【原著・臨床】

Azithromycinの腸内細菌叢におよぼす影響

—小児臨床例における検討—

岩田 敏[1]・上牧 勇[2]・磯畑 栄一[2]・金 慶彰[2]・横田 隆夫[2]・楠本 裕[2]
佐藤 吉壮[2]・南里清一郎[2]・老川 忠雄[2]・秋田 博伸[3]・小林 寅喆[4]・砂川 慶介[5]

[1] 国立霞ヶ浦病院小児科*
[2] 慶応義塾大学医学部小児科学教室
[3] 聖マリアンナ医科大学小児科
[4] 三菱化学ビーシーエル
[5] 国立東京第二病院小児科

(平成8年10月3日受付・平成9年2月10日受理)

アザライド系抗生物質であるazithromycin (AZM) について，小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。対象は感染症で入院もしくは通院した小児5例（男児2例，女児3例，年齢1歳2か月～9歳2か月，体重9.99～24.8 kg）で，AZM細粒剤を1回10.0～19.6 mg/kg，1日1回，3または5日間経口投与し，投与前，投与中ならびに投与終了後の糞便を採取して，糞便1g中に含まれる各種細菌の同定および菌数計算を行った。同時に糞便中のAZM濃度，*Clostridium difficile* D-1抗原の測定も行った。また一部の分離菌株についてAZMの最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。AZM投与中の糞便内細菌叢の変動は症例により若干のばらつきが認められたが，主要な好気性菌のうち*Escherichia coli*をはじめとするEnterobacteriaceaeは全症例で投与中および投与終了後に著明に減少する傾向が認められた。*Enterococcus*は一部の症例で属内での菌交代が認められたが，全体としては大きな変動は認められなかった。その結果，好気性菌総数は2例で軽度の減少が認められた。嫌気性菌では優勢菌種である*Bifidobacterium*，*Bacteroides*が投与中および投与終了後に軽度の減少を示した症例が2例認められたが，嫌気性菌総数はいずれの症例においても大きな変動は認められなかった。ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌や真菌の異常な増加が認められた症例はなかったが，5日間投与した1例で投与中に*Candida*が好気性菌の優勢菌種となっていた。*C. difficile*および*C. difficile* D-1抗原はそれぞれ3例で検出されたが，その消長と便性に関連性はなかった。5日間投与した1例で試験期間中に軽度の下痢が認められた。糞便中のAZMは，すべての症例で投与中および投与終了後25日までの検体から検出され，その濃度は0.6～2,116.0 μg/gであった。糞便分離株の薬剤感受性の検討では，*Enterococcus*と*Bacteroides*で投与終了後にAZMのMICの高い菌株が多くなる傾向が認められた。以上の成績から，AZMは，投与後長期間にわたり糞便中に排泄されるが，小児の腸内細菌叢におよぼす影響は少ない薬剤と考えられる。

Key words: azithromycin，アザライド系抗生物質，腸内細菌叢，小児科領域

最近の抗生物質の開発には目ざましいものがあり，感染症の治療に大きく貢献しているが，一方では，抗生物質が常在細菌叢に影響を及ぼし，菌交代や副作用発現などの結果を引き起こすこともあって，問題となっている。我々はこうした点に注目して，腸内細菌叢に対する各種抗生物質の影響を検討してきたが[1~12]，今回アザライド系抗生物質であるazithromycin (AZM) (Fig. 1) について，小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象および投与方法

対象は1993年6月から1994年1月までの8か月間に国立霞ヶ浦病院小児科に感染症で入院もしくは通院した小児のうち，感染治療の目的でAZMが適応と考えられた5例で，男児2例，女児3例，年齢は1歳2か月～9歳2か月，体重は9.99～24.8 kgであった。疾患の内訳は気管支肺炎1例，肺炎2例，サルモネラ腸炎2例であった。いずれの症例も抗生物質の前投与は行わ

*茨城県土浦市下高津2-7-14

Table 1. Patient background and method of administration of azithromycin fine granules

Case no.	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg/kg × time) / Duration (days)
1	F	1 y 2 m	9.99	Bronchopneumonia	10.1 × 1 / 3
2	F	9 y 2 m	24.8	Pneumonia	10.1 × 1 / 3
3	M	4 y 2 m	16.0	Salmonellosis	10.0 × 1 / 3
4	M	7 y 2 m	23.0	Salmonellosis	19.6 × 1 / 3
5	F	1 y 10 m	11.0	Mycoplasmal pneumonia	10.0 × 1 / 5

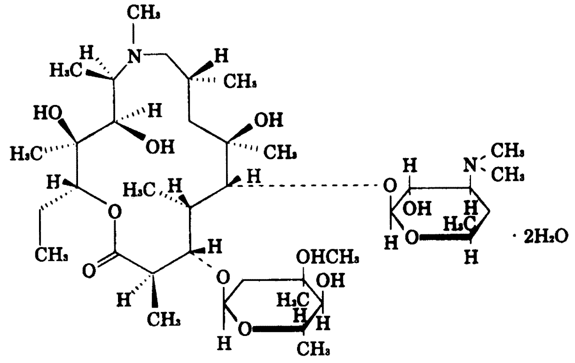


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

Table 2. Bacteriological medium

Solution Ⅰ (0.78% K_2HPO_4)	37.5 ml
Solution Ⅱ (0.47% KH_2PO_4, 1.18% NaCl, 1.20% $(NH_4)_2SO_4$, 0.12% $CaCl_2$, 0.25% $MgSO_4 \cdot H_2O$)	37.5 ml
0.1% Resazurin	1 ml
L-Cystein · HCl · H_2O	0.5 g
25% L-Ascorbic acid	2 ml
8% Na_2CO_3	50 ml
Agar	0.5 g
Distilled water	860 ml

Table 3. Bacteriological medium

Aerobes
Mannitol salt agar (Nissui)
EF agar (Nissui)
DHL agar (Nissui)
CLED medium (Oxoid)
NAC agar (Eiken)
Candida agar (Nissui)
Trypticase soy agar (BBL)
Anaerobes
BL blood agar (Eiken)
Brucella HK blood agar (Kyokuto)
KM-CW egg yolk agar (Nissui)
Veillonella agar (Difco)
BEE agar (Kyokuto)
Modified FM agar (Nissui)
CCFA modified agar (Oxoid)
LBS modified agar (Oxoid)

れていなかった。投与方法は AZM 細粒 1 回 10.0～19.6 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し，投与期間は 3 または 5 日間とした。各症例の性，年齢，体重，疾患名，1 日投与量および投与期間を Table 1 に示した。

なお AZM の使用にあたっては，保護者に試験の内容を説明し同意を得た。

2. 検体および検査方法

AZM 投与開始後，連日糞便の性状を観察し，投与前，投与中ならびに投与終了後の糞便を採取して，糞便 1 g 中に含まれる各種細菌の分離・同定および菌数計算を行った。同時に AZM の糞便中濃度および *Clostridium difficile* D-1 抗原の測定を行った。また一部の分離株について AZM の最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

糞便は排泄後ただちにシードチューブ（栄研）に採取し，嫌気条件下 4 ℃ で保存した。糞便中細菌の分離・同定および菌数計算は，検体採取後 24 時間以内に行った。また，薬剤濃度測定用の検体は，採取後 −20 ℃ 以下で冷凍保存し測定に供した。

各検査法の詳細は下記のとおりである。

1) 糞便中細菌の分離・同定および菌数測定方法

採取した糞便を嫌気性菌培養装置（Anaerobic System Model 1024, Forma Scientific 社）内で 1 g 秤量し，Table 2 に示した光岡の希釈液[13] 9 ml を加えて十分に混和した後，この液を用いて 10 倍希釈系列を作成し検液とした。これを装置外へ取り出し，Table 3 に示した各平板培地上に 50 μl ずつ正確に滴下し，コンラージ棒で十分に塗抹した。Table 3 の平板培地のうち Trypticase soy agar, BL blood agar, Brucella HK blood agar, Veillonella agar, CCFA modified agar には 5 % 馬脱繊維血を，Kanamycin CW agar には最終濃度 5 % となるよう Egg Yolk をそれぞれ添加して使用した。なお嫌気性菌用の平板培地は作製後 24～48

時間嫌気的条件下に保存して還元処理した後に使用した。好気性菌検索用培地は 35 ℃，48〜72 時間，嫌気性菌検索用培地は嫌気性培養装置内で 35 ℃，72〜96 時間培養後，同定および菌数計算を行った。細菌の同定は Manual of clinical microbiology 5th ed.[14] に従い，平板培地上の集落形態，グラム染色標本の鏡検，好気的条件下における発育試験および各種生化学的性状試験により行い，嫌気性菌については，必要に応じて細菌の産生する脂肪酸をガスクロマトグラフィーで分析し，同定の確認を行った。菌数計算は平板培地上の集落数をマニュアルコロニーカウンター MC-707（メディコ社）で測定し，糞便 1 g 中の菌数として示した。

一部の分離株については AZM の MIC を日本化学療法学会標準法[15] により測定し，本剤投与前，投与中ならびに投与終了後の変動を検討した。

2） 糞便中薬剤濃度の測定

採取した糞便は約 1 g を秤量し，4 倍量 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.5, 1 % Tween 80 含有）を添加しホモジナイズした後，遠心分離後，上清を同緩衝液で適宜希釈して検液とした。Antibiotic medium No. 11 (Difco) を検定培地とし，*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌としたバイオアッセイ法（薄層ディスク法）で濃度測定を行った。検定菌液を接種した検定用培地 7 ml をプラスチックシャーレに分注し平板とした。4 ℃ で 1 時間程度保存した平板上に 50 μl の標準希釈液を染み込ませたペーパーディスクを置き，4 ℃ で 2 時間予備拡散した後，28 ℃で 20 時間培養した。形成した阻止円の直径を測定し，標準曲線を作成した。検体も同様に処理した後，標準曲線より濃度を算出した。なお，本法における検出限界は 0.1 μg/g であった。

3） *C. difficile* D-1 抗原の検出

C. difficile D-1 抗原の検出は，糞便に等量の 0.1 M トリス塩酸緩衝液（pH 8.0）を加えてよく攪拌し，4 ℃，10,000 r. p. m.，20 分間遠心分離後，上清を 0.45 μm の Millex フィルター HA（ミリポア）で濾過し，その濾液を検液として用いた。D-1 抗原の検出は，D-1 ラテックス試薬（ダイヤトロン社）を用いたラテックス凝集法により行った。判定は精製した Enterotoxin D-1; 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 ng/ml をそれぞれ抗原として作製したコントロールと比較し，0 ng/ml および 125 ng/ml を（−），250 ng/ml を（±），500 ng/ml を（+），1,000 ng/ml および 2,000 ng/ml を（2+）として半定量で行った。

II. 成　　績

1. 便性および消化器症状

AZM を投与した 5 例中 1 例（症例 5）で軽度の下痢（軟便〜泥状便）が認められたが，止痢剤および生菌剤を併用して投与を続けることができ，投与終了 2 日後に消失した。また，嘔吐，腹痛などの消化器症状は認められなかった。

2. 腸内細菌叢の変動

5 例の糞便 1 g 中の細菌の変動を Tables 4〜8 および Figs. 2〜6 に示した。症例により，菌種，菌数の変動には若干のばらつきがみられたが，各症例の AZM 投与中および投与終了後の好気性菌総数についてみると，症例 2 で投与中に，症例 5 で投与後に，それぞれ一過性の軽度の減少が認められた。一方嫌気性菌総数については，いずれの症例においても大きな変動は認められなかった。

菌種別の変動をみると，好気性菌の主要菌種である *Escherichia coli* をはじめとする Enterobacteriaceae は，すべての症例で投与中および投与終了後に著明に減少する傾向が認められた。*Enterococcus* は，症例2, 3, 4, 5 で投与中もしくは投与後に *Enterococcus avium* が検出限界以下となり，*E. avium* のみが検出されていた症例 2 では一過性に *Enterococcus* が検出限界以下となった。症例 5 では同時に検出されていた *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* も減少したため，*Enterococcus* 属の菌数もやや減少する傾向が認められた。症例3, 4 では *E. faecium* が増加し，属内での菌交代が認められたため，*Enterococcus* 属としては，菌数に大きな変動は認められなかった。少数菌種の *Staphylococcus* の変動には一定の傾向は認められなかった。ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌や真菌の異常な増加が認められた症例はなかったが，AZM を 5 日間投与した症例 5 で，投与中に *Candida* が増加し，好気性菌群の優勢菌種となっていた。

嫌気性菌の主要菌種のうち，*Bacteroides* は症例 2, 4 の 2 例で投与後に減少する傾向が，*Bifidobacterium* は症例 1, 2 で投与後に一過性の軽度の減少がそれぞれ認められた。腸管感染症の症例 3, 4 では，投与前には検出されていなかった *Bifidobacterium* が投与終了後に増加し，菌叢が回復する傾向が認められたが，症例 3 では腸炎の原因菌である *Salmonella* (group 07) は消失しなかった。*Eubacterium* は症例4, 5 で投与前に検出されていたが，いずれの症例においても投与後の変動は認められなかった。

なお投与中に菌数が減少した菌種については，一部を除き投与終了後 8〜13 日で菌数が回復する傾向が認められたが，*E. coli* は症例 1, 2, 4 の 3 例で投与終了後 13〜18 日以内には回復が認められなかった。

C. difficile は症例 1 で投与前，投与中ならびに投与終了後を通じて，症例 2, 4 で投与終了後にそれぞれ検出され，*C. difficile* D-1 抗原も同時に検出されたが，3 例ともに便性は正常で，*C. difficile* や *C. difficile* D-1 抗原の消長と便性の間には一定の関係は認められなかった。

3. 糞便中 AZM 濃度

Table 4. Fecal microflora, concentration of azithromycin before during and after administration of azithromycin (10% granules) case 1

Organism count*		Case 1 day of study: 1	+1	+4	+13
Aerobes	*Staphylococcus* sp.	1.0×10^{7}	4.8×10^{6}	1.2×10^{7}	1.5×10^{8}
	S. aureus	1.6×10^{6}	3.0×10^{6}	-	1.0×10^{8}
	S. epidermidis	-	-	-	4.8×10^{6}
	S. xylosus	1.0×10^{7}	-	-	-
	Coagulase (−) *Staphylococcus*	-	4.0×10^{6}	1.2×10^{7}	8.8×10^{6}
	Streptococcus sp.				
	α-hemolytic *Streptococcus*				
	β-hemolytic *Streptococcus*				
	γ-hemolytic *Streptococcus*				
	Group D *Streptococcus*				
	Enterococcus sp.	1.2×10^{9}	7.2×10^{8}	3.6×10^{9}	8.8×10^{7}
	E. avium	4.0×10^{8}	4.8×10^{8}	2.6×10^{9}	8.6×10^{7}
	E. faecalis	8.0×10^{8}	2.4×10^{8}	1.0×10^{9}	-
	E. faecium	-	-	-	2.0×10^{6}
	Stomatococcus sp.				
	Bacillus sp.				
	Enterobacteriaceae	9.1×10^{7}	-	-	3.6×10^{8}
	Escherichia coli	2.6×10^{7}	-	-	-
	Citrobacter sp.				
	Citrobacter amalonaticus				
	Citrobacter freundii	1.4×10^{6}	-	-	1.0×10^{8}
	Klebsiella pneumoniae	-	-	-	3.8×10^{6}
	Enterobacter sp.	-	-	-	2.6×10^{8}
	Enterobacter cloacae	6.4×10^{7}	-	-	-
	Enterobacter sakazakii	-	-	-	1.0×10^{6}
	Morganella morganii				
	Hafnia alvei				
	Group 07 *Salmonella*				
	Leclercia adecarboxylata				
	Pseudomonas sp.				
	P. putida	-	-	-	2.0×10^{3}
	Yeast-like organism	1.4×10^{4}	5.8×10^{5}	1.5×10^{6}	3.6×10^{5}
	Candida albicans	8.0×10^{4}	1.8×10^{5}	1.8×10^{6}	3.6×10^{5}
	Candida sp.	6.0×10^{4}	4.0×10^{5}	1.3×10^{6}	-
	Total aerobe count*	1.3×10^{9}	7.2×10^{8}	3.6×10^{9}	4.5×10^{8}
Anaerobes	*Lactobacillus* sp.	1.0×10^{5}	5.4×10^{6}	7.0×10^{5}	-
	Eubacterium sp.				
	Bifidobacterium sp.	1.8×10^{10}	1.8×10^{9}	3.8×10^{10}	7.2×10^{10}
	Bacterodies fragilis group	8.0×10^{9}	2.8×10^{9}	1.2×10^{9}	1.8×10^{10}
	B. fragilis	-	-	-	4.0×10^{9}
	B. distasonis	2.0×10^{9}	-	1.2×10^{9}	-
	B. thetaiotaomicron				
	B. uniformis				
	B. vulgatus	6.0×10^{9}	2.8×10^{9}	-	1.4×10^{10}
	Veillonella sp.	-	-	4.2×10^{7}	1.2×10^{9}
	Clostridium difficile	5.0×10^{7}	6.0×10^{6}	4.0×10^{6}	
	Lecithinase (+) *Clostridium*				2.2×10^{7}
	Lecithinase (−) *Clostridium*	4.0×10^{6}	4.4×10^{8}	1.8×10^{9}	5.6×10^{9}
	Total anaerobe count*	2.6×10^{10}	5.0×10^{9}	4.1×10^{10}	9.7×10^{10}
Concentration of azithromycin in feces (μg/g)			909.1	163.8	
C. difficile D-1 antigen		(++)	(++)	(++)	(++)

*Viable cell count CFU/g

Table 5. Fecal microflora, concentration of azithromycin before during and after administration of azithromycin (10% granules) case 2

Organism count*		Case 2 day of study 2	3	+4	+8	+13
Aerobes	*Staphylococcus* sp.	–	2.0×10^{4}	1.2×10^{7}	–	–
	S. aureus					
	S. epidermidis	–	7.0×10^{3}	8.0×10^{6}	–	–
	S. xylosus					
	Coagulase (–) *Staphylococcus*	–	1.3×10^{4}	4.0×10^{6}	–	–
	Streptococcus sp.					
	α-hemolytic *Streptococcus*	–	–	–	–	1.4×10^{7}
	β-hemolytic *Streptococcus*					
	γ-hemolytic *Streptococcus*	–	–	–	2.0×10^{8}	4.0×10^{5}
	Group D *Streptococcus*	–	–	1.2×10^{7}	–	–
	Enterococcus sp.	6.4×10^{7}	1.5×10^{6}			
	E. avium	6.4×10^{7}	1.5×10^{6}	–	4.0×10^{6}	5.0×10^{7}
	E. faecalis				4.0×10^{6}	5.0×10^{7}
	E. faecium	–		–		1.2×10^{4}
	Stomatococcus sp.					
	Bacillus sp.	6.0×10^{8}	6.0×10^{5}	2.6×10^{8}	7.2×10^{6}	4.0×10^{7}
	Enterobacteriaceae	8.7×10^{8}	–	–	6.0×10^{4}	4.0×10^{5}
	Escherichia coli	8.4×10^{8}	–	–	–	–
	Citrobacter sp.	–	–	–	4.0×10^{2}	3.2×10^{5}
	Citrobacter amalonaticus	–	–	–	–	8.0×10^{4}
	Citrobacter freundii	–	–	–	6.0×10^{4}	–
	Klebsiella pneumoniae					
	Enterobacter sp.	3.0×10^{7}	–	–	–	–
	Enterobacter cloacae					
	Enterobacter sakazakii					
	Morganella morganii					
	Hafnia alvei					
	Group 07 *Salmonella*					
	Leclercia adecarboxylata					
	Pseudomonas sp.					
	P. putida					
	Yeast-like organism	–	–	–	–	8.0×10^{2}
	Candida albicans	–	–	–	–	6.0×10^{2}
	Candida sp.	–	–	–	–	2.0×10^{2}
	Total aerobe count*	1.5×10^{9}	2.1×10^{6}	2.8×10^{8}	2.1×10^{8}	1.0×10^{8}
Anaerobes	*Lactobacillus* sp.	1.7×10^{8}	8.2×10^{3}	–	6.0×10^{6}	3.2×10^{8}
	Eubacterium sp.					
	Bifidobacterium sp.	2.8×10^{9}	2.1×10^{9}	8.4×10^{8}	2.4×10^{9}	6.0×10^{8}
	Bacterodies fragilis group	1.6×10^{10}	4.6×10^{9}	1.0×10^{10}	3.6×10^{8}	1.2×10^{10}
	B. fragilis	2.0×10^{5}	4.6×10^{9}	1.0×10^{10}	3.6×10^{8}	1.0×10^{10}
	B. distasonis	1.6×10^{10}	–	–	–	–
	B. thetaiotaomicron	–	–	–	–	2.0×10^{9}
	B. uniformis					
	B. vulgatus					
	Veillonella sp.	2.0×10^{6}	4.0×10^{2}	3.6×10^{5}	3.1×10^{6}	3.8×10^{7}
	Clostridium difficile	–	–	–	1.7×10^{4}	4.6×10^{5}
	Lecithinase (+) *Clostridium*	8.0×10^{5}	–	–	–	–
	Lecithinase (–) *Clostridium*	8.0×10^{7}	1.2×10^{9}	4.8×10^{8}	2.0×10^{8}	4.0×10^{8}
	Total anaerobe count*	1.9×10^{10}	7.9×10^{9}	1.1×10^{10}	3.0×10^{9}	1.3×10^{10}
Concentration of azithromycin in feces (μg/g)			1,109.8	585.2	85.8	23.6
C. difficile D-1 antigen		(–)	(–)	(–)	(+)	(–)

*Viable cell count CFU/g

Table 6. Fecal microflora, concentration of azithromycin before during and after administration of azithromycin (10% granules) case 3

Organism count*		Case 3							
		day of study							
		-1	1	3	+2	+8	+9	+18	+50
Aerobes	*Staphylococcus* sp.	-	-	1.0×10^8	2.4×10^8	9.0×10^3	-	3.6×10^3	8.2×10^4
	S. aureus								
	S. epidermidis	-	-	1.0×10^8	2.4×10^8	-	-	6.0×10^3	-
	S. xylosus								
	Coagulase (−) *Staphylococcus*	-	-	-	-	9.0×10^3	-	3.0×10^3	8.2×10^4
	Streptococcus sp.	-	3.2×10^7	4.0×10^9	3.8×10^8	7.4×10^8	3.1×10^9	6.0×10^8	3.2×10^9
	α-hemolytic *Streptococcus*	-	3.2×10^7	-	-	-	-	-	3.2×10^9
	β-hemolytic *Streptococcus*	-	-	4.0×10^9	3.8×10^8	7.4×10^8	3.0×10^9	6.0×10^8	-
	γ-hemolytic *Streptococcus*	-	-	-	-	-	6.0×10^7	-	-
	Group D *Streptococcus*								
	Enterococcus sp.	3.2×10^7	1.0×10^6	4.6×10^9	4.4×10^8	6.0×10^9	1.7×10^9	1.0×10^4	
	E. avium	3.2×10^7	1.0×10^6	-	-	-	1.7×10^9	-	-
	E. faecalis								
	E. faecium	-	3.0×10^4	4.6×10^9	4.4×10^8	6.0×10^9	2.0×10^8	1.0×10^4	-
	Stomatococcus sp.								
	Bacillus sp.	-	4.0×10^2	-	-	-	6.0×10^7	-	5.0×10^3
	Enterobacteriaceae	2.8×10^4	7.8×10^3	4.0×10^4	-	2.0×10^2	2.4×10^9	2.4×10^9	1.6×10^9
	Escherichia coli	1.9×10^4	4.0×10^3	4.0×10^4	-	-	6.0×10^8	2.4×10^9	1.6×10^9
	Citrobacter sp.								
	Citrobacter amalonaticus								
	Citrobacter freundii	8.0×10^2	4.0×10^2	-	-	-	1.4×10^9	-	-
	Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-	-	4.0×10^8	-	2.0×10^7
	Enterobacter sp.								
	Enterobacter cloacae	-	-	-	-	2.0×10^2	3.0×10^3	-	-
	Enterobacter sakazakii								
	Morganella morganii								
	Hafnia alvei								
	Group 07 *Salmonella*	8.0×10^3	3.4×10^3	1.2×10^3	-	-	4.0×10^2	-	2.0×10^6
	Leclercia adecarboxylata	-	-	6.0×10^2	-	-	-	-	-
	Pseudomonas sp.								
	P. putida								
	Yeast-like organism	-	-	-	-	-	1.2×10^3	1.6×10^3	8.0×10^2
	Candida albicans	-	-	-	-	-	1.2×10^3	4.0×10^2	-
	Candida sp.	-	-	-	-	-	-	1.2×10^3	8.0×10^2
	Total aerobe count*	3.2×10^7	3.3×10^7	8.6×10^9	8.2×10^8	1.3×10^9	3.3×10^9	8.4×10^8	4.8×10^9
Anaerobes	*Lactobacillus* sp.	1.6×10^3	-	-		-	6.6×10^3	-	1.2×10^3
	Eubacterium sp.	-	-	-	-	6.0×10^8	-	-	-
	Bifidobacterium sp.	-	-	-	4.0×10^8	-	4.6×10^9	8.0×10^9	1.6×10^{10}
	Bacterodies fragilis group	1.4×10^7	1.2×10^9	1.2×10^{10}	2.4×10^9	1.7×10^{10}	3.2×10^9	8.4×10^9	7.6×10^9
	B. fragilis	4.0×10^6	6.0×10^8	-	-	2.0×10^9	-	-	-
	B. distasonis	1.0×10^7	4.0×10^8	-	-	-	-	-	7.6×10^9
	B. thetaiotaomicron	-	-	4.0×10^9	2.0×10^8	3.4×10^9	-	-	-
	B. uniformis	-	-	-	-	5.2×10^9	1.0×10^9	8.4×10^9	-
	B. vulgatus	-	2.0×10^8	8.0×10^9	2.2×10^9	6.0×10^9	2.2×10^9	-	-
	Veillonella sp.	3.0×10^3	2.1×10^6	6.4×10^3	1.2×10^3	2.0×10^4	2.2×10^6	9.6×10^7	1.2×10^9
	Clostridium difficile								
	Lecithinase (+) *Clostridium*								
	Lecithinase (−) *Clostridium*	-	-	-	-	-	2.0×10^7	-	-
	Total anaerobe count*	1.4×10^7	1.2×10^9	1.2×10^{10}	2.8×10^9	1.7×10^{10}	7.8×10^9	1.6×10^{10}	2.5×10^{10}
Concentration of azithromycin in feces (μg/g)				171.6	23.5		8.5	0.6	ND
C. difficile D-1 antigen		(−)	(−)	NT	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)

*Viable cell count CFU/g

NT: Not tested

Table 7. Fecal microflora, concentration of azithromycin before during and after administration of azithromycin (10% granules) case 4

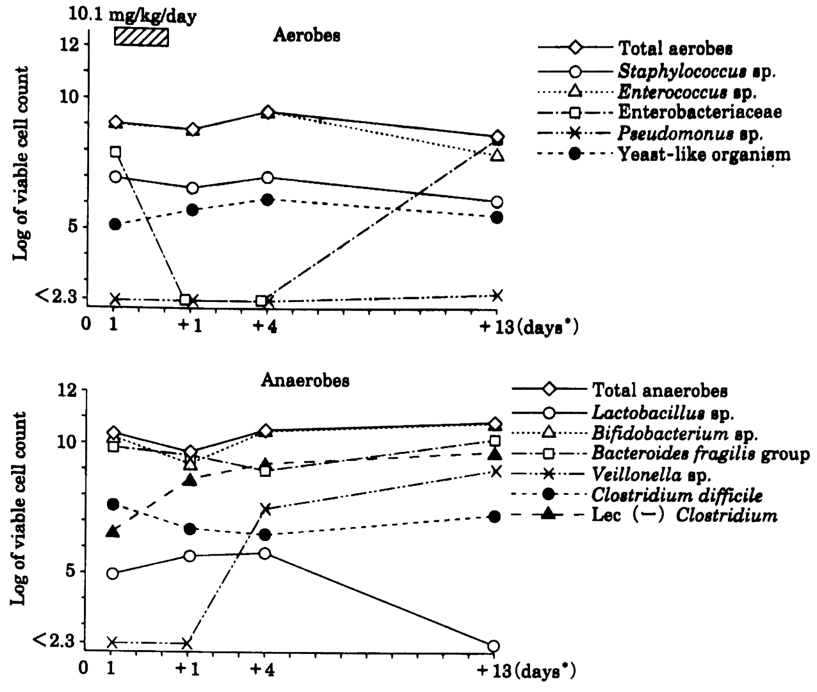
Organism count*		Case 4				
		day of study				
		1	+1	+5	+12	+18
Aerobes	*Staphylococcus* sp.	1.6×10^{7}	4.0×10^{4}	1.3×10^{4}		
	S. aureus					
	S. epidermidis	−	4.0×10^{4}	1.3×10^{4}	−	−
	S. xylosus					
	Coagulase (−) *Staphylococcus*					
	Streptococcus sp.					
	α-hemolytic *Streptococcus*	1.6×10^{7}	−	−	−	−
	β-hemolytic *Streptococcus*					
	γ-hemolytic *Streptococcus*					
	Group D *Streptococcus*					
	Enterococcus sp.	6.6×10^{7}	1.6×10^{10}	9.4×10^{8}	3.2×10^{9}	2.5×10^{8}
	E. avium	6.6×10^{7}	1.6×10^{10}	9.4×10^{8}	−	8.0×10^{7}
	E. faecalis					
	E. faecium	−	−	−	3.2×10^{9}	1.7×10^{8}
	Stomatococcus sp.	−	4.6×10^{7}	−	−	−
	Bacillus sp.	−	−	−	1.6×10^{9}	4.2×10^{8}
	Enterobacteriaceae	3.3×10^{7}	1.4×10^{3}	−	2.0×10^{8}	3.6×10^{7}
	Escherichia coli	3.0×10^{7}	−	−	−	−
	Citrobacter sp.					
	Citrobacter amalonaticus					
	Citrobacter freundii	2.0×10^{6}	1.4×10^{3}	−	2.0×10^{8}	3.6×10^{7}
	Klebsiella pneumoniae					
	Enterobacter sp.					
	Enterobacter cloacae					
	Enterobacter sakazakii					
	Morganella morganii	6.0×10^{5}	−	−	−	−
	Hafnia alvei	−	−	−	2.2×10^{5}	−
	Group 07 *Salmonella*					
	Leclercia adecarboxylata					
	Pseudomonas sp.					
	P. putida					
	Yeast-like organism	4.4×10^{4}	4.0×10^{4}	1.4×10^{5}	3.2×10^{5}	2.0×10^{5}
	Candida albicans	2.0×10^{4}	4.0×10^{4}	1.4×10^{5}	−	2.0×10^{5}
	Candida sp.	2.4×10^{4}	−	−	3.2×10^{5}	−
	Total aerobe count*	1.1×10^{8}	1.6×10^{10}	9.4×10^{8}	3.0×10^{9}	7.1×10^{8}
Anaerobes	*Lactobacillus* sp.	2.0×10^{4}	−	2.0×10^{4}	1.8×10^{5}	1.8×10^{5}
	Eubacterium sp.	1.2×10^{8}	8.0×10^{9}	2.8×10^{10}	2.4×10^{9}	1.6×10^{10}
	Bifidobacterium sp.	−	−	−	1.6×10^{9}	3.2×10^{9}
	Bacterodies fragilis group	6.6×10^{9}	−	−	8.2×10^{9}	2.6×10^{10}
	B. fragilis					
	B. distasonis	1.6×10^{8}	−	−	4.0×10^{9}	8.0×10^{9}
	B. thetaiotaomicron	6.0×10^{9}	−	−	4.2×10^{9}	1.8×10^{10}
	B. uniformis					
	B. vulgatus	4.0×10^{8}	−	−	−	−
	Veillonella	1.8×10^{7}	6.0×10^{4}	2.2×10^{3}	8.0×10^{6}	7.0×10^{7}
	Clostridium difficile	−	−	−	5.2×10^{7}	2.6×10^{7}
	Lecithinase (+) *Clostridium*					
	Lecithinase (−) *Clostridium*	4.8×10^{7}	6.0×10^{7}	3.2×10^{8}	5.6×10^{8}	6.0×10^{8}
	Total anaerobe count*	6.7×10^{9}	8.1×10^{9}	2.8×10^{10}	1.3×10^{8}	4.6×10^{10}
Concentration of azithromycin in feces (μg/g)				279.2	64.1	11.3
C. difficile D-1 antigen		(−)	(−)	(−)	(++)	(++)

*Viable cell count CFU/g

Table 8. **Fecal microflora,concentration of azithromycin before during and after administration of azithromycin (10% granules) case 5**

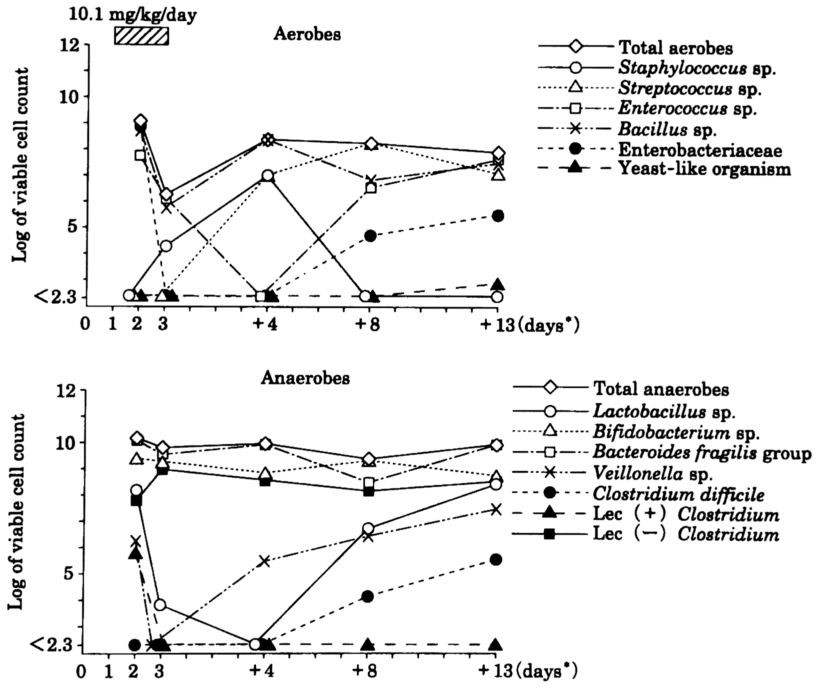
Organism count*		Case 5				
		day of study				
		1	4	+2	+9	+25
Aerobes	*Staphylococcus* sp.	5.6×10^{4}	-	1.4×10^{3}	-	8.4×10^{6}
	S. aureus	-	-	-	-	6.0×10^{5}
	S. epidermidis					
	S. xylosus					
	Coagulase (-) *Staphylococcus*	5.6×10^{4}	-	1.4×10^{3}	-	7.8×10^{6}
	Streptococcus					
	α-hemolytic *Streptococcus*	2.0×10^{7}	-	-	1.4×10^{6}	-
	β-hemolytic *Streptococcus*	2.2×10^{7}	8.7×10^{6}	6.0×10^{4}	2.6×10^{6}	1.0×10^{7}
	γ-hemolytic *Streptococcus*	2.0×10^{7}	-	-	6.0×10^{4}	-
	Group D *Streptococcus*	-	-	1.4×10^{6}	-	4.0×10^{7}
	Enterococcus sp.	2.2×10^{7}	8.7×10^{6}	6.0×10^{4}	2.6×10^{6}	1.0×10^{7}
	E. avium	2.0×10^{7}	-	-	-	-
	E. faecalis	2.0×10^{6}	3.2×10^{6}	-	2.6×10^{6}	1.0×10^{7}
	E. faecium	1.2×10^{6}	8.4×10^{6}	6.0×10^{4}	-	-
	Stomatococcus sp.					
	Bacillus sp.		-	-	2.0×10^{4}	8.0×10^{6}
	Enterobacteriaceae	1.2×10^{8}	-	-	-	4.6×10^{7}
	Escherichia coli	1.2×10^{8}	-	-	-	4.0×10^{6}
	Citrobacter sp.					
	Citrobacter amalonaticus					
	Citrobacter freundii	-	-	-	-	4.2×10^{7}
	Klebsiella pneumoniae	4.0×10^{3}	-	-	-	-
	Enterobacter sp.					
	Enterobacter cloacae					
	Enterobacter sakazakii					
	Morganella morganii					
	Hafnia alvei					
	Group 07 *Salmonella*					
	Leclercia adecarboxylata					
	Corynebacterium sp.	-	-	-	-	3.2×10^{6}
	Pseudomonas sp.					
	P. putida					
	Yeast-like organism	-	1.4×10^{6}	2.2×10^{6}	6.0×10^{5}	6.4×10^{4}
	Candida albicans	-	1.4×10^{6}	2.2×10^{6}	6.0×10^{5}	-
	Candida sp.	-	-	-	-	6.4×10^{4}
	Total aerobe count*	1.8×10^{8}	1.0×10^{7}	3.7×10^{6}	4.7×10^{6}	4.2×10^{8}
Anaerobes	*Lactobacillus* sp.	-	-	-	-	1.2×10^{5}
	Eubacterium sp.	3.0×10^{8}	1.0×10^{9}	4.0×10^{9}	8.0×10^{9}	2.8×10^{9}
	Bifidobacterium sp.	6.0×10^{9}	6.0×10^{8}	$1.4\times10_{9}$	2.4×10^{9}	2.0×10^{9}
	Bacterodies fragilis group	3.2×10^{9}	1.8×10^{9}	2.0×10^{6}	4.0×10^{10}	1.9×10^{10}
	B. fragilis	6.0×10^{8}	-	-	2.0×10^{9}	3.8×10^{9}
	B. distasonis	-	-	4.0×10^{4}	-	-
	B. thetaiotaomicron	4.0×10^{8}	1.8×10^{9}	2.0×10^{6}	2.0×10^{10}	-
	B. uniformis	2.2×10^{9}	-	-	6.0×10^{9}	-
	B. vulgatus	-	-	-	1.2×10^{10}	1.4×10^{10}
	B. ovatus	-	-	-	-	8.0×10^{9}
	Veillonella sp.	1.5×10^{8}	7.8×10^{5}	2.6×10^{5}	5.6×10^{9}	1.6×10^{6}
	Fusobacterium sp.	3.8×10^{5}	1.4×10^{6}	6.0×10^{4}	1.8×10^{7}	1.8×10^{6}
	Clostridium difficile					
	Lecithinase (+) *Clostridium*					
	Lecithinase (-) *Clostridium*	4.0×10^{8}	8.0×10^{8}	5.6×10^{9}	1.6×10^{8}	4.0×10^{9}
	Total anaerobe count*	4.7×10^{9}	4.2×10^{9}	1.1×10^{10}	4.9×10^{10}	2.7×10^{10}
Concentration of azithromycin in feces (μg/g)		ND	2,116.0	703.8	12.8	0.8
C. difficile D-1 antigen		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

*Viable cell count CFU/g



* 「+」: After administration

Fig. 2. Changes in viable cells in feces following administration of azithromycin (Case 1, 1 y 2 m, ♀).



* 「+」: After administration

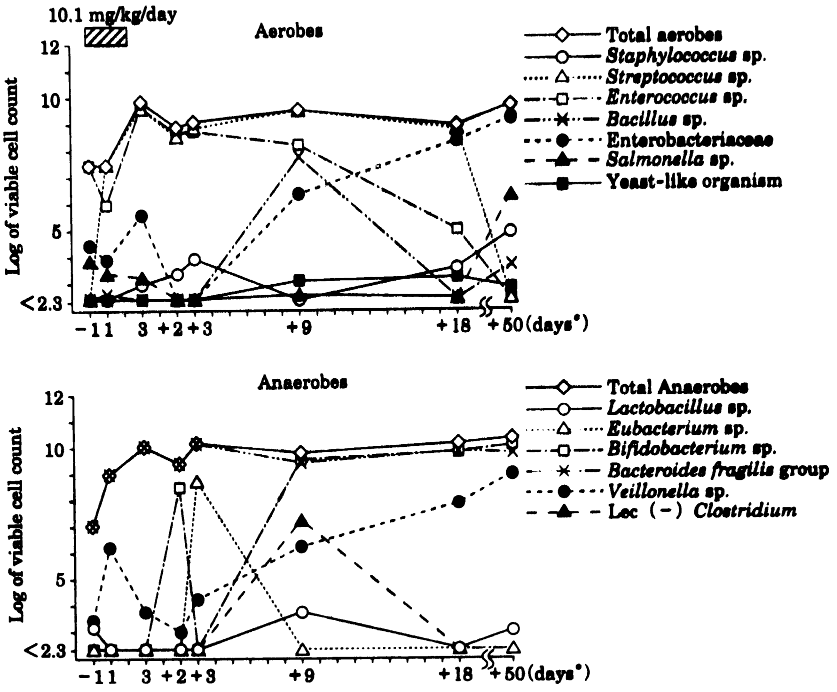
Fig. 3. Changes in viable cells in feces following administration of azithromycin (Case 2, 9 y 2 m, ♀).

AZM 投与前，投与中ならびに投与終了後の糞便中 AZM 濃度は Tables 4〜8 に示したとおりである。

AZM は，すべての症例で投与中および投与終了後 25 日までの糞便から検出された。その濃度は 0.6〜2,116.0 μg/g であり，投与中および投与終了後数日間は特に高い値を示した。

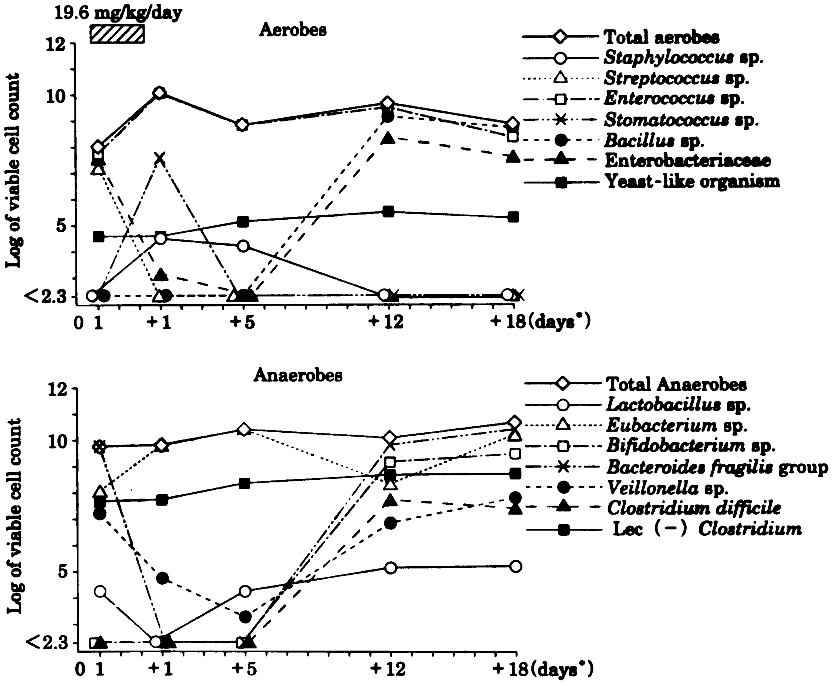
4. 糞便分離株の薬剤感受性

各症例の糞便中から分離された菌株のうち，腸内細



* 「−」: Before administration, * 「+」: After administration

Fig. 4. Changes in viable cells in feces following administration of azithromycin (Case 3, 4 y 2 m, ♂).

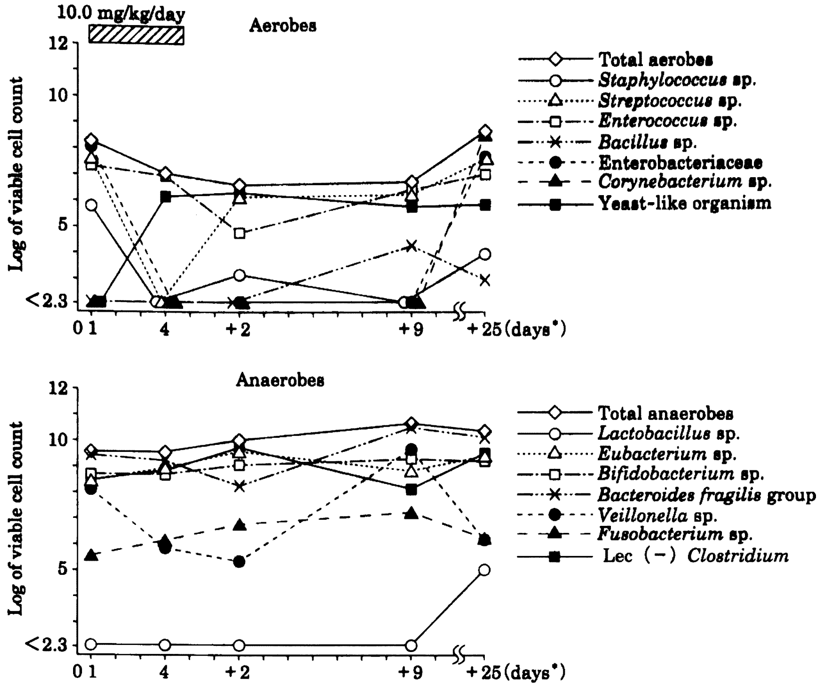


* 「+」: After administration

Fig. 5. Changes in viable cells in feces following administration of azithromycin (Case 4, 7 y 2 m, ♂).

菌叢を構成する主要菌群である *Enterococcus*, Enterobacteriaceae, *C. difficile*, *Bacteroides* について AZM の MIC を測定した成績を Tables 9, 10 に示した。

AZM の投与中，投与終了後に残存する菌株は，AZM の MIC が比較的高いものが多い傾向が認められた。AZM 投与前後における MIC の変動については，症例 1, 2, 3 の *E. avium*，症例 5 の *E. faecalis*，症例 3 の



* 「+」: After administration

Fig. 6. Changes in viable cells in feces following administration of azithromycin (Case 5, 1 y 10 m, ♀).

Table 9. MIC of azithromycin against bacteria isolated from the feces before, during and after administration of azithromycin (Cases 1 and 2)

Case no.	Aerobes	MIC of azithromycin (μg/ml) 10⁶ CFU/ml						Anaerobes	MIC of azithromycin (μg/ml) 10⁶ CFU/ml					
		day of study							day of study					
		before	during		after				before	during		after		
1			1		+1	+4	+13			1		+1	+4	+13
	E. faecalis		>100		>100	>100	−	*C. difficile*		>100		>100	>100	1.56
	E. faecium		−		−	−	3.13	*B. fragilis*		−		−	−	100
	E. avium		50		12.5	12.5	>100	*B. vulgatus*		1.56		6.25	−	12.5
	E. coli		6.25		−	−	−	*B. distasonis*		3.13		−	12.5	−
	C. freundii		25		−	−	12.5							
	E. cloacae		12.5		−	−	−							
	E. sakazakii		−		−	−	6.25							
	Enterobacter sp.		−		−	−	12.5							
2			2	3	+4	+8	+13			2	3	+4	+8	+13
	E. faecium		−	−	−	−	100	*C. difficile*		−	−	−	>100	100
	E. avium		1.56	50	−	>100	>100	*B. fragilis*		>100	>100	25	>100	>100
	E. coli		3.13	−	−	−	−	*B. distasonis*		12.5	−	−	−	−
	C. freundii		−	−	−	12.5	−	*B. thetaiotaomicron*		−	−	−	−	100
	C. amalonaticus		−	−	−	−	12.5							
	Citrobacter sp.		−	−	−	25	25							
	Enterobacter sp.		50	−	−	−	−							

Citrobacter freundii，症例 1 の *Bacteroides vulgatus*，症例 1，4 の *Bacteroides distasonis*，症例 4，5 の *Bacteroides thetaiotaomicron*，症例 5 の *Bacteroides fragilis*，*Bacteroides uniformis* で MIC の上昇が認められた。

III. 考　　察

抗生物質による腸内細菌叢の変動は抗生物質投与中の下痢，菌交代，出血傾向の発現などと関連して大きな問題となっている[2,4,16]。また抗生物質の腸内細菌叢におよぼす影響に関与する因子としては，各種臓器への

Table 10. MIC of azithromycin against bacteria isolated from the feces before, during and after administration of azithromycin (Cases 3, 4, 5)

Case no.	Aerobes	MIC of azithromycin (μg/ml) 10^6 CFU/ml								Anaerobes	MIC of azithromycin (μg/ml) 10^6 CFU/ml							
		day of study									day of study							
		before	during		after						before	during		after				
3		−1	1	3	+2	+3	+9	+18	+50		−1	1	3	+2	+3	+9	+18	+50
	E. faecium	—	3.13	50	50	50	>100	6.25	—	*B. fragilis*	100	3.13	—	—	25	—	—	—
	E. avium	6.25	6.25	—	—	—	>100	—	—	*B. vulgatus*	—	>100	12.5	>100	12.5	>100	—	—
	E. coli	6.25	6.25	6.25	—	—	25	6.25	6.25	*B. distasonis*	100	12.5	—	—	—	—	—	50
	C. freundii	6.25	6.25	—	—	—	25	—	—	*B. thetaiotaomicron*	—	—	>100	50	25	—	—	—
	E. cloacae	—	—	—	—	12.5	25	—	—	*B. uniformis*	—	—	—	—	>100	25	12.5	—
	Group 07 *Salmonella*	6.25	6.25	6.25	—	—	6.25	—	12.5									
	L. adecarboxylate	—	—	3.13	—	—	—	—	—									
4			1		+1	+5	+12	+18				1		+1	+5	+12	+18	
	E. faecium		—		—	—	>100	>100		*C. difficile*		—		—	—	>100	>100	
	E. avium		>100		>100	>100	—	>100		*B. vulgatus*		0.39		—	—	—	—	
	E. coli		3.13		—	—	—	—		*B. distasonis*		0.10		—	—	12.5	12.5	
	C. freundii		12.5		12.5	—	25	12.5		*B. thetaiotaomicron*		0.78		—	—	50	12.5	
	H. alvei		—		—	—	12.5	—										
	M. morganii		50		—	—	—	—										
5			1	4	+2	+9	+25					1	4	+2	+9	+25		
	E. faecalis		0.39	100	—	>100	>100			*B. fragilis*		50	—	—	>100	>100		
	E. faecium		3.13	6.25	3.13	—	—			*B. vulgatus*		—	—	—	>100	>100		
	E. avium		0.78	—	—	—	—			*B. distasonis*		—	—	>100	—	—		
	E. coli		6.25	—	—	—	6.25			*B. ovatus*		—	—	—	—	>100		
	C. freundii		—	—	—	—	12.5			*B. thetaiotaomicron*		0.78	>100	>100	>100	—		
										B. uniformis		0.39	—	—	>100	—		

親和性，代謝過程，排泄経路，抗菌力などを考慮する必要がある。今回検討したAZMは，ファイザー社で開発されたアザライド系抗生物質で，エリスロマイシンのラクトン環の9a位にN-メチル基を導入した15員環の構造を有する。AZMは各種のグラム陽性菌，*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性桿菌，嫌気性菌，*Mycoplasma*, *Chlamydia* に対して幅広い抗菌スペクトルを有している[17]。また体内では高い組織内濃度が得られ，健常成人に投与した場合，60〜70時間ときわめて長い半減期を示すという特徴を持っており[17]，小児の腸内細菌叢にどの程度の影響をおよぼすのか興味の持たれるところである。

今回幼児から学童までの小児5例にAZMを投与して検討した結果，小児の腸内細菌叢を構成する主要菌種のうち，*E. coli* をはじめとするEnterobacteriaceaeが投与中および投与終了後に著明に減少する傾向が認められたが，他の主要菌種である *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* に対する影響は少なく，結果として好気性菌総数，嫌気性菌総数にあまり大きな変動は認められなかった。腸内細菌叢の形成と維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされている *Lactobacillus*[18] については，1例で投与中に明らかな減少を認めたが，投与終了後に速やかに回復しており，概して影響は少ないと考えられる。また投与中に *Candida* が好気性菌の優勢菌種となった症例が1例認められたが，その他にはブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌や真菌の異常な増加が認められた症例もなかった。偽膜性大腸炎の原因菌とされる *C. difficile* とそのD-1抗原はそれぞれ3例で検出されたが，*C. difficile* が優勢菌種となった症例はなく，*C. difficile* および *C. difficile* D-1抗原の消長と便性に関連性は認められなかった。

一方，腸内細菌叢の変動と密接な関係があると考えられる糞便中薬剤濃度に関する検討では，AZMの長い血中濃度消失半減期[17]と良好な胆汁移行性[19]を反映し，投与中から投与終了後数日にかけて高い濃度のAZMが糞便中から検出され，その後も長期間にわたって糞便中から薬剤が検出された。また糞便中から分離された菌株に対してAZMのMICを測定した成績では，AZMの投与中および投与終了後に残存する菌株は，AZMのMICが比較的高いものが多かったが，AZMの糞便中濃度と分離菌株のMICを比較すると，糞便中薬剤濃度よりもはるかに低いMICを示す菌株が残存する場合もあり，糞便中濃度が高い値を示す割りには，糞便内の細菌に対する抑制効果が低いような印象であった。β-ラクタム系抗生物質の場合は，糞便中濃度と糞便由来株のMICの関係は，薬剤投与中の糞便中細菌の消長と良く一致している場合が多いが，このような違いはおそ

らくβ-ラクタム系抗生物質との作用機序の違いによるものではないかと推測される。一部の菌種で AZM の投与に伴い MIC の高い菌株が多くなる傾向が認められた点に関しては，AZM が投与終了後も長期間にわたって糞便中に排泄されることを考慮した場合，今後注意が必要ではないかと思われる。

今回検討した成績のうち，腸内細菌叢の変動と糞便中薬剤濃度に関する成績は，本薬を健常成人に投与した場合[19]と，ほぼ同様の成績であったが，健常成人では *Bifidobacterium* が著明に減少したのに対し，小児では *Bifidobacterium* に対する影響が少なかった。この点については，残存した *Bifidobacterium* の MIC が高かった可能性，成人と小児の間の *Bifidobacterium* 優位の菌叢の安定性に差がある点などが考えられるが，今回 *Bifidobacterium* に対する AZM の MIC を測定していないので詳細は不明である。

AZM はきわめて長い半減期と広い抗菌スペクトルを有することから，小児の腸内細菌叢におよぼす影響が懸念されたが，今回の検討成績から，投与後長期間にわたり糞便中に排泄されるものの，小児の腸内細菌叢におよぼす影響は少ない薬剤であると考えられる。

文　献

1) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第一編 Germ-free マウスを用いた実験的検討。感染症学雑誌 54: 766～779, 1980
2) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第二編 腸内細菌叢の変動と尿路感染症。感染症学雑誌 54: 780～788, 1980
3) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動，無菌動物を用いた実験。感染症学雑誌 56: 1203～1215, 1982
4) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動，小児科領域にみられる影響について。感染症学雑誌 56: 1216～1224, 1982
5) 岩田　敏，横田隆夫，楠本　裕，他: Cefixime (CFIX) の腸内細菌叢に及ぼす影響。感染症学雑誌 60: 549～573, 1986
6) 佐藤吉壮，石川和夫，岩田　敏，他: 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討。Jap. J. Antibiotics 42: 579～597, 1989
7) 岩田　敏，山田健一朗，金　慶彰，他: Sultamicillin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 41: 2012～2034, 1988
8) 岩田　敏，池田昌弘，磯畑栄一，他: Cefpirome の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 62～83, 1991
9) 岩田　敏，川原和彦，磯畑栄一，他: Cefditoren pivoxil 粒剤の腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 41: 358～375, 1993
10) 岩田　敏，池田昌弘，川原和彦，他: Panipenem/betamipron の腸内細菌叢におよぼす影響。Chemotherapy 40: 747～762, 1992
11) 岩田　敏，山本敬一，磯畑栄一，他: SY 5555 dry syrup の腸内細菌叢におよぼす影響。Chemotherapy 42: 938～951, 1994
12) 岩田　敏，山本敬一，磯畑栄一，他: Biapenem (L-627) の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 47 (12): 1668～1684, 1994
13) 光岡知足: 腸内細菌叢の検索手技。感染症学雑誌 45: 406～419, 1971
14) Balows A, Hausler W J, Herrmann K L, et al.: Manual of clinical microbiology, 5th ed., American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1991
15) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定，1974 年改訂)。Chemotherapy 29: 76～79, 1981
16) 岩田　敏: 抗生剤投与中の腸内細菌叢及び血液凝固系の変動に関する検討。感染症学雑誌 58: 903～920, 1984
17) 新薬シンポジウム Azithromycin。第 41 回日本化学療法学会東日本支部総会，Nov 26, 1994 (東京)
18) Lidbeck A, Nord C E: Lactobacilli and the normal human anaerobic microflora. CID 16 (Suppl 4): S181～187, 1993
19) 内野卯津樹，金山明子，長谷川美幸，他: Azithromycin の健常成人の腸内細菌叢へ及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 48: 1119～1130, 1995

Influence of azithromycin on intestinal bacterial flora

Satoshi Iwata[1], Isamu Kamimaki[2], Eiichi Isohata[2], Yoshiaki Kin[2], Takao Yokota[2], Yutaka Kusumoto[2], Yoshitake Sato[3], Seiichiro Nanri[2], Tadao Oikawa[2], Hironobu Akita[3], Intetsu Kobayashi[4], and Keisuke Sunakawa[5]

[1] Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital, 2-7-4 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaragi, Japan

[2] Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

[3] Department of Pediatrics, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

[4] Chemothrapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.

[5] Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

The effect of azithromycin (AZM), an azalide antibiotic, on the intestinal bacterial flora of pediatric patients was investigated in inpatients, and outpatients. There were two boys and three girls, ranging in age from 14 months to 9 years and 2 months with body weights ranging from 9.99 to 24.8 kg. AZM was given orally once daily at dose levels of 10.0 to 19.6mg/kg for 3 or 5 consecutive days. Stool samples were collected from the patients before, during and after treatment for bacterial isolation and identification, and to determine counts per gram. Stool samples were also analyzed for AZM concentration and assayed for *Clostridium difficile* D-1 antigen titer. The MICs of AZM for the bacteria isolated were also determined. Although slight variability in flora was noted among the subjects, the counts of Enterobacteriaceae such as *Escherichia coli* were markedly reduced during and after treatment with AZM in all subjects. Intragenic alternation of Enterococci was observed in some subjects otherwise no significant change was noted in total count of *Enterococcus*. The cell counts of aerobic bacteria decreased slightly in two patients. The predominant anaerobic bacteria in the intestine such as *Bifidobacterium* and *Bacteroides* were slightly decreased in two subjects, but the total anaerobe cell count did not change greatly. There were no abnormal increase in cell counts for glucose non-fermenting gram-negative rods or fungi, but *Candida* species became the predominant aerobe during treatment in one patient receiving AZM for 5 days. *C. difficile* and *C. difficile* D-1 antigen were identified in 3 subjects. There was no relationship between the *C. difficile* count and stool characteristics. One patient who received AZM for 5 days experienced mild diarrhea. AZM was recovered from stool samples collected from all subjects up to 25 days post-treatment. The AZM concentrations in the stool samples ranged from 0.6 to 2,116.0 μg/g. Drug sensitivity testing revealed that the MICs against *Enterococcus* and *Bacteroides* isolated from the stool samples became relatively high after treatment. The above results suggest that AZM is excreted in the feces for a long period, but has little influence on the intestinal bacterial flora of pediatric patients.