin Prick Test) により牛乳アレルギーの可能性のあるアトピー性皮膚炎の子供85名を選別した。85名中36名は牛乳に対してSPT陽性(腫れの直径 ≥ 3 mm)であり、さらにイタリアで販売されている3種のプロバイオティクス、Fiorilac (*L. paracasei* I 1688と *L. salivarius* I 1794 粉末状)、Dicoflor (*L. GG* 粉末状)、Reuterin (*L. reuteri* オイル懸濁状) においてもSPTを行った。Fiorilacでは36名中26名が、Dicoflorでは2名が、Reuterinでは1名がSPT陽性であった。Fiorilacにおける4名のSPTによる腫れの直径は経口摂取に対する陽性反応の予測指数より大きかった(2歳以下の子供で > 6 mm、それ以上の子供で > 8 mm)。SPT陽性のDicoflorとReuterinにおいては腫れの直径が > 6 mmの子供はいなかった。しかしながら、プロバイオティクスの経口摂取においては何の反応も起こらなかった。

結論： アレルゲンの内容について限られた情報しかないプロバイオティクスの使用を検討する場合、牛乳アレルギーの子供に対してアレルゲンの混成を確認するためにSPTを実施することが賢明である。

26. 早期乳児期における2種のプロバイオティック育児粉の安全性と耐性の比較：パイロット研究

Weizman Z, Alsheik A. (2006) J Am Coll Nutr 25:415-419.

健康な満期出産乳児における2種類のプロバイオティクスの安全性を評価するために前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。生後3-65日の59人の乳児を対象とし、プラセボ群 (n=19) に育児粉乳を、育児粉乳に *Bifidobacterium lactis* Bb-12を付加したもの (n=20)、育児粉乳に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730を付加したものを (n=20) を4週間投与した。試験にあたり母乳摂取は(両親の判断により)中止された。

育児粉乳とともに摂取されたプロバイオティクスの1日の平均量は 1.2×10^9 CFUであった。被験者には試験開始時と4週間目に健康診断を行った。試験の第1週目および第4週目には7日間に渡り毎日両親に摂取状況、行状、便の特徴を問診票に記入してもらった。また、両親には毎日の様子などについて気になる点があれば報告してもらった。試験期間中、臨床的な有害事象はみられず、発育、摂取状況、行状、便の特徴において3群とも同様であった。

結論： プロバイオティクス2種共に4週間の試験期間中、早期乳児期の子供において十分な耐性があり、臨床的な有害事象はみられなかった。

27. 乳児におけるD(-)-乳酸産生菌の安全性

Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. (2005) J Pediatr Gastroenterol Nutr 41:489-492.

Lactobacillus reuteri は多くの *Lactobacillus* 属の1種で、通常の糖発酵の過程においてL(+)-乳酸とD(-)-乳酸の両方を産生することで知られている。生後1年間のアレルギー発症リスクの減少に関する前向き試験における安全性試験として生後6-12カ月の乳児を対象にD(-)-乳酸の血中濃度を調べた。232人の乳児から無作為に24名の乳児が選ばれ、この24名の乳児に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 もしくはプラセボを出生時から生後12カ月間に渡って投与した。オイル中に懸濁した *L. reuteri* の1日の摂取量は 10^8 CFUとした。24名中14名の乳児には *L. reuteri* を、10名にはプラセボを投与した。24人全員のD(-)-乳酸値は非常に低く(0.020 - 0.130 mmol / L)、*L. reuteri* を摂取した乳児とプラセボを摂取した乳児との差異は見られなかった。検出された最高値はヒトにおける正常値の十分な範囲内であり(0.020 - 0.250 mmol / L)、ヒトにおけるD-乳酸に関連する数値よりもはるかに低値だった(> 3 mmol / L)。酸毒症に関連する症状の報告はなかったし、参加した子供における安全性の問題も報告されなかった。

結論： 健康な新生児に対する生後12カ月間にわたる毎日の *L. reuteri* 摂取が安全であることが確認され、血中D(-)-乳酸濃度においてもその安全性が確認された。

28. 新生児へのプロバイオティクスである *Lactobacillus reuteri* の経口投与による安全性および止瀉薬(下痢止め薬)としての効果

Karvonen A, Casas I, Vesikari T. (2001) Clin Nutr 20(suppl 3):63: abstract 216.

健康な満期出産の新生児を対象に出生日から28日間 *L. reuteri* ATCC 55730 を毎日摂取することによる安全性を確認するために無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。被験者を4群に分け、12名に 10^5 CFU/日の *L. reuteri* を、25名に 10^7 CFU/日の *L. reuteri* を、同じく25名に 10^9 CFU/日の *L. reuteri* を、そして28名にプラセボを投与した。*L. reuteri* 投与群全てにおいて十分な耐性があった。*L. reuteri* のコロニー形成の度合いは、糞便サンプル中の *L. reuteri* の生菌数を測定することで、*L. reuteri* 投与量との関連性について確認した。水様性下痢の発生は全ての *L. reuteri* 投与群において有意に低かった。

結論： 健康な満期出産の新生児が生後4週間に渡って 10^9 CFU/日の *L. reuteri* を摂取しても安全であった。

29. *Lactobacillus* 属を含む飲料を摂取した乳幼児における *Lactobacillus reuteri* の耐性と糞便中のコロニー形成

Ruiz-Palacios G et al. (1996) Pediatr Res 39(4) part 2:184A, abstract 1090.

メキシコシティ在住の生後12-36週間の72名の健康な乳幼児を対象として無作為化二重盲検プラセボ

比較安全試験を行なった。被験者に *L. reuteri* を3種類のプロバイオティクスが含まれた栄養飲料に混ぜて3週間に渡って投与した。被験者は無作為に4群に分けられ、その内3群にはプロバイオティック飲料に 10^6 、 10^8 、 10^{10} CFUの *L. reuteri* をそれぞれ混合し、残りの1群にはプラセボを投与した。*L. reuteri* を摂取した群はどの用量においても十分な耐性があり、副作用は見られなかった。

結論： 生後12-36週間の健康な乳幼児が 10^{10} CFU/日までの *L. reuteri* を3週間毎日摂取しても安全であった。

成人における臨床研究:免疫機能におけるコロニー形成と効果

30. 低脂肪プロバイオティクスプレッドの毎日摂取によるヒトの腸管における *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 と *Lactobacillus rhamnosus* GGの生存性

Dommels YEM, Kemperman RA, Zebregs YEMP, Draaiama RB, Jol A, Wolvers DAW, Vaughan EE, Albers A (2009) Appl Environ Microbiol. 75:6198-6204.

Lactobacillus reuteri DSM 17938 と *Lactobacillus rhamnosus* GG を低脂肪プロバイオティクスプレッド (低脂肪プロバイオティクスマーガリン)として投与した時の生存性を確認するために42名の健康な被験者に対して無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。被験者は無作為に3群に分けられそれぞれプラセボスプレッド (n=13)、 1×10^9 CFUの *L. reuteri* DSM 17938 をスプレッドに混合 (n=13)、 5×10^9 CFUの *L. rhamnosus* GG をスプレッドに混合したもの (n=16)を3週間投与された。低脂肪プロバイオティクスプレッドを3週間後毎日摂取することにより、両菌種とも糞便中の菌数が有意に増加していた。

結論: 低脂肪スプレッドはこれらプロバイオティクス菌株にとって適した媒体である。

31. ヒトの腸管における *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 によるコロニー形成と免疫修飾

Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E, Ladefoged K. (2004) Appl Environ Microbiol 70:1176-1181.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 のコロニー形成を検出するためにオープン試験を行なった。検出法として遺伝子に基づくFISH法を採用し、免疫システムに対する効果も調査した。10名の健康な被験者および9名の回腸造瘻を受けた被験者に *L. reuteri* の錠剤 (4×10^8 CFU/日)を28日間投与した。生体組織検査により10名の被験者から胃粘膜および十二指腸の組織を採取、9名の被験者から回腸の末端の組織を採取した。生体組織検査は *L. reuteri* の摂取を開始する前と摂取を開始してから28日目に行なわれた。試験期間終了時には10名の健康な被験者全員の胃および十二指腸においてコロニー形成が確認された。回腸造瘻を受けた9名の被験者のうち6名から生体組織を採集し、その6名全員にコロニー形成を確認することができた。便の検査からも *L. reuteri* を最後に摂取した日から2~4週間後にコロニー形成が証明された。腸粘膜における免疫システムに対する効果が十二指腸のBリンパ球 (CD20-陽性細胞) および回腸のTリンパ球 (CD4-陽性細胞) の数が有意に増加したことで確認することができた。

結論: *L. reuteri* 含む栄養補助食品を摂取することにより、健康なヒトの胃、十二指腸、回腸にコロニー形成を誘導しており、これは胃腸粘膜における免疫反応の変化に関連している。

32. 乳酸菌 *Lactobacillus reuteri* によるヒトの胃腸管におけるコロニー形成

Björkman P. (1999) M.Sc. thesis, Dept. of Food Technology, University of Helsinki, Finland.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 の結腸におけるコロニー形成を確認するために、大腸内視鏡検査を受けている成人の患者10名を対象に客観的なオープン試験を行なった。大腸内視鏡検査前の12日間に渡って 10^9 CFU/日の *L. reuteri* を含むヨーグルト (患者5名)とプロバイオティクスフルーツジュース (患者5名)を摂取してもらった。これらのプロバイオティクスを摂取する前後12日目に糞便サンプルの分析を行った。12日目には上行・横行・下行結腸の3カ所において生体組織検査を行なった。*L. reuteri* の同定には生化学的特性と遺伝子に基づいた方法 (RiboPrint system) を採用した。試験開始時においては被験者に *L. reuteri* の

一般的な感染症リスクの軽減

33. *Lactobacillus reuteri* 摂取による職場の健康増進

Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. (2005) Environmental Health 4:25.
Open Access e-publication 7 November 2005, www.ehjournal.net/content/4/1/25.

Lactobacillus reuteri を毎日摂取することにより一般的な感染症の発症リスクや短期の病気休暇を減少させることができるか調査するため、スウェーデンの大企業の職場において前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。18-65歳の262名の健康な社員を対象に無作為に抽出した被験者に *L. reuteri* を 10^8 CFU含有するプロバイオティックストローを、プラセボ群にもまったく同じ形状のプラセボストローを使用し、両グループ共に少なくとも100mlの飲料を飲んでもらった。最終的に試験に残った被験者は181名だった。80日間に渡って毎日1本のストローを使用し、胃腸感染症や上部呼吸器感染症(通常の風邪)の有無、その症状の期間および病状と仕事を休んだ日数について調査した。試験期間中の病欠の頻度は、プラセボ群が26.4%(87人中23人)であったのに対し、*L. reuteri* 群は10.6%(94人中10人)だった($p < 0.01$)。病気の日数においては、プラセボ群0.9%に対し、*L. reuteri* 群は0.4%であった($p < 0.01$)。病欠に対する効果においては交代勤務をしている53名にさらに顕著な効果を見ることができた。53名中27名がプラセボストローを使用し、その33%(9人)に病欠があったのに対し、*L. reuteri* ストローを使用した26人にはひとりも病欠がなかった($p < 0.005$)。

結論: *Lactobacillus reuteri* を毎日摂取することにより、日勤者の一般的な感染症の報告数が有意に減少し、さらに交代勤務の社員においても顕著な効果があった。

コロニー形成は認められなかった。しかし、12日目においてプロバイオティックヨーグルト群で5名中3名、プロバイオティックジュース群では5名全員の便から生きた *L. reuteri* が検出された。結腸の生体組織検査において1人の被験者から株レベルでの *L. reuteri* が確認された。

結論： *L. reuteri* 入りのヨーグルトまたはフルーツジュースを12日間毎日摂取し、糞便サンプル中の菌数を測定することにより被験者の80%にコロニー形成が起こることが明らかになった。また、被験者の1人において投与された *L. reuteri* 株が結腸に存在することが生検を培養することで確認された。

33. *Lactobacillus reuteri* 摂取による職場の健康増進

Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. (2005) Environmental Health 4:25.
Open Access e-publication 7 November 2005, www.ehjournal.net/content/4/1/25.

Lactobacillus reuteri を毎日摂取することにより一般的な感染症の発症リスクや短期の病気休暇を減少させることができるか調査するため、スウェーデンの大企業の職場において前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。18-65歳の262名の健康な社員を対象に無作為に抽出した被験者に *L. reuteri* を 10^8 CFU含有するプロバイオティックストローを、プラセボ群にもまったく同じ形状のプラセボストローを使用し、両グループ共に少なくとも100mlの飲料を飲んでもらった。最終的に試験に残った被験者は181名だった。80日間に渡って毎日1本のストローを使用し、胃腸感染症や上部呼吸器感染症(通常の風邪)の有無、その症状の期間および病状と仕事を休んだ日数について調査した。試験期間中の病欠の頻度は、プラセボ群が26.4%(87人中23人)であったのに対し、*L. reuteri* 群は10.6%(94人中10人)だった($p < 0.01$)。病気の日数においては、プラセボ群0.9%に対し、*L. reuteri* 群は0.4%であった($p < 0.01$)。病欠に対する効果においては交代勤務をしている53名にさらに顕著な効果を見ることができた。53名中27名がプラセボストローを使用し、その33%(9人)に病欠があったのに対し、*L. reuteri* ストローを使用した26人にはひとりも病欠がなかった($p < 0.005$)。

結論: *Lactobacillus reuteri* を毎日摂取することにより、日勤者の一般的な感染症の報告数が有意に減少し、さらに交代勤務の社員においても顕著な効果があった。

胃腸障害に対する効果

34. *Lactobacillus reuteri* による入院中の成人における抗生物質関連下痢症の予防

Cimperman L, Best K, Oster M, Mordarski B, Smith M, Diligente A, Bayless G, Calmes J, Wiese D, Steiber A, Katz J, (2009) Presented at the Clinical Nutrition Week 2009 conference, 1-4 Feb. 2009, New Orleans, Louisiana, USA. J Parenter Enteral Nutr., 33:229, abstract SP-31.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730による異なった抗生物質による治療を受けている入院中の成人の下痢の発症頻度への効果を調べるため無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。被験者は *L. reuteri* を 2×10^8 CFU (1日1錠ずつ2回:n=13)もしくは同形状のプラセボ (n=10)を4週間摂取。肺炎、膿瘍、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎は最もよく診断される疾病で抗生物質治療が必要になる。排便回数、便の硬さ、胃腸症状は試験の4週間と摂取終了後2週間にわたって観察された。*L. reuteri* を与えられた患者 (7.7%)はプラセボ群 (50.0%)と比較して顕著に下痢の発症頻度が低かった ($p=0.02$)。吐き気、嘔吐、腹部痙攣、膨満、ガス、便秘、逆流についてはその頻度、重症化の差異はみられなかった。

結論：*L. reuteri* の摂取は入院中の成人における抗生物質関連下痢症の発症頻度を顕著に下げ、*L. reuteri* への耐性も十分であった。

35. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 の De Gramont, Folfox Schedule 治療を受けている結腸がん患者における化学療法による急性下痢症に対する効果と安全性

Aiello RS, Alí M, Chiarenza M, Carillio G, Scandurra G, Caruso M. (2008) Presented at the 10th National Congress of Medical Oncology, 11-14 October, 2008, Verona, Italy. Ann Oncol 19(Suppl. 9): ix12, abstract B7

化学療法を受けている結腸がん患者に対する *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 による下痢、腹痛、安全性に関する効果についてオープン試験を行った。116名の患者を無作為に2群に分け、58名には *L. reuteri* (10^8 CFU/日)を、残りの58名にはプロバイオティクスを含まないサプリメントを60日間投与した。*L. reuteri* の毎日摂取により62%もの患者の下痢が改善され、プラセボ群の50%と比較して顕著な差が認められた。*L. reuteri* を摂取しながら下痢を伴った患者の下痢の程度がグレード2だったのは28% (22名中6名)で、プラセボ群の患者の90% (29名中26名)ほど高くなかった。(Grade 2=1日4-6回の排便回数の増加だが日常生活には影響しない)腹痛については *L. reuteri* 群で86%、プラセボ群で79%緩和した。*L. reuteri* の摂取はこのような患者に対して安全性に問題はなかった。

結論：*L. reuteri* の摂取は安全であり、オキサリプラチンと組み合わせた、もしくは単独のフルオロフォレイトの抗がん治療を受けている結腸がん患者の下痢の発症頻度を最小化し、安全性にも問題はなく、腹痛も減少した。

36. 乳糖不耐症患者における

Lactobacillus reuteri もしくは チラクターゼの経口摂取による効果

Ojetti V, Gigante G, Ainora ME, Migneco A, Scarpellini E, Gasbarrini G, Gasbarrini A, (2008) Presented at XIV Congresso Nazionale Delle Malattie Digestive, Rimini, Italy, 8-12 March 2008. Dig Liver Dis. 40 (Suppl. 1):S63, abstract OC3.09.3.

乳糖不耐症患者において乳糖分解酵素、*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730、プラセボによる呼気中の水素排出量の減少効果を評価するために水素呼吸試験 (LBT) によりプラセボ比較試験を行った。乳糖不耐症の60名の被験者は無作為にA群:試験の15分前に4錠の乳糖分解酵素タブレットを摂取、B群:試験の10日前より *L. reuteri* 含有タブレットを1日2錠摂取、C群:試験の前にプラセボを摂取、の3群に分け、最高水素濃度と

臨床スコアにて評価した。A群において20名中16名がLBT正常化($p < 0.001$)、また臨床スコアも有意に減少した。B群において20名中7名がLBT正常化($p < 0.05$)、臨床スコアもやや減少した。C群の20名においては水素排出量も胃腸症状も改善されなかった。

結論：乳糖不耐症患者において乳糖分解酵素を摂取することにより乳糖の分解が正常化されることが明らかになった。また、乳糖不耐症患者にとって *Lactobacillus reuteri* を摂取することは、特に腸内菌叢の状態のよくない時には効果的だろう。

37. *L. reuteri* 摂取による抗 *H. pylori* の二次除菌治療における効果

Ainora M, Nista EC, Vitale G, Gigante G, Fiore F, Cesario V, Ojetti V, Cammarota G, Gasbarrini GB, Gasbarrini A, (2008) Presented at the 16th United European Gastroenterology Week, 18-22 October, 2008, Vienna, Austria. Gut 2008;57(Suppl II), A 327, abstract P1111.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 による *H. pylori* 感染における抗生物質を使用した二次除菌治療の除菌率と副作用に対する効果を検証するためにオープン試験を実施した。90名の成人患者は無作為に *L. reuteri* 群:抗生物質治療開始時より 1×10^8 CFU の *L. reuteri* を日に3回14日間摂取、コントロール群:同様の除菌治療であるがプロバイオティクスの摂取なし。除菌治療は7日間で、両群とも治療開始時より4週間にわたり問診票に胃腸における副作用について記録してもらった。*H. pylori* の菌数と副作用を治療後6週間観察した。*L. reuteri* 群における除菌率は80% (45名中36名) に対してコントロール群では62% (45名中28名) ($p < 0.05$)、下痢の発症頻度は *L. reuteri* 群で30%、コントロール群では65% ($p = 0.006$)、吐き気の発症頻度は *L. reuteri* 群で40%、コントロール群で60% ($p = 0.01$) であった。

結論：*L. reuteri* は *H. pylori* に対する除菌率を上げ、二次除菌治療における抗生物質関連の副作用の頻度を減少させた。

38. 3種類の治療に異なったプロバイオティクスを加えての *Helicobacter pylori* の除菌治療

Scaccianoce G, Zullo A, Hassan C, Gentili F, Cristofari F, Cardinale V, Gigliotti F, Pigionica D, Morini S, (2008) Eur Rev Med Pharmacol Sci. 12:251-256

H. pylori 感染による継続的な消化不良症状を持つ65名の患者を対象に、標準の3種類治療に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (1×10^8 CFUを1日2回)もしくは高用量の複合菌株 (2×10^{10} CFUを1日2回)を加え、それらの治療的役割を評価する目的で前向きオープンパイロット試験を行った。患者は、標準の3種治療7日間、標準の3種治療 + *L. reuteri* 7日間、標準の3種治療 + 複合菌株7日間 もしくは 標準の3種治療 + 複合菌株14日間投薬した。何れの治療でも80%以上の除菌率を達成できなかった。14日間の治療に複合菌株を加えた群が最も高い除菌率(71%)を示したが、7日間-コントロール群(62%)、7日間-*L. reuteri* 群(53%)、7日間-複合菌株(53%)と除菌率に関して全群間での統計的な有意差はなかった。副作用に関しては7日間-*L. reuteri* 群が最も低かったが(6%)、7日間-コントロール群(27%)、7日間-複合菌株(20%)、14日間-複合菌株(33%)と残りの3群間での統計的な有意差はなかった。

結論：7-14日間の3種類の治療においてプロバイオティクスを加えた場合も加えない場合も十分な *H. pylori* に対する除菌率を達成することができなかった。

39. *Helicobacter pylori* 感染の抑制における

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 の除菌治療効果

Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magista AM, Maurogiovanni G, Bucci N, De Canio A, Indrio F, Cavallo L, Ierardi E, Miniello VL. (2008) *Helicobacter* 13:127-134.

Helicobacter pylori に感染し消化不良症状がある40名の成人を対象に前向き二重盲検プラセボ比較試験を行なった。試験は *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 の摂取により胃での *Helicobacter pylori* の菌数減少、消化不良症状の減少、さらには従来型抗生物質治療に対する影響について検証すべく実施された。被験者は無作為に *L. reuteri* 群 (1×10^8 CFU/日) とプラセボ群に分けられ28日間毎日摂取した。その後、全員が3種類の抗生剤と胃酸抑制薬による10日間の治療を受けた。試験開始時と4週間後に被験者全員の胃の組織サンプルを採集するための内視鏡検査、UBT (13C-urea breath test、尿素呼気法)、HpSA (*H. pylori* stool antigen、便抗原試験) を行った。胃腸症状における変化の評価については GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale、) を用いた。治療から4週間後、*L. reuteri* 群において *H. pylori* の菌数の減少が確認され、UBTは33.8%から27.3%に減少 ($p < 0.05$)、HpSAも18.1 Net/Coから14.4 Net/Coに減少した ($p < 0.05$)。これに対しプラセボ群では両パラメーター共に増加が見られた。また *L. reuteri* 群において治療前のGSRS値が11.8であったのに対し、治療後は7.9となり有意な減少が確認された ($p < 0.05$)。その一方で、プラセボ群のGSRS値は11.4であったのが9.7に減少しただけだった ($p = \text{not significant}$)。腹部膨張、排便障害、オナラに関しても改善がみられた。その後の *H. pylori* 治療への影響に関して両群の差異は見られず、有害事象の報告もなかった。

結論: *L. reuteri* は *H. pylori* 感染を効果的に抑制し、全般的に消化不良症状、特に腹部膨張、排便、オナラの発生を減少させた。また、*L. reuteri* は感染症に対する抗生剤治療においても影響、もしくは干渉もしなかった。

40. *Lactobacillus reuteri* 含有タブレットによる *Helicobacter pylori* 抑制効果 — 無作為化二重盲検プラセボ比較交差試験

Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S (2007) *Kansenshogaku Zasshi*, 81: 387-393. (Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases.)

この試験は第一に *Helicobacter pylori* 感染の程度を検査する指標として尿素呼気試験 (UBT) が使用できるか、次に *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 含有タブレット摂取による *H. pylori* の菌数抑制をUBT値で評価することを目的に行なった。第一の試験において、*H. pylori* 感染陽性者の成人33名の胃生検サンプルを上部消化管内視鏡検査により採取し、被験者個々のUBT値を測定した。その結果、生検中の *H. pylori* の菌量に応じて各被験者のUBT値が顕著に上昇していた。第二の検査では、40名の *H. pylori* 感染しながら無症状の被験者に対してUBT値 $\geq 15\%$ の被験者35名を無作為に3つのグループに分け、A群は *L. reuteri* 含有タブレットを4週間、その後プラセボを4週間摂取した。B群は比較の為、まずプラセボを4週間、その後 *L. reuteri* 含有タブレットを4週間逆順に摂取した。Cグループはプラセボのみを8週間摂取した。D群は *H. pylori* 非感染者5名で構成し、*L. reuteri* 含有タブレットのみを8週間摂取した。*L. reuteri* を摂取したA群、B群においてUBT値が有意に減少した。さらに、A群においては試験を終えるまでの8週間に渡って低いUBT値が維持された。*L. reuteri* 含有タブレットの摂取によるUBT値の全体的な減少率は、 $69.7 \pm 4.0\%$ ($p < 0.05$) だった。

結論: *L. reuteri* 摂取により *H. pylori* 感染者のUBT値が有意に減少した。さらに *L. reuteri* は *H. pylori* の菌量を抑制する働きをみせた。

41. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 の長期間摂取はヒトの胃粘膜の炎症と *Helicobacter pylori* のコロニー形成に影響を及ぼさない

Grintborg V, Dawids S, Preuss Hasselby J, Winther Nielsen H, Mertz Nielsen A. (2006) Int J Probiotics 1 (3-4): 219-223.

6ヶ月間の *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 摂取によるヒトの *Helicobacter pylori* のコロニー形成と胃粘膜の炎症に及ぼす影響を検証するためにオープンパイロット試験を行った。消化不良症状の成人7名を対象に *L. reuteri* 含有タブレットを1日2錠 (4×10^8 CFU) 投与した。*H. pylori* のコロニー形成は試験終了時に胃の生検サンプルと尿素呼気試験 (C13-UBT) により検証された。胃の生検サンプルを4ヶ所から採取して *H. pylori* の存在を分析し、炎症も評価した。さらに生検サンプルは *L. reuteri* のコロニー形成をFISH (fluorescence in situ hybridization: 蛍光インシトゥハイブリダイゼーション) 法と *L. reuteri* 特定標識により分析された。その結果、UBT値に関しては顕著な差はみられなかった。*H. pylori* のコロニー形成の程度に関しては、胃の炎症度合いからみても変化はなかった。FISH法において22%の生検サンプル(被験者3名)中に *L. reuteri* のコロニーを確認したが、試験終了時には94%に達していた。*L. reuteri* のコロニー増加は胃の全ての場所で確認された。

結論: *L. reuteri* は *H. pylori* のコロニー形成と胃の炎症に関して何ら影響を与えなかった。*H. pylori* 感染者の胃において *L. reuteri* は強い耐性とコロニー形成能力を示した。

42. *Lactobacillus reuteri* による *Helicobacter pylori* の除菌

Saggiaro A, Caroli M, Pasini M, Bortoluzzi F, Girardi L, Pilone G. (2005) Dig Liver Dis 37 (suppl 1): S88, abstr. PO1.49.

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 による *Helicobacter pylori* の除菌における効果を調査するため、前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。*H. pylori* 感染による消化不良症状のある25-56歳の30名を対象として15名の被験者にオメプラゾール(20mg/日)と *L. reuteri* (10^8 CFU/1日2回)を、プラセボ群の15名にはオメプラゾールとプラセボをそれぞれ30日間投与した。治療終了から4週間後、*H. pylori* 感染の進行は抑制されており、*L. reuteri* を摂取した被験者の60%(15名中9名)において *H. pylori* の完全除去が見られたのに対し、オメプラゾールとプラセボを摂取した被験者においては *H. pylori* の除去は見られなかった ($p < 0.0001$)。

結論: この試験より、*L. reuteri* を含有するプロバイオティクスを摂取することによりヒトにおける *H. pylori* 感染症に対して有益な効果を得られることが明らかになった。

43. 過敏性腸症候群の患者の治療における *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730の効果

Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. (2005) Clin Nutr. 24:925-931.

過敏性腸症候群 (IBS) の患者に対して長期的及び短期的な *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 の効果を調べることを目的に前向き無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行なった。平均年齢46歳の54名の過敏性腸症候群患者を対象に無作為に *L. reuteri* 含有タブレット (10^8 CFU/2錠/日) 群、もしくは同形状のプラセボ (1日2錠) 群に分けて投与した。参加被験者全員IBSの症状をもちそのタイプは便秘、下痢、もしくはその両方であった。両群の被験者共に6カ月間の試験期間中に有意な症状の改善が見られた。両群間の統計的な差異はなかったが、*L. reuteri* 群においては便秘 ($P=0.0714$) とオナラ ($P=0.0971$) の頻度が減少する傾向があった。

結論: プラセボ効果が強く働き、また患者の症状タイプに統一性が欠如している場合は、統計上の優位性が高値に達しない結果になり得ることもある。

44. 高齢者における便秘と便のアゾレクターゼ活性およびムチン含有に対するプロバイオティクスの効果

Ouwehand AC, Lagström H, Suomalainen T, Salminen S. (2002) Ann Nutr Metabol. 46:159-162.

介護施設で暮らす便秘症状の70-96歳の高齢者を対象にオープン平行試験を行なった。試験の目的は、プロバイオティクスを含有するオレンジジュースを摂取することで便秘症状を減少させることができるか調査した。コントロール群 (n=6) にはプロバイオティクスを含有しないオレンジジュースを10週間に渡って投与した。2つのグループにはプロバイオティクスを摂取してもらい、最初の3週間はプロバイオティクスを含有しないオレンジジュースを、4週間目からはプロバイオティクスを含有するオレンジジュースを、そして最後の3週間はプロバイオティクスを含有しないオレンジジュースを摂取した。この2グループの内、一つのグループ (n=12) には *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を含有するジュースを投与し、もう一方のグループ (n=8) には *Propionibacterium freudenreichii* と *Lactobacillus rhamnosus* を含有するジュースを摂取した。プロバイオティクスを摂取した4週間両グループ共に排便の回数が増加する改善効果があった。さらに *L. reuteri* 群においては摂取終了後の3週間も効果が持続した。

結論： 介護施設で暮らす高齢者がプロバイオティクスを含有するオレンジジュースを摂取することにより、便秘の改善において適度な効果があった。

安全性

45. ヒトの胃腸管における *Lactobacillus reuteri* から他の細菌へのテトラサイクリン耐性遺伝子の伝達

Egervärn M, Lindmark H, Olsson J, Roos S. (2010) *Antonie Van Leeuwenhoek* 97:189-200

Lactobacillus reuteri を摂取することにより菌体内のテトラサイクリン耐性遺伝子を含むプラスミドが結果的に腸球菌、ビフィズス菌、乳酸桿菌を含む大腸菌内に検出可能なテトラサイクリン耐性信号を生じさせるか検証するために二重盲検試験を行った。被験者は内部にテトラサイクリン耐性遺伝子を持つ菌株 *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を摂取する群 (n=7) とコントロールとしてそれを伝達するプラスミドを取り除いた菌株 *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 を摂取する群 (n=7) に分けられた。両群ともに摂取量は 5×10^8 CFU/日で14日間とした。両群とも糞便中での検出率は同等であったが、テトラサイクリン耐性信号は他の採取されたどの細菌のDNAからも検出されなかった。

結論：プロバイオティクス菌株である *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 による胃腸管通過中の遺伝子の伝達は本試験条件においてはなかった。

46. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 から抗生物質耐性プラスミドを除去され、結果的にその娘株となった *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 の特性評価

Rosander A, Connolly E, Roos S. (2008) *Appl Environ Microbiol.* 74:6032-6040

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 から遺伝的な修正を加えない方法で細胞内の二つの独立したDNAの断片で抗生物質耐性遺伝子を伝達するプラスミド、テトラサイクリンに対するtet (W) とリンコサミドに対するlnu (A) が除去され、結果的に娘株の *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 として登録された。in vitro やヒト臨床試験と一連の実験において娘株がプロバイオティクスとしての特性を保持しているか評価するために親株と娘株の直接比較が行われた。臨床試験は16名の健康な成人を対象に胃腸の通過と安全性について実施された。被験者は無作為にプラセボ群 (n=4)、 8×10^8 CFU/日のATCC 55730群 (n=3)、 8×10^8 CFU/日で低用量のDSM 17938群 (n=4)、 6.5×10^{10} CFU/日で高用量のDSM 17938群 (n=5) に分けられ28日間摂取した。糞便サンプルは試験開始時、7、14、28、42、56日に採取された。*L. reuteri* の特定のクローンが採取され、それが *L. reuteri* ATCC 55730株か *L. reuteri* DSM 17938株か同定するために遺伝的内容を分析した。空腹時の血液サンプルも試験開始時と28日後に採取された。それらは肝臓、腎臓、免疫システム、主な新陳代謝のパラメーターにおける主な血液組成のレベルが分析された。28日目において細菌が血液中に移転する可能性を検証するために一般的な細菌学的血液分析も行われた。一般的な健康診断により摂取期間中全群において体重、脈拍、血圧、体温に変化がなかったことが明らかになった。血液への安全性や新陳代謝のパラメーターにおいても全群ともに変化はなかった。摂取終了時の28日目に直接血液サンプルは採取されたが、菌血症はみられなかった。

結論：二つのプラスミドを除去された *L. reuteri* ATCC 55730株は結果的に娘株 *L. reuteri* DSM 17938 として登録された。in vitro 試験や臨床試験による菌株の比較において DSM 17938 は ATCC 55730 のプロバイオティクスとしての特性を保持しており、高用量の 6.5×10^{10} CFU/日の摂取においても高い耐性と安全性を示した。また、*L. reuteri* DSM 17938 はヒトの胃腸管を通過後も ATCC 55730株と同等の生存性を示した。ウォッシュアウト期間の2週間後において *L. reuteri* 摂取群において *L. reuteri* は検出されなかった。

47. HIV感染者における *Lactobacillus reuteri* 摂取の安全性と耐性

Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, Garleb KA. (1998) Food Chem Toxicol 36:1085-1094.

23-50歳の39名のHIV感染者(女性2名)を対象に *L. reuteri* (10^{10} CFU/日)またはプラセボを21日間毎日投与する前向き二重盲検プラセボ比較試験を行なった。*L. reuteri* 摂取による血液、血清、尿の検査および耐性に関して有意な変化は見られなかった。また、*L. reuteri* 摂取群において *L. reuteri* のコロニー形成が確認された。

結論: HIVに感染している成人が 10^{10} CFUの *L. reuteri* を21日間毎日摂取しても安全で、あらゆる副作用もないことを示した。

48. 健康な成人男性における *Lactobacillus reuteri* の安全性と耐性

Wolf BW, Wheeler KB, Ataya DG, Casas IA. (1995) Microb Ecol Health Dis 8:41-50.

18-75歳の30名の健康な男性を対象に *L. reuteri* (10^{11} CFU/日)またはプラセボを21日間毎日投与する前向き二重盲検プラセボ比較試験を行なった。被験者には胃腸管の症状を毎日記録してもらい、血清、血液、尿、便を分析するためにサンプルを0、7、14、21、28日目に採集した。*L. reuteri* 摂取群においては1週間以内 *L. reuteri* のコロニー形成が観察され、プラセボ群と比較して有意に高量の *L. reuteri* が糞便中から検出された。コロニーは *L. reuteri* の摂取をやめてから2カ月間に渡ってコロニー形成が継続した1名を別として、少なくとも1週間継続した。*L. reuteri* 摂取群の内数名について一時的ではあるが、わずかなガス生成の上昇傾向があった。血液、尿に関しての分析およびプロバイオティクス摂取に対する耐性において有意差はなかった。

結論: 健康な成人男性が 10^{11} CFU の *L. reuteri* を21日間毎日摂取しても安全であらゆる副作用もないことを示した。

口腔衛生における臨床研究

49. *Lactobacillus reuteri* 含有チューイングガムによる 歯肉溝滲出液 (GCF) 中の炎症伝達物質レベルに対する短期的効果

Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Bliks C. (2009) Acta Odontol Scand. 67: 19-24

中度の歯肉炎を伴う健康な成人42名を対象に *Lactobacillus reuteri* Prodentis (ATCC 55730+DSM 17938、それぞれ 1×10^8 CFU) 含有プロバイオティックガムの摂取量による効果を評価する目的で無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。A/P群 (n=13) は毎日 *L. reuteri* 含有ガムとプラセボガム1錠ずつ、A/A群 (n=13) は毎日2錠の *L. reuteri* 含有ガム、P/P群 (n=12) は毎日プラセボガム2錠を2週間摂取した。炎症の程度はBOP (Bleeding on Probing) とGCF (歯肉溝滲出液: Gingival Crevicular Fluid) で評価された。またGCFにおいて炎症伝達物質であるIL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10の濃度も評価された。全ての評価は治療前、1週間後、2週間後に行い、事後観察は4週間後に行った (治療2週間、治療をやめて2週間)。全群においてBOPは改善され、GCFの量も減少したが、統計的に有意差があったのは *Lactobacillus reuteri* Prodentis を摂取したA/P群とA/A群の2群であった。全軍において2週間の治療期間中IL-6とIL-10は影響を受けないうままだった。しかしながら、A/A群においてはTNF- α 、IL-8が有意に減少し、4週間後にはIL-6も有意に減少していた。

結論: この試験は *Lactobacillus reuteri* Prodentis による口腔内免疫反応に対する効果はその摂取量によることを示しており、その有益な診療結果は歯肉の健康を支援することを示した。

50. 治療薬としてのプロバイオティック・ロゼンジの摂取による唾液中の *Streptococcus mutans* と *Lactobacillus* 属に対する効果

Çaglar E, Kusu OO, Kavaloglu SC, Kuvvetli SS, Sandalli N. (2008) Int J Pediatr Dent. 18:35-39

唾液中の *Streptococcus mutans* の菌数が多い健康な20名の成人女性を対象に無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。被験者は10日間の試験期間中1日1錠の *Lactobacillus reuteri* Prodentis (ATCC 55730+DSM 17938、それぞれ 1×10^8 CFU) 含有ロゼンジ (n=10) とプラセボ・ロゼンジ (n=10) を摂取した。両治療とも医療機器を通してロゼンジを15分かけて投与された。唾液サンプルは治療前と10日後に即座に採取され *Streptococcus mutans* と *Lactobacilli* 属の菌数の測定を行った。試験期間中両群とも *Lactobacilli* 属の菌数に変化はなかった。 *Lactobacillus reuteri* Prodentis 摂取群において *Streptococcus mutans* の菌数が有意に減少したが、プラセボ群においてはそれほどではなかった。菌量の減少は初期菌数に対してもプラセボ群に対しても顕著だった。

結論: *Lactobacillus reuteri* Prodentis 含有プロバイオティック・ロゼンジは *Streptococcus mutans* 菌数を有意に減少させる。

51. キシリトールやプロバイオティクスを含むチューイングガムによる唾液中の *Streptococcus mutans* と *Lactobacillus* 属に対する効果

Çaglar E, Kavaloglu SC, Kusu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. (2007) Clin Oral Invest. 11:425-429.

唾液中の *Lactobacilli* 属に対するキシリトールやプロバイオティクスの効果を評価するために21-24歳の健康な青年80名を対象に4群に分けて前向き無作為化プラセボ比較試験を行った (4×20)。試験用の商品は、A群: *Lactobacillus reuteri* Prodentis (ATCC 55730+DSM 17938、それぞれ 1×10^8 CFU) 含有プロバイオ

ティックガム1日3粒、B群:2粒のキシリトールガムを1日3回、C:朝2粒のキシリトールガム+昼2粒のプロバイオティックガム+夕方2粒のキシリトールガム、プラセボ群:1日3粒のプラセボガムとした。摂取は3週間続けられ、*Streptococcus mutans* と *Lactobacilli* 属の菌数を測定するために唾液サンプルが試験開始前と三週間後に再び採取された。*Lactobacilli* 属の菌数に関して全群間の治療前後において違いはなかった。*Streptococcus mutans* の菌数に関してC群、D群の治療前後において変化がなかった。しかしながら、A、B両群において *Streptococcus mutans* の菌数に関して有意に改善された。

結論: この結果は、1日当たり3粒の *Lactobacillus reuteri* Prodentis 含有ガム、もしくは6粒のキシリトールガムを3週間摂取することにより *Streptococcus mutans* の菌数が減少したことを示唆している。

52. *Lactobacillus reuteri* による歯肉出血および歯肉炎の減少

Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson Å, Sinkiewicz G. (2006) Swed Dent J. 30:55-60.

プロバイオティック・チューイングガムや唾液中のプロバイオティクスによる歯肉炎、歯垢に対する効果を検証するために前向き無作為化プラセボ比較試験を行なった。中度から重度の歯肉炎患者59名を対象に無作為に *L. reuteri* 菌株LR-1ガム、LR-2ガム、プラセボガムの3群に分けて投与した。試験の初日、歯科医により歯の表面のクリーニングが行なわれ、毎日歯を清潔に保つよう心がけ、歯磨き後にこのガムを1日に2回噛むよう指導された。被験者は14日後に歯科医による外来診察を受けた結果、全群において歯肉炎指数が有意に低下していた。*L. reuteri* 含有ガムにおいてLR-1ガム群のみがプラセボ群と比較して有意に改善された ($p < 0.0001$)。歯垢指数は *L. reuteri* を含有する両群において初日から14日の間で有意に低下した。これに対し、プラセボ群においては有意な変化がみられなかった。プロバイオティック・ガムを摂取したLR-1ガム群において65%、LR-2ガム群においては95%の被験者の唾液中にコロニー形成が確認された。

結論: *L. reuteri* は中度から重度の歯肉炎患者の歯肉炎および歯垢を低下させる効果があることが明らかになった。

53. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 含有ストロー またはタブレットによる唾液 *Streptococcus mutans* と *Lactobacilli* 属の菌数変化

Çaglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. (2006) Acta Odontol Scand 64:314-318.

2種類の乳製品を含まないプロバイオティクスによる *Streptococcus mutans* と *Lactobacilli* 属に対する効果を調べるために齲蝕はあるものの至って健康な21-24歳の若い成人120名を対象に前向き無作為化プラセボ比較試験を行なった。この試験はパラレルアームで行われ、被験者は無作為に30名ずつの4群に分けられ、A群:*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 含有プロバイオティックストローで1日1回200mlの水を、B群:プラセボのストローで1日1回200mlの水を、C群:*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 含有タブレットを1日1回、D群:プラセボのタブレットをそれぞれ3週間摂取した。摂取前および最後の摂取の翌日に唾液の *Streptococcus mutans* と *Lactobacilli* 属の菌数をチェックキットにて測定した。D群と比較してA、C群において *Streptococcus mutans* の菌数が統計的に有意に減少した。*Lactobacilli* 属に関しては共に同様に顕著な傾向はみられなかった。

結論: 短期間の *Lactobacillus reuteri* 含有ストローおよびタブレットの摂取により、若い成人の唾液中の *Streptococcus mutans* の菌数が減少した。

54. *Lactobacillus reuteri* による発酵乳中の *Streptococcus mutans* の減少

Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida K, Darmawan S, Hamada T, Hara K, Matsumoto A, Takemoto T, Objectivei R. (2004) Int J Food Microbiol 95:219-223.

この試験は数々のパートに分かれているが、最初に異なったプロバイオティクスによる *Streptococcus mutans* (齲蝕原因菌) の発育に与える影響について比較試験を行なった。試験室において日本で市販されている18種類の発酵乳製品から分離したプロバイオティクスのスクリーニングを行なった結果、*L. reuteri* ATCC 55730 のみが *Streptococcus mutans* の発育を抑制した。さらに、ラボ試験で *L. reuteri* は歯のエナメル質に対する有害作用がないことも検証された。次に健康な口腔環境を持つ40名を対象に臨床試験を行なった。20名は *L. reuteri* 含有ヨーグルト95gを、残りの20人は同量のプラセボヨーグルトを2週間毎日昼食時に摂取した。2週間後、各グループは試験ヨーグルトを入れ替えてさらに2週間摂取した。*L. reuteri* 含有ヨーグルトを摂取した2週間において、両グループともに唾液中の *Streptococcus mutans* の菌数が有意に減少した。前半に *L. reuteri* 含有ヨーグルトを摂取したグループはプラセボヨーグルトを摂取した後半の2週間においても *Streptococcus mutans* に対する有意な抑制効果を示した。

結論: *L. reuteri* 含有ヨーグルトを2週間に渡って毎日摂取することにより健康な被験者の唾液中の *Streptococcus mutans* の菌数が有意に減少した。この効果は *L. reuteri* 含有ヨーグルトの摂取をやめてから少なくとも2週間継続した。また、試験室で18種類の発酵乳のスクリーニングテストした結果、*L. reuteri* のみ *Streptococcus mutans* に対する抑制効果を示した。

Lactobacillus reuteri の作用機序と臨床概要

55. 抗菌物質であるロイテリン(3-hydroxypropionaldehyde)はチオール基との相互作用を介して酸化ストレスを引き起こす

Schaefer L, Auchtung TA, Hermans KE, Whitehead D, Bohan B, Britton RA. (2010) Microbiology, e-published 11 February 2010, DOI:10.1099 / mic.0.035642-0.

L. reuteri によるいくつかの健康への恩恵は抗菌物質であるロイテリンのはたらきにより仲介されることが知られている。本論文においてもロイテリンの作用機序の実態を付け加えていき、大腸菌の存在により *L. reuteri* の細胞からのロイテリンの分泌が増加するという以前の研究での結果を検証する。腸内で他の微生物と接触することによりロイテリンの分泌量が増加する。特定の遺伝子の発現も含めた一連の実験で、ロイテリンは大腸菌の細胞内に酸化ストレスを引き起こす。おそらくタンパク質もしくは小さな分子内のチオール基(硫化水素機能部)を修正することによるものだろう。これは、ロイテリンには他の細菌の活動や増殖を阻害するはたらきがあることを示している。

56. 抗炎症剤としての片利共生由来のプロバイオティクス

Versalovic J, Iyer C, Lin YP, Huang Y, Dobrogosz W (2008) Microbial Ecol Health Dis 20:86-93.

この臨床前資料は特定の免疫調整効果によりマウスとヒトから乳酸菌を分離同定する研究結果を報告している。*Lactobacillus reuteri* はクローン病のような慢性疾患を引き起こす仲介の鍵となる腸の炎症(TNF- α :腫瘍壊死因子- α やNF-B:核因子-Bを含む)に対して強力な抑制効果を持つ乳酸菌として分離同定された。片利共生のプロバイオティクスは消化管内における微生物と宿主の相互作用のメカニズムを理解するためのヒントを提供してくれる。これを理解することでIBD(炎症性大腸炎)や他の腸疾患の予防や治療のための新規治療薬へつながる可能性がある。

57. Lactobacillus reuteri により発現する多官能性活動:免疫生物種

Dobrogosz WJ, Roos S. (2008) Nutrafoods 7:15-25.

本論文はヒトと動物のマイクロビオム(ゲノムの総数)の健康増進要素としての *Lactobacillus reuteri* の有効性に寄与する異なった生理的活性について要約している。発表された作用は、生物学的もしくは化学的に引き起こされる疾患の広域スペクトルに対する防御、*L. reuteri* と宿主間の免疫調整相互作用、プレバイオティクスを含む有益物質の生産分布、ビタミンB₁₂、胆汁塩加水分解酵素、共役リノール酸、抗菌物質などである。また、消化管の胆汁酸ストレスや毒性に対する適応反応についても発表された。

結論: *L. reuteri* は多官能性で、臨床学的にも検証された健康増進免疫生物である。

58. Lactobacillus reuteri によるヒトの健康増進 — プロバイオティクス、免疫生物、免疫プロバイオティクス

Dobrogosz WJ. (2005) Nutrafoods 4:15-28.

この概要は、プロバイオティクスである *Lactobacillus reuteri* のいくつかの菌株とその腸管免疫システムへの効果(免疫生物効果)、同様に腸内の環境や腸内菌叢(免疫プロバイオティック効果)に関する研究について述べている。この研究では、*Lactobacillus reuteri* 菌株は、樹枝状細胞やその他の抗原提示細胞、CD4+

T-細胞、腸壁を覆っている上皮細胞など制御機能を持つ重要な免疫細胞とコミュニケーションを取り、その作用を修正できることを明らかにしている。また *L. reuteri* は胃腸免疫反応に影響を与え、他の有益菌のバランスを整え、安定した状態にすることができる。つまり、そのような *L. reuteri* のはたらきが有害な炎症の予防、腸の健康維持、恒常性機能(ホメオスタシス)をサポートしている。このような作用はすでにヒトと動物における *L. reuteri* の臨床的効果として証明されている。

59. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 — 臨床的に証明されたプロバイオティクス

Connolly E. (2004) *Nutrafoods* 3:15-22.

この概要は、未熟児から成人までの幅広い年齢の600名の被験者に対して *L. reuteri* ATCC 55730投与し、その安全性と効果に関する主要な12件の臨床試験論文を網羅している。臨床データは *L. reuteri* 摂取により原因の異なる下痢の発症頻度と重症化が有意に減少し、胃腸疾患および感染症が減少したことを示した。ヒトの胃腸管の免疫反応に影響する *L. reuteri* の能力はこのプロバイオティクスを摂取した宿主の病原菌感染に対する予防改善および健康増進の基盤になると考えられる。

60. プロバイオティクスの概念の検証:

Lactobacillus reuteri のヒトと動物に対する幅広い疾病予防効果

Casas IA, Dobrogosz WJ. (2000) *Microbial Ecology in Health and Disease* 12:247-285.

Lactobacillus reuteri とその出現、生態的地位、生理学、抗菌物質の生産を含む概要。概要はさらに *L. reuteri* は全ての宿主に対してプロバイオティクスの特徴を満たしていることをヒトと動物における臨床試験で実証していると述べている。

商品の品質と供給システム

61. イタリアの製品におけるプロバイオティクス特性に関する in vitro スクリーニング

De Vecchi E, Nicola L, Zanini S, Drago L, (2008) J Chemother. 20:341-347

この研究は、イタリアにおいて市販されている6種類のプロバイオティック製品を対象に保存中の安定性、酸に対する耐性、胆汁に対する耐性、人の腸管細胞への付着について評価した(in vitroでの特性は重要なプロバイオティクス特性でもありと考えられる)。対象商品は、*Lactobacillus GG*、*Lactobacillus casei DG*、*Lactobacillus reuteri ATCC 55730* (オイル懸濁液)、*Bacillus clausii spores*、*Bifidobacterium longum*、*Saccharomyces boulardii* を含有していた。プロバイオティクスの保存中における時間依存の生存性の低下は自然に起こる減少であり、この試験においてもそうであったが、商品は各メーカー推奨の条件で保存した。12ヶ月保存において *B. longum* と *L. GG* 含有商品の生存性の減少率が最も高かった(それぞれ $-4 \log/1$ 包と $-2.01 \log/1$ 包)が、*L. reuteri* オイル懸濁液の減少率は最も低かった($-0.84 \log/1$ 瓶)。しかしながら、この試験では12ヶ月後の総菌数については言及していないため、メーカー推奨の菌数が摂取できるかどうか評価することはできなかった。*L. reuteri* は酸や塩基性pHに対して十分な耐性を示し、胆汁への耐性試験においては3回中2回良好な耐性を示した。結腸の細胞への付着性は2番目に高かった。

結論：全商品中、*Lactobacillus* 種は良好な特性を示したが、どの商品も in vitro においてプロバイオティクスにとって重要と考えられる特性に完璧に合致しなかった。

62. ヒトの消化管におけるプロバイオティクス効果の評価：

微生物状況に関する食品基準庁(FSA)プロジェクト ref G01022 最終技術報告書

Gibson GR, Rouzaud G, Brostoff J, Rayment N. (2005) The report text, tables and figures are free to access at <http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2005/mar/probiotics>

この研究の主な目的は、イギリスで市販されている数種のプロバイオティクスをヒトの腸管内の主要な部分の生理環境を模したin vitro条件下でその生存能力を調査することである。In vitro システムを採用することにより、菌株の直接的な比較が可能になった。各菌株は胃、小腸、大腸(結腸)における生存性と腸内マイクロフローラのバランスへの効果を確認するためのスクリーニングが行なわれた。スクリーニングは選択的に行なわれ、消化部とみなされる条件下で陽性反応を示したプロバイオティクスのみが次の消化部での評価のために選択された。最初に35菌株が製品から分離され、試験を進める中で最終的に7菌株が選択され、腸を模した環境での調査が行なわれた。どの菌株も腸を模した環境下において先住細菌によるマイクロフローラ・バランスに影響を与えなかった。その内4菌株は腸を模した環境においても生存し続け、菌株の投与を止めた後も同様に生存していた。4菌株中で最も生存能力が高かったのが *L. reuteri ATCC 55730* だった。

結論：市販されているプロバイオティクスの11%(35製品中4製品)がヒトの胃腸管を模した環境下でのスクリーニングテストにおいて生存可能だった。そして、これらの生存可能プロバイオティクスの一つが *L. reuteri ATCC 55730* だった。

63. 南アフリカで市販されている9種のプロバイオティクスの評価：2003年8月

Elliot E, Teversham K. (2004) South African Medical Journal 94:121-124.

この研究の目的は、南アフリカで栄養補助食品として市販されている9種類のプロバイオティック製品の品質を

評価することである。独立した民間研究所において、各製品の菌種を同定、製品1g中の生菌数を測定した。実際にラベルに表示されていた菌種、生菌数が一致したのは9製品中3製品のみで、5製品が効果を発揮するに十分な生菌を含有していた。南アフリカで「ロイテリ・ストロー」と「ロイテリ・タブレット」という商品名で市販されている2種類の *L. reuteri* 製品についても評価されたが、これらは品質基準を完全に満たしていた。

結論：プロバイオティクスを対象とした菌種の同定、生存性等の品質評価試験において、*L. reuteri* ATCC 55730 含有の2つの製品は完全に品質基準を満たしていた。

64. プロバイオティック製品から分離された菌の同定と抗生物質感受性

Temmerman R, Pot B, Huys G, Swings J. (2003) Int J Food Microbiol 81:1-10.

ヨーロッパで市販されているプロバイオティクス、30種のサプリメント製品および25種の乳製品における菌種の特定と生菌数など品質に関する研究を行った。その結果、サプリメント製品の47%、乳製品の40%において製品情報が不正確であることが明らかになった。サプリメント製品では5製品のみが製品情報と一致していたなかで、「BioGaia プロバイオティックストロー」および「BioGaia プロバイオティックタブレット」はこのテストに合格した数少ない製品だった。

結論：*Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 を含有する2種の製品は品質基準を完全に満たしている数少ない製品に属している。

65. *Lactobacillus reuteri* オイルドロップ—斬新な摂取システム

Connolly E. (2005) Nutrafoods 4 (2-3):65-68. Review.

この論文では、今までにないコンセプトのプロバイオティック製品である *Lactobacillus reuteri* 含有オイルドロップ(油懸濁液)の開発の背後にある論拠について述べている。*L. reuteri* ドロップにはプロバイオティクスが濃縮されており、1日5滴(約0.17ml)摂取するだけで1日に必要な 10^8 CFUの *L. reuteri* を摂取することができる。この製品により満期出産児、未熟児における二重盲検プラセボ比較試験が行なわれており、十分なコロニー形成が確認され、1日あたり 10^9 CFUを毎日摂取しても何らかの有害事象はなかった。もう少し成長した幼児においてもこの臨床試験が行なわれている。*L. reuteri* ドロップは少量の摂取で1日に必要な *L. reuteri* を補えるので、咀嚼や嚥下が困難な方、経腸栄養療法や経静脈栄養療法を受けている患者さんにとっても現実的な製品であるといえる。