

生菌が添加された調製粉乳を乳児に長期間摂取させた臨床試験報告例

参照 番号	研究・報告年・ (実施国)	①被験乳児月 齢・②摂取人数	①摂取菌株・②摂取 量(投与量)・③摂取 期間	概要
1	Ziegler et al 2003 (イリノイ大学、米 国)	①6～10 日齢の 乳児 ②生菌摂取群は 40 人 *二重盲検、ラン ダム対照試験	① <i>Bifidobacterium lactis</i> ② 3.6×10^7 CFU/g (4.8×10^9 CFU/L 調 製乳) ③112 日齢まで	・生菌摂取による体重及び身長増加に係る有意な影響は認められなかった。 ・生菌摂取による便の性状(硬さ)及び臭いに係る有意な影響は認められなかった。 ・泣き叫び、疳痛に係る調製粉乳の影響は認められなかった。 ・病院受診、咳又は熱の頻度に係る生菌の影響は認められなかったが、生菌摂取群の下痢日数及び下痢症例数は対照群と比較して有意に低下していた。また、吐き出しの頻度が少なかった。
2	Chouraqui et al 2004 (ネスレ社、フラン ス)	①8 か月齢未満 (3.7 ± 2.1 か月 齢)の乳児 ②生菌摂取群 46 人(ただし 46% は新生児時点	① <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 株 ② 10^6 CFU/g 調製乳 (1.5×10^8 CFU/L 調 製乳、 10^8 CFU/日相 当)	・被験乳児全てに適切な成長が見られ、生菌摂取群と非摂取群で差異は認められなかった。 ・深刻な有害影響は認められなかった。吐き出し及び吐き戻しは生菌摂取群で 11%、対照群で 13%に生じた。 ・下痢様症状(便の回数等)/日を観察した結果、

		で母乳を摂取) *二重盲検、ランダム対照試験	③生菌摂取群が 137.1±60.1 日 (119.5~154.日)、 対照群が 148.1±64.9 日 (129.1~167.1 日)	生菌摂取群では、試験期間に急性の下痢症を経験した人数が少なかったが、統計的に有意な差異は認められなかった。また、下痢症状を示す平均日数は生菌投与群において有意に少なかった。
3	Saavedra et al 2004 (ジョンズ・ホプキンス大学、米国)	①3~24 か月齢の乳児 ②生菌摂取群（高用量及び低用量）各 39 人 *二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験	① <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 及び <i>Streptococcus thermophiles</i> ②高用量摂取群（各 1×10^7 CFU/g）、低用量摂取群（各 1×10^6 CFU/g） ③210±127 日間	- 各群間の乳児の調製乳の消費量の範囲に有意な差異は認められなかった。 - 生菌摂取群では、疝痛又は過敏症及び抗生物質の使用の報告の頻度が有意に低下した。 - 各群間で成長、健康状態に有意な差異は認められなかった。
4	Vendt et al 2006 (タルトゥ大学、エストニア)	①0~2 か月齢（平均日齢 39.8 日齢） ②生菌摂取群は 51 人 *二重盲検、ランダム化プラセ	① <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ② $8.1 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^9$ CFU/日 ③6 か月齢になるまで（平均 4.7 か月間）	- 生菌摂取群は、対照群と比較して身長及び体重の変化が有意に高く、良好な発育を示した。 - 生菌摂取群では排便の頻度が有意に多かった。 - 試験終了時点における乳児糞便検体を調べた結果、LGG 摂取群では <i>Lactobacillus</i> 属菌の保菌（定着）頻度がより高い割合で検出された。

		ボ対照試験		
5	Kukkonen et al 2008 (ヘルシンキ大学、フィンランド)	①0 か月齢 ②オリゴ糖が共 添加された生 菌摂取群は 506 人 *二重盲検、ラン ダム化プラセ ボ対照試験	①以下の 4 種類 ・ <i>Lactobacillus</i> <i>ramnosus</i> GG(LGG)、 ・ <i>Lactobacillus</i> <i>ramnosus</i> LC705、 ・ <i>Bifidobacterium</i> <i>breve</i> Bb99 ・ <i>Propionibacterium</i> <i>freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i> ②8~9×10 ⁹ CFU/日 (水、母乳又は調製乳 に添加) ③生後 6 か月間投与 (その後 2 年間のフ ォローアップ観察)	・ 両親からの報告を集計した結果、生菌摂取群と対照群の間で新生児罹病率、乳児疝痛の発生に差異は認められなかった。 ・ 嘔吐、便秘、泣き叫び、下痢、腹部不快の発生は両群で同程度であった。 ・ 介入期間における呼吸器系又は中耳炎、胃腸炎の発生の両群の間の有意な差異は認められなかった ・ 介入後のフォローアップ期間において、生菌摂取群では、呼吸器系感染症の発生が有意に低下した。 ・ 両群の 6 か月及び 24 か月時点における発育状態は類似していた。
6	Gibson et al 2009 (母子保健研究所、アデレード、	①10 日齢以下の 乳児 ②生菌摂取群は 72 人	① <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> ②3.85×10 ⁸ CFU/ 100 kcal	・ 生菌摂取群と対照群の間で増体重に有意な差異は認められなかった。 ・ 生菌摂取群と対照群の間で身長、頭囲及び BMI の平均に有意な差異は認められなかった。

	オーストラリア)	*二重盲検、ランダム対照試験	*4 か月から離乳食の開始が許されたが少なくとも 500 ml/日の調製乳の摂取を継続。 ③摂取開始から乳児が 212±7 日齢（7 か月）になるまでの期間	・両群の便の性状（硬さ）は類似していた。 ・両群の糞便、疝痛、吐き出し、嘔吐及び落ち着きのなさは類似していた。 ・感染症、皮膚炎、消化器系問題、摂取に係る問題（調製乳の摂取中又は直後の嘔吐）を含む健康影響について比較したところ、摂取に係る問題は対照群と比較して生菌摂取群で少なかった。 ・ワクチン反応への生菌摂取の影響は観察されなかった。
7	Gil-Campos et al 2012 （ソフィア大学、コルドバ、スペイン）	①1 か齢の乳児 *二重盲検、ランダム対照試験 ②生菌摂取群は 66 人	① <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 ② 1×10^7 CFU/g 調製粉乳 ③5 か月間(1 か月齢～6 か月齢)	・4 か月及び 6 か月時点の平均増体/日は、生菌摂取群と対照群の間で有意な差異は認められなかった。 ・身長、頭囲、調製乳摂取量、健康への影響について両群の間で有意な差異は認められなかった。 ・下痢の発生割合は、生菌摂取群と比較して対照群は 3 倍高かった。
8	Baglazi et al. 2016 （アテネ大学、ギリシャ）	①帝王切開で生まれた乳児（1-4 日齢） ②生菌摂取群（通	① <i>Bifidobacterium lactis</i> CNCM I-3446 ②通常用量群は 10^7	・通常用量群及び低用量群と母乳摂取群との間で初期の胃腸感染症に対する防御効果、消化管の免疫及び発達、腸内細菌叢の確立及び成長に有意な差異は認められなかった。

		常用量群及び低用量群)は各77人。参照群として母乳摂取乳児44人。 *二重盲検、ランダム化対照試験	CFU/g 粉末、低用量群は 10^4 CFU/g 粉末 ③誕生～12 か月まで (被験者は、誕生～6 か月までは乳児用調製粉乳、6 か月～12 か月まではフォローアップミルクを摂取。	
9	Bazanella et al. 2017 (ミュンヘン大学、ドイツ)	①母乳栄養、人工栄養及び混合栄養の誕生後の乳児 ②生菌摂取群は48人 *二重盲検、ランダム化プラセボ対照試験	①以下の4種類 <i>Bifidobacterium bifidum</i> BF3 株 <i>Bifidobacterium breve</i> BR3 株 <i>Bifidobacterium longum</i> subspecies <i>infantis</i> BT1 株 <i>Bifidobacterium longum</i> BG7 株 ②$10^7$ CFU/g (各菌等量による総菌数、ホエイベースの調製粉乳に添	・両親からの報告を集計した結果、生菌摂取群、対照群、母乳摂取群の間で、成長、抗生物質の投与量、健康状態に有意な差異は認められなかった。 ・糞便中の細菌叢の多様性に群間の有意な差異は認められなかった。

			加。) ③12 か月間（その後 2 歳までのフォローアップ観察）	
10	Maldonado et al. 2019 （グラナダの大学、病院、研究所、スペイン）	①1 か月齢の乳児 ②生菌 LC40 株 摂取群は 65 人 CECT7263 株 摂取群は 63 人 *二重盲検、ランダム化対照試験	① <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 LC40 株 <i>Bifidobacterium breve</i> CECT7263 株（*母乳から見出された菌株） ②各 10 ⁷ CFU/g ③11 か月間の介入試験（1 か月齢～12 か月齢）	・ LC40 株摂取群、CECT7263 株摂取群、対照群とも標準的に成長し、それらの体重増加に有意な差異は認められなかった。 ・ どの摂取群においても、調製粉乳の摂取に関連する有害影響は認められなかった。 ・ <i>B. breve</i> CECT7263 摂取群では、泣き叫ぶ頻度が対照群と比べて 1.7 倍低かった。 ・ <i>L. fermentum</i> LC40 株摂取群では、下痢の発生が対照群と比べて 44%低く、下痢症状の期間も 2.5 日短くなった。

*二重盲検、プラセボ対照試験の有無についての表記は原著の記載に従った。

（摂取試験参照 1~10）から引用、作成。

<摂取試験一覧表参照>

1. Ziegler EE, Jeter JM, Drulis JM, Nelson SE, Haschke F, Steenhout P et al: Formula with reduced content of improved, partially hydrolyzed protein and probiotics: infant growth and health. *Monatsschrift Kinderheilkunde* December 2003
2. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC: Acidified Milk Formula Supplemented With *Bifidobacterium lactis*: Impact on Infant Diarrhea in Residential Care Settings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38: 288-292
3. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH: Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 261-267
4. Vendt N, Grünberg H, Tuure T, Malminiemi O, Wuolijoki E, Tillmann V et al: Growth During the First 6 Months of Life in Infants Using Formula Enriched With *Lactobacillus Rhamnosus* GG: Double-Blind, Randomized Trial. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19(1):51-58
5. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R et al: Long-Term Safety and Impact on Infection Rates of Postnatal Probiotic and Prebiotic (Synbiotic) Treatment: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PEDIATRICS* 2008; 122:8-12
6. Gibson RA, Barclay D, Marshall H, Moulin J, Maire JC, Makrides M: Safety of supplementing infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids and *Bifidobacterium lactis* in term infants: a randomized controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2009; 101:1706-1713
7. Gil-Campos, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD et al: *Lactobacillus fermentum* CECT5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacological Research* 2012; 65(2): 231-238
8. Baglatzi L, Gavrili S, Zachaki S, Favre L, Recquet S, Benyacoub J et al.: Effect of infant Formula Containing a Low Dose of the Probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 on Immune and Gut Functions in C-Section Delivered Babies: A Pilot Study. *CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: PEDIATRICS* 2016; 10: 11-19

9. Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gómez MX et al: Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am J Clin Nutr* 2017;106(5):1274-1286
10. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, Benavides MR, Flores-Rojas K et al: Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* 2019;19:361: 1-15