

長崎大学医学部・歯学部附属病院における整腸剤適正使用への取り組み

江頭かの子,* 北原隆志, 柏木 香, 樋口則英,
中嶋幹郎, 一川暢宏, 佐々木 均

**Investigation for Proper Use of Probiotics in Nagasaki University Hospital
of Medicine and Dentistry**

Kanoko EGASHIRA,* Takashi KITAHARA, Kaoru KASHIWAGI, Norihide HIGUCHI,
Mikiro NAKASHIMA, Nobuhiro ICHIKAWA, and Hitoshi SASAKI
*Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry,
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki City 852-8501, Japan*

(Received May 12, 2006; Accepted August 29, 2006)

Antimicrobial agents sometimes cause the adverse effects of diarrhea and loose stool. Antibiotic-resistant lactic acid bacteria are used to prevent these adverse effects. The bacteria are not resistant to several antimicrobial agents, although the bacterium preparations are sometimes prescribed the antimicrobial agents concomitantly. Therefore this paper reports that the minimal inhibitory concentration of three new antimicrobial agents against antibiotic-resistant lactic acid bacteria were determined using a microdilution method with cation-adjusted Mueller-Hinton broth. Furthermore, we investigated antimicrobial agents that are prescribed concomitantly with antibiotic-resistant lactic acid bacterium preparations or a *clostridium butyricum* preparation. The bacteria were susceptible to the three new antimicrobial agents. Approximately 50% of the bacterium preparations were prescribed alone, and 30% were prescribed concomitantly with antimicrobial agents that show antimicrobial activity against the bacteria. Consequently, we suggest that pharmacists need to confirm prescriptions and to provide more drug information on antibiotic-resistant lactic acid bacterium preparations.

Key words—antibiotic-resistant lactic acid bacteria; *clostridium butyricum*; diarrhea; antimicrobial agents; drug information

緒 言

感染症の治療に抗菌剤が広く使用されるが、抗菌剤の投与により腸内細菌叢が乱れ、しばしば下痢、軟便といった副作用や、ときとして偽膜性大腸炎や出血性大腸炎といった重篤な疾患を引き起こすことがある。¹⁾ この抗菌剤投与時の腸内細菌叢の乱れを正常化する目的で、耐性乳酸菌製剤が併用される。²⁾ 耐性乳酸菌製剤に含まれる細菌は、染色体上に多種の抗菌剤に対する耐性を獲得しているが、現在上市されている耐性乳酸菌製剤は発売後 10 数年経過しており、その間に開発された多数の抗菌剤に対する薬剤感受性は明らかではない。実際、現在臨床で使用可能な耐性乳酸菌製剤は、フルオロキノロン系、グリコペプチド系抗菌剤などに対して、耐性

を示さないことが報告されており、³⁾ 添付文書上においても、その効能効果の中で併用可能な抗菌剤の中に記載されていない。耐性乳酸菌製剤自身が併用される抗菌剤に大きく影響される場合、下痢の発症予防を目的とした併用効果は期待できない。したがって耐性乳酸菌製剤の適正使用のためには、それ自身に対する各種抗菌剤の影響を考慮することが不可欠である。

一方、本報告において着目した酪酸菌製剤は、芽胞を形成する酪酸菌を有効成分とした生菌整腸剤である。⁴⁾ そのため、抗菌剤に対する人為的な耐性を付与せずとも抗菌剤の影響を受け難いことから、抗菌剤投与時の下痢発症の予防・治療に有用性が認められている。⁵⁾ したがって各種抗菌剤との併用効果もある程度期待できることから、当院では酪酸菌製剤を 2004 年 7 月より採用している。

本研究では临床上不適正な処方の適正化を目的と

長崎大学医学部・歯学部附属病院

*e-mail: kanoko-kyu@umin.ac.jp

して、耐性乳酸菌製剤の新規抗菌剤3種及び既存抗菌剤に対する感受性を確認した。さらに2種の耐性乳酸菌製剤及び酪酸菌製剤投与患者について、抗菌剤併用の有無並びに併用抗菌剤の種類についても調査を行った。

方 法

1. 試験薬剤 試験菌製剤としては当院採用薬である耐性乳酸菌製剤 (*Streptococcus faecalis* 製剤) A, B の2種を用いた。抗菌剤は、新規抗菌剤としてテリスロマイシン (TEL, アステラス製薬), ガチフロキサシン (GFLX, 杏林製薬), プルリフロキサシン (PUFX, 明治製薬) を用いた。また同時に確認した既存抗菌剤 (オキサシリン MPIPC, アンピシリン ABPC, スルバクタム/アンピシリン SBT/ABPC, ピペラシリン PIPC, セフトジジム CAZ, セフトリアキソン CTRX, スルバクタム/セフペラゾン SBT/CPZ, セフェピム CFPM, ゲンタマイシン GM, アルベカシン ABK, ミノマイシン MINO, バンコマイシン VCM, テイコプラニン TEIC, レボフロキサシン LVFX, シプロフロキサシン CPFX) は薬剤感受性測定プレート (栄研化学) を用いた。

2. 菌株の採取・菌液の調製 耐性乳酸菌製剤2種の菌末を滅菌生理食塩液に溶解し、溶液1滴をHK培地に浮遊させ、37°C, 24時間放置した。その後菌液1滴を滅菌綿棒にて羊血液寒天培地上に37°C, 48時間で画線培養し、菌株を各製剤3株ずつ分離・採取した。採取した菌株は、滅菌生理食塩液を用いて 1×10^8 colony forming unit (CFU)/ml に調製し、菌液とした。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定 MIC測定には調製した菌液を用い、日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に準拠して行った。

4. 抗菌剤併用症例調査 2004年7月から10月までの4ヵ月間における2種の耐性乳酸菌製剤及び1種の酪酸菌製剤が処方されている入院又は外来患者をオーダリングシステムのデータベースより抽出し、同時に処方されている各内服の抗菌剤について調査した。対象抗菌剤はアミノグリコシド系, マクロライド系, セフェム系, テトラサイクリン系, ペニシリン系, ケトライド系, フルオロキノロン系, ホスホマイシン系, その他の化学療法剤・抗生

物質 (ST合剤, バンコマイシン, 硫酸ポリミキシンB) とした。

結 果

1. 各種抗菌剤の MIC 耐性乳酸菌製剤の添付文書の適応に記載されていない新規抗菌剤3種の検討結果を Table 1, また、既存抗菌剤の検討結果を Table 2 に示した。

1-1. 新規抗菌剤の MIC ケトライド系抗菌剤の TEL の MIC は耐性乳酸菌製剤 A に対し 0.25 µg/ml, 耐性乳酸菌製剤 B に対して 1 µg/ml であった。また、フルオロキノロン系抗菌剤の GFLX と PUFX の MIC は、耐性乳酸菌製剤 A に対しても

Table 1. MICs of the Three Newer Antimicrobial Agents against Antibiotic-resistant Lactic Acid Bacteria

	MIC (µg/ml)	
	耐性乳酸菌製剤 A	耐性乳酸菌製剤 B
TEL	0.25	1
GFLX	1	0.25
PUFX	1	≤0.125

Table 2. MICs of Existing Antimicrobial Agents against Antibiotic-resistant Lactic Acid Bacteria

	MIC (µg/ml)	
	耐性乳酸菌製剤 A	耐性乳酸菌製剤 B
MPIPC	>16	>16
ABPC	>16	>16
SBT/ABPC	>24	>24
PIPC	>16	>16
CAZ	>128	>16
A CTRX	>16	>16
SBT/CPZ	>16	>16
CFPM	>16	>16
GM	>16	>16
ABK	>16	>16
MINO	≤0.5	≤0.5
VCM	1	≤0.5
B TEIC	≤0.5	≤0.5
LVFX	2	≤0.5
CPFEX	2	≤0.5

A: 添付文書上記載のある抗菌剤, B: 添付文書上記載のない抗菌剤。

1 $\mu\text{g/ml}$, 耐性乳酸菌製剤 B に対しそれぞれ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 及び 0.125 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった. 耐性乳酸菌製剤 A, B ともに 3 種の新規抗菌剤に対し, 耐性を示さなかった.

1-2. 既存抗菌薬の MIC 耐性乳酸菌製剤 A, B とも同様の薬剤感受性パターンを示した. ペニシリン系, セフェム系, アミノグリコシド系すべての抗菌剤に対し耐性であり, MINO, グリコペプチド系抗菌剤, フルオロキノロン系抗菌剤に対し感受性であった.

2. 整腸剤処方患者における抗菌剤の併用状況 調査期間 (2004 年 7 月—2004 年 10 月) に耐性乳酸菌製剤 A が処方された症例数は 255 例で, そのうち添付文書に記載のある抗菌剤との併用症例は 47 例 (18%), 添付文書に記載のない抗菌剤との併用症例は 92 例 (36%) であり, 耐性乳酸菌製剤 A 単独処方例も 116 例 (46%) 認められた. 耐性乳酸菌製剤 B が処方された症例数は 224 例で, 耐性乳酸菌製剤 A とほぼ同様の処方傾向であった. また, 酪酸菌製剤が処方された症例数は 89 例で, そのうち抗菌剤との併用症例は 74 例 (83%), 酪酸菌製剤単独処方例は 15 例 (17%) であった (Fig. 1).

さらに耐性乳酸菌製剤 2 剤については, 添付文書に記載のない抗菌剤との併用症例において, 抗菌剤系統別使用状況を調べた. その結果, 耐性乳酸菌製剤 A と添付文書に記載のない抗菌剤との併用症例

92 例中, フルオロキノロン系との併用が一番多く 47 例 (51%), 次に ST 合剤が 31 例 (34%), その他として 8 例 (9%) がホスホマイシン系, 前述以外の抗菌剤が 6 例 (7%) であった. また耐性乳酸菌製剤 B においても同様の傾向を示し, フルオロキノロン系抗菌剤との併用が一番多く 34 例 (59%) 認められ, 次に 21 例 (37%) が ST 合剤との併用であり, この 2 系統の抗菌剤で 96% を占めた (Fig. 2).

3. 整腸剤処方患者における診療科別抗菌剤の併用状況 診療科毎の各耐性乳酸菌製剤の処方状況を Figs. 3, 4 に示した. 血液内科, 消化器内科, 小児科で耐性乳酸菌製剤が多く処方されていた. 小児科, 形成外科を除くほぼすべての診療科において, 添付文書に記載のある用法に従って処方されている例は少ないことが分かった. さらに, 診療科によってはすべての処方が, 添付文書に記載されていない用法であった. 酪酸菌製剤は採用されてからの期間が短いため全体の処方数が少なかったが, 主に血液内科で使用されており, 処方状況は抗菌薬との併用がほとんどであった (Fig. 5).

考 察

耐性乳酸菌製剤に含まれる細菌は, 染色体上に多種の抗菌剤に対する耐性を獲得しており, アンピシリン, セファレキシン等添付文書上記載のある抗菌

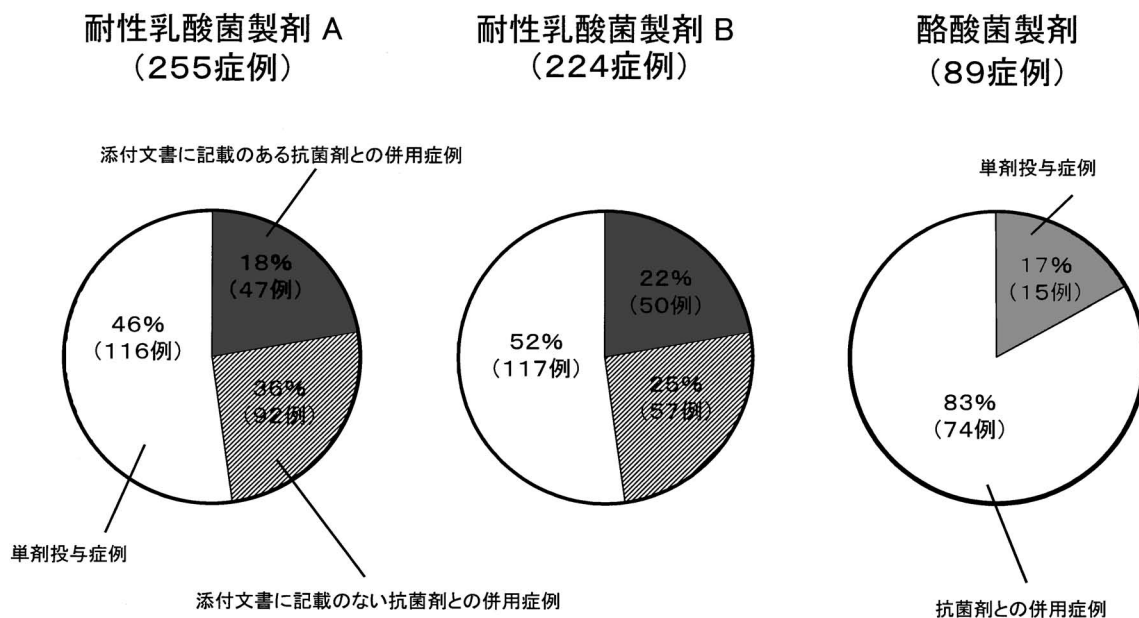


Fig. 1. Surveillance for Prescription of Antiflatulent Preparations

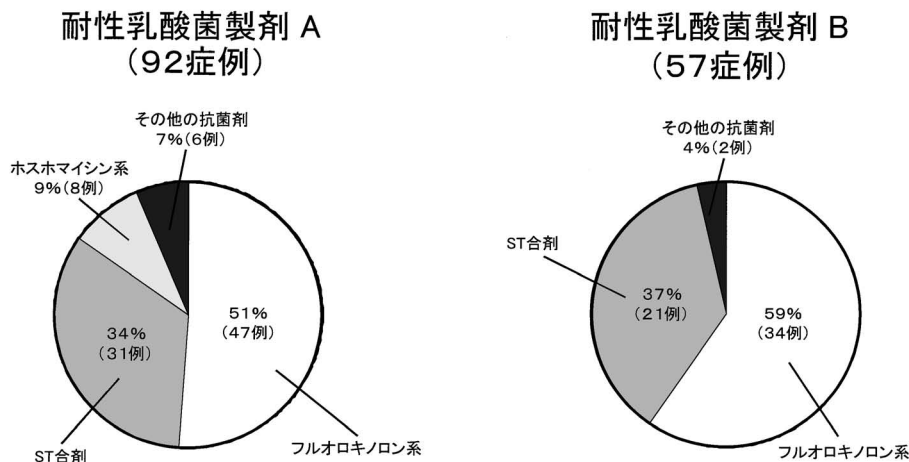


Fig. 2. Concomitant Use of Antimicrobial Agents with Antibiotic-resistance Lactic Acid Bacterium Preparations

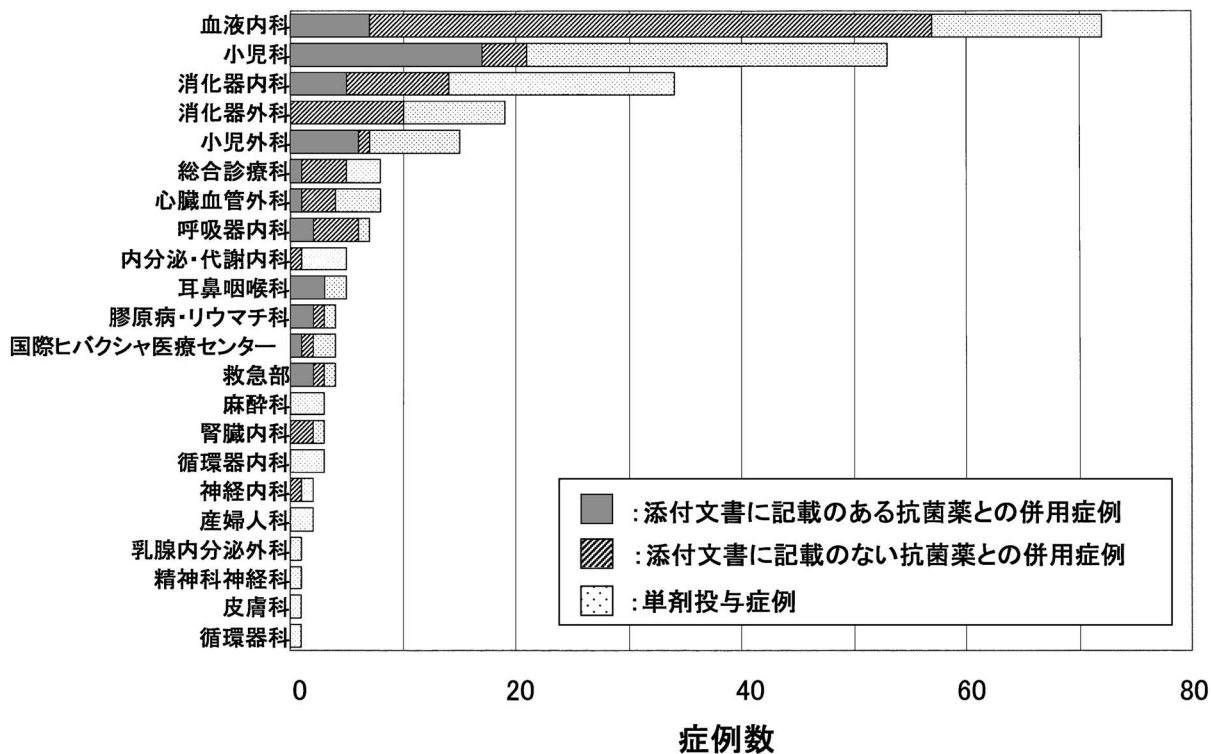


Fig. 3. Surveillance for Prescription of Antibiotic-resistant Lactic Acid Bacterium Preparation A in Each Department

剤との併用時、腸内細菌叢の正常維持及び改善に有用であることが報告されている。^{6,7)} そこで本研究では、まず耐性乳酸菌製剤 2 種の、新規抗菌剤 3 種 (TEL, GFLX, PUFX) 及び既存抗菌剤に対する薬剤感受性について検討を行った。なお酪酸菌製剤は芽胞形成時、抗菌薬の影響を受けないが発芽後の酪酸菌は抗菌薬感受性であり、*in vitro* の結果が *in vivo* で反映されないため、感受性についての検討は行わなかった。

結果、いずれの耐性乳酸菌製剤においても、検討した新規抗菌剤 3 種すべてに対して耐性は認められなかった。既存抗菌剤では添付文書に記載のあるペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系抗菌剤に対しては耐性が認められたが、テトラサイクリン系の MINO 及び添付文書上記載のないフルオロキノロン系、グリコペプチド系抗菌剤に対しては耐性が認められなかった。よって TEL, MINO, フルオロキノロン系、グリコペプチド系抗菌剤に対して

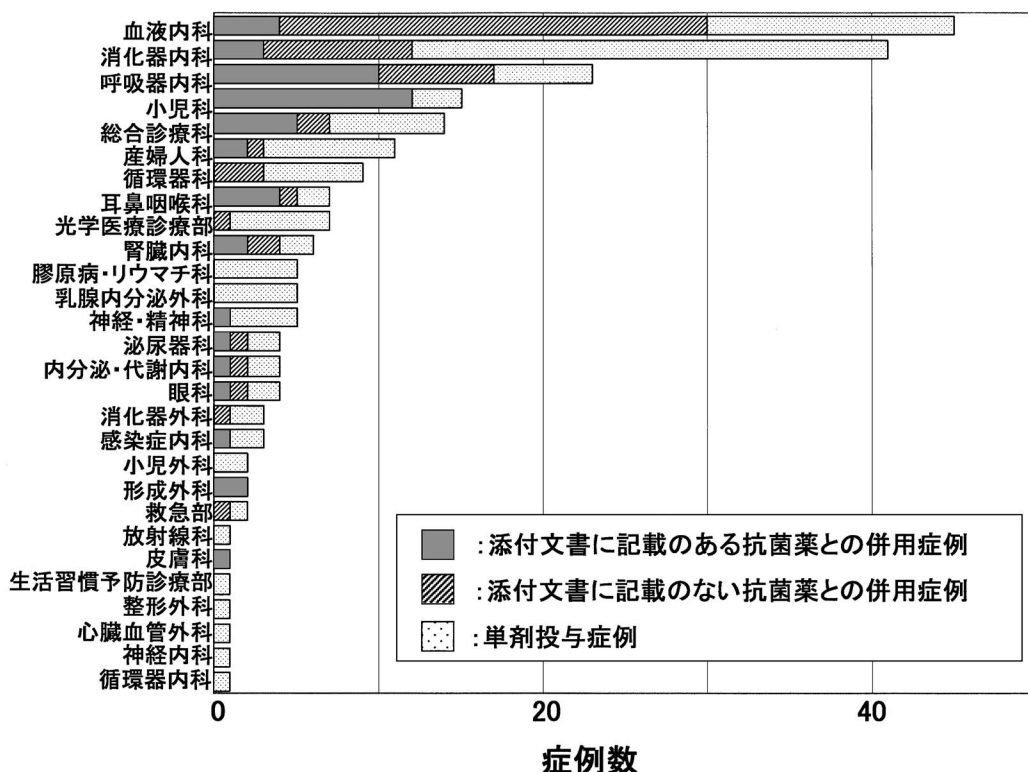


Fig. 4. Surveillance for Prescription of Antibiotic-resistant Lactic Acid Bacterium Preparation B in Each Department

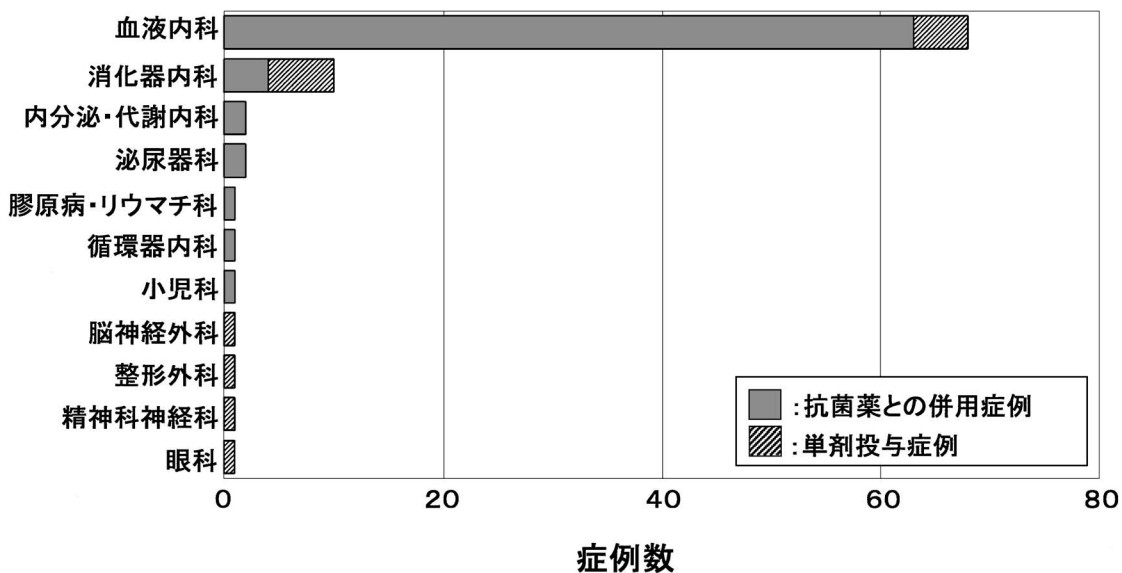


Fig. 5. Surveillance for Prescription of *Clostridium butyricum* Preparation in Each Department

耐性乳酸菌製剤の併用効果はあまり期待できないことが示唆された。また、テトラサイクリン系は添付文書上記載があるにも関わらず、MINO に対して耐性が認められなかった。テトラサイクリン系で耐性が報告されているのは、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、⁸⁾ ドキシサイクリンであり、

MINO に関しては、松山らも耐性が認められなかったことを報告している。³⁾ MINO の薬価収載年は、剤型により異なるが、最も古いもので 1974 年であり、これに対し耐性乳酸菌製剤 A の薬価収載年は 1969 年と古く、耐性乳酸菌製剤 B は 1974 年であった。MINO 発売前に対して適応を取得して

いるため、テトラサイクリン系にも関わらず、MINOでは耐性を示さなかったものと考えられる。このことから添付文書上記載のある系統の抗菌剤であっても、新規抗菌剤の場合、耐性を示さない可能性が考えられた。

次に耐性乳酸菌製剤の処方状況を把握することを目的に、耐性乳酸菌製剤A、B及び酪酸菌製剤について、抗菌剤併用の有無並びに併用抗菌剤の種類について調査した。その結果、2種の耐性乳酸菌製剤処方例の約半数は抗菌剤が処方されていないこと、約3割は添付文書に記載のない抗菌剤を併用していることが明らかとなった。さらに添付文書に記載のない抗菌剤の種類としては5割以上が経口フルオロキノロン系抗菌剤であった。またほぼすべての診療科において、添付文書に記載のある用法に従って処方されている例は少ないことが明らかとなった。抗菌剤が併用されていないにも関わらず、耐性乳酸菌製剤が単剤で処方されている理由の1つとしては、乳酸菌製剤と耐性乳酸菌製剤は抗菌剤耐性以外の効果について明確な違いがないことから、医師が2製剤の違いを意識することなく処方している現状が考えられる。抗菌剤併用時に処方する場合においても、抗菌剤の系統は意識せずに耐性乳酸菌製剤を処方している可能性がある。また、これらの処方に対して薬剤師も積極的に疑義照会を行っていないと考えられる。小児科において、添付文書に記載のない抗菌剤との併用が少なかったが、これはほとんどのフルオロキノロン系抗菌剤が小児適応を持たないことから、処方頻度自体が少ないためと考えられた。

一方、酪酸菌製剤は芽胞を形成する酪酸菌を有効成分とした生菌整腸剤である。この芽胞形成により耐性を示すため、抗菌剤との併用時にも失活しないと考えられている。⁹⁾山崎らの報告によるとマウスを用いた実験で、酪酸菌製剤(BG)単独投与時、カナマイシン(KM)、オフロキサシン(OFLX)を通常量の10倍量を併用投与した場合の糞便中の酪酸菌生菌数は、投与2日目において糞便1g当たり各々約 $10^{4.4}$ CFU検出され、これらの菌数に統計学的な有意差は認められていない。⁴⁾さらにラットを用いた*Helicobacter pylori*除菌療法時において、クラリスロマイシン、アモキシシリン同時投与後に、盲腸、大腸での酪酸菌の発芽、増殖が確認されていること¹⁰⁾から酪酸菌は抗菌剤の影響をほとんど

受けないと考えられている。

偽膜性大腸炎発症時、経口塩酸バンコマイシン単独投与群と比較して、酪酸菌製剤併用群において有意な下痢回数の減少が認められている。¹¹⁾また小児における抗菌剤起因性下痢に対して、酪酸菌製剤の併用により下痢の頻度が有意に減少した。¹²⁾さらにメトロニダゾール投与により腸内の嫌気性菌を選択的に減少させた動物モデルに酪酸菌製剤を投与した場合、異常細菌叢をより早く回復させ、腸内環境を正常化すること¹³⁾が報告されていることから、酪酸菌製剤は抗菌剤投与時の下痢発症の予防・治療に有用である可能性が高く、併用効果が期待できると考えられている。

長崎大学医学部・歯学部附属病院では、酪酸菌製剤を2004年7月より採用した。今回の処方状況調査の結果、まだ採用期間が短いため、他の2剤と比較して処方数は少ないが、主に血液内科や消化器内科において処方されており、その8割は抗菌剤と併用されていることが分かった。この2診療科は、耐性乳酸菌製剤の処方例数も多く、かつ添付文書上記載のない抗菌剤との併用が多い診療科である。薬剤師が整腸剤に関して、耐性乳酸菌製剤の整腸効果は添付文書に記載された抗菌剤に対してのみ有効であることや、酪酸菌製剤はフルオロキノロン系抗菌剤等に対しても有効であることなど、適切な情報提供を行ったことにより、医師の耐性乳酸菌製剤の併用抗菌剤に対する耐性について理解が深まり、整腸剤処方の適正化が進んだと考えられる。

今回の調査検討により、耐性乳酸菌製剤は新規抗菌薬に対して感受性を有することが明らかとなった。したがって耐性乳酸菌製剤の添付文書上記載のない抗菌剤に対して整腸剤を処方する場合には酪酸菌製剤の投与が望ましいと考えられる。また、従来は整腸剤が適正に処方されていない場合が多くみられたが、薬剤師の介入により適切な使用方法に改善される傾向が認められた。今後薬剤師がより活発に医師へ情報提供を行うこと、また不適切な処方に対しては、確実に疑義照会を行うことが重要であると考えられる。

謝辞 本研究の実施にあたり、ご協力を賜りました長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部松田淳一先生をはじめスタッフの方々に深く感謝の意を表

します。

REFERENCES

- 1) Kamiyoshi K., *Kansensyou-Zasshi*, **61**, 1257–1263 (1987).
- 2) Iwata T., *Syouninaika*, **25**, 847–850 (1993).
- 3) Matsuyama T., *Yakuri to Rinsyo*, **5**, 1995–1998 (1995).
- 4) Yamasaki K., *Shinyaku to Rinsyo*, **45**, 871–876 (1996).
- 5) Kurata S., *Syounika Rinsyo*, **41**, 2409–2414 (1988).
- 6) Nakamura H., *Syounika Rinsyo*, **35**, 2326–2333 (1982).
- 7) Nakamura H., *Syounika Rinsyo*, **37**, 2181–2188 (1984).
- 8) Fujisaki M., *Igaku to Yakugaku*, **15**, 1225–1229 (1996).
- 9) Noro M., *Cyouzai to Jyohou*, **9**, 1308–1309 (2003).
- 10) Miyagawa N., *Yakuri to Chiryohu*, **27**, 1361–1366 (1999).
- 11) Fujii Y., *Nihon Kagakuryouhougakkai Zasshi*, **52**(suppl B), 85 (2004).
- 12) Seki H., *Pediatr. Int.*, **45**, 89–90 (2003).
- 13) Miyagawa N., *Igaku to Seibutsugaku*, **141**, 1–6 (2000).