

特集

腸内細菌と炎症性腸疾患

長坂光夫*

内容紹介

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は慢性の腸炎を来す難病でありその病因は明らかではない。近年の腸内細菌の研究は目覚ましく、IBDにおける病態への関与が着目されている。

はじめに

数百種類、100兆個以上の腸内細菌がヒトの腸管に存在し、腸内環境を維持することで感染防御やエネルギーの供給に寄与し、更には腸内細菌が腸管上皮細胞や免疫細胞の分化・誘導に関与していると考えられている。

近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの網羅的解析が可能になり、腸内細菌叢の構成や機能が解明され腸内細菌の疾患への関与、疾患特異性が報告されるようになった。炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) と Crohn 病 (Crohn's disease : CD) に代表される難治性の慢性腸炎を来す疾患であり、世界的にも近年急速にその患者数が増加している。多くの研究がなされつつもその原因は解明されておらず、根本治療がなく完治が困難であることから厚生労働省の難病に指定されている。近年、免疫学的研究、

ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) の発展により IBD の病態形成において腸内細菌が重要な役割を果たしていることが数多く報告されるようになり、病因・病態の解明や病因に迫る新たな治療が期待されている。本稿では IBD と腸内細菌の関与および治療への応用について解説する。

I. 腸内細菌

1. 腸内細菌と腸内フローラ

ヒトの消化管に存在する細菌叢は数百種類、かつ100兆個に及ぶ細菌からなりコロニーを形成していることが、分子生物学的手法により明らかとなった。腸内細菌の99%以上が、*Firmicutes* (約60%)、*Bacteroidetes* (約20%)、*Proteobacteria*、*Actinobacteria* の4つの門に属しており^{1,2)}、食物などにより消化管に入った外来菌、特に病原菌は常在している細菌が構成する腸内フローラにより排除される。宿主であるヒトと腸内細菌叢が共生することで生命・健康が維持されており腸内細菌叢の恒常性が保たれている。その状態を symbiosis、腸内細菌叢の菌種の構成や菌種数・菌数の異常を来した状態を dysbiosis と呼び、この dysbiosis の状態が様々な疾患や病態を惹起すると考えられている。

II. 腸内細菌の役割

腸内細菌は食物からのエネルギー摂取に関わる多くの酵素を備えており、エネルギー摂取において腸内細菌が重要な役割を果たしている^{1,2)}。腸内細菌が存在しない無菌マウスに腸内細菌を

— Key words —

腸内細菌, 炎症性腸疾患, dysbiosis

* Mitsuo Nagasaka : 藤田医科大学医学部消化器内科学 講師

移植させると急速な体重増加がみられることから食物からの栄養吸収に腸内細菌が重要な役割を果たしていることがわかる。腸内細菌は食物繊維を嫌氣的に発酵分解して上皮細胞の増殖や粘液分泌機能、水やミネラルの吸収のためのエネルギーとして利用される短鎖脂肪酸を産生する重要な機能を有する³⁾。

また、腸内細菌は免疫細胞(免疫グロブリン、サイトカイン)の分化・誘導に関与しており、大腸の制御性 T 細胞の誘導には、*Clostridium* 属が食物繊維を分解して生じる酪酸が重要な役割を果たしている⁴⁾。制御性 T 細胞はヘルパー T 細胞のサブセットで、自己免疫やアレルギーといった病的免疫応答を制御して Th (T helper) 1 細胞と Th (T helper) 2 細胞のバランスを保ち、免疫恒常性の維持に重要な役割を果たしている。制御性 T 細胞は Th17 細胞を誘導し炎症増悪に関与するサイトカインである IL (interleukin) -17 や IL-22 を分泌することから、腸内細菌は免疫グロブリンやサイトカインなど免疫細胞の分化・誘導に関与している。

Ⅲ. 腸内細菌と IBD

1. IBD と腸内細菌の関わり

IBD は UC と CD に代表される難治性の慢性腸炎を来す疾患であり、世界的にも近年急速にその患者数が増加している。免疫学的研究、GWAS の発展などから遺伝学的素因に食事、環境因子が加わった多因子疾患と考えられている。これら研究の進歩により、IBD の病態形成において腸内細菌が重要な役割を果たしていることが数多く報告されており、病因の解明や治療に期待されている。IBD における dysbiosis について活動期の IBD 腸管局所では、下痢や出血に伴い腸内細菌叢の構成が大きく変化している可能性があることから通常は寛解期に評価する事が推奨される。UC と CD を比較すると多くの報告が CD に関するものであり、CD は細菌叢多様性の低下を示している。CD において *Clostridium* や *Bacteroides* が減少し、*Ruminococcus gnavus*, *E. coli* が増加していることが報告されている。*Clostridium* 属の減少、特に

Faecalibacterium prausnitzii (*F. prausnitzii*) の減少は酪酸の産生不全につながり酪酸が抗炎症作用を有することから炎症の惹起・増悪の可能性が示唆される。*Ruminococcus* は *Firmicutes* 門の構成菌であり、この細菌は粘液分解に関わり腸管上皮を覆う粘液が減少することで炎症の増悪につながるとされており、*E. coli* を含む *Enterobacteria* 科の増加は Th17 細胞を誘導し IBD の発症、持続に関わっていると考えられる。

また、生後 1 年以内の抗菌薬の投与が有意に CD の発症率を上げること⁵⁾からも dysbiosis が CD 発症に関与している可能性を示唆している。

IBD 特有の dysbiosis を来す細菌として Adherent-invasive *E. coli* (AIEC) は CD の回腸粘膜に生着が報告されており、AIEC はマクロファージからの TNF α 産生に関与している。*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) は CD で高頻度に検出され、*Fusobacterium varium* (*F. varium*) は UC において潰瘍部の粘膜に侵入しており³⁾、*F. varium* に対して感受性のある amoxicillin, tetracycline, metronidazole の 3 種類の抗生剤を 2 週間投与する ATM 療法は UC に対しての有効性が報告されている。

2. 腸内細菌と IBD 疾患感受性遺伝子⁵⁾

近年、GWAS により多くの IBD 疾患感受性遺伝子が報告されている⁶⁾。CD では細菌の認識・処理に関与する遺伝子、UC では粘膜バリア機能に関連する遺伝子との相関が強い。2001 年に報告された *NOD2/CARD15* は CD と強い相関を示し、*NOD2* はグラム陽性菌の壁細胞構成成分である muramyl dipeptide (MDP) を認識する受容体である。*ATG16L* や *IRGM* といったオートファジーに関連した遺伝子も CD 疾患感受性遺伝子として報告され、細胞質内に侵入した細菌の処理にも関与していることが明らかになっており CD においては腸内細菌関連遺伝子の異常が発症につながる可能性が示唆されている。

3. IBD 治療における腸内細菌の関わり

腸内細菌に関わる IBD 治療は、現在プロバイ

オテイクスと糞便微生物移植 (fecal microbiota transplantation : FMT) が主な治療である。プロバイオティクスとして IBD に対して乳酸菌、ビフィズス菌の投与が一般的に行われている。さらに dysbiosis を改善する治療法として 2013 年に再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対する治療として FMT が施行され、無作為割付比較試験の結果、無再発治癒率はバンコマイシンによる治療群に比して FMT による治療群が有意に高かったと報告された⁷⁾。以降のランダム化比較試験や systematic review によると単回の FMT によって 60~90% が再発せずに治癒すると報告されている^{8,9)}。

FMT は健常人の腸内細菌叢を便という形で移植することによって dysbiosis を改善させることを目的とした治療で、UC に対する FMT は 1989 年に最初の症例が報告された¹⁰⁾。現在ではより患者受容性の高い投与方法としてカプセル化による FMT が試みられている¹¹⁾。その後本邦でも IBD に対する FMT が各施設で試験的に施行されたが、再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対しては一定の治療効果を示したものの IBD に対しては有効な結果を見い出せなかった。Ishikawa らは FMT 前に前投薬としてアモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾールの抗菌薬併用療法 (AFM 療法) を行うことで FMT の寛解率が 53% であったと報告している¹²⁾。CD に対する FMT の報告はあるものの限定的である。ヒトの腸内細菌叢は幼少期にはそれぞれの個体で確定されていることからプロバイオティクスや FMT などあくまで通過菌であり定着することはないため、継続して投与しない限りその効果は限定的であり且つ一時的であると考えられる。今後はプロバイオティクスによりそれぞれの個体の腸内細菌を賦活化することで、dysbiosis をさせる治療が期待されている。

おわりに

現在、IBD 治療の中心である抗サイトカイン療法を中心とした分子標的薬治療で、患者 QOL は格段に改善したものの根本治療ではないため、

治療は困難で未だ治療に難渋する難治症例も少なくはない。近年の腸内細菌叢の解析技術の進歩により IBD における dysbiosis が明らかになり、dysbiosis を改善させる治療が新たな治療 item として加わることが期待される。

しかしながら、IBD は遺伝的素因に食事抗原、環境因子などが複雑に関与して発症する多因子疾患であるため個々症例により病態が異なり、単一の腸内細菌叢のみでは解決するものではない。今後 IBD の病因・病態が解明されて病因に迫る新たな治療が開発され、IBD が完治する日が来ることを切に望む。

COI (利益相反)

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 安藤 朗：腸内細菌の種類と定着：その隠された臓器としての機能。日本内科学会雑誌 2015；104(1)：29-34.
- 2) 安藤 朗：新たな臓器としての腸内細菌叢。日本消化器病学会雑誌 2015;112(11)：1939-1946.
- 3) 安藤 朗：炎症性腸疾患の病態と腸内細菌の関わり。日本内科学会雑誌 2016;106(3)：466-471.
- 4) Furusawa Y, et al : Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature 2013 ; 504(7480) : 446-450.
- 5) 新井万里：腸内細菌と内科疾患、IBD および IBS における腸内細菌の関与。日本内科学会雑誌 2015;104(1)：35-41.
- 6) Jostins L, et al : Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature 2012 ; 491(7422) : 119-124.
- 7) Van Nood E, et al : Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013 ; 368(5) : 407- 415.
- 8) Kelly CR, et al : Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection : a randomized trial. Ann Intern Med 2016 ; 165(9) : 609-616.
- 9) Lee CH, et al : Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection : a randomized clinical trial. JAMA 2016 ; 315(2) : 142-149.
- 10) Bennet JD, et al : Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet 1989 ; 1(8630) : 164.
- 11) Kao D, et al : Effect of oral capsule- vs colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection : a randomized clinical

trial. JAMA 2017 ; 318(20) : 1985-1993.

- 12) Ishikawa D, et al : Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial

transplantation and antibiotics for ulcerative colitis.

Inflamm Bowel Dis 2017 ; 23(1) : 116-125.