

プロバイオティクスと 感染症 Part 2



杏林大学 保健学部教授・学部長
神谷 茂

はじめに

プロバイオティクスの感染症の予防および治療に及ぼす効果が多数論文報告されている。その対象感染症は腸管感染症のみならず、*Helicobacter pylori*感染症、尿路感染症、呼吸器感染症と幅広い。本項ではPart 1に記載した*Clostridium (Clostridioides) difficile*感染症以外の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。

プロバイオティクスと腸管感染症

プロバイオティクスはロタウイルス感染症、旅行者下痢症、O157:H7腸管出血性大腸菌(EHEC:enterohaemorrhagic *Escherichia coli*)感染症、赤痢およびサルモネラ感染症、カンピロバクター感染症などの腸管感染症に有効に作用することが報告されている^(1,2)。ロタウイルス感染症と旅行者下痢症についてはヒトを対象とした臨床研究が実施されている。

1)ロタウイルス感染症rotavirus infection

ロタウイルスはレオウイルス科に属する11分節の2本鎖RNAウイルスであり、乳幼児下痢症(主にA群ロタウイルスによる)および成人下痢症(主にB群ロタウイルスによる)の原因となる。冬季での発症が多いが、熱帯地方では通年性に発症する。入院および輸液を必要とする下痢症例の25~50%は本ウイルスが原因となる。

ロタウイルス感染症へのプロバイオティクス投与の効果について、Huangら⁽³⁾はメタ解析を行った。これまでに報告された18研究(症例数は39例から542例まで)を対象とし、小児年齢は1~60ヶ月、殆どの症例でロタウイルス性下痢または原因不明の下痢が認められていた。ロタウイルス検出率は研究毎に異なり10~100%であった。使用プロバイオティクスは*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus reuteri*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*であった。18研究のうち16研究は入院患者を対象に治療が行われた。全体の解析(initial meta-analysis)においてプロバイオティクス投与により下痢持続日数は対照群に比べ0.8日短縮することが示された。18研究中9研究で*L. rhamnosus* GGが使用されていた。*L. rhamnosus* GG投与により下痢持続期間が1.2日短縮することが示された。また他の*Lactobacillus*使用例を含めたデータから*lactobacilli*治療により下痢持続期間が1.1日短縮することも示された。*L. rhamnosus* GG以外のプロバイオティクス(*Lactobacillus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. reuteri*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *Enterococcus*, *S. thermophilus*)は下痢持続期間を0.6日短縮させる効果を示した。これらの結果より5歳以下の小児における非細菌性急性下痢(多くはロタウイルス性下痢)にはプロバイオティクス療法が有効であることが明らかにされた。

Ahmadiら⁽⁴⁾による近年のメタ解析結果(1,244論文から17論文が選別された)ではプロバイオティクス投与群でのロタウイルス感染症の罹患日数に関する相対リスク(対象群を1とする)は0.41(95% CI; -0.56 to -0.25)であり、プロバイオティクス投与はロタウイルス感染症の罹患日数を減少させたことが示された。Urbaqnskaら⁽⁵⁾によるプロバイオティクス(*L. reuteri* DSM17938株)の小児下痢症に及ぼす効果についてのメタ解析結果でもプロバイオティクス投与は下痢罹患日数の短縮化と治癒率の向上に有用であることが示された。

2)旅行者下痢症Traveller's diarrhea

開発途上国への旅行者の20～50%は旅行者下痢症に罹患する。旅行者下痢症の殆どの症例は軽症で自然治癒するものが多いが、重症化する場合もある。原因病原体として腸管毒素原性大腸菌 enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, ロタウイルス、ノロウイルス、ランブル鞭毛虫(*Giardia lamblia*)などが知られているが、最も多く検出されるのはETECである。プロバイオティクスによる旅行者下痢症の予防効果が報告されている。lactobacilli + bifidobacteria + *S. thermophilus* や *L. rhamnosus* GGの投与が統計学上、有意に旅行者下痢症の発症を抑えることが報告されている^(6,7)。しかし、*L. acidophilus* + *L. bulgaricus*, *Lactobacillus fermentum*, *L. rhamnosus* GGなどを使用した臨床研究ではプロバイオティクスの投与は旅行者下痢症の発症を予防しなかった^(8,9,10)。プロバイオティクスの旅行者下痢症に対する予防効果についてのメタ解析結果が報告された⁽¹¹⁾。スクリーニングした940報告より選択基準に基づき12報告が選択され、プロバイオティクスは有意に旅行者下痢症を予防する(相対リスク = 0.85; 95% CI 0.79-0.91)ことが示された。特に *S. bouardii* および *L. acidophilus* と *B. bifidum* の混合プロバイオティクスには優れた予防効果があった。

3) EHEC感染症

O157:H7 EHEC感染幼若家兎への *Lactobacillus casei* 投与により小腸、盲腸、大腸におけるO157:

H7 EHECの定着菌数の低下が報告されている⁽¹²⁾。またO157:H7 EHECは無菌マウスへ感染後、7日目までにマウスを斃死させる(死亡率100%)⁽¹³⁾が、*Clostridium butyricum*を前投与することにより全てのマウスの生残が確認され、EHEC菌数および産生Shiga toxin量の低下が認められた⁽¹³⁾。Yoshimuraら⁽¹⁴⁾は *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* および *B. longum* subsp. *infantis* の無菌マウスへの投与はO157:H7 EHECによる毒素産生を抑制して、致死率を低下させることを明らかにした。

4)コレラ

*S. bouardii*の産生する120kDa蛋白はコレラ毒性(CT)が誘導するcyclic AMP上昇を阻害した⁽¹⁵⁾。この120kDa蛋白はCTを分解する作用をもたないが、腸管上皮細胞上のCTに対するレセプターと結合し、アデニレート・シクラーゼ活性を負に調節する作用をもつと考えられている。また *L. rhamnosus* GG株および *B. longum* 46株にはそれぞれコレラ毒素産生を68%および59%減少させる *in vitro* での効果があることが明らかにされた⁽¹⁶⁾。

5)赤痢およびサルモネラ感染症

Filho-Limaら⁽¹⁷⁾は無菌マウスに *L. acidophilus*, *S. bouardii*, *E. coli* から構成される3種類のプロバイオティクスを経口投与した後、*Shigella flexneri* (ストレプトマイシン感受性または耐性株)または *Salmonella* Typhimurium をチャレンジした。ストレプトマイシン感受性 *S. flexneri* は投与11日後に除去されたが、ストレプトマイシン耐性 *S. flexneri* および *S. Typhimurium* にはそのような効果はみられなかった。また、*L. rhamnosus* の培養上清は *S. Typhimurium*, *S. flexneri*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* などの病原細菌の増殖を抑制することが報告されている⁽¹⁸⁾。

6)カンピロバクター感染症

カンピロバクター腸炎患者への *Bifidobacterium breve* 投与は抗下痢薬(抗菌薬ではない)投与に比べカンピロバクター菌数の減少を引き起こすことが報告されている⁽¹⁹⁾。また、マウスを用いた

感染実験により*Bacillus* sp.より構成されるプロバイオティクスの投与はカンピロバクター感染によるマウス致死率を低下することが示されている⁽²⁰⁾。近年、*Lactobacillus johnsonii*は*Campylobacter jejuni*マウス感染モデルにおいて*C. jejuni*誘導性のアポトーシスを軽減するとともに感染後の腸管内および腸管外の全身性炎症性免疫応答を軽快させることが報告された⁽²¹⁾。

プロバイオティクスと *H. pylori*感染症

H. pylori (ヘリコバクター・ピロリ)は急性および慢性胃炎を引き起こすとともに胃十二指腸潰瘍の再発因子・治癒遷延化因子として作用し、胃癌や胃MALTリンパ腫の発症にも深く関与することが知られている。プロバイオティクスの*H. pylori*に及ぼす効果が多数報告されている⁽²²⁾。

1) *in vitro*研究

多数の細菌および真菌 (*Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus* sp., *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc citreum*, *Leuconostoc lactis*, *Enterococcus faecium*, *Weissella confusa* and *Saccharomyces cerevisiae*)が*in vitro*にて*H. pylori*の増殖を抑制することが報告されている⁽²³⁾。プロバイオティクス細菌 (*Lactobacillus salivarius*, *L. plantarum*, *C. butyricum*)は*H. pylori*の胃上皮細胞への付着を抑制する^(24, 25, 26)。

抑制メカニズムとしてpH低下作用、バクテリオシン等の増殖阻止作用物質の産生、菌凝集の促進、サイトカイン産生の抑制、病原因子遺伝子のダウンレギュレーションなどが指摘されている^(26, 27, 28)。

2) *in vivo*研究

プロバイオティクス細菌の*H. pylori*に及ぼす効果についての*in vivo*研究が多数報告されている。*L. salivarius* WB1004株や*C. butyricum* M588株の抗*H. pylori*作用が無菌マウスを用いて明らかにされている^(24, 25)。また*L. casei* Shirota株、*L.*

rhamnosus R0001株および*L. acidophilus* R0052株が*H. pylori*感染を抑え炎症スコアを低下させることが示された^(29, 30)。

3) 臨床研究

i) プロバイオティクス単独投与の効果

Lactobacillus gasseri LG21株の含まれたヨーグルト飲用により*H. pylori*の持続感染菌数が減少したことが報告されている⁽³¹⁾。機能性胃腸症患者への*Lactobacillus brevis*投与は胃内*H. pylori*菌数の減少および癌関連酵素と想定されているオルニチン脱炭酸酵素活性の低下を引き起こした⁽³²⁾。多菌種含有プロバイオティクス (*B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii*, *L. paracasei*, *L. plantarum* and *S. thermophilus*)投与は成人消化不良症患者の*H. pylori*を除菌する(13例/40例)ことが報告された⁽³³⁾。近年のメタ解析結果⁽³⁴⁾では*lactobacilli* および *S. boulardii* の単独投与による*H. pylori*除菌率はそれぞれ8.5% (20/235例)および9.5% (6例/65例)を示した。

ii) *H. pylori*除菌治療とのプロバイオティクス併用投与の効果

*H. pylori*除菌には胃酸分泌阻害剤に抗菌薬2剤(クラリスロマイシンCAM、アモキシシリンAMPC、メトロニダゾールMNZ等)の3剤併用療法が行なわれる。プロバイオティクスの除菌療法への併用投与についての臨床的効果が多数報告されている。

a) *H. pylori*除菌率への効果

初期の報告⁽³⁵⁾では除菌療法へのプロバイオティクス(加熱*L. acidophilus*培養液)投与により、*H. pylori*除菌率が向上したことが明らかにされた。プロバイオティクス群の除菌率はper protocol (PP)解析で88%、intention-to-treat (ITT)解析で87%であったのに対して、非投与群のそれはPP解析で72%、ITT解析で70%であった。11種のRCT (randomized controlled trial)研究を対象としたメタ解析結果⁽³⁶⁾では、プロバイオティクス群の除菌率 (ITT解析で83.6%:463例/554例) は非投与群のそれ (ITT解析で74.8%:389例/520例) よりも高く、オッズ比 (OR) 1.84 (95% CI 1.34-2.54)を示した。複数菌種を

用いたプロバイオティクスの*H. pylori*除菌率への効果についてのメタ解析⁽³⁷⁾では6種中4種の複合プロバイオティクスの投与は除菌率を向上させることが示された(表1)。また全体の相対的リスクは1.12を示した(95% CI 1.08 - 1.17)。最近のメタ解析結果もプロバイオティクス投与の除菌率向上効果を示している^(38, 39)。

b) 除菌治療時の副作用への効果

除菌治療薬の抗菌薬投与により、下痢、腹部不快感、悪心、味覚障害等の副作用が認められる。プロバイオティクスの投与により上記の除菌治療に伴う副作用が軽減されることが報告されている。*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *Bacillus clausii*, *Lactobacillus/Bifidobacterium*含有ヨーグルトなどによる下痢、悪心、上腹部痛、味覚障害などの副作用発生率の低下が示された^(40, 41, 42)。一方、プロバイオティクス投与群では非投与群に比べ下痢、味覚障害、腹痛などの発生率が増加したとの報告もある⁽⁴³⁾。複合プロバイオティクス投与の除菌治療による副作用予防効果に関するメタ解析結果は8種中5種の複合プロバイ

表1 *H. pylori* 除菌治療における除菌率についてのプロバイオティクス併用の効果 (文献37より改変引用)

プロバイオティクス群*	研究数	プロバイオティクス併用群の相対リスク**
La + Ba	4	1.16 (95% CI 1.05-1.28)
La + Bb	4	1.04 (95% CI 0.94-1.14)
Lh + Lr	4	1.15 (95% CI 1.06-1.25)
La + Lc + Bl	2	1.07 (95% CI 0.98 -1.18)
La + Bl + Ef	4	1.17 (95% CI 1.04 -1.31)
8 strains	2	1.21 (95% CI 1.07 -1.36)

*La, *Lactobacillus*; Ba, *Bifidobacterium animalis*; Bb, *Bifidobacterium breve*; Lh, *Lactobacillus helveticus*; Lr, *Lactobacillus rhamnosus*; Lc, *Lactobacillus casei*; Bl, *Bifidobacterium longum*; Ef, *Enterococcus faecalis*; 8 strains, *L. acidophilus*, *L. casei* subsp. *rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. sporogenes*, *B. infantis* and *B. longum*
 **全体での相対リスク: 1.12 (95% CI 1.08 - 1.17)

表2 *H. pylori* 除菌治療における副作用発生についてのプロバイオティクス併用の効果 (文献37より改変引用)

プロバイオティクス群*	研究数	プロバイオティクス併用群の相対リスク**
La + Ba	2	0.31 (95% CI 0.20-0.47)
La + Bb	4	0.67 (95% CI 0.50 -0.88)
Lh + Lr	2	0.12 (95% CI 0.03 -0.50)
La + Lc + Bl	2	1.34 (95% CI 0.98 -1.85)
La + Bl + Ef	3	0.25 (95% CI 0.15 - 0.42)
8 strains	2	0.24 (95% CI 0.14 - 0.39)

*La, *Lactobacillus*; Ba, *Bifidobacterium animalis*; Bb, *Bifidobacterium breve*; Lh, *Lactobacillus helveticus*; Lr, *Lactobacillus rhamnosus*; Lc, *Lactobacillus casei*; Bl, *Bifidobacterium longum*; Ef, *Enterococcus faecalis*; 8 strains, *L. acidophilus*, *L. casei* subsp. *rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. sporogenes*, *B. infantis* and *B. longum*
 **全体での相対リスク: 0.45 (95% CI 0.30 - 0.65)

オティクスが除菌治療時の副作用の発生率を低下させることを示した(プロバイオティクス投与群22%;非投与群36%)⁽³⁷⁾(表2)。同様にFengらのメタ解析⁽⁴⁴⁾より、各種プロバイオティクス(*L. acidophilus* + *L. rhamnosus*, multi-strain of *Bacillus mesentericus* + *C. butyricum* + *Streptococcus faecalis*, *S. boulardii*)が除菌時の副作用を軽減することが示された。Wenらのメタ解析⁽³⁹⁾では*B. mesentericus* + *C. butyricum* + *S. faecalis*が副作用を最も効果的に軽減させたこと、*B. bifidum* + *B. infantis* + *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *L. casei* + *L. reuteri* + *Streptococcus* および *B. bifidum* + *L. acidophilus* の2種の複合プロバイオティクスが下痢、悪心、嘔吐の発生を効率的に予防したことが示された。

プロバイオティクスと尿路感染症 (urinary tract infection:UTI)

膣フローラ由来の各種ラクトバシラス(*L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*)には*Candida*の増殖に対する抑制効果がみられた(図1)⁽⁴⁵⁾。各種ラクトバシラス(*L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *Lactobacillus crispatus*)のUTIへの予防効果が報告されている^(46, 47)。Ueharaら⁽⁴⁷⁾は頻回再発性UTI女性患者9名を対象として、*L. crispatus*含有膣坐剤の投与(就寝前、2日に1回;

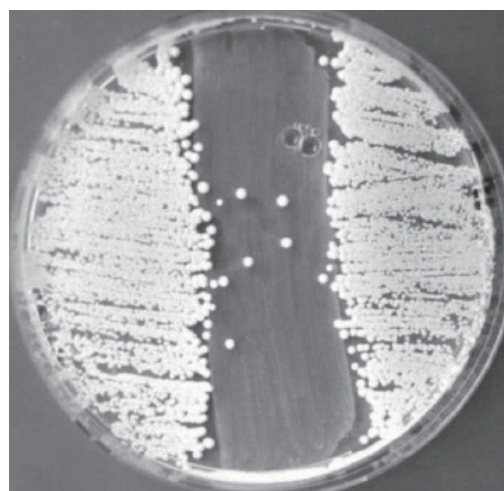


図1 膣由来ラクトバシラスの*Candida*(横方向に画線培養した)に対するプロバイオティクス効果。膣フローラ由来の*L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*(いずれも縦方向に画線培養した)には抗*Candida*作用が認められた。(文献45より引用)

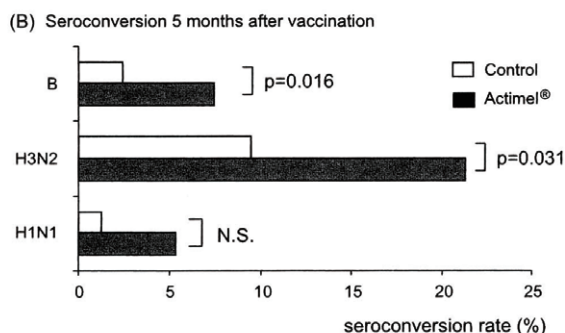


図2 プロバイオティクスのインフルエンザワクチン接種への効果。インフルエンザワクチン接種5か月後の抗体陽転率。Closed bar, プロバイオティクス投与群；Open bar, 対照群。(文献50より引用)

投与期間4-12か月、平均10.1か月)は年間UTI発症回数を有意に減少させた(投与前 5.0 ± 1.6 回、投与後 $1.6 \text{回} \pm 1.4$ 回)ことを報告した。Hosseiniら⁽⁴⁸⁾はプロバイオティクスの小児UTIへの効果に関するメタ解析結果を報告した(4,119報告より選択基準に基づき10報告が選別された)。^①プロバイオティクスはUTI予防に無効であった(相対リスク=0.94, 95%CI 0.85-1.03)^②プロバイオティクスはUTI再発予防に無効であった(相対リスク=0.93, 95%CI 0.85-1.02)^③プロバイオティクスと抗菌薬の併用はUTI発生率を減少させた(相対リスク=0.92, 95%CI 0.85-0.99)の3点が結論付けられた。

プロバイオティクスと呼吸器感染症

プロバイオティクス(*L. casei* Shirota株:LcS株)のインフルエンザ予防効果についてマウス感染モデルを用いて評価された⁽⁴⁹⁾。LcSの200mg/ml投与はマウス肺内インフルエンザウイルスA/RP/8/34(H1N1)量を1/10以下に低下させた。またLcS投与はマウス致死率を低下することも明らかにされた。ヒトへのインフルエンザワクチン接種後の免疫誘導能へのプロバイオティクス(*L. casei* DN114株, n=113)の効果について評価が行われた⁽⁵⁰⁾。プロバイオティクスはインフルエンザワクチン(A型(H1N2型+H3N2型)とB型を含む)接種前4週間および接種後9週間投与された。対照群(n=109)にはプロバイオティクスなしの発酵乳のみが投与され

た。プロバイオティクス群ではインフルエンザウイルスB型に対する抗体上昇が認められた。またプロバイオティクス群ではワクチン接種5か月後のインフルエンザウイルスA型H3N2型とB型への抗体陽転率が高値を示した(図2)。

プロバイオティクス(*L. casei*DN-11401株)含有発酵乳の3か月摂取によりcommon infectious diseases(感冒、上気道炎、インフルエンザ、胃腸炎等)の平均罹患日数が減少する(プロバイオティクス群7.4日；対照群9.8日)ことが報告された⁽⁵¹⁾。Kingら⁽⁵²⁾はプロバイオティクスの急性呼吸器感染症(acute respiratory infection:ARI)への効果に関するメタ解析結果を報告した。3,069報告より選択基準に基づき9-11報告が選別され、SMD(standardized mean difference)を対象として比較検討が行われた。プロバイオティクスはARIの有症状期間を短縮した(SMD -0.77; 95% CI -1.50 to -0.04)ことが示されるとともに、プロバイオティクスはARIによる職場・学校への欠勤・欠席日数を減少させた(SMD -0.17; 95% CI -0.31 to -0.03)ことが示された。

おわりに

次世代シーケンサーの登場により腸内フローラ解析技術の飛躍的向上がみられ、腸内フローラ(マイクロビオータともよばれる)と健康および疾病との関連性の詳細が明らかにされつつある。*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*などの古典的な菌属とは異なる新たなプロバイオティクスは次世代プロバイオティクス(Next Generation Probiotics)(スマートプロバイオティクスともよばれている)とよばれ高い関心を集めている⁽⁵³⁾。具体的には *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteriodes fragilis*/*Bacterioides uniformis*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium* clusters IV and XIVaなどの抗炎症作用、抗肥満作用、免疫調節作用、免疫活性化作用などが注目されている。これらの次世代プロバイオティクスの開発により、感染症のみならず慢性疾患にもプロバイオティクスの有用性が実証されることが期待される。

《文献》

- 1) Kamiya S : Effect of probiotics on intestinal infections. *Intestinal Res* 9:171-178, 2011
- 2) Gill HS: Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 17:755-773, 2003
- 3) Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ : Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children. *Dig Dis Sci* 47:2625-2634, 2002
- 4) Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezaei MS: Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Inter Med* 6:187-195, 2015
- 5) Urbanska M, Gieruszczak-Bialek D, Szajewska H: Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 43:1025-1034, 2016
- 6) Black FT, Andersen PL, Orskov J. : Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea. *Travel Med* 7:333-335, 1989
- 7) Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. :Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 4:41-43, 1997
- 8) Pozo-Olano JD, Warram JH, Gomez RG, Cavazos MG. :Effect of a lactobacilli preparation on traveler's diarrhea. A randomized, double blind clinical trial. *Gastroenterology* 74:829-830, 1978
- 9) Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ: Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? *N Engl J Med* 333:1360-1361, 1995
- 10) Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihanola-Vormisto A, Muurasiemi-Isoviita L, Nikkari S, Oksanen T, Porsti I, Salminen E. :Prevention of traveller's diarrhoea by *Lactobacillus* GG. *Ann Med* 22:53-56, 1990
- 11) McFarland LV: Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 5:97-105, 2007
- 12) Ogawa M, Shimizu K, Nomoto K, Takahashi M, Watanuki M, Tanaka R, Tanaka T, Hamabata T, Yamasaki S, Takeda Y. : Protective effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 infection in infant rabbits. *Infect Immun* 69: 1101-1108, 2001
- 13) Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Komatsu A, Kamiya S: The effect of probiotic treatment with *Clostridium butyricum* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 41:219-226, 2004
- 14) Yoshimura K, Matsui T, Itoh K: Prevention of *Escherichia coli* O157:H7 infection in gnotobiotic mice associated with *Bifidobacterium* strains. *Antonie van Leeuwenhoek* 97:107-117, 2010
- 15) Czerucha D, Rampal P: Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbe Infect* 4:733-739, 2002
- 16) Heikkilä JE, Nybom SM, Salminen SJ, Meriluoto JA: Removal of cholera toxin from aqueous solution by probiotic bacteria. *Pharmaceuticals* 5:665-673, 2012
- 17) Filho-Lima, JVM, Vieira EC, Nocoli J: Antagonistic effect of *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii* and *Escherichia coli* combinations against experimental infections with *Shigella flexneri* and *Salmonella enteritidis* subsp. *typhimurium* in gnotobiotic mice. *J Appl Microbiol* 88:365-370, 2000.
- 18) Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B: Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 152:167-173, 2001
- 19) Tojo M, Oikawa T, Morikawa Y, Yamashita N, Iwata S, Satoh Y, Hanada J, Tanaka R: The effect of *Bifidobacterium breve* administration on campylobacter enteritis. *Acta Paediatr Jpn* 29: 160-167, 1987
- 20) Sorokulova IB, Kirik DL, Pinchuk IVIV: Probiotics against *Campylobacter* pathogens. *J Travel Med* 4:167-170, 1997
- 21) Bereswill S, Ekmekci U, Escher U, Fiebiger U, Stingl K, Heimesaat MM: *Lactobacillus johnsonii* ameliorates intestinal, extra-intestinal and systemic pro-inflammatory immune responses following murine *Campylobacter jejuni* infection. *Sci Rep* 7:2138, doi:10.1038, 2017
- 22) 神谷 茂 : *Helicobacter pylori* 感染症とプロバイオティクス、細菌学雑誌 62:271-277, 2007
- 23) Techo S, Visseanguan W, Vilaichone R-k, Tanasupawat S: Characterization and antibacterial activity against *Helicobacter pylori* of lactic acid bacteria isolated from Thai fermented rice noodle. *Probiotics Antimicrob Proteins* doi:10.1007/s12602-018-9385, 2018
- 24) Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y: Prevention of *Helicobacter pylori* by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 41:49-55, 1997
- 25) Takahashi M, Taguchi H, Yamaguchi H, Osaki T, Kamiya S: Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 49: 635-642, 2000
- 26) Zhao K, Xie Q, Xu D, Guo Y, Tao X, Wei H, Wan C: Antagonistics of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 against *Helicobacter pylori* SS1 and its infection *in vitro* in human gastric epithelial AGS cells. *J Biosci Bioengineer* doi.org/10.1016/j.jbiosc.2018.04.003, 2018
- 27) Kim JM, Kim JS, Kim YJ, Oh YK, Kim IY, Chee YJ, Han JS, Jung HC: Conjugated linoleic acids produced by *Lactobacillus dissociatus* IKK-γ and Hsp90 complex in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Lab Invest* 88:541-552, 2008
- 28) Urrutia-Beca VH, Escamilla-Garcia E, de la Garza-Ramos MA, Tamez-Guerra P, Gomez-Flores R, Urbina-Rios CS : In vitro antimicrobial activity and downregulation of virulence gene expression on *Helicobacter pylori* by reuterin. *Probiotics Antimicrob Prot* 10:168-175, 2018
- 29) Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E, Mentis A: In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* Shirota. *Appl. Environ. Microbiol.* 70, 518-526, 2004
- 30) Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM : Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 49:1095-1102, 2004
- 31) Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y : Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 47: 709-710, 2001
- 32) Linsalata M, Russo F, Berloco P, Caruso ML, Matteo GD, Cifone MG, Simone CD, Ierardi E, Di Leo A :The influence of *Lactobacillus brevis* on Ornithine decarboxylase activity and polyamine profiles in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 9: 165-172, 2004
- 33) Rosania R, Minenna MF, Giorgio F, Facciorusso A, De Francesco V, Hassan C, Panella C, Ierardi E : Probiotic multi-strain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics; a placebo-controlled pilot study. *Inflamm Allergy Drug Targets* 11:244-249, 2012
- 34) Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, Di Leo A: Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systemic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 24:139-149, 2018
- 35) Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A : A lyophilized inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 1625-1629, 2000
- 36) Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD :Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 25:155-168, 2007
- 37) McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P : Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as an adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse effects. *Unit Europ Gastroenterol J* 4:546-561, 2016
- 38) Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q : Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 41:466-475, 2017
- 39) Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei W, He J : Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget* 8:96406-96418, 2017
- 40) Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo .., Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A : The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 15:163-169, 2001
- 41) Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A :Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 97: 2744-2749, 2002
- 42) Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A : *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 1181-1188, 2004
- 43) Kim MN, Kim N, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Kim JS, Jung HC, Song IS : The effects of probiotics on PPI-triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 13:261-268, 2008
- 44) Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, Liu J, Zhao Q, Li J : Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 73:1199-1208, 2017
- 45) Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzyczyzy-Wloch M, Maresz K, Heczko PB: The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 13:69-75, 2005
- 46) Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B: Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 30:49-52, 2001
- 47) Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H: A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus* vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 28(Suppl 1) :S30-S34, 2006
- 48) Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Orali A, Mirzay Razaz J, Izadi A: The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Ped Urol* 13:581-591, 2017
- 49) Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H: Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diag Lab Immunol* 8:593-597, 2001
- 50) Boge T, Remigy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S: A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine* 27:5677-5684, 2009
- 51) Guillemard E, Tondou F, Lacoin F, Schrezenmeier J: Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 103:58-68, 2009
- 52) King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D: Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 112:41-54, 2014
- 53) El Hage R, Hernandez-Sanabria E, Van De Wiele T: Emerging trends in "Smart Probiotics" :Functional consideration for the development of novel health and industrial applications. *Front Microbiol* 8:1889, doi: 10.3389/fmicb 2017