



シリーズ 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

腸内細菌叢ってなに？初心者のための全体像（後編）

Understanding the Gut Microbiota: An Introduction for Beginners

にし だ あつ し
西 田 淳 史
Atsushi NISHIDA

I. 腸内細菌叢を標的とした治療

1. プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクス、ポストバイオティクス (図 1)

前編で述べたように、dysbiosis がヒトの健康状態に関与することが報告されているなかで、プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクスや、最近ではポストバイオティクスなど、腸内細菌のバランスや活動性の改善を目的とした治療法が注目されている。

プロバイオティクスの創成は、ノーベル生理学・医学賞受賞者の Ilya Mechnikov (1845 ~ 1916) に始まる。Mechnikov は、腸内の腐敗菌が作り出す腐敗物質による慢性中毒が、老化を引き起こす原因と考えていた。ジュネーブ大学医学部の学生であったブルガリア人、Stamen Grigorov (1878 ~ 1945) はブルガリアヨーグルトの中から数種類の乳酸菌を発見しており、このような乳酸菌は、現在の *Lactobacillus bulgaricus* と *Streptococcus thermophilus* と命名されているヨーグルトを作る菌種にあたる。Mechnikov はこのような乳酸菌が腸内の腐敗菌を抑制することを明らかにしている。これが Mechnikov のヨーグルトの常飲が老化防止に役立つという“ヨーグルトによる不老長寿説”である。また、“Probiotics”という用語が最初に使用されたのは、1954 年に Terrasse と Sohler が発表した論文と考えられている。

プロバイオティクスは、抗生物質 (antibiotics) の対義語として提唱されたもので、ラテン語の接頭語「pro 共に、～のために」と、ギリシャ語の「bios

生命」を組み合わせた言葉である。プロバイオティクスは、国際連合食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) の合同会議において、「適正な量を摂取したときに宿主に有用な作用を示す微生物」と定義されている¹⁾。この定義にはいくつかの適応基準、除外基準があるが、科学的に健康への効果を実証されていることが重視されている。例えば、伝統的な発酵食品など、生菌を含む健康によいと言われている食品であっても、その効果が科学的に実証されていなければプロバイオティクスとは言えない。プロバイオティクスには、ヨーグルトや乳酸菌飲料のような発酵食品や、整腸剤のような医薬品として疾患の予防や治療に用いられるものまで含まれる。

プロバイオティクスに非常によく似た言葉で、プレバイオティクスがある。プレバイオティクスの語源は、ラテン語の接頭語「pre- 前の」とギリシャ語の「bios 生命」に由来している。プロバイオティクスが生きた菌そのものであるのに対して、プレバイオティクスは、「微生物により選択的に利用されて、宿主に有益な効果をもたらす難消化性食品成分」と定義されている¹⁾。つまり、宿主によって消化されずにビフィズス菌などの有用菌によって選択的に代謝されることによって、有用菌自体の増殖とその代謝による短鎖脂肪酸などの産生を促進することを目指す。具体的には、乳酸菌やビフィズス菌などの共生する微生物の餌となる食品成分を指し、難消化性のオリゴ糖や食物繊維などが挙げられる。

さらに最近では、上記のプロバイオティクスとプレバイオティクスの両方を用いることをシンバイオティクスと呼び、その臨床応用も試みられている。

また、近年、ポストバイオティクスも注目されて

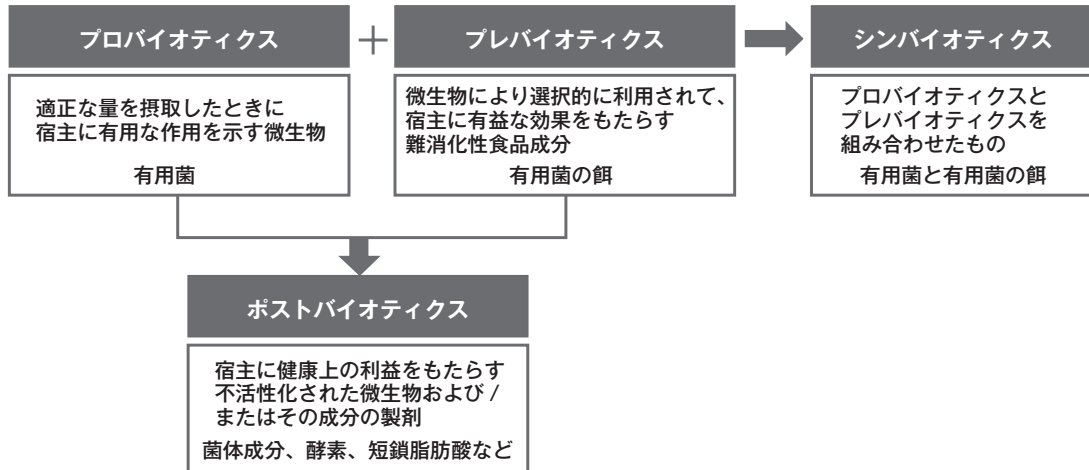


図1 プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクス、ポストバイオティクスの関係

著者作成

いる。ポストバイオティクスの語源は、ラテン語の接頭語「post- 後の」とギリシャ語の「bios 生命」に由来している。ポストバイオティクスは、「宿主に健康上の利益をもたらす不活性化された微生物および / またはその成分の製剤」と定義されている²⁾。つまり、微生物が産生した代謝物や成分（菌体成分、酵素、短鎖脂肪酸など）を示す概念として用いられている。

プロバイオティクスの概念は、Mechinikovの研究に端を発し、有益な微生物として発展してきた。その後、プレバイオティクスや、微生物の代謝産物であるポストバイオティクスの研究が進み、それぞれの役割が明確になってきている。これらの概念は、腸内環境の改善を通じて健康維持や疾患予防に寄与する重要な要素となっている。

2. 糞便微生物移植法

(fecal microbiota transplantation; FMT)

上述したように、さまざまなヒト疾患の病態形成において dysbiosis が関連することが明らかとなってきたなかで、この dysbiosis を大きく入れ替えることによって、健全な腸内細菌叢に是正することを目的とした治療法がFMTである。具体的には、健全なドナーの便を内視鏡などを用いて消化管に投与方法である。

FMTは最近注目されてきたが、そのはじまりは4世紀の中国までさかのぼる。東晋の葛洪が著した医

学書「肘後備急方」に、下痢患者に対して黄龍湯（便汁）を飲ませることによって症状が改善すると書かれている³⁾。しかし、その後ペニシリンの発見を契機に、抗菌薬全盛の時代がおとずれ、細菌を殺すことに重点が置かれる医療が行われ、細菌を用いて治療するFMTと真逆の方向に進んでいった。

しかし、抗菌薬による感染症との闘いのなかで、広域の抗菌薬の開発が続くようになり、抗菌薬投与による細菌感染症が出現してきた。これが *Clostridioides difficile* 感染症 (*Clostridioides difficile* infection; CDI) である。CDIは北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、米国の2011年の統計ではCDI発症者は推定約45,000人で、死者は推定約30,000人とされ、社会問題となっている⁴⁾。そのようななか、再発性のCDIにFMTが、バンコマイシンを含む通常の治療と比較して極めて高い奏効率と低い再燃率を示すことが2013年に報告された⁵⁾。この報告のインパクトは大きく、その後、IBD、糖尿病やメタボリックシンドローム、アレルギーや中枢神経系疾患など、dysbiosis が関与され则认为られている疾患に対する臨床研究が世界中で行われるようになった。

II. IBDに対するFMT

1. IBD に対する FMT の効果

IBDは、狭義には潰瘍性大腸炎 (Ulcerative coli-

tis ; UC) とクローン病 (Crohn's disease ; CD) に大別され、消化管に慢性、再発性の炎症を生じる疾患である。IBD の発症原因は不明であるが、遺伝的素因、腸内細菌叢、環境因子および腸管免疫が複合的に関与して発症すると考えられている。

上述の通り、IBD 患者の腸内細菌叢は、健常人と比較して、その多様性の低下や構成の変化があり、dysbiosis が存在している。具体的には、Bacillota 門の減少と Pseudomonadota 門の増加が共通した報告である。CD 患者では、Bacillota 門に属する *Clostridium* cluster IV と XIVa からなり、cluster IV に属する *Faecalibacterium* (*F.*) *prausnitzii* は CD 患者で減少していることが報告されている⁶⁾。*F. prausnitzii* は、食物繊維の分解による酪酸産生を介して腸管粘膜における制御性 T 細胞 (Treg) の誘導およびヘルパー T 細胞 17 (Th17) の制御に関わり、抗炎症性機能を有している^{7,8)}。さらに、酪酸による上皮細胞からのムチン産生や抗菌ペプチド産生に関与していることが知られており、IBD 患者での *F. prausnitzii* をはじめとする酪酸産生菌の減少は、粘膜防御の低下、粘膜内の免疫異常に関与し、IBD の病態に寄与していると考えられる。その一方で、付着侵入性大腸菌 (adherent-invasive *E. coli*; AIEC)⁹⁾、*K. pneumoniae* などが腸管炎症の誘導に関与していることが報告されている。AIEC を IL-10 欠損マウスに投与することによって、IL-17 や IFN- γ の産生が増加し、腸炎が増悪することが報告されている¹⁰⁾。さらに、CD 患者の口腔内から分離された *K. pneumoniae* を IL-10 欠損マウスに投与すると Th1 細胞を誘導することにより、その腸炎が増悪することが報告されている¹¹⁾。

この dysbiosis を是正する目的で IBD に対する FMT が臨床応用を目指して研究が行われている¹²⁾。2023 年に IBD に対する FMT の systematic review が報告されている¹³⁾。UC については、10 件の randomized controlled trial (RCT) が解析対象であり、9 件が成人、1 件が小児を対象としており、合計 468 例となっている。オーストラリアでは 3 件の研究が実施され、カナダで 2 件、中国、チェコ共和国、フランス、インド、オランダ、米国でそれぞれ 1 件ずつ、イスラエルとイタリアの共同研究が 1 件の実施であった。FMT はカプセルまたは懸濁液の形で投与され、経口、経鼻十二指腸チューブ、注腸、大腸内

視鏡で行われ、1 件の研究では経口カプセルと大腸内視鏡検査の両方によって実施された。FMT 後 6 ~ 12 週の臨床的寛解率については、コントロール群に比較して FMT 施行群で高い可能性が示唆された (リスク比 1.79、95% 信頼区間 1.13 - 2.83, low-certainty evidence)。5 件の RCT では、FMT 後 8 ~ 12 週後の内視鏡的寛解率を高める可能性があることが示されているが、信頼区間の幅が広く、確実性が低い結果としている (リスク比 1.45、95% 信頼区間 0.64 - 3.29, low-certainty evidence)。重篤な有害事象については、FMT 群とコントロール群で差はなかった (リスク比 0.99、95% 信頼区間 0.85 - 1.16, low-certainty evidence)。UC に対する FMT の寛解維持効果についての解析では、2 件の RCT で FMT 投与後 48 ~ 56 週後の臨床的寛解および内視鏡的寛解が評価されている。臨床的寛解 (リスク比 2.97、95% 信頼区間 0.26 - 34.42, very low-certainty evidence) および内視鏡的寛解 (リスク比 3.28、95% 信頼区間 0.73 - 14.74, very low-certainty evidence) であるが、非常に評価の確実性が低く、信頼性に乏しい結果としている。また、UC の寛解維持に FMT を施行した場合の重篤な有害事象リスクおよび生活の質の改善に関する結果についても確実性が低く、信頼性に乏しいと評価している。

一方、この systematic review で、CD の寛解導入に対する FMT の効果を評価に値する RCT はなく、寛解維持に関する 1 件の RCT が解析されている。対象患者は臨床的寛解が得られている CD 患者 21 例で、FMT 後 24 週後の臨床的寛解維持率 (リスク比 1.21、95% 信頼区間 0.36 - 4.14, very low-certainty evidence) を評価しているが、確実性が低く、信頼性が乏しいとしている。また、有害事象リスクや生活の質の改善に関する結果も同様に信頼性が乏しいと評価している。

近年、IBD 患者の CDI 合併率が著明に増加していることが報告されている¹⁴⁾。IBD 患者の CDI は抗菌薬治療の反応性が悪く、抗菌薬治療後の再発リスクも高いことが知られている¹⁵⁾。このような背景のもと、IBD 患者の CDI に対する FMT の効果を評価した systematic review が報告されている¹⁶⁾。解析対象は、患者数 777 例を含む 15 件の臨床研究である。FMT による CDI 治癒率は全体で極めて高い結果となっており (80% - 92%、 $p=0.0015$)、IBD に合併し

た CDI に対して FMT は非常に効果の高い治療法と考えられる結果であった。

2. IBD に対する FMT の位置づけ

IBD、特に UC に対しては比較的多くの研究がなされているなかで、UC の治療における FMT の位置づけについて主要な診療ガイドラインではどのようなになっているかみてみると、American Gastroenterological Association、British Society of Gastroenterology、および ACG の UC 診療ガイドラインでは、FMT の記載はあるが、実際の治療法として使用する前に、さらなる研究と治療方法の明確化が必要であるとしており、推奨されていない¹⁷⁻¹⁹⁾。さらに、European Crohn's and Colitis Organization²⁰⁾、日本消化器病学会、厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の UC のガイドラインおよび治療指針では、FMT の記載はされていない。

このように、FMT が IBD の実際の治療選択肢となるまでには、数多くの課題があると考えられる。今後、IBD に対する FMT を実地臨床で利用されるためには、大規模な RCT が必要であり、さらに FMT のプロトコルの確立も必要であると考えられる¹²⁾。

3. FMT の安全性について

FMT の治療法としての開発に関して、米国やオーストラリアなどの各国規制当局は、安全性の確保と治療アクセスをどのように担保するかのパランスの調整を検討している。ヒトの糞便は、これまで医薬品として使用されたことがないことで、既存の規制の枠組みは存在しないため、各国で方針が異なっている。オーストラリアのように院内での調整を行う場合のみを医療行為として医師の裁量で FMT を許可する国もあるが、ドナー便の適格性の確認などが十分であるかどうかなどの課題がある。

米国 FDA は、2019 年に 2 例と 2020 年に 6 例の重大な有害事象に関してアラートを出している。2019 年 3 月に米国マサチューセッツ総合病院で、院内において調整された同一ドナー由来の FMT 経口カプセルを投与された 2 例が ESBL 産生菌に感染した²¹⁾。1 例は 69 歳男性で、肝性脳症の治療

目的に FMT が施行され、ESBL 産生菌感染を認め、抗菌薬で回復した。もう 1 例は 73 歳男性で、HLA ミスマッチドナーからの造血幹細胞移植を受けた骨髄異形成症候群患者に移植片対宿主病の予防目的に FMT が施行されたが、ESBL 感染を発症し、敗血症に陥り死亡した。この有害事象発生に対して、FDA は ESBL 検査を徹底する勧告を出している。さらに、2020 年の 6 例は、いずれも再発性 CDI に対して FMT を施行され、2 例が病原性大腸菌感染、4 例が志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga-toxin producing *E. coli*: STEC) 感染を確認され、同 6 例中 4 例に対しては入院加療が必要であった。STEC 感染例のうち 2 例がその後死亡しているが、FMT との因果関係は不明としている。

また、北米を中心とした CDI に対する FMT の有効性、安全性を検討した前向きレジストリー研究が報告されている²²⁾。合計 259 例が登録され、222 例が 1 か月の経過観察、123 例が 6 か月後の経過観察が可能であった。効果については、FMT 後 1 か月に 90% (200 例) が完治し、そのうちの 98% (197 例) が 1 回の FMT で完治しており、既報通り極めて高い有効性を示した。有害事象のうち、感染症発生を見てみると、FMT 後 1 か月までに観察された FMT に関連すると考えられた感染症の発生は 1% (2 例) であり、FMT 後 1～6 か月の期間に観察された感染症は 4% (6 例) と報告されている。

今後、FMT については、有効性評価のみならず有害事象についても慎重に検討すべきと考えられる。特に、上記の死亡例については、ドナー便スクリーニングが不十分であることによって生じている。FDA のアラートの通り、今後このような症例を出さないためのドナー便のスクリーニングを厳密に行う必要性があり、そのスクリーニングプロトコルの確立の必要性もあると考える。

4. 腸内細菌をターゲットとした IBD の新たな治療法

腸内微生物をターゲットとした新たな IBD の治療法として、ファージ療法の可能性を示唆する報告がなされている。これまでの腸内細菌叢研究から、IBD と関連する病原性細菌として、AIEC⁹⁾、*Enterococcus faecium*²³⁾、腸管毒素性 (enterotoxi-

genic) *Bacteroides fragilis*²⁴⁾ や多剤耐性 *K. pneumoniae*²⁵⁾ などが報告されているが、これらの病原菌を特異的にターゲットとした治療はこれまでなかった。Federici らは、ファージを用いて *K. pneumoniae* を選択的に除去し、IBD 治療に応用する試みを報告している²⁶⁾。具体的には、*K. pneumoniae* を標的にできる5つのファージカクテルを作成し、*K. pneumoniae* を感染させた腸炎マウスにファージカクテルを投与し、腸炎の重症度を評価している。ファージカクテル非投与群と比較して投与群では腸炎が改善することを示しており、さらに健常ボランティアにこのファージカクテルを投与し、6日後の便サンプルからこれらのファージが検出されたことから、これらのファージが腸内で生存できていることを証明している。今後、さらなる基礎的な検討が必要であるが、このファージを用いた腸内細菌をターゲットとした治療は、新規のIBDの治療法としてはもちろんであるが、その他のdysbiosisを伴う疾患にも応用できる治療法と考えられる。

おわりに

腸内細菌叢の研究は、近年飛躍的な進展を遂げ、ヒトの健康と疾患との関連性が明らかになりつつある。特に、腸内細菌叢のdysbiosisが多くの疾患の発症や進行に関与することが示唆され、プロバイオティクスやプレバイオティクスなどを用いた治療法の可能性も注目されている。また、FMTはdysbiosisの是正を目的とした治療法として臨床応用が進んでおり、今後さらに適応疾患の拡大が期待される。ファージ治療をはじめとした、腸内細菌叢の調節を通じた新たな予防・治療戦略の開発が期待されており、そのためには、より詳細なメカニズムの解明と臨床応用に向けた研究の推進が求められる。

文 献

- 1) Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 11(8): 506-514.
- 2) Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021; 18(9): 649-667.
- 3) Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation?. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2012; 107(11): 1755.
- 4) Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372(9): 825-834.
- 5) Nood Ev, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(5): 407-415.
- 6) Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013; 28(4): 613-619.
- 7) Zhang M, Zhou Q, Dorfman RG, et al. Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colitis in rats. *BMC Gastroenterology*. 2016; 16(1):84.
- 8) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*. 2013; 500(7461): 232-236.
- 9) Elhenawy W, Hordienko S, Gould S, et al. High-throughput fitness screening and transcriptomics identify a role for a type IV secretion system in the pathogenesis of Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Nature Communications*. 2021; 12(1): 2032.
- 10) Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, et al. Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology*. 2005; 128(4): 891-906.
- 11) Atarashi K, Suda W, Luo C, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives Th1 cell induction and inflammation. *Science*. 2017; 358(6361): 359-365.
- 12) Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*. 2018; 11(1): 1-10.
- 13) Imdad A, Pandit NG, Zaman M, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023; 4(4).
- 14) Hourigan SK, Oliva-Hemker M, Hutfless S. The prevalence of *Clostridium difficile* infection in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(9): 2222-2227.
- 15) Yang X, Huang Z, He J, et al. The Elevated Risk of Recurrent *Clostridioides Difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lab*. 2021; 67(5).
- 16) Porcari S, Baunwall SMD, Occhionero AS, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2023; 103036.
- 17) Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical

- Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(5): 1450-1461.
- 18) Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.
 - 19) Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2019, 114(3): 384-413.
 - 20) Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021; 16(1): 2-17.
 - 21) DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2043-2050.
 - 22) Kelly CR, Yen EF, Grinspan AM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 183-192.e183.
 - 23) Liu S, Zhao W, Lan P, et al. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein & Cell*. 2020; 12(5): 331-345.
 - 24) Zamani S, Hesam Shariati S, Zali MR, et al. Detection of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in patients with ulcerative colitis. *Gut Pathog*. 2017; 9: 53.
 - 25) Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell*. 2020; 182(2): 447-462.e414.
 - 26) Federici S, Kredon-Russo S, Valdés-Mas R, et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. *Cell*. 2022; 185(16): 2879-2898.e24.