

抗生物質の腸内細菌叢への影響

はじめに

抗生物質の開発は、20 世紀の医学発展において非常に大きな一歩であり、これまでに人、動物を問わず、多くの命を救ってきたことは周知の事実です。一方で、ここ数十年の間に薬剤耐性菌（AMR）など潜在的な問題が明らかになっており、さらに近年においては腸内細菌叢への影響にも注目が集まっています。

抗生物質の腸内細菌への作用や感受性については、現在も研究段階で明らかになっていない点が多く存在します。その理由として、初期の細菌研究の標準的な方法は、体外培養であったため、体外培養ができない腸内細菌よりも、病原性細菌への作用に研究の焦点が当てられていたことが一因として挙げられます。また腸内細菌叢は、細菌、酵母、ウイルス、原虫などの複雑な共生関係で成り立っており、さらに年齢、飼料成分、水質、ストレス、遺伝子、感染症、炎症プロセス、抗生物質治療など多くの要素によっても変動するため非常に複雑です。

今回は、腸内細菌叢に対する抗生物質の影響とそのバランスを保つ効果的な方法について、ご紹介します。

抗生物質の腸内細菌叢への影響

まず、抗生物質の腸内細菌叢への影響を考慮する上で重要な要素は、

- ① 抗菌スペクトル
 - ② 後腸(大腸)における活性
 - ③ 殺菌性または静菌性
- の3つがあります。

① 抗菌スペクトル

抗菌スペクトルとは、各抗生物質がどの細菌に有効であるかの範囲を示したものです。残念ながら腸内細菌叢に生息する細菌の感受性についてはまだ不明な点も多いですが、病原性細菌への感受性については研究が進んでおり、解明されています。幅広い種類の病原性細菌に効果がある「広域スペクトル」の抗生物質と、効果が限定的である「狭域スペクトル」の抗生物質があり、広域スペクトルの抗生物質の方が腸内細菌叢にも大きな影響を与える可能性があるといわれています(図1)。抗菌スペクトルの観点からみると、タイロシン、チルミコシン、チアムリンなどの抗生物質は腸内細菌叢への影響が少ないと予想されます。

抗菌スペクトル	抗生物質	グラム陰性・嫌気性		グラム陰性・好気性		グラム陽性・嫌気性	グラム陽性・好気性
		スピロヘータ	ローソニア	APP、 ヘモフィル・パラスイ、 パスツレラ	E.coli、 サルモネラ	クロストリジウム・ パーフリンゲンス	ストレプトコッカス、 スタフィロコッカス
狭域	タイロシリン	-	+++	-	-	+++	+
	チルミコシリン	-	+++	-	-	+++	+
	チアムリン	+++	+++	+	-	+++	+
	ペニシリン(狭域)	-	-	-	-	+++	++++
	バシトラシリン	-	-	-	-	+++	+
	スルファトリン	-	-	++	+	-	++
中程度	アブラマイシリン	+	-	++	+++	-	+
	パロモマイシリン	+	-	++	+++	-	+
	アモキシシリン	-	-	++	+	+++	++++
	ドキシサイクリン	+	+	++	+	+	++
	フロルフェニコール	-	-	+++	++	+	++
	アモキシシリン・クラブラン酸*	-	-	+++	+++	+++	+++
広域	第4世代セファロスポリン	+	+	+++	++	++	++++
	エンフロキサシン	+	++	++++	++++	-	+++

* β-ラクタム系抗生物質であるアモキシシリンとβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸カリウムを含む配合薬である

図1 一般的な病原性細菌(グラム陰性、グラム陽性、好気性、嫌気性)に対する活性に基づいた抗生物質の分類

② 後腸(大腸)における活性

腸内細菌は後腸に最も多く存在するため、腸内細菌叢への影響を考慮する上では、抗生物質が後腸において活性を持つかどうかも重要です。図2の抗生物質を例にすると、アブラマイシリンは後腸の細菌叢に影響を与えることなく、小腸における大腸菌症に対して効果が期待できません。

③ 殺菌性と静菌性

抗生物質の作用は殺菌性または静菌性に分類されます。殺菌性抗生物質は細菌を不可逆的に死滅しますが、静菌性抗生物質は特定の細菌集団の増殖を遅延または阻害することで効果を発揮します。そのため、細菌を死滅させる殺菌性抗生物質の方が腸内細菌叢により大きな影響を与えると考えられています。

抗菌スペクトラム	抗生物質	殺菌性・静菌性	後腸における活性	細菌叢への潜在的影響
狭域	タイロシリン	静菌性	+	小
	チルミコシリン	静菌性	+	
	チアムリン	静菌性	+	
	ペニシリン(狭域)	殺菌性	-	
	バシトラシリン	静菌性	+	
	スルファトリン	静菌性	-	
中程度	リンコマイシリン	静菌性	+	中 ⇒用量、期間、適用経路 に影響される
	アブラマイシリン	殺菌性	-	
	パロモマイシリン	殺菌性	-	
	アモキシシリン	殺菌性	-	
	ドキシサイクリン	静菌性	+	
	フロルフェニコール	静菌性	+	
広域	アモキシシリン・クラブラン酸*	殺菌性	-	大
	第4世代セファロスポリン	殺菌性	+	
	エンフロキサシン	殺菌性	+	

* β-ラクタム系抗生物質であるアモキシシリンとβ-ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸カリウムを含む配合薬である

図2 抗生物質の分類:スペクトル、後腸活性、および殺菌活性に基づく微生物叢への潜在的な影響

以上の3要因は腸内細菌叢に対する抗生物質の潜在的な影響を推定するのに役立ちます。例えば、図2のペニシリン(狭域)やスルファトリンなどの狭域スペクトルの抗生物質は、腸内細菌叢への影響、特に後腸への影響が小さいことが期待できますが、第4世代セファロスポリンやエンフロキサシンなどの後腸活性を有し、かつ広域スペクトルの殺菌性抗生物質は、腸内細菌叢に大きな変化を引き起こす可能性があると考えられます。

このように複数の視点で抗生物質を正しく選択することは、病原性細菌への有効性だけではなく、腸内細菌叢への影響を最小限に抑えるためにも重要です。しかし、感染症の種類や状況によっては、腸内細菌叢へ影響を及ぼす可能性の高い抗生物質が治療に必要となる場合もあります。

治療によりバランスが乱れた腸内細菌叢においては、有害な細菌が急激に増殖する可能性があるため注意が必要です。治療後の腸内細菌叢のバランスを保つための1つの方法としては、生菌剤(プロバイオティクス)を使用することも効果的です。

生菌剤の腸内細菌叢への作用

生菌剤は、飼料もしくは飲水への添加により畜産動物に給与しますが、腸管移行後に腸内細菌叢バランスを調整することで、消化管内環境の改善が期待できます。例を挙げると、弊社 Huvepharma 製品である「B-Act」は有害菌に対して競合拮抗作用があることが確認されており、それによる有用菌の生育促進と腸内環境のバランスの改善が期待できます(図3)。ブロイラーにおける給与試験では、腸絨毛の伸長も確認されており、生体の栄養吸収の促進が期待できます(図4)。

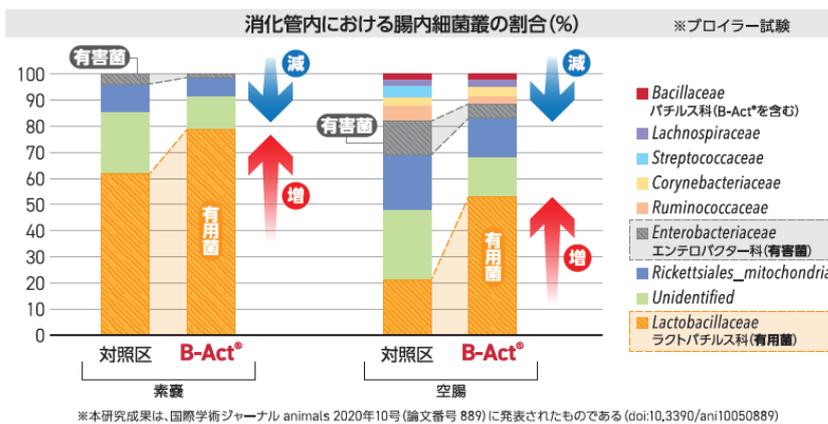


図3 ブロイラーにおける B-Act 給与後の腸内細菌叢の変化

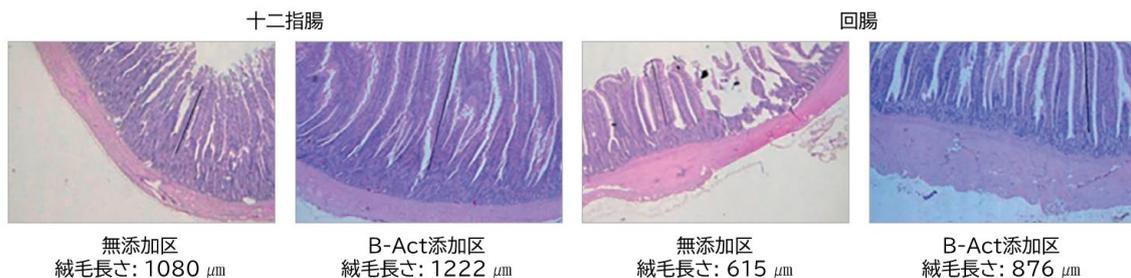


図4 ブロイラーにおける B-Act 給与後の腸絨毛の変化 (参考:社内資料 Gut health TB1)

なお、生菌剤の種類にもよりますが、芽胞を形成する枯草菌などは抗生物質に対して抵抗性をもつものもあります。B-Act に含まれる *Bacillus Licheniformis* も芽胞を形成できるため、抗生物質による治療中であっても使用することができます。

生菌剤は抗生物質による治療中から治療後にかけての腸内環境の適正化において、有効な手段であり、また通常時においても継続的に使用することで腸内環境のバランスを維持し、畜産動物の成長促進に寄与することが期待できます。

参考資料：Huvepharma 社 テクニカル資料