

プロバイオティクスと 感染症 Part 1



杏林大学 保健学部教授・学部長
神谷 茂

はじめに

約10年前の次世代シーケンサーの登場により、現在、腸内常在細菌叢を含むマイクロビオータmicrobiota（我が国では従来フローラfloraとよばれることが多かった）についての研究に高い関心が向けられている。ちなみにPubMed検索によりmicrobiotaに関する論文数は2017年のみで9,000編を超えた。隆盛を極める腸内マイクロビオータ研究に関連して、プロバイオティクスに関する論文報告数も増大しており、数多くの興味深い知見が明らかになっている。本稿ではプロバイオティクスと感染症と題して、プロバイオティクスの定義、分類、作用機序とともに各種感染症へのプロバイオティクスの効果について解説する。Part 1ではディフィシル菌感染症を対象とし、Part 2では他の消化管感染症、泌尿生殖器感染症および呼吸器感染症を対象としてプロバイオティクスの臨床医学への応用について解説する。

[Part 2は次号に掲載いたします]

プロバイオティクスの定義、分類

プロバイオティクス(probiotics)は「十分な量が投与された場合、宿主に健康上の利益をもたらす生きた微生物」と定義される⁽¹⁾。ちなみに、上部消化管で分解されず、宿主に利益的に作用する腸内マイクロビオータの増殖を促進させるオリゴ糖や食物繊維(イヌリン、ポリデキスト

表1 プロバイオティクスに用いられる主な菌種

A:lactic acid bacteria	B:bifidobacteria
(1) <i>Lactobacillus</i> spp. <i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. lactis</i> <i>L. murimnus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp. <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. pseudolongum</i> <i>B. thermophilum</i>
(2) <i>Leuconostoc</i> spp. <i>L. mesenterioides</i>	C:yeast and moulds
(3) <i>Pediococcus</i> spp. <i>P. acidilactici</i> <i>P. cerevisiae</i>	(1) <i>Saccharomyces</i> spp. <i>S. boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>S. fragilis</i>
(4) <i>Streptococcus</i> / <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>S. thermophilus</i>	(2) <i>Torulopsis</i> spp. (3) <i>Aspergillus oryzae</i>
	D:spore formers
	<i>Bacillus</i> spp. <i>B. cereus</i> <i>B. clausii</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. toyoi</i>
	<i>Clostridium</i> spp. <i>C. butyricum</i>
	E:Enterobacteriaceae <i>Escherichia coli</i>

ロース等)をプレバイオティクス(prebiotics)とよぶ。またプロバイオティクスとプレバイオティクスとを合わせたものをシンバイオティクス(synbiotics)とよぶ。プロバイオティクスとして*Lactobacillus*、*Streptococcus*、*Enterococcus*、*Lactococcus*、*Bifidobacterium*、*Bacillus*、*Clostridium*、*Saccharomyces*、*Aspergillus*など多種類の微生物が使用されている⁽²⁾(表1)。

プロバイオティクスの作用機序

プロバイオティクスは生体に様々な作用を及ぼしている^(2,3)。Hillら⁽¹⁾はプロバイオティクス

表2 プロバイオティスの作用機序(文献1より改変引用)

カテゴリー	内容	作用機序
A	全般的効果	・コロナイゼーション抵抗性
		・酸および短鎖脂肪酸の産生
		・腸管通過性の調節
		・攪乱腸内フローラの正常化
B	菌種レベルの効果	・腸管細胞の増殖促進
		・競合的な病原微生物排除
		・直接的な拮抗作用
		・腸管バリア機能の回復
		・胆汁酸塩代謝の調節
C	菌株レベルの効果	・ビタミン合成
		・各種酵素活性
		・発癌物質の不活化
		・免疫学的作用
		・内分泌学的作用
		・神経学的作用
		・特異的生理活性物質の産生

の生体への作用として3つのカテゴリーを定めた。すなわちプロバイオティクス全般が持つ作用、プロバイオティクス菌種に応じた作用およびプロバイオティクス菌株に応じた作用の3つである(表2)。

1)プロバイオティクス全般がもつ作用

プロバイオティクス細菌は腸管上皮細胞への付着能をもつため、外来性病原微生物とその定着を拮抗的に阻害する。これをプロバイオティクス細菌による病原細菌に対するコロナイゼーション抵抗性colonization resistanceとよぶ。プロバイオティクス細菌の産生する短鎖脂肪酸は殺菌・静菌作用をもつ。加えて、プロバイオティクスには腸内マイクロビオータ正常化作用、腸管細胞の増殖促進作用、腸管蠕動運動亢進作用、腸管通過性調節作用などがある。

2)プロバイオティクス菌種に応じた作用

ある種のプロバイオティクス細菌はバクテリオシン等の抗菌物資を産生する。またプロバイオティクス細菌は生体の代謝と密接に関連する⁽⁴⁾。プロバイオティクスの胆汁酸塩脱抱合作用により、血中コレステロール値の調節が行われる。また、プロバイオティクスによる骨形成に必要なビタミン産生や腸管バリア機能の回復作用が認められている。プロバイオティクスにはコレステロール代謝、ステロイド代謝、胆汁酸代謝、尿

素・アンモニア代謝などの物質代謝の調節作用が認められている。加えてプロバイオティクスは発癌物質の不活化作用をもつ。

3)プロバイオティクス菌株に応じた作用

プロバイオティクス菌株には宿主免疫能に対する活性化作用をもつことが知られている。菌体抗原は液性免疫能および細胞性免疫能を活性化する。また、細胞壁中の内毒素(LPS)やペプチドグリカンサイトカイン産生誘導能を有するとともに腸管系リンパ組織を刺激し、IgA抗体産生を亢進させる。プロバイオティクスは自然免疫を活性化する他、免疫応答を抑制する制御性T細胞を活性化することも知られている⁽⁵⁾。プロバイオティクス構成細菌の培養上清はMAPK(mitogen-activated protein kinases)、GSK3(glycogen synthase kinase-3)、PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)を活性化させ、樹状細胞の成熟を促進する。さらに同構成細菌はIL(interleukin)-10産生を刺激し、樹状細胞の生残を延長化させることが知られている⁽⁶⁾。またプロバイオティクスには内分泌学的作用(空腹時インスリンレベルおよびHbA1cレベルの調節など)、神経学的作用(ストレス誘発性コルチコステロン産生減少による不安軽減作用など)、各種生理活性物質産生能などをもつ。

4)プロバイオティクスの副作用

プロバイオティクスの副作用の報告は極めて少なく、副作用は殆どないとされる。腸管バリア機能の障害により、腸内マイクロビオータが血中に移行して他臓器に転移して敗血症や遠隔臓器感染の原因となることがあり、これをバクテリアルトランスロケーションbacterial translocationとよぶ。プロバイオティクス細菌もバクテリアルトランスロケーションにより、菌血症、敗血症を引き起こすことがある。プロバイオティクス(*Lactobacillus*)投与後の敗血症と心内膜炎が報告されている⁽⁷⁾。また*Saccharomyces boulardii*の経口投与を受けた1歳児に播種性の真菌血症と重症の下痢が認められた⁽⁸⁾。新種のプロバイオティクス(4種のlactobacilliと2種のbifidobacteria含有)の劇症急性膵炎患者への効果が評価され

た結果、驚くことにプロバイオティクス投与が同患者の死亡率を高めたことが報告された⁽⁹⁾。しかし、研究デザインの不備や治療内容の詳細の未記載などが指摘された。プロバイオティクスが安全であると盲信せず、特に新生児や免疫能の低下した易感染性患者に対してのプロバイオティクス投与は慎重に行うことが望ましい。

プロバイオティクスと ディフィシル菌感染症

1) ディフィシル菌感染症 *C. difficile* infection (CDI)

ディフィシル菌 (*Clostridium difficile*) (近年、属名が *Clostridioides* に変更されたが、従来通りの名称を用いる) はグラム陽性偏性嫌気性細菌であり、芽胞を形成する (図1)。ディフィシル菌はトキシンAおよびBを産生する有毒株と産生しない無毒株に分けられ、無毒株には病原性がない。本菌は5-10%の健康人成人糞便より分離培養される。これらの陽性者に抗菌薬が投与された場合、腸内マイクロビオータが攪乱され、多くの抗菌薬に自然耐性を有する本菌の異常増殖とトキシン産生が起こり、抗菌薬関連下痢症 antibiotic-associated diarrhea (AAD) および偽膜性大腸炎 pseudomembranous colitis (PMC) が発症する^(10, 11)。AADとPMCとを合わせてディフィシル菌感染症 *C. difficile* infection (CDI) とよぶ。新生児や小児での本菌陽性率は高い (30-100%) が、殆ど症状は認められない。本菌の最も



図1 *C. difficile*のグラム染色像 (東京都健康長寿医療センター、稲松孝思博士より供与)。菌の亜断端部に色素に不染色性の芽胞が観察される。

重要な病原因子はトキシンであり、トキシンA (エンテロトキシン) には下痢原性、タイトジャンクション障害作用などが認められ、トキシンB (サイトトキシン) には強い細胞障害性、炎症性カスケード活性化作用、ミトコンドリア障害作用などが認められる。通常の有毒株はトキシンA、Bともに産生するが、トキシンBのみを産生する非典型的な菌株 (A-/B+株) が院内感染症分離株より検出されている (5%前後)。第3のトキシンであるバイナリートキシンを産生する新型強毒株が欧米にて重篤なCDIを引き起こした。本強毒株では *tcdC* の欠損により、トキシンのネガティブ調節に支障を来し、通常よりも多量のトキシンが産生される。本菌株は制限酵素処理解析によりBI型、パルスフィールド電気泳動によりNorth America PFGE 1型 (NAP1型)、PCR-リボタイピングにより027型を示すためBI/NAP1/027型とよばれた。近年、バイナリートキシン陽性株として ribotype 027型以外に014/020型、001型、078型、018型、106型などが報告されている⁽¹²⁾。本トキシンは2つのコンポーネントから構成され、活性を担うAサブユニットは *cdtA* 遺伝子、結合を担うBサブユニットは *cdtB* 遺伝子によりコードされている⁽¹³⁾。本トキシンにはADPリボシル化作用および下痢惹起能が認められている。本トキシンのレセプターはLSR (lipolysis stimulated lipoprotein receptor) であり、トキシンは細胞質内に移行して、アクチン分子のADP-リボシル化および脱重合化を引き起こす。その後、細胞のmicrotubulesの突出が起こることにより、*C. difficile*の付着が促進されることとなる。

抗菌薬投与による腸内マイクロビオータの攪乱によりCDIが惹起されることより、正常腸内マイクロビオータ中のある種の腸内菌が *C. difficile* 抑制作用をもつことが示唆されるが、具体的な菌種等は未だ明らかにされていない。CDI患者、*C. difficile*陰性下痢症 (CDN) 患者および健常者の糞便を用いた16S rRNAメタゲノム解析より、CDI患者およびCDN患者では健常者に比べ腸内マイクロビオータ中Firmicutes門の割合ならびに多様性 (richness) が低下していることが報告された⁽¹⁴⁾。CDI患者の腸内マイクロビオータの特徴

表3 *C. difficile*を原因とするAADのリスク因子
(文献17より改変引用)

1. 以下の薬剤を投与された患者	
・抗菌薬	・プロトンポンプインヒビター
・バラシコビル (アシクロピルの6-バラシコビルエステル化合物)	
2. 以下の特徴を有する患者	
・高齢者および長期入院者	・炎症性腸疾患
・複数疾患の合併	・消化管手術を受けた患者
・免疫低下患者 (移植後患者)	・周産期の婦人
3. 環境因子	
・介護施設での長期間滞在	
4. 検査所見	
・低アルブミン血症	・抗トキシンB抗体価の低値

として①酪酸塩産生性*Lachnospiraceae*科および*Ruminococcaceae*科細菌の減少②*Veillonella*、*Enterococcus*、*Lactobacillus*属細菌の増加③Proteobacteria門のうち硫酸塩産生性のあるDeltaproteobacteria綱細菌の減少が認められた。Goldbergら⁽¹⁵⁾はCDI患者および下痢症状のない*C. difficile*保菌者の腸内細菌叢中、Bacteroidetes門および*Clostridium*属の細菌数が非CDI性下痢症患者や健常者のそれに比べ減少していることを報告した。

van Noodら⁽¹⁶⁾は再発性CDI患者への健康人の糞便移植 (fecal transplantation:FT) が寛解率を有意に高めることを報告した。FT治療により腸内マイクロビオータの多様性が回復されるとともに、*Bacteroides* sp. および*Clostridium* clusters IV and XIVaの増加とProteobacteria門細菌の減少が認められた。

抗菌薬、プロトンポンプインヒビター、バラシコビルなどの薬剤投与、65歳以上、炎症性腸疾患、消化管手術、免疫低下状態、病院および介護施設での長期滞在、低アルブミン血症・白血球増多などがCDI発症のリスク因子となる(表3)⁽¹⁷⁾。CDIは現在でも増加しており、高齢層においてその重篤度が増すことが知られている⁽¹⁸⁾。

2) *C. difficile*に対するプロバイオティクスの効果

①*in vitro*研究

プロバイオティクス細菌の*C. difficile*の増殖に対する抑制作用、腸管上皮細胞への付着阻害、産生トキシンの分解作用について、数多くの論文報告がある。本項ではそれらの一部を紹介する。*S. boulardii*の培養上清中の54kDa蛋白はセ

リンプロテアーゼの1種であり、*C. difficile*のトキシンAおよびトキシンBの分解を行う他、トキシンAの腸管上皮細胞上レセプターへの結合を阻害することが報告された^(19, 20)。*Clostridium butyricum*M588株は*C. difficile*と混合培養することにより*C. difficile*の菌数を減少させることが明らかにされ、増殖抑制効果は*C. butyricum*M588株の培養上清にも認められた⁽²¹⁾。*Bifidobacterium longum* IPLA20022株はヒト腸管上皮細胞 (HT29) のF-アクチンの微小構造ならびにタイトジャンクションを正常に保持することにより、*C. difficile*の細胞障害性を抑制することが示された⁽²²⁾。同様に、*B. longum* JDM301株は*C. difficile*との共培養により*C. difficile*の増殖を抑制するとともに、本菌株上清は*C. difficile*の産生するトキシンAおよびBを分解することが明らかにされた⁽²³⁾。

筆者らは*C. difficile*陽性および陰性の乳児糞便と*C. difficile*との混合培養を連続流動培養装置continuous flow culture (CF)にて解析し、*C. difficile*陰性糞便が有意に*C. difficile*の増殖を抑制することを明らかにした⁽²⁴⁾。更に*C. difficile*への抑制効果を有する腸内マイクロビオータを特定するため、同糞便より分離培養された腸内マイクロビオータの*C. difficile*の増殖抑制効果をCFにて評価した。その結果、*Enterococcus avium*、*Klebsiella pneumoniae*、*Parabacteroides distasonis*、*Eubacterium lentum*、*Clostridium ramosum*、*Clostridium perfringens*の組み合わせが最も強く*C. difficile*の増殖を抑制することを示した。現在、治療に難渋する再発性CDIを対象としたFTが注目されているが、上記研究はFT治療の魅力的な基礎研究であると言える。

②*in vivo*研究

筆者らは普通マウスおよび無菌マウスに*C. difficile*有毒株 (VPI10463株) および無毒株 (KZ1678株) を感染させた結果、有毒株の無菌マウスへの感染のみが致死性出血性腸炎を呈することを報告した⁽²⁵⁾。本結果よりある種の腸内マイクロビオータには*C. difficile*の増殖を抑制する効果をもつことが想定された。*in vitro*研究同様、プロバイオティクス細菌の*C. difficile*に及ぼす効果についての*in vivo*研究も極めて多数

が報告されているが、その一部を紹介する。

無菌マウスへの*C. difficile*感染実験において、*S. boulardii*の単回投与は*C. difficile*腸炎による死亡率を84%(対照)から44%へと低下させた⁽²⁶⁾。*S. boulardii*投与マウスの糞便内サイトトキシン価は対照の1/1000以下に低下していた。無菌マウスへの*C. butyricum* M588株の前投与は*C. difficile*有毒株による致死性出血性腸炎の発症を予防することが明らかにされた⁽²⁵⁾。*Lactobacillus plantarum* F44株、*Lactobacillus paracasei* F8株、*Bifidobacterium breve* 46株、*Bifidobacterium lactis* 8:8株の混合プロバイオティクスは抗菌薬投与マウスにおける*C. difficile*増殖ならびにトキシン産生を抑制した⁽²⁷⁾。また同時にオリゴ糖を添加した場合、上記の効果が増強することも示された⁽²⁷⁾。*Bacillus subtilis* PXN21株の芽胞は抗菌薬投与マウスへの*C. difficile*感染系における病原性(致死率、体重減少、組織学的炎症発現等)発現の低下を引き起こすことが示された⁽²⁸⁾。

③臨床試験

in vitro、*in vivo*研究同様、プロバイオティクスのAADを含むCDIに対する臨床治験成績が多数報告されている。ラクトバシラス属細菌(*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus bulgaricus*、*Lactobacillus rhamnosus*)や腸球菌(*Enterococcus faecium*)などを用いたプロバイオティクスはAAD予防効果をもつことが明らかにされている⁽²⁹⁾。*C. butyricum* M588株は抗菌薬投与後の小児(n=110)においてAADの発症率を低下させる(59% vs 5~9%)ことが報告された⁽³⁰⁾。*S. boulardii*投与群のAADの発生率は1.4%(1例/73例)であり、プラセボ群の発生率9.0%(7例/78例)に比べ有意に低値を示すことが報告された⁽³¹⁾。

Gaoら⁽³²⁾はプロバイオティクス(*L. acidophilus* CL1285株 + *Lactobacillus casei* LBC80R株)の投与菌量とAAD発症率を比較検討した。多数投与群(1,000億個の摂取)、少数投与群(500億個の摂取)およびプラセボ群でのCDI発症率はそれぞれ、15.5%、28.2%および44.1%であり、多数投与群での予防率が最も高かった。Nagataら⁽³³⁾は健康人への*L. casei* Shirota株の摂取(1回/日、6か月間)は発熱症状発生率の低下および腸管蠕動運動の亢進をもたらすと同時に、プラセボ群

に比べ*C. difficile*菌数が有意に低下していることを報告した。

Goldenburgら⁽³⁴⁾はプロバイオティクスのCDIに対する効果について、23研究(n=4,213)を対象にメタ解析を行った結果、プロバイオティクス群のCDI発症率は2.0%であり、プラセボ群のそれ(5.5%)に比べて低率であることを示すと同時に、プロバイオティクスの投与はCDI発症の予防に有用である(RR=0.36, 95% CI 0.26-0.51)ことを報告した。更に、使用プロバイオティクス菌種の評価が行われ、*S. boulardii*、*L. acidophilus* + *L. casei*、*L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus*、*L. casei* + *L. bulgaricus* + *S. thermophilus*の4種プロバイオティクスがAADの発症予防に有効であることが示された^(34, 35)。一方、*L. rhamnosus* GG、*L. acidophilus* + *B. bifidum*、*L. acidophilus*、*L. plantarum*、*L. rhamnosus* GG + *L. acidophilus* + *Bifidobacterium animalis*については、AAD発症予防効果は有意ではないと評価された^(34, 35)。

Szajewska & Kotodziej⁽³⁶⁾は*L. rhamnosus* GGのAAD予防効果に関するメタ解析結果を報告した。小児を対象とした5研究の結果において、プロバイオティクス群でのAAD発症率(21/219例:9.6%)はプラセボ群のそれ(52/226例:23.0%)に比べ有意に低率であった(RR=0.48, 95% CI 0.26-0.89)。一方、成人を対象とした7研究の結果において、プロバイオティクス群でのAAD発症率(59/430例:13.7%)はプラセボ群のそれ(96/433例:22.2%)に比べ低率であったが、統計的有意差は認められなかった(RR=0.48, 95% CI 0.20-1.15)。小児、成人対象例を合わせた11研究では、プロバイオティクス投与はAAD予防に有効であると評価された(RR=0.49, 95% CI 0.29-0.83)。

Sinclairら⁽³⁷⁾は10研究(患者数4,841名)を対象に*Lactobacillus*を用いたプロバイオティクスのCDI予防効果を評価した。プロバイオティクス群およびプラセボ群のCDI発症率はそれぞれ1.8%および3.9%であり、統計学的に有意にCDI発症を予防することが示された(RR=0.25, 95% CI 0.08-0.47)。

表4 抗菌薬関連下痢症(AAD)に対する
プロバイオティクスの効果(文献39より改変引用)

プロバイオティクス	研究 (RCT)数	ネットワークメタ解析: オッズ比(95%CI)
placebo	56	reference
Multi-genera II ^{a)}	9	0.66 (0.45, 0.81)
Multi-genera III ^{b)}	16	0.96 (0.69, 1.34)
<i>L.rhamnosus</i> GG	6	0.28 (0.17, 0.47)
<i>L.rhamnosus</i> (上記以外)	2	0.49 (0.24, 1.01)
<i>L. casei</i>	3	0.29 (0.13, 0.68)
<i>L. acidophilus</i>	5	0.57 (0.43, 0.76)
<i>L. reuteri</i>	2	0.51 (0.10, 2.66)
<i>L. plantarum</i>	1	0.83 (0.22, 3.20)
<i>B. clausii</i>	1	0.33 (0.11, 0.99)
<i>S. boulardii</i>	11	0.41 (0.29, 0.57)

a): combinations of two types of genera (*Lactobacillus* + *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* + *Streptococcus*, *Bifidobacterium* + *Streptococcus*, *Bifidobacterium* + *Clostridium*)
b): combinations of three or more types of genera (*Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Streptococcus*, *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Enterococcus*, *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Lactococcus* + *Saccharomyces* + *Leuconostoc*, *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Propionibacterium*)

Lauら⁽³⁸⁾は26臨床研究(患者数7,957名)を対象に抗菌薬投与患者におけるAAD発症へのプロバイオティクスの予防効果についてのメタ解析結果を報告した。プラセボ群に比べ、プロバイオティクス投与はAADの発症リスクを有意に低減化することが示された(RR=0.40, 95% CI 0.29-0.53)。本予防効果は成人、小児いずれにも認められた。使用菌種を対象とした解析では*Lactobacillus* (RR=0.42, 95% CI 0.22-0.80)、*Saccharomyces* (RR=0.42, 95% CI 0.26-0.66)、複数菌種プロバイオティクス(RR=0.41, 95% CI 0.29-0.56)、いずれもAAD発症予防に有効であった。

Caiら⁽³⁹⁾は近年、51論文(患者数9,569名)を対象としたネットワークメタ解析により、プロバイオティクスのAAD予防効果について報告した。対象プロバイオティクスとして*L. rhamnosus* GG株、同GG株以外の*L. rhamnosus*、*L. casei*、*L. acidophilus*、*Lactobacillus reuteri*、*L. plantarum*、*B. clausii*、*S. boulardii*の単一菌種群とMulti-genera II (異なる菌属が2種のもの) およびMulti-genera III (異なる菌属が3種のもの)の複数菌属によるものとした。これらのうち、*L. rhamnosus* GG株、*L. casei*、*L. acidophilus*、*B. clausii*、*S. boulardii*、Multi-genera IIの6種のプロバイオティクスには優れたAAD予防効果があることが示された(表4)。

おわりに

プロバイオティクスのCDIへの効果について極めて多数の研究結果が報告されている。しかし、海外の複数の学会による5つのガイドライン(米国感染症学会(IDSA)・米国健康疫学学会(SHEA)、米国消化器病学会(ACG)、欧州臨床微生物学感染症学会(ESCMID)、世界救急外科学会(WSES)、オーストラリア感染症学会(ASID))ではプロバイオティクスのCDIの予防ならびに治療への効果は十分なエビデンスがないことより推奨されていない⁽⁴⁰⁾。2017年にIDSA/SHEAの当該ガイドラインが改訂されたが、新たなガイドラインでもプロバイオティクスのCDIの予防のための投与は推奨されていない⁽⁴¹⁾。しかし、近年のメタ解析ではプロバイオティクスのCDI予防への有用性が多数、報告されているため^(38, 39)、これらのガイドラインの推奨内容が今後改訂されていく可能性は残っている。2018年、日本化学療法学会と日本感染症学会が共同で*Clostridioides (Clostridium) difficile*感染症診療ガイドラインを策定した(表5)⁽⁴²⁾。本ガイドラインでは、CDI治療やCDI治療後の再発予防のためのプロバイオティクスの使用は推奨されていないものの、抗菌薬投与患者におけるCDI予防のためのプロバイオティクス使用は弱く推奨されている。海外のCDIに関する諸ガイドラインに比べ、プロバイオティクスの評価が高まっている。今後、プロバイオティクスのCDIに及ぼす作用を基礎と臨床の面から十分に解析を行っていくことが期待される。

表5 *Clostridioides (Clostridium) difficile*感染症(CDI)診療ガイドラインにおけるプロバイオティクスの評価(文献42より改変引用)

CQ1: 抗菌薬投与患者におけるCDIの予防にプロバイオティクス製剤は有用か?
推奨: CDIの発症リスクを有する患者において、プロバイオティクス製剤による予防を推奨する。 推奨の強さ: 実施することを弱く推奨する。
CQ2: プロバイオティクス製剤はCDIの治療に抗<i>C. difficile</i>薬の併用薬として有用か?
推奨: プロバイオティクス製剤はCDIの治療に有効とする十分なエビデンスはみられない。 推奨の強さ: 実施しないことを弱く推奨する。
CD3: プロバイオティクス製剤はCDI治療後の再発を予防するか?
推奨: プロバイオティクス製剤はCDIの再発予防に推奨される十分なエビデンスはみられない。 推奨の強さ: 実施しないことを弱く推奨する。

《文献》

- 1) Hill FG et al.: The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nature Comm* 11:506-514, 2014
- 2) Kamiya S: Effect of probiotics on intestinal infections. *Intest Res* 9:171-178, 2011
- 3) Martinez RCR et al.: Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr* 114:1993-2015, 2015
- 4) 神谷 茂: プロバイオティクスの効果と作用機序. *Medical Technology* 45:1062-1065, 2017
- 5) Galdeano, C.M., Perdigon, G. (2006) The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 219-226.
- 6) Hoarau C, Martin L, Faugaret D, Baron C, Dauba A, Aubert-Jacquin C, Velge-Roussel F, Lebranchu Y. 2008. Supernatant from *Bifidobacterium* differentially modulates transduction signaling pathways for biological functions of human dendritic cells. *PLoS ONE* 3:e2753
- 7) Patel, R., Cockerill, F.R., Porayko, M.K., Osmon, D.R., Ilstrup, D.R., Keating, M.R. 1994. Lactobacillia in liver transplant patients. *Clin Infect Dis* 18, 207-212.
- 8) Pletinckx, M., Legein, J., Vandenplas, Y. 1995. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 21, 113-115.
- 9) Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. 2008. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371:651-659.
- 10) 神谷 茂: *Clostridium difficile*: 病原性と疫学、感染症内科2(4) :410-417, 2014
- 11) Vedantam G, Clark A, Chu, McQuade R, Mallozzi M, Viswanathan VK: *Clostridium difficile* infection. Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes* 3:121-132, 2012
- 12) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 377:63-73, 2011
- 13) Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, Van Schooneveld TC, Pardi DS, Ramos A, Barron MA, Chen H, Villano S: Administration of spores of nontoxicogenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:1719-27, 2015
- 14) Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, Wang GP : Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol* 51:2884-2892, 2013
- 15) Goldberg E, Amir I, Zafran M, Gophna U, Samra Z, Pitlik S, Bishara J: The correlation between *Clostridium-difficile* infection and human gut concentrations of Bacteroidetes phylum and clostridial species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33:377-383, 2014
- 16) van Nood E, Vrieeze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ : Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368: 407-415, 2013
- 17) Hookman P, Barkin JS: *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 15:1554-80, 2009
- 18) Leffler DA & Lamont JT: *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 372 : 1539-1548, 2015
- 19) Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C.: *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effect of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 67:302-307, 1999
- 20) Czerucha D & Rampal P.: Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbe Infect* 4:733-739, 2002
- 21) Woo TDH, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S: Inhibition of the cytotoxic effect of *C. difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J Med Microbiol* 60:1617-1625, 2011
- 22) Valdes-Varela L, Alonso-Guervos M, Garcia-Suarez O, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P: Screening of bifidobacteria and lactobacilli able to antagonize the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* upon intestinal epithelial LC, G monolayer. *Front Microbiol* 7:577, 2016
- 23) Wei Y, Yang F, Wu Q, Gao J, Liu W, Liu C, Guo X, Suwai S, Kou Y, Zhang B, Wang Y, Zheng K, Tang R: Protective effects of bifidobacterial strains against toxicogenic *Clostridium difficile*. *Front Microbiol* 9:888. 2018
- 24) Yamamoto-Osaki, Kamiya S, Sawamura S, Kai M, Ozawa A: Growth inhibition of *Clostridium difficile* by intestinal flora of infant faeces in continuous flow culture. *J Med Microbiol*, 40:179-187, 1994
- 25) Kamiya S, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Takahashi M, Nakamura S: Bacteriophage prophylaxis using *Clostridium butyricum* for lethal caecitis by *Clostridium difficile* in gnotobiotic mice. *Rev Med Microbiol* 8:S57-S59, 1997.
- 26) Corthier G, Dubos F, Ducluzeau R. 1986. Prevention of *Clostridium difficile* induced mortality in gnotobiotic mice by *Saccharomyces boulardii*. *Can J Microbiol* 32: 894-896.
- 27) Kondepudi KK, Ambalam P, Karagin PH, Nilsson I, Wadstrom T, Ljungh A: A novel multi-strain probiotic and symbiotic supplement for prevention of *Clostridium difficile* infection in a murine model. *Microbiol Immunol* 58:552-558, 2014
- 28) Colenutt C, Cutting SM: Use of *Bacillus subtilis* PXN21 spores for suppression of *Clostridium difficile* infection symptoms in a murine model. *FEMS Microbiol Lett* 358:154-161, 2014
- 29) Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Nista EC, Lupascu A, Gasbarini G, Gasbarini A: Probiotics in antibiotic-associated diarrhea. *Digest Liver Dis* 34:S78-S80, 2002
- 30) Seki H, Shiohara M, Matsumura T, Miyagawa N, Tanaka M, Komiya A, Kurata S. 2003. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatrics Internat* 45: 86-90.
- 31) Can M, Besirbellioglu BA, Avci IY, beker CM, Pahsa A: Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit* 12:19-22, 2006
- 32) Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE: Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 105:1636-1641, 2009
- 33) Nagata S, Asahara T, Wang C, Suyama Y, Chonan O, Takano K, Daibou M, Takahashi T, Nomoto K, Yamashiro Y: The effectiveness of *Lactobacillus* beverages in controlling infections among the residents of an aged care facility: A randomized placebo-controlled double-blind trial. *Ann Nutr Metab* 68:51-59, 2016
- 34) Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlind K, Guyatt GH, Johnston BC: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3., 2013
- 35) Ollech JE, Shen NT, Crawford CV, Ringel Y: Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 30(11):111-118, 2016
- 36) Szajewska H, Kotodziej: Systemic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Alim Pharm Ther* 42:1149-1157, 2015
- 37) Sinclair A, Xuanqian X, Saab L, Dendukuri N: *Lactobacillus* probiotics in the prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile*: a systemic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. *CMAJ Open* 4:E706-E718, 2016
- 38) Lau CS, Chamberlain RS: Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systemic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 9:27-37, 2016
- 39) Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q: Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systemic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 6:169-180, 2018
- 40) Feher C, Mensa J: A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection control. *Infect Dis Ther* 5: 207-230, 2016
- 41) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken J, Carroll KC, Coffin SE, Bubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Lee V, Sammons JS, Sndora TJ, Wilcox M: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) . *Clin Infect Dis* 66:987-994, 2018
- 42) *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン、日本化学療法学会・日本感染症学会、CDI診療ガイドライン作成委員会編(委員長、國島広之、日本化学療法学会・日本感染症学会、2018年)