

[2013年8月15日]

抗菌薬関連下痢症へのプロバイオティクスの予防効果に疑問符 英の二重盲検プラセボ対照・多施設共同試験PLACIDE

英スワンシー大学のStephen Allen氏らは、プロバイオティクス（乳酸桿菌およびビフィドバクテリウム属）の抗菌薬関連下痢症（AAD）と*C. difficile*関連下痢症（CDD）に対する有効性を検討した二重盲検プラセボ対照・多施設共同試験PLACIDEの結果を報告した（*Lancet*2013年8月8日オンライン版）。これまで抗菌薬と各種プロバイオティクスの併用療法がAAD・CDDの予防や治療に有効との報告が複数行われてきたが、いずれも小規模な検討であった。最近行われたメタ解析では、プロバイオティクスでAADのリスクが58%、CDDのリスクは34%低下するとの結果が得られていた。しかし、初の大規模かつ厳密なデザインによるPLACIDEでは、いずれのアウトカムでも有意な改善が示されず、これまでの知見に疑問を投げかける結果となった。

「有効性あり」の報告はいずれも小規模・単施設での検討

広域抗菌薬によるAADは65歳以上の高齢者に最も多く見られ、中でも*C. difficile*が原因菌となった場合のAADの致死率は高いとAllen氏ら。病態のメカニズムには不明な点が多いものの、プロバイオティクスにAADの予防効果があることが複数の報告で示されてきた。しかし、報告のほとんどは小規模の単施設における検討で有効性を評価するには不十分であったと同氏は指摘。今回「高リスク例に対するプロバイオティクス予防投与（preparation）はAADおよびCDDの頻度を減らせるのか」との仮説を検証するためPLACIDEを実施した。

試験の対象は、7日以内に1剤以上の抗菌薬を経口または経腸投与を受けた65歳以上の高齢者。下痢のある患者や特別な看護を必要とする免疫不全例、集中治療が必要な患者や3カ月以内のCDDの既往や炎症性腸疾患や急性膵炎の既往がある患者などは除外された。

AADリスクは1.04、CDDリスクは0.71

2008年12月から2012年2月までに英国内の5施設で1万7,420例が試験参加の評価を受け、うち2,981例がプロバイオティクス群（1,493例）、プラセボ群（1,488例）に割り付けられた。それぞれ被験薬（乳酸桿菌およびビフィドバクテリウム属の各2種の菌株を含むカプセル、生菌数 6×10^{10} ）、プラセボを1日1回、21日間投与した。患者への治療、試験に関連する医療手技、検体の取り扱いおよびデータ解析は全て盲検下で実施された。一次評価項目は割り付けから8週間以内のAADおよび同12週間以内のCDDの発生率。modified ITT解析が実施された。

1次評価項目の解析が実施できたプロバイオティクス群1,470例、プラセボ群1,471例における、AAD（CDDを含む）の発生率はそれぞれ159例（10.8%）、153例（10.4%）。プロバイオティクス群におけるAADの相対リスク（RR）は1.04（95%CI0.84～1.28、 $P=0.71$ ）で有意な低下は認められなかった。

AADのうちCDDと診断された患者の割合はプロバイオティクス群の12例（0.8%）に対し、プラセボ群17例（1.2%）。CDDにおいてもプロバイオティクス群で有意なリスク低下は見られなかった（RR0.71、95%CI0.34～1.47、 $P=0.35$ ）。

全例中578例（19.7%）に1件以上の重篤な有害事象が見られたが、両群で頻度に差はなく、試験への参加との関連はなかった。

以上の結果から、Allen氏らは乳酸桿菌およびビフィドバクテリウム属の複数の菌株を用いた、プロバイオティクスの投与によるAADあるいはCDDの予防効果を裏付けるエビデンスは示されなかったと結論。今後の検討に当たっては、AADの病態解明が必要と述べている。

付随論評「これまでの試験より重みある結果」


カナダ・トロント大学のNick Daneman氏は同誌の付随論評で、プロバイオティクスの*C.difficile* 感染症への有効性はこれまで広く検討されてきたが、今回の試験はプロバイオティクスのルーチンな使用に疑問を投げかけたと評価。同試験の結果はこれまでの知見より重みがあるとするべきだろうとの見解を示している。

(坂口 恵)

この記事に対するご意見・お問い合わせは、mtpro-info@medical-tribune.co.jp までお願いします。

関連記事

- ▶ *C. Difficile*ワクチンの臨床第Ⅱ相試験を日本で開始／サノフィパスツール [2013年7月9日]
- ▶ 健康者の便を十二指腸に注入、*C. difficile*感染症治療の切り札に？／バンコマイシン標準療法を上回る効果、オランダ研究 [2013年1月22日]
- ▶ [第86回日本感染症学会] 乳酸菌飲料は高齢者施設入居者の感染リスクを低減する [2012年8月2日]
- ▶ 米国の胃腸炎による死亡者数が8年で2倍／高齢者の*C. difficile*による死亡増で [2012年3月15日]
- ▶ PPI使用中の難治性下痢は早急に受診を、米FDAが安全性情報／*C. difficile*関連下痢症の可能性 [2012年2月9日]

 [TOPページに戻る](#)