

抗生物質投与が新生児・乳児腸内フローラに及ぼす影響

旭川医科大学小児科学教室

吉岡 一, 藤田 晃 三
坂田 宏, 梯 仁 志
婦山 雅 人

目 的

私達はこれまで、前々年度は成熟児の腸内細菌叢の形成が、母乳栄養児では人工栄養児にくらべ *Bifidobacterium* 優位のフローラが早期に形成されること、また、前年度は極小未熟児の腸内細菌叢形成が成熟児にくらべ著明に遅れることを報告した。本年度は抗生物質投与が新生児・乳児の腸内細菌叢へ与える影響について検討を加えた。

対象と方法

対象は旭川医科大学小児科に入院した新生児・乳児で、細菌感染症があると考えられ、治療を目的に抗生物質を投与された症例である。その内訳は成熟児5例、未熟児2例であり、投与した抗生物質は Ceftriaxone (CTRX) と Cefotaxime (CTX) で、静脈内投与した。

糞便内細菌叢の検索は光岡の方法(光岡知足: 腸内菌の世界, 叢文社, 東京, 1980)で行い、使用した培地, 培養方法, および培養時間は前年度と同様である。

結 果

3例の新生児・乳児に CTRX 20mg/kg×2/day 投与した時の糞便内細菌叢の変動を図1-3に、また、その結果をまとめたものを表1に示した。栄養法はそれぞれ異なるが、投与中には *Bifidobacterium* や *Enterobacteriaceae* は検出されず、*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacteroidaceae* などが残存し、また *Yeast* が出現した。投与中の CTRX の糞便中濃度は 12-210 μg/g であった。投与を中止して5日目には、*Enterobacteriaceae* や *Bifidobacterium* が出現するが、*Bifidobacterium* の菌数は十分ではなく、この菌が最優勢となるのは投与中止後約2週間目であった。

図4にはヒルシュスプルング氏病を合併したダウン症の児に CTRX を投与した時の糞便内細菌叢の変動を示した。投与開始後3日目に人工肛門が作られ、経口投与は中止されていたが、薬剤投与中の糞便内 CTRX 濃度は 500 μg/g と高く、菌は何も検出されなかった。投与中止後7日目から人工乳が開始されたが、その後10日で正常菌叢に戻った。この例では、CTRX が投与中止後1週間糞便内に認められた。

3例の新生児に CTX 50mg/kg×2-4/day 投与した時の糞便内細菌叢の変動を図5-7に、また、その結果をまとめて表2に示した。栄養法はすべて母乳で、図5の症例については投与中止後1日目の値を表2の投与中の値とした。図6の症例はほかの病院で抗生物質が投与されており CTRX 投与前の検索ができなかったので、前値はこの年齢の母乳栄養時の正常細菌叢を図示し、表の前値にもそれを加えた。投与中は、*Streptococcus* と *Staphylococcus* が多く、2例で *Yeast* が、1例では *Pseudomonas* が出現した。また、投与中全例に *dificile* 以外の *Clostridium* が出現した。投与中止後は、2例では4-5日目で *Bifidobacterium* 優位の菌叢となったが、1例では中止後5と11日目でもまだ *Bifidobacterium* は少なく、投与中止後27日目の便で正常菌叢に回復した。

考 案

共同研究者の坂田は抗生剤の腸内細菌叢に与える影響について報告し¹⁾、第3世代 Cephalosporin の Cefazidim と Cefpiramide の投与では *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* が減少し、*Yeast* が増殖することを述べた。また、Lambert-Zechovsky らも、小児に CTRX を投与すると *E. coli* が減少ないし消失すると報告している²⁾。私

たちの成績は以上の変化が極端な状態にとらえられ、その影響は極めて大きいと考えられた。しかし、薬剤を中止した後の菌叢の回復は早く、糞便中の薬剤が消失するとともに正常菌叢を構成する菌が出現しはじめ、1-2週間の間に回復する例が多かった。CTRXとCTXでは大きな違いは、CTX投与中だけに Clostridium が出現したことであるが、理由は不明であり、今後症例数をまして検討する必要がある。また、新生児に投与される可能性のあるほかの抗生物質についても腸内細菌叢に与える影響を検討する必要があると考える。

文 献

- 1) 坂田宏：抗生剤投与による小児腸内細菌叢の変動に関する研究。日児誌 88:825-834. 1984
- 2) Lambert-Zechovsky, N., Aufrant, C., Bingen, E., Blum, C., Proux, M. C. and Mathieu, H.: Cefotaxime in children: efficacy, tolerance and effect on the intestinal flora. J Antimicrob Chemother 6 (Suppl A) :235-242, 1980

表1 3例の新生児・乳児における Ceftriaxone 投与前、
中、後の糞便内細菌数（糞便1g中の菌数の常用対数
値の平均±標準偏差，n = 3）

Organisms	Before	During 3-5 days	5 days after	12-15 days after
Anaerobes				
Bifidobacterium	10.7 ± 0.4	ND	8.7 ± 0.9	10.8 ± 0.5
Bacteroidaceae	9.9 ± 0.9(2)	9.0(1)	10.8(1)	10.8 ± 0.4(2)
Veillonella	7.7 ± 0.5(2)	ND	8.0 ± 1.5(2)	8.1 ± 1.6
Lactobacillus	6.3 ± 0.7	3.2(1)	8.5 ± 0.2(2)	8.4 ± 0.1(2)
Clostridium	6.6 ± 1.0	ND	8.7 ± 0.6(2)	8.3 ± 0.6(2)
Aerobes				
Enterobacteriaceae	8.4 ± 0.7	ND	10.0 ± 0.3	9.3 ± 0.5
Streptococcus	8.4 ± 0.9	8.9 ± 0.9	10.0 ± 0.4	9.5 ± 0.6
Staphylococcus	6.1 ± 1.6	7.1 ± 0.9(2)	6.1 ± 0.5(2)	5.2 ± 0.3
Yeasts	4.0(1)	5.2 ± 1.6	4.4 ± 1.4(2)	5.7(1)
Pseudomonas	ND	ND	3.5(1)	3.0(1)

カッコ内の数字は菌が検出された患者数。

カッコのないものは3例とも検出された。

ND: 検出限界以下 ($< 10^2$ /g)

表2 3例の新生児における Cefotaxime 投与前, 中, 後の糞便内細菌数(糞便1g中の菌数の常用対数値の平均土標準偏差, n = 3)

Organisms	Before	During 4-8 days	4-5 days after	11-12 days after
Anaerobes				
Bifidobacterium	10.7 ± 0.2(2)	ND	9.8 ± 1.3	9.6 ± 1.8
Bacteroidaceae	7.6 ± 0.7(2)	9.7(1)	9.9 ± 0.5	9.2 ± 1.8
Veillonella	6.5 ± 0.4(2)	7.6(1)	4.3(1)	9.5(1)
Lactobacillus	6.4 ± 0.1(2)	6.7(1)	7.8(1)	8.2(1)
Clostridium	5.8 ± 0.2(2)	8.5 ± 0.7	8.5 ± 0.9(2)	9.1(1)
Aerobes				
Enterobacteriaceae	8.1 ± 0.5(2)	4.0(1)	7.5 ± 2.4	8.6 ± 0.5
Streptococcus	7.2 ± 0(2)	9.5 ± 0.5	8.9 ± 1.0	7.1 ± 1.3
Staphylococcus	6.0 ± 0.8(2)	7.3 ± 0.5	6.8 ± 0.8	7.7 ± 0.1(2)
Yeasts	ND	3.0 ± 0.1(2)	3.1(1)	3.3(1)
Pseudomonas	ND	3.5(1)	ND	ND

カッコ内の数字は菌が検出された患者数,

カッコのないものは3例とも検出された。

ND: 検出限界以下 ($< 10^2$ /g)

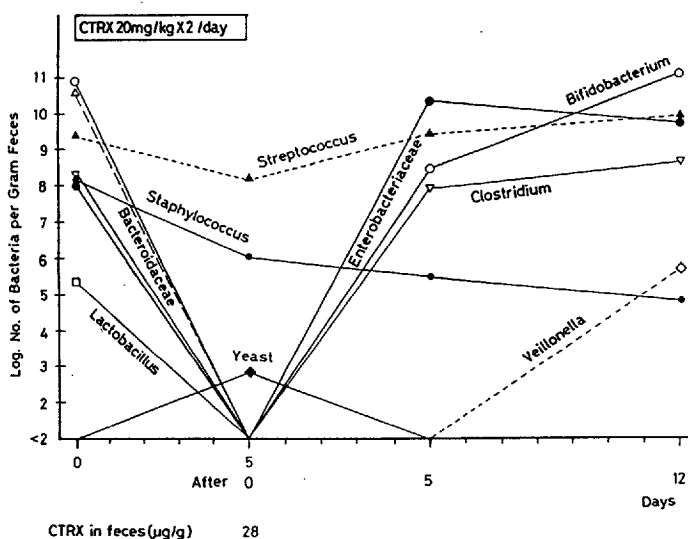


図1. Ceftriaxone 静注投与による糞便内細菌叢の変動 (生後6日目男児, 体重2.26kg, 生下時体重2.3kg, 混合栄養, 敗血症疑い)

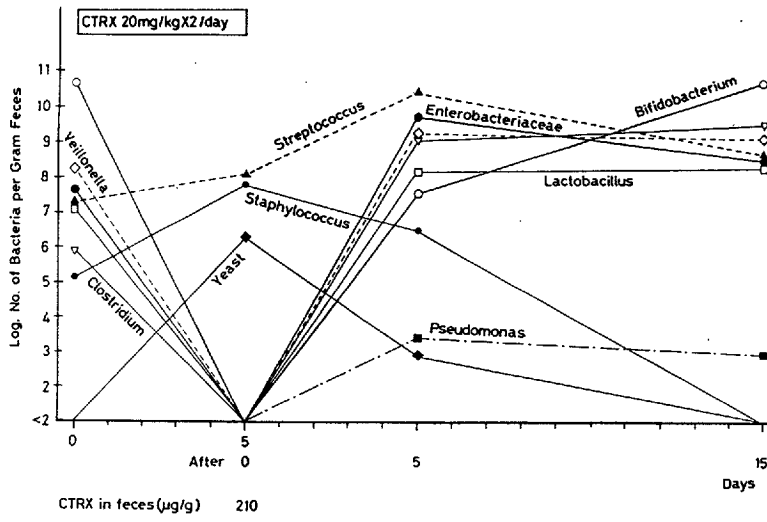


図 2. Ceftriaxone 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後 14 日目女児, 体重 3.6kg, 生下時体重 3.0 4kg,
 母乳栄養, 敗血症疑い)

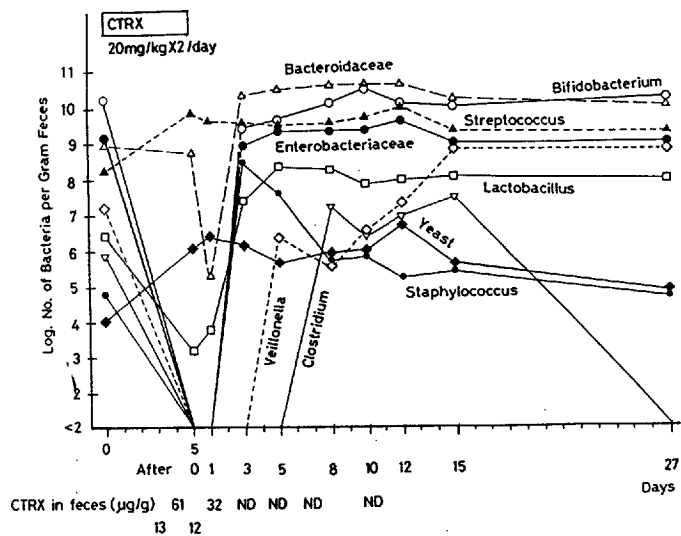


図 3. Ceftriaxone 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後 4 ヶ月 17 日目女児, 体重 2.32kg, 生下時体
 重 0.7 6kg, 人工栄養, 敗血症疑い)

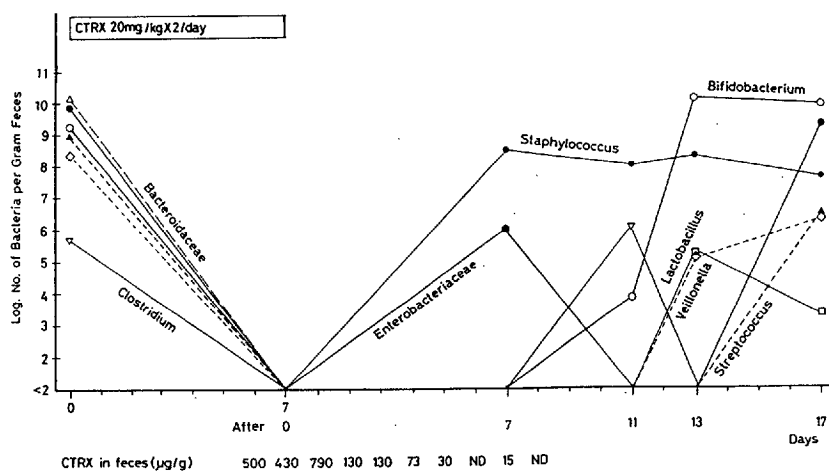


図4. Ceftriaxone 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後13日目男児, 体重3.0kg, 生下時体重3.4kg,
 人工栄養, ダウン症でヒルシュスプルング氏病を合併し,
 投与開始3日目に人工肛門が作られ, 投与中止後7日目から人工乳が開始された)

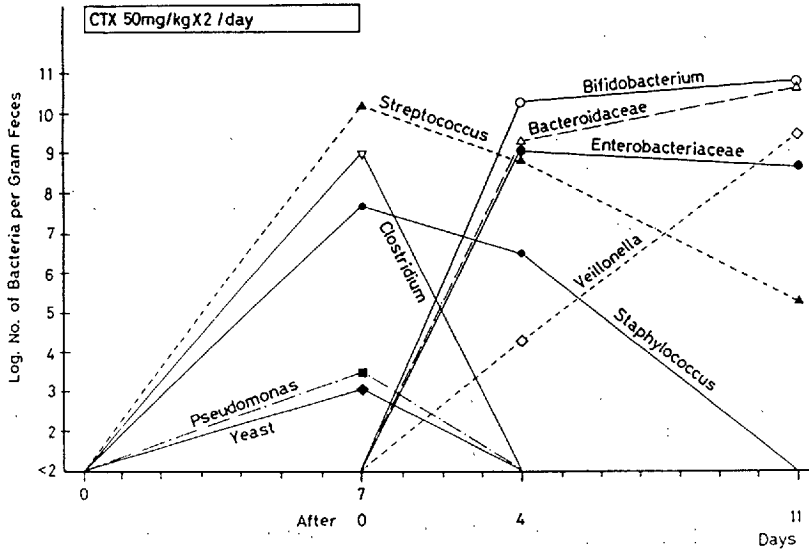


図 5. Cefotaxime 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後 0 日目女児, 体重 3.27kg, 母乳栄養, 表皮ブドウ球菌敗血症)

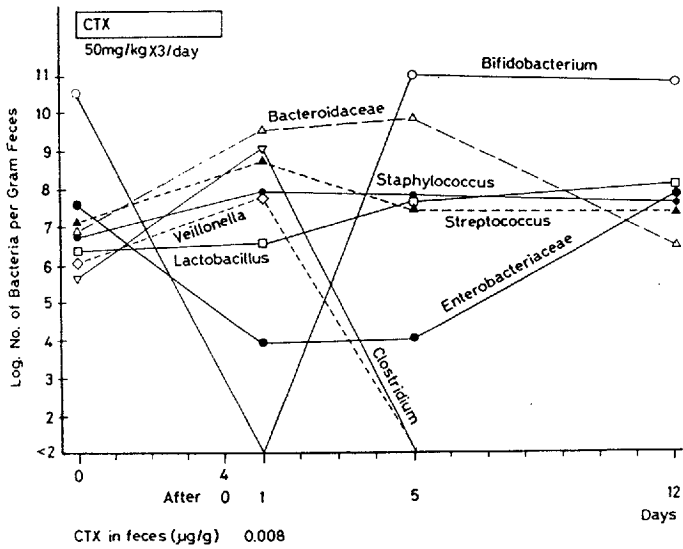


図 6. Cefotaxime 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後 9 日目女児, 体重 3.82kg, 生下時体重 4.12kg, 母乳栄養, 敗血症疑い)

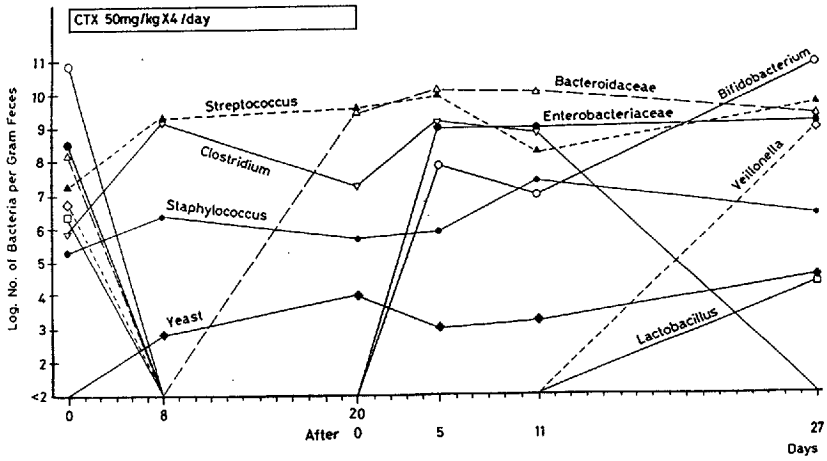


図7. Cefotaxime 静注投与による糞便内細菌叢の変動
 (生後20日目女児, 体重3.72kg, 生下時体重2.89kg, 母乳栄養, 部分治療後髄膜炎, 投与前の値はこの日齢の母乳栄養児の正常値)

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

目的

私達はこれまで、前々年度は成熟児の腸内細菌叢の形成が、母乳栄養児では人工栄養児にくらべ *Bifidobacterium* 優位のフローラが早期に形成されること、また、前年度は極小未熟児の腸内細菌叢形成が成熟児にくらべ著明に遅れることを報告した。本年度は抗生物質投与が新生児・乳児の腸内細菌叢へ与える影響について検討を加えた。