

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10017

研究課題名(和文)再発性尿路感染症に対する乳酸菌膣坐剤の有効性に関する基礎・臨床的エビデンスの構築

研究課題名(英文) Establishing basic and clinical evidence regarding the efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for recurrent urinary tract infections

研究代表者

石井 亜矢乃 (ISHII, AYANO)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号：00423294

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：再発性尿路感染症に対する乳酸菌膣坐剤の有効性に関する臨床研究ならびに実験研究を実施した。臨床研究では、反復性膀胱炎患者に乳酸菌膣坐剤を投与し、投与前より有意に再発回数が減少した。次世代シーケンサーによる解析で、膣より乳酸菌(*Lactobacillus crispatus*)が確認できる症例もあった。実験研究では尿路バイオフィーム(緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌)に対する乳酸菌と各種抗菌薬の評価を行った。乳酸菌によるバイオフィーム形成抑制効果を認め、抗菌薬併用下で乳酸菌による抑制効果はさらに増強した。以上より、再発性尿路感染症に対して乳酸菌膣坐剤は有効な予防法・新規治療法に繋がることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿路感染症の治療における問題点は、薬剤耐性株の増加と新規抗菌薬開発の停滞である。これからの治療戦略として、既存の抗菌薬のより有効な投与法を検証し、抗菌薬投与を必要としない、あるいは使用量を減少させ、細菌の薬剤耐性化を阻止しうる新規治療法を開発することが重要と考えられる。再発性尿路感染症に対して乳酸菌膣坐剤は有効な予防法となり、また今後、乳酸菌膣坐剤と抗菌薬との併用療法など新規治療法に繋がらう結果が得られたことは意義あるものである。

研究成果の概要(英文)：Clinical and experimental studies were conducted to establish basic and clinical evidence regarding the efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for recurrent urinary tract infections. Patients with recurrent cystitis were instructed to insert one vaginal suppository for 1 year. The number of recurrences of cystitis could be suppressed both during and after administration. There was a significant reduction in the median number of recurrences of urinary tract infections. In some cases, *L. crispatus* could be confirmed by amplicon sequencing analysis of the vaginal microbiome. In basic experiments, *L. crispatus* inhibited biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, MRSA. In addition, the inhibitory effects of *L. crispatus* against *P. aeruginosa*, *E. coli*, MRSA were enhanced by using antimicrobial agents. It was suggested that Lactobacillus vaginal suppositories would be an efficacious preventive method and new treatments for recurrent urinary tract infection.

研究分野：医歯薬学

キーワード：尿路感染症 乳酸菌 次世代シーケンサー 細菌叢 バイオフィーム

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

尿路感染症 (UTI) は尿路に基礎疾患のない単純性と基礎疾患のある複雑性とに分けられるが、単純性 UTI の多くは女性の膣前庭部に定着した腸内細菌がリザーバーとなって再発を繰り返し、時には慢性感染症へと移行して難治性となる。UTI において最も分離頻度が高く、宿主に対して強い病原性を発揮する大腸菌は、泌尿器科領域において最も重要な菌種であり、近年薬剤耐性株が単純性 UTI 患者からも多く分離されるようになっている。実際、我が国におけるフルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示す大腸菌 (キノロン耐性大腸菌) および基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の分離頻度は近年増加傾向にあり、岡山大学泌尿器科でもキノロン耐性大腸菌と ESBL 産生大腸菌の全大腸菌に占める割合は、2007 年はそれぞれ 1.4%、1.4%であったが、2015 年は 40.2%、24.7%に増加している。それに伴って薬剤耐性菌による UTI の治療困難例が出現しており、限られた既存の抗菌薬以外の治療法を確立することは喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

尿路感染症 (UTI) の治療における問題点は、薬剤耐性株の増加と新規抗菌薬開発の停滞である。これからの治療戦略として、既存の抗菌薬のより有効な投与法の検証や民間療法を工夫し、抗菌薬投与を必要としない、あるいは使用量を減少させ、細菌の薬剤耐性を阻止しうる新規治療法を開発することが重要と考えられる。そこで、本応募研究課題では、次世代シーケンサーを用い、再発性 UTI に対する乳酸菌膣坐剤の有効性の高い投与方法を考案する。具体的には、膣・尿・直腸の細菌叢を解析し、得られた新知見から、再発性 UTI に対する予防法・治療法を検証する。一方、実験研究において、細菌性バイオフィームに対する各種抗菌薬と乳酸菌の併用効果を検討することで、抗バイオフィーム効果に関するデータを集積する。以上の基礎・臨床的エビデンスの構築により、再発性 UTI に対する乳酸菌膣坐剤を用いた予防法・新規治療法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 反復性膀胱炎に対する乳酸菌膣坐剤の予防効果に関する臨床試験

##### 評価項目

主要評価項目：投与中 1 年間の乳酸菌膣坐剤の奏功割合 (Response Rate)

副次評価項目：1) 投与終了後 1 年間の乳酸菌膣坐剤の奏功割合 (Response Rate)

2) 投与中 1 年間および投与終了後 1 年間の尿路感染症の再発回数

3) 尿および膣内分離菌の変化

4) 有害事象

##### 対象

急性膀胱炎もしくは慢性複雑性膀胱炎の急性増悪のエピソードが 2 回/年以上ある女性細菌性尿路感染症患者で、開始時に尿路感染症の治療が完了している 20 歳以上の外来患者とした。泌尿器科的処置を要する患者、尿道カテーテル留置患者、重篤な基礎疾患を有する患者、乳製品、乳酸菌製品にアレルギーのある患者、性交渉をしており、パートナーが乳製品、乳酸菌製品にアレルギーのある患者、1 年以内の挙児希望の患者および妊娠中の患者は除外とした。

##### 投与方法

1 年間、膣坐剤 1 個を週 3 回、もしくは 2 日に 1 回、就寝前に投与した。

##### 検査項目

投与開始前と開始後 1 ヶ月毎に尿沈渣、尿・膣の細菌学的検査を行い、投与終了後 1 年間は、膀胱炎症状時に尿沈渣、尿・膣の細菌学的検査を行った。

##### 乳酸菌膣坐剤化

坐剤は過酸化水素産生能の高い *Lactobacillus crispatus* (GAI 98322) を使用し、膣坐剤 1 個に  $1.0 \times 10^8$  CFU 含まれる量 (乾燥菌量として 0.2g) とし、岡山大学病院薬剤部にて乳酸菌粉末とコーンスターチを混合し、ホスコ H-15 で包埋し、坐剤化した。

##### 同一菌種検出時のパルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE)

BIO-RAD 社のプロトコールに準じた。ゲルブロックを制限酵素 (*Spe* や *Xba*) で処理後、アガロースゲルに埋め込み、Bio-Rad CHEF DR- System を使用して泳動を行った。泳動終了後、ゲルを SYBR Green で染色し、デンドログラムを作成した。

##### 次世代シーケンサーによる解析

採取された検体の DNA を抽出し、岡山大学病院バイオバンクで検体中の DNA を至適濃度に調製した (Kanagawa, Japan; method shown at: <https://gikenbio.com/pdf/dna-extraction.pdf>)。プロトコール (Yamagishi J. et al, PLoS One, 11, e0154389, 2016) に従い、MiSeq Reagent Kit (MiSeq System: Illumina, San Diego, CA, USA) を用いてシーケンスを行った。シーケンスした 16S rRNA 遺伝子のマッピングによって細菌叢内の菌種を特定、定量した。

## (2) 乳酸菌タブレットの腔内・腸内（直腸）細菌叢に及ぼす効果に関する臨床試験

### 対象

尿路感染症のない閉経後の女性とした。

### 投与方法

毎日1回乳酸菌タブレット（カゴメ株式会社の植物性乳酸菌ラブレ）1錠を4週間（±7日）経口投与した。

### 検査項目

投与前、投与後でアンケートにて腔および直腸の自覚的变化を調査した。また腔内・腸内細菌叢の変化は、次世代シーケンサーによる解析データから比較検討した。

## (3) 閉経後女性における反復性膀胱炎患者と非反復性膀胱炎患者および非膀胱炎患者との腔内・腸内（直腸）細菌叢の比較検討

上記(1)(2)の臨床研究において、反復性膀胱炎患者の腔内細菌叢のデータが少ないという問題が生じたため、最終年度に新たな臨床研究を立ち上げた。

### 対象者

泌尿器科外来を受診する閉経後の女性

### 方法

患者の腔や直腸に細い綿棒を数センチ挿入し、分泌物を綿棒でぬぐって、検体（スワブ）に存在する細菌を調査した。次世代シーケンサーによる解析データに基づいて、反復性膀胱炎患者と非反復性膀胱炎患者、非膀胱炎患者の腔内・腸内細菌叢の違いを検討した。

## (4) 実験研究

### コロニーバイオフィーム法

抗菌薬添加のミュラーヒントン寒天培地上に置いたメンブランに3菌種（緑膿菌、大腸菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA））のいずれかと乳酸菌の菌液を滴下し、37（あるいは37、5%CO<sub>2</sub>下）で24時間培養し、メンブラン上の生菌数を24時間毎3回測定し、乳酸菌との併用効果を検討した。緑膿菌は *P. aeruginosa* OP14-210、大腸菌は *E. coli* OE-89 と OE-128、MRSA は MRSA OS-3 を用い、乳酸菌は過酸化水素産生能が高い株（*L. crispatus* GA198322）を用いた。緑膿菌に対して4種類（レボフロキサシン（LVFX）、セフトジジム（CAZ）、シタフロキサシン（STFX）、スルファメトキサゾール-トリメトプリム（ST））、大腸菌に対して5種類（LVFX、CAZ、ST、セフィキシム（CFIX）、ゲンタマイシン（GM））、MRSAに対して4種類（バンコマイシン（VCM）、アルベカシン（ABK）、テイコプラニン（TEIC）、リネゾリド（LZD））の抗菌薬を使用し、異なる濃度での評価を行った。

### フローセルシステム

37 インキュベーター内で人工尿を流速毎時20 mLで灌流開始し、人工尿がマイクロデバイス「bio 観る®」を通過後に乳酸菌を接種して2時間放置、その後再び人工尿を灌流し、1日後に3菌種のいずれかを接種して2時間放置し、その後抗菌薬添加と無添加の人工尿を異なる流路において灌流した。3菌種のいずれかを接種して2日後または3日後に形成されたバイオフィームを Live/Dead キットで染色し、ツァイス LSM780 倒立型の共焦点レーザー走査型顕微鏡で観察した。3菌種および乳酸菌は 同様の株を用いた。緑膿菌に対して2種類（LVFX、CAZ）、大腸菌に対して1種類（LVFX）、MRSAに対して2種類（VCM、ABK）の抗菌薬を使用し、異なる濃度での評価を行った。

### シリコンチューブを使用した大腸菌バイオフィーム形成能の検討

で使用した実験系での大腸菌のバイオフィーム形成能が緑膿菌に比較して弱いため、評価系の見直しとして、最終年度に膀胱モデルにおける大腸菌のバイオフィーム形成能を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 反復性膀胱炎に対する乳酸菌腔坐剤の予防効果に関する臨床試験

#### 対象者の背景

20歳以上の女性外来患者28例に実施し、投与終了から1年後まで追跡が可能であったのは21例で、年齢は42～85歳（平均68.3歳）であった。21例のうち急性単純性膀胱炎は18例、慢性複雑性膀胱炎は3例であった。

#### 本臨床研究中止の理由

乳酸菌腔坐剤の作製過程において乳酸菌の凍結乾燥を外部機関に委託していたが、同機関への委託が困難となった。そのため、以前と同一の乳酸菌腔坐剤が作製できなくなり、50例を目標としていた臨床研究を中止せざるを得なくなった（評価可能症例は21例）。

#### 主要評価項目の結果

投与中1年間で、膀胱炎再発回数が70%以上抑制できた症例は21例中9例で43%であった。抑制効果は21例中18例86%に認められた。

#### 副次評価項目の結果

1) 投与終了後1年間で、膀胱炎再発回数が70%以上抑制できた症例は13例で62%であった。抑制効果は16例77%に認められた。

2) 尿路感染症の再発回数の中央値 (range) は投与前 5 回/年 (2-12)、投与中 2 回/年 (0-7)、投与終了後 1 回/年 (0-8) であった。投与中および投与終了後 1 年間は、投与前より有意に再発回数が減少していた (P=0.00054, 0.00007)。

3) 膣坐剤投与前の尿路感染分離菌は 17 例で大腸菌であった。そのうち 7 例で投与開始時に膣内より大腸菌等の腸内細菌が分離された。また、9 例で急性膀胱炎時に膀胱炎の原因菌と同種の菌が膣からも検出された。9 例中 3 例で PFGE による解析を行い、3 例とも急性膀胱炎時に膣および尿より検出された同種の菌は同一株であることを確認した。4 例において次世代シーケンサーによる膣内細菌叢を解析 (投与前、投与中、投与後 1 か月) した結果、4 例すべてにおいて投与中に *L. crispatus* が確認できたが、投与後は 1 例でのみ *Lactobacillus spp.* が確認された。

4) 有害事象は認めなかった。

## (2) 乳酸菌タブレットの膣内・腸内 (直腸) 細菌叢に及ぼす効果に関する臨床試験

### 細菌叢の解析結果

次世代シーケンサーにより得られた 47 例でのデータ (全ゲノム配列) を使用して細菌叢解析を行った。乳酸菌タブレット服用前 (47 例) の解析結果を科レベルで上位から 3 種類ずつ示すと、膣では Prevotellaceae 科、Veillonellaceae 科、Tissierellaceae 科、直腸では Veillonellaceae 科、Bacteroidaceae 科、Prevotellaceae 科の順であった。Lactobacillaceae 科が確認されたのは、膣では 25.5% (12/47)、直腸では 10.6% (5/47) であった。タブレット服用後の細菌叢解析結果を科レベルで上位から 3 種類ずつ示すと、膣では Prevotellaceae 科、Veillonellaceae 科、Tissierellaceae 科、直腸では Bacteroidaceae 科、Veillonellaceae 科、Prevotellaceae 科の順で、服用前後での上位 3 種類は同じであった。Lactobacillaceae 科の存在は膣では 29.8% (14/47)、直腸では 17.0% (8/47) で服用前より増加していた。47 例のうち 4 例が反復性膀胱炎患者であり、4 例での次世代シーケンサーによる解析において、膣では非反復性膀胱炎患者で確認されなかった Enterobacteriaceae 科が上位で、直腸では非反復性膀胱炎患者と大きな変化がなかった。

### 体調の変化

膣内の変化 (帯下の増加) を自覚する症例が 2 例、便の性状の改善を 8 例で認めた。

## (3) 閉経後女性における反復性膀胱炎患者と非反復性膀胱炎患者および非膀胱炎患者との膣内・腸内 (直腸) 細菌叢の比較検討

非膀胱炎患者 10 例、反復性膀胱炎患者 5 例で次世代シーケンサーを用いて膣内・腸内細菌叢を解析した。膣では非膀胱炎患者は Lactobacillaceae 科が上位であったが、反復性膀胱炎の患者は Enterobacteriaceae 科が上位であった。直腸ではそれぞれの患者での上位の細菌叢は似通っていた。本臨床試験は引き続き検討を行う予定である。

## (4) 実験研究

### コロニーバイオフィーム法

メンブラン上の緑膿菌、大腸菌 (効果小)、MRSA のバイオフィーム形成は乳酸菌により抑制された。緑膿菌バイオフィームは LVFX (2 MIC)、CAZ (1/2 MIC)、STFX (1/2 & 1 & 2 MIC) との併用で、大腸菌バイオフィームは LVFX (4 MIC)、CFIX (2 MIC) との併用で、MRSA バイオフィームは、ABK (2 & 4 MIC)、VCM (1 & 2 MIC) との併用で、バイオフィームの形成抑制効果が特に大きかった。

### フローセルシステム

乳酸菌によるバイオフィーム形成抑制効果を緑膿菌 (効果小)、大腸菌、MRSA の 3 菌種ともに認めた。抗菌薬併用下での乳酸菌による抑制効果を増強するイメージは、緑膿菌では LVFX (10 MIC)、CAZ (1/2 MIC)、大腸菌では LVFX (10 MIC)、MRSA では VCM (1 MIC) 添加で得られた。

### シリコンチューブを使用した大腸菌バイオフィーム形成能の検討

膀胱モデルにシリコンチューブを使用することで、大腸菌のバイオフィーム形成過程の観察が可能であることが明らかとなった。新規バイオフィーム評価系として使用するためには膀胱モデルを最適化する必要がある。

## (5) 考察

尿路感染症に対する抗菌薬以外の治療法として 2001 年に朝原ら<sup>1)</sup>は、マウスの尿路大腸菌感染モデルに対する *Lactobacillus casei* の経尿道的投与の有効性を報告した。また、2006 年に岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学、感染症研究班の上原ら<sup>2)</sup>が反復性膀胱炎患者に対し、過酸化水素の産生能が高い *Lactobacillus crispatus* を使用する膣坐剤の安全性と有効性を報告した。これらの報告は乳酸菌自体の一般細菌に対する抗菌効果と、乳酸菌による膣内細菌叢の再構築がもたらす尿路感染症の予防効果を示唆するものであった。平成 25-28 年度の基盤研究 (C) 「難治性・再発性尿路感染症に対する乳酸菌プロバイオティクスに関する研究 (代表者: 石井、分担者: 狩山ら)」では、本研究課題での臨床研究の前段階として再発性膀胱炎 10 例に乳酸菌膣坐剤を 1 年間投与した。その結果、再発抑制効果を認め、有害事象の発現は認めなかった。実験研究では乳酸菌による明らかな抗バイオフィーム効果は認めなかった

が、難治性・再発性尿路感染症で問題となる尿中バイオフィルムの形成抑制や治療において *L. crispatus* (GAI 98322) の有用性を示唆する成績が得られ、抗菌薬との併用効果も示唆する結果であった。本研究課題において、我々は臨床研究では症例数を増やし、投与終了後1年間に於いても再発抑制効果が持続していることを確認した。次世代シーケンサーによる細菌叢の解析では、膣坐剤投与中に *L. crispatus* を膣内細菌叢に確認することができた。また症例数は少ないものの、次世代シーケンサーによる細菌叢の解析により、反復性膀胱炎患者では Enterobacteriaceae 科が膣内細菌叢で上位であることも示せた。実験研究では、乳酸菌と抗菌薬の併用において検討薬剤を増やし、その濃度に関しても意義ある知見を得ることができた。再発性尿路感染症に対する乳酸菌膣坐剤の有効性を基礎的・臨床的に示したことは、薬剤耐性化の歯止めとなり、抗菌薬投与に伴う有害事象の減少や医療経済的な貢献も期待されると思われる。反復性膀胱炎患者の膣内・腸内（直腸）細菌叢についてさらに検討を重ね、実験結果をどのように再発性尿路感染症の治療にフィードバックするかが今後の課題である。

#### <引用文献>

- 1) Asahara T, Nomoto K, Watanuki M, Yokokura T: Antimicrobial activity of intraurethrally administered probiotic *Lactobacillus casei* in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(6): 1751-1760, 2001.
- 2) Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H: A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus vaginal* suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 28: 30-34, 2006.

#### (6) 結語

臨床研究で独自に作製した *Lactobacillus crispatus* (GAI 98322 株) を含む乳酸菌膣坐剤を反復性膀胱炎患者に投与し、その再発抑制効果を検討した。乳酸菌膣坐剤の膀胱炎再発抑制効果が示され、有害事象の発現も認めなかった。投与終了後も再発抑制効果が持続する症例を経験した。また次世代シーケンサーによる解析で、乳酸菌膣坐剤投与中に膣内に *L. crispatus* を確認できた症例もあった。

乳酸菌タブレットの内服前後における膣内・腸内（直腸）細菌叢の変化を次世代シーケンサーによる解析データから比較検討した。その結果、細菌叢に大きな変化は認めなかったが、膣・直腸において、服用後に Lactobacillaceae 科を確認した件数は増加していた。また、反復性膀胱炎患者は少なかったが、非反復性膀胱炎患者では確認されなかった Enterobacteriaceae 科が膣内細菌叢で上位であった。反復性膀胱炎患者の膣内・腸内（直腸）細菌叢については引き続き検討する予定である。

尿路バイオフィルム感染症に対する乳酸菌 (*L. crispatus* GAI 98322 株) の有用性が *in vitro* バイオフィルム実験系において認められた。各種抗菌薬との併用効果も示唆されたことから、臨床面への応用が期待できる。本研究で得られた知見をどのように再発性尿路感染症の治療にフィードバックするかが今後の課題である。

以上より、再発性尿路感染症に対して、既存の抗菌薬以外の予防法・治療法として、過酸化水素産生能の高い *L. crispatus* (GAI 98322) は有効であることが示唆された。さらなる臨床研究や実験研究を計画し、再発性尿路感染症に対する安全で簡易的・効率的な新たな予防法・治療法の開発を目指す予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sadahira T, Wada K, Araki M, Mitsuhashi R, Yamamoto M, Maruyama Y, Iwata T, Watanabe M, Watanabe T, Kariyama R, Nasu Y, Ishii A	4. 巻 28
2. 論文標題 Efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for the prevention of recurrent cystitis: A phase II clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1026-1031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watari S, Wada K, Araki M, Sadahira T, Ousaka D, Oozawa S, Nakatani T, Imai Y, Kato J, Kariyama R, Watanabe T, Nasu Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Intra-luminal diamond-like carbon coating with anti-adhesion and anti-biofilm effects for uropathogens: A novel technology applicable to urinary catheters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1282-1289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 定平卓也, 和田耕一郎, 三井将雄, 石井亜矢乃, 荒木元朗, 渡邊豊彦, 那須保友	4. 巻 80
2. 論文標題 再発性尿路感染症に対するプロバイオティクスの有効性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 西日本泌尿器科雑誌	6. 最初と最後の頁 505-509
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石井亜矢乃, 定平卓也, 和田耕一郎, 岩田健宏, 狩山玲子, 和田里章悟, 山本満寿美, 渡邊豊彦, 那須保友
2. 発表標題 乳酸菌膾坐剤の反復性膀胱炎再発予防効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会 第69回日本化学療法学会総会 合同学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sadahira T, Wada K, Ishii A, Maruyama Y, Iwata T, Yoshinaga K, Sekito T, Araki M, Watanabe T, Nasu Y
2. 発表標題 Lactobacillus vaginal suppositories for recurrent cystitis: A phase 2 clinical trial
3. 学会等名 36th Annual European Association of Urology (EAU) Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 狩山玲子、光畑律子、山本満寿美、定平卓也、和田耕一郎、石井亜矢乃、渡邊豊彦、那須保友
2. 発表標題 尿路バイオフィルム感染症に対する乳酸菌の有効性に関する基礎的検討
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井亜矢乃、和田耕一郎、光畑律子、山本満寿美、定平卓也、岩田健宏、狩山玲子、小林泰之、荒木元朗、渡邊豊彦、那須保友
2. 発表標題 反復性膀胱炎に対する乳酸菌膾坐剤の再発予防効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第71回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田耕一郎、定平卓也、石井亜矢乃、山本満寿美、三井將雄、狩山玲子、渡邊豊彦、那須保友
2. 発表標題 乳酸菌タブレットの直腸および膾内細菌叢に及ぼす影響に関する検討
3. 学会等名 第67回 日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo S, Wada K, Sadahira T, Mitsuhata R, Yamamoto M, Ishii A, Kariyama R, Watanabe T, Nasu Y
2. 発表標題 Impact of Lactobacillus probiotics on biofilm formed by Pseudomonas aeruginosa
3. 学会等名 34th Annual European Association of Urology (EAU) Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井垂矢乃, 山本満寿美, 定平卓也, 和田耕一郎, 渡辺豊彦, 狩山玲子, 上原慎也, 門田晃一, 那須保友, 公文裕巳
2. 発表標題 反復性膀胱炎に対する乳酸菌膾坐剤の再発抑制効果に関する臨床的検討
3. 学会等名 第66回 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 光畑律子, 狩山玲子, 山本満寿美, 定平卓也, 和田耕一郎, 石井垂矢乃
2. 発表標題 緑膿菌尿路バイオフィルム感染症に対する乳酸菌プロバイオティクスに関する基礎的検討
3. 学会等名 第92回日本感染症学会学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	和田 耕一郎  (WADA Koichiro)  (20423337)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授   (15201)	



6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	狩山 玲子  (KARIYAMA Reiko)  (40112148)	岡山学院大学・人間生活学部・教授    (35312)	
研究分担者	小比賀 美香子  (OBIKA Mikako)  (00610924)	岡山大学・医歯薬学域・講師    (15301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	定平 卓也  (SADAHIRA Takuya)		
研究協力者	光畑 律子  (MITSUHATA Ritsuko)		
研究協力者	山本 満寿美  (YAMAMOTO Masumi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------