

〈総 説〉

感染症に対するプロバイオティクスと バイオジェニックスの位置付けと今後の展望

藤村 茂

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

(2018年10月15日受付)

感染症に対する抗菌薬の適正使用は、これまで病院内における注射用抗菌薬の使用法に主眼が置かれてきたが、内閣府よりAMR対策アクションプランが公表されて以来、外来における経口抗菌薬の不適切使用を是正する方向にシフトしてきた。これによりウイルス性疾患が想定される症例に対し、不必要と思われる抗菌薬の処方数が減少した。これからの感染症治療は大きく変貌し、今後セルフメディケーションによって対処する機会が増えてくることになるだろう。

一般市販薬の多くは、発熱や頭痛、咽頭痛などの対症療法薬であるが、下痢症状の改善を目的とした乳酸菌や酪酸菌などを含むプロバイオティクスも用いられている。最近では、プロバイオティクスによる感染症治療を補助する役割が注目されており、さらに宿主免疫を賦活させインフルエンザなど各種ウイルス性疾患の感染予防や症状の軽減化が期待されるバイオジェニックスが発売されてきている。プロバイオティクスやバイオジェニックスには、感染症を完治させる効果は示されていないが、国民一人一人が取り組む新しい感染症予防として注目されている。

1. はじめに

2016年にG7サミットにおいて我が国より薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが示されてから、日本の取り組みとして臨床分離される *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* に対する各種抗菌薬の耐性率を下げる成果指標が掲げられた。さらに経口抗菌薬 (マクロライド系薬, セファロスポリン系薬, キノロン系薬) の使用量を2013年度実績の50%

程度に減らすことも求められている。経口抗菌薬の多くは一次医療機関における外来処方でも占められており、不必要な抗菌薬の使い過ぎを是正する目的がある。外来診療でみられる感染症の多くは、上気道炎や感染性の下痢症などであり、これらに対し厚生労働省は、ウイルス感染症が高い確率で疑われる疾患には抗菌薬を選択しないなど、薬剤選択の可否を示す指針を抗微生物薬適正使用の手引きとして公表した。従来の抗菌薬使用が全て正しい訳ではなかったものの、少なからず感染症の重症化を抑えた症例もあったとみられ、今後経口抗菌薬の使用量減少による外来患者への影響

について調査していく必要があるだろう。こうした中で感染症の治療補助もしくは予防的役割が期待されるプロバイオティクスやバイオジェニックスの考え方が注目されてきている。プロバイオティクスやバイオジェニックスの長所は、その多くがセルフメディケーション、すなわち消費者個々が自由に購入し自己管理できる点であり、必要ならばドラッグストアの薬剤師などに相談することもできる。

近年、プロバイオティクス・バイオジェニックス製品の有用性は、生活習慣病やアレルギー性疾患、感染症などで多数の報告がなされており、本稿では、感染症に関する話題を紹介し、これらの位置づけについて述べたい。

2. 感染症領域におけるプロバイオティクス

プロバイオティクスは、乳酸菌やビフィズス菌など生きた細菌を取り込むことにより、腸内細菌叢のバランスを整えることに端を発し、我が国では国民の栄養状態改善を目的とした飲料から始まった。また第二次世界大戦後GHQ占領下の日本は、衛生状態が極めて悪く、多くの人が下痢を発症し、1946年～1950年代に赤痢などの重篤な食中毒で死亡する機会も多かった¹⁾。一般的な下痢症に対し、戦前より発売されていた消化管運動を抑制する止瀉薬もしくは腸内環境改善を目的としたプロバイオティクスによる整腸剤が汎用された。今日、医療機関において、腸管出血性大腸菌(EHEC)など細菌性の急性下痢症の場合、止瀉薬の使用は、かえって重症化を招く恐れがあるため推奨されていない²⁾が、その反面、整腸剤はよく用いられている。EHECによる急性下痢症に対し、抗菌薬の投与は意見が分かれている。これは大腸菌などのグラム陰性菌は、菌体内に内毒素を有している点に加え、EHECはペロ毒素を産生す

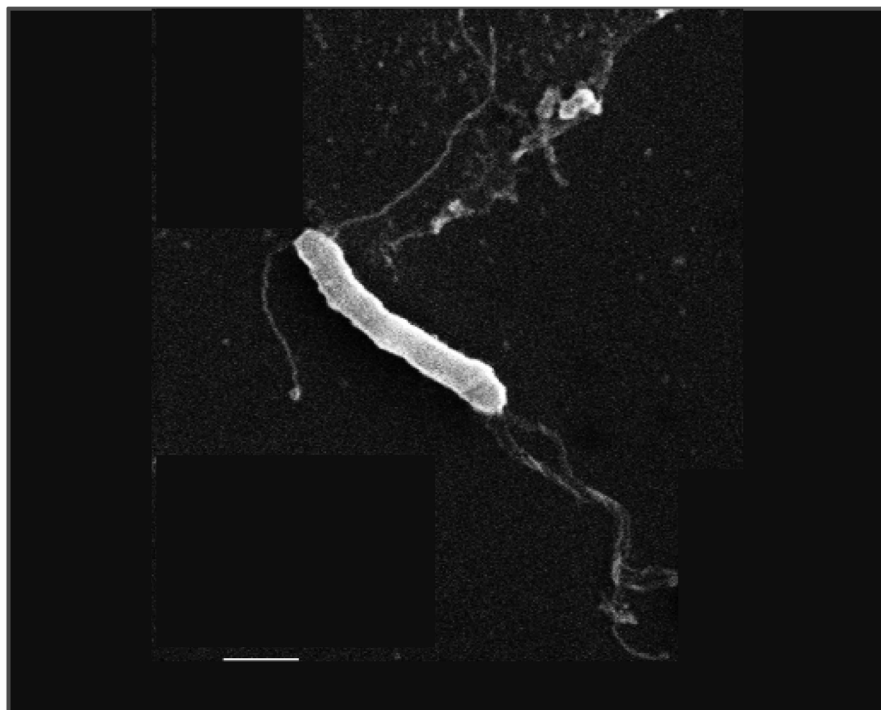
るため、抗菌薬投与による細胞壁破壊に伴うエンドトキシンショックやペロ毒素の放出などにより重症化を招く恐れがあると考えられている。したがって抗菌薬を用いる場合は、静菌的な作用を有するホスホマイシンなどが選択される³⁾。

感染性胃腸炎による下痢症はウイルス性のものが多く、一般に自然軽快することから抗菌薬の使用は必須ではなく、むしろ整腸剤が胃腸炎の症状軽減に用いられる⁴⁾。このほか、細菌感染症の治療として処方された抗菌薬に関連する下痢の発症予防にもプロバイオティクスが用いられている。わが国で承認されている整腸剤の中には含まれていないが、海外の4つのメタ解析によると*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) と *Saccharomyces boulardii* が小児の抗菌薬関連下痢症の発症予防効果を示した^{5,6)}。わが国では、LGGが特定保健用食品(トクホ)として承認されたヨーグルトおよびドリンクヨーグルトのかたちで市販されている。また*S. boulardii*は、ライチから分離されたフルーツ酵母として知られておりサプリメントとして発売されている。これらの食品・サプリメントが実際に抗菌薬関連下痢症の予防効果を示すかどうか、現時点では明らかではなく、今後の研究が待たれる。

ヨーグルトや乳飲料など食品として用いられるプロバイオティクスは、腸内細菌叢のバランスを保つことを目的としており、前述のような下痢症の治療・予防だけでなく、最近ではアレルギーの改善やがんなど感染症以外の疾患予防に関する効果も報告されてきている⁷⁻¹⁰⁾。以上のように、プロバイオティクスは予防医学の観点でも注目されてきている。

3. ヘリコバクターピロリの除菌およびCDADとの関わり

医薬品や食品などに幅広く導入されている

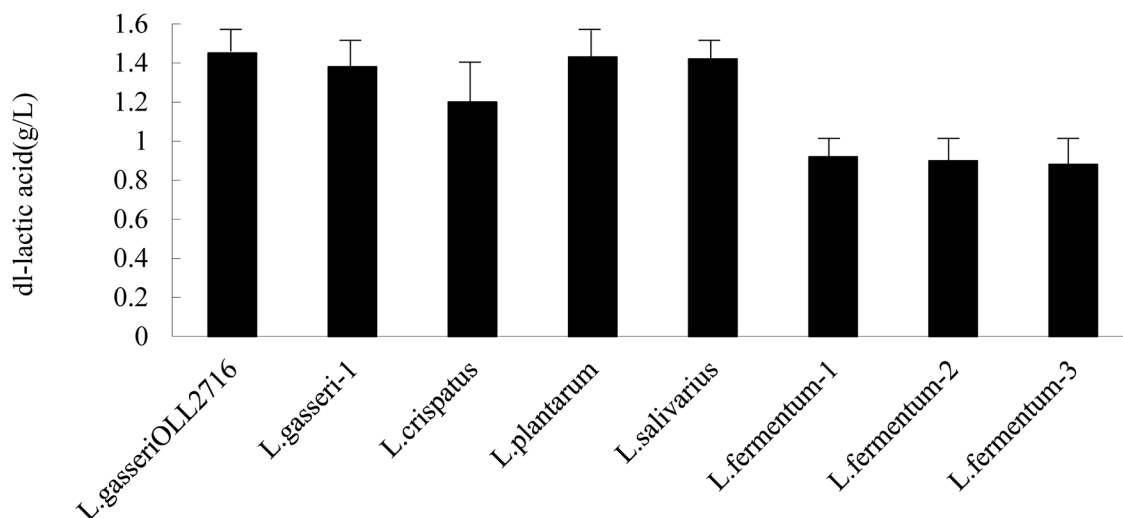
図1. *Helicobacter pylori*のSEM画像(Bar: 1 μ m, 倍率: 10,000倍)

Lactobacillus spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp. などによる殺菌および静菌作用は、各々の菌が産生する乳酸、酢酸、酪酸などの短鎖脂肪酸によるところが多い。すなわち、対象とする原因細菌を死滅あるいは菌数を減少させるためには、その菌が感染している部位へプロバイオティクス菌を生きのまま到達させる必要がある。プロバイオティクス製品は、すべて経口的に服用されるため必ず胃酸にさらされることから、胃酸によって死滅しにくい菌でなければ、実際のプロバイオティクス効果は期待できないだろう。

Helicobacter pylori (図1) は、胃・十二指腸潰瘍や胃がんの原因菌として認知されているが、その主な感染部位は胃粘液層である。これまで多数の研究により、抗菌薬を用いた *H. pylori* 除菌療法にプロバイオティクス製剤を併用すると除菌効果が上昇することは知られている。こうした効果をも

たらすものの一つに *Lactobacillus gasseri* OLL2716 菌 (LG21) がある。この菌は他の *Lactobacillus* spp. に比し、乳酸の産生量に差は認められない (図2) もの、耐酸性能が優れている (表1)¹¹⁾。そもそも乳酸菌は鞭毛を持たず非運動性の菌であるが *H. pylori* の感染部位である胃粘液層に侵入することが報告されている¹²⁾。さらにLG21が産生する乳酸が *H. pylori* に形態変化をもたらし、混合培養24時間後には *H. pylori* の殆どが球状 (coccoid) 化し、48時間後には確認できないまでに菌数が減少した (図3)¹¹⁾。Coccoid form とは、細菌が死滅するわけではない休眠状態と考えられており、*H. pylori* が胃粘液層に留まることができにくく、便として排泄されやすい状態にあると解釈される。すなわちLG21の摂食にて、*H. pylori* が完全に死滅し除菌されるわけではなく、胃内の菌数を減少させると考えられている。一般に、細菌の毒性はクオラ

図2. 各種乳酸菌の短鎖脂肪酸 (dl-乳酸) 産生量



(Ref. 11)

表1. 各種プロバイオティクス菌の耐酸性能の比較

Strain	Survival rate (%)
<i>Lactobacillus salivarius</i> WB1004	<1.0
<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716	113.2
No. 6	127.9
<i>Lactobacillus crispatus</i> No. 2	24.1
<i>Lactobacillus plantarum</i> No. 50	39
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	<1.0
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<1.0
<i>Streptococcus thermophilus</i>	<1.0

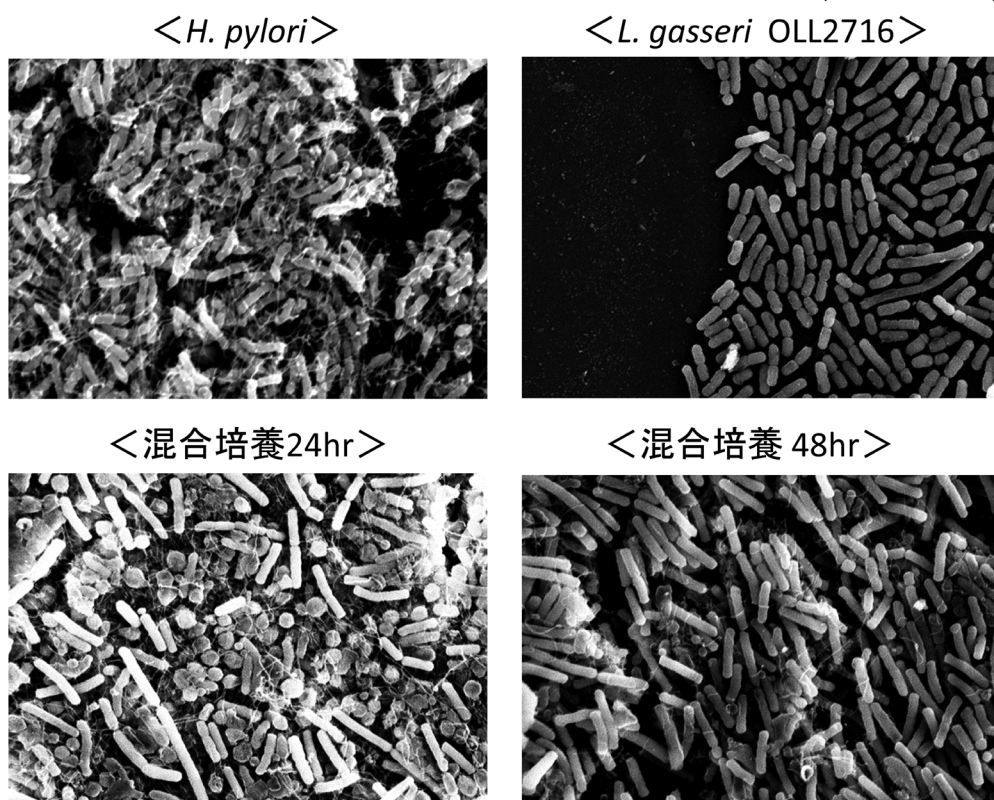
ムセンシング¹³⁾として知られるように、菌数の増加に伴い毒素産生量が増すことから、LG21を長期間摂食することにより *H. pylori* の増殖を抑え¹⁴⁾、胃内細菌叢を改善し、胃炎、消化不良等の発症を抑制するものと期待される^{15, 16)}。

一方、米国のみならず我が国でも臨床上大きな問題になっている *Clostridioides difficile* による関連下痢症 (CDAD) の発症予防に、プロバイオティクスとして酪酸菌 (*Clostridium butylicum*: 宮入

菌) 製剤が期待されている。わが国の医師に対するアンケート調査によれば、CDADの際に治療薬に併用されるプロバイオティクス製剤として酪酸菌製剤が40.8%と最も高かった (表2)¹⁷⁾。*C. difficile* は大腸が主な感染部位であるが、酪酸菌は芽胞を形成するため胃酸に抵抗性を示し、内服後は芽胞として生きたまま大腸まで到達し、そこで出芽後酪酸を産生する。実際に著者らは、酪酸が、出芽した *C. difficile* の栄養体菌数を 10^4 cfu/mL 程度減少させることを確認した (図4)。しかしながら、酪酸は *C. difficile* の芽胞を殺菌することはできないことから、完全な殺菌および除菌は難しいと思われた。CDADの治療に用いられる抗菌薬として経口用塩酸バンコマイシン散もしくはメトロニダゾール (錠剤, 注射) が選択されるが、こうした抗菌薬投与により症状が改善されても、20~25%が再発し、さらにこの再発は繰り返される傾向にある¹⁸⁾。その理由として、芽胞に対して抗菌薬も完全に死滅させられない現状がある。抗菌薬投与の際にプロバイオティクス菌を含む整腸剤が併用されることが多い (表2) が、CDADの

図3. *L. gasseri* OLL2716による *H. pylori*の形態変化のSEM観察像

(倍率: 5,000倍)



(Ref. 11)

治療でバンコマイシンやメトロニダゾールと、これらの整腸剤を同時服用する場合、各種プロバイオティクス菌に対する両剤のMICが低い(表3)ため、バンコマイシンやメトロニダゾールによって死滅する可能性が高い。すなわち抗菌薬との併用投与では *C. difficile* に対する殺菌効果は期待できない可能性がある。現在、初発のCDAD治療終了後に患者の生命予後にかかわる再発の予防薬として、点滴静注用抗体製剤ベズロトクスマブもしくは経口薬のフィダキソマイシンが発売されている。これらの薬剤は免疫不全や重症CDADの患者の再発予防に使用されるため、これらを除くCDADの発症予防には、芽胞を形成する宮入菌を用いたプロバイオティクス製剤は有用性が高いと考えられる。

4. インフルエンザとの関わり

日本では、インフルエンザに関するプロバイオティクスとして *L. bulgaricus* OLL1073R-1 (以下、1073R-1菌)を用いた報告がある。この1073R-1菌の特徴は、本菌により産生される exopolysaccharide (EPS) によりNK細胞が活性化されること、さらには気道粘液のIgAおよびIgG₁の濃度を高めてインフルエンザウイルスの感染防御を示すことである^{19,20)}。1073R-1菌は臨床試験において、本菌の摂取前後で高齢者の唾液中のIgAの濃度を高めることが報告されており、また、一般的な風邪の症状を軽減する効果が認められている^{21,22)}。一方で、プロバイオティクス製品の多くが医薬品ではなく食品

であることから、こうした効果を実際に出現させる用法用量の設定がなく、いわゆる臨床試験もされていない点がweak pointである。前述のように1073R-1菌を含めたプロバイオティクス効果は、生きた菌を如何に感染部位に届かせるかが重要であ

表2. *C. difficile* 感染症治療時のプロバイオティクス製剤併用に関するアンケート調査成績

選択肢	回答数	%
酪酸菌製剤	131	40.8%
ビフィズス菌製剤	121	37.7%
耐性乳酸菌製剤	82	25.5%
ラクトミン製剤	71	22.1%
酪酸菌配合剤	58	18.1%
ビフィズス菌配合剤	20	6.2%
耐性乳酸菌配合剤	7	2.2%
カゼイ菌製剤	2	0.6%
有孢子性乳酸菌製剤	1	0.3%
その他	2	0.6%
輸液	125	38.9%

(n=321 複数回答有)

(Ref. 17)

るが、近年、殺菌したプロバイオティクスを用いた免疫賦活作用が注目されている。この最大の特徴は生菌を用いなくてよい点であり、製品の管理として冷所および嫌気保存の必要がなく、また菌由来の臭味なども気にしなくてよい。その代表的な食品として *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 (以下、JCM 5805 菌) がある。このプロバイオティクスは、生菌を用いた臨床試験でも、死菌を用いた臨床試験でも感染症に対する臨床的な予防・軽減作用を有することが報告されている^{23, 24)}。岩手県雫石町の全小中学校にJCM 5805 菌含有ヨーグルト飲料(生菌)を冬季に配布し、近隣地域とのインフルエンザによる欠席率を比較した。その結果、小学校において雫石町で有意な低下、中学校においては低下傾向を示し、トータルでは有意な低下を示しており(図5)²³⁾、JCM 5805 菌が生菌において、インフルエンザの感染抑制に寄与していることが示された。さらに、JCM 5805 菌含有カプセル(死菌)を12週間摂取した結果、JCM 5805 菌非含有カプセルを摂取した群と比較して、風邪の症状である喉の痛みや咳の程度が有意に減少した²⁴⁾。

このJCM5805は、唾液中のIgA活性を高める

図4. *C. difficile* の栄養体および芽胞に対する乳酸と酪酸の抗菌力

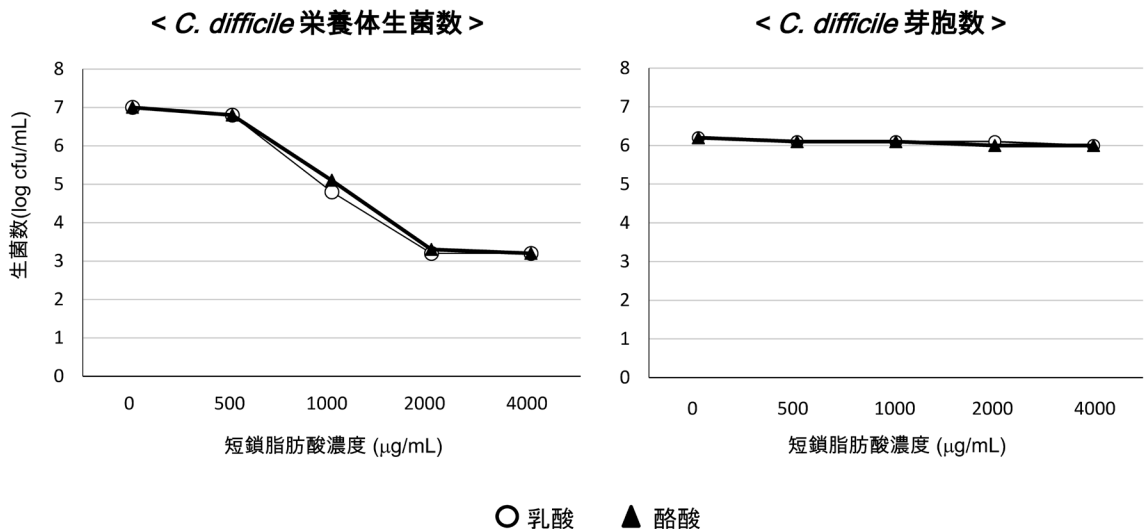
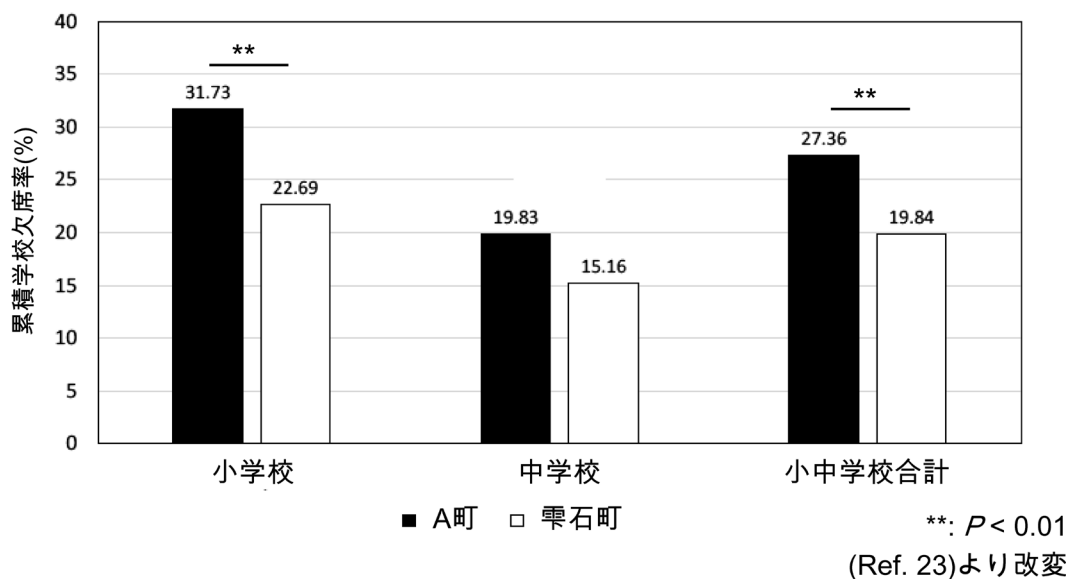


表3. 各種プロバイオティクス菌に対する抗菌薬のMIC値

	バンコマイシン 8370µg/g* (糞便)	メロニダゾール 24.2µg/g* (糞便)	レボフロキサシン 65.2µg/g* (糞便)	ピペラシリン 103.5µg/g* (腸管粘膜)	セフトラジウム 47.6µg/mL* (胆汁)	メロペネム 66.0µg/mL* (胆汁)
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI588	0.5	0.25	1.5	1.5	>256	0.25
<i>Bifidobacterium longum</i>	0.5	8	4	1	1.5	0.125
<i>Bifidobacterium longum</i> LBR	0.5	4	8	>256	>256	4
<i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1	1	8	2	0.047	0.25	0.023
<i>Streptococcus faecalis</i> 129BIO3B	2	>128	8	16	>256	16
<i>Lactobacillus acidophilus</i> KS-13	2	>128	>32	1.5	3	1
<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716	2	>128	>32	0.5	2	1

*:各抗菌薬常用量投与時の糞便、腸管粘膜、胆汁中最高濃度

図5. JCM 5805菌配合ヨーグルト配布地域（雫石町）と非配布地域（A町）におけるインフルエンザによる学校欠席率の比較



作用を有する²⁵⁾ことから、インフルエンザウイルスの上気道への付着防御の効果が示唆されている。さらに特徴的な作用として、プラズマサイトイド（形質細胞様）樹状細胞（pDC）活性を高め、IFN- α の産生を促すことを通じて²⁶⁾、NK細胞を

体産生能向上やキラーT細胞の賦活化など、抗原特異的な獲得免疫系を活性化する²⁷⁾ことも明らかになっており、新しいインフルエンザ感染予防食品として期待される。

5. 感染症領域におけるバイオジェニックス

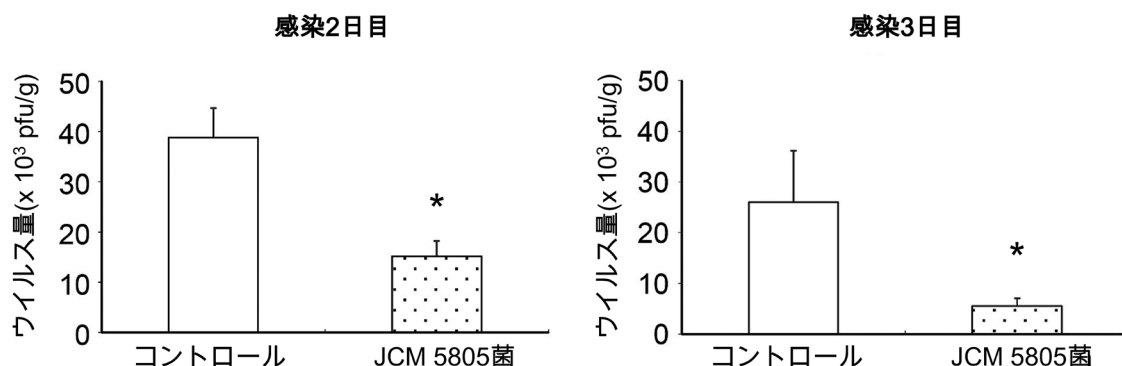
バイオジェニックスとは、東京大学名誉教授の光岡知足博士が新たに提唱した概念で、プロバイオティクスが腸内フローラのバランス改善に有効な生菌であるのに対し、バイオジェニックスは生体に直接作用し免疫機能促進、抗変異原性作用、抗酸化作用などの生理活性作用を示すものを表す²⁸⁾。バイオジェニックスには本稿で紹介した乳酸菌の死菌はもちろんのこと、ラクトトリペプチド、フラボノイド、アントシアニン、カテキンなどが含まれている。すなわち、短鎖脂肪酸を産生する生きた乳酸菌、ビフィズス菌、酪酸菌などを活用するプロバイオティクスと異なり、死菌の菌体表面抗原などが直接生体に作用し健康維持につながるものである。先述のJCM 5805菌は死菌でも免疫賦活作用が認められていることから、バイオジェニックスであると考えられる。このJCM 5805菌はインフルエンザ以外のウイルスとして、ロタウイルスに対する感染防御効果が検証されてい

る。JCM5805の死菌を投与したロタウイルス感染マウスの実験では、投与2日目より便中に排出されるロタウイルス量が有意に減少した(図6)²⁹⁾。

ロタウイルスは、接触感染により伝播拡大する病原体でもあり、症状の緩和だけでなく、家族内および施設内感染の予防にも有用性が期待される。

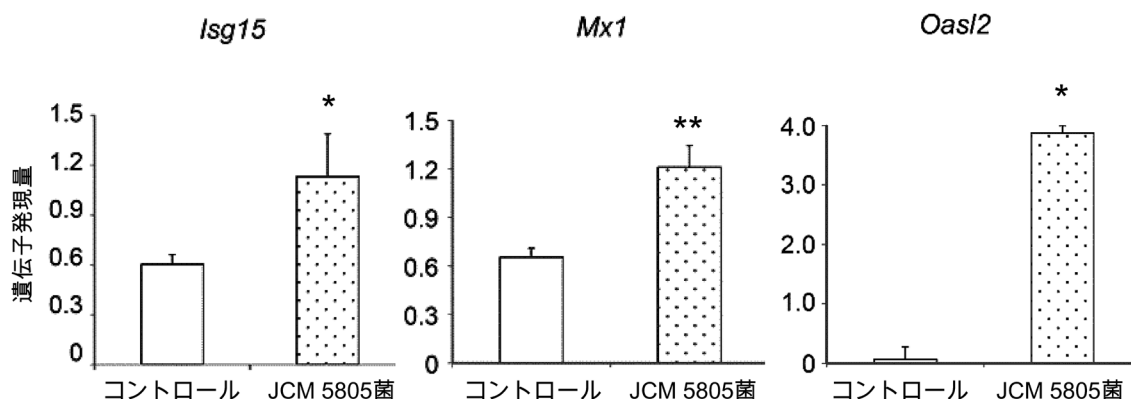
JCM 5805菌の摂取は、主にインフルエンザやヒト単純ヘルペス(1型)ウイルス増殖における複製阻害に関与するIsg15³⁰⁾、インフルエンザウイルスに代表されるオルトミクソウイルスの転写阻害活性を示すMx1³¹⁾、さらにRNase Iを活性化しウイルスRNAを分解するOasl 2^{32, 33)}の各遺伝子発現を有意に上昇させる(図7)³⁴⁾。上記の抗ウイルス因子は、ウイルス種特異性が確認されているわけではないことから、ノロウイルスなど他のウイルスに対しても有用性が期待され、今後の研究成果が待たれる。またJCM5805菌の死菌によるバイオジェニックス効果は、pDC活性だけでなく、細菌感染応答を担うミエロイド(骨髄系)樹状細胞(mDC)の活性も高める³⁵⁾ことから、細菌感染に対する免疫強化も検討され始めている。

図6. JCM 5805菌投与によるロタウイルス感染マウスの糞便中ウイルス力価の減少効果



*: $P < 0.05$
(Ref. 29)より改変

図7. JCM 5805菌投与時の小腸上皮における抗ウイルス因子の発現



*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$
(Ref. 34)より改変

プロバイオティクスとして用いられる乳酸菌やビフィズス菌製剤は、生菌状態を保つためヨーグルト製品であることが多く、牛乳に比し高いカルシウム分が含まれるなど栄養上の利点は高い。しかしながら牛乳等のアレルギーを有する消費者は利用できない欠点や、品質維持のために冷蔵で製品を管理しないとイケない、という流通上の欠点もある。一方、バイオジェニックス製品は剤形を乳製品にする必要はなく、清涼飲料やタブレットなど、自由に商品形態を選択できる点で品質管理も簡便となり、消費者も利用しやすい。バイオジェニックスを含む食品の感染症に対する研究は、今後臨床データの蓄積を進めることで、薬剤による治療戦略と組み合わせた新たな食事による補完代替医療の候補となる可能性があると考えられる。

6. 薬剤耐性 (AMR) 時代におけるプロバイオティクス・バイオジェニックスへの期待

わが国で薬剤耐性 (AMR) 菌が注目され始めた

のは、1977年に国内第一例が報告されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) だろう。このMRSAは1980年代には全国に猛威を振るい、瞬く間に各医療機関に伝播拡大した。その後ペニシリン耐性・中間肺炎球菌 (PRSP, PISP) や多剤耐性の緑膿菌とアシネトバクターなどが検出されるようになった。このほかキノロン耐性大腸菌やマクロライド耐性マイコプラズマ、クラリスロマイシン耐性 *H. pylori* など問題になっている。米国では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) や薬剤耐性淋菌、*C. difficile*、中国ではCREやオセルタミビル耐性インフルエンザなど、日本と異なるAMRが問題になっている。米国の *C. difficile* の感染者が年間およそ25万人と推計されており、世界がAMR対策に力を注ぎ始めている。

こうしたAMR問題が深刻になっている中、我が国を始めとして、世界中でAMR菌に対し抗菌力を示す新規抗感染症薬の開発が滞っている実状がある。海外のメガファーマはCREや *C. difficile* に対する新薬開発を急いで実施しているが、かつて抗菌薬開発分野で世界をリードしてきたわが国の製薬企業は、むしろこの分野から撤退せざるを

得ない状況に追い込まれている。米国では、The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011 (GAIN) 法を整備し、AMR 菌に有効な抗感染症薬に限り開発メーカー（先発メーカー）に対し、先発品の特許独占期間をさらに5年間延長させ、米国食品医薬品局（FDA）において、申請から6か月で審査が完了する優先承認審査が実施されている。わが国の製薬業界から世界をリードするようなAMR 菌に対する抗菌薬が新たに開発できるようにするためには、米国のような開発メーカーを保護する法整備も重要であることは言うまでもない。

治療が困難なAMR対策に新しい抗菌薬の開発は不可欠であるが、併せて感染予防および発症予防という考え方も重要である。新たに出現した菌に対するワクチンを開発することは容易ではないことから、プロバイオティクスやバイオジェニックスを摂取することによって、宿主の免疫系を活性化し、病原性微生物の感染に備えておくことは非常に有用であると考えられる。そして、AMRを始めとした感染症への罹患を予防することで、国の医療費負担の軽減にもつながる。すなわち、感染症に対するセルフメディケーションとしてのプロバイオティクス・バイオジェニックスの普及は、急務と言ってよいだろう。

7. おわりに

プロバイオティクスおよびバイオジェニックスがもたらす効果は、腸内フローラを整えることで得られる健康維持だけでなく、様々な疾患の予防や症状の緩和・改善として知られるようになってきた。本稿では、感染症分野に期待される菌を一部抜粋して紹介したが、勿論、すべての菌を網羅している訳ではない。実は、生菌を取り込むプロバイオティクスでは、生菌のほとんどがヒトの腸管内に一時的に留まるものの、定着せず糞便とし

てすぐに排出されてしまう。今回紹介したものの多くは、食品に分類され、安全性が高く、効果発現の為に必要な継続摂取を容易にするものであることを申し上げておく。

今後、プロバイオティクスおよびバイオジェニックスは、我々の生活の一部に取り入れることこそ重要であり、国民一人ひとりが健康を維持し感染症予防につなげると、国民医療費の削減と薬剤耐性菌対策の一助になるものと考えている。

謝辞

データ収集にあたり、当研究室実験助手の古川恵美子氏に感謝します。

利益相反

著者 藤村 茂はMSD株式会社、大正富山医薬品株式会社より講演料を受けている。また平山製作所より受託研究費を受けている。

引用文献

- 1) 田中誠二, 杉田 聡, 森山敬子他: 占領期における急性感染症の発生推移。日本医史学誌 2007; 53: 229–48.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課: 4. 急性下痢症。抗微生物薬適正使用の手引き第一版2017; 21–7.
- 3) 外間 昭: 腸管出血性大腸菌感染症。今日の治療指針2018。東京, 60: pp. 175–7, 2018.
- 4) 吉川哲史: 感染性胃腸炎。今日の治療指針2018。東京, 60: pp. 201–3, 2018.
- 5) Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, *et al.*: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 22: CD004827.
- 6) Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A: Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015; 49: Suppl 1: S37–45.
- 7) Fassio F, Guagnini F: House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative

- review. Clin Mol Allergy. 2018; 16: 15.
- 8) Huang R, Ning H, Shen M, *et al.* Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 392.
- 9) Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, *et al.*: Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 4: e000145.
- 10) Motevaseli E, Dianatpour A, Ghafouri-Fard S: The role of probiotics in cancer treatment: Emphasis on their in vivo and in vitro anti-metastatic effects. Int J Mol Cell Med. 2011; 6: 66–76.
- 11) Fujimura S, Watanabe A, Kimura K, *et al.*: Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain against *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol. 2012; 50: 1134–6.
- 12) Fujimura S, Kato S, Oda M, *et al.*: Detection of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strains administered with Yogurt drink in gastric mucus layer in human. Lett. Appl. Microbiol. 2006; 43: 578–81.
- 13) Rader BA, Campagna SR, Semmelhack MF, *et al.*: The quorum-sensing molecule autoinducer 2 regulates motility and flagellar morphogenesis in *Helicobacter pylori*. J Bacteriol. 2007; 189: 6109–17.
- 14) Boonyaritichai S, Kuwabara K, Nagano J *et al.*: Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2009; 14: 202–7.
- 15) Takagi A, Yanagi H, Ozawa H, *et al.*: Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori* -associated dyspepsia: A multicenter randomized double-blind controlled trial. Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016: 7490452.
- 16) Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, *et al.*: Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 3: e000144.
- 17) 山岸由佳, 三嶋廣繁: 日本国内における *Clostridium difficile* 感染症の発生状況および治療実態. Jpn J Antibiotics. 2015; 68: 345–58.
- 18) Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*-more difficult than ever. N Engl J Med. 2008; 359: 1932–40.
- 19) Nagai T, Makino S, Ikegami S, *et al.*: Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. Int Immunopharmacol. 2011; 11: 2246–50.
- 20) Makino S, Sato A, Goto A, *et al.*: Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. J Dairy Sci. 2016; 99: 915–23.
- 21) Yamamoto Y, Fujino K, Saruta J, *et al.*: Effects of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on the IgA flow rate of saliva in elderly persons residing in a nursing home: A before-after non-randomised intervention study. Gerodontology. 2017; 34: 479–85.
- 22) Makino S, Ikegami S, Kume A, *et al.*: Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Br J Nutr. 2010; 104: 998–1006.
- 23) Sakata K, Sasaki Y, Jounai K, *et al.*: Preventive Effect of Lactococcus lactis subsp. lactis JCM 5805 Yogurt Intake on Influenza Infection among Schoolchildren. Health. 2017; 9: 756–62.
- 24) Shibata T, Kanayama M, Haida M, *et al.*: *Lactococcus lactis* JCM 5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. J Func Foods. 2016; 24: 492–500.
- 25) Fujii T, Jounai K, Horie A, *et al.*: Effects of heat-killed Lactococcus lactis subsp. lactis JCM 5805 on mucosal and systemic immune parameters, and antiviral reactions to influenza virus in healthy adults; a randomized controlled double-blind study. J Func Food. 2017; 35:

- 513–21.
- 26) 藤原大介, 城内健太, 杉村 哲: ウイルス感染防御を統括するプラズマサイトイド樹状細胞を活性化する乳酸菌の開発。化学と生物 2015; 53: 626–32.
- 27) Suzuki H, Jounai K, Ohshio K, *et al.*: Administration of plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria enhances antigen-specific immune responses. Biochem Biophys Res Commun. 2018; 503: 1315–21.
- 28) 光岡知足: プロバイオティクスの歴史と進化。Jpn J Lac Acid Bac. 2011; 22: 26–37.
- 29) Jounai K, Sugimura T, Morita Y, *et al.*: Administration of *Lactococcus lactis* strain Plasma induces maturation of plasmacytoid dendritic cells and protection from rotavirus infection in suckling mice. Int Immunopharm. 2018; 56: 205–11.
- 30) Lenschow DJ, Lai C, Frias-Staheli, *et al.*: IFN stimulated gene 15 functions as a critical antiviral molecule against influenza, herpes, and Sindbis viruses. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2007; 104: 1371–6.
- 31) Ciancanelli MJ, Abel L, Zhang SY, *et al.*: Host genetics of severe influenza: from mouse Mx1 to human IRF7. Curr Opin Immunol. 2016; 38: 109–20.
- 32) Kristiansen H, Gad HH, Eskildsen-Larsen S, *et al.*: The oligoadenylate synthetase family: an ancient family with multiple antiviral activities. J Interf Cytokine Res. 2011; 31: 41–7.
- 33) Kakuta S, Shibata S, Iwakura Y.: Genomic structure of the mouse 2',5'-oligoadenylate synthetase gene family. J Interf Cytokine Res. 2002; 22: 981–93.
- 34) Jounai K, Sugimura T, Morita Y, *et al.*: Administration of *Lactococcus lactis* strain Plasma induces maturation of plasmacytoid dendritic cells and protection from rotavirus infection in suckling mice. Intern Immunopharm. 2018; 56: 205–11.
- 35) Jounai K, Ikado K, Sugimura T, *et al.*: Spherical lactic acid bacteria activate plasmacytoid dendritic cells immunomodulatory function via TLR9-dependent crosstalk with myeloid dendritic cells. PLoS ONE 2012; 7: e32588.
-

Probiotics and biogenics for treatment or prevention of infectious diseases

Shigeru Fujimura

Division for Clinical Infectious Diseases & Chemotherapy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Graduate School of Pharmaceutical Science

The subject of the appropriate use of the antimicrobial agent for infectious diseases was injectable antimicrobial agent in the hospital until now. Movement to correct inappropriate use of the oral antimicrobial agent in the outpatient became active since national action plan on antimicrobial resistance was published in 2016 by Cabinet Office. For the case that a virus disease was assumed, the number of the prescription of the unnecessary antimicrobial agent in this way decreased. Coming infectious disease treatment changes, and opportunities of the primary care with the self-medication will increase. Most of general commercial drugs are symptomatic treatment medicine for fever, headache, and/or sore throat. In addition, the probiotics including lactic acid bacteria or butyric acid bacteria for the purpose of the improvement of diarrhea symptom is used, too. Furthermore, the biogenics which prevented the infection due to various virus diseases including influenza, and reduced a symptom was released. Though the effect of treatment of infectious diseases by probiotics or biogenics is not shown, as the new infectious disease prevention that a citizen works on, those are expected.