

総説

小児の抗菌薬使用と腸内常在菌叢

西尾 壽乗

九州大学病院グローバル感染症センター・小児科
(〒812-0054 福岡県福岡市東区馬出3-1-1)

[要 約]

小児医療は感染症医療が中心であり、抗菌薬の使用は日常茶飯事の医療行為である。しかし、抗菌薬使用は細菌感染でしか効果がないのにも関わらず、ウイルス感染などでも使用されているのが現実である。この抗菌薬使用が常在菌叢にどのような影響を与え、それが human health においてどのような影響を与えているのかについて考えていく。ヒトは無菌状態で生まれた後、母親の常在菌叢が一度定着し、その後食生活などに影響を受けながら個人の常在菌叢が形成されていき、時間が経過するにつれて多様性・安定性を増していく。抗菌薬を使用すると、腸内常在菌叢は1週間後より回復へ向かうが、完全には元に戻らない。耐性遺伝子については2年以上保有するという報告もある。さらに、抗菌薬の小児腸内常在菌叢に対する影響の報告はないものの、抗菌薬の使用が小児疾患（炎症性腸疾患、特にクローン病の発症やアレルギー性疾患など）と関連があるとの報告も散見される。以上からも、抗菌薬の適正使用が human health へ影響を与え、特に多様性・安定性に乏しい小児期の腸内常在菌叢においては、『本当に必要なときに抗菌薬を使用する。必要のないときには使わない』が重要である。

キーワード：小児感染性下痢症、抗菌薬、腸内常在菌叢

[はじめに]

小児医療は感染症医療が中心であり、抗菌薬の使用は日常茶飯事の医療行為である。最近、小児呼吸器感染症診療ガイドラインの作成など、抗菌薬の適正使用に対する取り組みが行われてきているが、まだ日常診療でどこまで適正使用が行われているかについては疑問の余地が残る。また、抗菌薬使用が常在菌叢にどのような影響を与えるのかについて考えながらの治療というレベルにはまだ至っていない。

そこで、本稿では、まず小児での抗菌薬の使用について概説し、その抗菌薬使用と腸内常在菌叢について考察していきたい。

[小児の細菌感染症の現状]

抗菌薬使用は当然ながら細菌感染症に対して行うが、小児において抗菌薬を使用する疾患としては、上気道炎（溶連菌など）、下気道炎（肺炎球菌、インフルエンザ菌など）、尿路感染症（大腸菌、クレブシエラ、腸球菌など）、腸管感染症・感染性下痢症（大腸菌、サルモネラ菌、カンピロバクターなど）、菌血症（肺炎球菌、インフルエンザ菌など）が一般的である。

これらの治療は、以前は内服薬による治療が中心で、効果が見られなかった場合は入院にて抗菌薬の点滴静注による治療が行われてきた。しかし、血中濃度半減期が長いことを特徴にした、第3世代セフェムであるセフトリアキソンの小児への投与が2007年11月に我が国で認可され、外来での点滴静注治療が可能となった。

さらに、インフルエンザ菌タイプBワクチ

受理：2014年10月28日

ンおよび7価肺炎球菌ワクチンのワクチンが2010年11月に、さらに13価肺炎球菌ワクチンが2013年11月に公費で接種できるようになった。それにより、2012年にはインフルエンザ菌タイプBの髄膜炎は92%、肺炎球菌髄膜炎が71%減少した。

以上のように、日本における小児の細菌感染症はここ10数年で大きく変化してきた。

【感染性下痢症に対する抗菌薬治療】

小児の感染性下痢症の病原体はウイルスではロタウイルス、ノロウイルスなど、細菌ではサルモネラ菌、カンピロバクター、腸管出血性大腸菌などが主なものである（表1）[8]。ウイルスに対する治療は対症療法のみで、抗菌薬は無効であり、無駄な抗菌薬投与が抗菌薬の耐性誘導を引き起こすと考えられている。また、細菌感染による感染性下痢症に対する抗菌薬については現在でも様々な意見があり、抗菌薬使用が推奨されているのは菌血症合併（疑）症例、免疫不全や6か月未満のサルモネラ腸炎、偽膜性腸炎、細菌性赤痢や寄生虫疾患などである。また、抗菌薬治療を行う症例については、便培養検査を行うべきとされている[8]が、実際の臨床においてすべての症例で行われているわけではない。

【常在菌叢の形成と抗菌薬の影響】

19世紀後半にロベルト・コッホが疾患の細菌病因論（germ theory of disease）を推し進めて以来、臨床微生物学者らはサルモネラやエボラウイルス、ペスト菌など体外由来の病原体に執着し、それらを同定して単離・培養し、疾患との因果関係を明らかにしてきたが、体内や体表に常在する微生物は、ヒトの健康にはあまり重要ではないものとして片付けられることが多かった。しかし、1985年に16srRNA系統解析が報告されてから、微生物叢（microbiota）の研究はその16s rRNA系統解析やメタゲノム解析などにより急速に進んだ。その結果、腸内だけでも 10^{13} から 10^{14} の細菌がいて、そのゲノムの総計はヒト自体のゲノムの100倍以上になることや、微生物が食物からエネルギーや栄養素を取り入れたり、必須アミノ酸を合成したり、肌を保湿したり、免疫系の発達に不可欠な

表1 小児感染性下痢症の原因病原体

病原体	
ウイルス	ロタウイルス
	ノロウイルス
	アストロウイルス
	腸管アデノウイルス など
細菌	サルモネラ菌
	カンピロバクター
	腸管出血性大腸菌 (志賀毒素産生性大腸菌)
	下痢原性大腸菌
	ビブリオ
	赤痢菌
	エルシニアなど
寄生虫	赤痢アメーバなど

役割を果たしていたりしていることがわかり、ヒトは超個体（superorganisms：多数の個体から形成され、まるで1つの個体であるかのように振る舞う生物）であると考えられるようになった[4]。

もともとヒトは無菌環境下の子宮の中から始まり、当然無菌状態であった。そこから体外へとでて、それ以来様々な微生物の襲来を受ける。まず、出生後、経膣分娩で出生した赤ちゃんでは母親の膣常在菌叢（*Lactobacillus* spp、*Prevotella* spp など）に、帝王切開で出生した赤ちゃんでは母親の皮膚常在菌層（*Staphylococcus* spp）に似た常在菌叢が形成される（図1）[1][2]。その後、数週間かけて部位特異的な常在菌叢へと変化していき、さらに食生活などに影響されながら、常在菌叢を形成していく。成人の解析では、菌叢の組成は個人により様々ではありながら、菌叢全体としての発現遺伝子群をあまり変化させずに、腸生態系の恒常性を保っている[10]。つまり、年齢を経過していく毎に、常在菌叢は多様性、安定性を増していく。

そういう常在菌叢を形成している過程で抗菌薬を使用するとどうなるか？ Dethlefsenらは成人においてニューキノロン系抗菌薬シプロフロキサシンを内服すると、3～4日目には腸内常在菌叢への影響を認め、内服中止後1週目頃から元に戻り始めるが、不完全にしか戻らないことを報告した[3]。他にも、抗菌薬投与後に腸内常在菌叢は回復するものの、特定の細菌が年単位で影響をうけるという報告もある。さらに、クリンダマイシン投与によりその耐性遺伝

子である *erm* が、抗菌薬投与後2年以上経過しても保持されるという報告もあり [6]、抗菌薬により腸内常在菌叢へ一時的でも影響があることは間違いないと考える。

残念ながら、小児での抗菌薬投与による直接的腸内常在菌叢の影響についての研究はほとんど報告がないが、腸内環境を変化させる可能性は十分あると考えられ、小児の常在菌叢は多様性や安定性が乏しいため、長期に影響を受ける可能性も否定できない。それがどのような影響を受け、どのような疾患へとすすんでいくのだろうか？

【衛生仮説と小児疾患】

1989年に Stachan らが衛生仮説 (hygiene hypothesis) を提唱した [9]。これは、細菌、ウイルス、寄生虫への曝露が減少すると、免疫システムが正常に反応する能力が低下するという考えであり、この免疫システムの異常・攪乱がアレルギー性疾患や炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD)、1型糖尿病などの発症に影響を与えていると考えられている。

その衛生仮説において、そういった微生物に影響を与えるものとして抗菌薬が上がっており、最近では抗菌薬とアレルギー疾患や IBD の関連性についていろいろと報告されている。

アレルギー疾患では小児期、特に1歳未満での抗菌薬の曝露との因果関係について検討されている (表2) [7]。様々な前方視的研究が行われてきたが、現時点では抗菌薬曝露とアレルギー

ギー疾患の関連性については疫学的な結論がでてはいない。しかし、基礎的実験などから1. 抗菌薬の免疫作用効果、2. 抗菌薬の常在菌叢への影響、以上の2つの作用からアレルギー性疾患が発症すると考えられている (図2) [7]。前者は、抗菌薬、特にマクロライド系やキノロン系抗菌薬が直接的 Th1 抑制効果を有し、また抗菌薬使用による微生物曝露の減少による間接的 Th1 抑制効果も重なり、Th2 免疫反応の亢進を認めることでアレルギー疾患が発症しやすくなるというメカニズムで、後者は、抗菌薬使用による前述の腸内細菌叢の影響から Th1 免疫反応の成熟が抑制されるため、Th2 免疫反応に傾き、アレルギー疾患が発症しやすい状況になるというメカニズムである。

Hviid らがデンマークで1995年から2003年の小児約58万人のコホート研究を行ったところ、抗菌薬治療回数によって、IBD、特にクローン病のリスクが上昇することがわかった (図3) [5]。また、発症前3か月の抗菌薬投与がリスク因子となっていた。さらに、IBDでは *Bacteroidetes* の低下 (図1) や多様性の消失など腸内菌共生バランスが崩れている状況 (dysbiosis) が指摘されている。抗菌薬投与により *dysbiosis* が誘導され、炎症性腸疾患が発症する可能性があり、今後のさらなる研究に期待したい。

以上のように、衛生仮説から様々な疾患へのアプローチが行われており、その中で抗菌薬の常在菌叢への影響は重要な要素の一つであり、

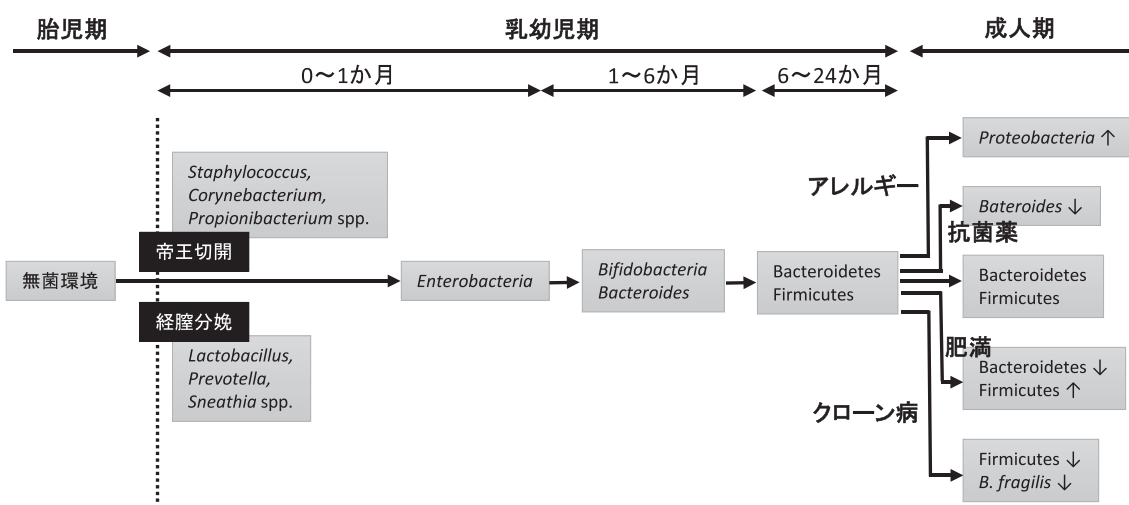


図1 常在菌叢の推移

文献 [1] を改変

表2 アレルギー疾患と抗菌薬使用に関する前方視的研究 (2002-2011)

報告	数	年齢	対象と疾患	因果関係
Risnes, et al. 2011	1,401	0-6	6生月以内の抗菌薬使用と喘息・アレルギー	あり
Mai, et al. 2010	3,306	0-8	生後1年以内の抗菌薬使用と喘鳴	なし
Su, et al. 2010	424	0-5	9か月以内の抗菌薬使用と喘息発症	なし
Marra, et al. 2009	251,817	0-9	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息	あり
Verhulst, et al. 2008	154	0-1	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息	あり
Wichkens, et al. 2008	986	0-4	生後3・15か月以内の抗菌薬使用とアレルギー・アトピー	なし
Kusel, et al. 2008	198	0-5	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息・アトピー	なし
Alm, et al. 2008	4,921	0-1	新生児期の抗菌薬使用と喘鳴	あり
Kozyrskyj, et al. 2007	13,116	0-7	生後1年以内の抗菌薬使用とアトピー	あり
Johnson, et al. 2005	448	0-7	生後1年以内の抗菌薬使用とアトピー	あり
Celedon, et al. 2004	4,408	0-5	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息	なし
Celedon, et al. 2002	448	0-5	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息・アトピー	なし
McKeever, et al. 2002	29,238	0-11	生後1年以内の抗菌薬使用と喘息	あり

文献 [7] を改変

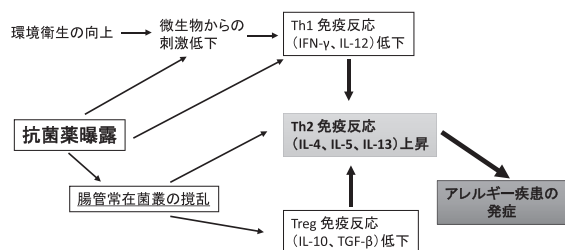


図2 抗菌薬曝露とアレルギー疾患の関連性 (仮説)

文献 [7] を改変

常在菌叢の解析がすすむにつれて疾患とのつながりが解明されていくことが予想される。

[おわりに]

「お子さんはかぜですね。抗生剤を処方しておきますね。」

かぜはウイルス感染であり、抗生剤（現在は抗菌薬という呼び方が主流）は効かないのが当然である。しかし、このセリフは小児科診療ではよく聞くセリフである。確かに、小児科診療は親への診療でもあり、親が心配そうだから処方することもある。しかし、抗菌薬治療が不要で、さらにその抗菌薬が腸内常在菌叢に影響し、将来的に何らかの疾患に関わっているとわかれれば、親は抗菌薬の使用を望むであろうか？

きちんとした抗菌薬の使用（抗菌薬の適正使用）が幅広く human health へとつながるため、特に常在菌叢の多様性や安定性の乏しい小児期においては、『本当に必要なときに抗菌薬を使用する。必要のないときには使わない』が重要である。

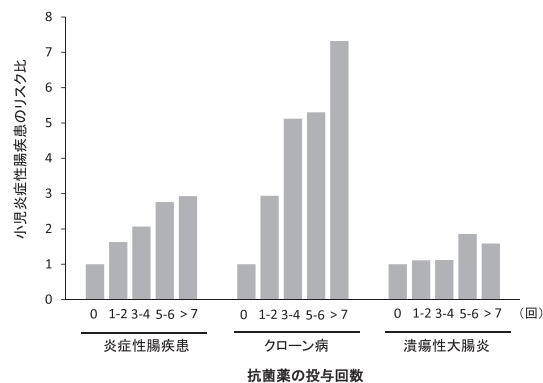


図3 抗菌薬投与回数と小児炎症性腸疾患リスク

文献 [5] を改変

[参考文献]

- Clemente, J. C. et al. 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell. 148: 1258-1270
- Coreen, L. et al. 2012. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. Pediatrics. 129: 950-960
- Dethlefsen, L. et al. 2008. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol. 6: e280
- Gill, SR. et al. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 312: 1355-1359
- Hviid, A. et al. 2011. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut. 60: 49-54
- Jernberg, C. et al. 2007. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J. 1: 56-66

7. Kou, C. H. et al. 2013. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immuno Infect.* 46: 320-329
8. Ralph, D. Feigin et al. 2014. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning, Feigin and Cherry's Text-book of Pediatric Infectious Disease, 7th Edition, 598-631
9. Stachan, D. P. 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 299: 1259-1260
10. Turnbaugh, P. L. et al. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 457: 480-484

Effect to microbiota by antibiotics in children

Hisanori Nishio

Center for the study of global infection/Department of pediatrics, Kyushu University Hospital
(3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka)