

# 論 文 要 旨

Impact of long-term and low-dose antibiotic prophylaxis on gut microbiota in children  
(ST 合剤による持続的少量抗菌薬予防投与が乳幼児の腸内細菌叢に及ぼす影響)

関西医科大学小児科学講座  
(指導：金子一成 教授)

赤川友布子

## 【はじめに】

近年、腸内細菌叢がヒトの健康に果たす役割の重要性が注目されている。特に小児期の腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) は、その後の疾患発症のリスクとなることが知られており、dysbiosis の予防や是正は、生涯を通じての健康維持や促進につながると考えられる。腸内細菌叢の形成に影響を与える因子は様々であるが、中でも抗菌薬投与が腸内細菌叢に及ぼす影響は大きい。すなわち、抗菌薬投与により腸内の感受性のある常在菌が死滅することで腸内細菌叢の多様性を低下させ dysbiosis を来す。

一方、乳幼児の有熱性尿路感染症 (fUTI) において 30-50% の症例で膀胱尿管逆流 (Vesicoureteral reflux: VUR) が基礎疾患として存在する。国際分類 Grade III 以上の高度 VUR 症例は、fUTI を反復し恒久的な腎障害を来し、将来腎不全となることがある。近年、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤による持続的少量抗菌薬予防投与 (Continuous antibiotic prophylaxis: CAP) が、VUR を有する乳幼児の fUTI の再発予防に有用であることが報告され (N Engl J Med. 2014)、現在は VUR の保存的治療として広く普及している。一方で、ST 合剤による CAP は耐性菌を増加させる可能性が指摘されている。しかしこれまでに、ST 合剤による CAP が腸内細菌叢に及ぼす影響を検討したものは見あたらない。

## 【目的】

ST 合剤による CAP が乳幼児の腸内細菌叢におよぼす影響を明らかにすること。

## 【対象と方法】

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、3-4、5-6 か月後の 5 ポイントで便検体を採取した。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/day) 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た (非 CAP 群)。そして採取した便から細菌 DNA を抽出し 16S rRNA 遺伝子解析を行い、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 群の間で検討した。なお、いずれの群においても検討期間中に fUTI の再発を認めた患者はいなかった。

## 【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 目となり、治療開始前と比較して腸内細菌叢の多様性は低下した (SI 平均: 前値 2.9、後値 1.4、 $p < 0.01$ )。 (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 群間で差はなかった ( $p = 0.43$ )。 (3) 構成菌目について、CAP 群は非 CAP 群と比較して有

意に大腸菌やクレブシエラが属する Enterobacteriales 目が少なかった (12.5 % vs 20.0 %、 $p=0.02$ )。

#### 【考察と結語】

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 を引き起こしたが、低下した多様性はその後 1-2 カ月で回復した。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た。また、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思われた。