

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：ビフィズス菌 BB536 摂取と排便状況および腸内環境に関するシステムティックレビューとメタアナリシス

商品名：届くビフィズス EX（イーエックス）a

機能性関与成分名：ビフィズス菌 BB536

表示しようとする機能性：本品には、生きたビフィズス菌 BB536 が含まれます。ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。

作成日：2021年1月5日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 録

背景：ビフィズス菌や乳酸菌の摂取が正常な消化器官の活動に寄与する可能性が示唆されているが、ビフィズス菌 BB536 の効果に関する研究レビューはない。

目的：ビフィズス菌 BB536 の摂取が、健常成人の腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える効果の研究レビューを実施する。

方法：国内外の5つのデータベースに2014年11月までに収載された文献を検索した。健常成人を対象とした、ビフィズス菌 BB536 摂取が排便状況または腸内環境に及ぼす影響を調査したプラセボ対照比較試験を採用した。各研究の質の評価を行い、腸の調子を整える指標として排便頻度、腸内環境の指標として便中アンモニア量に関するデータを抽出した。これらのアウトカムデータを、ランダム効果モデルを用いたメタアナリシスにより統合した。

結果：牛乳や発酵乳などの食品形態でビフィズス菌 BB536 を20億～200億/日の用量で摂取した7つの文献が採用され、これらの文献から10個の研究集団が特定された。これらの研究のうち、2つがバイアスリスクの低い研究で、8つが高い研究だった。排便頻度に関して、1つの研究は増加を示さなかったが5つの研究が増加を示し、メタアナリシスの統合値は増加を示した（0.64回/週；95% CI: 0.31, 0.97; p=0.0002）。また、便中アンモニア量に関して、4つの研究（3文献）が同定され、有意な減少を示した研究は1つであったが、メタアナリシスの統合値は減少を示した（9.57 μ mol/g; 95% CI: 2.92, 16.21; p=0.005）。下痢気味などの軽微な有害事象が一部の文献で報告されたが、重篤な有害事象は報告されなかった。

結論：エビデンスの確度は限定的であるが、ビフィズス菌 BB536 を20億以上含む食品の摂取は、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整えると考えられる。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量

は腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考え

はじめに

近年、腸内細菌が様々な疾患の発症や進展に関与することが明らかになってきている[1]。排便頻度が少ないなど消化器官の運動不調は、腸内菌叢と呼ばれる腸内細菌の構成に影響を及ぼすとともに[2]、身体的および精神的な健康に負の影響を与え QOL を低下させる[3,4]。腸内細菌の一部はタンパク質などの窒素源を代謝することで、アンモニアや硫化水素、フェノール類などの人体に有害な腐敗産物を腸内で生成する[5,6]。消化器官の運動不調は腸内腐敗産物を増加させる一因であることが示唆されていることから[7]、正常な消化器官の運動を維持することは、日々の QOL を向上させるだけでなく、腐敗産物の少ない腸内環境を形成し、大腸の健康を維持する観点からも重要である。

プロバイオティクスは「適正な量を摂取した時に、宿主に有益な生理作用をもたらす微生物」と定義され[8]、その生理作用は便秘や下痢の改善といった整腸作用のほか、抗アレルギー作用や感染防御作用、大腸炎の軽減など多岐に渡る[9]。整腸作用に関しては、機能的便秘を有する人へプロバイオティクスを投与することで、腸管滞留時間を短縮し、排便頻度や便性を改善することがシステマティックレビュー[10]で示唆されているが、研究間の異質性が大きく、その理由としてプロバイオティクスの種や株の違いが推測されている。また、FAO/WHO のプロバイオティクスに関するガイドライン[8]においても、現状ではプロバイオティクスの生理効果は株依存的に考えるべきであることを示唆しており、プロバイオティクスの整腸作用も株ごとに検証される必要がある。

ビフィズス菌 *Bifidobacterium longum* BB536 (以下、ビフィズス菌 BB536) は乳児の糞便から分離した菌株で、酸素や酸に対して耐性を持ち、高い安全性が証明され、世界の多くの国でヨーグルトやサプリメント、育児用粉ミルクに利用されているビフィズス菌である。これまでに整腸効果や免疫調節作用など多くの生理調節機能が示されている[11]。

ビフィズス菌 BB536 の摂取は、*Bifidobacterium* 属 の増加 (19,21) や、毒素産生型 *Bacteroides fragilis* 菌数の減少 (28) などの腸内フローラへの作用、また、腸内フローラを良好にすることによる便中短鎖脂肪酸の増加 (21)、腸内のアンモニア量の低減 (29)、便の性状改善 (18)、排便回数の増加 (18-20, 22, 24) など、消化器官の正常な活動を助けると考えられる。そこで、本研究レビューでは、ビフィズス菌 BB536 の摂取が健常成人の正常な消化器官の活動と良好な腸内環境に寄与するかどうか (ビフィズス菌 BB536 の摂取は、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整えるか) を調べた。消化器官の活動を示す指標として、QOL に大きく影響を及ぼすと考えられる排便頻度を重要性の高いアウトカムとして採用した。腸内環境の指標には、大腸内でのタンパク質代謝の指標として用いられ大腸の細胞に直接毒性を示す[12,13]、便中のアンモニア量を採用した。

方法

本研究レビューの手順は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014[14]

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

を参考に実施した。本研究レビューのプロトコールは、2014年10月27日に作成された。

1. 対象研究の適格基準

対象とする臨床試験の適格基準を、本文表1に示した。参加者 (P) の適格基準は健常成人とし、入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。介入 (I) の適格基準は、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含有する食品を 1 週間以上摂取している試験とし、対照 (C) の適格基準は、介入食品からビフィズス菌 BB536 のみを除いたプラセボ食品を用いた試験とした。アウトカム (O) の適格基準は、排便頻度または便中アンモニア量に及ぼす影響を調査した試験とし、試験デザイン (S) の適格基準はプラセボ対照比較試験とした。

本文表 1 対象研究の適格基準とデータの抽出項目

PICOS	適格基準と除外規準	データの抽出項目
参加者 (Participants)	健常成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外。	年齢、性別、試験のセッティング (場所等)、選択基準、除外基準、
介入 (Intervention)	ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品を 1 週間以上摂取。	被験者数、摂取期間、ビフィズス菌 BB536 投与量、摂取方法
対照 (Comparison)	介入食品からビフィズス菌 BB536 のみを除いたプラセボ食品を摂取。	被験者数、摂取期間、食品の形態とその属性
アウトカム (Outcome)	排便頻度、便中のアンモニア量、有害事象	解析対象集団、主要アウトカムと副次アウトカムの結果、アウトカムの要約尺度 (平均値±標準偏差など)
試験デザイン (Study design)	プラセボ対照比較試験	研究デザイン、研究のバイアスリスク (選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告など)、査読の有無

2. 対象研究の検索とスクリーニングの方法

対象研究は文献データベースである MEDLINE (<http://search.proquest.com/>)、EMBASE (<http://search.proquest.com/>)、CENTRAL (<http://www.cochranelibrary.com/>)、医中誌 (<http://www.jamas.or.jp/>)、CiNii (<http://ci.nii.ac.jp/>) で検索し (著者 A)、ハンドサーチは実施しなかった。ビフィズス菌 BB536 は、“BB536”、“ATCC BAA-999” (American Type Culture Collection)、“BL999” [15]、“NCC3001” [16]の株名として識別され、ビフィズス菌 BB536 を含む食品は“ビヒダス”または“ビフィダス”、“bifidus”の名称で特定されることから、これらの単語を含むヒト臨床研究を検索した。文献の言語や期間の制限は設けなかった。各データベースでの検索式と検索された文献数を別紙様式 (V) - 5 に記載した。CiNii は臨床試験に関するフィルターがなく、論文の抄録が掲載されていないものも多いため、BB536 と特定される単語のみを含む文献を検索し、スクリーニングで非臨床試験を除いた。

収集された文献の表題と抄録から、ビフィズス菌 BB536 摂取が排便状況または腸内環境に及ぼす影響を調査し、重篤な慢性疾患を持たない成人を参加者としたプラセボ対照試験を選抜した (一次スクリーニング)。学会発表の抄

録等の会議録はここで除外した。抄録が利用できないなどの理由で、研究の内容が不明な文献は残した。一次スクリーニングで選抜された文献について、本文から被験者 (P)、介入 (I)、対照 (C)、アウトカム (O)、試験デザイン (S) を特定し、適格基準に合致する文献を抽出した (二次スクリーニング)。文献の選抜は2名 (著者 A、B) で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者 (著者 C) によって判断を行った。

3. データの抽出

スクリーニング後に採用された文献から、本文表 1 に示した参加者、介入、対照、アウトカム、試験デザインに関する情報を抽出し、各研究を著者名と発表年に基づく研究コードで特定した。排便頻度と便中アンモニア量については、介入前後の要約指標 (平均値、標準偏差など) を抽出した。一つの文献の中に、摂取用量やアウトカムが異なるなど複数の研究対象集団があった場合は、それぞれに研究コードを付与した。データの抽出は2名 (著者 A、B) で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者 (著者 C) によって判断を行った。

4. 採用された各研究の質の評価

採用された研究のバイアスリスクを評価するため、選択バイアス (ランダム割付の方法、隠蔽)、参加者の盲検性バイアス、評価者の盲検性バイアス、症例減少バイアス (解析集団、不完全アウトカム)、出版バイアス (選択的アウトカム報告)、その他のバイアスリスクを評価した。設定したリサーチクエッションに対する採用された各研究の適応性を評価するため、本文表 1 に示した PICO に対する各研究の非直接性をそれぞれ評価した。各バイアスと非直接性の評価は、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の三段階で行った。採用された文献の質の評価は2名 (著者 A、B) で独立して実施し、相違がみられた場合は協議を行い、相違点が解消されない場合は第三者 (著者 C) によって判断を行った。

5. データの統合と統計解析

アウトカムの測定尺度が一致した研究が二つ以上ある場合は、RevMan 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration) を用いてメタアナリシスによるデータの統合を行った。同様の手法で測定されているが、文献間で単位の異なる測定尺度については、単位を換算して統一した。必要な場合は、標準誤差 (SE) や信頼区間 (CI) から標準偏差 (SD) を計算した。クロスオーバー試験またはプラセボ対照群内比較試験では、時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値として扱った[10,17]。単位が統一された測定尺度については加重平均差 (weighted mean difference; WMD) を計算し、単位が統一されないアウトカムについては標準化平均差 (standardized mean difference; SMD) を計算し、WMD と SMD の推定には、ランダム効果モデルを用いた。統合データの感度分析として、ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果を比較し、結果の頑健性を評価した。統合されたデータの統計学的異質性は、カイ二乗検定で判定し、 I^2

統計量でその程度を評価した (0-25%、低い ; 25-50%、中程度 ; 50-75%、高い ; 75-100%、極めて高い)。統合結果と異質性は、 $p < 0.05$ で有意とみなした。出版バイアスはファンネルプロットで評価し、プロットの対称性を Egger と Begg の方法で検定し、 $p < 0.1$ で有意とみなした (metafor; R version 3.1.3; R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>)。データの統合と統計解析は著者 A と著者 D で実施した。

6. エビデンス総体の評価

抽出された各研究の質の評価結果から、アウトカムごとのバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスを、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階評価した。これら5項目の評価結果から、アウトカムごとにエビデンスの強さを評価した。エビデンス総体の評価は著者 A と著者 C、著者 D、著者 E で実施した。

結果

1. 文献の収集と選択

文献データベースの検索の結果、計 221 件が検索され、重複する文献を除いた 143 報が収集され、一次スクリーニングで 129 報、二次スクリーニングで 7 報が除外され (別紙様式 (V) - 8)、最終的に 7 報 (別紙様式 (V) - 7) [18-24] を適格基準に合致する文献として採用した (別紙様式 (V) - 6)。Ogata et al. (1997)[18]では、排便状況を調査した研究集団 (40 名) と、異なるビフィズス菌 BB536 の摂取量 (Group A と Group B) で腸内環境等を調査した研究集団 (12 名) が記載されていたため、それぞれの研究集団に研究コードを付与した。Yaeshima et al. (1997)[19]では、排便状況を調査した研究集団 (39 名) と、腸内環境等を調査した研究集団 (11 名) が記載されていたため、それぞれの研究集団に研究コードを付与した (別紙様式 (V) - 7)。採用された 7 報の中で、排便頻度 (排便回数) を調査した 6 報 [18,19,21-24] と便中アンモニア量を調査した 3 報 [18,19,21] の要約指標を用いてメタアナリシスを実施した。

2. 研究の特徴

採用された研究の特徴を別紙様式 (V) - 7 に示した。採用された文献 7 報のうち、6 報が日本、1 報が海外 (オーストラリア) の研究機関が実施した研究だった。試験デザインは、1 報が無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験、1 報が無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験、5 報が無作為化と盲検化を実施していないプラセボ対照単群内比較試験だった。また、すべての文献は査読がある雑誌に掲載されたものだった。

採用された文献から特定された 10 の研究 (Ogata et al. (1997)[18] の Group A, B を含む) には、277 名 (男性 38 名、女性 239 名) の参加者が含まれていた。Bruno et al. (2004)[23] の研究はオーストラリア人を対象とし、それ以外の研究は日本人だった。5 つの研究は女性のみを対象とし、4 つの研究は排便頻度が少ない傾向の成人を対象としていた。

介入の方法は、7 つの研究がビフィズス菌 BB536 を 20 億/日で摂取し、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

残りの研究は 50 億/日または 100 億/日、200 億/日で摂取していた。摂取の方法は、発酵乳や牛乳、カプセルの形態の食品を、一日に一回摂取していた。発酵乳を用いた研究では、ビフィズス菌 BB536 とともに *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* や *Streptococcus thermophilus* などを用いて発酵していた。Bruno et al. (2004)[23]の研究では、ビフィズス菌 BB536 とイヌリンを含むカプセルを摂取していた。すべての研究の対照食品は、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品から、ビフィズス菌 BB536 のみを除いた食品だった。Ogata et al.(1997)[18]と Yaeshima et al. (1997)[19]の排便状況を調査した研究では、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品の摂取期間が 3 週間であったのに対し、対照食品の摂取期間は 2 週間だったが、これら以外の研究の試験食品と対照食品の摂取期間は同じ 2 週間 (Ogata et al. (1997)[18] Group A, B のみ 1 週間) だった。

研究のアウトカムについては、排便状況 (排便頻度など) を報告したものが 6 つ、便中アンモニア濃度などを含む腸内環境を報告したものが 3 つ、腸内細菌の構成を報告したものが 3 つだった。解析集団については、清水ら (2007)[24]の研究は PPS (per-protocol-set) であったが、その他の研究は不明であった。

3. 排便頻度

3-1. 研究の質

排便頻度 (排便回数) を調査した 6 つの研究のバイアスリスクと非直接性の評価結果を別紙様式 (V) - 1 1 a に示した。Bruno et al. (2004)[23]の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験はバイアスリスクを低 (0) と判定し、清水ら (2007) [24]の無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験は中/疑い (-1) と判定し、無作為化と盲検化を実施していない 4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]は、バイアスリスクを高 (-2) と判定した。

排便状況を調査した 4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]の参加者は女性のみであったことから、参加者 (P) に関する非直接性を中/疑い (-1) と判定した。Ogata et al. (1997) [18]と Yaeshima et al. (1997)[19]の排便状況を調査した研究では、ビフィズス菌 BB536 を含む試験食品の摂取期間が 3 週間であったのに対し、対照食品の摂取期間は 2 週間であったことから、対照 (C) に関する非直接性を中/疑い (-1) と判定した。これら以外の項目はすべて低 (0) と判定した。これらの結果から、4 つのプラセボ対照単群群内比較試験 [18-20,22]の非直接性を中/疑い (-1) と判定し、残り 2 つの研究[23,24]の非直接性を低 (0) と判定した。

3-2. 結果の総括

排便回数の平均値 (回/週) と統計学的検定結果を別紙様式 (V) - 1 1 a に示した。ビフィズス菌 BB536 を 100 億/日摂取した Bruno et al. (2004)[23]の研究では群間の有意差が見られなかったが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億/日摂取したその他の研究では、対照群と比較して介入群の排便回数が有意に増加し、その平均増加値は 0.56-0.84 回/週であった。

メタアナリシスによって 6 つの研究の排便回数に関するデータを統合した結果 (別紙様式 (V) - 1 5)、対照群と比較して介入群では、全体として排便回数 (回/週) が 0.64 (95% CI: 0.31, 0.97; p=0.0002) 増加した。研究間の異

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

質性は認められず (χ^2 test, $p < 0.98$; $I^2 = 0\%$)、ファンネルプロットの非対称性も認められなかったことから (Egger test, $p = 0.729$; Begg test, $p = 1.00$)、出版バイアスは示唆されなかった。ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果は一致したことから、結果の頑健性が認められた。

3-3. エビデンス総体の評価

排便頻度を調査した 6 つの研究全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスリスク、データ統合の結果、およびエビデンスの強さを記載した表を別紙様式 (V) - 1 3 a に示した。6 つの研究のうち、4 つの非無作為化非盲検化比較試験 (非 RCT) のバイアスリスクが高 (-2) であり、2 つの二重盲検無作為化比較試験 (RCT) のバイアスリスクが低 (0) と中/疑い (-1) であることから、全体のバイアスリスクを高 (-2) と判定した。4 つの非 RCT 研究の非直接性が中/疑い (-1)、2 つの RCT 研究の非直接性が低 (0) であり、対象となった参加者の大多数が日本人であることから、全体の評価は中/疑い (-1) と判定した。排便頻度を調査した 6 つの研究への参加者は 228 名と、これまで報告されているプロバイオティクスの整腸作用を調べた臨床研究と比べて大きいことから [10]、不精確については低 (0) と判定した。

Bruno et al. (2004) [23] の RCT 研究は排便頻度の増加を示していないが、参加者数は介入群、対照群各 10 名と少ない。一方で、清水ら (2007) [24] の RCT 研究は 48 名の参加者を対象としており、排便回数の増加を示している。バイアスリスクが高 (-2) とされた 4 つの非 RCT 試験 [18-20, 22] は、いずれも介入群における排便回数の増加を示している。メタアナリシスによるデータ統合の結果は、介入群における排便回数の増加を示し、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便頻度の増加に関して、研究全体の非一貫性は低 (0) と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性は見られなかったことから、出版バイアスなどその他のバイアスは低 (0) と判定した。

ビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加に関して、清水ら (2007) [7] が実施した RCT 研究が増加を示している。Bruno et al. (2004) [6] が実施した RCT 研究では増加が認められていないが、精度 (参加者数) が限られており、また 4 つの非 RCT 研究 [1-3, 5] は清水ら (2007) [7] が実施した DB-RCT 研究と同程度に排便頻度を増加させている。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加に関して、エビデンスの確度は限定的であるが効果があると判断された。

4. 便中アンモニア量

4-1. 研究の質

便中アンモニア量を調査した 4 つの研究 (3 つの文献) のバイアスリスクと非直接性の評価結果を別紙様式 (V) - 1 1 a に示した。4 つの研究 [18, 19, 21] は、いずれも無作為化と盲検化を実施していないプラセボ対照単群群内比較試験で、バイアスリスクを高 (-2) と判定した。非直接性については、Yaeshima et al. (1997) [19] の参加者が女性のみに限られていることから中/疑い (-1) と判定し、その他の項目ではすべて一致していたことから低 (0) と判

定した。

4-2. 結果の総括

便中アンモニア量 ($\mu\text{ mol/g}$) と統計学的検定結果を別紙様式 (V) - 1 1 a に示した。Ogata et al. (1997)[18]の研究では、Group A において群間有意差は見られなかったが、Group B において群間で有意に便中アンモニア量が低下した。Yaeshima et al. (1997)[19]の研究では、群間有意差は見られなかったが、介入期に減少傾向が見られた。Ogata et al. (1999)[21]の研究では、群間有意差は見られなかったが、介入期間後（摂取終了後）に有意に便中アンモニア量が増加した。4つの研究における便中アンモニア量の平均減少値は 5.40–12.70 $\mu\text{ mol/g}$ であった。

メタアナリシスによって4つの研究の便中アンモニア量に関するデータを統合した結果（別紙様式 (V) - 1 5）、対照群と比較して介入群では、全体として便中アンモニア量 ($\mu\text{ mol/g}$) が 9.57 (95% CI: 2.92, 16.21; $p=0.005$) 減少し、研究間の異質性は認められなかった (χ^2 test, $p<0.81$; $I^2=0\%$)。ファンネルプロットの対称性については、Begg の検定 ($p=1.00$) では非対称性が認められなかったが、Egger の検定では非対称性が認められたことから (Egger test=1.5247, SE 0.4902, $p=0.0897$)、出版バイアスが示唆された。ランダム効果モデルと固定効果モデルの結果は一致したことから、結果の頑健性が認められた。

4-3. エビデンス総体の評価

便中アンモニア量を調査した4つの研究全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどその他バイアスリスク、データ統合の結果、およびエビデンスの強さを記載した表を別紙様式 (V) - 1 3 a に示した。4つの研究全てが非 RCT でバイアスリスクが高 (-2) であることから、全体のバイアスリスクは高 (-2) と判定した。4つの研究のうち、1つの非直接性が中/疑い (-1) であったが、その他の研究はすべて低 (0) であり、対象となった参加者は全て日本人であることから、全体の評価は低 (0) とした。便中アンモニア量を調査した4つの研究への参加者は29名と少ないことから、不精確については中/疑い (-1) と判定した。

便中アンモニア量が対照群と比較して有意に低下した研究は Ogata et al. (1997)[18] Group B の研究のみであったが、Yaeshima et al. (1997)[19]の研究では介入期に減少傾向が見られ、Ogata et al. (1999)[21]の研究では介入期間後（摂取終了後）に有意に便中アンモニア量が増加した。また、便中アンモニア量の群間平均差は4つの研究全てで減少を示した。メタアナリシスによるデータ統合の結果は、介入群における便中アンモニア量の減少を示し、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量の減少に関して、研究全体の非一貫性は低 (0) と判定した。また、便中アンモニア量に関するファンネルプロットに非対称性が見られ、プロットの分布から効果を過小評価している可能性が示唆されたことから、出版バイアスなどその他のバイアスは中/疑い (-1) と判定した。

ビフィズス菌 BB536 による便中アンモニア量の減少に関して、Ogata et al. (1997)[18] Group B の非 RCT 研究が増加を示している。また、メタアナリシス

によるデータ統合の結果は、介入による効果を過小評価している可能性はあるが、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示唆している。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 による便中アンモニア量の減少に関して、エビデンスの確度は限定的であるが効果があると判断された。

5. 有害事象

採用された7つの文献のうち、3つの文献が有害事象を調査していた。八重島ら(2001)[22]の研究では、全試験期間中を通して体調に関して特に問題となる事象はなかったと報告している。Bruno et al. (2004)[23]の研究では、介入試験食品および対照食品の摂取による、消化器に関する有害事象はなかったと報告されている。清水ら (2007)[24]の研究では、介入試験食品の摂取前と比べて、摂取後に下痢気味の出現回数が増加したが、摂取期間（14日間）中の平均回数では摂取前と差がなく、またその他試験食品の摂取と関連した有害事象は見られなかった。

考察

健常成人におけるビフィズス菌 BB536 摂取による排便状況及び腸内環境の改善効果について、排便頻度と腸内の腐敗産物である便中アンモニア量を指標に、その効果を検討した。アンモニアは、昭和46年制定の悪臭防止法にて特定悪臭物質に指定されている刺激臭を持つ腐敗産物である。排便頻度に関して2つのRCT研究と4つの非RCT研究が同定され、1つのRCT研究[23]は排便回数の増加を示さなかったが、1つのRCT研究[24]と4つの非RCT研究[18-20,22]が増加を示した。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による排便回数の増加を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便頻度を増加させると考えられた。また、便中アンモニア量に関して4つの非RCT研究（3文献）が同定され、群間における便中アンモニア量の減少を示した研究[18]は1つであったが、その他2つの研究でも介入期のアンモニア量の減少傾向[19]や介入期後のアンモニア量の増加[21]が見られた。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は便中アンモニア量を減少させると考えられた。

本研究レビューで用いた研究の参加者は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、全て日本人を対象としたものだった。Bruno et al. (2004)[23]の研究の対象者には、18歳及び19歳の参加者が含まれていたが、厚生労働省による日本人の食事摂取基準（2015年版）および策定検討会報告書では、サプリメントを含めた栄養摂取に関する指標に関して、体格等の身体的判断基準について「18歳以上」を成人としていることから18歳以上のほぼ全ての健常成人に対するエビデンスの質は同等であると考えられる。また、本研究レビューで特定された10の研究は、5つの研究は女性のみを対象とした研究であったが、男女を対象とした清水ら (2007)[24]の研究で排便回数の増加がみられ、男女を対象としたOgata et al. (1997)[18] Group Bの研究で便中アンモニア量の減少が見られている。排便頻度の評価で用いた6つの研究は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、排便頻度が少なめの参加者を対象としたもので（非摂取期間の平均値で

3.5-5.32回/週)、排便頻度の増加が見られている。排便頻度の増加を示さなかった Bruno et al. (2004)[23]の研究では、ベースライン時（非摂取時）の排便頻度は不明であるが、便秘改善作用が示唆されているイヌリン[25]がプラセボ食品に含まれており、プラセボ食品摂取後の排便回数は8.0回/週とほぼ正常であった。ビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける65歳以上の高齢者に投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便回数が少ない被験者（4回/週以下）の排便回数を増加させた一方、排便回数の多い被験者（10回/週以上）の排便回数を減少させたことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は単に排便頻度を増加させるのではなく、正常な排便頻度に調節することが報告されている[26]。このことから、Bruno et al. (2004)[23]の研究でビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加が対照群と比較して見られなかった理由は、対照群の排便頻度が正常であったため、ビフィズス菌 BB536 摂取による作用が観察できなかったものと考えられる。これらの結果から、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加効果は、普段の排便頻度が少ない方でより作用することが考えられた。また、便中アンモニア量を検討した4つの研究は、参加者の適格基準に排便頻度等の制限はなかったことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量低減効果は健常成人全般で得られるものと考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加作用を示した研究では、20億/日のビフィズス菌 BB536 を2~3週間摂取することで排便頻度の改善が見られている。便中アンモニア量の低減に関しては、20億/日のビフィズス菌 BB536 を2週間摂取することで介入期でのアンモニア量の低減傾向が見られ、50億/日を2週間摂取することで摂取終了後にアンモニア量の増加が見られ、200億/日を1週間摂取することで対照群と比較してアンモニア量の低減が見られている。これらの結果から、1日に20億のビフィズス菌 BB536 を2週間程度摂取することで、便中アンモニア濃度が減少し排便回数が改善されるなど、腸内環境と排便状況が良好に改善されることが期待され、これらの作用に関するビフィズス菌 BB536 の1日摂取量目安は20億と考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取方法はすべての試験で1日1回摂取しており、その食品形態は、排便回数の増加作用を示した研究では、牛乳やヨーグルト、ドリンクヨーグルトなどで、便中アンモニア量の低減を示唆した研究では牛乳とヨーグルトであった。試験食品の形態は多岐に渡るが、すべての試験はプラセボ対照試験でビフィズス菌 BB536 の作用のみを評価していることから、生きたビフィズス菌 BB536 を20億以上含む食品であれば、1~2週間程度の期間、1日1回摂取することで腸内環境や排便状況が良好に改善されることが期待される。

採用された7つの文献のうち、3つの文献が有害事象を調査し、一部で下痢気味などの副作用の報告があったがいずれも軽度なもので、ビフィズス菌 BB536 摂取の安全性に問題はないと考えられた。1000億/日のビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける高齢者23名に12週間投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 摂取による有害事象は報告されていない[27]。プロバイオティクス（ビフィズス菌 BB536 は含まれない）の便秘改善作用を調べたシステマティックレビューにおいても、プロバイオティクスの安全性に特段の懸念は示されていない[10]。

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、ヒトの大腸には数百種、40兆個以上の多種多様な細菌が互いにせめぎ合いながら生息（30）し、これらの細菌群が複雑な腸内フローラを構成し、宿主であるヒトの健康に密接に関係することが報告されている（31）。なかでも、ビフィズス菌は腸内フローラを良好にすることで腸内環境を整え、便通改善などの整腸作用をはじめとする様々な生理機能を発揮する有用な菌として知られている。このことから、腸内フローラを良好に保つことは、ヒトの健康の維持及び増進において有用であると考えられている。ビフィズス菌 BB536 については、ビフィズス菌 BB536 の摂取により糞便中のビフィズス菌が増加することや、糞便中の毒素産生型 *Bacteroides* 属 *fragilis* 菌の菌数を減少する（28）ことで、腸内フローラを良好に保つことが報告されている。また、ビフィズス菌 BB536 の摂取は、腸内の短鎖脂肪酸量を増加させることや、アンモニアなどの腐敗産物を減少させることで腸内環境を改善すること（29）が報告されている。以上より、ビフィズス菌 BB536 は腸内フローラを良好にすることで便通を改善し、腸の調子を整えらる。便通の改善は、一定期間あたりの排便回数を測定することで評価することができることされており、学術的に広くコンセンサスが得られている。本研究レビューでは、ビフィズス菌 BB536 の摂取により、排便回数が増加することが示された。このことから、ビフィズス菌 BB536 を摂取することにより、便通が改善する機能があると考えられる。

また、消化器官の活動は腸内腐敗産物量などの腸内環境のほか[7]、排便日数や便の性状に影響するなど、腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である。ビフィズス菌 BB536 の摂取は、本研究レビューで示された便中アンモニア量の減少のほか、排便日数の増加[22,24]や便性の改善[18,19,24,25]が複数の臨床研究で報告されている。このことからビフィズス菌 BB536 の摂取は、消化器官の活動を助け、腸の調子を整えらる。

以上より、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「ビフィズス菌 BB536 には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。」に適用できると考えられた。

研究の限界

本研究レビューでは、プラセボ対照試験を対象とし、無作為化と盲検化を行っていない研究（非 RCT 研究）を含めて解析した。排便頻度に関しては2つの RCT 研究の他に4つの非 RCT 研究が含まれ、排便頻度の改善を示す RCT 研究は1つのみであった。また、便中アンモニア量に関して RCT 研究はなく、非 RCT 研究を扱った3文献に基づいた結果で、評価の対象となった参加者も少なかった。このことから今後の研究が本研究レビューで得られた結果に影響を与える可能性がある。

本研究で実施したメタアナリシスでは、クロスオーバー試験及びプラセボ対照群内比較試験に時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値としてメタアナリシスの解析対象に含めた。クロスオーバー試験のデータを群間並行比較試験のメタアナリシスに含めることに関しては、同一の被験者が介入群と対照群に含まれ、対応のあるデータであることを無視しており、被験者内のデータの相関を

無視しているため、保守的な解析方法と言われている[17]。このことから、被験者内の相関を無視した本研究のメタアナリシスの結果は効果を過小評価している可能性がある。一方で、本研究で採用された清水ら(2007)[24]のクロスオーバー試験では、時期効果と順序効果について認められていないが、採用されたプラセボ対照群内比較試験[18-22]は、時期効果に関するバイアスの存在が否定できないことから、今後の研究によって本研究で得られた効果推定値が変わる可能性がある。

結論

エビデンスの確度は限定的ではあるが、ビフィズス菌 BB536 を 20 億以上含む食品の摂取は、排便頻度の少ない健常成人の排便回数を増加させ、腸内腐敗産物である便中のアンモニア濃度を減少させることから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整えることが示された。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量は腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考えられる。

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

本研究レビューは、ビフィズス菌 BB536 に関連する製品を製造販売する森永乳業株式会社によって作成された。著者 A、B、C、D、E は、森永乳業株式会社の従業員である。本研究レビューは特定非営利活動法人 日本抗加齢協会に監修料を支払い、指導・監修頂いた。

各レビューワーの役割

- ・著者 A は、本研究の計画、検索、スクリーニング、データの抽出と解析、結果の評価と解釈を担当し、本文草稿を作成した。
- ・著者 B は、本研究のスクリーニング、データの抽出を担当し、原稿を修正した。
- ・著者 C は、本研究の計画、検索、スクリーニング、データの抽出、結果の評価と解釈を総括し、原稿を修正した。
- ・著者 D は、本研究のデータの解析、結果の評価と解釈を担当し、原稿を修正した。
- ・著者 E は、本研究の計画、結果の評価と解釈を総括した。

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

参考文献

- [1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258–70.
- [2] Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:4–7.
- [3] Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938–49.
- [4] Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227–36.
- [5] MacFarlane S, MacFarlane GT. Proteolysis and amino acid fermentation. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 75–100.
- [6] Rowland I, MacFarlane GT. Toxicology of the colon: role of the intestinal microflora. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 155–74.
- [7] Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2011;26:1094–8.
- [8] FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Reprint of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Ontario, Canada: 2002.
- [9] Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Raftar J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine J-M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010;140:671S – 6S.
- [10] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1075–84.
- [11] Xiao J-Z. *Bifidobacterium longum* BB536. In: Lee YK, Salminen S, editors., John Wiley & Sons, Inc.; 2008, p. 488–91.
- [12] Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O’Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr* 1996;63:766–72.

- [13] Visek WJ. Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am J Clin Nutr* 1978;31:S216-20.
- [14] 福井次矢, 山口直人. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き*. 東京: 医学書院; 2014.
- [15] Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition* 2007;23:1-8.
- [16] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnstock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2011;23:1132-9.
- [17] Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington H V., Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002;31:140-9.
- [18] Ogata T, Nakamura T, Anjitsu K, Yaeshima T, Takahashi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers. *Biosci Microflora* 1997;16:53-8.
- [19] Yaeshima T, Takahashi S, Matsumoto N, Ishibashi N, Hayasawa H, Iino H. Effect of Yogurt Containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequency. *Biosci Microflora* 1997;16:73-7.
- [20] 八重島智子, 高橋幸子, 太田幸弓, 中川清美, 石橋憲雄, 平松明德, 大橋俊夫, 早澤宏紀, 飯野和久. *Bifidobacterium longum* BB536 含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響. *健康・栄養食品研究* 1998;1:29-34.
- [21] Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, Teraguchi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. *Microb Ecol Health Dis* 1999;11:41-6.
- [22] 八重島智子, 高橋幸子, 小倉篤子, 今野隆道, 岩附慧二, 石橋憲雄, 早澤宏紀. *Bifidobacterium longum* BB536 を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 2001;4:1-6.
- [23] Bruno FA, Shah NP. Effects of Feeding *Bifidobacterium longum* and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers. *Biosci Microflora* 2004;23:11-20.

- [24] 清水(肖)金忠, 近藤しずき, 小田巻俊孝, 宮地一裕, 八重島智子, 岩附慧二, 富樫秀生, 辨野義己. Bifidobacterium longum BB 536 含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健常者の排便回数および排便性状に及ぼす影響. 日本乳酸菌学会誌 2007;18:31-6.
- [25] Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutr Hosp* 2014;30:244-52.
- [26] Kondo J, Xiao J-Z, Shirahata A, Baba M, Abe A, Ogawa K, Shimoda T. Modulatory effects of Bifidobacterium longum BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding. *World J Gastroenterol WJG* 2013;19:2162-70.
- [27] Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, Yamamoto T, Maruyama M. Clinical Effects of Probiotic Bifidobacterium longum BB536 on Immune Function and Intestinal Microbiota in Elderly Patients Receiving Enteral Tube Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:631-40.
- [28] Odamaki T. et al., Effect of the oral intake of yogurt containing Bifidobacterium longum BB536 on the cell numbers of enterotoxigenic Bacteroides fragilis in microbiota. *Anaerobe* (2012) 18(1):14-18.[29] Araya-Kojima T. et al., Inhibitory effects of Bifidobacterium longum BB536 on harmful intestinal bacteria Bifidobacteria Microflora (1995) 14(2):59-66.
- [30] Ron Sender et al., Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* (2016) 164:337-340.
- [31] 光岡知足 編, 腸内フローラと健康(社団法人日本ビフィズス菌センター). (1998)

タイトル:BB536臨床(MEDLINE)
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか?
データベース: MEDLINE
検索日:2014.11.21
検索者:NI

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (humans or "clinical trials")	39

タイトル:BB536臨床(EMBASE)
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか?
データベース: EMBASE
検索日:2014.11.21
検索者:NI

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (human or "clinical trial")	49

タイトル:BB536臨床(CENTRAL)
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか?
データベース: CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
検索日:2015. 1.14
検索者:NI

#	検索式	文献数
#1	(bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001) and (human or "clinical trial") in Title, Abstract, Keywords in Trials	27

タイトル:BB536臨床(医中誌)
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか?
データベース: 医中誌
検索日:2014.11.21
検索者:NI

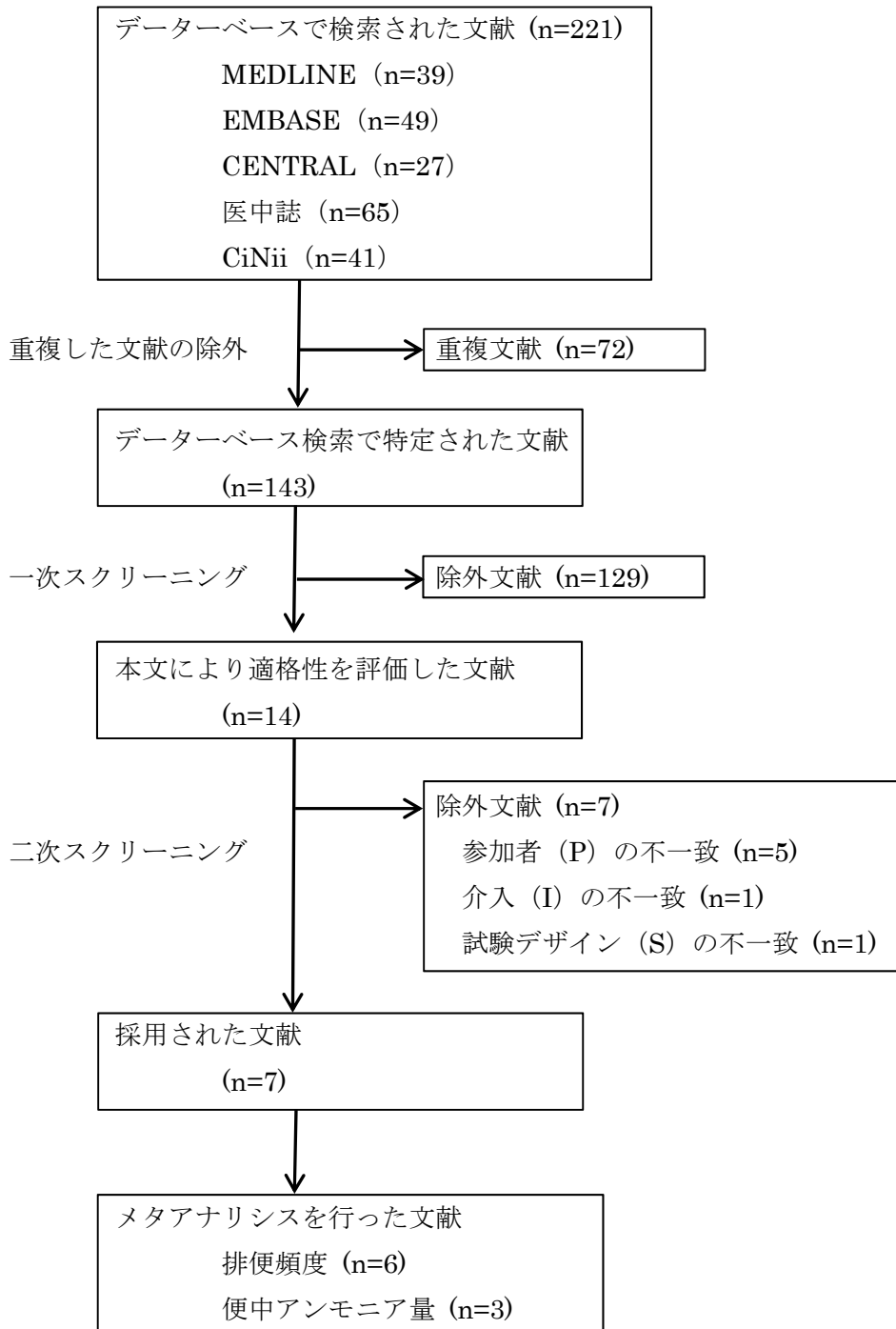
#	検索式	文献数
#1	(bb536/AL or "bb 536"/AL or "bb-536"/AL or "baa-999"/AL or baa999/AL or "baa 999"/AL or bl999/AL or "bl 999"/AL or "ncc 3001"/AL or ncc3001/AL) and ((ck=ヒト) or ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL)))	51
#2	(ビフィダス/AL or ビヒダス/AL or bifidus/AL) and ((ck=ヒト) or ((臨床試験/TH or 臨床試験	14

タイトル:BB536臨床(CiNii)
リサーチクエスチョン:ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか?
データベース: CiNii
検索日:2014.12.14
検索者:NI

#	検索式	文献数
#1	"BB536" OR "BB 536" OR "BB-536" OR "BAA-999" OR "BAA 999" OR "BAA999" OR "BL999" OR "BL 999" OR "NCC3001" OR "NCC 3001" OR "ビヒダス" OR "ビフィダス"	41

文献検索フローチャート

商品名：届くビフィズス EX (イーエックス) a



本文No.	著者名	タイトル	掲載誌	査読	研究コード	試験デザイン(S)	参加者(P)				介入(I)				対照(C)		アウトカム(O)		解析 集団	害
							人数 (男/女)	年齢	選択基準	除外基準	人数	期間	用量	摂取方法	人数	食品	項目	時期		
18	Ogata Tomohiro, Nakamura Teichu, Anjitsu Katsue, Tomoko Yaeshima, Sachiko Takahashi, Yasuo Fukuwatari, Norio Ishibashi, Hirotoishi Hayasawa, Tomohiko Fujisawa, Hisakazu Iino	Effect of Bifidobacterium longum BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers	Bioscience and Microflora. 1997; 16(2): 53-58.	有	Ogata et al. (1997)	プラセボ対照単群群内比較	40 (0/40)	20-28	便秘気味の成人女性(日本)	-	40	3wk	2x10 ⁹ cfu/day	200mL牛乳(2x10 ⁹ cfu)を1日1回	40	牛乳(2wk)	・排便状況(排便頻度、便性など) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
同上	同上	同上	同上	同上	Ogata et al. (1997)	プラセボ対照単群群内比較	12 (7/5)	21-57	成人(日本)	-	A:7 B:5	1wk	A: 2x10 ⁹ cfu/day B: 2x10 ¹⁰ cfu/day	200mL牛乳(2x10 ⁹ cfuまたは2x10 ¹⁰ cfu)を1日1回	A:7 B:5	牛乳	・腸内菌叢 ・腸内環境(ウレアーゼなどの酵素活性、アンモニアなどの腐敗産物、便の性質、短鎖脂肪酸量) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
19	YAESHIMA Tomoko, TAKAHASHI Sachiko, MATSUMOTO Nobuko, ISHIBASHI Norio, HAYASAWA Hirotoishi, IINO Hisakazu	Effect of Yogurt Containing Bifidobacterium longum BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequency: A Comparison with Standard Yogurt	Bioscience and Microflora. 1997; 16(2): 73-77.	有	Yaeshima et al. (1997)	プラセボ対照単群群内比較	39 (0/39)	不明	健康女性(日本)	-	39	3wk	2x10 ⁹ cfu/day	100gヨーグルト(2x10 ⁹ cfu)を1日1個	39	ヨーグルト(Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus) (2wk)	・排便状況(排便頻度、便性) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
同上	同上	同上	同上	同上	Yaeshima et al. (1997)	プラセボ対照単群群内比較	11 (0/11)	不明	健康女性(日本)	-	11	2wk	2x10 ⁹ cfu/day	100gヨーグルト(2x10 ⁹ cfu)を1日1個	11	ヨーグルト(Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus)	・腸内菌叢 ・腸内環境(アンモニア、便の性質、短鎖脂肪酸量) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
20	八重島 智子, 高橋 幸子, 太田 幸弓, 中川 清美, 石橋 憲雄, 平松 明徳, 大橋 俊夫, 早澤 宏紀, 飯野 久和	Bifidobacterium longum BB536含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響	健康・栄養食品研究. 1998; 1(3-4): 29-34.	有	八重島ら (1998)	プラセボ対照単群群内比較	41 (0/41)	28-52	便秘傾向のある健康女性(日本)	-	41	2wk	2x10 ⁹ cfu/day	100g加糖ヨーグルト(2x10 ⁹ cfu)を一日1本	41	加糖ヨーグルト(Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus)	・排便状況(排便頻度、便性など) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	記載なし
21	Ogata, T., Kingaku, M., Yaeshima, T., Teraguchi, S., Fukuwatari, Y., Ishibashi, N., Hayasawa, H., Fujisawa, T., Iino, H.	Effect of Bifidobacterium longum BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults	Microbial Ecology in Health and Disease. 1999; 11(1): 41-46.	有	Ogata et al. (1999)	プラセボ対照単群群内比較	6 (2/4)	21-42	健康者(日本)	-	6	2wk	5x10 ⁹ cfu/day	1日に250mLヨーグルト(5x10 ⁹ cfu)	6	ヨーグルト(Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus)	・腸内菌叢 ・腸内環境(ウレアーゼなどの酵素活性、アンモニアなどの腐敗産物、便の性質、短鎖脂肪酸量) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	処置期間最後	不明	記載なし
22	八重島 智子, 高橋 幸子, 小倉 篤子, 今野 隆道, 岩附 慧二, 石橋 憲雄, 早澤 宏紀	Bifidobacterium longum BB536を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響	健康・栄養食品研究. 2001; 4(2): 1-6.	有	八重島ら (2001)	プラセボ対照単群群内比較	43 (0/43)	32-53	便秘傾向のある健康女性(日本)	-	43	2wk	2x10 ⁹ cfu/day	180mL非発酵乳酸菌飲料(2x10 ⁹ cfu)を一日1本	43	非発酵乳酸菌飲料(Ca強化)	・排便状況(排便頻度、便性など) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	なし
23	BRUNO Frank A., SHAH Nagendra P. (Australia)	Effects of Feeding Bifidobacterium longum and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers	Bioscience and Microflora. 2004; 23(1): 11-20.	有	Bruno et al. (2004)	無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較	30 (17/13)	18-65	健康者(オーストラリア、第3群 n=10あり)	強い鎮痛剤、下剤の常用者	10	2wk	1x10 ¹⁰ cfu/day	2カプセル(5x10 ⁹ cfu/カプセル)を朝食30分前に水で摂取	10	凍結乾燥菌末入りカプセル(475mgイヌリン/1カプセルを含む)	・排便状況(排便頻度、便性など) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	毎日	不明	なし
24	清水 金忠[尚], 近藤 しずき, 小田 孝俊, 宮地 一裕, 八重島 智子, 岩附 慧二, 富樫 秀生, 辨野 義己	Bifidobacterium longum BB536含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健康者の排便回数および排便性状に及ぼす影響	日本乳酸菌学会誌. 2007; 18(1): 31-36.	有	清水ら (2007)	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー	55 (12/43)	21-45	排便回数2-5回/週の成人(日本)	重度の便秘、排便回数11回/2週以上	48	2wk	2x10 ⁹ cfu/day	100gドリンクヨーグルトを1日1回	48	ドリンクヨーグルト(乳酸球菌)	・排便状況(排便頻度、便性など) ※主要及び副次アウトカムの記載なし	0wk, 2wk	PPS	下痢出現回数増

除外文献リスト

商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)a

二次スクリーニング除外文献

No	著者	タイトル	誌名	巻	号	頁	年	除外理由
1	Kondo, Junko , Xiao, Jin-Zhong , Shirahata, Akira , Baba, Mieko , Abe, Akie , Ogawa, Koichi , Shimoda, Taeko	Modulatory effects of Bifidobacterium longum BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding	World Journal of Gastroenterology	19	14	2162-2170	2013	参加者(P)の不一致
2	Akatsu, Hiroyasu , Iwabuchi, Noriyuki , Xiao, Jin-Zhong , Matsuyama, Zenjiro , Kurihara, Rina , Okuda, Kenji , Yamamoto, Takayuki , Maruyama, Mitsuo	Clinical effects of probiotic bifidobacterium longum BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding	Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	37	5	631-640	2013	参加者(P)の不一致
3	齋須 裕美, 山田 さゆり, 会田 望美, 古川 博恵, 越中 友里恵, 内山 喜重	経腸栄養開始時における下痢へのビフィズス菌末とヤクルトの有効性	福島県農村医学会雑誌	54	1	61-62	2013	参加者(P)の不一致
4	村吉 里香, 吉越 美佳	粉末ビフィズス菌含有食品が寝たきり経管栄養実施高齢者の排便コントロールに及ぼす効果	日本看護学会論文集: 老年看護		43	38-41	2014	参加者(P)の不一致
5	大原 正志, 鈴木 邦彦, 狩野 有作, 笠貫 順二, 齋藤 康	経口・経管栄養剤摂取高齢者における、プロバイオティクス(BB536)投与後の免疫能と便通・便性に関する検討	消化器と免疫		43	74-79	2007	参加者(P)の不一致
6	関 増爾 [他]	ビフィダスミルクによる高齢者の排便回数および糞便内ビフィダス菌数におよぼす影響	栄養と食糧	31	4	379-389	1978	介入(I)の不一致
7	友田 恒典, 中野 康夫, 陰山 克	健常者に対するBifidus菌含有ヨーグルト投与経験	ビフィズス	4	1	21-24	1990	試験デザイン(S)の不一致

別紙様式(V)-9

未発表研究リスト

商品名:届くピフィズ EX(イーエックス)a

No.	研究実施者	臨床研究登録 データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
該当文献なし				

参考文献リスト

商品名：届くビフィズス EX（イーエックス）a

※文献番号は、別紙様式（V）－4「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）」の参考文献番号に対応する。

- [1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258–70.
- [2] Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:4–7.
- [3] Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938–49.
- [4] Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:227–36.
- [5] MacFarlane S, MacFarlane GT. Proteolysis and amino acid fermentation. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 75–100.
- [6] Rowland I, MacFarlane GT. Toxicology of the colon: role of the intestinal microflora. In: Gibson GR, MacFarlane GT, editors., Boca Raton (FL): CRC Press; 1995, p. 155–74.
- [7] Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2011;26:1094–8.
- [8] FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Reprint of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Ontario, Canada: 2002.
- [9] Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, Kudo S, Lenoir-Wijnkoop I, Mercenier A, Myllyluoma E, Rabot S, Rafter J, Szajewska H, Watzl B, Wells J, Wolvers D, Antoine J-M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr* 2010;140:671S – 6S.

- [10] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1075–84.
- [11] Xiao J-Z. *Bifidobacterium longum* BB536. In: Lee YK, Salminen S, editors., John Wiley & Sons, Inc.; 2008, p. 488–91.
- [12] Birkett A, Muir J, Phillips J, Jones G, O’Dea K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. *Am J Clin Nutr* 1996;63:766–72.
- [13] Visek WJ. Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am J Clin Nutr* 1978;31:S216–20.
- [14] 福井次矢, 山口直人. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き*. 東京: 医学書院; 2014.
- [15] Puccio G, Cajozzo C, Meli F, Rochat F, Grathwohl D, Steenhout P. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition* 2007;23:1–8.
- [16] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2011;23:1132–9.
- [17] Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington H V., Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002;31:140–9.
- [18] Ogata T, Nakamura T, Anjitsu K, Yaeshima T, Takahashi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency and Fecal Characteristics of Human Volunteers. *Biosci Microflora* 1997;16:53–8.
- [19] Yaeshima T, Takahashi S, Matsumoto N, Ishibashi N, Hayasawa H, Iino H. Effect of Yogurt Containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the Intestinal Environment, Fecal Characteristics and Defecation Frequenc. *Biosci Microflora* 1997;16:73–7.
- [20] 八重島智子, 高橋幸子, 太田幸弓, 中川清美, 石橋憲雄, 平松明德, 大橋俊夫, 早澤宏紀, 飯野和久. *Bifidobacterium longum* BB536 含有加糖ヨーグルトの排便回数および排便性状に対する影響. *健康・栄養食品研究* 1998;1:29–34.

- [21] Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, Teraguchi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. *Microb Ecol Health Dis* 1999;11:41–6.
- [22] 八重島智子, 高橋幸子, 小倉篤子, 今野隆道, 岩附慧二, 石橋憲雄, 早澤宏紀. *Bifidobacterium longum* BB536 を含む非発酵乳酸菌飲料の排便回数および便性状に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究* 2001;4:1–6.
- [23] Bruno FA, Shah NP. Effects of Feeding *Bifidobacterium longum* and Inulin on Some Gastrointestinal Indices in Human Volunteers. *Biosci Microflora* 2004;23:11–20.
- [24] 清水(肖)金忠, 近藤しずき, 小田巻俊孝, 宮地一裕, 八重島智子, 岩附慧二, 富樫秀生, 辨野義己. *Bifidobacterium longum* BB 536 含有ドリンクタイプヨーグルト摂取による便秘傾向健常者の排便回数および排便性状に及ぼす影響. *日本乳酸菌学会誌* 2007;18:31–6.
- [25] Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutr Hosp* 2014;30:244–52.
- [26] Kondo J, Xiao J-Z, Shirahata A, Baba M, Abe A, Ogawa K, Shimoda T. Modulatory effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on defecation in elderly patients receiving enteral feeding. *World J Gastroenterol WJG* 2013;19:2162–70.
- [27] Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Okuda K, Yamamoto T, Maruyama M. Clinical Effects of Probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on Immune Function and Intestinal Microbiota in Elderly Patients Receiving Enteral Tube Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:631–40.

別紙様式V-11a(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)a

参加者	健康成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

アウトカム	排便頻度(回/週)
-------	-----------

個別研究	研究コード	Ogata et al. (1997)	Yaeshima et al. (1997)	八重島ら (1998)	八重島ら (2001)	Bruno et al. (2004)	清水ら (2007)	
	研究デザイン	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	プラセボ対照 単群群内比較	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	
バイアス リスク*	①選択バイアス	ランダム化	-2	-2	-2	-2	0	不明
		割付の隠蔽	-2	-2	-2	-2	不明	不明
	②盲検性バイアス	参加者	-2	-2	-2	-2	0	0
	③盲検性バイアス	評価者	-2	-2	-2	-2	0	0
	④症例減少バイアス	解析集団	不明	不明	不明	不明	不明	-2
		不完全アウトカムデータ	0	0	0	0	0	0
	⑤選択的アウトカム報告	不明	不明	不明	不明	不明	不明	
	⑥その他バイアス	-2	-2	-2	-2	0	0	
	まとめ	-2	-2	-2	-2	0	-1	
非直接性*	参加者(P)	-1	-1	-1	-1	0	0	
	介入(I)	0	0	0	0	0	0	
	対照(C)	-1	-1	0	0	0	0	
	アウトカム(O)	0	0	0	0	0	0	
	まとめ	-1	-1	-1	-1	0	0	
各群の前後の値	効果指標	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数	
	対照群(前値)	-	-	5.32	4.27	-	3.50	
	対照群(後値)	4.55	4.48	5.25	4.97	8.00	4.20	
	対照群 平均差	0.77	0.56	-0.07	0.70	-	0.70	
	対照群内変動 p値	<0.001	<0.01	NS	<0.05	-	<0.001	
	介入群(前値)	3.78	3.92	5.18	4.13	-	3.65	
	介入群(後値)	5.04	5.32	6.02	5.53	8.15	4.80	
	介入群 平均差	1.26	1.40	0.84	1.40	-	1.15	
	介入群内変動 p値	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	-	<0.001	
	群間 平均差(#)	0.49	0.84	0.77	0.56	0.15	0.60	
	p値	<0.05	<0.001	<0.05	<0.05	NS	0.02	
コメント		層別解析あり	摂取終了後減少	摂取終了後減少				

対照群と介入群の後値の差を示した。NS, 有意差なし(P>0.05); -, 該当なし

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まとめの評価は“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階

別紙様式V-11a(連続変数を指標とした場合)
各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))
商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)a

参加者	健康成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

アウトカム	便中アンモニア量($\mu\text{mol/g}$)
-------	-------------------------------

個別研究	研究コード	Ogata et al. (1997) Group A	同左 Gourp B	Yaeshima et al. (1997)	Ogata et al. (1999)
	研究デザイン	プラセボ対照単群群内比較	プラセボ対照単群群内比較	プラセボ対照単群群内比較	プラセボ対照単群群内比較
バイアスリスク*	①選択バイアス	ランダム化	-2	-2	-2
		割付の隠蔽	-2	-2	-2
	②盲検性バイアス	参加者	-2	-2	-2
	③盲検性バイアス	評価者	-2	-2	-2
	④症例減少バイアス	解析集団	不明	不明	不明
		不完全アウトカムデータ	0	0	0
	⑤選択的アウトカム報告	不明	不明	不明	不明
	⑥その他バイアス	-2	-2	-2	-2
	まとめ	-2	-2	-2	-2
非直接性*	参加者(P)	0	0	-1	0
	介入(I)	0	0	0	0
	対照(C)	0	0	0	0
	アウトカム(O)	0	0	0	0
	まとめ	0	0	-1	0
各群の前後の値	効果指標	連続変数	連続変数	連続変数	連続変数
	対照群(前値)	-	-	-	38.10
	対照群(後値)	33.70	31.90	32.20	31.20
	対照群 平均差	-5.80	1.50	0.80	-6.90
	対照群内変動 p値	NS	NS	NS	NS
	介入群(前値)	39.50	30.40	31.40	33.30
	介入群(後値)	28.30	19.20	25.60	24.50
	介入群 平均差	-11.20	-11.20	-5.80	-8.80
	介入群内変動 p値	NS	NS	NS	NS
	群間 平均差(#)	-5.40	-12.70	-6.60	-6.70
	p値	NS	<0.05	NS	NS
	コメント			介入期に減少傾向	摂取終了後有意に増加

#、対照群と介入群の後値の差を示した。;NS、有意差なし($P>0.05$);-, 該当なし;ITT, intent to treat

コメント			
Ogata et al. (1997) Group A	同左 Gourp B	Yaeshima et al. (1997)	Ogata et al. (1999)
非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化
非無作為化	非無作為化	非無作為化	非無作為化
非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化
非盲検化	非盲検化	非盲検化	非盲検化
時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス	時期効果バイアス
		女性のみ	
前値なし	前値なし	前値なし	
Interval値との差	Interval値との差	Interval値との差	
Interval値と比較	Interval値と比較	Interval値と比較	
Interval値	Interval値	Interval値	

別紙様式V-13a(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:届くビフィズス EX(イーエックス)a

参加者	健康成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン /研究数	バイアス リスク	非直 接性	不精 確	非一 貫性	その他(出版 バイアスなど)	研究数	参加 者数	効果指標 (単位)	統合値			異質性		
										平均差	95% 信頼区間	p値	カイ二乗 検定	p値	I ² (%)
排便頻度	プラセボ対照試験 /6(RCT/2、非 RCT/4)	-2	-1	0	0	0	6	228	平均差 (回/週)	0.64	(0.31, 0.97)	0.0002	0.67	0.98	0
便中アンモニア量	プラセボ対照試験 /3(非RCT/3)	-2	0	-1	0	-1	3	29	平均差 (μ mol/g)	-9.57	(-16.21, -2.92)	0.005	0.96	0.81	0

コメント

排便頻度	RCT2報は、クロス オーバー試験と群 間並行比較試験。 非RCT4報は、プラ セボ対照単群群間 比較試験。		女性 のみ												
便中アンモニア量	非RCT3報は、プラ セボ対照単群群間 比較試験			参加 者数 少		Eggerの検定 でp=0.0897									

RCT、無作為化比較試験;非RCT、非無作為化比較試験

バイアスリスク、非直線性、非一貫性、その他バイアスは、“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

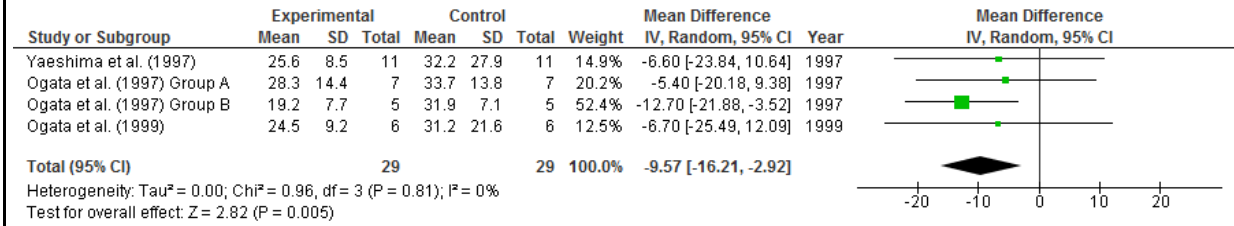
リサーチ クエッション	ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか？
参加者(P)	健康成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。
介入(I)	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照(C)	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。
臨床的文脈	健康成人の良好な腸内環境を維持し、おなかの調子を整えるために、ビフィズス菌BB536を含む食品を毎日摂取する。

O1	ビフィズス菌BB536の摂取による、排便頻度の増加
バイアスリスク のまとめ	6つの研究のうち、4つの非無作為化非盲検比較試験(非RCT)のバイアスリスクが高(-2)であり、2つの二重盲検無作為化比較試験(RCT)のバイアスリスクが低(0)と中/疑い(-1)であることから、全体のバイアスリスクを高(-2)と判定した。
非直接性 のまとめ	4つの非RCT研究の非直接性が中/疑い(-1)、2つのRCT研究の非直接性が低(0)であり、対象となった参加者の大多数が日本人であることから、全体の評価は中/疑い(-1)と判定した。
非一貫性 その他のまとめ	排便頻度を調査した6つの研究への参加者は228名と、これまで報告されているプロバイオティクスの整腸作用を調べた臨床研究と比べて大きいことから、不精確については低(0)と判定した。 Bruno et al. (2004)のRCT研究は排便頻度の増加を示していないが、参加者数は介入群、対照群各10名と少ない。一方で、清水ら (2007)のRCT研究は48名の参加者を対象としており、排便回数の増加を示している。バイアスリスクが高(-2)とされた4つの非RCT試験は、いずれも介入群における排便回数の増加を示している。メタアナリシスの結果から、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌BB536の摂取による排便頻度の増加に関して、研究全体の非一貫性は低(0)と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性は見られなかったことから、出版バイアスなどその他のバイアスは低(0)と判定した。
コメント	排便頻度を調査した4つ非RCT研究に関して、時期効果に関するバイアスの存在が否定できない。

O2	ビフィズス菌BB536の摂取による、便中アンモニア量の減少
バイアスリスク のまとめ	4つの研究全てが非RCTでバイアスリスクが高(-2)であることから、全体のバイアスリスクは高(-2)と判定した。
非直接性 のまとめ	4つの研究のうち、1つの非直接性が中/疑い(-1)であったが、その他の研究はすべて低(0)であり、対象となった参加者は全て日本人であることから、全体の評価は低(0)とした。
非一貫性 その他のまとめ	便中アンモニア量を調査した4つの研究への参加者は29名と少ないことから、不精確については中/疑い(-1)と判定した。 便中アンモニア量が対照群と比較して有意に低下した研究はOgata et al. (1997)Group Bの研究のみであったが、Yaeshima et al. (1997)の研究では介入期に減少傾向が見られ、Ogata et al. (1999)の研究では介入期間後(摂取終了後)に有意に便中アンモニア量が増加した。また、便中アンモニア量の群間平均差は4つの研究全てで減少を示した。メタアナリシス結果から、研究間の異質性は示されていない。これらの結果から、ビフィズス菌BB536の摂取による便中アンモニア量の減少に関して、研究全体の非一貫性は低(0)と判定した。また、排便頻度に関するファンネルプロットに非対称性が見られ、プロットの分布から効果を過小評価している可能性が示唆されたことから、出版バイアスなどその他のバイアスは中/疑い(-1)と判定した。
コメント	便中アンモニア量を調査した4つ非RCT研究に関して、時期効果に関するバイアスの存在が否定できない。

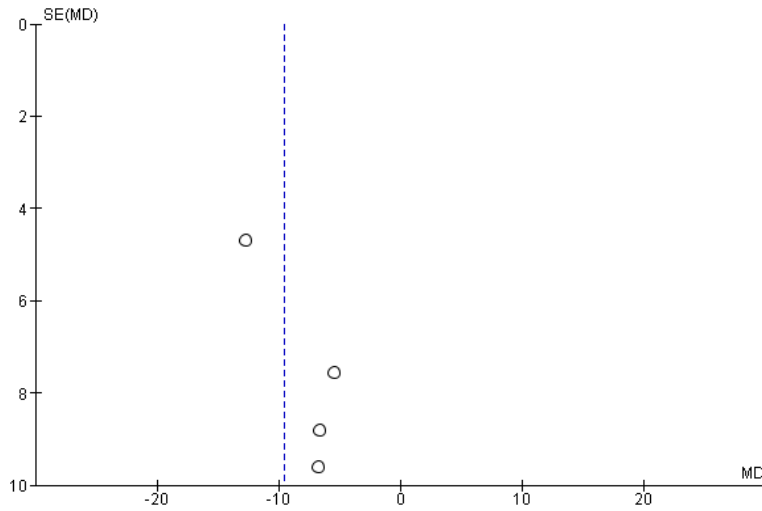
リサーチ クエッション	ビフィズス菌BB536は、腸内環境を良好にし、腸の調子を整えるか？		
参加者 (P)	健康成人。入院中など明らかに医療機関を受診している被験者を除外した。	介入 (I)	ビフィズス菌BB536を20億以上含む食品を1週間以上摂取。
対照 (C)	介入食品からビフィズス菌BB536のみを除いたプラセボ食品を摂取。	アウトカム (O)	便中アンモニア量
研究 デザイン	プラセボ対照試験(非RCT/3報)	文献数	3
研究コード	Ogata et al. (1997) [非RCT] Yaeshima et al. (1997) [非RCT] Ogata et al. (1999) [非RCT]		
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan 5.3)
効果指標	平均差 (μ mol/g)	統合値	-9.57 (-16.21, -2.92) p=0.005

Forest plot



コメント 統合値は有意であり、異質性は低い。

Funnel plot



コメント Eggerの検定結果から、出版バイアスが示唆された。
Beggの検定: Kendall's tau=0.00, p=1.00
Eggerの検定: 1.5247, SE 0.4902, p=0.0897

その他の解析 感度分析
固定効果モデルの結果と一致した。

コメント 結果の頑健性が認められた。

RCT、無作為化比較試験; 非RCT、非無作為化比較試験

商品名：届くビフィズス EX (イーエックス) a

健常成人におけるビフィズス菌 BB536 摂取による排便状況及び腸内環境の改善効果について、排便頻度と腸内の腐敗産物である便中アンモニア量を指標に、その効果を検討した。排便頻度に関して2つの RCT 研究と4つの非 RCT 研究が同定され、1つの RCT 研究[23]は排便回数の増加を示さなかったが、1つの RCT 研究[24]と4つの非 RCT 研究[18-20,22]が増加を示した。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による排便回数の増加を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便頻度を増加させると考えられた。また、便中アンモニア量に関して4つの非 RCT 研究(3文献)が同定され、群間における便中アンモニア量の減少を示した研究[18]は1つであったが、その他2つの研究でも介入期のアンモニア量の減少傾向[19]や介入期後のアンモニア量の増加[21]が見られた。これらを統合したメタアナリシスの結果は、ビフィズス菌 BB536 摂取による便中アンモニア量の減少を示した。これらの結果から、ビフィズス菌 BB536 の摂取は便中アンモニア量を減少させると考えられた。

本研究レビューで用いた研究の参加者は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、全て日本人を対象としたものだった。Bruno et al. (2004)[23]の研究の対象者には、18歳及び19歳の参加者が含まれていたが、厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2015年版)および策定検討会報告書では、サプリメントを含めた栄養摂取に関する指標に関して、体格等の身体的判断基準について「18歳以上」を成人としていることから18歳以上のほぼ全ての健常成人に対するエビデンスの質は同等であると考えられる。また、本研究レビューで特定された10の研究は、5つの研究は女性のみを対象とした研究であったが、男女を対象とした清水ら(2007)[24]の研究で排便回数の増加がみられ、男女を対象としたOgata et al. (1997)[18] Group Bの研究で便中アンモニア量の減少が見られている。排便頻度の評価で用いた6つの研究は、Bruno et al. (2004)[23]の研究を除き、排便頻度が少なめの参加者を対象としたもので(非摂取期間の平均値で3.5-5.32回/週)、排便頻度の増加が見られている。排便頻度の増加を示さなかったBruno et al. (2004)[23]の研究では、ベースライン時(非摂取時)の排便頻度は不明であるが、便秘改善作用が示唆されているイヌリン[25]がプラセボ食品に含まれており、プラセボ食品摂取後の排便回数は8.0回/週とほぼ正常であった。ビフィズス菌 BB536 を経腸栄養管理を受ける65歳以上の高齢者に投与した臨床試験では、ビフィズス菌 BB536 の摂取は排便回数が少ない被験者(4回/週以下)の排便回数を増加させた一方、排便回数の多い被験者(10回/週以上)の排便回数を減少させたことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取は単に排便頻度を増加させるのではなく、正常な排便頻度に調節することが報告されている[26]。このことから、Bruno et al. (2004)[23]の研究でビフィズス菌 BB536 による排便頻度の増加が対照群と比較して見られなかった理由は、対照群の排便頻度が正常であったため、ビフィズス菌 BB536 摂取による作用が観察できなかったものと考

えられる。これらの結果から、本研究レビューで示されたビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加効果は、普段の排便頻度が少ない方でより作用することが考えられた。また、便中アンモニア量を検討した4つの研究は、参加者の適格基準に排便頻度等の制限はなかったことから、ビフィズス菌 BB536 の摂取による便中アンモニア量低減効果は健常成人全般で得られるものと考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取による排便回数の増加作用を示した研究では、20億/日のビフィズス菌 BB536 を2~3週間摂取することで排便頻度の改善が見られている。便中アンモニア量の低減に関しては、20億/日のビフィズス菌 BB536 を2週間摂取することで介入期でのアンモニア量の低減傾向が見られ、50億/日を2週間摂取することで摂取終了後にアンモニア量の増加が見られ、200億/日を1週間摂取することで対照群と比較して有意にアンモニア量の低減が見られている。これらの結果から、1日に20億のビフィズス菌 BB536 を2週間程度摂取することで、便中アンモニア濃度が減少し排便回数が改善されるなど、腸内環境と排便状況が良好に改善されることが期待され、これらの作用に関するビフィズス菌 BB536 の1日摂取量目安は20億以上/日と考えられた。

ビフィズス菌 BB536 の摂取方法はすべての試験で1日1回摂取しており、その食品形態は、排便回数の増加作用を示した研究では、牛乳やヨーグルト、ドリンクヨーグルトなどで、便中アンモニア量の低減を示唆した研究では牛乳とヨーグルトであった。試験食品の形態は多岐に渡るが、すべての試験はプラセボ対照試験でビフィズス菌 BB536 の作用のみを評価していることから、生きたビフィズス菌 BB536 を20億以上含む食品であれば、1~2週間程度の期間、1日1回摂取することで腸内環境や排便状況が良好に改善されることが期待される。

研究の限界

本研究レビューでは、プラセボ対照試験を対象とし、無作為化と盲検化を行っていない研究（非 RCT 研究）を含めて解析した。排便頻度に関しては2つの RCT 研究の他に4つの非 RCT 研究が含まれ、排便頻度の改善を示す RCT 研究は1つのみであった。また、便中アンモニア量に関して RCT 研究はなく、非 RCT 研究を扱った3文献に基づいた結果で、評価の対象となった参加者も少なかった。このことから今後の研究が本研究レビューで得られた結果に影響を与える可能性がある。

本研究で実施したメタアナリシスでは、クロスオーバー試験及びプラセボ対照群内比較試験に時期効果と順序効果、持ち越し効果がないと仮定し、介入期間後と対照期間後の平均値と標準偏差を独立した数値としてメタアナリシスの解析対象に含めた。クロスオーバー試験のデータを群間並行比較試験のメタアナリシスに含めることに関しては、同一の被験者が介入群と対照群に含まれ、対応のあるデータであることを無視しており、被験者内のデータの相関を無視しているため、保守的な解析方法と言われている[17]。このことから、被験者内の相関を無視した本研究のメタアナリシスの結果は効果を過小評価している可能性がある。一方で、本研究で採用された清水ら(2007)[24]のクロスオーバー試験では、

時期効果と順序効果について認められていないが、採用されたプラセボ対照群内比較試験 [18-22]は、時期効果に関するバイアスの存在が否定できないことから、今後の研究によって本研究で得られた効果推定値が変わる可能性がある。

結論

エビデンスの確度は限定的ではあるが、ビフィズス菌 **BB536** を 20 億以上含む食品の摂取は、排便頻度の少ない健常成人の排便回数を増加させ、腸内腐敗産物である便中のアンモニア濃度を減少させることから、ビフィズス菌 **BB536** の摂取は腸内フローラを良好にすることで便通を改善し、腸の調子を整えることが示された。排便頻度や腸内環境の指標である便中アンモニア量は腸の調子全般に影響を及ぼす重要な項目である為、排便回数の増加及び便中アンモニア量の減少から腸の調子を整える機能とすることは適切であると考えられる。本商品は生きたビフィズス菌 **BB536** を、悪臭防止法において特定悪臭物質に指定されている便中アンモニア量の有意な減少が見られた研究と同じく 200 億個含むことから、「本品には、生きたビフィズス菌 **BB536** が含まれます。ビフィズス菌 **BB536** には、腸内フローラを良好にすることで、便通を改善し、腸の調子を整える機能が報告されています。」と表示することは、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインにおける「可能な機能性表示の範囲」に照らし合わせた上で妥当なものとする。

※文献番号は、別紙様式 (V) - 4 「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)」の参考文献番号に対応する。