

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

**標題：**最終製品『八ヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100』に含有する機能性関与成分ビフィズス菌 BB-12 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) による整腸作用の機能性に関するメタアナリシスを含む研究レビュー

**商品名：**八ヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

**機能性関与成分名：**ビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12)

**表示しようとする機能性：**本品にはビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) が含まれます。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) は、生きて腸まで届くことで、腸内環境を改善し（善玉菌を増やし悪玉菌を減らす）、便通を改善する機能があることが報告されています。

**作成日：**2018年8月20日

**届出者名：**八ヶ岳乳業株式会社

## 抄録

### 項目 2：構造化抄録

#### 背景

ビフィズス菌が大腸内で増えることにより、腸内環境が改善し便通の改善を導くことは知られているが、*Bifidobacterium lactis*, BB-12（以下ビフィズス菌 BB-12）を摂取した健常成人における有効性は明確ではなかった。

#### 目的

健常成人が「ビフィズス菌 BB-12 含有食品を摂取すると整腸作用があるのか」を検証するために研究レビューを実施した。

#### 方法

PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web および JDreamIII を用いて、2016年3月30日までに収載された日本語・外国語論文の検索を行い、ビフィズス菌 BB-12 含有食品摂取後の排便回数、便の性状変化と糞便菌叢の変化を評価した比較試験を収集した。適格基準は、P：健常成人、I：ビフィズス菌 BB-12 含有食品摂取、C：プラセボ食品摂取、O：腸内環境および便通が改善するか、とした。効果指標として各群の介入前後値等を用い、さらにメタアナリシスを行った。

#### 結果

日本語 4 報の論文を採用した。いずれも日本人対象、試験食はビフィズス菌 BB-12 添加ヨーグルトであった。ビフィズス菌 BB-12 の摂取量は一日当たり  $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu であった。排便回数は 4 報中 2 報において対照群と比較

し有意に増加していた。以下対照群と有意差のあったもののみ書く。排便日数は 1 報で有意に増加していた。便の形状解析は 4 報中 1 報で形状の有意な改善が認められた。さらに糞便菌叢解析が行われ、善玉菌であるビフィズス菌は 3 報において生菌数、2 報において占有率が有意に増加していた。また悪玉菌 (*Clostridium*) は 4 報中 1 報で有意に減少していた。さらにメタアナリシスを行い、排便回数は増加傾向 ( $p=0.084$ ) があること、糞便菌叢内のビフィズス菌数・占有率が有意に増加する ( $p<0.001$ ) ことを示した。

## 結論

健康成人がビフィズス菌 BB-12 を一日当たり  $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu 摂取することは、腸内のビフィズス菌を増やし便通を改善する効果を持つと考えられた。なお、限界としては英語と日本語のみで検索を行ったこと、funnel plot による出版バイアスの考察が行えなかったことがある。

## はじめに

### 項目 3：論拠

ビフィズス菌は健康なヒトの大腸における優勢細菌叢の一つである。Mitsuoka[1]は、様々な消化管疾病や老化において腸内のビフィズス菌が顕著に減少もしくは消失すると同時に *Clostridium perfringens* や大腸菌群などの腐敗菌が増加することを見出し、ビフィズス菌がヒトの腸内環境の改善に深く関与することを報告した。この報告ののち、ビフィズス菌に関する様々な研究が行われ、整腸作用[2, 3]、免疫賦活作用[4]などが次々と明らかになっている。このように腸内菌叢におけるビフィズス菌が、ヒトの健康に大きく影響を与えていることが分かるにつれ、ビフィズス菌をプロバイオティクスとして添付した食品が製造され販売されるようになってきた。しかしながら、ビフィズス菌は一般に酸素や酸性条件に弱く、ヨーグルトのような賞味期限の短い食品中においても、その保存中に数が激減してしまうことが報告されている[5, 6]。

Meile らはフランス産ヨーグルトから、高い酸素耐性を持つ新たな菌株 *Bifidobacterium lactis*, BB-12 (以下ビフィズス菌 BB-12)を見出した[7]。なお、ビフィズス菌 BB-12 はクリスチャンハンセン社 (本社：デンマーク) の製造および販売するビフィズス菌である。また、CHR. Hansen BB-12®または BB-12®は、同社が世界各国にて所有する登録商標である。その後の研究によりビフィズス菌 BB-12 には高い耐酸性があることが明らかとなっている[8-10]。これらの性質により、ビフィズス菌 BB-12 は例えばヨーグルト中においてもその細菌数を保つことが可能である。

国連食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機構 (WHO) 合同ワーキンググループは、2002 年にプロバイオティクスを「適正量を摂取した宿主に有用な作用を示す生菌体」と定義している。(FAO/WHO.Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002) ビフィズス菌の機能性も菌株を限定してレビューする事が必要である。そのため、西田らの論文 (後述する採用論文 2) によってビフィズス菌 BB-

12 と同一株であると記載されている”LKM512”株や、BB-12 の国際的なカルチャー登録番号である”DSM15954”、原料メーカーより BB-12 と同一株であると報告のあった”FK120”の 3 株も本レビューの対象とした。

#### 項目 4 : 目的

本論は、最終製品『八ヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳 100』に含まれるビフィズス菌 BB-12 による整腸作用に関する有効性を研究レビューにより明らかにすることを目的とした。

### 方法

#### 項目 5 : プロトコールと登録

本研究レビューを作成するにあたり、以下に示す内容を盛り込んだプロトコールを作成した。このプロトコールは登録・公開はしていない。

#### 項目 6 : 適格基準

適格基準は、以下の通りとした。

**P (Participants) :** 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)とした。

**I (Intervention) :** 介入としては BB-12 または BB-12 と同一の菌であるとされている LKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされている FK120 を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)を摂取することを条件とした。

**C (Comparison) :** 対照群としては当該成分を含まない食品をプラセボとして用いていることを条件とした。

**O (Outcome) :** 主要アウトカムとして整腸作用を用いた。具体的には排便回数(日数)、排便量、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析による善玉菌である *Bifidobacterium* の数・占有率、さらに腐敗菌である *Clostridium* のうち、悪玉菌である *Clostridium perfringens* および *Clostridium* レンチナーゼ陽性菌の数・検出率を用いることとした。

研究デザインとして、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験を対象とした。プラセボ対照群がない介入研究は除外した。

#### 項目 7 : 情報源

国内外の 4 つの文献データベース (PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web および JDreamIII) を用いて、2016 年 3 月 30 日までに収載された文献を網羅的に検索した。また、検索した論文では不十分であると判断した場合および事前に把握していた論文が何らかの理由で漏れていた場合、依頼主から直接情報を得た場合には、北海道大学図書館または札幌医科大学図書館にて、学術雑誌のハンドサーチを行った。

## 項目 8 : 検索

### (i) 研究特性

上述の PICO、研究デザインに適合するものを対象とした。

### (ii) 報告特性

言語は無制限とし、レビュアーA、B、C、D で対応できない言語については当該言語に対応した専門家に和訳を依頼することとした。また、査読のある原著論文のみを対象とし、会議録や学会抄録などは除くこととした。

### (iii) データベース、期間

研究論文のデータベースとして PubMed(MEDLINE)(1946年から収録開始)、The Cochrane Library (1972年から収録開始)、医中誌 Web (1903年から収録開始)、JDreamIII (1975年から収録開始) を用いて網羅的に検索を行った。期間はデータベースごとに公開されている最初の時点から、最終検索日(2016年2月1日~2016年3月30日)までに公表されたものとした。論文検索作業はレビュアーA、レビュアーBの二人が独立に行った。

### (iv) 検索語と検索式

BB-12 の整腸作用を検証すべく各データベースにおいて別紙様式(V)-5 に示した検索語、検索式を用いて検索を行った。また、“LKM512”、“DSM15954”、“FK120”についても検索を行った。これらの検索式はレビュアーA と B の二人で議論し設定した。

## 項目 9 : 研究の選択

以下のプロセスを用いて、適格基準を満たす論文を抽出した。

### (i) 一次スクリーニング

論文のタイトルとアブストラクトから除外すべきか否かを判定した。この作業はレビュアーA、レビュアーBの二人でそれぞれ独立して行った。その後、両者で照合して、一致していない論文については協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーCの判断により決定した。

### (ii) 二次スクリーニング

論文の本文を取りよせ、本文を精読することで除外すべきかどうかを判定した。この作業はレビュアーA、レビュアーBの二人が独立して行い、レビュアーC、レビュアーDの承認を得た上で決定した。

## 項目 10 : データの収集プロセス

### (i) データの抽出

各論文から「整腸作用」についてのアウトカム(後述)を抽出した。この作業はレビュアーA、レビュアーDが独立して行った。不一致がある場合には協議して決定した。

## (ii)エビデンスの評価

各論文・各アウトカムのエビデンスの評価はレビュアーA、レビュアーD が独立して行い、レビュアーC の承認を得た。

### 項目 1 1 : データ項目

採用した論文から、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、研究の行われた場所、対象者特性、介入内容、対照、解析方法、主要・副次アウトカム、害、査読のありなし、を抽出した(別紙様式(V)-7)。また主要アウトカムは「整腸作用」とし、これを示す排便回数(または日数)、排便量、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析(善玉菌である *Bifidobacterium* の数・占有率と、腐敗菌である *Clostridium* のうち、悪玉菌である *Clostridium perfringens* および *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の数・検出率) のデータを抽出した。

### 項目 1 2 : 個別研究のバイアスリスク

バイアスリスクの評価は、まず個々の研究において行った。

#### (i)バイアスリスク (#12a)

具体的には選択バイアスとして「ランダム化の方法が明記されているか」、「割付の隠蔽は適正に行われているか」、盲検性バイアスとして「二重盲検化は適正に行われているか」、症例減少バイアスとして「解析は ITT なのか FAS なのか PPS なのか」、さらに「不完全アウトカムはないのか」、「選択的アウトカム報告はあるのかどうか」、「その他のバイアスはあるのか」について評価を行った。論文の中で明確に記述があるまたは問題を回避している場合には「バイアスリスク低(0)」と判定し、記述がなく不明である場合は「バイアスリスク中(-1)」、また不履行だったり明らかに逆のことが行われている場合には「バイアスリスク高(-2)」と判定した(症例減少バイアスにおいては ITT 解析の場合には「バイアスリスク低(0)」、FAS 解析の場合には「バイアスリスク中(-1)」、PPS 解析の場合には「バイアスリスク高(-2)」と評価した)。バイアスリスクのまとめの評価は「バイアスリスク中(-1)が 0~2 項目」を「バイアスリスク低(0)」、それ以上のを「バイアスリスク中(-1)」とし、一つでも「バイアスリスク高(-2)」評価がある場合には「バイアスリスク高(-2)」とした (別紙様式(V)-11a)。

これらの作業はレビュアーA、レビュアーC が行い、その後、両者で照合して、一致していない項目については協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーD の判断により決定した。

高バイアスとなった研究はエビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため当該論文を分析から除外するとした。

#### (ii)非直接性 (#12b)

非直接性 (Indirectness) とは、当該臨床研究が当該研究レビュー に直接関係がないことを意味する。

採用論文が本研究レビュー のPI(E)CO と合致していないかどうか(非直接性)

を評価した。採用論文の内容と本研究レビューのPI(E)CO との関係が直接的でない場合には「リスク中(-1)」、またPI(E)CO全てが明らかに直接的とは言えない場合には「リスク高(-2)」と評価した。直接的である場合には「リスク低(0)」とした。この作業は、レビュアーAとCが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーD の判断により決定した。

### (iii)不精確性 (#12c)

不精確 (Imprecision) とは、当該研究における例数が少ない、又はアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す95%信頼区間が大きくなっていることを指す。

評価方法は例数 (又はイベント数) と主要アウトカムを基に、メタアナリシスの有無にかかわらず、不精確な場合「リスク高(-2)」、やや不精確な場合「リスク中(-1)」、精確な場合「リスク低(0)」で評価した。なお、95%信頼区間が著しく広い研究もやや不精確「リスク中(-1)」と評価した。この作業は、レビュアーAとCが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーD の判断により決定した。

### エビデンス総体の評価

エビデンス総体についても同様にバイアスリスク、非直接性、不精確性について評価した。エビデンス総体におけるバイアスリスクは、一本でもリスクが中(-1)・高(-2)と評価された論文が含まれていればそれに合わせた。この作業はレビュアーA が行い、レビュアーC,D による確認を受けた。

### (iv)非一貫性 (#12d)

非一貫性は、各研究間のばらつきを示すものである。メタアナリシスを実施した効果指標の場合、研究の異質性を表す $I^2$  値で非一貫性のリスクを評価した。すなわち、 $I^2$ の値が50%より大きい場合には、大きな異質性「リスク高(-2)」、 $I^2$ の値が25%~50%の間の場合には中等度の異質性「リスク中(-1)」、 $I^2$ の値が25%より小さいときには重要でない異質性「リスク低(0)」とした。

メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各論文において有意な効果があり/なし全研究で一貫していない場合は大きな異質性「リスク高(-2)」、一部の研究で一貫していない場合、やや異質性「リスク中(-1)」、全研究が一貫している場合、重要でない異質性「リスク低(0)」で評価した。この作業は、レビュアーAとCが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。それでも不一致である場合には、レビュアーD の判断により決定した。

### 項目 1 3 : 要約尺度

今回用いたアウトカムはいずれも連続変数であるので、群間の平均値差を別紙様式(V)-11 に記述した。

### 項目 1 4 : 結果の統合

本研究レビューにおいて特に重要なアウトカム、排便回数、排便量、糞便菌叢解析の結果のうち、可能なものについては標準化された **mean difference (SMD)** または **mean difference (MD)** と **Fixed effect model** を用いたメタアナリシスを行うこととした。メタアナリシスにはソフトウェア **STATA14** を用いることとした。メタアナリシスはレビューアーE が行うこととした。

#### 項目 1 5 : 全研究のバイアスリスク

その他累積するエビデンスに影響を及ぼしうるバイアスリスクについても検討を行った。メタアナリシスから **funnel plot** を得た場合にはそこから出版バイアスを評価することとした。

#### 項目 1 6 : 追加的な解析

論文の中に便秘傾向者・非便秘傾向者を分けてデータの記載があるときには、便秘傾向者のみを抜き出したサブグループでメタアナリシス解析を行うこととした。

#### エビデンスの強さ

エビデンスの強さは最初は「強い(A)」からスタートし、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性の評価の中に「リスク高(-2)」が一つ存在するごとに強さを一段階ずつ弱めることとした。さらに、メタアナリシスの結果で統合された値が統計的に有意な差があった効果指標に関してはエビデンスの強さを一段階上げ、有意ではないが差がある傾向があるものはそのまま、差があるとは言えないものはエビデンスの強さを一段階下げると定めた(別紙様式(V)-13a)。

## 結果

#### 項目 1 7 : 研究の選択

論文検索のフローチャートを別紙様式(V)-6 に示した。

**BB-12** を検索語に用いた検索により、**Pubmed** から 62 報、**The Cochrane Library** から 20 報、医中誌から 7 報、**JDreamIII** から 28 報の論文を得た(別紙様式(V)-5)。また **FK120**、**LKM512**、**DSM51348** のいずれかを検索語に用いた検索により、**Pubmed** から 6 報、**The Cochrane Library** から 5 報、医中誌から 20 報、**JDreamIII** から 14 報の論文を得た(別紙様式(V)-5)。さらに、依頼者から 3 報の情報を得た。この 3 報はいずれも塩谷らによる論文であった(別紙様式(V)-8(c) No.3~5)。

これら計 165 本について一次スクリーニングを行った。その結果、9 報が適合条件に合致していた。155 報は、「レビューである」「対象が幼児、子供、過敏性腸症候群である」「介入が **BB-12** 以外の菌株である」「介入が複数の菌を添付した食品である」「アウトカムが整腸作用でない」「**in vitro** の論文である」などの理由により除外した。162 報のうち 1 報は採用論文が重複していた。

二次スクリーニングとして上記 9 報の本文を取りよせ精査した。その結果、2 報はプラセボ食品を用いていなかったため **PICO** に適合せず除外とし、また他の 2 報は対象者に 18~19 歳の未成年者を含んでいたために除外した。さらに、1 報は対象者が高齢者(81.7±8.1 歳)であり、さらに下剤を常用していたため健常者とは言えず除外した。なお、依頼者から情報を得た 3 報は全て、二次スクリーニン

グで除外となった。

これらの一次および二次スクリーニングで除外した論文については別紙様式(V)-8(a)~8(c)に示した。残った4報はPICOに適合しており、本レビューに採用とした。

採用した論文の一覧と特性を別紙様式(V)-7に示した。以降採用した各論文を別紙様式(V)-7に記述した番号を使って論文1~論文4と記すことにする。

### 項目18：研究の特性

採用した4報の研究は全て健康な成人を対象としている。ただし、論文3と論文4においては便秘傾向の健康な成人のみを対象としていた。これら4報はいずれもビフィズス菌BB-12またはLK512が $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu添付されたヨーグルトを試験食に用いており、プラセボとしてビフィズス菌BB-12を含まないヨーグルトを用いていた。アウトカムとしては整腸作用を表す各種指標が用いられていた。

研究デザインについては、論文1と論文3はランダム化クロスオーバー試験、論文2はクロスオーバー試験、論文4はウォッシュアウト期間を設けた単一群を用いた比較試験と、それぞれ異なるデザインが用いられていた。

論文2は厳密なランダム化による振り分けではないが、本文中に「試験開始前に日常の1週間あたりの排便頻度をアンケートにて調査し、偏りがないように被験者を2群に分け」という記述があり、以後の実験手続きや統計解析も適切に行われていることから、今回の解析に含めてよいと考えた。

また、論文4は投与前(1週間)、LKM512ヨーグルト投与期(2週間)、投与中止期(2週間)、プラセボ投与期(2週間)というスケジュールで行われた単一群による臨床試験である。ウォッシュアウト期間2週間はこの種の系においては特別短いわけではなく、また結果の項で詳述するが、LKM512投与によって腸内の*Bifidobacterium*は介入前と比較して有意に増えるが、ウォッシュアウト期間の終了時には既に投与前と有意差がなく、時期効果は少ないと考えられる。またこのスケジュールが被験者に盲検であったかの記述はなく、そのリスクは考える必要はあるものの、実験手続きや統計解析は適切であると判断し、今回の解析に含めてよいと判断した。

論文1と論文2においては「全被験者」での解析のほか、「便秘傾向者」「非便秘傾向者」のサブグループについても解析を行っていたため、サブグループについての全ての結果も抽出した。

論文1~4はいずれも連続変数を指標として評価しているため、後述するメタアナリシスやエビデンス総体の評価は4報全て一緒に扱った。

### 項目19：研究内のバイアスリスク

各論文より以下のバイアスリスクを評価した。なお、詳細は別紙様式(V)-11a参照。

#### (1) バイアス・リスクの評価

##### (i) ランダム化

日本語で書かれている論文1~3にはその方法について詳細な記述が無く、具体的方法が不明であるため、リスクは中(-1)と評価した。論文4は一群のため

ランダム化は行っておらず、評価できない。

## (ii) 割付の隠蔽

論文 1~3 には隠蔽されていたというはっきりした記述がなく不明であり、リスクは中(-1)とした。論文 4 は割付自体を行っておらず、評価できない。

## (iii) 盲検化

論文 1 は「二重盲検」という記述があり、リスクは低(0)と評価した。論文 2 と 3 には被験者への盲検の記述はあるものの、評価者への盲検化への記述がないため、評価者へのリスクは中(-1)と評価した。論文 4 は両者ともに盲検化の記述がないため、参加者、評価者ともにリスク中(-1)と評価した。

## (iv) 症例減少バイアス、不完全アウトカム、選択的アウトカム

論文 1 は発酵食品を常食 3 名、風邪薬を飲んだ 3 名、抗生物質を服用した 3 名、頭痛薬常用 1 名、便秘薬常用 1 名、非摂取期にビフィズス菌 BB-12 が検出された 1 名、終日絶食した 1 名、計 13 名(A 群 8 名、B 群 5 名)を解析対象外としており、PPS 解析であるため、リスクは高(-2)と判断した。論文 2 は試験食の摂取忘れ 4 名、アンケート記入漏れ 2 名の計 6 人を解析から除外しており、FAS での解析であるため、リスクは中(-1)と判断した。論文 3、論文 4 については全員を解析に用いており、ITT 解析であり、リスクは低(0)と判断した。その他の不完全アウトカム、選択的アウトカムについてはリスク低(0)と評価した。

## (v) その他のバイアス

その他のバイアスについては特に認められなかった。

## (vi) バイアスリスクのまとめ

上述の(i)から(v)をまとめて評価することにより、各論文のバイアスリスクは、論文 1 はリスク高(-2)、論文 2、論文 3 はリスク中(-1)、論文 4 はリスク低(0)と判定した。

### (2) 非直接性

今回採用した 4 報はすべて日本人を対象としており、対象についての非直接性は低い。また、介入、対照、アウトカムについては、事前に設定した PICO とよく合致していた。これらを併せて考え、4 報全てで非直接性は低い(0)と評価した。

### (3) 不精確性

不精確性についてはメタアナリシスの結果を用いて述べるため、項目 2 2 (全体のバイアスリスク) で改めて述べる。

### (4) 非一貫性

非一貫性についても、不精確性と同様にメタアナリシスの結果を用いて述べるため、項目 2 2 (全体のバイアスリスク) で改めて述べる。

## 項目 2 0 : 個別の研究の結果

別紙様式(V)-11a に示したように、以下の結果が得られた。また、プラセボ摂取時との有意差の有無、介入前との有意差の有無のみを表にまとめ、別表 1 として本稿の末尾に添付した。表中の○は「統計的に有意な差があること」を表し、△は「差がある傾向がある」ということを表している。以降、有意な差があったものについては個別の値を記述することとする。

### (i) 排便回数, 排便日数

本レビューの対象となった 4 報全てで排便回数の変化が検証されていた。連続変数を指標とした論文 1~4 のうち、各研究によって評価方法は異なるものの、2 報でプラセボ摂取時よりも有意な回数の増加が見られた。残り 2 報についてはプラセボ摂取時と比較したときには有意な差はなかったものの、介入前と比較して有意な回数の増加が示された。このうち 1 報については排便日数の変化が検証されており、こちらはプラセボ摂取時と比較して有意な増加が認められた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 3 において、プラセボ摂取時の  $4.3 \pm 1.4$  (回/週) と比べて試験食摂取時の排便回数は  $4.7 \pm 1.6$  (回/週) で、有意な増加が報告された。論文 4 においてプラセボ摂取時で  $3.89 \pm 1.93$  (回/週) であったものが、試験食摂取時で  $4.48 \pm 2.15$  (回/週) となっており、有意な増加が報告されている。残りの論文 1, 2 では、ビフィズス菌 BB-12 摂取時においてプラセボ摂取時との比較では有意な差はなかったものの、それぞれの便秘傾向者群に限れば介入前と比較すると有意な回数の増加が見られた。なお、この 2 報のうち、論文 2 の便秘者傾向群において、排便日数は、プラセボ摂取時に  $6.3 \pm 1.9$  (日/11 日)、ビフィズス菌 BB-12 摂取時に  $7.5 \pm 2.3$  (日/11 日) と、プラセボ摂取時に対して有意な増加が認められた。

### (ii) 排便量

論文 1-3 の 3 報で排便量の解析が行われ、2 報において介入前と比較して有意な増加がみられた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 2 の便秘傾向者群では介入前に円柱基準で  $22.3 \pm 8.2$  (本/11 日) だったものが、試験食摂取時には  $33.8 \pm 10.3$  (本/11 日) となり有意な差があることが報告されている。論文 3 では介入前に円柱 6 段階評価で  $10.6 \pm 4.8$  (/週) だったものが  $14.1 \pm 7.9$  (/週) となり、有意な増加が認められた。これはプラセボ摂取時 ( $13.2 \pm 7.4$  (/週)) と比較すると統計学的に有意ではないものの増加傾向であった ( $p=0.06$ )。

### (iii) 便の形

4 報全てで便の形についての解析が行われた。うち 1 報ではプラセボ摂取時と比較して有意な改善が報告された。また別の 1 報ではプラセボ群との有意差はないものの、介入前と比較しての有意な改善が見られていた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 3 において、プラセボ摂取時に「半練り状+カチカチ状」の便が 62.4%、「カチカチ状+コロコロ状」が 33.2% だったのに対し、試験食摂取時はそれぞれ 72.4%、24.8% と、それぞれ有意な増加、有意な減少が認められた。硬い便が減り、通常の便が増えたということは便の形が改善したと言える。また論文 2 の便秘者傾向群において、介入前に六段階評価で  $4.4 \pm 0.6$  だった便の硬さが、試験食摂取時には  $3.9 \pm 0.6$  に有意に減少した。

論文 4 においては平均値では介入前、プラセボ摂取時と有意差はなかったが、試験食摂取時にはカチカチ状が減り、半練り状の糞便が増える傾向があったとの記述があった。これらも改善と言える。

#### (iv) 便の色

便の色については(iii)と同じく 4 報で解析が行われていたが、プラセボ摂取時との有意差は見られなかった。うち 2 報では介入前と比較して有意な改善が見られた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 1 において、全被験者で試験食摂取時(六段階評価  $4.2 \pm 0.5$ )に、介入前( $4.0 \pm 0.6$ )と比較して有意に黄色化していた。論文 3 において、便が「黄色+薄黄土+黄土」だった割合は(介入前)19.6% → 29.1% (試験食摂取時)と有意に増加し、「茶+焦茶+黒焦茶」は(介入前)80.4% → 70.9% (試験食摂取時)と有意に減少した。この結果から、色は介入前と比較して有意に改善したと言える。

#### (v) 便 pH

論文 1、2、4 の 3 報で解析が行われ、1 報においてはプラセボ摂取時と比較して有意に減少していた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 2 においては全被験者群での試験食摂取時 pH  $7.09 \pm 0.56$  であり、介入前(pH  $7.50 \pm 0.63$ )およびプラセボ摂取時(pH  $7.27 \pm 0.68$ )と比較して有意に減少していた。また、論文 2 の非便秘傾向者群において、介入前の値(pH  $7.51 \pm 0.64$ )と比較して試験食摂取時には有意な減少が見られた(pH  $7.10 \pm 0.59$ )。

#### (vi) 便水分量

論文 1、2、4 の 3 報で解析が行われたが、いずれもプラセボ摂取時と有意差はなかった。しかしながら、論文 2 の全被験者群において介入前( $69.3 \pm 4.5\%$ )と比較して有意な増加が見られた( $71.4 \pm 6.5\%$ )。

#### (vii) 便中のアンモニア

論文 1、2 の 2 報で解析が行われたが、いずれもプラセボ摂取時、介入前と比較して有意な差はなかった。

#### (viii) 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 細菌数、占有率

善玉菌である *Bifidobacterium* 細菌数についての解析が 4 報全てで行われ、うち 3 報でプラセボ摂取時と比較して有意な増加が認められた。また残りの 1 報は介入前と比較して有意な増加が認められた。これらの解析はいずれも糞便を溶解し、それを培地上で培養して、増えたコロニーを用いて行われた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 1 において、プラセボ摂取時に  $9.4 \pm 1.1$  (対数値、以降細菌数は全て同じ) に対して試験食摂取時には  $9.8 \pm 0.3$  と有意な差が見られた。また論文 2 の全被験者群(プラセボ  $9.5 \pm 0.5$ 、試験食  $10.1 \pm 0.3$ )、便秘傾向者群(プラセボ  $9.4 \pm 0.3$ 、試験食  $10.2 \pm 0.4$ )、非便秘傾向群(プラセボ  $9.6 \pm 0.6$ 、試験食  $10.1 \pm 0.2$ )の全てでプラセボと比較したとき有意な差が認められた。論文 3 においても、プラセボ摂取時  $9.1 \pm 0.4$ 、試験食摂取時  $9.8 \pm 0.4$

で、有意な差が認められた。論文 4 については、プラセボ摂取時とは有意差はなかったが、介入前と比較すると有意な増加が認められた。この有意な増加はウォッシュアウト期間終了時には既に見られなくなっており、腸内の *Bifidobacterium* 細菌数増加効果は 2 週間保たれていなかった。

また *Bifidobacterium* 占有率について解析が同じ 4 報で行われ、うち 2 報でプラセボ摂取時と比較して有意な増加が報告されていた。残りの 2 報のうち 1 報はプラセボ摂取時と比較して有意差はなかったものの、増加傾向にあった。最後の 1 報は介入前と比較して有意に増加していた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 2 は、全被験者群(プラセボ 13.3%、試験食 38.9%)、便秘傾向者群 (15.0%、36.8%)、非便秘傾向者群(15.0%、40.6%) の全てでプラセボ摂取時と比較して有意な増加を報告している。論文 3 はプラセボ摂取時の 16.1±14.2%と比較して、試験食摂取時には 28.1±12.8%と有意な増加を報告している。論文 1 についてはプラセボ摂取時 12.7±8.7%だったものが、試験食摂取時に 19.8±11.5%と増加傾向( $p=0.051$ )が認められた。論文 4 は、試験食摂取時に 17.0%であり、プラセボ摂取時(14.2%)と比較して有意な差はなかったが、介入前(6.6%)と比較して有意な差が認められた。

また、論文 1 においては RAPD-PCR 法を用いたビフィズス菌 BB-12 の糞便到達試験が行われており、9 人中 8 人の糞便から当該菌株が検出された。

以上のように、4 報中 3 報において *Bifidobacterium* すなわちビフィズス菌数が、4 報中 2 報において占有率が、プラセボ摂取時と比較して有意に増加していた。また、介入前と比較するといずれの論文においても菌数、占有率は有意に増加していた。

#### (ix) 糞便菌叢解析 *Clostridium* 検出率

4 報全てにおいて解析が行われ、1 報でプラセボ群と比較して有意な減少が見られ、また 1 報においては介入前と比較して有意な減少が認められた。

以降、具体的に各論文について述べる。論文 1 において、試験食摂取時の *Clostridium perfringens* 検出率は(0/9)であり、介入前 (7/9)、プラセボ摂取時(4/9)のそれぞれと比較して有意な検出率の減少が見られた。また論文 4 において、試験食摂取時の *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の検出率は(0/7)であり、介入前(1/7)と比較して減少していた。論文 2、論文 3 については *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の数・検出率の有意な変化は見られなかった。論文 3 については介入前から細菌数が検出限界ぎりぎりの値であったため、減少が見られなかったのではないかという記述が論文本文中に見られた。

#### 項目 2 1 : 結果の統合

項目 2 0 で述べたように、整腸作用において特に重要であると考えられるアウトカム、排便回数、排便量、糞便菌叢解析 (*Bifidobacterium* の細菌数、占有率) については、プラセボと比較したとき、統計的に有意な効果が有るか無いかが論文により異なっており(別表 1)、このままでは定性的な議論しか行えない。そこで、研究デザインが完全に同じではないという問題はあるものの、これらのアウトカムについてメタアナリシスによるデータの統合を試みた。また、そのほかの効果指標である便水分量、便 pH、便アンモニア量についてもメタアナリシスを試みた。ただし、排便日数は論文の数が一報しかないという理由で、また

*Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の数・検出率・占有率に関しては標準偏差の記述のない論文や検出率が0%の論文などがあるという理由で、データの統合は行わなかった。

メタアナリシスは論文1~4の各論文におけるデータを用いて行った。さらに、可能なものに関しては論文1、論文2の便秘傾向者群の結果を抜き出し、論文3、論文4（どちらも被験者全員が便秘傾向者）と合わせたサブセットでも解析を行った。結果を別紙様式(V)-15(a)~15(m)に示した。

### (i) 排便回数

4報全てのデータを用いて解析を行った。統合された結果、SMDは0.18(95%信頼区間-0.07, 0.43)となり正の値を持っていたものの、95%信頼区間が0を跨いでおり、排便回数がプラセボ摂取時と比較して統計的に有意に増加したとは言えなかった( $p=0.159$ )。また、データの異質性を表す $I^2$ の値は0%であったため、非一貫性は低く、メタアナリシスする上での問題は少ないと考えられる(別紙様式(V)-15(a))。

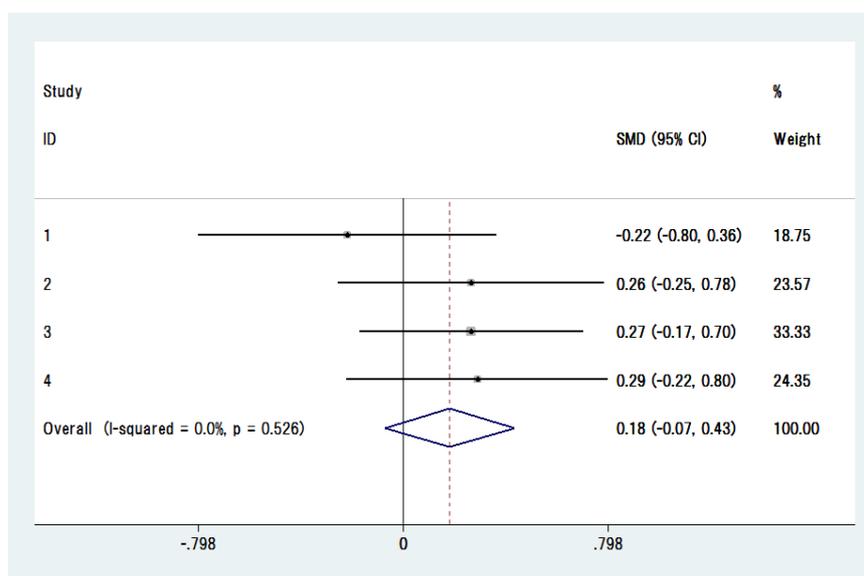


図 1 排便回数のメタアナリシス結果 (forest plot)

一方、サブセットを用いた解析では、統合された結果、SMDは0.25(95%信頼区間 -0.03, 0.54)となり正の値を持っていた。95%信頼区間はわずかに0を跨いでいるものの、排便回数はプラセボ摂取時に対して増加傾向があった( $p=0.084$ )。またこちらも $I^2$ の値は0%であり、非一貫性は低かった(別紙様式(V)-15(b))。

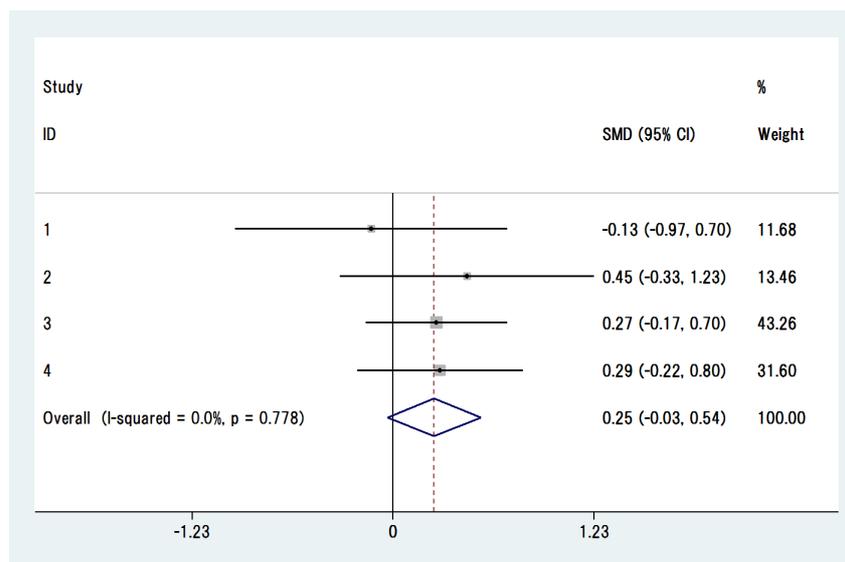


図 2 サブセットによる排便回数のメタアナリシス結果 (forest plot)

(ii)排便量

論文 1~3 の 3 報のデータを用いて解析を行った。統合された結果、SMD は 0.12 (95%信頼区間 -0.16, 0.41) となり正の値を持っていたものの、95%信頼区間は 0 を跨いでおり、排便量はプラセボ摂取時と比較して統計的に有意に増加しているとは言えなかった( $p=0.402$ ) (別紙様式(V)-15(c))。

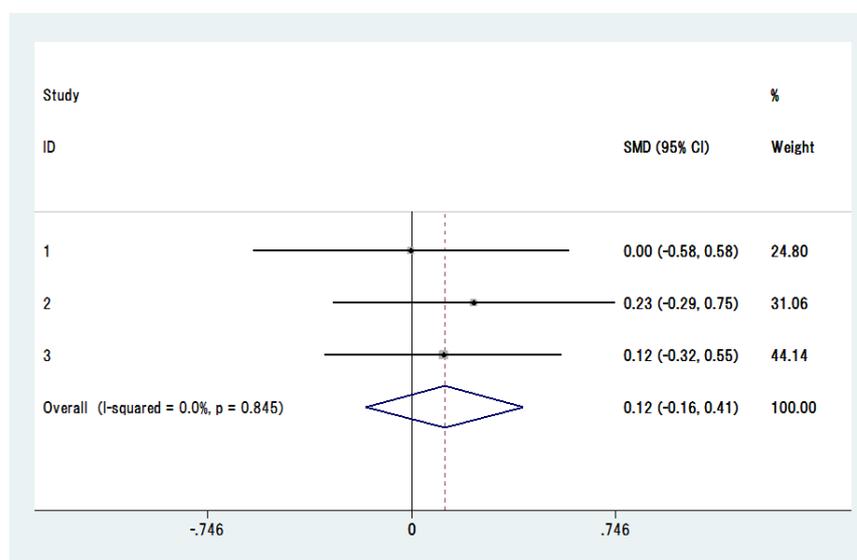


図 3 排便量のメタアナリシス結果 (forest plot)

一方、サブセットにおける解析では、統合された SMD は 0.16 (95%信頼区間 -0.18, 0.51) となった。これはフルセットのときと同様の結果であり、統計的に有意な差があるとは言えなかった ( $p=0.356$ )。フルセット、サブセットいずれも  $I^2$  の値は小さく、非一貫性は見られなかった(別紙様式(V)-15(d))。

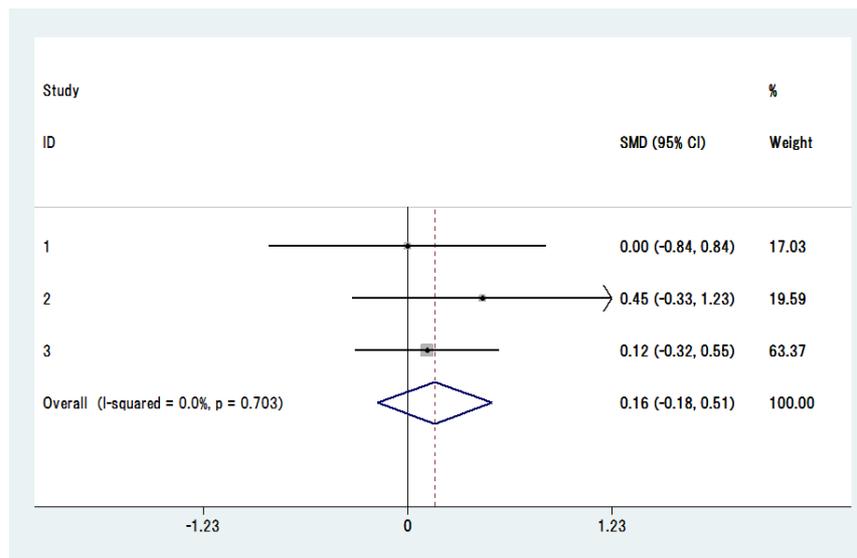


図 4 サブセットによる排便量のメタアナリシス結果 (forest plot)

(iii) 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 細菌数

4 報全てのデータを用いて解析を行った。フルセットを用いた解析では、統合された MD は 0.64 (95%信頼区間 0.45, 0.83)であった。すなわち正の値を持っており、95%信頼区間は 0 を跨いでいなかった。糞便内における *Bifidobacterium* 数は、プラセボ摂取時と比較して有意に増加していたと言える ( $p < 0.001$ )。(別紙様式(V)-15(e))

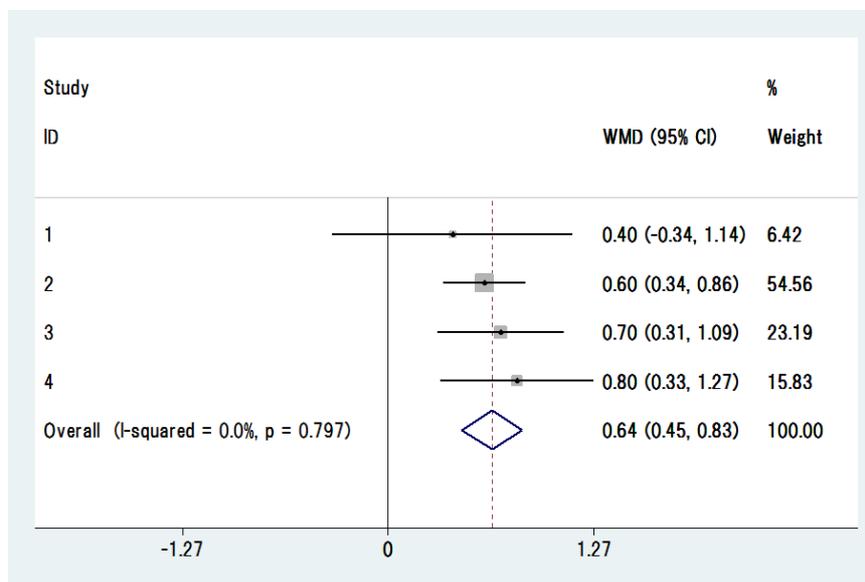


図 5 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 細菌数 (対数) のメタアナリシス結果 (forest plot)

一方、サブセットによる解析においても、統合された MD は 0.64 (95%信頼区間 0.45, 0.83) となっており、フルセットを用いたときと同様の結果が得られた。こちらもプラセボ摂取時と比較して統計的に有意に増加している ( $p < 0.001$ ) と言える。さらにどちらにおいても  $I^2$  の値は 0%であり、非一貫性は小さかった。(別紙様式(V)-15(f))

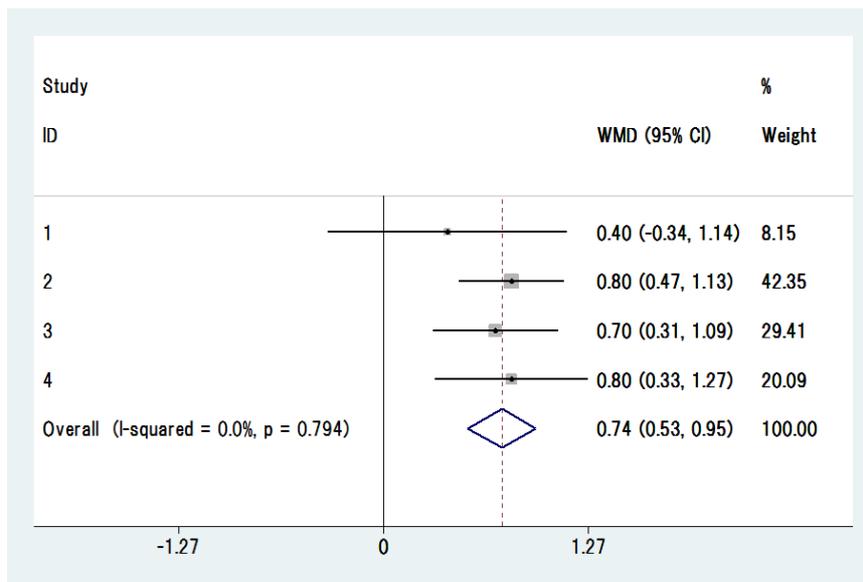


図 6 サブセットによる糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 細菌数 (対数) のメタアナリシス結果 (forest plot)

(iv) 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 占有率

論文 2、論文 4 においては占有率の結果が記載されているものの、標準偏差の記載がなく、メタアナリシスに含めることは不可能である。そのため、論文 1、論文 3 の 2 報分のデータを用いてデータの統合を試みた。論文 1 の糞便解析は便秘傾向者と非便秘傾向者のデータが別になっていなかったため、サブセットでの解析は行えなかった。

解析の結果、統合された MD は 8.75 (95%信頼区間 1.07, 16.42) となり、正の値を持ち、かつ信頼区間は 0 を跨いでいなかった。つまり、2 報分ではあるものの、*Bifidobacterium* 占有率はプラセボ摂取時と比較して有意に増加していた ( $p=0.026$ )。また、 $I^2$  の値は 0% であり、不均一性は低かった(別紙様式(V)-15(g))。

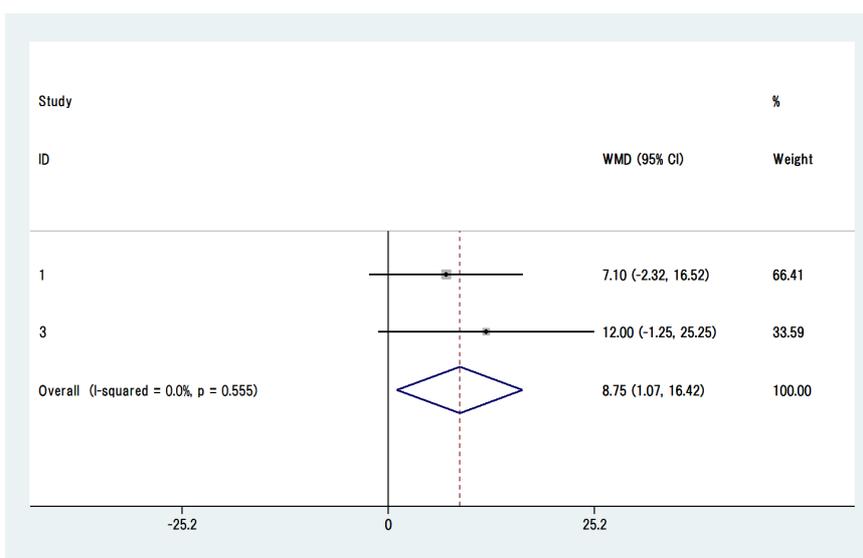


図 7 糞便菌叢解析 *Bifidobacterium* 占有率のメタアナリシス結果 (forest plot)

**(v)その他の効果指標についてのメタアナリシス**

便 pH、糞便の水分量、便アンモニア量についてもメタアナリシスを行った。いずれの効果指標においても  $I^2$  の値は 0% であり、非一貫性は低かったが、いずれも統合された MD の 95% 信頼区間は 0 を跨いでおり、統計的に有意な変化があるとは言えなかった(別紙様式(V)-15(h)~15(m))。なおサブセット解析は、前述したように論文 1 の糞便解析は便秘傾向者と非便秘傾向者のデータが別になっていなかったため、論文 2 のみ便秘傾向者群を用いて行った。

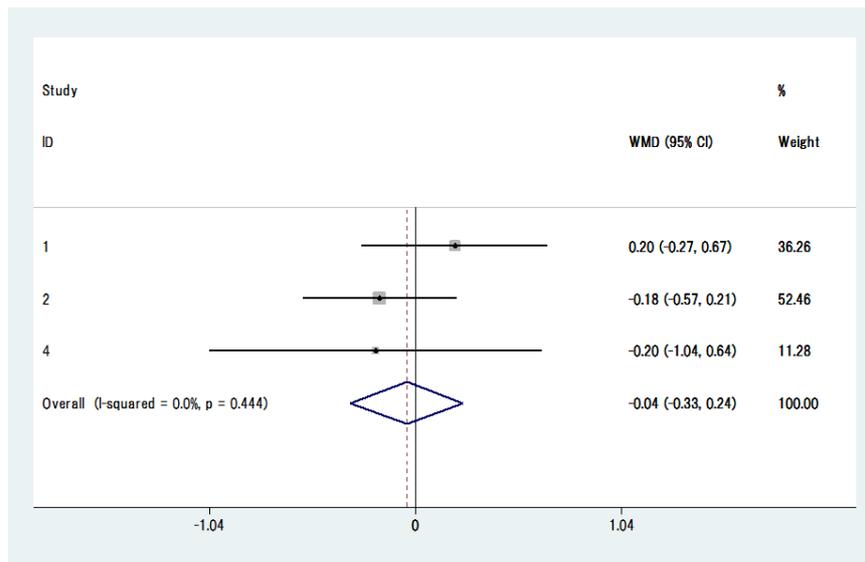


図 8 便 pH のメタアナリシス結果 (forest plot)

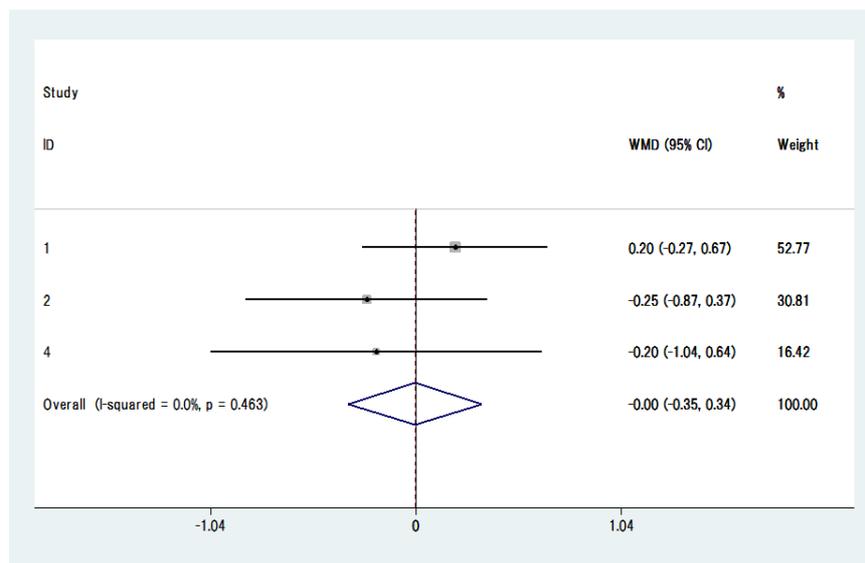


図 9 サブセットによる便 pH のメタアナリシス結果 (forest plot)

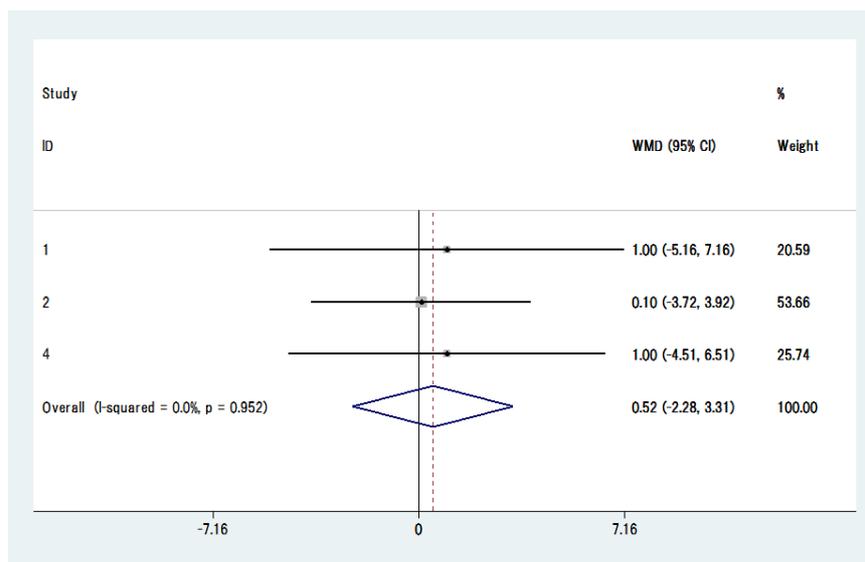


図 10 便水分量のメタアナリシス結果 (forest plot)

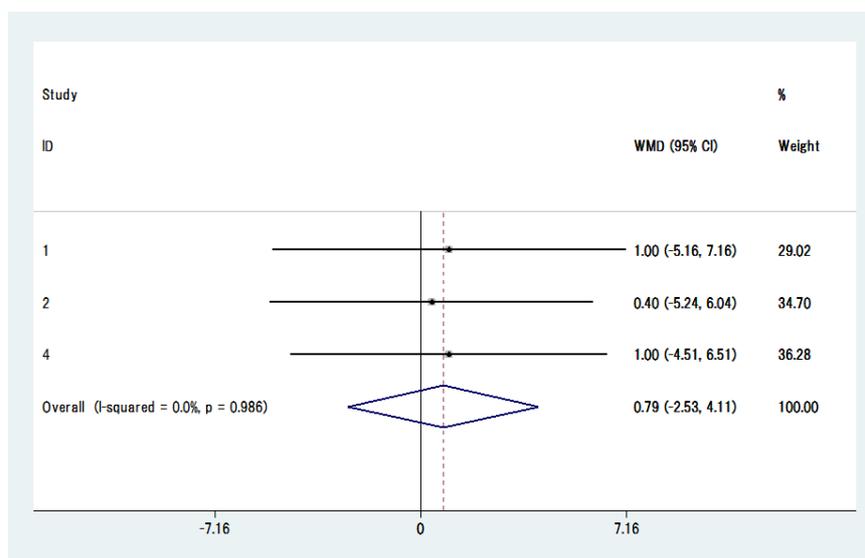


図 11 サブセットによる便水分量のメタアナリシス結果 (forest plot)

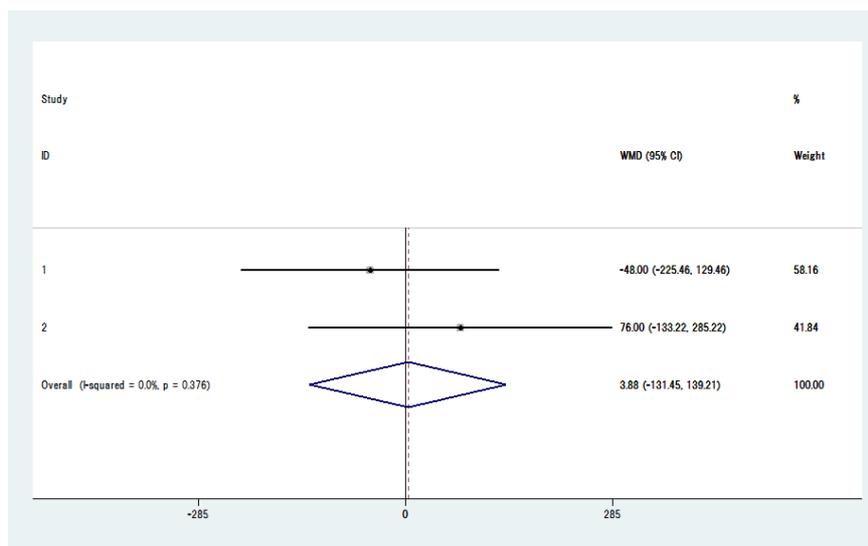


図 12 便アンモニア量のメタアナリシス結果 (forest plot)

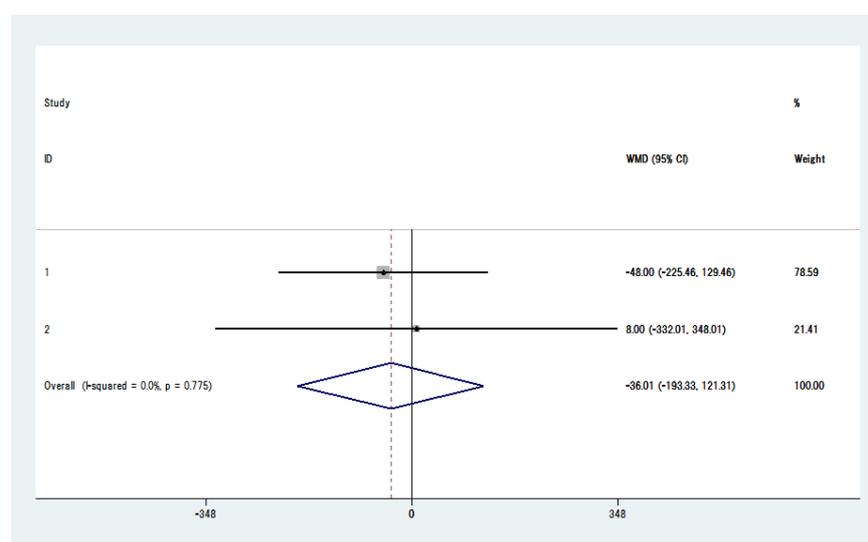


図 13 サブセットによる便アンモニア量のメタアナリシス結果 (forest plot)

## 項目 2.2 : 全研究のバイアスリスク

エビデンス総体のリスクとして以下のバイアスリスクを評価した。詳細は別紙様式(V)- 13a に記した。

### (i) 効果指標ごとのバイアスリスクまとめ

効果指標ごとに各論文のバイアスリスクを集め、項目 2.5 で定めた基準により、まとめたバイアスリスクを判定した結果、論文 1 が含まれる効果指標についてはリスク高(-2)、その他の効果指標についてはリスク中(-1)と判定した。

### (ii) 非一貫性

メタアナリシスを行った効果指標についてまず述べる。今回行ったメタアナリシスから得られた  $I^2$  値はいずれの効果指標についても 0.0%であり、非一貫性は低い(0)と評価した。

メタアナリシスを行わなかったアウトカムについては  $I^2$  の値の代わりに、それ

ぞれの研究で効果のあり・なしがどの程度一致しているかで評価した。排便日数に関しては 1 報のみであり評価ができないため、非一貫性は高(-2)と評価した。*Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の占有率と検出率については、4 報中 1 報が対照食摂取時および介入前と比較して有意に減少し、別の 1 報が介入前と比較して減少しており、非一貫性は中(-1)と判断した。

### (iii) 不精確性

4 報の採用論文はいずれもサンプルサイズの考察がなく不精確性は不明(-1)であるが、メタアナリシスを行ったアウトカムにおいては、95%信頼区間はいずれも極端に大きくはなく、不精確性は低(0)と判断した。

### (iv) 出版バイアス

否定的な結果を拾いきれていない可能性は否定できないため、出版バイアスを完全に否定することはできず不明である。また、メタアナリシスによって funnel plot を作成したが、いずれの funnel plot も論文数が少なすぎるため対称性の検定を行うことができなかった。そのため、funnel plot による出版バイアスの評価は行うことができていない。以上の理由により、全ての効果指標についてリスクは不明(-1)と評価した。

## 項目 2 3 : 追加的解析

事前に定めたとおり、便秘傾向者のみを用いたサブセットによるメタアナリシス解析を行った。詳細は項目 2 1 で既に述べた。

## 考察

### 項目 2 4 : エビデンスの要約

一日当たり  $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu のビフィズス菌 BB-12 を含む食品を二週間から四週間毎日摂取した場合、便秘傾向の健常者において、本研究レビューでは以下に示すようなエビデンスを得た。詳細は別紙様式(V)-13a に示す。(括弧内は項目 2.5 で記した方法で評価したエビデンスの強さを表す)

試験食摂取時はプラセボ摂取時と比較して、

- ・排便回数の改善傾向が見られた。 (B)
- ・排便日数の有意な改善が見られた。 (B)
- ・腸内の善玉菌である *Bifidobacterium* は細菌数、占有率とも有意に増加した。 (A)
- ・腸内の悪玉菌である *Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の検出率、細菌数は有意に減少した。 (B)

その他の効果指標についてはプラセボ摂取時と有意差があるとは言えず、いずれもエビデンスの強さは「C」であった。しかしながら、これらの効果指標は介入前と比較して、以下のような結果になっていた。

- ・排便量は増加した。(3報中2報)
- ・便の形は改善される傾向にあった。(4報中2報)
- ・便の色は改善される傾向にあった。(4報中2報)
- ・便のpHは低下した。(3報中1報、プラセボとも差あり)
- ・水分量は増加した。(3報中1報)
- ・便のアンモニア量は変化がなかった。

#### (i) 有効性について

本研究レビューの結果は、一日当たり  $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu のビフィズス菌 BB-12 を含む食品を二週間から四週間毎日摂取した場合、便秘傾向の健常者において、プラセボ摂取時と比較して、腸内の善玉菌であるビフィズス菌の増加、悪玉菌である *Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の減少、排便回数、日数の改善に導くことを明らかにした。また便の色、形は介入前と比べて改善される傾向にあり、排便量、便の水分量も介入前と比較して増加することを示した。したがって、ビフィズス菌 BB-12 の摂取により整腸効果が得られることが示唆された。

まず、ビフィズス菌 BB-12 がどのような形で腸に届いているかどうかについて考察する。論文 1 において糞便到達試験が行われ、9 名中 8 名から BB-12 が検出された。この試験は糞便をまず溶かし、それを培地にて培養し、できたコロニーについて PCR 法で検査していることから、便の中まで生きてままで BB-12 が到達していると考えてよい。本レビューに採用された論文において糞便到達試験は 1 報でしか行われていないが、同じように約 90% の被験者の糞便からビフィズス菌 BB-12 が検出されたという報告がこれまで複数の論文でなされている[11-13]。以上の事実と、既に報告されているビフィズス菌 BB-12 の酸性環境化での高い生存率[8]、胃酸や胆汁中での高い生存率[10]を合わせて考えると、ビフィズス菌 BB-12 は生きてまます腸に届き、腸内環境を変化・改善させていると考えられる。

また、エビデンスとしては弱い(C)と判定したが、論文 2 において便 pH の低下が報告されている。また、今回二次スクリーニングで対象が未成年であるということで除外した塩谷らの論文においても同様に、便 pH の有意な低下が報告されている[14]。*Bifidobacterium* は糖質を分解し、乳酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を産生する。産生された短鎖脂肪酸の影響により腸管内の pH が低下し、*Bacteroidaceae* 等の有害菌の増殖および腸内腐敗産物の生成が抑制され、また短鎖脂肪酸が腸管の上皮細胞にはたらきかけることで、腸管の蠕動運動が活発化され排便が促進されるという報告がある[15-17]。本研究で採用した論文 2 では副次アウトカムとして糞便内の短鎖脂肪酸の変化を観察しており、酢酸、酪酸、吉草酸などの短鎖脂肪酸が、介入前に対して有意に増加していることが報告されている。このことから、ビフィズス菌 BB-12 摂取の影響で腸内菌叢が改善され、短鎖脂肪酸が発生し、腸の蠕動運動が活発化され排便が促進されたものとする。

今回採用した論文 4 報のうち 2 報は便秘傾向者のみを集めており、対象者によるバイアスがかかっている可能性はある。しかしながら、論文 2 の非便秘傾向者群において、排便回数の増加こそ見られなかったものの、腸内の *Bifidobacterium* 数、占有率は有意に増加し、また *Clostridium* は減少していた。また今回プラセボ群がないという理由で除外した西田らの論文においても、便秘傾向でない健常者

8人にビフィズス菌 BB-12 含有ヨーグルトを 150 g (ビフィズス菌 BB-12 として  $6 \times 10^9$ cfu) 毎日食べさせることで排便量の有意な増加が報告されている[18]。さらに、同じくプラセボ群がないという理由で除外した塩谷らの健常成人を対象とした論文において、*Bifidobacterium lactis* FK120 株を  $10^7$ cfu/ml 以上含む発酵乳を 1 日あたり 100mL を一週間与えると、摂取前と比較して、排便回数および排便量の増加、便性状の改善、便の黄色化、菌叢に対する *Bifidobacterium* の占有率増加、*Clostridium perfringens* の検出率減少が見られることが報告されている[19]。それに加え、未成年者が対象であるという理由で除外した塩谷らの論文においても、同様の結果 (健常な女子学生に対して排便量の有意な増加、便性状の改善、菌叢に対する *Bifidobacterium* の占有率増加、*Clostridium perfringens* の検出率減少、便水分量の増加およびアンモニア量の減少) が報告されている[14]。下剤を常用した高齢者の論文においても同様の結果 (*Bifidobacterium* の増加および菌叢に対する *Bifidobacterium* 占有率増加、*Clostridium perfringens* 検出率低下) が報告されている[13]。

*Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の減少に関して考察すると、4 報中 1 報が群間比較で有意差があり、前後比較では 4 報中 2 報で有意差ありという状況である。確かに採用論文 3 報において *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌数について有意差は見られていないが、うち 2 報 (論文 2、論文 3) は細菌数が検出限界に近い数字であり、また残り 1 報 (論文 4) も介入前から検出率が 7 人中 1 人と低い状態であった。これらは、BB-12 摂取による変化を検出することが難しい状態であったと考えられる。実際論文 2 では検出率は高かったが (対照食摂取時 10/20、BB-12 摂取時 13/20)、細菌数では対照群と比較して減少傾向が見られていた。一方、下記の理由で本レビューに採用できなかった論文において、BB-12 摂取による *Clostridium perfringens* の検出率減少が述べられている。既に本レビュー内で述べているが、プラセボ群がないという理由で除外した塩谷らの健常成人を対象とした論文において、摂取前と比較して、*Clostridium perfringens* の検出率減少があったことが報告されている[19]。未成年者が対象であるという理由で除外した塩谷らの論文においては、前後比較および群間比較での *Clostridium perfringens* 検出率の有意な低下が報告されている[14]。下剤を常用した高齢者の論文においても、摂取前と比較して *Clostridium perfringens* 検出率が有意に低下したことが報告されている[13]。これらの論文は上記の理由で本レビューには採用していないが、BB-12 による *Clostridium* への影響を *totality of evidence* の観点から考えるときには考察に含めるべきである。これら 3 報を加えて考えると、*Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の減少について、群間比較で有意差があったのは 7 報中 2 報、前後比較で有意差があったのは 7 報中 5 報となる。悪玉菌として知られる *Clostridium perfringens* の減少が一貫している (論文 2 と論文 3 は、*Clostridium* レシチナーゼ陽性菌数が検出限界ぎりぎりの値であり減少の有無の判断ができず、論文 4 はレシチナーゼ陽性クロストリジウム菌が検出された被験者が 1 例のみで比較が出来ないので、悪玉菌 (*Clostridium*) の評価から除外すると、評価した 4 報中 2 報で群間比較が有意、4 報中 4 報で前後比較が有意) こと、また *Clostridium perfringens* は *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌であることから、*totality of evidence* の観点より、BB-12 摂取により *Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の減少の効果がある、と結論付けた。

これらの結果は一貫してビフィズス菌 BB-12 を含む食品摂取による整腸作用を示しており、ビフィズス菌 BB-12 の整腸作用は非便秘傾向者においても有効に機能していると考えられる。

### (ii)外挿性について

対象論文 4 報はいずれも日本人を対象とした論文であり、日本人集団への結果の適用において外挿性の問題はないと考えられる。

### (iii)有害事象について

今回レビューに用いた日本語 4 報中 3 報において軽微な有害事象が報告されているが、その全てにおいてビフィズス菌 BB-12 の摂取との因果関係はない、あるいは小さいと判断されていた。本機能性関与成分ビフィズス菌 BB-12 は、健常成人の腸内で優勢な、いわゆる善玉菌として知られるビフィズス菌に含まれる。ビフィズス菌 BB-12 は、米国 FDA において、GRAS 認定を受けており、安全性も高く、古くから食品に多く利用されている菌株である。以上から、ビフィズス菌 BB-12 の摂取により重篤な障害が起こることはないと考えられる。

### (iv)研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性について

ここまで述べてきた本研究レビューの結果から、表示しようとする機能性「本品にはビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) が含まれます。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) は、生きて腸まで届くことで、腸内環境を改善し(善玉菌を増やし悪玉菌を減らす)、便通を改善する機能があることが報告されています。」を表示することは適切であると考えられる。

## 項目 2 5 : 限界

今回はキーワードに英語と日本語を用いたが、他の言語による検索を行っていないため、存在する全ての論文を検索できたという保証はなく、出版バイアスの存在は完全に否定することができない。また、メタアナリシスを行ったアウトカムについても改善の傾向はみられたものの、論文数が 3 あるいは 4 報と少ないため、funnel plot による出版バイアスの考察は行えなかった。

## 項目 2 6 : 結論

一日当たり  $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu の BB-12 を含む食品を摂取することにより、本レビューにおいて得られた結果と同等の整腸効果が得られると考えられる。ただし、論文 4 によると、ビフィズス菌 BB-12 含有ヨーグルトを摂取することによって増えたビフィズス菌は、摂取をやめて二週間後には介入前と同じレベルまで落ちており、この機能性を保つためには継続したビフィズス菌 BB-12 の摂取が必要と思われる。後発研究により本研究レビューでの結論、ビフィズス菌 BB-12 による整腸作用についての結論が覆されることはないと考えているが、より厳密に議論するためには、より質の高い、大規模な RCT 研究が待たれるところである。今後とも新たな報告があり次第、本研究レビューに追記する。

## スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

### 項目27：資金源

本研究レビューは第三者機関の一般社団法人日本健康食品・サプリメント情報センター（JAHFIC）が実施し、JAHFICにはクリスチャンハンセンジャパン株式会社から有限会社健康栄養評価センターを通じて実施費用が支払われた。届出に際し、届出者が適宜加筆修正を行なった。

### 各レビュアーの役割

- A（博士学位取得者）：H.M  
総括、検索作業、スクリーニング、データ抽出、バイアスリスク評価、エビデンス評価、本文執筆
- B（修士号取得者）：M.K  
検索作業、スクリーニング
- C（博士学位取得者）：Y.M  
スクリーニング、バイアスリスク評価、エビデンス評価
- D（博士学位取得者）：M.K  
スクリーニング、データ抽出、バイアスリスク評価、エビデンス評価、本文監修
- E（修士号取得者）：H.W  
メタアナリシス解析

### PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠《いずれかにチェックを入れる》

- おおむね準拠している。
- あまり準拠できていない項目もある。（食品表示基準の施行後1年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要）

別表 1 各効果指標の群間有意差と介入前後差 (○は有意差ありを示す)

効果指標			vs 介入前	vs プラセボ
排便回数	論文1	全被験者	-	-
		便秘傾向群	○	-
		非便秘傾向群	-	-
	論文2	全被験者	-	-
		便秘傾向群	○	-
		非便秘傾向群	-	-
	論文3	(便秘傾向者)	○	○
論文4	(便秘傾向者)	○	○	
排便日数	論文2	全被験者	○	-
		便秘傾向群	○	○
		非便秘傾向群	-	-
排便量	論文1	全被験者	-	-
		便秘傾向群	-	-
		非便秘傾向群	-	-
	論文2	全被験者	○	-
		便秘傾向群	○	-
		非便秘傾向群	-	-
論文3	(便秘傾向者)	○	$\Delta(p = 0.06)$	
便の形	論文1	全被験者	-	-
		便秘傾向群	-	-
		非便秘傾向群	$\Delta(p < 0.10)$	-
	論文2	全被験者	-	-
		便秘傾向群	○	-
		非便秘傾向群	-	-
論文3	(便秘傾向者)	○	○	
論文4	(便秘傾向者)	-	-	
便の色	論文1	全被験者	○	-
		便秘傾向群	-	-
		非便秘傾向群	-	-
	論文2	全被験者	-	-
		便秘傾向群	-	-
		非便秘傾向群	-	-
論文3	(便秘傾向者)	○	-	
論文4	(便秘傾向者)	-	-	
便pH	論文1	全被験者	-	-
	論文2	全被験者	○	○
		便秘傾向群	-	-
	論文4	非便秘傾向群	○	-
(便秘傾向者)		-	-	
便水分量	論文1	全被験者	-	-
	論文2	全被験者	○	-
		便秘傾向群	-	-
	論文4	非便秘傾向群	-	-
(便秘傾向者)		-	-	
便アンモニア量	論文1	全被験者	-	-
	論文2	全被験者	-	-
		便秘傾向群	-	-
	論文4	非便秘傾向群	-	-
(便秘傾向者)		-	-	
ビフィズス菌数(対数)	論文1	全被験者	-	○
		論文2	全被験者	○
	論文2	便秘傾向群	-	○
		非便秘傾向群	○	○
	論文3	(便秘傾向者)	-	○
	論文4	(便秘傾向者)	○	-
ビフィズス菌占有率	論文1	全被験者	○	$\Delta(p = 0.051)$
	論文2	全被験者	○	○
		便秘傾向群	○	○
	論文3	非便秘傾向群	○	○
		(便秘傾向者)	(解析有無不明)	○
	論文4	(便秘傾向者)	○	-
悪玉菌数・検出率	論文1	全被験者	○(検出率)	○(検出率)
	論文2	全被験者	-	-
		便秘傾向群	-	-
	論文3	非便秘傾向群	-	-
		(便秘傾向者)	-	-
	論文4	(便秘傾向者)	○(検出率)	-

## 引用文献

1. Mitsuoka, T. (1982). Recent trends in research on intestinal flora. *Bifidobacteria and Microflora* 1, 3-24.
2. 瀧口隆一, 宮本真理, 望月英輔, 鈴木豊, and 飯野久和 (1997). 発酵乳摂取が健常成人の便性, 糞便内菌叢及び腐敗産物の生成に及ぼす影響. *腸内細菌学雑誌* 11, 19-24.
3. 田中隆一郎, 遠山清, 諸富正巳, 高山博夫, 南野昌信, 黒島敏方, and 務台方彦 (1981). 乳酸産生菌の implantation-腸内腐敗生産物の抑制, (東京: 学会出版センター).
4. 山崎省二 (1994). ビフィズス菌定着が宿主の免疫系に及ぼす影響, (日本ビフィズス菌センター).
5. Iwana, H., Masuda, H., Fujisawa, T., Suzuki, H., and Mitsuoka, T. (1993). Isolation and identification of *Bifidobacterium* spp. in commercial yogurts sold in Europe. *Bifidobacteria and Microflora* 12, 39-45.
6. 湧口浩也 ビフィズス菌を利用した乳製品の進歩. *酪農科学・食品の研究* 33, A203-A212.
7. Meile, L., Ludwig, W., Reuger, U., Gut, C., Kaufmann, P., Dasen, G., Wenger, S., and Teuber, M. (1997). *Bifidobacterium lactis* sp. nov., a moderately oxygen tolerant species isolated from fermented Milk. *System. Appl. Microbiol.* 20, 57-64.
8. Vernazza, C.L., Gibson, G.R., and Rastall, R.A. (2006). Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol* 100, 846-853.
9. Matsumoto, M., Ohishi, H., and Benno, Y. (2004). H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol* 93, 109-113.
10. Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J.E., Stuer-Lauridsen, B., and Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2, 92-110.
11. Palaria, A., Johnson-Kanda, I., and O'Sullivan, D.J. (2012). Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia, and enterobacteria. *Appl Environ Microbiol* 78, 933-940.
12. Larsen, C.N., Nielsen, S., Kaestel, P., Brockmann, E., Bennedsen, M., Christensen, H.R., Eskesen, D.C., Jacobsen, B.L., and Michaelsen, K.F. (2006). Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* CRL-341 in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr* 60, 1284-1293.
13. 塩谷雅子, 中岡圭介, 飯塚尚峯, 佐藤睦子, and 辨野義己 (2000). *Bifidobacterium lactis* FK 120 株含有発酵乳の高齢者の糞便内菌叢特に *Bifidobacterium* 属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 3, 33-44.
14. 塩谷雅子, 中岡圭介, 五十嵐令, 飯塚尚峯, 阿部正, and 辨野義己 (2000). *Bifidobacterium lactis* FK 120 株含有発酵乳の女子学生の糞便内菌叢および糞便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 3, 7-18.
15. Yokokura, T., Yajima, T., and Hashimoto, S. (1977). Effect of organic acid on gastrointestinal mobility of rat in vitro. *Life Sci.* 21, 59-62.

16. Nakamura, T., Agata, K., Nishida, S., Shirasu, Y., and Iino, H. (2001). Effects of yogurt supplemented with Brewer's yeast cell wall on intestinal environment and defecation in healthy female adults. *Bioscience and Microflora* 20, 27-34.
17. 山野俊彦, 高田麻実子, 福島洋一, and 飯野久和 (2004). *Lactobacillus johnsonii* La1 株含有発酵乳の健康な女子学生における腸内細菌叢及び糞便性状に対する効果. *腸内細菌学雑誌* 18, 15-23.
18. 西田聡, 後藤正巳, 阿久津里美, 小野真智子, 人見能貴, 中村智彦, and 飯野久和 (2004). *Bifidobacterium lactis* BB-12 株含有ヨーグルトの健康成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性. *ミルクサイエンス* 53, 133-140.
19. 塩谷雅子, 中岡圭介, 飯塚尚峯, and 辨野義己 (2000). *Bifidobacterium lactis* FK 120 株含有発酵乳の健康成人の糞便内菌叢特に *Bifidobacterium* 属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 3, 19-32.

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

商品名:ハケ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

タイトル:最終製品『ハケ岳高原プレーンヨーグルト生乳100』に含有する機能性関与成分ビフィズス菌BB-12 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12、以下BB-12)による整腸作用の機能性に関する研究レビュー

リサーチクエスチョン:BB-12を含む食品を摂取すると整腸作用があるのか  
研究デザインは比較試験を採用し、対照(コントロール)群がない介入研究は除外した。適格基準は以下の通りとした。

- P:対象者は疾病に罹患していない健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)  
I:BB-12(またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取  
C:当該成分を含まない食品  
O:主要アウトカムは整腸作用とした。具体的には排便回数・日数、排便量、糞便性状(形、色、pH、水分量、アンモニア)、糞便菌叢解析(善玉菌である*Bifidobacterium*数、占有率、腐敗菌である*Clostridium*のうち、悪玉菌である*Clostridium perfringens*および*Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の数・検出率)とした。

日付:2016年3月23日

検索者:レビューA, B

データベース名:PubMed

#	検索式	文献数
1	("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields])	258
2	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields]))) AND	141
3	"Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields]	560478
4	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND ("BB-12"[All Fields] OR "BB12"[All Fields]))) AND "Humans"[Mesh] AND ("Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR	62

日付:2016年3月27日

検索者:レビューA, B

データベース名:Cochrane

#	検索式	文献数
1	BB12 and Bifidobacterium	50
2	BB12 and Bifidobacterium and Human	49
3	BB12 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	20

日付:2016年3月29日

検索者:レビューA, B

データベース名:医中誌

#	検索式	文献数
1	BB-12/TH or BB-12/AL	7

日付:2016年1月8日		
検索者:レビューA		
データベース名:J-Dream III		
#	検索式	文献数
1	BB-12/ALE	129
2	((BB-12/ALE * Bifidobacterium/ALE)	120
3	((((BB-12/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	28

日付:2016年3月29日		
検索者:レビューA, B		
データベース名:PubMed		

#	検索式	文献数
1	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND "FK120"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND "Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	0
2	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND "LKM512"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND "Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	6
3	((("Bifidobacterium"[Mesh] OR "Bifidobacterium"[All Fields]) AND DSM15954"[All Fields]) AND "Humans"[Mesh]) AND "Intestines"[Mesh] OR "Intestine"[All Fields] OR "Bowel"[All Fields] OR "Defecation"[All Fields] OR "Stool"[All Fields] OR "Feces"[Mesh] OR "Feces"[All Fields])	0

日付:2016年3月29日		
検索者:レビューA, B		
データベース名:Cochrane		
#	検索式	文献数
1	FK120 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	0
2	LKM512 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	5
3	DSM15954 and Bifidobacterium and Human and (Intestine or Bowel or Defecation or Stool or Feces)	0

日付:2016年3月30日		
検索者:レビューA, B		
データベース名:医中誌		
#	検索式	文献数
1	FK120/TH or FK120/AL	2
2	LKM512/TH or LKM512/AL	18
3	DSM15954/TH or DSM15954/AL	0

日付:2016年2月1日		
検索者:レビューA, B		
データベース名:J-Dream III		
#	検索式	文献数
1	((FK120/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	1
2	((LKM512/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	13
3	((DSM15954/ALE * Bifidobacterium/ALE) * ヒト/ALE)	0

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

Pubmed (BB-12) (n = 62)

The Cochrane Library (BB-12) (n = 20)

医中誌 (BB-12) (n = 7)

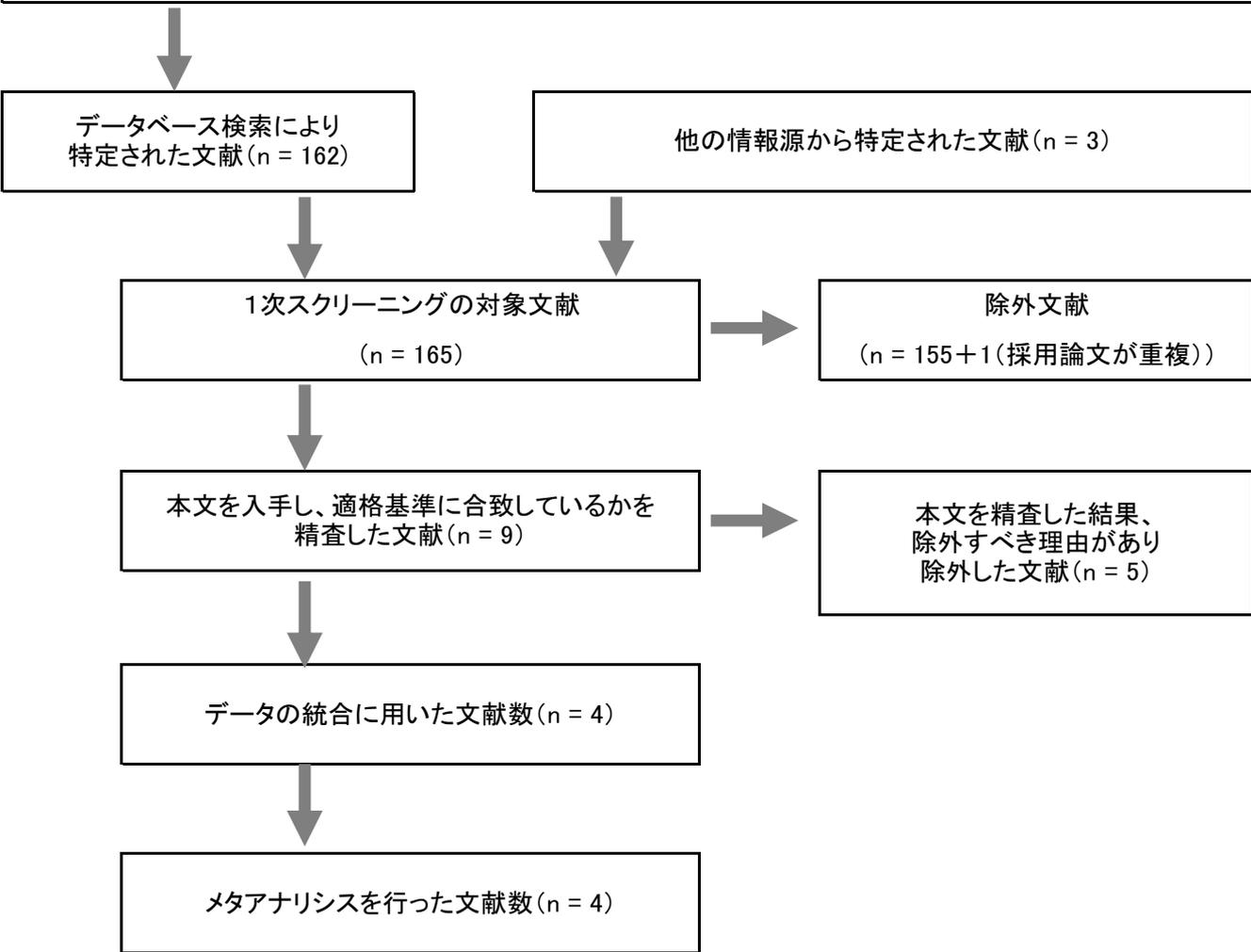
JDreamIII (BB-12) (n = 28)

Pubmed (FK120、LKM512 および DSM15954) (n = 6)

The Cochrane Library (FK120、LKM512 および DSM15954) (n = 5)

医中誌 (FK120、LKM512 および DSM15954) (n = 20)

JDreamIII (FK120、LKM512 および DSM15954) (n = 14)



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

**【閲覧に当たっての注意】**

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング	対象者特性	介入	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	村上 豊文, 宮平 晴子, 行里 吉代, 中村 涼太, 神野 肇, 小竹 森政幸, 亀井 亨, 小林 修	健康・栄養食品研究 2006; 9(1): 15-26	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12株を含むヨーグルトの摂取によるヒトの便通の改善および糞便菌叢に及ぼす影響ならびに安全性	ランダム化クロスオーバー試験	P: 健常者 I: BB-12を含むヨーグルト C: BB-12を含まないヨーグルト O: 排便回数、排便量、排便性状、糞便菌叢解析、糞便到達確認試験	日本	健常な男女36名(男性3名、女性33名、平均年齢27.8歳) A群18人、B群18人	BB-12ヨーグルト(BB-12株: $1.0 \times 10^7$ cfu/g) 90g/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト90g/日、二週間摂取	PPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>○排便回数: 便秘傾向者群でBB-12摂取期において非摂取期に対して有意に増加。</li> <li>○排便量: 変化なし。</li> <li>○便性状: 全被験者群でBB-12摂取期で非摂取期に対して有意に黄色化。</li> <li>○便形状: 変化なし</li> <li>○便pH: 変化なし</li> <li>○便水分: 変化なし</li> <li>○便アンモニア量: 変化なし</li> <li>○糞便菌叢解析: BB-12摂取期において <i>Bifidobacterium</i> はプラセボ摂取期群に対して、有意に増加。占有率はプラセボ摂取期と比較するとBB-12摂取期において増加傾向(<math>p=0.051</math>)。 <i>Clostridium perfringens</i> はBB-12摂取期において非摂取期、プラセボ群摂取期に対して有意に減少。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○便臭: 変化なし</li> <li>○糞便到達確認試験: BB-12摂取期の第一週には9名中6名から、第二週には8名からBB-12が検出。非摂取期には1名からのみBB-12が検出された(非摂取期2第一週)。</li> </ul>	なし (安全性試験として18名に270g/日を二週間摂取させた)	有
2	西田 聡, 後藤 正巳, 阿久津里美, 小野 真智子, 人見 能貴, 中村 智彦, 飯野 久和	ミルクサイエンス 2004; 53(2): 71-80	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健康な女性における便性状および糞便内細菌叢の改善効果	クロスオーバー試験	P: 健常者 I: BB-12を含むヨーグルト C: BB-12を含まないヨーグルト O: 排便回数、排便日数、排便量、排便性状、糞便菌叢解析	日本	健康な女性35名(平均年齢22.2歳) A群17名、B群18名	BB-12ヨーグルト(BB-12株: $4.0 \times 10^9$ cfu/100g)/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト100g/日、二週間摂取	FAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>○排便回数: 便秘傾向者はBB-12期において事前観察期に比べて有意に増加。</li> <li>○排便日数: 被験者全体でBB-12摂取期で事前観察期に比べて有意に増加。便秘傾向者群でBB-12摂取期では事前観察期、プラセボ摂取期に比べて有意に増加。</li> <li>○排便量: 被験者全体群でBB-12摂取期において事前観察期に比べて有意に増加。</li> <li>○便の色: 変化なし</li> <li>○便pH: 被験者全体でBB-12摂取期では、事前観察期、プラセボ摂取期に対して有意に低下。非便秘傾向者群では事前観察期に対して有意に低下</li> <li>○便水分: 被験者全体でBB-12摂取期において事前観察期に比べて有意に増加。</li> <li>○便アンモニア: 変化なし</li> <li>○糞便性状: BB-12摂取期で事前観察期に比べて有意に「バナナ状」へ変化。色については変化なし。</li> <li>○糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 被験者全体 菌数並びに占有率はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 便秘傾向者群 菌数はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期に比べて有意に増加。占有率においてもプラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 非便秘傾向者群 菌数ならびに占有率はBB-12摂取期において、プラセボ摂取期・事前観察期に比べて有意に増加。 <i>Crostridium leicithinase (+)</i> 菌数並びに占有率はBB-12摂取期において有意な変化なし。</li> </ul>	なし	有	
3	片山 員典, 濱崎 芳活, 府中英孝, 阿比留 義博, 杉山 雅昭, 山口 正茂, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 2004; 7(2): 73-81	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常者の排便状況および糞便内菌叢に及ぼす影響と安全性	ランダム化クロスオーバー試験	P: 健常者(便秘傾向) I: BB-12を含むヨーグルト C: BB-12を含まないヨーグルト O: 排便回数、排便量、排便性状、糞便菌叢解析	日本	便秘傾向の健常な女性41名(平均年齢38.0歳) 各群人数は「半分」としか記述	BB-12ヨーグルト(BB-12株: $1.0 \times 10^9$ cfu/80g)を80g/日を二週間摂取	BB-12を含まないヨーグルト80g/日、二週間摂取	ITT	<ul style="list-style-type: none"> <li>○排便回数: 試験食摂取時は、非摂取期間・対照食摂取期間に比べて有意に増加。</li> <li>○排便量: 試験食摂取時は非摂取期間に比べて有意に増加。対照食期間に対しては増加傾向あり(<math>p=0.06</math>)。</li> <li>○便性状: 形状/試験食摂取期間は、非摂取期間・対照食摂取期間に比べて「半練・バナナ状」の出現率が有意に増加。、「カチカチ+コロコロ状」の出現率は非摂取期間、対照食摂取期間に比べて有意に低下。</li> <li>○便の色: 試験食期間は、非摂取期間と比べて「黄色+薄黄土+黄土」の割合が有意に増加し、「茶+焦茶+黒焦茶」の割合が有意に減少。</li> <li>○糞便菌叢解析 試験食摂取期間で、非便秘傾向者群のピフィズ菌数・占有率は、対照食期間と比べて有意に増加。 <i>Clostridium leicithinase (+)</i> 細菌数は変化なし。</li> </ul>	なし (安全性試験として11名に400 g/日を二週間摂取させ、うち5名に1000 g/日を一日で摂取させた)	有	
4	松本 光晴(協同乳業), 今井 哲哉, 廣中 貴宏, 久米 仁司, 渡辺 正利, 辨野 義己	腸内細菌学雑誌 2001; 14(2): 97-102	<i>Bifidobacterium lactis</i> LKM512株含有ヨーグルトのヒト糞便菌叢及び便性状改善に及ぼす影響	投与前期間、試験食期間、ウォッシュアウト期間、プラセボ摂取期間を設けた単一群による介入試験	P: 健常者(排便回数週4回以下) I: LK512を含むヨーグルト C: LK512を含まないヨーグルト O: 排便回数、排便性状、糞便菌叢解析	日本	排便回数週4回以下の男女30名(男性5名、女性25名、平均年齢30.1歳)	LKM512ヨーグルト(LKM512株: $5.2 \times 10^7$ cfu/g)を100g/日を二週間摂取	LKM512を含まないヨーグルト100g/日、二週間摂取	ITT	<ul style="list-style-type: none"> <li>○排便回数: 試験食期間において、投与前、ウォッシュアウト、プラセボの各期間と比べて有意に増加した。</li> <li>○糞便形状: 試験食期間において、カチカチ状が減り、半練り状の糞便が増える傾向にあった。</li> <li>○糞便色: 変化なし</li> <li>○便pH: 試験食期間において投与前期間に対して低下傾向(<math>p</math>値記述なし)</li> <li>○便水分率: 試験食期間において投与前期間に対して増加傾向(<math>p</math>値記述なし)</li> <li>○糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 試験食摂取期間において投与前期間に対して有意な増加がみられた。この増加は中止期1週目まで維持された。 <i>Crostridium leicithinase(+)</i> レシチナーゼ陽性菌の検出率はBB-12摂取で投与前期間に対して減少していた。</li> </ul>	なし (300g/日)	有	

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 除外文献リスト

商品名:ハケ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

## 1. 一次スクリーニングにおけるBB-12関連除外文献リスト

No.	ID	検索	著者名	掲載雑誌名	タイトル	除外理由
1	1	PubMed	Havas P, Kun S, Perger-Mészáros I, Rezessy-Szabó JM, Nguyen QD.	Acta Microbiol Immunol Hung. 2015 Dec;62(4):463-75. doi: 10.1556/030.62.2015.4.10.	Performances of new isolates of Bifidobacterium on fermentation of soymilk.	タイトルより目的不適格。 新たな菌株についての論文。
2	2	PubMed	Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, Savage E, Weber DJ.	J Pediatr. 2015 Jun;166(6):1475-81.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.038. Epub 2015 Apr 1.	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children.	タイトルより対象不適格。 対象が幼児。
3	3	PubMed	Cruchet S(1), Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, Ramirez N, Orsi M, Rondón L, Sdepanian V, Xóchihua L, Ybarra M, Zablah RA.	Paediatr Drugs. 2015 Jun;17(3):199-216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6. Review.	The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts.	レビューのため除外。 アレルギー防止能についてのレビュー。
4	4	PubMed	Fox MJ, Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD.	BMJ Open. 2015 Jan 14;5(1):e006474. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006474.	Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study.	タイトルより対象不適格。 対象が子供。
5	5	PubMed	Merenstein DJ, Tan TP, Molokin A, Smith KH, Roberts RF, Shara NM, Mete M, Sanders ME, Solano-Aguilar G.	Gut Microbes. 2015;6(1):66-77. doi: 10.1080/19490976.2015.1005484.	Safety of Bifidobacterium animalis subsp. lactis (B. lactis) strain BB-12-supplemented yogurt in healthy adults on antibiotics: a phase I safety study.	抄録より目的不適格。 BB-12の安全性試験の論文。
6	6	PubMed	Kandasamy S, Chattha KS, Vlasova AN, Rajashekara G, Saif LJ.	Gut Microbes. 2014;5(5):639-51. doi: 10.4161/19490976.2014.969972.	Lactobacilli and Bifidobacteria enhance mucosal B cell responses and differentially modulate systemic antibody responses to an oral human rotavirus vaccine in a neonatal gnotobiotic pig disease model.	タイトルより目的不適格。 ブタ疾患モデルにおいて経口ヒトロタウイルスワクチンに対する全身性抗体応答に関する論文。
7	7	PubMed	Valsecchi C, Marseglia A, Montagna L, Tagliacarne SC, Elli M, Licari A, Marseglia GL, Castellazzi AM.	J Biol Regul Homeost Agents. 2014 Jan-Mar;28(1):117-24.	Evaluation of the effects of a probiotic supplementation with respect to placebo on intestinal microflora and secretory IgA production, during antibiotic therapy, in children affected by recurrent airway infections and skin symptoms.	タイトルより対象不適格。 対象が再発性気道感染症や皮膚症状を持つ子供。目的も異なる。
8	8	PubMed	Ashraf R, Shah NP.	Crit Rev Food Sci Nutr. 2014;54(7):938-56. doi: 10.1080/10408398.2011.619671. Review.	Immune system stimulation by probiotic microorganisms.	レビューのため除外。
9	9	PubMed	Begtrup LM(1), de Muckadell OB, Kjeldsen J, Christensen RD, Jarbøl DE.	Scand J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1127-35. doi: 10.3109/00365521.2013.825314. Epub 2013 Aug 19.	Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome—a randomised, double-blind, placebo controlled trial.	タイトルより対象不適格。 対象が過敏性腸症候群のプライマリケア患者。
10	10	PubMed	Chattha KS, Vlasova AN, Kandasamy S, Esseili MA, Siegmund C, Rajashekara G, Saif LJ.	Vaccine. 2013 Apr 8;31(15):1916-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.020. Epub 2013 Feb 21.	Probiotics and colostrum/milk differentially affect neonatal humoral immune responses to oral rotavirus vaccine.	タイトルより目的不適格経口。 ロタウイルスワクチンに対する新生児の体液性免疫応答影響に関する論文。
11	11	PubMed	Martinez RC, Cardarelli HR, Borst W, Albrecht S, Schols H, Gutiérrez OP, Maathuis AJ, de Melo Franco BD, De Martinis EC, Zoetendal EG, Venema K, Saad SM, Smidt H.	FEMS Microbiol Ecol. 2013 Apr;84(1):110-23. doi: 10.1111/1574-6941.12041. Epub 2012 Dec 17.	Effect of galactooligosaccharides and Bifidobacterium animalis Bb-12 on growth of Lactobacillus amylovorus DSM 16698, microbial community structure, and metabolite production in an in vitro colonic model set up with human or pig microbiota.	タイトルより目的不適格。 in vitro 結腸モデルにおける代謝産物に与える影響に関する論文。
12	12	PubMed	Malpeli A, González S, Vicentin D, Apás A, González HF.	Nutr Hosp. 2012 Jul-Aug;27(4):1314-9. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5770.	Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women.	抄録より介入不適格。 口(oro)から盲腸(cera)への通過時間が、BB-12を食べることで変化するのかどうかを見ている論文。
13	13	PubMed	West NP, Pyne DB, Cripps AW, Christophersen CT, Conlon MA, Fricker PA.	Gut Microbes. 2012 May-Jun;3(3):221-7. doi: 10.4161/gmic.19579. Epub 2012 May 1.	Gut Balance, a synbiotic supplement, increases fecal Lactobacillus paracasei but has little effect on immunity in healthy physically active individuals.	タイトルより介入不適格。 様々な菌を含むGut Balanceというサプリメントの効果を調べた論文。
14	14	PubMed	Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, Alexander DD, Perez V, Sun S, Saavedra JM, Tappenden KA.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012 Jan;36(1 Suppl):106S-17S. doi: 10.1177/0148607111430817.	Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial.	タイトルより対象不適格。 対象が乳児。
15	15	PubMed	Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, Prabhavathi D, Vidya R, Mechenro J, Mahendri NV, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS.	Nutr J. 2011 Dec 23;10:138. doi: 10.1186/1475-2891-10-138.	Effect of yoghurt containing Bifidobacterium lactis Bb12 on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers.	抄録より対象不適格。
16	16	PubMed	Palaria A, Johnson-Kanda I, O'Sullivan DJ.	Appl Environ Microbiol. 2012 Feb;78(4):933-40. doi: 10.1128/AEM.05848-11. Epub 2011 Nov 18.	Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia, and enterobacteria.	抄録より介入不適格。 介入がBB-12とイヌリンの両方を添付したヨーグルト。
17	17	PubMed	Gilad O, Svensson B, Viborg AH, Stuer-Lauridsen B, Jacobsen S.	Proteomics. 2011 Jun;11(12):2503-14. doi: 10.1002/pmic.201000716. Epub 2011 May 20.	The extracellular proteome of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 reveals proteins with putative roles in probiotic effects.	タイトルより目的不適格。 プロテオーム研究である。
18	18	PubMed	Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ.	J Crohns Colitis. 2011 Apr;5(2):115-21. doi: 10.1016/j.jcrohns.2010.11.004. Epub 2011 Jan 8.	A randomised double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis.	タイトルより対象不適格。 対象が左側潰瘍性大腸炎の寛解期の患者。

19	19	PubMed	Søndergaard B, Olsson J, Ohlson K, Svensson U, Bytzer P, Eksebo R.	Scand J Gastroenterol. 2011 Jun;46(6):663-72. doi: 10.3109/00365521.2011.565066. Epub 2011 Mar 28.	Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial.	タイトルより対象不適格。対象が過敏性腸症候群の患者。
20	20	PubMed	Boesten R, Schuren F, Ben Amor K, Haarman M, Knol J, de Vos WM.	Microb Biotechnol. 2011 May;4(3):417-27. doi: 10.1111/j.1751-7915.2010.00216.x. Epub 2010 Oct 26.	Bifidobacterium population analysis in the infant gut by direct mapping of genomic hybridization patterns: potential for monitoring temporal development and effects of dietary regimens.	タイトルより目的不適格。ゲノムハイブリダイゼーションパターンへのダイレクトマッピングにより乳児の腸内のビフィズス菌の人口分析に関する論文。
21	21	PubMed	Savard P(1), Lamarche B, Parades ME, Thiboutot H, Laurin É, Roy D.	Int J Food Microbiol. 2011 Sep 1;149(1):50-7. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.12.026. Epub 2011 Jan 15.	Impact of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and Lactobacillus acidophilus LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults.	抄録より介入不適格。介入に用いているヨーグルトに二種の菌を入れている。
22	22	PubMed	Nova E(1), Viadel B, Wärnberg J, Carreres JE, Marcos A.	J Med Food. 2011 Jan-Feb;14(1-2):79-85. doi: 10.1089/jmf.2008.0328.	Beneficial effects of a synbiotic supplement on self-perceived gastrointestinal well-being and immunoinflammatory status of healthy adults.	抄録より介入不適格。介入が様々な菌が入った製品。
23	23	PubMed	Saxelin M(1), Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, Järvenpää S, Korpela R, Mutanen M, Hatakka K.	Int J Food Microbiol. 2010 Dec 15;144(2):293-300. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2010.10.009. Epub 2010 Oct 21.	Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered as capsules, yoghurt, or cheese.	タイトルより目的不適格。目的が消化管におけるプロバイオティック株の持続性を調べること。介入はプロバイオティックのコンビネーション。
24	24	PubMed	Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E.	Br J Nutr. 2011 Feb;105(3):409-16. doi: 10.1017/S0007114510003685. Epub 2010 Sep 24.	Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy.	タイトルより目的不適格。目的が幼児期における感染症のリスクを減らすかを調べること。
25	25	PubMed	Simrén M, Ohman L, Olsson J, Svensson U, Ohlson K, Posserud I, Strid H.	Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan 15;31(2):218-27. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04183.x. Epub 2009 Oct 26.	Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study.	タイトルより対象不適格。対象が過敏性腸症候群の患者で、介入は三つのプロバイオティクス細菌を含む発酵乳。
26	26	PubMed	Laparra JM, Sanz Y.	Lett Appl Microbiol. 2009 Dec;49(6):695-701. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02729.x. Epub 2009 Aug 25.	Comparison of in vitro models to study bacterial adhesion to the intestinal epithelium.	タイトルより目的不適格。腸上皮への細菌付着を研究するためのin vitroモデルの比較についての論文。
27	27	PubMed	Gao P, Sun Z, Ma S, Wang Q, Gao J, Deng C, Zhang H.	Wei Sheng Wu Xue Bao. 2009 Feb;49(2):210-6. Chinese.	[Screening and identification of probiotic bifidobacterium from Mongolian children].	タイトルより目的不適格。モンゴルの子供からのプロバイオティックビフィズス菌の同定とスクリーニングに関する論文。
28	28	PubMed	Sullivan A, Nord CE, Evengård B.	Nutr J. 2009 Jan 26;8:4. doi: 10.1186/1475-2891-8-4.	Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome.	タイトルより目的不適格。対象が慢性疲労症候群の患者。
29	29	PubMed	Mohan R, Koebrick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M.	Pediatr Res. 2008 Oct;64(4):418-22. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa.	Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants.	タイトルより対象不適格。対象が早産児。
30	30	PubMed	Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, Neijens HJ, de Jongste JC, Nieuwenhuis EE; Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli study group.	J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;121(6):1448-54. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.018. Epub 2008 Apr 24.	The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial.	タイトルより目的不適格。プロバイオティクスサプリメントを通して牛乳に対する耐性の獲得に関する論文。
31	31	PubMed	Ouwehand AC, Bergsma N, Parhiala R, Lahtinen S, Gueimonde M, Finne-Soveri H, Strandberg T, Pitkälä K, Salminen S.	FEMS Immunol Med Microbiol. 2008 Jun;53(1):18-25. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00392.x. Epub 2008 Mar 10.	Bifidobacterium microbiota and parameters of immune function in elderly subjects.	抄録より目的不適格。目的が免疫系の機能を調べること。
32	32	PubMed	Wall R, Hussey SG, Ryan CA, O'Neill M, Fitzgerald G, Stanton C, Ross RP.	ISME J. 2008 Jan;2(1):83-91. Epub 2007 Dec 6.	Presence of two Lactobacillus and Bifidobacterium probiotic strains in the neonatal ileum.	タイトルより目的不適格。新生児の回腸内の2つのラクトバチルスおよびビフィドバクテリウムプロバイオティック株についての論文。
33	33	PubMed	Kajander K(1), Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R.	Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jan 1;27(1):48-57. Epub 2007 Oct 5.	Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota.	タイトルより介入不適格。介入が複数種プロバイオティクスサプリメント。
34	34	PubMed	Pitkälä KH, Strandberg TE, Finne-Soveri UH, Ouwehand AC, Poussa T, Salminen S.	J Nutr Health Aging. 2007 Jul-Aug;11(4):305-11.	Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial.	タイトルより対象不適格。対象が養護老人ホーム居住者。
35	35	PubMed	Myllyluoma E, Kajander K, Mikkola H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Kankuri E, Sipponen P, Vapaatalo H, Korpela R.	Dig Liver Dis. 2007 Jun;39(6):516-23. Epub 2007 Apr 11.	Probiotic intervention decreases serum gastrin-17 in Helicobacter pylori infection.	タイトルより目的不適格。介入がヘリコバクター・ピロリ感染症における血清ガストリン17を減少させるかに関する論文。
36	36	PubMed	Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J.	Eur J Clin Nutr. 2008 Feb;62(2):299-301. Epub 2007 Mar 14.	Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink.	タイトルより目的不適格。発酵プロバイオティクス乳飲料による抗生物質関連下痢症の予防に関する論文。
37	37	PubMed	Ouwehand AC.	J Nutr. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):794S-7S. Review.	Antiallergic effects of probiotics.	レビューのため除外。アレルギー防止能についてのレビュー。

38	38	PubMed	Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK.	Am J Clin Nutr. 2007 Feb;85(2):488-96.	Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients.	タイトルより目的不適格。 食物シンバイオティクスは、ポリリープ切除および大腸癌患者における癌の危険因子を減らすための論文。
39	39	PubMed	Saarela M(1), Maukonen J, von Wright A, Vilpponen-Salmela T, Patterson AJ, Scott KP, Hämynen H, Mättö J.	Int J Antimicrob Agents. 2007 Mar;29(3):271-80. Epub 2007 Jan 5.	Tetracycline susceptibility of the ingested <i>Lactobacillus acidophilus</i> LaCH-5 and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12 strains during antibiotic/probiotic intervention.	タイトルより目的不適格。 目的がテトラサイクリン感受性を調べること。
40	40	PubMed	Collado MC, Jalonen L, Meriluoto J, Salminen S.	Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(4):570-5. Review.	Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus.	レビューのため除外。
41	41	PubMed	Salminen S, Benno Y, de Vos W.	Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(4):558-62. Review.	Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics?	レビューのため除外。
42	42	PubMed	Weizman Z, Alsheikh A.	J Am Coll Nutr. 2006 Oct;25(5):415-9.	Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study.	タイトルより目的不適格。 目的は乳児期早期で異なるプロバイオティクスの薬剤を与え、2つの安全性と許容範囲を比較すること。
43	43	PubMed	Mohan R, Koebrick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, Radke M, Blaut M.	J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):4025-31. Epub 2006 Sep 13.	Effects of <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study.	タイトルより対象不適格。 対象が早産児。
44	44	PubMed	Christensen HR, Larsen CN, Kaestel P, Rosholm LB, Sternberg C, Michaelsen KF, Frøkiaer H.	FEMS Immunol Med Microbiol. 2006 Aug;47(3):380-90.	Immunomodulating potential of supplementation with probiotics: a dose-response study in healthy young adults.	抄録より介入不適格。 介入が「a mixture of BB-12 and CRL-431」。
45	45	PubMed	Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salminen S.	J Dairy Sci. 2006 Jul;89(7):2355-8.	Short communication: effect of exopolysaccharide isolated from "viii" on the adhesion of probiotics and pathogens to intestinal mucus.	タイトルより目的不適格。 「ビリー」から単離されたエキソポリサッカライドの、腸粘液へのプロバイオティクスおよび病原体の付着への効果に関する論文。
46	46	PubMed	Larsen CN, Nielsen S, Kaestel P, Brockmann E, Bennedens M, Christensen HR, Eskesen DC, Jacobsen BL, Michaelsen KF.	Eur J Clin Nutr. 2006 Nov;60(11):1284-93. Epub 2006 May 24.	Dose-response study of probiotic bacteria <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> BB-12 and <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp <i>paracasei</i> CRL-341 in healthy young adults.	抄録より介入不適格。 介入が二種のバクテリアの混合物。
47	47	PubMed	Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S, Avnstrom S, Rasmussen SN, Rumessen JJ.	Inflamm Bowel Dis. 2006 May;12(5):395-401.	Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> .	タイトルより目的不適格。 コラーゲン性大腸炎のプロバイオティック治療が目的。
48	48	PubMed	Bakker-Zierikzee AM, Tol EA, Kroes H, Alles MS, Kok FJ, Bindels JG.	Pediatr Allergy Immunol. 2006 Mar;17(2):134-40.	Faecal <i>SigA</i> secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula.	タイトルより目的不適格。 目的が乳児の糞便中の <i>SigA</i> (分泌性免疫グロブリンA)量の調査。
49	49	PubMed	Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG.	Br J Nutr. 2005 Nov;94(5):783-90.	Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable <i>Bifidobacterium animalis</i> on the intestinal microflora during the first 4 months of life.	タイトルより目的不適格。 人生の最初の四カ月の話し。
50	50	PubMed	Laake KO, Line PD, Grzyb K, Aamodt G, Aabakken L, Røset A, Hvinden AB, Bakka A, Eide J, Bjørneklett A, Vatn MH.	Scand J Gastroenterol. 2004 Dec;39(12):1228-35.	Assessment of mucosal inflammation and blood flow in response to four weeks' intervention with probiotics in patients operated with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis (IPAA).	タイトルより目的不適格。 J-配置の回腸バウチ肛門吻合(IPAA)で手術された患者におけるプロバイオティクス介入の論文。
51	51	PubMed	Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ.	Clin Nutr. 2004 Aug;23(4):467-75.	Influence of synbiotic containing <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb 12, <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial.	タイトルより介入不適格。 介入が4種のバクテリアを含むsynbiotic。対象も健康人でない。
52	52	PubMed	Ouwehand AC, Kurvinen T, Rissanen P.	Int J Food Microbiol. 2004 Aug 15;95(1):103-6.	Use of a probiotic <i>Bifidobacterium</i> in a dry food matrix, an in vivo study.	タイトルより目的不適格。
53	53	PubMed	Burns AJ, Rowland IR.	Mutat Res. 2004 Jul 13;551(1-2):233-43.	Antigenotoxicity of probiotics and prebiotics on faecal water-induced DNA damage in human colon adenocarcinoma cells.	タイトルより目的不適格。 in vitroの論文。
54	54	PubMed	Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC.	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Mar;38(3):288-92.	Acidified milk formula supplemented with <i>bifidobacterium lactis</i> : impact on infant diarrhea in residential care settings.	タイトルより目的不適格。 乳児の下痢に対してどうなのかという論文。
55	55	PubMed	Fávaro-Trindade CS, Grosso CR.	J Microencapsul. 2002 Jul-Aug;19(4):485-94.	Microencapsulation of <i>L. acidophilus</i> (La-05) and <i>B. lactis</i> (Bb-12) and evaluation of their survival at the pH values of the stomach and in bile.	タイトルより目的不適格。 マイクロカプセルに入れたBB-12、La-05の胃酸、胆汁のpHでの生存を調べた論文。
56	56	PubMed	Malinen E, Mättö J, Salmite M, Alander M, Saarela M, Palva A.	Syst Appl Microbiol. 2002 Aug;25(2):249-58. Erratum in: Syst Appl Microbiol. 2003 Mar;26(1):154-5.	PCR-ELISA II: Analysis of <i>Bifidobacterium</i> populations in human faecal samples from a consumption trial with <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 and a galacto-oligosaccharide preparation.	タイトルより目的不適格。 ビフィドバクテリウム・ラクティスBB-12およびガラクトオリゴ糖調製物と摂取試験からのヒト糞便試料中のビフィズス菌集団の分析。
57	57	PubMed	Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E.	Gut. 2002 Jul;51(1):51-5.	Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning?	タイトルより目的不適格。 アレルギー乳児の腸内細菌叢の異常な組成に関する論文。
58	58	PubMed	Satokari RM, Vaughan EE, Akkermans AD, Saarela M, De Vos WM.	Syst Appl Microbiol. 2001 Jul;24(2):227-31.	Polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis monitoring of fecal <i>bifidobacterium</i> populations in a prebiotic and probiotic feeding trial.	タイトルより目的不適格。 摂取したら糞便内の細菌がどう変化するのかを調べている。ただしRCTでない。

59	59	PubMed	Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E.	Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Mar;8(2):293-6.	Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection.	タイトルより目的不適格。 健康な乳児およびロタウイルス感染中におけるプロバイオティクバクテリアの腸粘液への付着に関する論文。
60	60	PubMed	Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Isolauri E, Salminen SJ.	FEMS Microbiol Lett. 1998 Oct 15;167(2):185-9.	The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus.	タイトルより目的不適格。 プロバイオティク細菌の腸粘膜へ結合する能力についての論文。
61	61	PubMed	Schiffirin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A.	Am J Clin Nutr. 1997 Aug;66(2):515S-520S.	Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection.	タイトルより目的不適格。 乳酸菌によるヒトでの血液白血球の免疫調節に関するもの。
62	1	Cochrane	Allen Stephen J, Martinez Elizabeth G, Gregorio Germana V, Dans Leonila F	SO: Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2010, NO: 11 DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3	Probiotics for treating acute infectious diarrhoea	タイトルより目的不適格。 「急性感染性下痢を治療するためのプロバイオティクス」。
63	2	Cochrane	AlFaleh Khalid, Anabrees Jasim	SO: Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2014, NO: 4 DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4	Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants	タイトルより目的不適格。 「早産児の腸炎の壊死の予防のためのプロバイオティクス」。
64	3	Cochrane	Boyle Robert John, Bath-Hextall Fiona J, Leonardi-Bee Jo, Murrell Dedee F, Tang Mimi LK	SO: Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2008, NO: 4 DOI: 10.1002/14651858.CD006135.pub2	Probiotics for treating eczema	タイトルより目的不適格。「湿疹を予防するためのプロバイオティクス」。
65	4	Cochrane	Barrett Helen L, Dekker Nitert Marloes, Conwell Louise S, Callaway Leonie K	SO: Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2014, NO: 4, NO: 2 DOI: 10.1002/14651858.CD009951.pub2	Probiotics for preventing gestational diabetes	タイトルより目的不適格。「妊娠糖尿病を予防するためのプロバイオティクス」。
66	5	Cochrane	Lisotti A, Enrico R, Mazzella G	SO: Gastroenterology, YR: 2013, VL: 144, NO: 5 SUPPL. 1, PG: S538-S539	Effects of a fermented milk containing kluyveromyces marxianus b0399 and bifidobacterium lactis BB12 in patients with irritable bowel syndrome: A new effective agent.	抄録より介入不適格。 介入が様々な菌を含む発酵乳。
67	6	Cochrane	Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, Alexander DD, Perez V, Sun S AU: Saavedra JM AU: Tappenden KA	SO: JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition, YR: 2012, VL: 36, NO: 1 Suppl, PG: 106S-17S DOI: 10.1177/0148607111430817	Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial.	重複。 PubMed ID No.14と重複
68	7	Cochrane	Pitkala KH, Strandberg TE, Finne Soveri UH, Ouwehand AC, Poussa T, Salminen S	SO: The journal of nutrition, health & aging, YR: 2007, VL: 11, NO: 4, PG: 305-11	Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial.	重複。 PubMed ID No.34と重複
69	8	Cochrane	Mohan R, Koenick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M	SO: SO: Pediatric research, YR: 2008, VL: 64, NO: 4, PG: 418-22 DOI: 10.1203/PDR.0b013e318181b7fa	Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants.	重複。 PubMed ID No.29と重複。
70	9	Cochrane	Sondergaard B, Olsson J, Ohlson K, Svensson U, Bytzer P, Eksebo R	SO: Scandinavian journal of gastroenterology, YR: 201, VL: 46, NO: 6, PG: 663-72	Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: A randomized, placebo-controlled trial.	重複。 PubMed ID No.19と重複
71	10	Cochrane	Mohan R, Koenick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, Radke M, Blaut M	SO: Journal of clinical microbiology, YR: 2006, VL: 44, NO: 11, PG: 4025-31 DOI: 10.1128/JCM.00767-06	Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study.	重複。 PubMed ID No.43と重複。
72	11	Cochrane	Roller M, Clune Y, Collins K, Rechkemmer G, Watzl B	SO: The British journal of nutrition, YR: 2007, VL: 97, NO: 4, PG: 676-84 DOI: 10.1017/S0007114507450292	Consumption of prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis has minor effects on selected immune parameters in polypectomised and colon cancer patients.	タイトルより対象不適格。 対象がポリリーブ切除者、結腸癌患者。見たいのは免疫系。
73	12	Cochrane	S. dergaard B, Olsson J, Ohlson K, Svensson U, Bytzer P, Eksebo R	SO: Scandinavian journal of gastroenterology, YR: 2011, VL: 46, NO: 6, PG: 663-72 DOI: 10.3109/00365521.2011.565066	Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial.	重複。 PubMed ID No.19および Cochrane ID No.5と重複。
74	13	Cochrane	Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, Järvenpää S, Korpela R, Mutanen M AU: Hatakka K	SO: International journal of food microbiology, YR: 2010, VL: 111, NO: 2, PG: 293-300 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.10.009	Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered as capsules, yoghurt, or cheese.	重複。 PubMed ID No.23と重複。
75	14	Cochrane	Kajander K, Myllyluoma E, Rajili?-Stojanovi M, Kyr. palo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R	SO: Alimentary pharmacology & therapeutics, YR: 2008, VL: 27, NO: 1, PG: 48-57 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x	Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota.	重複。 PubMed ID No.33と重複。
76	15	Cochrane	Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Loo J, Watzl B, Collins JK	SO: The American journal of clinical nutrition, YR: 2007, VL: 85, NO* 2, PG: 488-96	Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients.	重複。 PubMed ID No.38と重複。
77	16	Cochrane	Schiffirin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A	SO: The American journal of clinical nutrition, YR: 1997, VL: 66, NO: 2, PG: 515S-520S	Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection.	重複。 PubMed ID No.61と重複。
78	17	Cochrane	Begtrup LM, Muckadell OB, Kjeldsen J, Christensen RD, Jarb. DE	SO: Scandinavian journal of gastroenterology, YR: 2013, VL: 48, NO: 10, PG: 1127-35 DOI: 10.3109/00365521.2013.825314	Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome—a randomised, double-blind, placebo controlled trial.	重複。 PubMed ID No.9と重複。

79	18	Cochrane	Malpeli A, Gonzales S, Vicentin D, Apthel A, Gonzales HF	SO: Nutrici- hospitalaria, YR: 2012, VL: 27, NO: 4, PG: 1314-9 DOI: 10.3305/nh.2012.27.4.5770	Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women.	重複。 PubMed ID No.12と重複。
80	19	Cochrane	Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CLG, Schweinfurth LAB, Goga J, Khushalani S, Yolken RH	SO: Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, YR: 2014, VL: 16, NO* 1 DOI: 10.4088/PCC.13m01579	Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: A randomized, placebo-controlled trial.	タイトルより対象不適格。 対象が統合失調症患者。
81	20	Cochrane	Simr M, Ohman L, Olsson J, Svensson U, Ohlson K, Posserud I, Strid H	SO: Alimentary pharmacology & therapeutics, YR: 2010, VL: 31, NO: 2, PG: 218-27 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04183.x	Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study.	重複。 PubMed ID No.25と重複。
82	1	医中誌	Mitsuma Takashi(新潟大学 医学部保健学科検査技術科学), Odajima Hiroko, Momiya Zyunko, Watanabe Kana, Masuguchi Misako, Sekine Takashi, Shidara Satoshi, Hirano Shigeki	Microbiology and Immunology(0385-5600)52巻3号 Page144-155(2008.03)	Bifidobacterium lactis BB-12が産生するペプチド、P(CHWPR)による遺伝子発現亢進(Enhancement of gene expression by a peptide p(CHWPR) produced by Bifidobacterium lactis BB-12)(英語)	タイトルより目的不適格。 遺伝子発現を見た論文。
83	2	医中誌	三浦 克之(大阪市立大学 大学院医学研究科薬効安全性学), 中尾 隆文, 東海 秀吉, 藤本 幸栄, 藤井 比佐子, 橋本 文彦, 竹内 一秀, 平山 佳伸	生活衛生(0582-4176)51巻4号 Page241-248(2007.07)	BB-12を用いて調製したプレーンヨーグルトの健康人に対する過剰摂取時の安全性試験	タイトルより目的不適格。 過剰摂取の安全性試験。
84	3	医中誌	内田 健治(よつ葉乳業中央研究所), 明石 啓子, 楠木 伊津美, 池田 隆幸, 片野 直哉, 元島 英雅, 辨野 義己	健康・栄養食品研究(1345-8388)8巻1号 Page39-51(2005.06)	Bifidobacterium lactis Bb-12含有発酵乳の摂取が女子学生における排便回数, 便性状および糞便内菌叢に及ぼす影響ならびに過剰摂取による安全性(第2報)	抄録より対象不適格。 対象に未成年女子学生を含む。介入がBB-12ヨーグルト。アウトカムは便通など整腸作用。
85	1	JDreamIII	Raquel Bedania, Elizeu Antonio Rossib, Daniela Cardoso Umbelino Cavallinib, Roseli Aparecida Pintob, Regina Célia Vendraminic, Elaine Moura Augustod, Dulcinéia Saes Parra Abdallad, Susana Marta Isay Saada	Food Research International Volume 73, July 2015, Pages 142-148	Influence of daily consumption of synbiotic soy-based product supplemented with okara soybean by-product on risk factors for cardiovascular diseases	タイトルより目的不適格。 介入がダイズ発酵製品。アウトカムが心血管疾患のリスクマーカー。
86	2	JDreamIII	Silvani Verruck, Elane Schwinden Prudêncio, Cleide Rosana Werneck Vieira, Edna Regina Amante, Renata Dias de Mello Castanho Amboni	LWT – Food Science and Technology Volume 63, Issue 2, October 2015, Pages 1179-1183	The buffalo Minas Frescal cheese as a protective matrix of Bifidobacterium BB-12 under in vitro simulated gastrointestinal conditions	タイトルより目的不適格。 in vitroの論文。
87	3	JDreamIII	Cristina Dini Stalianoa, Rafael Chacon Ruiz Martinezb, S.M.I. Saada	LWT – Food Science and Technology Volume 62, Issue 1, Part 2, June 2015, Pages 682-688	Beneficial microorganisms viability and sensory acceptance of a potentially synbiotic dairy-based tomato spread	タイトルより目的不適格。 アウトカムとしてバクテリアの生存性がメイン。
88	4	JDreamIII	Varga L, Süle J, Nagy P.	J Dairy Sci. 2014 Nov;97(11):6814-8. doi: 10.3168/jds.2014-8300. Epub 2014 Aug 22.	Short communication: Viability of culture organisms in honey-enriched acidophilus-bifidus-thermophilus (ABT)-type fermented camel milk.	タイトルより目的不適格。ヒト介入試験でない, 目的は微生物の生存性を調べること。
89	5	JDreamIII	Ashraf R, Shah NP.	Crit Rev Food Sci Nutr. 2014;54(7):938-56. doi: 10.1080/10408398.2011.619671.	Immune system stimulation by probiotic microorganisms.	タイトルより目的不適格。 文献レビュー。免疫系の話。
90	6	JDreamIII	Varga L1, Süle J2, Nagy P3.	J Dairy Sci. 2014;97(4):2039-44. doi: 10.3168/jds.2013-7339. Epub 2014 Jan 31.	Short communication: survival of the characteristic microbiota in probiotic fermented camel, cow, goat, and sheep milks during refrigerated storage.	タイトルより目的不適格。 ヒト介入試験でない, 目的は微生物の生存性を調べること。
91	7	JDreamIII	Martinez RC1, Cardarelli HR, Borst W, Albrecht S, Schols H, Gutiérrez OP, Maathuis AJ, de Melo Franco BD, De Martinis EC, Zoetendal EG, Venema K, Saad SM, Smidt H.	FEMS Microbiol Ecol. 2013 Apr;34(1):110-23. doi: 10.1111/1574-6941.12041. Epub 2012 Dec 17.	Effect of galactooligosaccharides and Bifidobacterium animalis Bb-12 on growth of Lactobacillus amylovorus DSM 16698, microbial community structure, and metabolite production in an in vitro colonic model set up with human or pig microbiota.	タイトルより目的不適格。 in vitroの論文。
92	8	JDreamIII	Smith TJ1, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R.	Br J Nutr. 2013 Jun;109(11):1999-2007. doi: 10.1017/S0007114512004138. Epub 2012 Oct 1.	Effect of Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections.	タイトルより目的不適格。 対象は健康な大学生, 介入はLGGおよびBB12を含む粉末。アウトカムは上気道感染のときのQOL。
93	9	JDreamIII	R. Tabasco, M. Velasco, A. Delgado-Iribarren, C. Gujarrro, J. Valverde, J. Fontecha, C. Pelaez, T. Requena	European Food Research and Technology December 2012, Volume 235, Issue 6, pp 1199-1206	Effects on intestinal microbiota of probiotic fermented milk used for prevention of antibiotic-associated diarrhoea	タイトルより目的不適格。 抗生物質関連下痢の予防に関する論文。
94	10	JDreamIII	Rizzardini G1, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M.	Br J Nutr. 2012 Mar;107(6):876-84. doi: 10.1017/S000711451100420X. Epub 2011 Sep 7.	Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.	タイトルより目的不適格。 インフルエンザ予防接種モデルにおける二種のprobioticの免疫利点を調べた論文。
95	11	JDreamIII	Simon M. M. Pedersen, Caroline Nebel, Niels Chr. Nielsen, Henrik J. Andersen, Johan Olsson, Magnus Simrén, Lena Öhman, Ulla Svensson, Hanne C. Bertram and 1 more	European Food Research and Technology December 2011, Volume 233, Issue 6, pp 1013-1021	A GC-MS-based metabolomic investigation of blood serum from irritable bowel syndrome patients undergoing intervention with acidified milk products	タイトルより目的不適格。 ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)による血清の特性のメタボノミクス研究。
96	12	JDreamIII	de Vrese M1, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J.	J Dairy Res. 2011 Nov;78(4):396-403. doi: 10.1017/S002202991100063X. Epub 2011 Aug 26.	Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhoea and Helicobacter pylori activity.	タイトルより目的不適格。 抗生物質関連下痢とピロリ菌活性を抑えることに關する論文。
97	13	JDreamIII	Martinez RC1, Aynaou AE, Albrecht S, Schols HA, De Martinis EC, Zoetendal EG, Venema K, Saad SM, Smidt H.	Int J Food Microbiol. 2011 Sep 15;149(2):152-8. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.06.010. Epub 2011 Jun 25.	In vitro evaluation of gastrointestinal survival of Lactobacillus amylovorus DSM 16698 alone and combined with galactooligosaccharides, milk and/or Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12.	タイトルより目的不適格。 胃腸生存性のin vitro 評価。

98	14	JDreamIII	Rautava S1, Salminen S, Isolauri E.	Br J Nutr. 2009 Jun;101(11):1722-6. doi: 10.1017/S0007114508116282. Epub 2008 Nov 6.	Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study.	タイトルより目的不適格。 乳児期の急性感染の危険性減少におけるprobioticsのはたらきをみた論文。
99	15	JDreamIII	Szilárd Kun, Judit M. Rezessy-Szabó, Quang D. Nguyen, , Ágoston Hoschke	Process Biochemistry Volume 43, Issue 8, August 2008, Pages 816-821	Changes of microbial population and some components in carrot juice during fermentation with selected Bifidobacterium strains	タイトルより目的不適格。 ニンジン汁でBB-12が培養できるか調べた論文。
100	16	JDreamIII	三浦 克之(大阪市立大学 大学院医学研究科薬効安全性学), 中尾 隆文, 東海 秀吉, 藤本 幸栄, 藤井 比佐子, 橋本 文彦, 竹内 一秀, 平山 佳伸	生活衛生(0582-4176)51巻4号 Page241-248(2007.07)	Safety Assessment of Excessive Intake of Yogurt Containing Bifidobacterium lactis Bb-12 in Normal Volunteers	重複。 医中誌 ID No.2と重複。
101	17	JDreamIII	Lahtinen SJ1, Jalonen L, Ouwehand AC, Salminen SJ.	Int J Food Microbiol. 2007 Jun 10;117(1):125-8. Epub 2007 Mar 30.	Specific Bifidobacterium strains isolated from elderly subjects inhibit growth of Staphylococcus aureus.	タイトルより目的不適格。 高齢者から単離した特定 Bifidobacterium菌株による黄色ぶどう球菌の増殖阻害に関する論文。
102	18	JDreamIII	Yoichi Fukushima	Bioscience and Microflora Vol. 26 (2007) No. 1 P 1-10	Probiotics and Natural Defense Function of the Host	タイトルより目的不適格。 文献レビュー。宿主の自然免疫の話。
103	19	JDreamIII	Jaana Mättöä, . . Rangne Fondénb, Tiina Tolvanenc, 1, Atte von Wrightc, Terttu Vilpponen-Salmelad, Reetta Satokaria, Maria Saarelaa	International Dairy Journal Volume 16, Issue 10, October 2006, Pages 1174-1180	Intestinal survival and persistence of probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains administered in triple-strain yoghurt	タイトルより目的不適格。 三つの菌を入れたヨーグルトを摂取したときの腸内生着性・残留性を調べている論文。
104	20	JDreamIII	内田健治, 明石啓子, 片山真典, 元島英雄, 楠木移津美, 池田隆幸, 辨野義己	日本食品化学工学会大会講演集 Vol 52, page 138	Bifidobacterium lactis BB-12含有発酵乳摂取による健康人の便性状および糞便内細菌叢に及ぼす影響.	会議録なので除外
105	21	JDreamIII	Ibrahim A. Abd El-Gawad, E.M. El-Sayed, S.A. Hafez, H.M. El-Zeini, F.A. Saleh	International Dairy Journal 15 (2005) 37-44	The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy-yoghurt containin gbifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet	タイトルより目的不適格。 対照が動物。目的も異なる。
106	22	JDreamIII	松本健治	アレルギー・免疫 11(4), 492-500, 2004-04	腸内細菌叢とアレルギー疾患 (特集 Hygiene hypothesis(衛生仮説))	レビューのため除外
107	23	JDreamIII	内田健治, 明石啓子, 元島英雄, 楠木移津美, 池田隆幸, 辨野義己	日本農芸化学会大会講演要旨集 2004 page 202	Bifidobacterium lactis BB-12含有発酵乳摂取による健康人の便性状および糞便内細菌叢に及ぼす影響.	会議録なので除外
108	24	JDreamIII	Pasi Kankaanpää, . . Yelda Sütasb, Seppo Salminen, Erika Isolaurib	Food Chemistry Volume 83, Issue 2, November 2003, Pages 269-277	Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells	タイトルより目的不適格。 プロバイオティック細菌に由来するホモジネートによる末梢血単核細胞の下方調整シグナルに関する論文。
109	25	JDreamIII	Kankaanpää PE1, Yang B, Kallio HP, Isolauri E, Salminen SJ.	J Nutr Biochem. 2002 Jun;13(6):364-369.	Influence of probiotic supplemented infant formula on composition of plasma lipids in atopic infants.	タイトルより目的不適格。 アトピー性皮膚炎の幼児の血漿脂質組成に対するプロバイオティクス添加乳の効果に関する論文。
110	26	JDreamIII	M. Alander, J. Mättöä, W. Kneifelb, M. Johanssona, B. Köglerb, R. Crittendena, T. Mattila-Sandholm, M. Saarelaa	International Dairy Journal Volume 11, Issue 10, 2001, Pages 817-825	Effect of galacto-oligosaccharide supplementation on human faecal microflora and on survival and persistence of Bifidobacterium lactis Bb-12 in the gastrointestinal tract	タイトルより目的不適格。 胃腸管におけるBB-12の生存および残存に及ぼすがガラクトオリゴ糖の影響に関する論文。
111	27	JDreamIII	Kirjavainen PV1, Ouwehand AC, Isolauri E, Salminen SJ.	FEMS Microbiol Lett. 1998 Oct 15;167(2):185-9.	The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus.	タイトルより目的不適格。 ヒト腸粘膜に対する共生細菌の結合能に関する論文。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 除外文献リスト

商品名:ハヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

## 2. 一次スクリーニングにおける他の菌種関連除外文献リスト

No.	ID	検索	著者名	掲載雑誌名	タイトル	除外理由
1	1	PubMed	Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, Tsuji K, Yaginuma T, Muramatsu K, Nakamura A, Fujita A, Nagakura T.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Aug;113(2):209-216.e7. doi: 10.1016/j.anaai.2014.05.002. Epub 2014 Jun 2.	Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis.	タイトルより対象不適格。アトピー性皮膚炎の成人におけるプロバイオティクス株LKM512の鎮痒効果。
2	2	PubMed	Matsumoto M, Sakamoto M, Benno Y.	Microbiol Immunol. 2009 Aug;53(8):421-32. doi: 10.1111/j.1348-0421.2009.00140.x.	Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt.	タイトルより対象不適格。入院高齢者の摂食プロバイオティクスLKM512ヨーグルト中の糞便細菌叢の動態。
3	3	PubMed	Matsumoto M, Benno Y.	Biosci Biotechnol Biochem. 2006 Jun;70(6):1287-92.	Anti-inflammatory metabolite production in the gut from the consumption of probiotic yogurt containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512.	タイトルより目的不適格。腸内抗炎症代謝産物生産を調べている。
4	4	PubMed	Matsumoto M, Benno Y.	Mutat Res. 2004 Dec 21;568(2):147-53.	Consumption of Bifidobacterium lactis LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects.	タイトルより目的不適格。糞便プロバイオティクス代謝物(ポリアミン、乳酸、および酢酸塩)および変異原性について調べた論文。
5	5	PubMed	Matsumoto M, Tani H, Ono H, Ohishi H, Benno Y.	Curr Microbiol. 2002 Mar;44(3):212-5.	Adhesive property of Bifidobacterium lactis LKM512 and predominant bacteria of intestinal microflora to human intestinal mucin.	タイトルより目的不適格。ムチンへの接着性を調べた論文、ヒト介入試験でない。
6	6	PubMed	Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y.	FEMS Immunol Med Microbiol. 2001 Oct;31(3):181-6.	Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly.	抄録より目的不適格(アウトカム違い)。アウトカムがポリアミン、ハプトグロビンおよび変異原性。
7	1	Cochrane	Matsumoto M, Benno Y	SO: Mutation research, YR: 2004, VL: 568, NO: 2, PG: 147-53	Consumption of Bifidobacterium lactis LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects.	重複。PubMed No.4と重複。
8	2	Cochrane	Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, Watanabe K, Benno Y	SO: Clinical and experimental allergy, YR: 2007, VL: 37, NO: 3, PG: 358-70	LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis.	タイトルより対象不適格。LKM512ヨーグルト消費は腸内環境を改善し、難治性アトピー性皮膚炎の成人患者におけるTヘルパー1型サイトカインを誘導する。
9	3	Cochrane	Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, Tsuji K, Yaginuma T, Muramatsu K, Nakamura A, Fujita A, Nagakura	SO: Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology YR: 2014, VL: 113, NO: 2, PG: 209-216.e7	Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis.	重複。PubMed No.1と重複。
10	4	Cochrane	Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y	SO: FEMS immunology and medical microbiology YR: 2001, VL: 31, NO: 3, PG: 181-6	Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly.	重複。PubMed No.6と重複。
11	5	Cochrane	Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, Tsuji K, Yaginuma T, Muramatsu K, Nakamura A, Fujita A, Nagakura T	SO: Annals of Allergy, Asthma and Immunology YR: 2014, VL: 113, NO: 2, PG: 209-16	Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis.	重複。PubMed No.1およびCochrane No.3と重複。
12	1	医中誌	中井 雅之(福島乳業), 小野木 さやか, 飯塚尚峯, 林 秀謙, 辨野 義己	日本乳酸菌学会誌(1343-327X)16巻1号 Page37(2005.06)	Bifidobacterium lactis FK120株含有発酵乳飲用による要介護高齢者の便性状と腸内菌叢に及ぼす影響	会議録なので除外。
13	2	医中誌	飯塚 尚峯(福島乳業 開発部), 中井 雅之, 辨野 義己	機能性食品と薬理栄養(1348-2564)3巻6号 Page483-488(2006.08)	Lactobacillus acidophilus FK205との混合培養による Helicobacter pylori JCM12093T増殖抑制効果	タイトルにより目的不適格。人工胃液を用いた実験論文。
14	3	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発グループ)	アンチ・エイジング医学(1880-1579)10巻6号 Page935-941(2014.12)	日本発!アンチエイジング産業(第4回) ビフィズス菌LKM512を用いた腸内環境改善による健康寿命延長効果	レビューなので除外。
15	4	医中誌	清水 美貴子(慶応義塾大学 薬), 粟田口 知見, 浅和 絵里香, 砂生 詩織, 松本 光晴, 杉田 隆, 田村 悦臣	日本薬学会年會要旨集(0918-9823)133年會3号 Page227(2013.03)	ビフィズス菌LKM512は、ヒト小腸モデルCaco-2細胞でのコレステロール吸収を阻害する	会議録なので除外。
16	5	医中誌	永倉 俊和(用賀アレルギークリニック), 松本 光晴	アレルギー(0021-4884)62巻3-4号 Page456(2013.04)	成人型アトピー性皮膚炎へのビフィズス菌LKM512の効果とメタボロミクスによる腸内重要代謝成分の探索	会議録なので除外。
17	6	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発グループ)	日本乳酸菌学会誌(1343-327X)24巻1号 Page18-25(2013.03)	腸内常在菌の代謝産物と健康 腸内ポリアミン濃度コントロールによる寿命延長効果	レビューなので除外。動物実験論文。総説。
18	7	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	FOOD Style 21(1343-9502)16巻2号 Page40-44(2012.02)	【食品と免疫】LKM512の腸管内ポリアミンを介した寿命延長効果	レビューなので除外。
19	8	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	アレルギーの臨床(0285-6379)30巻11号 Page1032-1035(2010.10)	「アレルギーの臨床」に寄せる プロバイオティクスLKM512菌株による成人型アトピー性皮膚炎軽減効果	レビューなので除外。
20	9	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発部)	アレルギーの臨床(0285-6379)30巻5号 Page444-447(2010.05)	「アトピー性皮膚炎最新情報 病態から治療まで」に寄せる プロバイオティクスLKM512菌株による成人型アトピー性皮膚炎軽減効果	レビューなので除外。
21	10	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	ミルクサイエンス(1343-0289)58巻3号 Page143-152(2009.12)	腸内増殖型ビフィズス菌LKM512の腸内代謝産物を介した保健機能	レビューなので除外。
22	11	医中誌	Matsumoto Mitsuharu(協同乳業研究所), Sakamoto Mitsuo, Benno Yoshimi	Microbiology and Immunology(0385-5600)53巻8号 Page421-432(2009.08)	プロバイオティックLKM512ヨーグルトを摂取した入院中の高齢者における糞便菌叢(Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt)(英語)	重複。PubMed No.2と重複。
23	12	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	細胞(1346-7557)40巻7号 Page291-293(2008.07)	プロバイオティクスLKM512による抗炎症効果 腸内環境コントロールを介した作用機序	レビューなので除外。

24	13	医中誌	松本 光晴(協同乳業 研究所技術開発室)	アレルギーの臨床(0285-6379)28巻2号 Page158-163(2008.02)	【アトピー性皮膚炎のスキンケアの実際】プロバイオ ティクスLKM512菌株による成人型アトピー性皮膚炎軽減 効果	レビューなので除外。
25	14	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	BIO Clinica(0919-8237)23巻2号 Page169-172(2008.02)	プロバイオティクスLKM512菌株による腸内環境コント ロール	レビューなので除外。
26	15	医中誌	Matsumoto Mitsuharu(協同乳業), Benno Yoshimi	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry(0916-8451)70巻6号 Page1287-1292(2006.06)	Bifidobacterium animalis subsp.lactis LKM512を含むプ ロバイオテックヨーグルトを食べた腸内における抗炎症 性代謝物産生(Anti-inflammatory Metabolite Production in the Gut from the Consumption of Probiotic Yogurt Containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512)(英語)	重複。 PubMed No.3と重複。 タイトルより目的不適格。
27	16	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 技術開発室)	Medical Science Digest(1347-4340)32 巻9号 Page409-412(2006.08)	プロバイオティクスによる腸内環境コントロール Bifidobacterium animalis subsp.lactis LKM512の保健効 果	レビューなので除外。
28	17	医中誌	松本 光晴(協同乳業 研究所・技術開発室)	日本細菌学雑誌(0021-4930)60巻3号 Page459-467(2005.08)	腸内常在細菌の代謝産物と健康 ポリアミンを介した 機能	レビューなので除外。
29	18	医中誌	松本 光晴(協同乳業研究所 素材開発室), 辨野 義己	医学のあゆみ(0039-2359)別冊プロバイ オティクス Page45-50(2005.05)	【プロバイオティクス】 プロバイオティクスの機能と作用 プロバイオティクスによる腸内環境改善効果 代謝産 物polyamineによる作用を中心に	レビューなので除外。
30	19	医中誌	松本 光晴(協同乳業 研究所 素材開発室), 辨野 義己	医学のあゆみ(0039-2359)207巻10号 Page851-856(2003.12)	【プロバイオティクス】 プロバイオティクスの機能と作用 プロバイオティクスによる腸内環境改善効果 代謝産 物polyamineによる作用を中心に	レビューなので除外。
31	1	JDreamIII	塩谷 雅子	酪農ジャーナル 54(7), 27-29, 2001-07	特保「デンマークヨーグルト」の開発と機能性	レビューなので除外。
32	2	JDreamIII	戸松創(ヒューマン・メタボローム・テクノ ロジーズ)、大賀拓史(ヒューマン・メタボロ ーム・テクノロジーズ)、松本光晴(協同乳業)	月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト 巻:41 号:4 ページ:176-180	腸内細菌叢によるポリアミン生産を増強する物質のメ タボローム解析による探索とその抗老化作用	原著論文でないため除外。 解説記事。
33	3	JDreamIII	松本 光晴	Food style 21 16(2), 40-44, 2012-02	LKM512の腸管内ポリアミンを介した寿命伸長効果(特 集 食品と免疫)	重複。 医中誌No. 5と重複。
34	4	JDreamIII	松本 光晴	食品工業 54(20), 54-61, 2011-10-30	プロバイオティクスLKM512のポリアミンを介した保健効 果(特集 食品新素材(2))	原著論文でないため除外。 解説記事。
35	5	JDreamIII	松本 光晴	月刊アレルギーの臨床 No407 page 1032-1035 (2010.10.20)	「アレルギーの臨床」に寄せる—559—プロバイオティク スLKM512菌株による成人型アトピー性皮膚炎軽減効 果	重複。 医中誌No. 7と重複。
36	6	JDreamIII	松本 光晴1)	ミルクサイエンス Vol. 58 (2009) No. 3 p. 143-152	腸内増殖型ビフィズス菌 LKM512の腸内代謝産物を介 した保健機能	重複。 医中誌No. 8と重複。
37	7	JDreamIII	Matsumoto M, Sakamoto M, Benno Y.	Microbiol Immunol 2009 53(8):421-432	Dynamics of fecal microbiota in hospitalized elderly fed probiotic LKM512 yogurt.	重複。 PubMedNo. 2と重複。
38	8	JDreamIII	松本 光晴	Bio industry 25(9):64-68 2008	ビフィズス菌LKM512による成人型アトピー性皮膚炎緩 和効果	レビューにより除外。
39	9	JDreamIII	松本 光晴	アレルギーの臨床(0285-6379)30巻5号 Page444-447(2010.05)	「アトピー性皮膚炎最新情報 病態から治療まで」に寄 せる プロバイオティクスLKM512菌株による成人型ア トピー性皮膚炎軽減効果	重複。 医中誌No. 7と重複。
40	10	JDreamIII	松本 光晴	Medical Science Digest(1347-4340)32 巻9号 Page409-412(2006.08)	プロバイオティクスによる腸内環境コントロール Bifidobacterium animalis subsp.lactis LKM512の保健効 果	重複。 医中誌No. 14と重複。
41	11	JDreamIII	Matsumoto Mitsuharu, Benno Yoshimi	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry(0916-8451)70巻6号 Page1287-1292(2006.06)	Anti-Inflammatory Metabolite Production in the Gut from the Consumption of Probiotic Yogurt Containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis LKM512.	重複。 医中誌No. 13と重複。
42	12	JDreamIII	Matsumoto M, Tani H, Ono H, Ohishi H, Benno Y.	Curr Microbiol. 2002 Mar;44(3):212-5.	Adhesive property of Bifidobacterium lactis LKM512 and predominant bacteria of intestinal microflora to human intestinal mucin.	重複。 PubMed No. 5と重複。
43	13	JDreamIII	松本光晴, 大石一二三, 渡辺正利, 弁野義己	日本畜産学会大会講演要旨 Vol.98 page.154 2001	Bifidobacterium lactis LKM512含有ヨーグルトの高齡 者腸内環境改善効果	会議録なので除外。
44	14	JDreamIII	松本 光晴, 今井 哲哉, 廣中 貴宏, 久米 仁 司, 渡辺 正利, 辨野 義己	腸内細菌学雑誌(1343-0882)14巻2号 Page97-102(2001.01)	Bifidobacterium lactis LKM512株含有ヨーグルトのヒト 糞便菌叢及び便秘改善に及ぼす影響	重複。 医中誌No. 18と重複。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる  
可能性があるため注意すること。

## 除外文献リスト

商品名:ハヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

## 3. 二次スクリーニングにおける除外文献リスト

No.	検索	著者名	掲載雑誌名	タイトル	除外理由
1	医中誌	西田 聡, 後藤 正巳, 阿久津 里美, 小野 真智子, 人見 能 貴, 中村 智彦, 飯野 久和	ミルクサイエンス53巻3号 Page133-140 (2004.12)	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性	プラセボを用いていない
2	Pubmed	Dorte Eskesen, Lillian Jespersen, Birgit Michelsen, Peter J. Whorwell, Stefan Müller-Lissner and Cathrine M. Morberg	Br J Nutr. 2015; 114(10): 1638-1646.	Effect of the probiotic strain <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	被験者に未成年が含まれている
3	依頼者情報	塩谷 雅子, 中岡 圭介, 五十嵐 令, 飯塚 尚峯, 阿部 正, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 (1345-8388)3巻1号 Page 7-18 (2000.08)	<i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の女子学生の糞便内菌叢および糞便性状に及ぼす影響	被験者に未成年が含まれている
4	依頼者情報	塩谷 雅子(福島乳業), 中岡 圭介, 飯塚 尚峯, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 (1345-8388)3巻1号 Page 19-32 (2000.08)	<i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の健常成人の糞便内菌叢特に <i>Bifidobacterium</i> 属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響	プラセボを用いていない
5	依頼者情報	塩谷 雅子(福島乳業), 中岡 圭介, 飯塚 尚峯, 佐藤 睦子, 辨野 義己	健康・栄養食品研究 (1345-8388)3巻1号 Page 33-44 (2000.08)	<i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の高齢者の糞便内菌叢特に <i>Bifidobacterium</i> 属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響	被験者の平均年齢が81歳と高く、かつ下剤常用者のため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Mitsuoka, T. (1982). Recent trends in research on intestinal flora. <i>Bifidobacteria and Microflora</i> 1, 3-24.
2	瀧口隆一, 宮本真理, 望月英輔, 鈴木豊, and 飯野久和 (1997). 発酵乳摂取が健常成人の便性, 糞便内菌叢及び腐敗産物の生成に及ぼす影響. <i>腸内細菌学雑誌</i> 11, 19-24.
3	田中隆一郎, 遠山清, 諸富正巳, 高山博夫, 南野昌信, 黒島敏方, and 務台方彦 (1981). 乳酸産生菌のimplantation-腸内腐敗産物の抑制, (東京: 学会出版センター). 79-103.
4	山崎省二 (1994). ビフィズス菌定着が宿主の免疫系に及ぼす影響. <i>ビフィズス菌の研究</i> , (東京: 日本ビフィズス菌センター)113-120
5	Iwana, H., Masuda, H., Fujisawa, T., Suzuki, H., and Mitsuoka, T. (1993). Isolation and identification of <i>Bifidobacterium</i> spp. in commercial yogurts sold in Europe. <i>Bifidobacteria and Microflora</i> 12, 39-45.
6	湧口浩也 <i>ビフィズス菌を利用した乳製品の進歩</i> . <i>酪農科学・食品の研究</i> 33, A203-A212.
7	Meile, L., Ludwig, W., Reuger, U., Gut, C., Kaufmann, P., Dasen, G., Wenger, S., and Teuber, M. (1997). <i>Bifidobacterium lactis</i> sp. nov., a moderately oxygen tolerant species isolated from fermented Milk. <i>System. Appl. Microbiol.</i> 20, 57-64.
8	Vernazza, C.L., Gibson, G.R., and Rastall, R.A. (2006). Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of <i>Bifidobacterium</i> . <i>J Appl Microbiol</i> 100, 846-853.
9	Matsumoto, M., Ohishi, H., and Benno, Y. (2004). H <sup>+</sup> -ATPase activity in <i>Bifidobacterium</i> with special reference to acid tolerance. <i>Int J Food Microbiol</i> 93, 109-113.
10	Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J.E., Stuer-Lauridsen, B., and Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 <sup>®</sup> . <i>Microorganisms</i> 2, 92-110.
11	Palaria, A., Johnson-Kanda, I., and O'Sullivan, D.J. (2012). Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia, and enterobacteria. <i>Appl Environ Microbiol</i> 78, 933-940.
12	Larsen, C.N., Nielsen, S., Kaestel, P., Brockmann, E., Bennedsen, M., Christensen, H.R., Eskesen, D.C., Jacobsen, B.L., and Michaelsen, K.F. (2006). Dose-response study of probiotic bacteria <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp <i>lactis</i> BB-12 and <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp <i>paracasei</i> CRL-341 in healthy young adults. <i>Eur J Clin Nutr</i> 60, 1284-1293.
13	塩谷雅子, 中岡圭介, 飯塚尚峯, 佐藤睦子, and 辨野義己 (2000). <i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の高齢者の糞便内菌叢特にBifidobacterium属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響. <i>健康・栄養食品研究</i> 3, 33-44.
14	塩谷雅子, 中岡圭介, 五十嵐令, 飯塚尚峯, 阿部正, and 辨野義己 (2000). <i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の女子学生の糞便内菌叢および糞便性状に及ぼす影響. <i>健康・栄養食品研究</i> 3, 7-18.
15	Yokokura, T., Yajima, T., and Hashimoto, S. (1977). Effect of organic acid on gastrointestinal mobility of rat in vitro. <i>Life Sci.</i> 21, 59-62.
16	Nakamura, T., Agata, K., Nishida, S., Shirasu, Y., and Iino, H. (2001). Effects of yogurt supplemented with Brewer's yeast cell wall on intestinal environment and defecation in healthy female adults. <i>Bioscience and Microflora</i> 20, 27-34.
17	山野俊彦, 高田麻実子, 福島洋一, and 飯野久和 (2004). <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1株含有発酵乳の健康な女子学生における腸内細菌叢及び糞便性状に対する効果. <i>腸内細菌学雑誌</i> 18, 15-23.
18	西田聡, 後藤正巳, 阿久津里美, 小野真智子, 人見能貴, 中村智彦, and 飯野久和 (2004). <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12株含有ヨーグルトの健常成人における排便および糞便内細菌叢の改善効果と安全性. <i>ミルクサイエンス</i> 53, 133-140.
19	塩谷雅子, 中岡圭介, 飯塚尚峯, and 辨野義己 (2000). <i>Bifidobacterium lactis</i> FK 120株含有発酵乳の健常成人の糞便内菌叢特にBifidobacterium属の菌種構成および糞便性状に及ぼす影響. <i>健康・栄養食品研究</i> 3, 19-32.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

#### 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。



1 (非便秘傾向群)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便の形 (カチカチ状+コロコロ状) %	<b>24.8±32.9</b>	19.1±30.6	<b>-5.7</b>		24.8±32.9	19.2±24.4	-5.6		0.1		
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形(6段階評価)	<b>4.3±0.7</b>	4.2±0.5	<b>-0.1</b>		4.3±0.7	4.1±0.6	-0.2		-0.1		
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形(6段階評価)	<b>4.4±0.6</b>	4.2±0.5	<b>-0.2</b>		4.4±0.6	3.9±0.6	-0.5	p<0.005	-0.3		介入前より柔らかくなった
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形(6段階評価)	<b>4.3±0.8</b>	4.2±0.5	<b>-0.1</b>		4.3±0.8	4.3±0.6	0		0.1		
3 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形 (水状+泥状) %	<b>2.7</b>	4.4	<b>1.7</b>		2.7	2.8	0.1		-1.6		
3 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形 (半練り状+バナナ状)	<b>58.7</b>	62.4	<b>3.7</b>		58.7	72.4	13.7	p<0.01	10.0	p<0.01	効果あり
3 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の形 (カチカチ状+コロコロ状) %	<b>38.6</b>	33.2	<b>-5.4</b>		38.6	24.8	-13.8	p<0.01	-8.4	p<0.05	効果あり
4 (便秘傾向者のみ)	単一群による介 入試験	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便の形(6段階評価)	3.10±0.69	3.19±0.63	0.09		2.90±0.72	3.11±0.65	0.21		-0.09		投与前よりカチカチ状が減り、 半練り状の糞便が増える傾向 にあった。
1	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>4.2±0.5</b>	3.8±0.6	<b>-0.4</b>	p<0.01	4.2±0.5	4.0±0.6	-0.2	p<0.01	0.2		介入前より黄色に
1 (便秘傾向群)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>4.3±0.6</b>	3.6±0.6	<b>-0.7</b>	p<0.01	4.3±0.6	4.0±0.6	-0.3		0.4		
1 (非便秘傾向群)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>4.1±0.5</b>	3.9±0.6	<b>-0.2</b>	p<0.05	4.1±0.5	4.0±0.6	-0.1		0.1		
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>3.6±0.7</b>	3.6±0.7	<b>0</b>		3.6±0.7	3.5±0.7	-0.1		-0.1		
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>3.6±0.5</b>	3.5±0.6	<b>-0.1</b>		3.6±0.5	3.5±0.7	-0.1		0		
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>3.6±0.8</b>	3.6±0.8	<b>0</b>		3.6±0.8	3.6±0.7	0		0		
3 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便の色(黄+薄黄土+黄 土)%	<b>19.6</b>	26.2	<b>6.6</b>		19.6	29.1	9.5	p<0.01	2.9		介入前より増加
3 (便秘傾向者のみ)	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便の色(茶+焦茶+黒焦 茶)%	<b>80.4</b>	<b>73.8</b>	<b>-6.6</b>		80.4	<b>70.9</b>	-9.5	p<0.01	2.9		介入前より減少
4 (便秘傾向者のみ)	単一群による介 入試験	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便の色(6段階評価、黄色 1→黒焦茶6)	<b>3.25±0.60</b>	3.26±0.56	<b>0.01</b>		3.19±0.63	3.27±0.66	0.08		0.01		
1	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便pH	<b>6.1±0.5</b>	6.0±0.4	<b>-0.1</b>		6.1±0.5	6.2±0.6	0.1		0.2		
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便pH	<b>7.50±0.63</b>	7.27±0.68	<b>-0.23</b>		7.50±0.63	7.09±0.58	-0.41	p<0.05	-0.18	p<0.05	効果あり
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便pH	<b>7.47±0.66</b>	7.32±0.72	<b>-0.15</b>		7.47±0.66	7.07±0.61	-0.4		-0.25		
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便pH	<b>7.51±0.64</b>	7.22±0.68	<b>-0.29</b>		7.51±0.64	7.10±0.59	-0.41	p<0.05	-0.12		介入前より減少
4 (便秘傾向者のみ)	単一群による介 入試験	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便pH	<b>7.1±0.7</b>	6.7±0.9	<b>-0.4</b>		6.9±0.7	6.5±0.7	-0.4		-0.2		いずれも2Wのデータ
1	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便水分量	<b>78±6</b>	78±8	<b>0</b>		78±6	79±5	1		1		
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便水分量	<b>69.3±4.5</b>	71.3±5.8	<b>2.0</b>		69.3±4.5	71.4±6.5	2.1	p<0.05	0.1		介入前より増加
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便水分量	<b>71.4±4.6</b>	72.6±6.1	<b>1.2</b>		71.4±4.6	73.0±6.1	1.6		0.4		
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便水分量	<b>67.7±3.9</b>	70.2±5.7	<b>2.5</b>		67.7±3.9	70.2±6.7	2.5		0		
4 (便秘傾向者のみ)	単一群による介 入試験	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便水分量	<b>75.9±8.7</b>	79.3±4.9	<b>3.4</b>		71.9±10.1	80.3±5.6	8.4		<b>1.0</b>		いずれも2Wのデータ
1	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	便アンモニア量 (μg/g)	<b>508±148</b>	595±187	<b>87</b>		508±148	547±197	39		-48		
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便アンモニア量 (μg/g)	<b>853±329</b>	852±344	<b>-1</b>		853±329	928±331	75		76		
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便アンモニア量 (μg/g)	<b>744±213</b>	934±367	<b>190</b>		744±213	942±369	198		8		
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	便アンモニア量 (μg/g)	<b>942±387</b>	784±325	<b>-158</b>		942±387	918±313	-24		134		
1	ランダム化クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数 (対数)	<b>9.6±0.7</b>	9.4±1.1	<b>-0.2</b>		9.6±0.7	9.8±0.3	0.2		0.4	p<0.05	効果あり。 さらに、9名中8名の糞便から BB-12を検出
2	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数 (対数)	<b>9.5±0.5</b>	9.5±0.5	<b>0</b>		9.5±0.5	10.1±0.3	0.6	p<0.01	0.6	p<0.01	効果あり
2 (便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数 (対数)	<b>9.5±0.5</b>	9.4±0.3	<b>-0.1</b>		9.5±0.5	10.2±0.4	0.7		0.8	p<0.05	効果あり
2 (非便秘傾向群)	クロスオーバー 試験	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数 (対数)	<b>9.5±0.5</b>	9.6±0.6	<b>0.1</b>		9.5±0.5	10.1±0.2	0.6	p<0.05	0.5	p<0.05	効果あり





整腸作用	ランダム化クロスオーバー試験/1 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	0	0	-1	便pH	NA	NA	NA	NA	NA	NA	統合された WMDの信頼区間は0をまたいでおり、有意とは言えなかった。	C	差があるとは言えない
	ランダム化クロスオーバー試験/1 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	0	0	-1	便水分量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	統合された WMDの信頼区間は0をまたいでおり、有意とは言えなかった。	C	差があるとは言えない
	ランダム化クロスオーバー試験/1 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	0	0	-1	便アンモニア量	NA	NA	NA	NA	NA	NA	統合された WMDの信頼区間は0をまたいでおり、有意とは言えなかった。	C	差があるとは言えない
	ランダム化クロスオーバー試験/2 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	0	0	-1	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数(対数)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	便秘傾向者のサブセット WMD 0.74 [95%CI 0.53; 0.95], p<0.001	A	有意に増加
	ランダム化クロスオーバー試験/2 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	0	0	-1	糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 占有率	NA	NA	NA	NA	NA	NA	WMD 8.75 [1.07; 16.42], p=0.026	A	有意に増加
	ランダム化クロスオーバー試験/2 クロスオーバー試験/1 ウォッシュアウト期間を設けた単一群による介入試験/1	-2	0	-1	-1	-1	糞便菌叢解析: <i>Clostridium</i> 細菌 数(検出率)	NA	B							

コメント(該当するセルに記入)

			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	4報中2報でプラセボより有意に増加、残り2報も介入前より有意に増加。 I <sup>2</sup> =0.0%。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。	排便回数	メタアナリシスを行った。		
	1報のみ、完全なランダムでない		サンプルサイズの考察がない	1報のみなのでリスク高とした。	完全には否定できない	排便日数	一報のみなので統合は行わない。		

			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	3報中2報で介入前より有意に増加。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		排便量	メタアナリシスを行った。		
			サンプルサイズの考察がない	4報中1報でプラセボより有意に改善、1報は介入前より有意に改善	完全には否定できない		便の形	測定している内容が論文によって異なるため定量的統合は行わない		
			同上	4報中2報で介入前より有意に黄色方向に変化。	同上		便の色	測定している内容が論文によって異なるため定量的統合は行わない		
			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	3報中1報でプラセボより有意に低下。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		便pH	メタアナリシスを行った。		
			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	3報中1報で介入前より有意に増加。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		便水分量	メタアナリシスを行った。		
			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	2報とも変化なし。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		便アンモニア量	メタアナリシスを行った。		
			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	4報中3報でプラセボより有意に増加。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 細菌数(対数)	メタアナリシスを行った。		
			メタアナリシスの信頼区間が広くない。	4報中2報でプラセボより有意に増加、残り1報は増加傾向。もう1報は介入前より有意に増加。 $I^2=0.0\%$ 。	funnel plotの対称性検定が行えず不明。		糞便菌叢解析: <i>Bifidobacterium</i> 占有率	メタアナリシスを行った。		
			同上	4報中3報で介入前より有意に減少	同上		糞便菌叢解析: <i>Clostridium</i> 細菌 数(検出率)	測定している内容が論文によって異なるため定量的統合は行わない		

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

**【閲覧に当たっての注意】**

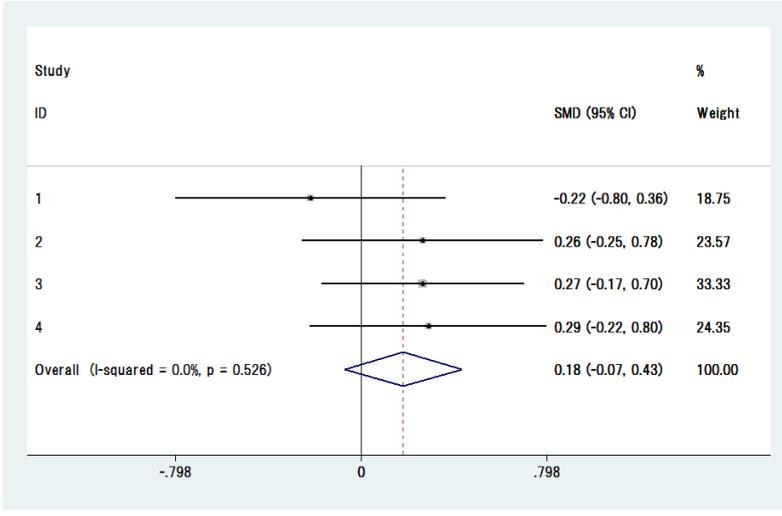
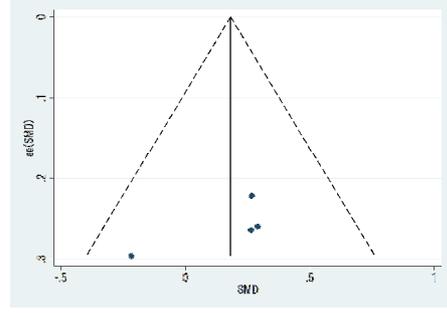
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名:ハヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
I	<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取
C	当該成分を含まない食品
O1	4報の論文により、BB-12を一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$ cfu 二週間～四週間毎日摂取することは、便秘傾向の健康者において、プラセボ摂取期と比較して、腸内のビフィズス菌の増加、 <i>Clostridium perfringens</i> または <i>Clostridium</i> レシチナーゼ陽性菌の減少、排便回数、日数の改善を導くことを明らかにした。また便の色、形は介入前と比べて改善される傾向にあり、排便量、便の水分量も介入前と比較して増加することが示された。
バイアスリスクの まとめ	採用論文1はリスク高、論文2、論文3はリスク中、論文4はリスク低と判定した。各効果指標ごとに關わる各論文のバイアスリスクを集め、各効果指標ごとにまとめたバイアスリスクを判定した結果、論文1が含まれる効果指標についてはリスク高(-2)、その他の効果指標についてはリスク中(-1)と判定した。
非直接性の まとめ	4報すべてが日本人の健康者を対象としており、対象者に関する非直接性はない。また、介入、対照、アウトカムについては4報全てであらかじめ設定したPICOに合致しており、非直接性は低い(0)。
非一貫性その他 のまとめ	メタアナリシスを行った効果指標についてまず述べる。今回行ったメタアナリシスから得られたI <sup>2</sup> 値は、いずれの効果指標についても0.0%であり、非一貫性は低い(0)と評価した。 メタアナリシスを行わなかったアウトカムについてはI <sup>2</sup> の値の代わりに、それぞれの研究で効果のあり・なしがどの程度一致しているかで評価した。排便回数に関しては1報のみであり評価ができないため、非一貫性は高(-2)と評価した。 <i>Clostridium perfringens</i> または <i>Clostridium</i> レシチナーゼ陽性菌の占有率と検出率については、4報中1報が対照食摂取時と有意に増加し、またそれを含む2報が介入前と比較して有意に増加しており、非一貫性は中(-1)と判断した。
コメント	特になし。

**【閲覧に当たっての注意】**

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

リサーチ クエスチョン	健常成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																						
P	疾病に罹患していない健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																				
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用																				
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1-論文4																		
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																				
効果指標	排便回数	統合値	0.18 [-0.07; 0.43], $p=0.159$																				
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-0.22 (-0.80, 0.36)</td> <td>18.75</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.26 (-0.25, 0.78)</td> <td>23.57</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.27 (-0.17, 0.70)</td> <td>33.33</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.29 (-0.22, 0.80)</td> <td>24.35</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.18 (-0.07, 0.43)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 増加は見られるものの統計的に有意であるとは言えなかった。</p>					Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	1	-0.22 (-0.80, 0.36)	18.75	2	0.26 (-0.25, 0.78)	23.57	3	0.27 (-0.17, 0.70)	33.33	4	0.29 (-0.22, 0.80)	24.35	Overall	0.18 (-0.07, 0.43)	100.00
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																					
1	-0.22 (-0.80, 0.36)	18.75																					
2	0.26 (-0.25, 0.78)	23.57																					
3	0.27 (-0.17, 0.70)	33.33																					
4	0.29 (-0.22, 0.80)	24.35																					
Overall	0.18 (-0.07, 0.43)	100.00																					
Funnel plot	 <p>コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>																						
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント: その他の解析は行っていない。																			

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-15(b)

サマリーシート(メタアナリシス: 排便回数(サブセット))

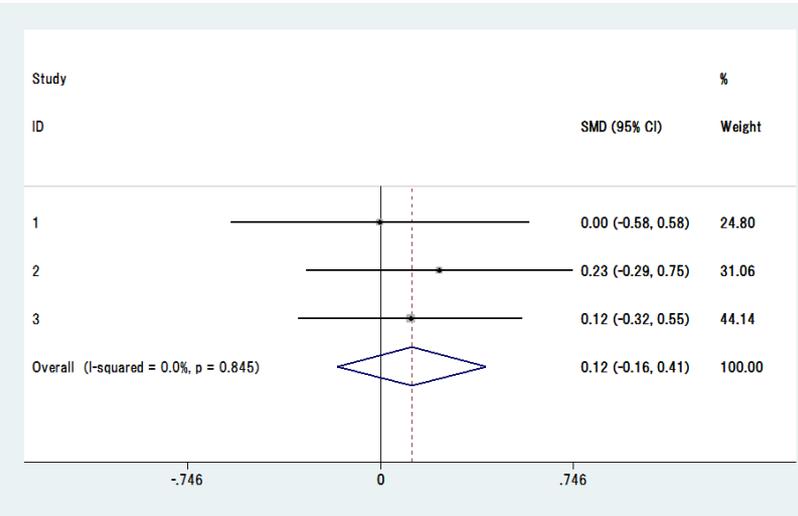
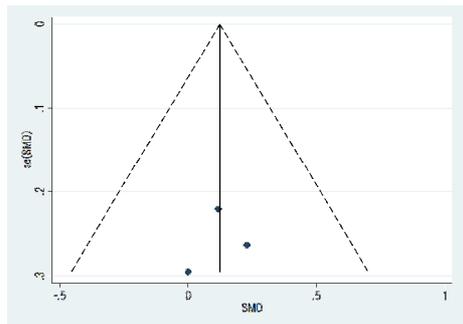
商品名: 八ヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

リサーチ クエスチョン	健常成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																				
P	疾病に罹患していない健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																		
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用																		
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4																		
コード	論文1-論文4 (サブセット: 論文1, 2は便秘傾向者群)																				
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																		
効果指標	排便回数	統合値	0.25 [-0.03; 0.54], $p=0.084$																		
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-0.13 (-0.97, 0.70)</td> <td>11.68</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.45 (-0.33, 1.23)</td> <td>13.46</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.27 (-0.17, 0.70)</td> <td>43.26</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.29 (-0.22, 0.80)</td> <td>31.60</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 0.0%, <math>p = 0.778</math>)</td> <td>0.25 (-0.03, 0.54)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>			Study ID	SMD (95% CI)	Weight	1	-0.13 (-0.97, 0.70)	11.68	2	0.45 (-0.33, 1.23)	13.46	3	0.27 (-0.17, 0.70)	43.26	4	0.29 (-0.22, 0.80)	31.60	Overall (I-squared = 0.0%, $p = 0.778$ )	0.25 (-0.03, 0.54)	100.00
Study ID	SMD (95% CI)	Weight																			
1	-0.13 (-0.97, 0.70)	11.68																			
2	0.45 (-0.33, 1.23)	13.46																			
3	0.27 (-0.17, 0.70)	43.26																			
4	0.29 (-0.22, 0.80)	31.60																			
Overall (I-squared = 0.0%, $p = 0.778$ )	0.25 (-0.03, 0.54)	100.00																			
	コメント: 統計的に増加する傾向が見られた。																				
Funnel plot																					
	コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。																				
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析			コメント: その他の解析は行っていない。																		

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

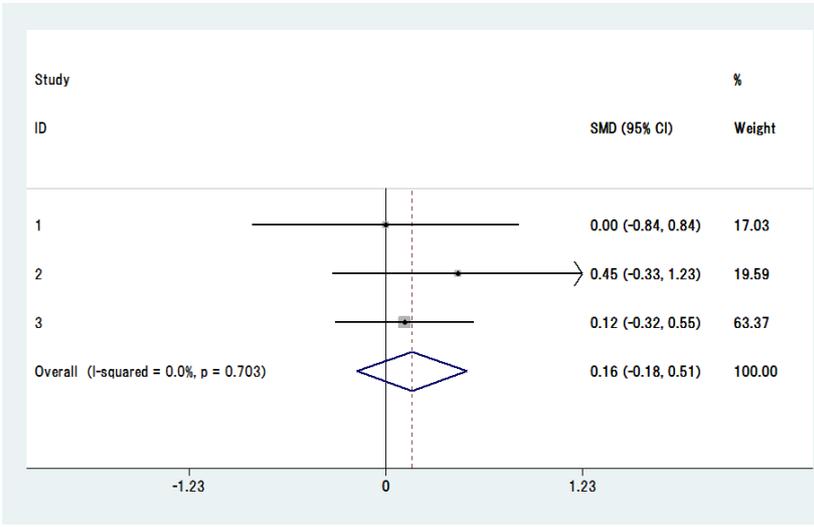
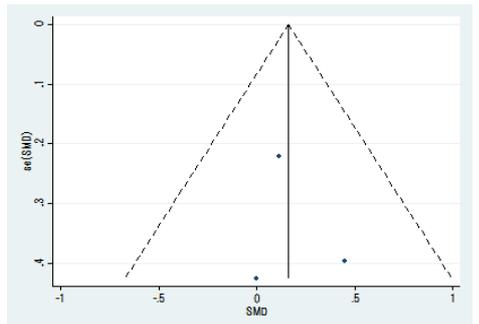
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																			
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)		I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																
C	当該成分を含まない食品		O	整腸作用																
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	3	コード	論文1-論文3															
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																	
効果指標	排便量	統合値	0.12 [-0.16; 0.41], $p=0.402$																	
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.00 (-0.58, 0.58)</td> <td>24.80</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.23 (-0.29, 0.75)</td> <td>31.06</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.12 (-0.32, 0.55)</td> <td>44.14</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.12 (-0.16, 0.41)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 増加は見られるものの統計的に有意であるとは言えなかった。</p>					Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	1	0.00 (-0.58, 0.58)	24.80	2	0.23 (-0.29, 0.75)	31.06	3	0.12 (-0.32, 0.55)	44.14	Overall	0.12 (-0.16, 0.41)	100.00
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																		
1	0.00 (-0.58, 0.58)	24.80																		
2	0.23 (-0.29, 0.75)	31.06																		
3	0.12 (-0.32, 0.55)	44.14																		
Overall	0.12 (-0.16, 0.41)	100.00																		
Funnel plot	 <p>コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>																			
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント: その他の解析は行っていない。																

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。		
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	3
コード	論文1-論文3 (サブセット: 論文1, 2は便秘傾向者群)		
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)
効果指標	排便量	統合値	0.16 [-0.18; 0.51], $p=0.356$
Forest plot	 <p>コメント: 増加は見られるものの統計的に有意であるとは言えなかった。</p>		
Funnel plot	 <p>コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>		
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析			コメント: その他の解析は行っていない。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-15(e)

サマリーシート(メタアナリシス: 糞便菌叢解析 Bifidobacterium 細菌数)

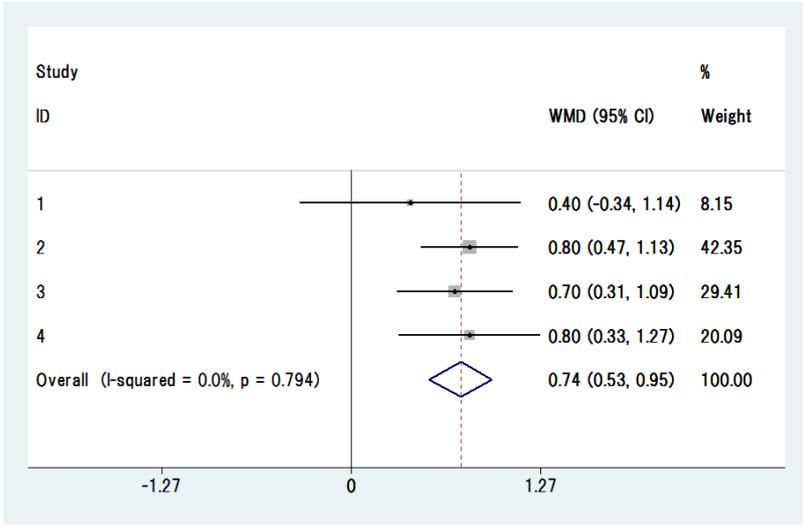
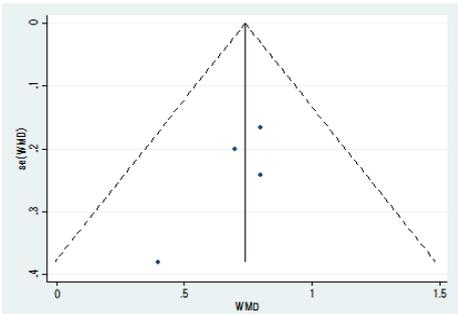
商品名: 八ヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																						
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																				
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用																				
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1-論文4																		
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																				
効果指標	糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 細菌数(対数)	統合値	0.64 [0.45; 0.83], $p < 0.001$																				
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.40 (-0.34, 1.14)</td> <td>6.42</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.60 (0.34, 0.86)</td> <td>54.56</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.70 (0.31, 1.09)</td> <td>23.19</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.80 (0.33, 1.27)</td> <td>15.83</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.64 (0.45, 0.83)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: 統計的に有意に増加している。</p>					Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	0.40 (-0.34, 1.14)	6.42	2	0.60 (0.34, 0.86)	54.56	3	0.70 (0.31, 1.09)	23.19	4	0.80 (0.33, 1.27)	15.83	Overall	0.64 (0.45, 0.83)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)																					
1	0.40 (-0.34, 1.14)	6.42																					
2	0.60 (0.34, 0.86)	54.56																					
3	0.70 (0.31, 1.09)	23.19																					
4	0.80 (0.33, 1.27)	15.83																					
Overall	0.64 (0.45, 0.83)	100.00																					
Funnel plot	<p>コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>																						
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント: その他の解析は行っていない。																			

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																				
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																		
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用																		
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4																		
コード	論文1-論文4 (サブセット: 論文1, 2は便秘傾向者群)																				
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																		
効果指標	糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 細菌数(対数)	統合値	0.74 [0.53; 0.95], $p < 0.001$																		
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.40 (-0.34, 1.14)</td> <td>8.15</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.80 (0.47, 1.13)</td> <td>42.35</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.70 (0.31, 1.09)</td> <td>29.41</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.80 (0.33, 1.27)</td> <td>20.09</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.74 (0.53, 0.95)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>			Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	0.40 (-0.34, 1.14)	8.15	2	0.80 (0.47, 1.13)	42.35	3	0.70 (0.31, 1.09)	29.41	4	0.80 (0.33, 1.27)	20.09	Overall	0.74 (0.53, 0.95)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)																			
1	0.40 (-0.34, 1.14)	8.15																			
2	0.80 (0.47, 1.13)	42.35																			
3	0.70 (0.31, 1.09)	29.41																			
4	0.80 (0.33, 1.27)	20.09																			
Overall	0.74 (0.53, 0.95)	100.00																			
	コメント: 統計的に有意に増加している。																				
Funnel plot																					
	コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。																				
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析			コメント: その他の解析は行っていない。																		

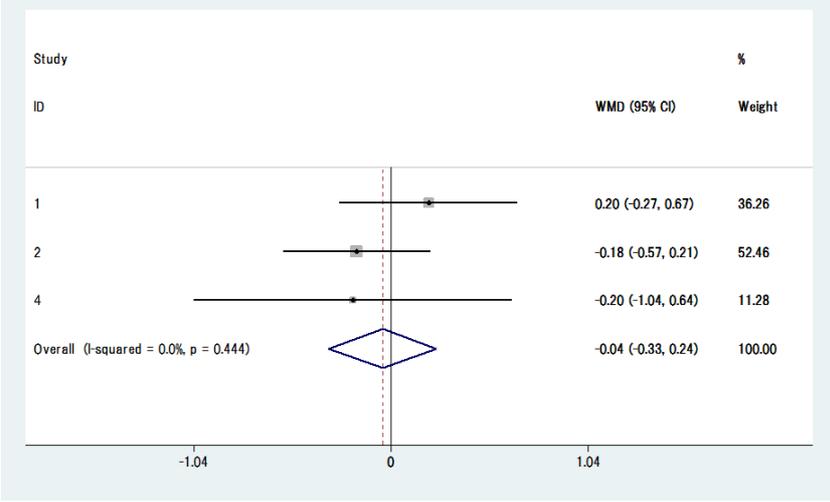
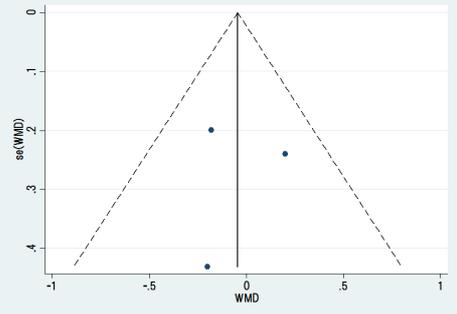
## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取														
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用														
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1,論文3												
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)														
効果指標	糞便菌叢解析 <i>Bifidobacterium</i> 占有率	統合値	8.75 [1.07; 16.42], $p=0.026$														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>7.10 (-2.32, 16.52)</td> <td>66.41</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>12.00 (-1.25, 25.25)</td> <td>33.59</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>8.75 (1.07, 16.42)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>					Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	7.10 (-2.32, 16.52)	66.41	3	12.00 (-1.25, 25.25)	33.59	Overall	8.75 (1.07, 16.42)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)															
1	7.10 (-2.32, 16.52)	66.41															
3	12.00 (-1.25, 25.25)	33.59															
Overall	8.75 (1.07, 16.42)	100.00															
	コメント: 統計的に有意に増加している。																
Funnel plot																	
	コメント: 作成はしたが二報のため意味をもたない。																
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント: その他の解析は行っていない。													

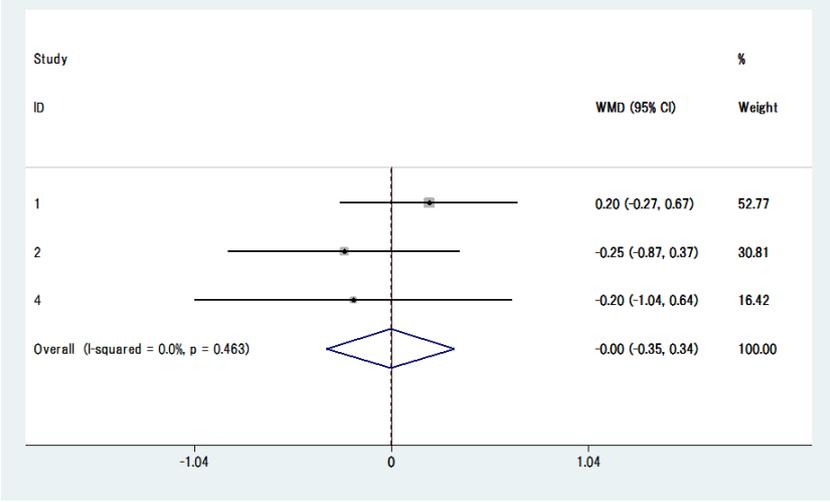
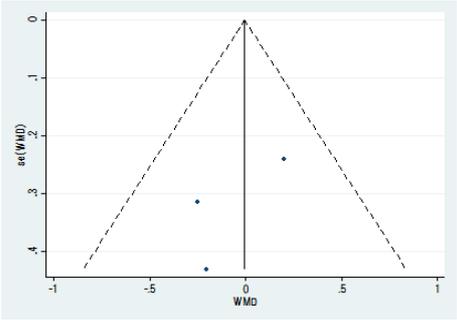
## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健常成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																			
P	疾病に罹患していない健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																	
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用																	
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1, 論文2, 論文4															
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																	
効果指標	便pH	統合値	-0.04 [-0.33; 0.24], $p=0.759$																	
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.20 (-0.27, 0.67)</td> <td>36.26</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>-0.18 (-0.57, 0.21)</td> <td>52.46</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-0.20 (-1.04, 0.64)</td> <td>11.28</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.444)</td> <td>-0.04 (-0.33, 0.24)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>					Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	0.20 (-0.27, 0.67)	36.26	2	-0.18 (-0.57, 0.21)	52.46	4	-0.20 (-1.04, 0.64)	11.28	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.444)	-0.04 (-0.33, 0.24)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)																		
1	0.20 (-0.27, 0.67)	36.26																		
2	-0.18 (-0.57, 0.21)	52.46																		
4	-0.20 (-1.04, 0.64)	11.28																		
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.444)	-0.04 (-0.33, 0.24)	100.00																		
	コメント: 統計的に有意な変化があるとは言えなかった。																			
Funnel plot																				
	コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。																			
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント: その他の解析は行っていない。																

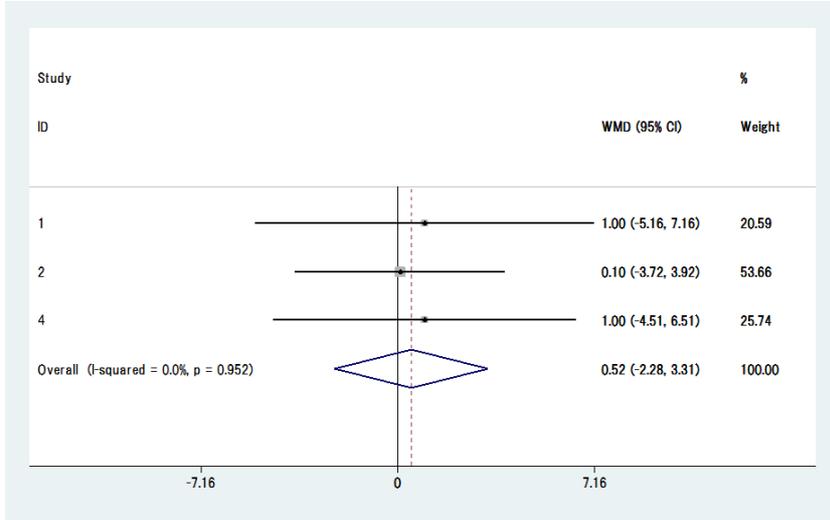
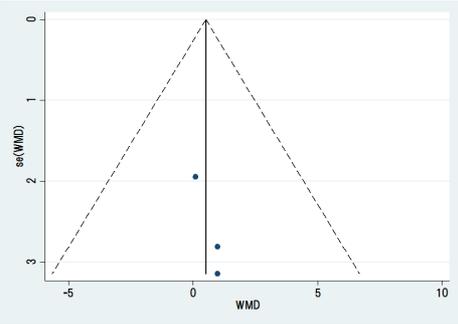
## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。		
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4
コード	論文1, 論文2, 論文4 (サブセット: 論文2は便秘傾向者群)		
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)
効果指標	便pH	統合値	-0.00 [-0.35; 0.34], $p=0.980$
Forest plot	 <p>コメント: 統計的に有意な変化があるとは言えなかった。</p>		
Funnel plot	 <p>コメント: 論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>		
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析	コメント: その他の解析は行っていない。		

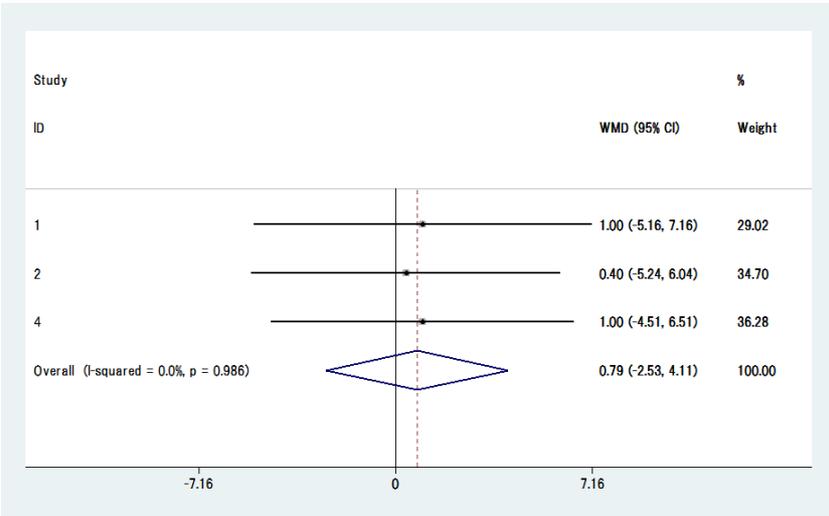
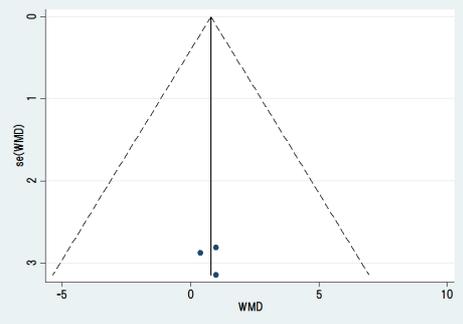
## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																			
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)		I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取																
C	当該成分を含まない食品		O	整腸作用																
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1, 論文2, 論文4															
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)																	
効果指標	便水分量	統合値	0.52 [-2.28; 3.31], $p=0.717$																	
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1.00 (-5.16, 7.16)</td> <td>20.59</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.10 (-3.72, 3.92)</td> <td>53.66</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1.00 (-4.51, 6.51)</td> <td>25.74</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.952)</td> <td>0.52 (-2.28, 3.31)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>					Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	1.00 (-5.16, 7.16)	20.59	2	0.10 (-3.72, 3.92)	53.66	4	1.00 (-4.51, 6.51)	25.74	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.952)	0.52 (-2.28, 3.31)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)																		
1	1.00 (-5.16, 7.16)	20.59																		
2	0.10 (-3.72, 3.92)	53.66																		
4	1.00 (-4.51, 6.51)	25.74																		
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.952)	0.52 (-2.28, 3.31)	100.00																		
	コメント:増加は見られるものの統計的に有意であるとは言えなかった。																			
Funnel plot																				
	コメント:論文数が少ないため対称性の検定は行わない。																			
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント:その他の解析は行っていない。																

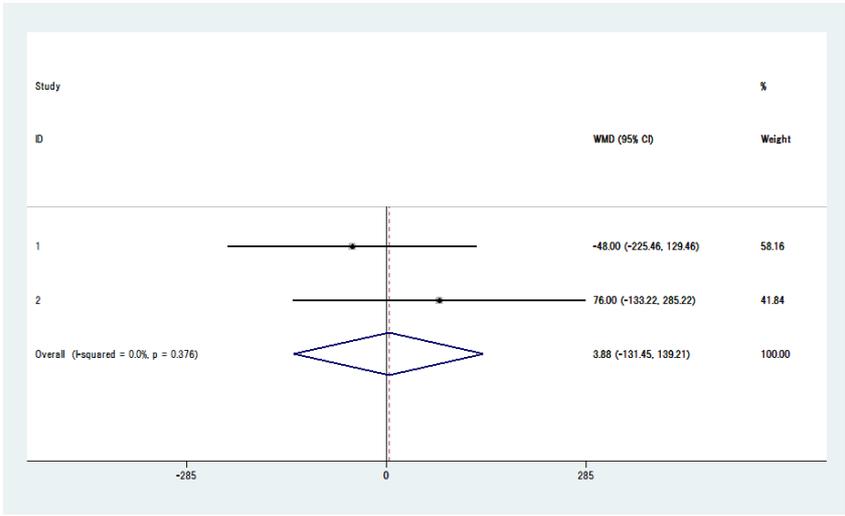
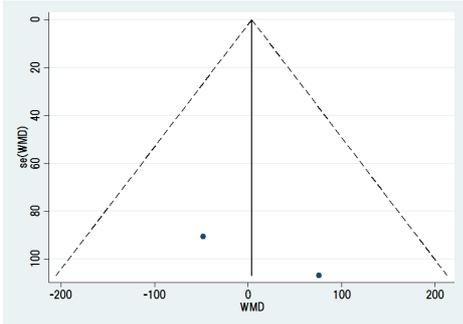
## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。																	
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取															
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用															
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4															
コード	論文1, 論文2, 論文4 (サブセット: 論文2は便秘傾向者群)																	
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)															
効果指標	便水分量	統合値	0.79 [-2.53; 4.41], $p=0.640$															
Forest plot	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1.00 (-5.16, 7.16)</td> <td>29.02</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.40 (-5.24, 6.04)</td> <td>34.70</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1.00 (-4.51, 6.51)</td> <td>36.28</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.79 (-2.53, 4.11)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント:増加は見られるものの統計的に有意であるとは言えなかった。</p>			Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)	1	1.00 (-5.16, 7.16)	29.02	2	0.40 (-5.24, 6.04)	34.70	4	1.00 (-4.51, 6.51)	36.28	Overall	0.79 (-2.53, 4.11)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight (%)																
1	1.00 (-5.16, 7.16)	29.02																
2	0.40 (-5.24, 6.04)	34.70																
4	1.00 (-4.51, 6.51)	36.28																
Overall	0.79 (-2.53, 4.11)	100.00																
Funnel plot	 <p>コメント:論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>																	
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析			コメント:その他の解析は行っていない。															

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。				
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)		I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取	
C	当該成分を含まない食品		O	整腸作用	
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4	コード	論文1, 論文2
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)		
効果指標	便アンモニア量	統合値	3.88 [-131.45; 139.21], $p=0.955$		
Forest plot	 <p>コメント:統計的に有意な変化があるとは言えなかった。</p>				
Funnel plot	 <p>コメント:論文数が少ないため対称性の検定は行わない。</p>				
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析				コメント:その他の解析は行っていない。	

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

リサーチ クエスチョン	健康成人を対象とし、 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 (以下BB-12)を含む食品の摂取による整腸作用を明らかにする。														
P	疾病に罹患していない健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)	I	BB-12 (またはBB-12と同一の菌であるとされているLKM512、DSM15954、および同等の菌であるとされているFK120)を含む食品(ヨーグルト、カプセルなど)摂取												
C	当該成分を含まない食品	O	整腸作用												
研究デザイン	クロスオーバー試験	文献数	4												
コード	論文1, 論文2(サブセット:論文2は便秘傾向者群)														
モデル	Fixed effect model	方法	Inverse variance method (STATA14)												
効果指標	便アンモニア量	統合値	-36.01 [-193.33; 121.31], $p=0.654$												
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>-48.00 (-225.46, 129.46)</td> <td>78.59</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>8.00 (-332.01, 348.01)</td> <td>21.41</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.775)</td> <td>-36.01 (-193.33, 121.31)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table>			Study ID	WMD (95% CI)	Weight	1	-48.00 (-225.46, 129.46)	78.59	2	8.00 (-332.01, 348.01)	21.41	Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.775)	-36.01 (-193.33, 121.31)	100.00
Study ID	WMD (95% CI)	Weight													
1	-48.00 (-225.46, 129.46)	78.59													
2	8.00 (-332.01, 348.01)	21.41													
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.775)	-36.01 (-193.33, 121.31)	100.00													
	コメント:統計的に有意な変化があるとは言えなかった。														
Funnel plot															
	コメント:論文数が少ないため対称性の検定は行わない。														
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析			コメント:その他の解析は行っていない。												

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

商品名:ハヶ岳高原プレーンヨーグルト生乳100

## &lt;要約&gt;

本研究レビューの結果は、便秘傾向の健常者において、一日当たり $0.9 \times 10^9 \sim 5.2 \times 10^9$  cfu のBB-12を含む食品を二週間から四週間毎日摂取した場合、プラセボ摂取時と比較して、腸内の善玉菌であるビフィズス菌の増加、悪玉菌である *Clostridium perfringens* または *Clostridium* レシチナーゼ陽性菌の減少、排便回数、日数の改善が導かれることを明らかにした。また便の色、形は介入前と比べて改善される傾向にあり、排便量、便の水分量も介入前と比較して増加することが示された。したがって、BB-12の摂取により整腸効果が得られることが明らかとなった。

本研究レビューで扱ったBB-12はいずれもヨーグルトに添付される形で摂取されている。BB-12は従来のビフィズス菌に比べて非常に高い耐酸性を有しており、pH 2-4の酸性条件下において高い生存率を示すことが報告されている[8]。この性質は、低pHによる $H^+$ -ATPase活性およびバクテリア内のpHを一定に保つのに関与する酵素複合体、の誘導によるということが報告されている[9]。またChr. Hansen社の内部での研究により、BB-12の胃酸または胆汁中における生存率が、調べた60種類のビフィズス菌と比較して同等もしくは高い事が報告されている[10]。

論文1において糞便到達試験が行われ、9名中8名からBB-12が検出された。この試験は糞便をまず溶かし、それを培地にて培養し、できたコロニーについてPCR法で検査していることから、便の中まで生きてままでBB-12が到達していると考えてよい。本レビューに採用された論文において糞便到達試験は1報でしか行われていないが、同じように約90%の被験者の糞便からBB-12が検出されたという報告がこれまで複数の論文でなされている[11-13]。以上の事実と、既に報告されているBB-12の酸性環境化での高い生存率[8]、胃酸や胆汁中での高い生存率[10]を合わせて考えると、BB-12は生きてそのまま腸に届き、腸内環境を変化・改善させていると考えられる。

## &lt;結論&gt;

本レビューの結果は、BB-12が生きて腸に届き、腸内の細菌環境を改善し、排便回数の改善を導くことを示しており、表示しようとする機能性「本品にはビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) が含まれます。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium lactis*, BB-12) は、生きて腸まで届くことで、腸内環境を改善し(善玉菌を増やし悪玉菌を減らす)、便通を改善する機能があることが報告されています。」について、本レビューで十分に検討できたと考える。また、最終商品に含まれるBB-12の量はおよそ  $2 \times 10^7$  cfu/g であり、本商品をおよそ100g だけ毎日摂取することにより、本レビューにおいて得られた結果と同等の整腸効果が得られると考えられる。ただし、論文4によると、BB-12ヨーグルトを摂取することによって増えたビフィズス菌は、摂取をやめて二週間後には介入前と同じレベルまで落ちており、この機能性を保つためには継続したBB-12の摂取が必要と思われる。

## &lt;限界&gt;

本研究レビューにおいては英語・日本語で検索を行ったが、他の言語によって出版されている論文を拾い切れていない恐れがある。また、メタアナリシス解析においてfunnel plotを作成したが、論文数が少ないため対称性の検定は行えず、出版バイアスについては不明である。後発研究により本研究レビューでの結論、BB-12による整腸作用についての結論が覆されることはないと考えているが、より厳密に議論するためには、より質の高い、大規模なRCT研究が待たれるところである。今後とも新たな報告があり次第、本研究レビューに追記する。

## 【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。