



Title	Clostridium butyricum Bacteremia Associated with Probiotic Use, Japan
Author(s)	佐田, 竜一
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103192">https://hdl.handle.net/11094/103192</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

### Synopsis of Thesis

氏名 Name	佐田 竜一
論文題名 Title	<i>Clostridium butyricum</i> Bacteremia Associated with Probiotic Use, Japan (日本におけるプロバイオティクス使用関連 <i>Clostridium butyricum</i> 菌血症)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕  <i>Clostridium butyricum</i> は、酪酸を産生する偏性嫌気性グラム陽性芽胞形成桿菌である。一部の <i>C. butyricum</i> 株はプロバイオティクスとして広く使用されており、特に <i>C. butyricum</i> MIYAIRI 588 株 (CBM588) はアジアで頻繁に処方されている。日本では、CBM588 を含むMIYA-BM®が抗菌薬関連下痢症の予防や消化器疾患の治療目的で使用されている。しかし、その広範な使用にもかかわらず、CBM588に関連した菌血症のリスクについての研究は限られており、特に複数の併存疾患有する入院患者における影響は十分に検討されていない。これまでに報告された <i>C. butyricum</i> 菌血症の症例は少なく、臨床分離株とプロバイオティクス株との遺伝的関連性についても明確ではない。また、菌血症を引き起こした <i>C. butyricum</i> 株が CBM588 そのものであるのか、あるいは遺伝的に異なるのかについての研究は不十分である。本研究の目的は、 <i>C. butyricum</i> 菌血症の発生頻度を明らかにし、罹患患者の臨床的特徴を評価し、菌血症分離株とCBM588の遺伝的関連を調査することである。	
〔方法(Methods)〕  本研究は、大阪大学医学部附属病院において、2011年9月19日から2023年2月5日まで実施された後方視的コホート研究である。同病院の臨床検査室のデータベースを用い、すべての陽性血液培養例を調査し、 <i>C. butyricum</i> 菌血症の症例を特定した。細菌同定には Matrix-assisted laser desorption/ionization Time-of-Flight mass spectrometry を用いた。菌血症分離株と MIYA-BM®に含まれるCBM588の遺伝的同一性を確認するため、全ゲノムシーケンス (Whole-genome sequencing; WGS) を実施した。さらに、Clinical and Laboratory Standards Institute のガイドラインに従い、寒天希釀法を用いて薬剤感受性試験を行った。遺伝的解析では、菌血症分離株と CBM588 株の相同性を評価し、単一塩基多型 (single-nucleotide polymorphisms; SNP) の数を比較することで、菌株間の遺伝的関係を明らかにした。	
〔成績(Results)〕  対象となった6,576件の陽性血液培養のうち、5 例 (0.08%) の <i>C. butyricum</i> 菌血症を確認した。WGS の結果、これらの菌血症分離株はCBM588と比較して 1~33 SNPの違いしか認められず、遺伝的にプロバイオティクス株と同一であることが判明した。菌血症を発症した5名の患者はいずれも入院中であり、内訳は女性3名、男性2名であった。うち4名は免疫不全状態であり、その中には終末期腎不全で透析を受けている患者が2名含まれていた。また、4名の患者が菌血症発症時にMIYA-BM®を服用していた。全ての患者に発熱および消化器症状（下痢や腹痛）が認められ、これらの症状は菌血症と同時期に発症していた。1名の患者は非閉塞性腸間膜虚血を合併し、敗血症の経過をたどり90日以内に死亡した。他の4名は適切な抗菌薬治療により回復した。薬剤感受性試験の結果、全ての <i>C. butyricum</i> 分離株はペニシリソ、アンピシリソ、セフメタゾール、イミペネム、メロペネム、アモキシシリソ/クラブラン酸、タゾバクタム/ピペラシリソ、クリンダマイシン、モキシフロキサシン、およびメトロニダゾールに感受性を示した。一方で、セフトキシムおよびセフトリアキソンには耐性を示した。	
〔総括(Conclusion)〕  本研究により、当院で検出された <i>C. butyricum</i> 菌血症例のすべてがプロバイオティクス製剤 MIYA-BM® に由来することが明らかとなった。菌血症分離株と CBM588 株の WGS 解析において、1~33 SNPしか違いがなかったことから、菌血症を引き起こした株がプロバイオティクス由来であることが示唆された。 <i>C. butyricum</i> 菌血症は稀な疾患であるが、免疫抑制治療中の患者や消化器疾患有する患者での発症が確認されたことから、プロバイオティクス使用に伴う潜在的リスクが示唆された。特に重篤な基礎疾患有する患者においては、プロバイオティクスの投与に慎重な判断が求められる。本研究の結果は、プロバイオティクスの使用が常に安全であるとは限らないことを示唆し、特に免疫不全状態の患者における使用には十分な注意が必要であることを強調するものである。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		佐田 竜一
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	佐田 竜一
	副 査 大阪大学教授	森川 達一
	副 査 大阪大学教授	山本 浩一

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、整腸剤として広く用いられる酪酸菌製剤であるミヤBM®に含まれる*Clostridium butyricum* MIYAIRI 588が菌血症を起こし得るかを大阪大学医学部附属病院の臨床データと保存検体で検証しました。2011～2023年の陽性血液培養6576件から*C. butyricum*菌血症5件を同定し、血液培養から得られた5株と市販製剤株の全ゲノム解析比較の結果、一塩基多型が1～33箇所と極めて近縁であることを示しました。全例が入院患者で、5例中4例は免疫不全や透析などの脆弱性があり、発症時には全例発熱と腹部症状を認めました。4例は発症時にミヤBM®を内服していましたが、うち2例は処方理由が不明確でした。重症基礎疾患や免疫抑制下の入院患者では、処方適応の乏しいプロバイオティクス処方に注意が必要であることを示した点に本研究の意義があり、博士（医学）の学位の授与に値すると認めます。