総　説　診療と新薬 2020; 57: 80-97

診療と新薬 Web

便通異常とビフィズス菌

福田能啓[1)2)]／西原当裕[1)]／福田修久[1)]／東森はるか[3)]／
清田清史[1)]／大野忠嗣[1)]

● 要旨

下痢と便秘はしばしば遭遇する症状であり，様々な原因によって惹起され，これらの病態に腸内環境の異常が関与していると考えられている。臨床の場では，ビフィズス菌投与によって便通異常が軽快したりまたは改善したりすることを経験している。ビフィズス菌は菌体自体およびその代謝産物が乳酸産生菌や酪酸産生菌などの他の腸内細菌に影響を及ぼしつつ，かつ相互的に腸内細菌叢の是正に寄与していると考えられる。しかし，便通異常の発症機序は複雑であり，今後のさらなる研究が俟たれる。

キーワード：下痢，便秘，プロバイオティクス，ビフィズス菌，腸内細菌叢，Dysbiosis，作用機序

1. はじめに

「プロバイオティクス 市販品」をキーワードにしてインターネットで検索すると，さまざまなキャッチフレーズとともに，数百にも及ぶ商品が通販サイトにおいてヒットする。また，市販されているヨーグルトも，「便秘解消」「腸内健康」「腸から若さを守る」といったうたい文句で宣伝されており，一般の方の腸内細菌叢への関心の高まりが感じられる。プロバイオティクスは医療現場においても整腸剤として使用されており，腸内細菌叢を改善するいわゆる善玉菌であるビフィズス菌や乳酸菌を摂取し，健康を勝ち取るという図式に誤りはないと思われる。しかし，プロバイオティクスとして用いられている菌株であるラクトバチルス デルブルエッキイー サブスピーシーズ ブルガリクス，ストレプトコッカス サーモフィルス，ラクトバチルス ガセリ，ビフィドバクテリウム ロングム，ラクトコッカス ラクティス サブスピーシーズ クレモリス，ビフィドバクテリウム ラクティス，ラクトバチルス ロイテリ等の乳酸産生菌については，詳細な研究が進行中であるのが現状である。

ビフィズス菌は1899年にフランスのパスツール研究所のTissierによって健康な母乳栄養児の糞便から初めて分離され，母乳栄養児の腸の優勢菌であることが知られている。母乳栄養児が，便秘とは無縁な甘酸っぱい香りの泥状便を排泄するのは，ビフィズス菌が豊富であるからではないかと考えられる。そこで本稿では，ビフィズス菌による便通異常の改善メカニズムについて，主にPubMedにおいてキーワード“*bifidobacterium* AND（diarrhea OR constipation）”で検索して得られた文献（1989年～2019年9月）を渉猟し，私見を交えてレビューしてみたい。

1）医療法人協和会第二協立病院
2）兵庫医科大学名誉教授
3）ビオフェルミン製薬株式会社

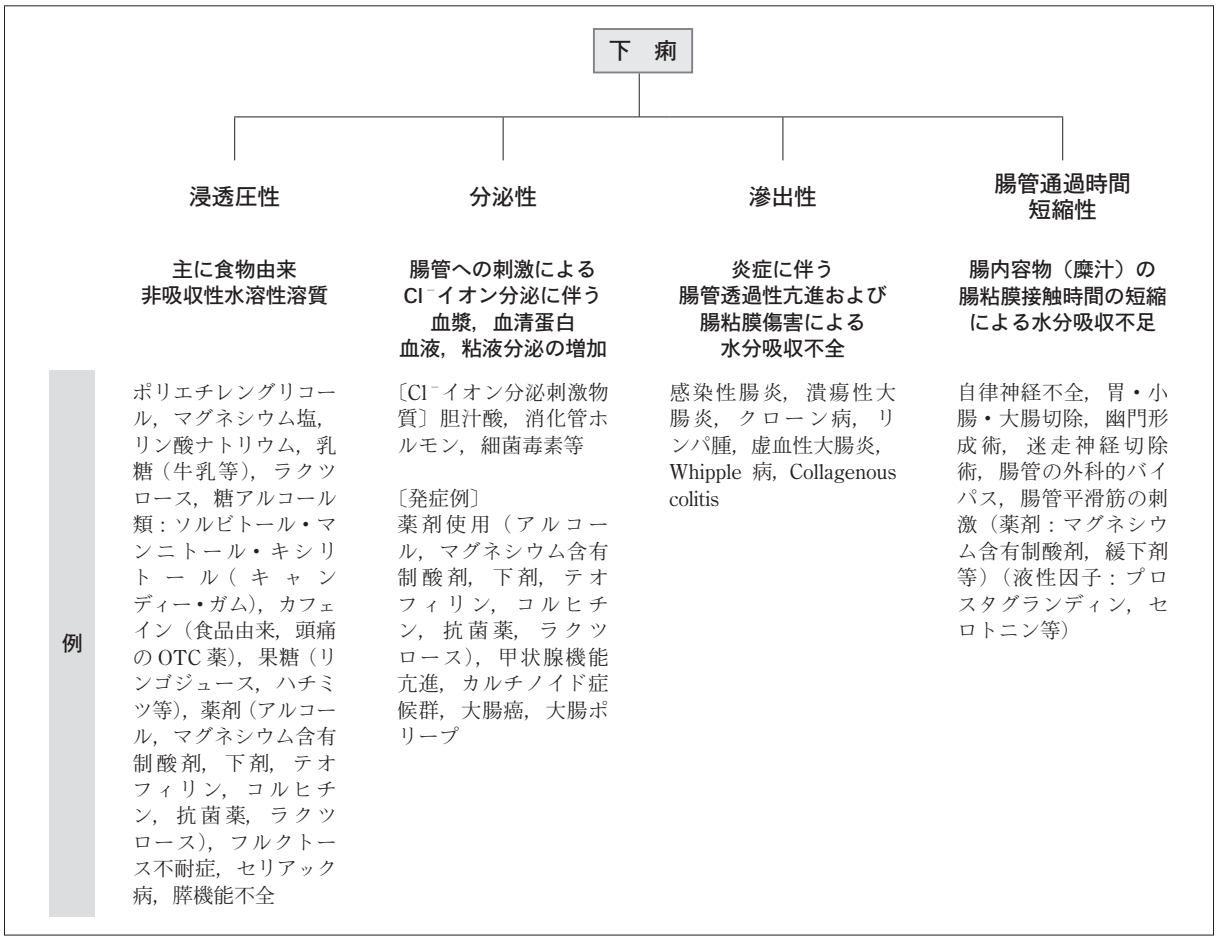


図 1　下痢の分類

2. 便 通 異 常

便通異常として，下痢や便秘は日常生活でしばしば遭遇する疾患である。これらの疾患の病態と治療について，まず概略を整理しておく。

1）下痢の病態と治療

下痢では，便中の水分量の増加（軟便，泥状便，水様便），排便回数の増加などがみられる。浸透圧性下痢，分泌性下痢，滲出性下痢，腸管通過時間短縮性下痢などに分類されるが，実際には複数の病態が重なり合って発症することが多い（**図 1**）。

浸透圧性下痢の主な原因は食物由来であり，非吸収性の糖質等が腸管内に流入すると，腸管内の浸透圧の上昇に伴い水分分泌が増加し，下痢を発症する。分泌性下痢は細菌毒素やホルモン，胆汁酸等の刺激による Cl^- イオンの腸管内への分泌に伴い粘液分泌も増加し，便の容量が増加することで発症する。絶食時でも発症することが特徴である。滲出性下痢は感染や炎症性疾患に伴う腸管上皮細胞での炎症の拡大が腸管透過性を亢進させ，腸粘膜から多量の滲出液が分泌されることで生じ，糞便中には白血球や赤血球の混入がみられる。同時に，腸粘膜からの水分吸収機能も低下し，下痢症状は増悪する。腸管通過時間短縮性下痢は様々な原因で腸管運動が亢進することなどにより，内容物の通過時間が短縮し，水分吸収が不十分となることで発症する。逆に腸管運動が低下したり，盲係蹄症候群のような腸管内容物が停滞する場所があったりすると，そこで腸内細菌が異常増殖し，抱合胆汁酸の脱抱合が促進されて下痢が引き起こされることもある。

下痢は症状の起こり具合で急性下痢と慢性下痢に分類される。基本的な下痢症の治療としては，脱水症状が伴うので，水分と電解質の補給を検討する。経静脈的な輸液が必要な場合もあるが，経口補液も有用である。一般的なスポーツドリンクは汗から喪失する水分と電解質を補充する目的でデザインされ

表 1 急性下痢の原因

炎 症 性	**感染症**：カンピロバクター ジェジュニ，赤痢，サルモネラ，腸炎ビブリオ，クリストリディウム ディフィシル，病原性大腸菌，赤痢アメーバ，エルシニア **その他**：虚血性大腸炎，放射線性腸炎，炎症性腸疾患
非炎症性	**感染症**：ロタウイルス，ノロウイルス，ランブル鞭毛虫，クリプトスポリディウム **食中毒**：ブドウ球菌，セレウス菌，ボツリヌス **薬　剤**：アルコール，マグネシウム含有制酸剤，下剤，テオフィリン，コルヒチン，抗菌薬，ラクツロース **その他**：糞つまり

ているので，下痢で失われるナトリウムの十分な補充ができない。したがって，ナトリウムと吸収されやすい栄養素の追加が望ましいとされている。

急性下痢（**表 1**）の場合は，詳細な病歴を聴取したうえで，感染症である可能性が高いと考えられた場合は，培養結果を待たずして，抗菌薬を投与することもある。1 週間以上続く場合は，寄生虫感染も考慮してメトロニダゾール投与も検討する。腸管運動を抑制する下痢止めは排便回数や排便量を減らし腹痛を和らげる効果があるが，腸管内に病原性のものが存在している場合には，腸管からの排除を遅延させる。

慢性下痢の場合は，初めての受診なのか，検査はしたが診断できなかったのか，診断はされていたが適切な治療がなされなかったのかを検討する。メトロニダゾールやキノロン系抗菌薬が投与されることがあるが，推奨はされていない。脂肪便が潜んでいる場合には膵酵素や抱合胆汁酸の補充が有効なことがある。旅行者下痢症，抗菌薬関連下痢症，乳児下痢症に対しては，プロバイオティクスの投与により局所の免疫力も賦活され，下痢の抑制効果が期待されることもある。さらに，ペクチンは腸管通過時間を延長させ，腸管内の粘稠度を高めるので経験的に併用されることがある[1]。

下痢病態は，パラクリン（Paracrine；P）‐免疫系（Immune；I）‐神経系（Neural；N）‐内分泌系（Endocrine；E）システム（PINES 制御システム）が複合して，傍細胞経路，上皮細胞や腸平滑筋の機能，血流を変化させ，腸管透過性や電解質輸送，腸管運動，代謝が変動した結果引き起こされると考えられている。さらに，これら PINES 制御システムのすべてに腸内細菌叢が関係すると考えられている[2]。

2）便秘の病態と治療

便秘では，排便回数や排便量の減少，腹部膨満，腹痛，腹部不快感，排便時の怒責，排便後の残便感・閉塞感，硬便，排便困難などがみられ，発症機序から大きく器質性便秘と機能性便秘に分けられる（**図 2**）。機能性便秘は，大腸通過時間に遅延がない大腸通過時間正常型（normal transit constipation），遅延している大腸通過時間遅延型（slow transit constipation）および肛門からの排便障害型（defecatory disorders）に分類される[1]。

また，急性便秘なのか慢性便秘なのかを考えて，対応する必要がある（**表 2**）。慢性便秘に対しては器質疾患を除外した後，排便障害ならばバイオフィードバック療法を行う必要がある。そうでない場合には，水分摂取，運動，食物繊維の摂取がすすめられる。食物繊維摂取で奏効しなければ，マグネシウムやポリエチレングリコールのような浸透圧性下剤を考慮する。刺激性下剤は最終的な選択肢と考えておくべきである（**図 3**）。

3. 腸内細菌叢

1）腸内細菌叢の構成

ヒトの腸内には約 1000 種，100 兆個の多種多様な細菌が生息しており[3)4)]，腸内細菌叢を構成している。ヒトの腸内細菌叢は主に *Firmicutes* 門，*Bacteroidetes* 門，*Actinobacteria* 門および *Proteobacteria* 門から構成されており，*Firmicutes* 門および *Bacteroidetes* 門が最優占種である。腸内細菌叢は細菌同士あるいは腸管壁を介した宿主との

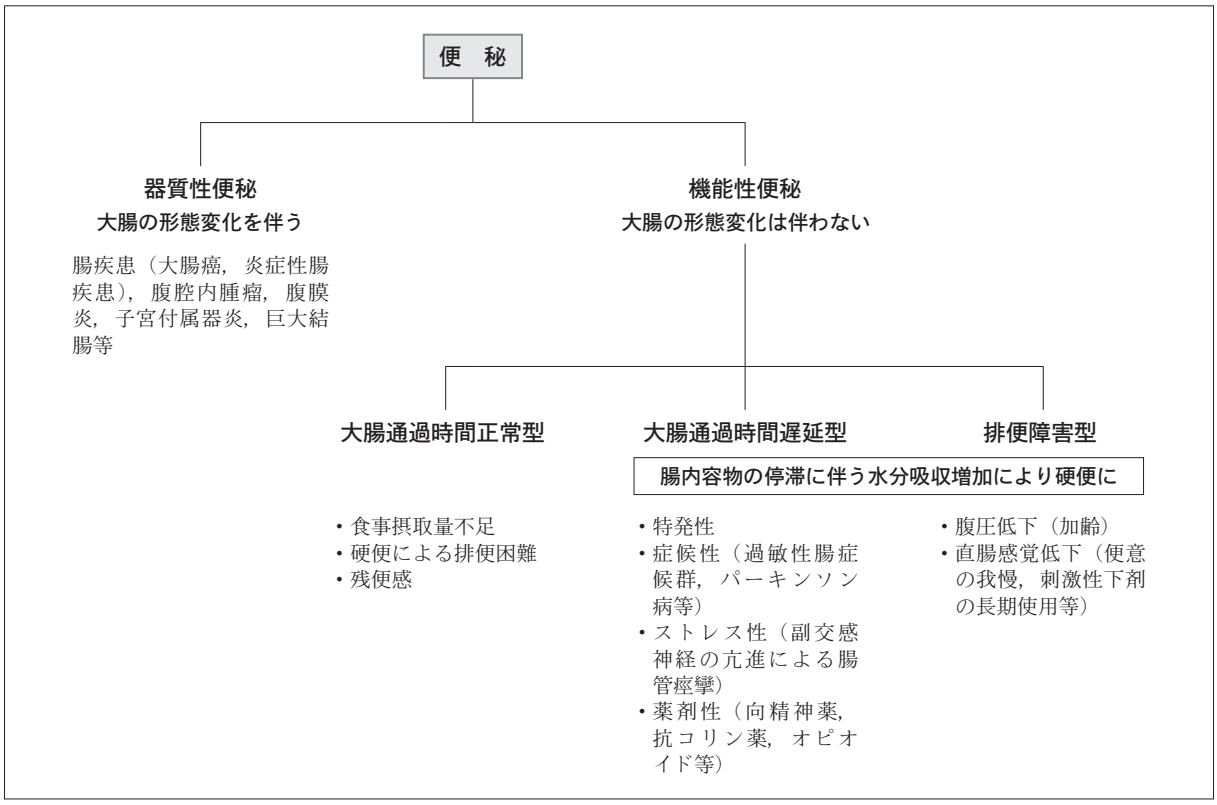


図 2　便秘の分類

表 2　急性便秘と慢性便秘の原因

急性便秘	**急性腸閉塞**：腸捻転，ヘルニア，癒着，宿便 **麻痺性イレウス**：腹膜炎，頭部・背髄外傷，臥床 **薬　物**：抗コリン剤（抗精神病薬，抗パーキンソン薬，鎮痙薬等），陽イオン（鉄，アルミニウム，カルシウム，バリウム，ビスマス），オピオイド，全身麻酔
慢性便秘	**結腸腫瘍** **代謝疾患**：糖尿病，甲状腺機能低下症，高カルシウム血症，尿毒症，ポルフィリン症 **中枢神経障害**：パーキンソン病，多発性硬化症，脳卒中，背髄病変 **末梢神経障害**：ヒルシュスプルング病，神経線維腫症，自律神経障害 **全身性疾患**：全身性硬化症，アミロイドーシス，皮膚筋炎，筋緊張性ジストロフィー **機能性疾患**：結腸無力症，過敏性腸症候群

相互作用により生命活動に重要な役割を果たしている。

消化管全体の細菌分布に関しては，口腔内には 200 種類以上の細菌が生息するが，胃内には胃酸が分泌されているので制酸薬の投与や萎縮性胃炎がない限りほとんど細菌は検出されない。それにもかかわらず細菌の存在が確認される場合は，主に *Helicobacter pylori* が検出される。十二指腸や上部空腸ではグラム陽性の通性好気性・嫌気性菌が検出され，*Enterobacter* 属，*Bacteroides* 属などがみられ，菌数は 10^2 ～ 10^3 bacteria/mL 程度となる。回腸では菌数は 10^8 bacteria/mL 程度であり，グラム陰性の嫌気性菌が優勢となる。大腸に至ると 10^{10} ～ 10^{11} bacteria/g 程度の細菌数となり，属レベルでは *Bacteroides*，*Eubacterium*，*Peptostreptococcus*，*Bifidobacterium*，*Ruminococcus*，*Bacillus*，*Fusobacterium*，*Clostridium*，*Lactobacillus*，*Enterococcus*，*Enterobacter* などの菌が検出される[1]。その細菌数の多さからも，腸内細菌の主要な活動部位は大腸であると言える。

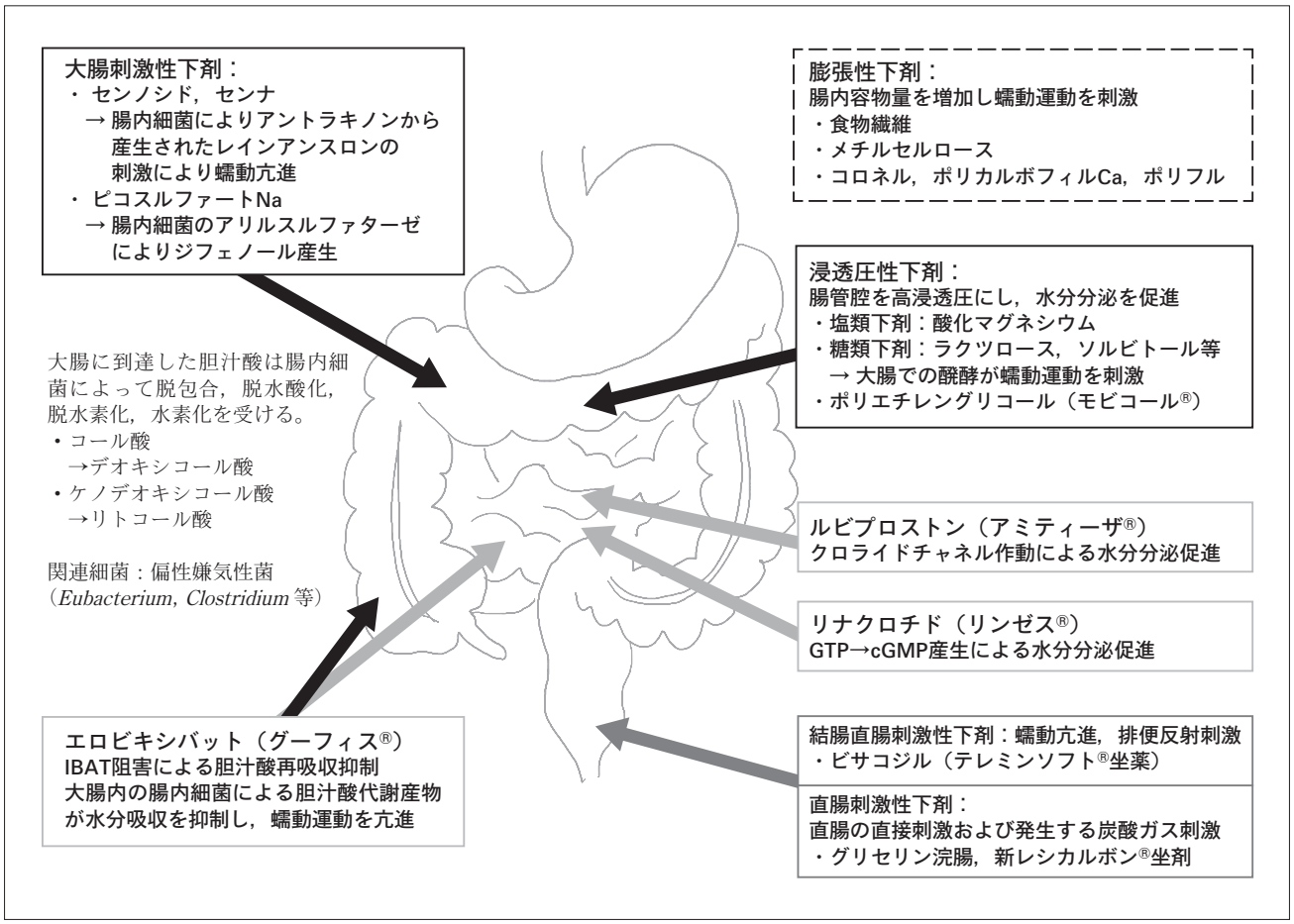


図 3 便秘治療薬

2）腸内細菌の働きと“Dysbiosis”

腸内細菌は，主に難消化性糖質を代謝して酢酸，プロピオン酸，酪酸を代表とする短鎖脂肪酸を産生する[5]。これらの産生比率は難消化性糖質の種類により異なるが，通常の生体内濃度は高い順に酢酸，プロピオン酸，酪酸となっている[6]。短鎖脂肪酸は，腸管内を酸性側に傾けて有害菌の増殖を抑制したり，大腸上皮細胞のエネルギー源として利用されるなどして，腸管の恒常性維持に寄与している。

腸内細菌がヒトの腸管内で定着し増殖するためには，① 増殖スペースの確保，② ムチン（粘液）層や上皮細胞との結合，③ 腸管内の栄養源利用能などが重要であり，各細菌種が競合しながら腸内細菌叢の恒常性は保たれている。しかし，内的および外的要因により腸内細菌の生育や代謝に変化が生じると，宿主に悪影響を及ぼすような乱れた腸内細菌叢の状態になることがあり，これを“Dysbiosis”と呼んでいる[7]。実際，疾患と腸内細菌叢の関係性についての研究結果が多数報告されており，多発性硬化症患者の糞便では，健常者に比して *Faecalibacterium* 属，*Prevotella* 属，*Anaerostipes* 属の減少がみられ[8]，過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome : IBS）患者の糞便では，*Lactobacillus* 属ならびに *Veillonella* 属の増加がみられたとの報告がある[9]。Dysbiosis では，いわゆる ① 有害菌（悪玉菌）の増加，② 有用菌（善玉菌）の減少，③ 腸内細菌の多様性または総菌数の増減がみられる。この Dysbiosis を改善することが疾患の治療に繋がる可能性があるため，腸内細菌叢の正常化を目指して様々な取り組みがなされている。

3）年齢や民族差による腸内細菌叢の差異と変化

疾患以外にも腸内細菌叢の差異や変化は確認されており，加齢に伴う変化について本邦で初めて詳細な検討がなされたのは光岡による研究である[10]。その研究によれば，生後まず大腸菌や腸球菌などが検出され，そして生後 3 ～ 4 日目になるとビフィズ

ス菌が現れ急速に増殖する。5 日目頃にはビフィズス菌が最優勢菌となり，ビフィズス菌を中心とする安定した腸内細菌叢が形成される。離乳期になると食事内容が変化し，*Bacteroides* 属，*Eubacterium* 属などの嫌気性菌が最優勢となり，成人とほぼ同じ腸内細菌叢が形成される。老年期になると，ウェルシュ菌などが増加する一方，ビフィズス菌の減少が認められるようになる。最近の次世代シーケンサーによる解析[11] においても，乳児で最優勢菌であるビフィズス菌を含む *Actinobacteria* 門は，離乳後，その割合が減少し，60 歳代以降は更に減少すること，大腸菌を含む *Proteobacteria* 門の割合が乳児と高齢者で高いといった年齢推移に伴う腸内細菌叢の変化が確認されている。離乳期以後の腸内細菌叢は比較的恒常性が保たれているが，遺伝的因子や食事内容，衛生環境による影響を受けると考えられている。

腸内細菌叢の組成に民族差があることもよく知られている。日本人の腸内細菌叢を他の 11 カ国のヒトの腸内細菌叢データと比較検討したところ，日本人の腸内細菌叢の特徴のひとつとして，ビフィズス菌が多いことがあげられている[12]。アジア諸国の子供の腸内細菌叢調査においても，日本人は *Bifidobacteriaceae* 科や *Bacteroidaceae* 科の豊富さで特徴づけられるタイプに分類されると報告されている[13]。ビフィズス菌は高炭水化物食・高食物繊維食摂取時に増加する菌であるので，日本人に馴染んだ食習慣がビフィズス菌リッチな腸内細菌叢を誘導している可能性がある。

4. ビフィズス菌の概要

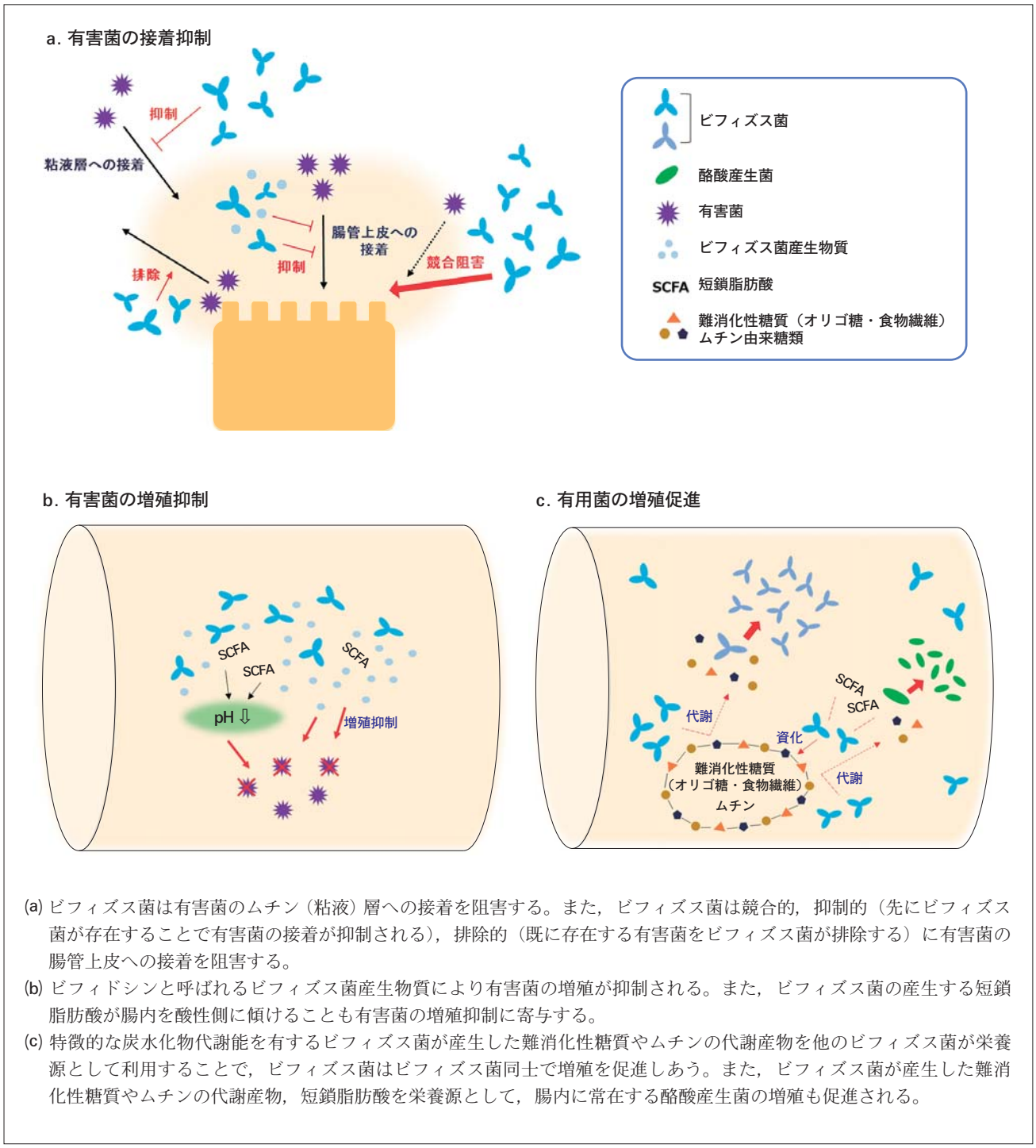
ビフィズス菌は偏性嫌気性グラム陽性多形性桿菌であり，*Actinobacteria* 門，*Bifidobacteriaceae* 科，*Bifidobacterium* 属に属する 69 菌種 10 亜種（2019 年 12 月現在）で構成されている（http://www.bacterio.net/）。ビフィズス菌の名前の由来は，ラテン語で「二又の」を意味する“*bifidus*”であるが，ビフィズス菌は桿菌状，Y 字状，棍棒状など多彩な形態を呈する。非運動性であり，芽胞形成能はない。また，全遺伝子中炭水化物代謝関連遺伝子の割合が高く，難消化性糖質を資化する能力が高い[14]。最適発育 pH は 6.5 ～ 7.0 で，一般的に，グルコースを代謝した際に，主に 3 : 2 のモル比で酢酸と乳酸を産生するとされている。なお，二酸化炭素，酪酸，プロピオン酸などは産生しない。

ビフィズス菌は，宿主に対して良い働きをする有用菌として分類されることが多い。いくつかの疾患とビフィズス菌の関連性も報告されており，例えば，下痢症患者ではビフィズス菌が減少することが報告されている[15]。また，アレルギーのような炎症性疾患患者やアルツハイマー病のような神経疾患患者においてもビフィズス菌の減少が確認されている[16)17]。さらに，免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体による治療効果が得られた転移性メラノーマ患者では効果がなかった患者に比して，糞便中のビフィズス菌占有率が高かったとする報告もある[18]。

1948 年にドイツの Mayer が世界で初めてビフィズス菌を使った発酵乳を製造したことは，世界的なプロバイオティクスブームを引き起こす嚆矢となった。以来，ビフィズス菌はプロバイオティクスの代表格として広く使用されており，ビフィズス菌の投与により便通異常が改善されることや腸内細菌叢が正常化したとする報告がある[19)20]。便通異常自体の発症機序は，首座である腸管のみではなく中枢神経とも相関するなど，多因子的であると考えられており，便通異常ならびに整腸メカニズムの十分な解明には至っていない。腸内細菌叢は膨大な数の細菌群の集合体であり，腸内細菌叢全体の機能を理解するための技術は今までなかった。しかし，近年の技術革新によりメタゲノム解析やメタボローム解析などの技術が開発されることで，便通異常（下痢や便秘）と腸内環境（腸内細菌叢や腸内細菌の代謝産物）の異常との関連性に光が当てられるようになってきている。

5. ビフィズス菌による腸内細菌叢に対する作用

ビフィズス菌は自身が腸管内で定着・増殖するために，有害菌の増殖を阻害し，味方となる他の常在有用菌の増殖を促進させ，良好なビフィズス菌生育環境を誘導する。その結果，腸内細菌叢の組成が正常状態に戻るようになると考えられる。以下に，1）有害菌の増殖阻害，2）有用菌の増殖促進による腸内細菌叢組成の正常化に関して述べる。その概



(a) ビフィズス菌は有害菌のムチン（粘液）層への接着を阻害する。また，ビフィズス菌は競合的，抑制的（先にビフィズス菌が存在することで有害菌の接着が抑制される），排除的（既に存在する有害菌をビフィズス菌が排除する）に有害菌の腸管上皮への接着を阻害する。
(b) ビフィドシンと呼ばれるビフィズス菌産生物質により有害菌の増殖が抑制される。また，ビフィズス菌の産生する短鎖脂肪酸が腸内を酸性側に傾けることも有害菌の増殖抑制に寄与する。
(c) 特徴的な炭水化物代謝能を有するビフィズス菌が産生した難消化性糖質やムチンの代謝産物を他のビフィズス菌が栄養源として利用することで，ビフィズス菌はビフィズス菌同士で増殖を促進しあう。また，ビフィズス菌が産生した難消化性糖質やムチンの代謝産物，短鎖脂肪酸を栄養源として，腸内に常在する酪酸産生菌の増殖も促進される。

図 4　ビフィズス菌による腸内細菌叢改善メカニズム

略を**図 4** に示す。

1）ビフィズス菌による有害菌の増殖阻害

(1) 有害菌の接着抑制

ビフィズス菌存在下において，程度の差はあるものの，いくつかの病原菌種のムチン層への接着が阻害される[21]。ビフィズス菌による接着阻害はムチン層だけでなく腸管上皮においても確認されている。ビフィズス菌と大腸菌（*Escherichia coli*）やネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）との共培養により，有害菌の腸管上皮細胞への接着は競合的（接着部位の競合），抑制的（既にビフィズス菌が接着した部位への有害菌の接着を抑制），排除的（先に接着していた有害菌の排除）に阻害される[22]。ビ

フィズス菌は有害菌が腸管上皮に接着するのを阻止し，感染抑制に効果があると考えられる。

⑵ 有害菌の増殖抑制

一部のビフィズス菌は，ビフィドシンと呼ばれる抗菌性のペプチドを産生する。*B. animalis* BB04 のビフィドシンは，大腸菌や緑膿菌（*Pseudomonas*）をはじめとするグラム陰性菌や多数のグラム陽性菌，酵母などに増殖抑制作用を示すので，特定の菌種の増殖を抑制するということではない[23]。*B. infantis* BCRC14602，*B. longum* BCRC14634 のビフィドシンは大腸菌やセレウス菌（*Bacillus cereus*）[24]，*B. longum* 46，*B. longum* 56，*B. breve* 116 のビフィドシンは黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）[25] に抗菌活性が示されている。また，いくつかのビフィズス菌は pH 依存的，酢酸や乳酸量依存的に大腸菌やネズミチフス菌といったグラム陰性菌の増殖を抑制したとの報告がある[26]。以上より，ビフィズス菌は自身の代謝産物である抗菌物質（ビフィドシン）や短鎖脂肪酸により腸内の有害菌の増殖を抑制していると考えられる。

2）ビフィズス菌による有用菌の増殖促進

⑴ ビフィズス菌同士の増殖促進

ビフィズス菌は高い難消化性糖質代謝能を有し，一部のビフィズス菌は母乳由来のヒトミルクオリゴ糖やムチン層のグリカンを利用できる。ビフィズス菌の代謝産物が他の有用菌の栄養源になる場合や，代謝産物のひとつである短鎖脂肪酸がつくりだす酸性環境が他の有用菌の発育に適している場合，有用菌の増殖が促進されることがある。

B. bifidum は他のビフィズス菌種と比較してムチンを効率よく分解することが知られている[27]。ムチンを栄養源として増殖できない *B. breve* UCC2003 を，多数のムチン代謝酵素を保有する *B. bifidum* PRL2010[28] と共培養すると，*B. breve* UCC2003 の増殖が促進するという報告がある[29]。一方で，*B. bifidum* PRL2010 はデンプンやキシランを栄養源として培養した場合には，あまり増殖しないが，*B. adolescentis* 22L，*B. breve* 12L，*B. thermophilum* JCM1207 と共培養すると増殖能が亢進する[30]。その他にも，*B. breve* JCM7019 は炭水化物からシアル酸を遊離させる酵素であるシアリダーゼを持っていないため，シアリルラクトースを栄養源として増殖できないが，シアリダーゼを保有している *B. bifidum* ATCC15696 との共培養により増殖が促進するとの報告がある[31]。このように，ビフィズス菌は，ビフィズス菌同士でお互いの増殖を促進し合っている。

⑵ 酪酸産生菌の増殖促進

有用菌の増殖促進作用はビフィズス菌間のみではない。酪酸産生菌である *Faecalibacterium prausnitzii* S3L/3 や *Eubacterium hallii* L2-7，*Anaerostipes caccae* L1-92 は，フラクトオリゴ糖（FOS）やデンプン存在下における単培養ではほとんど増殖せず，酪酸をあまり産生しないが，*B. adolescentis* L2-32 を加えて共培養すると増殖や酪酸産生が促進される。これは *B. adolescentis* L2-32 が産生した酢酸を *F. prausnitzii* S3L/3 が，また *B. adolescentis* L2-32 が部分的に分解した FOS を *E. hallii* L2-7 と *A. caccae* L1-92 が利用したためだと考えられている[32][33]。また，*B. bifidum* Bb を摂取した健常人において，酪酸産生能を有する *Ruminococcaceae* 科が増加したとの報告がある[34]。その際，短鎖脂肪酸濃度がもともと高い人のグループでは酪酸濃度が低下し，低い人のグループでは酪酸濃度の上昇がみられている。このことより，健常人へのビフィズス菌投与は，酪酸産生菌を増加させるが，酪酸の過剰産生を制御し，酪酸濃度を適正に保つことで腸の恒常性に寄与していると考えられる。このように，ビフィズス菌は自身の代謝産物を腸内に常在する酪酸産生菌に利用させることで，酪酸産生菌の増殖や酪酸産生を促進させることができる。

6. ビフィズス菌の下痢症状に対する作用

1）抗菌薬関連下痢

抗菌薬投与により，しばしば下痢症状を経験する。エリスロマイシン系の抗菌薬は腸管運動を促進するので，それにより下痢が生じることがあるが，多くの場合は，腸内細菌叢の構成に変化が生じ Dysbiosis 状態となり[35][36]，下痢が惹起されると考えられる。発症機序としては，大腸において嫌気性菌が減少することによる糖代謝低下に伴い腸管内の浸透圧が上昇して下痢が発症する場合[37] や，抗菌

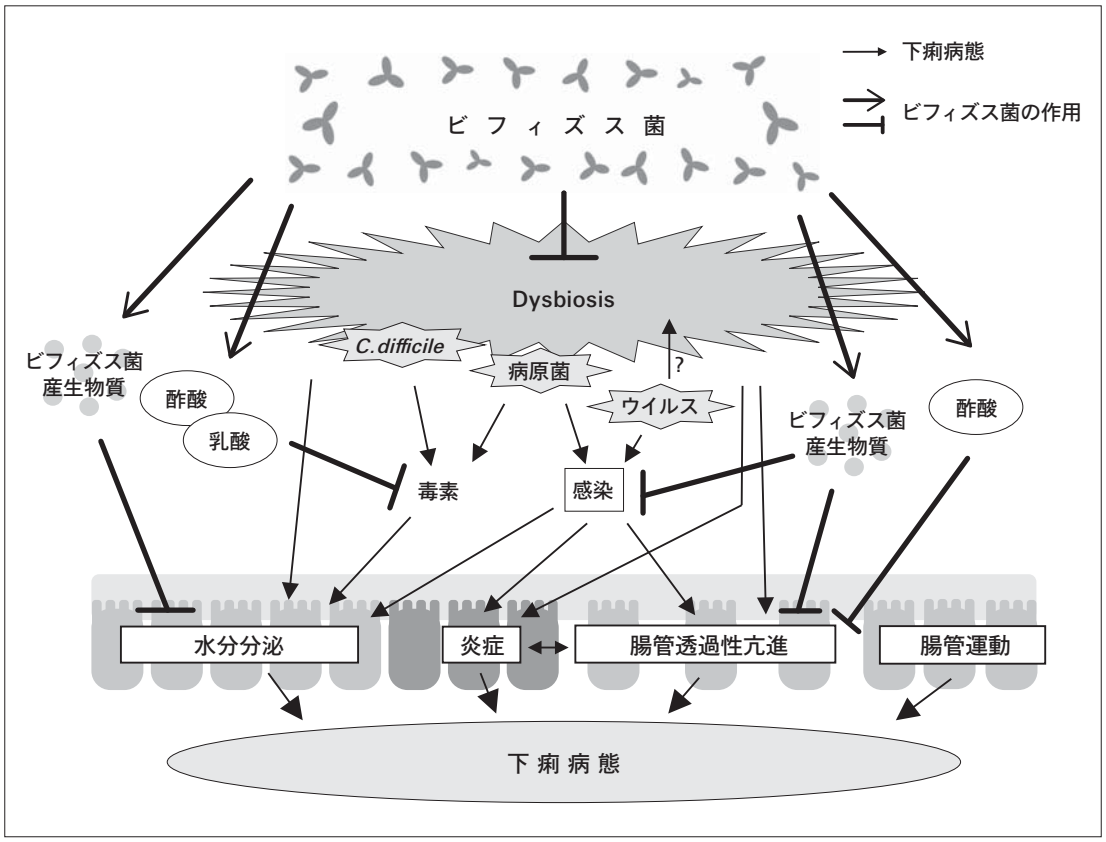


図 5 ビフィズス菌の下痢病態に対する作用メカニズム

薬の影響を受けなかった一部のいわゆる日和見菌や有害菌が異常増殖し，正常な腸内細菌叢の構成を著しく変えてしまった場合が考えられている。

抗菌薬関連下痢に対するプロバイオティクス投与の有効性が臨床試験において多数報告されている[38)39)]。ビフィズス菌単独投与による有効性も示されており，*H. pylori* 除菌療法と *B. animalis* subsp. *lactis* B94 の併用により，下痢・腹痛発生率が有意に低下した[40)]。また，抗菌薬関連下痢症の一つである *Clostridium difficile* 感染初期の軽度～中程度の *C. difficile* infection 患者に対する補助療法として，ビフィズス菌を含む多菌種製剤を投与したところ，非投与群と比べて，初回下痢発生時の持続期間，下痢発生日数，下痢発生割合が有意に改善した[41)]。これらの結果は，ビフィズス菌が抗菌薬投与に伴う Dysbiosis を改善することを示唆している。

2）感染性下痢

感染性下痢では，病原体が直接的に，または惹起した腸管炎症および菌体毒素を介して間接的に，腸管イオン輸送障害や腸管透過性亢進を惹起することで下痢が発症する。感染性下痢患者の腸内細菌叢では，α-多様性の低下や *Escherichia* 属の増加といった変動が，病原菌の種類にかかわらず確認されており，下痢重症度と腸内細菌叢の組成との関連性が示されている[42)]。ウイルス感染による下痢患者の腸内細菌叢は，細菌感染による場合と異なり，感染ウイルス毎に腸内細菌叢における優先菌種が異なっているようである[43)]。

小児においても感染性下痢罹患時に特徴的な腸内細菌叢が確認されており，感染性下痢と Dysbiosis との関連を示唆する報告がある[44)]。この報告においては，糞便中のビフィズス菌占有率と下痢の発症率に負の相関がみられていることから，腸内のビフィズス菌が優勢であることは下痢の発症に対して予防的に働く可能性が考えられる。実際，ビフィズス菌を含むプロバイオティクス投与による感染性下痢の予防および治療効果が報告されている[45)46)]。

(1) 細菌性下痢に対する作用

B. longum SBT2928 の産生するタンパク質は，病原性大腸菌の腸管上皮の糖脂質への結合を阻害することが報告されている[47)]。また，*B. longum*

AH1205 はカンピロバクター（*Campylobacter jejuni*）の腸管上皮細胞への接着に加え，細胞内侵入も阻害するという報告がある[48]。

B. bifidum NCIMB41171 が産生する糖にも，ネズミチフス菌の細胞内侵入阻害作用が確認されており，マウス腸管におけるネズミチフス菌のコロニー形成を抑制するとの報告がある[49]。ビフィズス菌には，先に述べた病原性細菌の増殖阻害効果[23)～26)]に加え，病原性細菌が腸管上皮細胞内に侵入することを阻害する働きもみられることを考えると，感染性腸炎の治療の補助療法として有用であると考えられる。また，腸管出血性大腸菌 O-157 による毒素産生が乳酸や酢酸により pH 非依存的に抑制されるとの報告がある[50)51)]ことから，毒素型の感染性下痢に対して，ビフィズス菌は乳酸および酢酸の産生によりさらなる重篤化を抑制しているのではないかと考えられる。

⑵ ウイルス性下痢に対する作用

感染性下痢の大半はウイルス性のものであり，小児ではロタウイルス，成人ではノロウイルスが原因となることが多い。ウイルス性下痢については，根治療法がないので対症療法が主体となっている。一方で，ロタウイルスに感染した小児に対するビフィズス菌を含む多菌種製剤の投与により，下痢発症期間が短縮したとの報告がある[52)53)]。ビフィズス菌投与は，細菌性下痢のみでなく，ウイルス性下痢に対しても効果が期待できると考えられる。

ビフィズス菌のウイルス性下痢に対する作用メカニズムの一つとして，ウイルス感染自体への作用が考えられる。*B. adolescentis* DSM20083 や *B. bifidum* ATCC11863 の産生物質により，ウイルス培養用細胞に対するアカゲザルロタウイルスの感染率が低下したとの報告がある[54]。この報告では，感染前の細胞や感染後の細胞へのビフィズス菌産生物質の暴露では影響がみられず，ビフィズス菌産生物質による前処理を受けたウイルスの感染力が低下していた。ビフィズス菌が産生する何らかの物質がウイルス粒子自体に影響を与え，作用しているのかもしれない。一方で，*B. longum* BORI の産生物質は感染前の細胞に影響を与え，ミドリザルロタウイルスの感染を抑制する[55]。*B. adolescentis* LMG10502 とマウスノロウイルスを共培養すると，マクロファージにおけるウイルス増殖が抑制され，腸管上皮細胞へのノロウイルスの結合が阻害されるとの報告もある[56]。

ロタウイルス感染モデルマウスでは，感染初日から *B. bifidum* G9-1 を投与すると，下痢の重症度と発症率が軽減し，ウイルス力価の低下，腸管透過性亢進の抑制がみられている[57]。この際，腸管において水分吸収を担っている Na 共役型グルコース輸送体（SGLT-1）の発現低下が抑制されていたため，ビフィズス菌は腸管からの水分吸収に影響を与え，ウイルス性下痢を緩和したと考えられる。

以上より，細菌性下痢の時とは多少異なるものの，ビフィズス菌のウイルス性下痢に対する作用メカニズムとして，ビフィズス菌産生物質によるウイルス感染の抑制やウイルス感染による水分吸収不良の改善などが考えられる。

3）その他下痢病態に対する作用

⑴ 腸管透過性に対する作用

一般的に炎症状態では腸管透過性が亢進することが知られており，先述したように滲出液の分泌と水分吸収不全による下痢症状が引き起こされる。一部の病原体は腸管透過性亢進作用を示すことで，下痢症状を引き起こすと共に粘膜固有層への感染経路を獲得すると考えられている[58]。ロタウイルス感染モデルマウスに対するビフィズス菌の影響を検討した報告において，下痢の改善と共に腸管透過性の亢進が抑制されていたことから[57]，腸管透過性亢進の抑制と下痢の改善に関連があると考えられる。

滲出性下痢以外の下痢と腸管透過性の関連についてもいくつか報告があり，粘膜治癒状態の炎症性腸疾患患者であっても，腸管透過性の亢進と下痢重症度が相関することが報告されている[59]。さらに，下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）のような非炎症性の下痢病態においても腸管透過性の亢進が確認されており，IBS-D 患者における腸管透過性の亢進と下痢症状が密接に関連していることが報告されている[60]。

実際に，動物試験においてビフィズス菌による腸管透過性亢進の抑制作用が確認されている。マウスに母子分離ストレス負荷をかけると腸管透過性が亢進し，IBS 様症状を発症するが，*B. bifidum* G9-1 投与により腸管透過性亢進が抑制されている[61]。また，内臓知覚過敏モデルマウスにおいて確認された

腸管透過性の亢進が*B. longum* HB55020の投与により抑制されている[62]。ビフィズス菌による腸管透過性亢進抑制作用には，菌自身により産生された酢酸が寄与していると考えられている[63]。さらに，*B. breve* B-3の培養上清による腸管透過性亢進抑制効果が酢酸単独添加時の効果を上回ったとの報告[64]があることから，ビフィズス菌による腸管透過性亢進抑制作用には，酢酸だけでなく，酢酸以外のビフィズス菌産生物質も関与していると考えられる。

様々な下痢症と腸管透過性亢進との関係が確認されていることから，ビフィズス菌の産生物質による腸管透過性亢進の抑制は下痢改善メカニズムのひとつであると考えられる。

⑵ 水分分泌に対する作用

各ビフィズス菌（*B. breve* ATCC15700，*B. infantis* ATCC15697，*B. bifidum* ATCC15696）の産生物質は腸管上皮細胞における陰イオン輸送体（SLC26A3）の発現を増加させる作用を有し，プロバイオティクスとしてマウスへ投与すると実際に結腸において同輸送体の発現が増加したとの報告がある。ビフィズス菌による下痢抑制メカニズムのひとつとして，腸管における陰イオン吸収の亢進による浸透圧調節機構が考えられる[65]。ビフィズス菌によるイオン輸送への作用は他にも報告されており，*B. infantis* 35624はマウスの結腸組織においてコリン作動薬によるイオン輸送を阻害する[66]。*B. breve* C50とその産生物質は腸管上皮細胞において，コリン作動薬に加え，フォルスコリン誘導性のイオン輸送を阻害することが確認されている[67]。

ビフィズス菌の下痢病態に対する作用メカニズムについて，**図5**に示す。

7. ビフィズス菌の便秘症状に対する作用

便秘の原因や病態生理は多岐にわたり，近年，便秘，特に機能性便秘症や便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）と腸内細菌叢との関連が報告されている。成人の便秘症患者では，*Bifidobacterium*属，*Bacteroides*属，*Clostridium*属が減少しているという報告がある[68)69]。一方，小児の慢性便秘症患者では，*Bifidobacterium*属，*Clostridium*属が増加するとの報告がある[70]。また，IBS-C患者では*Bacteroides*属が増加するとの報告[71)72]もあれば，減少するという報告[73]もある。その他にも便秘症患者と健常人の腸内細菌叢に違いがあるという報告は複数あるが[74)～78]，現時点において一貫した変動傾向は確認されていない。しかし，便秘症患者において，*Lactococcus*属や*Roseburia*属の占有率と結腸通過時間に相関があるとの報告があることから[79]，便秘病態と腸内細菌叢には関連があると考えられる。

便秘症と腸内環境との関連についてもいくつか報告がある。機能性便秘症患者の腸内細菌叢では，腸の蠕動運動を促す作用のあるグリセロールの分解能が増加していることが示唆されている[74]。また，IBS-C患者ではメタン産生菌の増加[80]，IBS-Cを含む機能性便秘症患者では呼気中メタンガスの増加[81]が確認されている。加えて，便秘症患者の呼気中メタンガス産生量と結腸通過時間に相関があることが報告されていることから[82]，便秘病態とDysbiosisに伴うメタンガスの変化との関連が示唆されている。

さらに，Dysbiosis自体が便秘症状を引き起こしていることを示唆する報告がある。Dysbiosisが確認されている便秘症患者の糞便をマウスに移植すると，腸管運動，排便回数，排便量および糞便中含水率の低下と腸管通過時間の増加といった便秘症状が誘発される[76]。その際，健常人の糞便を移植したマウスと比較して，酪酸やデオキシコール酸といった腸内細菌産生物質が減少するという腸内環境の変化が確認されている。また，便秘症患者の糞便を移植されたマウスでは，腸管運動亢進作用を有するセロトニンの減少やセロトニントランスポーターの発現増加が確認されている[83]。これらのようなことから，Dysbiosisの改善により便秘を改善させるという考えは合理的であると考えられる。

1）腸内環境改善の便秘症状への作用

ビフィズス菌を含むプロバイオティクスの投与により機能性便秘症患者の便秘症状が改善することが報告されている[84]。ヒトにおける報告と同様に，動物試験においてもビフィズス菌の便秘に対する有効性が確認されている。低繊維食摂取便秘モデルマウスに対する*B. bifidum* G9-1の投与により，排便量と糞便中含水率が増加し，さらに盲腸内容物中の酪

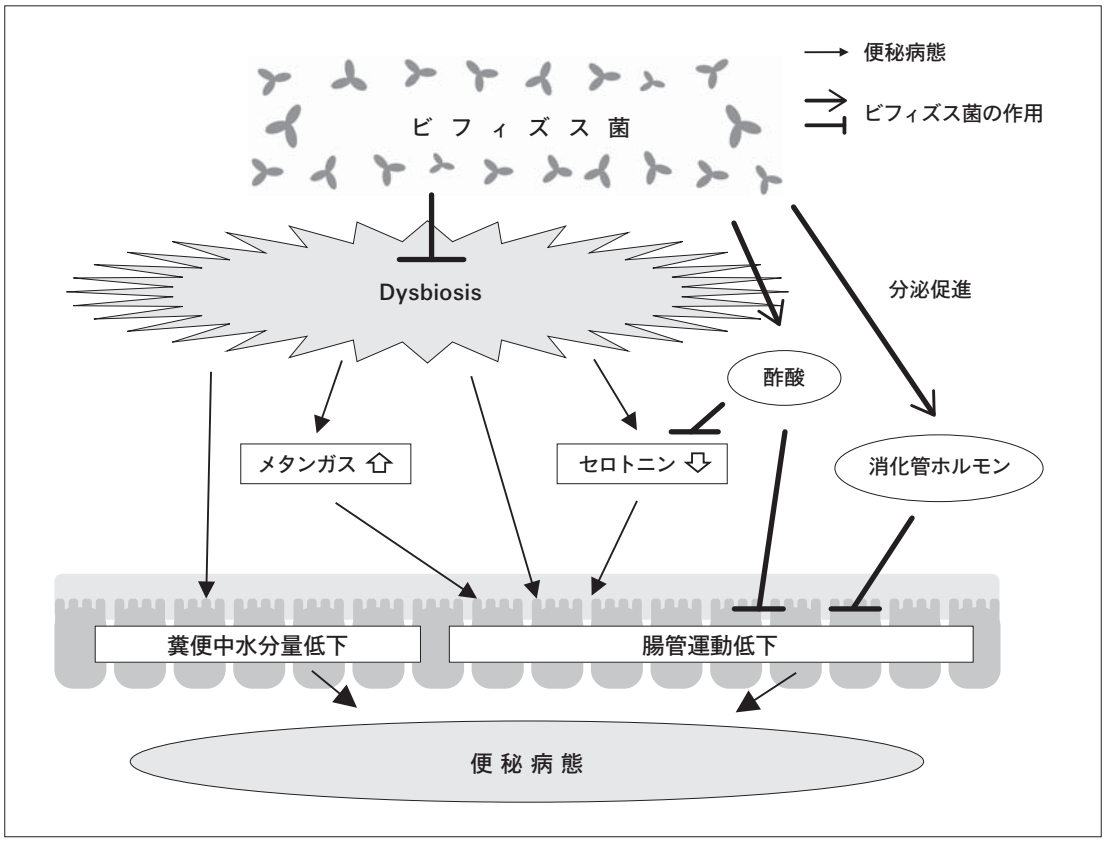


図 6　ビフィズス菌の便秘病態に対する作用メカニズム

酸も増加した。また，便秘モデルにおいてみられた Dysbiosis が正常群の腸内細菌叢へと近づいた[85]。このことより，ビフィズス菌が腸内に常在する酪酸産生菌（酪酸）を増加させたことが便秘症状の改善に繋がった可能性が考えられる。また，ロペラミド誘発性便秘モデルマウスに対する *B. adolescentis* CCFM667，669 や複数のビフィズス菌投与の効果も確認されており[86)87]，ビフィズス菌は，食事性便秘のみならず薬剤性便秘にも有用であると考えられる。ビフィズス菌投与群は，非投与群と異なる腸内細菌叢を呈し，糞便中短鎖脂肪酸が増加していた。さらに，ロペラミド誘発性便秘モデルマウスにおいて減少した血中のモチリン，ガストリン，サブスタンス P が正常コントロール（非便秘）群と同程度まで回復していた。腸内細菌叢や短鎖脂肪酸の変化がどのように寄与しているかについて完全には解明されていないが，ビフィズス菌投与が腸管運動に作用する消化管ホルモンに影響を与え，便秘病態を改善している可能性が考えられる。

また，ビフィズス菌は，便秘病態への関連が報告されている腸内細菌に対する影響を介して便秘症状を改善している可能性がある。健常人に対しビフィズス菌を含む多菌種製剤を投与したところ，メタン産生菌が減少し，メタン産生菌の占有率と腹部膨満との相関関係が確認された[88]。先に述べたように，便秘症患者においてメタンガス産生量と便秘病態との関連が確認されていることから[81)82]，腸内細菌叢中のメタン産生菌を減少させることがビフィズス菌による便秘改善メカニズムのひとつである可能性が考えられる。

ビフィズス菌に関する報告ではないが，腸内環境の変化に伴い便秘症状が改善されることが確認されている。軽度の便秘症患者に対するプレバイオティクス投与により，*Bifidobacterium* 属と *Anaerostipes* 属が増加，*Bilophila* 属が減少し，*Bilophila* 属の減少と便秘症状の改善に相関がみられることが報告されている[89]。また，慢性便秘症患者に対するプレバイオティクス投与においても，腸内細菌叢の変化がみられ，いくつかの細菌種と腸管通過時間との相関および酪酸産生菌占有率の増加と糞便中含水率の相関が確認されている[90]。この報告において，便秘症患者における酢酸，酪酸，プロピ

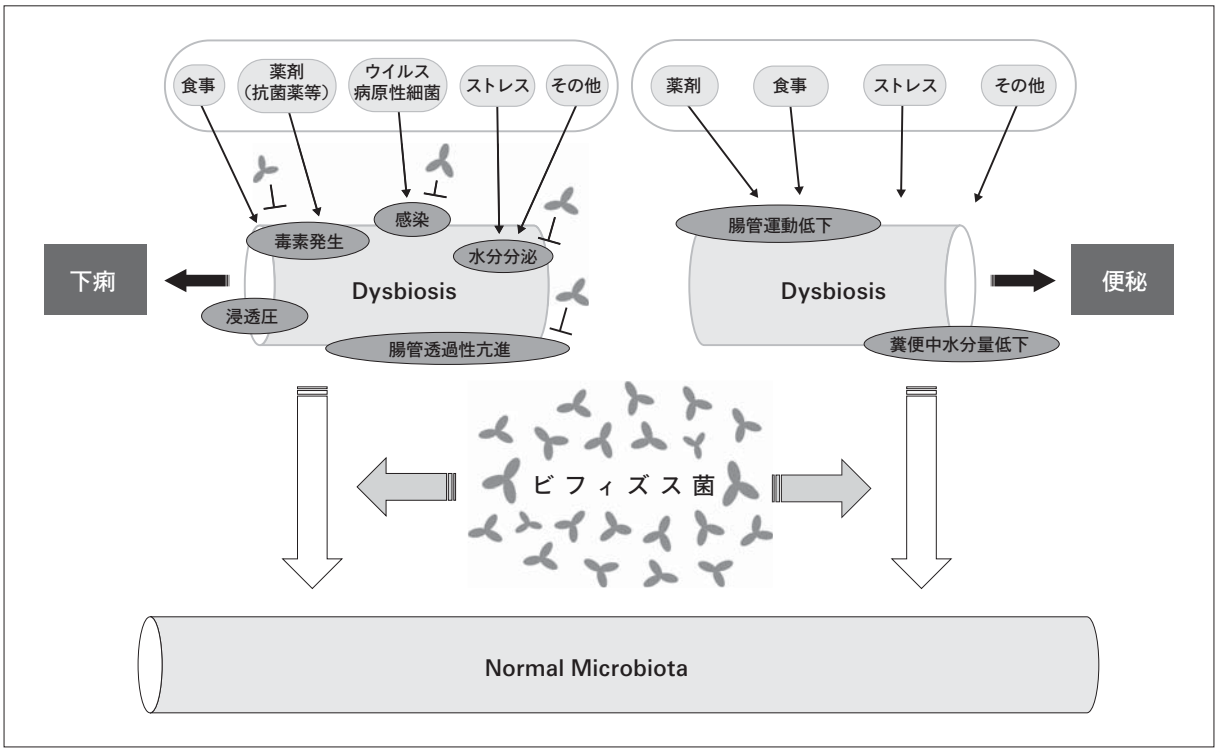


図 7 ビフィズス菌の便通異常（下痢・便秘）に対する作用

オン酸と腸管通過時間に負の相関が確認されていたが，プレバイオティクス投与により糞便中の酢酸とプロピオン酸が増加していた。このことからも，便秘症患者の腸内環境を整えることは便秘症状の改善に寄与すると考えられる。

2）短鎖脂肪酸の便秘病態への作用

ビフィズス菌の産生する短鎖脂肪酸が，セロトニンをはじめとした腸管神経伝達物質の分泌に影響を与えるという報告がある。腸管セロトニン産生細胞へ酢酸や酪酸を添加することによりセロトニン合成酵素の発現が増加する[91]。先述したように，便秘症患者における Dysbiosis が腸管のセロトニンを減少させ，腸管通過時間に影響を与えていることが示唆されていることから[83]，セロトニン分泌の促進は便秘の改善に寄与する可能性がある。実際，ラットの結腸へ短鎖脂肪酸を添加すると蠕動運動が誘発される[92]。この蠕動運動は，セロトニン受容体や神経伝達物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体の阻害により消失することから，短鎖脂肪酸はセロトニンと CGRP の分泌促進を介して蠕動運動を誘導すると考えられる。

以上より，ビフィズス菌の便秘病態に対する作用メカニズムは，腸内細菌叢の改善やそれに伴う短鎖脂肪酸濃度や組成，メタンガス，神経伝達物質などの環境変化によるものと考えられる。これらの便秘病態に対する作用メカニズムについては**図 6** に概要を示した。

8. 結　　語

下痢と便秘の症状は真逆であるが，両者ともに腸内環境（腸内細菌叢や腸内細菌の代謝産物）の異常が関与している。これまでビフィズス菌の効果は，善玉菌としての働きである“腸内細菌叢正常化によるもの”という漠然とした認識であったが，Dysbiosis の是正作用に加えて，菌体自身や代謝産物による作用も無視できないと考えられる。以上，述べてきたことを**図 7** にまとめて示す。

9. おわりに

胃潰瘍の辺縁に細菌がいることは昔から知られていた。しかし，培養することはできなかった。権威ある米国の消化器病学者は，「胃酸があふれている

胃の中に細菌はいない」と結論した。以来，「胃内には細菌がいない」というのが定説となった。1970 年代になって，再び生検で採取された胃粘膜上皮にゴミ様のものが付着していることに気付いた病理学者（オーストラリアのロビン・ワーレン先生）がいた。ゴミ様のものは細菌だと考え，胃粘膜組織の培養を研修医（オーストラリアのバリー・マーシャル先生）に提案した。しかし，なかなか培養には成功しなかった。イースターの時，彼は培養器を放置したまま休暇に入ってしまった。休暇が終わって実験室に戻ってきたとき，シャーレの上にコロニーが発育していた。偶然発生した「培養期間の延長」により，通常の細菌より培養に要する日数が長いこの細菌の培養に成功したのである。この偶然のほかにも，当時ようやくカンピロバクターを培養するためのスキロー培地が利用できるようになってきていたこと，厳密な微好気条件を維持できるグローブボックスが普及しはじめていたことなどのいくつかの偶然が重なったことが，「*Helicobacter pylori* と消化性潰瘍および胃癌との関連性」の研究の端緒となった。

腸内細菌においても，ほとんどの細菌の選択培地がないのが現状であり，培養が不可能であるため，生化学的特徴を検討することができない。しかし，最近は遺伝子的な分析方法によって検出できる細菌数が大幅に増加してきている。個々の細菌がどのように生体に影響を及ぼし，細菌同士がどのようにかかわっているかについては十分に解明されていないが，腸内細菌叢がさまざまな疾患と関連していることが明らかとなりつつあることを契機に，腸内細菌移植（便移植）の適応疾患についても検討されるようになってきている。腸内細菌の研究においても，*Helicobacter pylori* 研究の突破口となったような選択培地の開発や偶然が必要なのかもしれない。

腸内細菌叢は恒常性を保っており，成人では食事内容を変えても構成は大きく変わらないとされている。しかし，食事内容や衛生環境が持続的に変われば，菌固有の酵素活性に変化が生じ，代謝にも変化が生まれ，腸内細菌叢も少しずつ変化（進化）してくるのではないだろうか[93)94)]。

ビフィズス菌は下痢にも便秘にも有効であるという報告が集積されつつある。下痢症状に対するビフィズス菌投与では下痢症状の改善を認め，寛解期に便秘を訴える炎症性腸疾患患者では，便秘を緩和する効果を，臨床の場で経験している。今回，多くの文献を渉猟したことで，その理由の一端を垣間みることができたと考える。今後のさらなる研究によって，詳細が明らかになって行くと思われる。

COI 開　示

共著者のうち，東森はるかはビオフェルミン製薬株式会社の社員である。また，本稿の公表にかかわる費用はビオフェルミン製薬株式会社が負担した。

引　用　文　献

1）Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease-2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print, 9e（Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver）, Saunders, 2010
2）Sellin JH. Functional anatomy, fluid and electrolyte absorption. IN: Feldman M, Schiller LR. Gastroenteroiogy and Hepatoiogy: The Comprehensive Visual Reference, vol 7: Small Intestine, Current Medicine, 1997, p1.11
3）Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016; **14**: e1002533
4）Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS microbiol Rev. 2014; **38**: 996-1047
5）坂田　隆，市川宏文．短鎖脂肪酸の生理活性．日本油化学会誌．1997；**46**：1205-12
6）原　博．プレバイオティクスから大腸で産生される短鎖脂肪酸の生理効果．腸内細菌学雑誌．2002；**16**：35-42
7）Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, et al. Overview of gut flora and probiotics. Int J Food Microbiol. 1998; **41**: 85-101
8）Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun. 2012; **3**: 1245
9）Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2010; **22**: 512-9
10）光岡知足．腸内細菌の話，岩波新書，1978，p81
11）Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiol.

2016; **16**: 90
12) Nishijima S, Suda W, Oshima K, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. DNA Res. 2016; **23**: 125-33
13) Nakayama J, Watanabe K, Jiang J, et al. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. Sci Rep. 2015; **5**: 8397
14) Milani C, Lugli GA, Duranti S, et al. Genomic encyclopedia of type strains of the genus Bifidobacterium. Appl Environ Microbiol. 2014; **80**: 6290-302
15) Solano-Aguilar G, Fernandez KP, Ets H, et al. Characterization of Fecal Microbiota of Children With Diarrhea in 2 Locations in Colombia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; **56**: 503-11
16) Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. Clin Exp Allergy. 1999; **29**: 342-6
17) Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. Sci Rep. 2017; **7**: 13537
18) Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018; **359**: 104-8
19) Xu HB, Jiang RH, Sheng HB. Meta-analysis of the effects of Bifidobacterium preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China. Complement Ther Med. 2017; **33**: 105-13
20) de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. J of Dairy Res. 2011; **78**: 396-403
21) Collado MC, Gueimonde M, Hernández M, et al. Adhesion of selected Bifidobacterium strains to human intestinal mucus and the role of adhesion in enteropathogen exclusion. J Food Prot. 2005; **68**: 2672-8
22) Vazquez-Gutierrez P, de Wouters T, Werder J, et al. High Iron-Sequestrating Bifidobacteria Inhibit Enteropathogen Growth and Adhesion to Intestinal Epithelial Cells In vitro. Front Microbiol. 2016; **7**: 1480
23) Liu G, Ren L, Song Z, et al. Purification and characteristics of bifidocin A, a novel bacteriocin produced by Bifidobacterium animals BB04 from centenarians' intestine. Food Control. 2015; **50**: 889-95
24) Cheikhyoussef A, Pogori N, Zhang H. Study of the Inhibition Effects of Bifidobacterium Supernatants Towards Growth of Bacillus cereus and Escherichia coli. Int J Dairy Sci. 2007; **2**: 116-25
25) Lahtinen SJ, Jalonen L, Ouwehand AC, et al. Specific Bifidobacterium strains isolated from elderly subjects inhibit growth of Staphylococcus aureus. Int J Food Microbiol. 2007; **117**: 125-8
26) Makras L, Vuyst LD. The in vitro inhibition of Gram-negative pathogenic bacteria by bifidobacteria is caused by the production of organic acids. Int Dairy J. 2006; **16**: 1049-57
27) Milani C, Turroni F, Duranti S, et al. Genomics of the Genus Bifidobacterium Reveals Species-Specific Adaptation to the Glycan-Rich Gut Environment. Appl Environ Microbiol. 2015; **82**: 980-91
28) Turroni F, Milani C, van Sinderen D, et al. Genetic strategies for mucin metabolism in Bifidobacterium bifidum RL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. Gut Microbes. 2011; **2**: 183-9
29) Egan M, Motherway MO, Kilcoyne M, et al. Cross-feeding by Bifidobacterium breve UCC2003 during co-cultivation with Bifidobacterium bifidum PRL2010 in a mucin-based medium. BMC Microbiol. 2014; **14**: 282
30) Turroni F, Özcan E, Milani C, et al. Glycan cross-feeding activities between bifidobacteria under in vitro conditions. Front Microbiol. 2015; **6**: 1030
31) Nishiyama K, Nagai A, Uribayashi K, et al. Two extracellular sialidases from Bifidobacterium bifidum promote the degradation of sialyl-oligosaccharides and support the growth of Bifidobacterium breve. Anaerobe. 2018; **52**: 22-8
32) Rios-Covian D, Gueimonde M, Duncan SH, et al. Enhanced butyrate formation by cross-feeding between Faecalibacterium prausnitzii and Bifidobacterium adolescentis. FEMS Microbiol Lett. 2015; **362**: fnv176
33) Belenguer A, Duncan SH, Calder AG, et al. Two routes of metabolic cross-feeding between Bifidobacterium adolescentis and butyrate-producing anaerobes from the human gut. Appl Environ Microbiol. 2006; **72**: 3593-9
34) Gargari G, Taverniti V, Balzaretti S, et al. Consumption of a Bifidobacterium bifidum Strain for 4 Weeks Modulates Dominant Intestinal Bacterial Taxa and Fecal Butyrate in Healthy Adults. Appl Environ Microbiol. 2016; **82**: 5850-9
35) Rashid MU, Rosenborg S, Panagiotidis G, et al. Ecological Effect of Solithromycin on Normal Human Oropharyngeal and Intestinal Microbiota. Antimicrob Agents Chemother. 2016; **60**: 4244-51
36) Heinsen FA, Knecht H, Neulinger SC, et al. Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. Gut Microbes. 2015; **6**: 243-54
37) Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms

and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea. Clin Infect Dis. 1998; **27**: 702-10

38) Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterol. 2018; **18**: 103

39) Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Explore (NY). 2016; **12**: 463-6

40) Çekin AH, Şahintürk Y, Harmandar FA, et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential H. pylori eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. Turk J Gastroenterol. 2017; **28**: 3-11

41) Barker AK, Duster M, Valentine S, et al. A randomized controlled trial of probiotics for Clostridium difficile infection in adults (PICO). J Antimicrob Chemother. 2017; **72**: 3177-80

42) Singh P, Teal TK, Marsh TL, et al. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. Microbiome. 2015; **3**: 45

43) Ma C, Wu X, Nawaz M, et al. Molecular characterization of fecal microbiota in patients with viral diarrhea. Curr Microbiol. 2011; **63**: 259-66

44) The HC, Florez de Sessions P, Jie S, et al. Assessing gut microbiota perturbations during the early phase of infectious diarrhea in Vietnamese children. Gut Microbes. 2018; **9**: 38-54

45) Black FT, Andersen PL, Orskov J, et al. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhea. Travel Med. 1989; **7**: 333-5

46) Sharif A, Kashani HH, Nasri E, at al. The Role of Probiotics in the Treatment of Dysentery: a Randomized Double-Blind Clinical Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. 2017; **9**: 380-5

47) Fujiwara S, Hashiba H, Hirota T, et al. Proteinaceous factor(s) in culture supernatant fluids of bifidobacteria which prevents the binding of enterotoxigenic Escherichia coli to gangliotetraosylceramide. Appl Environ Microbiol. 1997; **63**: 506-12

48) Alemka A, Clyne M, Shanahan F, et al. Probiotic colonization of the adherent mucus layer of HT29MTXE12 cells attenuates Campylobacter jejuni virulence properties. Infect Immun. 2010; **78**: 2812-22

49) Searle LE, Best A, Nunez A, et al. A mixture containing galactooligosaccharide, produced by the enzymic activity of Bifidobacterium bifidum, reduces Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in mice. J Med Microbiol. 2009; **58**: 37-48

50) Asahara T, Shimizu K, Nomoto K, et al. Probiotic bifidobacteria protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H7. Infect Immun. 2004; **72**: 2240-7

51) Namba K, Yaeshima T, Ishibashi N, et al. Inhibitory Effects of Bifidobacterium longumon Enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. Biosci Microflora. 2003; **22**: 85-91

52) Lee DK, Park JE, Kim MJ, et al. Probiotic bacteria, B. longum and L. acidophilus inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015; **39**: 237-44

53) Park MS, Kwon B, Ku S, et al. The Efficacy of Bifidobacterium longum BORI and Lactobacillus acidophilus AD031 Probiotic Treatment in Infants with Rotavirus Infection. Nutrients. 2017; **9**: E887

54) Fernandez-Duarte KP, Olaya-Galán NN, Salas-Cárdenas SP, et al. Bifidobacterium adolescentis (DSM 20083) and Lactobacillus casei (Lafti L26-DSL): Probiotics Able to Block the In Vitro Adherence of Rotavirus in MA104 Cells. Probiotics Antimicrob Proteins. 2018; **10**: 56-63

55) Han YO, Jeong Y, You HJ, et al. The Anti-Rotaviral Activity of Low Molecular Weight and Non-Proteinaceous Substance from Bifidobacterium longum BORI Cell Extract. Microorganisms. 2019; **7**: E108

56) Li D, Breiman A, le Pendu J, et al. Anti-viral Effect of Bifidobacterium adolescentis against Noroviruses. Front Microbiol. 2016; **7**: 864

57) Kawahara T, Makizaki Y, Oikawa Y, et al. Oral administration of Bifidobacterium bifidum G9-1 alleviates rotavirus gastroenteritis through regulation of intestinal homeostasis by inducing mucosal protective factors. PloS One. 2017; **12**: e0173979

58) König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. Clin Transl Gastroenterol. 2016; **7**: e196

59) Chang J, Leong RW, Wasinger VC, et al. Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing. Gastroenterology. 2017; **153**: 723-31

60) Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. Gastroenterology. 2017; **152**: 515-32

61) Fukui H, Oshima T, Tanaka Y, et al. Effect of probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 on the relationship between gut microbiota profile and stress sensitivity in maternally separates rats. Sci Rep. 2018; **8**: 12384

62) Bai T, Zhang L, Wang H, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Effective in Relieving Visceral

Hypersensitivity in a Postinfectious Model. Biomed Res Int. 2018; **2018**: 3860743

63) Hsieh CY, Osaka T, Moriyama E, et al. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by Bifidobacterium bifidum. Physiol Rep. 2015; **3**: e12327

64) Kurose Y, Minami J, Sen A, et al. Bioactive factors secreted by Bifidobacterium breve B-3 enhance barrier function in human intestinal Caco-2 cells. Benef Microbes. 2019; **10**: 89-100

65) Kumar A, Hecht C, Priyamvada S, et al. Probiotic Bifidobacterium species stimulate human SLC26A3 gene function and expression in intestinal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2014; **307**: C1084-92

66) Lomasney KW, Cryan JF, Hyland NP. Converging effects of a Bifidobacterium and Lactobacillus probiotic strain on mouse intestinal physiology. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014; **307**: G241-7

67) Heuvelin E, Lebreton C, Bichara M, et al. A Bifidobacterium Probiotic Strain and Its Soluble Factors Alleviate Chloride Secretion by Human Intestinal Epithelial Cells. J Nutr. 2010; **140**: 7-11

68) Kim SE, Choi SC, Park KS, et al. Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 Probiotic treatment in patients with functional constipation. J Neurogastroenterol Motil. 2015; **21**: 111-20

69) Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. Dig Liver Dis. 2005; **37**: 838-49

70) Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. Acta Paediatr. 1998; **87**: 836-41

71) Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, et al. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. Environ Microbiol Rep. 2012; **4**: 242-7

72) Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2012; **24**: 31-9

73) Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2011; **141**: 1792-801

74) Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. Sci Rep. 2017; **7**: 9879

75) Zhu L, Liu W, Alkhouri R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. Physiol Genomics. 2014; **46**: 679-86

76) Ge X, Zhao W, Ding C, et al. Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility. Sci Rep. 2017; **7**: 441

77) Maukonen J, Satokari R, Mättö J, et al. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. J Med Microbiol. 2006; **55**: 625-33

78) Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2012; **35**: 828-38

79) Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. Gastroenterology. 2016; **150**: 367-79. e1

80) Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, et al. Irritable Bowel Syndrome, Particularly the Constipation-Predominant Form, Involves an Increase in Methanobrevibacter smithii, Which Is Associated with Higher Methane Production. Gut Liver. 2016; **10**: 932-8

81) Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2011; **56**: 1612-8

82) Lee KM, Paik CN, Chung WC, et al. Breath methane positivity is more common and higher in patients with objectively proven delayed transit constipation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013; **25**: 726-32

83) Cao H, Liu X, An Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep. 2017; **7**: 10322

84) Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Gastroenterol. 2017; **30**: 629-39

85) Makizaki Y, Maeda A, Oikawa Y, et al. Alleviation of low-fiber diet-induced constipation by probiotic Bifidobacterium bifidum G9-1 is based on correction of gut microbiota dysbiosis. Biosci Microbiota Food Health. 2019; **38**: 49-53

86) Wang L, Hu L, Xu Q, et al. Bifidobacterium adolescentis Exerts Strain-Specific Effects on Constipation Induced by Loperamide in BALB/c Mice. Int J Mol Sci. 2017; **18**: E318

87) Wang L, Chen C, Cui S, et al. Adhesive Bifidobacterium Induced Changes in Cecal Microbiome Alleviated Constipation in Mice. Front Microbiol. 2019; **10**: 1721

88）Seo M, Heo J, Yoon J, et al. Methanobrevibacter attenuation via probiotic intervention reduces flatulence in adult human: A non-randomised paired-design clinical trial of efficacy. PloS One. 2017; **12**: e0184547
89）Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. Gut. 2017; **66**: 1968-74
90）Jalanka J, Major G, Murray K, et al. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. Int J Mol Sci. 2019; **20**: E433
91）Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF Ⅲ, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. FASEB J. 2015; **29**: 1395-403
92）Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; **292**: G429-37
93）Shepherd ES, DeLoache WC, Pruss KM, et al. An exclusive metabolic niche enables strain engraftment in the gut microbiota. Nature. 2018; **557**: 434-8
94）Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, et al. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature. 2010; **464**: 908-12