

酪酸菌製剤の抗生物質耐性について

抗生物質製剤に耐性を持つ整腸剤としては、ビオフェルミンRやエンテロノンRなどの乳酸菌製剤が販売されていますが、適応症の抗生物質の部分を見るとペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸となっています。

最近の報告などを見ていますと、セファロスポリン系となっていますがセフェム系にも耐性ありと考えて良いようです。逆にテトラサイクリン系ではミノサイクリンには感受性があるとされており、また耐性のあるナリジクス酸はオールドキノロン剤であり、繁用されているニューキノロン剤には感受性があるとされています。

数年前から酪酸菌製剤(ミヤBM、ビオスリー)にはニューキノロンにもバンコマイシンにも耐性(一例として動物実験：カナマイシン、オフロキサシン、クラリスロマイシン、アモキシシリン、メトロニダゾール。ヒト：バンコマイシン)があるので、抗生剤由来の下痢など腸内菌叢の異常による諸症状の改善に利用できるという臨床報告が出てきています。

今回はこの周辺のお話です。

1) 抗生物質由来の腸内菌叢の異常

抗生物質は体内にある有害な菌を殺菌、静菌作用によって駆除する薬ですが、吸収されなかった抗生物質や胆汁排泄された抗生物質が腸内にとどまると腸内細菌叢へも作用し殺菌、静菌することになります。抗生物質に感受性のある細菌は減り、そうでない細菌は増えてきます。もし増えてきた細菌が有害物質を産生したりガスを産生したりする細菌であれば、腸を刺激し下痢を誘発したり、腹部に膨満感を与えるようになります。

2) 乳酸菌と酪酸菌の違い

【作用の違い】

乳酸菌：乳酸と酢酸を産生して、周辺にいる細菌(治療的には有害な細菌を想定)の増殖を酸の力で抑制します。

酪酸菌：酪酸と酢酸を産生して、周辺にいる細菌(治療的には有害な細菌を想定)の増殖を酸の力で抑制します。ビオスリーにはさらに乳酸菌と糖化菌が含まれており、糖化菌はアミラーゼを産生して乳酸菌の増殖を助ける働きがあります。

【薬剤抵抗性の違い】

乳酸菌：人為的に薬剤耐性化させたもので、菌の遺伝子自体に抗菌剤耐性の情報が組み込まれたもの。製品化された当時の抗生物質の系統にしか抵抗性を示さないと考えられます。

酪酸菌：製剤としては「芽胞」という特殊な形態を製剤化したもので、熱、低栄養、毒素などに物理的に高い抵抗性があります。そのため様々な抗生物質に抵抗性がありますが、芽胞から細菌に形態が戻ると抗生物質への抵抗性は失われ、殺菌もしくは静菌されてしまいます。

- 芽胞とは～ある種の細菌がとる形態のことで、細菌本体とは別の胞子膜、内層、芯部からなり、芯部にDNA、リボソーム、酵素、低分子化合物などが含まれており、半結晶状態になっています。この構造体は低栄養状態や温度環境、細菌に障害を与える毒素(抗菌剤等含む)などに非常に抵抗性がありますが、そのままでは細胞分裂も行えず活動もほとんどしない休眠した状態です。環境悪化により細菌の形から芽胞に変化し、環境が改善すると発芽して、通常の細菌に戻ります(糖化菌や納豆菌やClostridium difficileもこの仲間)。

3) 酪酸菌製剤と抗生物質の併用意義

個々の抗生物質あるいは抗菌剤に対する耐性に関する確たるエビデンスは無いのが現状のようですが、抗生剤誘発性下痢の改善効果があるとのいくつかの臨床報告は出ています。

しかし、留意すべき点としては次のようなものが上げられるのではないのでしょうか？

- ①芽胞から発芽して細菌の姿に戻った時に周囲に抗生物質が存在していると酪酸菌は殺菌されてしまい効果を期待できない。
- ②発芽して細菌の姿に戻った時に周囲に抗生物質が少なくなっていると、酪酸菌は分裂増殖を開始し酪酸生成など本来の機能を発揮して有害菌の増殖を抑える。

従って、酪酸菌製剤と抗生物質の併用意義のカギは、抗菌剤の腸内での残存量の低い時間帯と酪酸菌の発芽する時期がうまく合致する所にあるのではないのでしょうか（下イメージ図参照；これを含めて以下は私見です）。発芽時期がいつになるかは不確定要素が強そうなので、併用してもすべて（半数以下かも？）の人に効果を期待するのは難しいかもしれません。

しかし、ニューキノロン剤やミノマイシン剤に対してはタイミングによっては効く可能性があるという点では現在の抗生物質抵抗性乳酸菌製剤よりも有用であるかもしれません（おわり）。

