

長期間の抗菌薬投与でも、腸内細菌叢は乱れにくい 乳幼児の尿路感染症治療に根拠

【本件のポイント】

- 乳幼児に対する長期間の抗菌薬投与が与える影響を初検証
- 急性期の投与で腸内細菌叢の多様性が失われるが後に回復
- 病原性細菌の増殖を抑え、非病原性細菌への影響は小さい

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）小児科学講座（主任教授・金子一成）赤川友布子助教らの研究チームは、世界で初めて乳幼児に対する長期間の予防的抗菌薬（抗生物質）投与が腸内細菌叢に与える影響を検証し、急性期治療で一時的に細菌群の多様性が失われても1～2ヶ月程度で回復することを証明。また、有熱性上部尿路感染症（以下「fUTI」）の原因となる病原性細菌の増殖は抑制される一方で非病原性細菌叢への影響は小さいことを明らかにしました。

本研究は乳幼児に対する長期間の持続的少量抗菌薬の予防投与（以下「CAP」）が、腸内細菌叢にどのような影響を与えるかに着目。fUTIを発症した乳幼児に対して少量の抗菌薬（ST合剤^{※1}）をfUTIの再発予防を目的として長期間（3ヶ月以上）にわたって投与した場合の、腸内細菌叢の変化を世界で初めて遺伝子レベルで時間経過とともに検証したものです。

これまで、fUTIの再発予防にはCAPが推奨されてきましたが、腸内細菌叢に及ぼす影響は検証されていなかったため、現場医師はCAPの開始・継続・中断・終了の判断に迷うこともありましたが、今回の発見によってそうした不安は解消されることが期待されます。また、fUTIの再発から生じる将来的な腎不全の発生も未然に防ぐと考えられます。なお、同研究成果は米国科学誌「Journal of Urology」（インパクトファクター：5.925）に7月2日（木）付で掲載されました。

■ 書誌情報

| | |
|--------|--|
| 掲 載 誌 | Journal of Urology (DOI: 10.1097/JU.0000000000001227) |
| 論文タイトル | Impact of long-term and low-dose antibiotic prophylaxis on gut microbiota in children |
| 筆 者 | Yuko Akagawa ¹ , Takahisa Kimata ¹ , Shohei Akagawa ¹ , Tadashi Yamaguchi ¹ , Shogo Kato ² , Sohsaku Yamanouchi ¹ , Masaki Hashiyada ³ , Atsushi Akane ³ , Minoru Kino ² , Shoji Tsuji ¹ , and Kazunari Kaneko ¹ 1. Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka, Japan 2. Nakano Children's Hospital, Osaka, Osaka, Japan 4-13-17 Shinmori Osaka, Osaka, Japan 3. Department of Legal Medicine, Kansai Medical University, Hirakata, Osaka, Japan 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka, Japan |

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

近年、次世代シーケンサーを用いた解析によって、ヒトの腸内細菌叢が私たちの体内でどのような役割を果たしているかが、明らかとなってきています。同時に、小児期の腸内細菌叢の乱れ（以下「dysbiosis」）は様々な疾患発症のリスクとなることが分かっており、その予防や是正は生涯を通じた健康維持につながると考えられています。一方、腸内細菌叢の形成に影響を与える要素は食生活や遺伝など様々です。中でも抗菌薬は細菌を破壊したり増殖を抑制したり、菌類を死滅させる効果があるだけに腸内細菌叢の多様性を低下させ、秩序を乱す大きな要因となります。

一方、乳幼児における fUTI は通常無菌的である上部尿路内で細菌が増殖することによりおこる感染症であり、比較的好く見られる疾患ですが、3~50%の症例で膀胱尿管逆流（以下「VUR」）が基礎疾患として存在しています。また、高度な VUR を有する場合は fUTI を繰り返しやすい、将来的に腎不全となるリスクがあります。そのため、VUR を有する fUTI 症例に対しては再発予防の観点から、ST 合剤の CAP が推奨されています。ところが腸内細菌叢の形成時期である乳幼児期に、ST 合剤による CAP を行うことによって腸内細菌叢がどのような影響を受けるのかについて、今まで検証されたことはありませんでした。

<本研究の概要>

赤川助教らの研究チームは、fUTI の診断で急性期に抗菌薬治療（セフトリアキソン静注およびセフトレンピボキシル内服、14日間）を行った3歳未満の乳幼児35例（年齢中央値5.2か月、男女比17:18）を対象とし、抗菌薬治療前・治療中・fUTI発症1~2ヶ月後・同3~4ヶ月・同5~6ヶ月後の5ポイントで便検体を採取しました。また、排尿時膀胱尿道造影でⅢ度以上のVURを認めた23症例に対してはST合剤（0.2g/1日）によるCAPを開始し（CAP群）、VURを認めなかった12症例にはCAPを行わず経過観察としました（非CAP群）。そして、採取した便から細菌DNAを抽出して16S rRNA遺伝子解析^{*2}を行い、腸内細菌叢の構成菌目および微生物生態系の多様性を示すShannon Index（SI）について、急性期の抗菌薬治療前後で比較するとともに、CAP群と非CAP群の間で検討しました。なお、いずれの群においても検討期間中にfUTIが再発した患児はいませんでした。

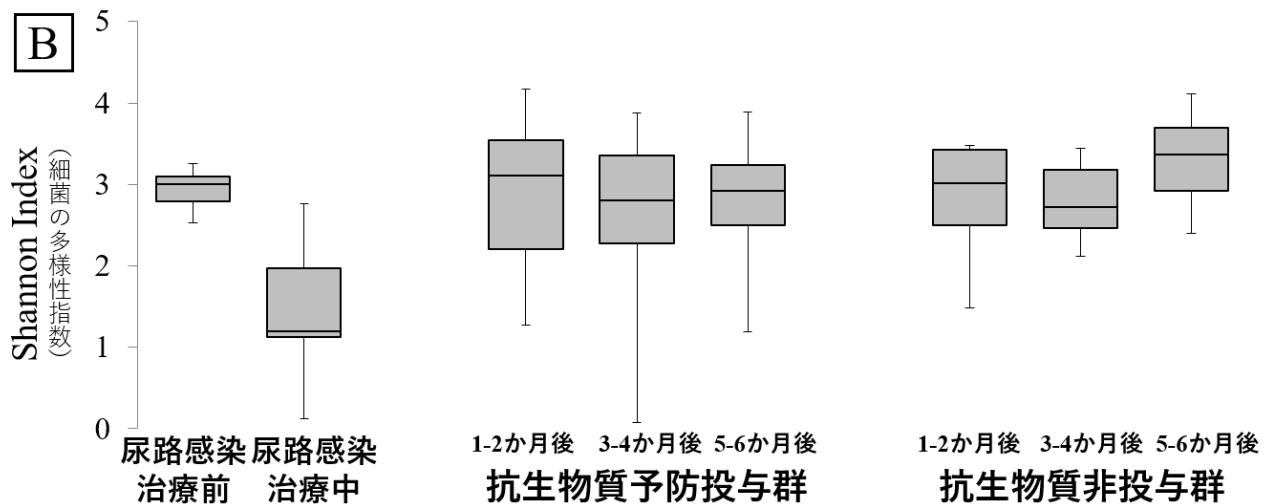
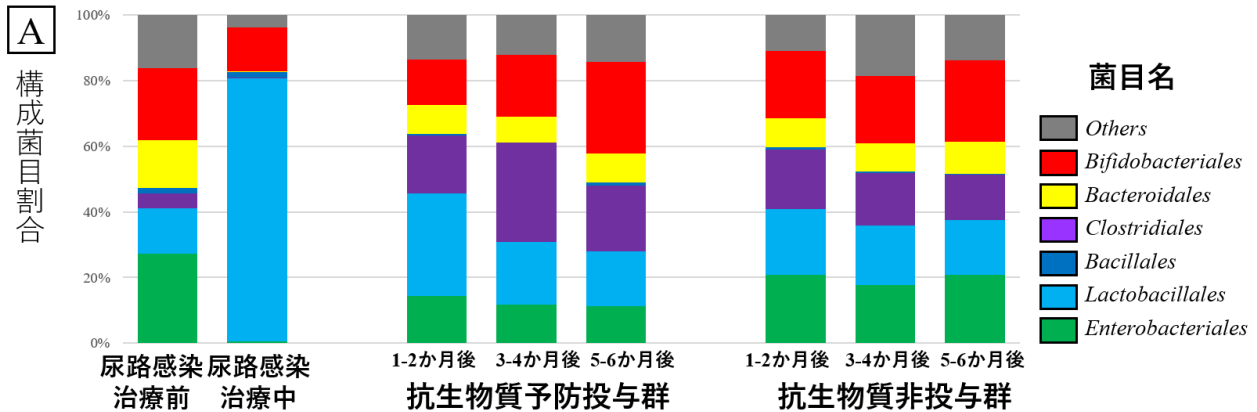
その結果、(1)急性期の抗菌薬治療開始7日目には腸内細菌のほぼすべてがLactobacillales目^{*3}となり（次ページ図A）、治療開始前と比較して腸内細菌叢の多様性は低下（SI平均：前値2.9、後値1.4、 $p<0.01$ ）（同図B）。(2)しかしCAP群と非CAP群の両群ともfUTI発症1~2か月後には多様性の改善を認め、その多様性は検討期間中維持され、2群間で差は生じませんでした（ $p=0.43$ ）（図B）。(3)構成菌目について、CAP群は非CAP群と比較して大腸菌やクレブシエラが属するEnterobacteriales目^{*4}が有意に減少していました（12.5% vs 20.0%、 $p=0.02$ ）（図A）。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp



結果として、14日間の抗菌薬治療は腸内細菌叢の多様性を著明に低下させ、dysbiosis=腸内細菌叢の乱れを引き起こしましたが、低下した多様性はその後1~2カ月で回復することが分かりました。一方、ST合剤によるCAPは乳幼児の腸内細菌叢の多様性を長期的に低下させず、腸内細菌叢に与える影響は小さいと考えられます。さらに、fUTIの主要な起因菌である大腸菌やクレブシエラが属するEnterobacteriales目の増殖を選択的に抑制しており、腸内細菌叢の観点からみてもST合剤によるCAPはfUTIの再発予防に有用かつ合理的な治療であると考えられます。

<本研究の意義・今後の展開>

近年、腸内細菌叢がヒトの健康に果たす役割が明らかになるにつれて、その乱れ(dysbiosis)が様々な非感染性疾患(Non-Communicable Diseases, NCDs)の発症と関連することが注目されています。また、ヒトの腸内細菌叢は出生から生後1,000日頃までに形成され、それ以降は大きな変化はないと考え

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

られていることから、3歳までの乳幼児期に抗生物質などで腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）を起こすことは、将来のNCDs発症リスク増大に繋がると考えられています。

一方、乳幼児期のfUTIの反復は将来的に腎機能障害を招く可能性があり、そういったリスクのある乳幼児に対するCAPは有効な治療戦略です。しかし、これまでは腸内細菌叢に及ぼす影響が未知数であったために、投与を躊躇したり、開始が遅れたりする症例も少なくありませんでした。今回の検討でそういった不安が払拭され、必要な症例に必要な期間、CAPを行うことが可能となること、将来的な腎不全リスクの低減につながると考えられることに、本研究の意義が見出されます。

<研究チーム>

学校法人関西医科大学 小児科学講座

助 教：赤川 友布子

助 教：赤川 翔平

講 師：木全 貴久

講 師：山内 壮作

准教授：辻 章志

教 授：金子 一成

同 法医学講座

准教授：橋谷田 真樹

教 授：赤根 敦

社会医療法人真美会 中野こども病院

病棟医：山口 正

病棟医長：加藤 正吾

理事長：木野 稔

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

1.ST 合剤

スルファメトキサゾールとトリメトプリムという2種類の抗菌薬の配合剤。細菌などが行う葉酸の合成と葉酸の活性化を阻害し、DNAを複製するためのエネルギー源を断つことで増殖を抑え、抗菌作用を発揮する。真菌が原因となるニューモシスチス肺炎に対して投与される場合もある。

2.16S rRNA 遺伝子解析

rRNAとはリボソームを構成するRNAで、細菌では大きさによって分類されるが、そのうちの 하나가16S rRNA。ウイルスを除く全ての生き物に存在しており、タンパク質の合成に関わる重要な分子であるため、進化の速度が比較的遅く、同一種間で高い相同性を示すことが知られている。そうした特性から、配列をデータベースと照らし合わせるにより生物の系統をより正確に、かつ定量的に解析することが可能といわれている。従来腸内細菌叢の解析は培養法により行われており、同定できる菌種は限られていたが、16S rRNA 遺伝子解析が普及し腸内細菌叢を網羅的に解析することが可能となった。

3.Lactobacillales 目

乳酸菌のほとんどを含む様々な菌で、フィルミクテス門の細菌目の一つ。アエロコックス科、カルノバクテリウム科、エンテロコッカス科、ラクトバシラス科、ロイコノストック科、レンサ球菌科（ストレプトコッカス科）の6つに分類される。自然界で生成され、土や水、動植物にも存在する一方、ヨーグルトやチーズ、バターのような乳酸菌を含む醗酵食品にも広く使用されている。

4.Enterobacteriales 目

尿路感染症の原因菌のひとつ、エンテロバクター属などを含むプロテオバクテリア門のうちの、ガンマプロテオバクテリア綱に属する細菌群。グラム陰性の桿菌で鞭毛を持つものが多く、液体中を移動することが可能な細菌もいる。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp