



シリーズ 腸内細菌叢 13

機能的消化管障害と腸内細菌叢

Functional Gastrointestinal Disorders and Intestinal Microbime

ほん ごう みち お かく た ひろし まつ お ひで のり
 本 郷 道 夫 : 角 田 浩 : 松 尾 英 史
 Michio HONGO Hiroshi KAKUTA Hidenori MATSUO

はじめに

機能的消化管障害は、慢性的あるいは反復性の消化器症状がありながら、通常臨床で用いられる一般的検査では症状の原因となる器質的病変あるいは内分泌生化学的異常を認めない病態を指すもので、国際的研究者集団の Rome Committee によって症状のタイプ別に系統分類される。研究の進展状況によって定期的に改訂が行われ、現在はその第 4 版にあたる Rome IV によってその体系分類、そして病態に関わる要因の解析が行われている¹⁾。Rome 分類において、その病態の研究すべき要因として腸内細菌に焦点が当てられるようになったのは 2013 年の Rome III からである^{2,3)}。代表的な病態は、上部消化管愁訴を中心とする機能的ディスぺプシアと下部消化管愁訴を中心とする過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS) である。この二つの病態に対する腸内細菌の関与についての見方が劇的に変化しつつある。

I. 機能的消化管障害の病態

機能的消化管障害は、その症状の原因となりうるような形態学的もしくは血液生化学的異常を認めない病態であるが、病態生理学的研究から様々な病態が同定されている。機能的ディスぺプシアでも過敏性腸症候群でも、それぞれに胃運動機能障害、小腸を含めた下部消化管運動機能障害を高頻度に認め、それぞれに上部消化管もしくは小腸大腸の知覚過敏、そして消化管粘膜に対する物理的もしくは化学的刺激に対する知覚過敏が認められる。また、特定

の食物で症状増悪が起こることもある。

健康関連 QOL の障害、抑うつ傾向あるいは不安水準の上昇を認めることがあり、しばしば心理ストレスによる症状増悪が認められる。また、一部の患者では、幼少期の発育環境におけるストレスもしくは虐待歴を認められることがある⁴⁾。しかし、これらの異常は健常者に比べると明らかに高頻度ではあるものの、全ての症例で異常所見を呈するわけではない。消化管機能と心理ストレスとの間のこのような関連を、脳-腸相関、もしくは視点を逆にして腸-脳相関と呼ぶ。心理ストレスによる症状増悪に際しては視床下部からの CRH (corticotropin releasing hormone) の過剰分泌あるいは CRH に対する腸管機能の過剰反応が認められる^{5,6)}。

機能的消化管障害は、機能的ディスぺプシアのような上腹部愁訴、過敏性腸症候群のような下部消化管愁訴、さらには食道粘膜に病的所見がないむねやけ症状を呈するもの (機能的むねやけ) など、原因臓器を特定させるような症状がある一方で、症状が相互にオーバーラップしたり、時間経過によって症状がシフトすることがみられる。また、症状が自然消長を繰り返す特徴がある^{7,8)}。

II. 感染後機能的障害の認識

2000 年代になり、細菌性胃腸炎の後に過敏性腸症候群が多発すること⁹⁾、上腹部愁訴が多発することが報告された¹⁰⁾。このような急性消化管感染症のあとに発症するものはそれぞれ、感染後ディスぺプシア (post-infectious dyspepsia)、感染後 IBS (post-infectious IBS) と呼ばれるようになった。感染後機能的障害の確立とともに、急性炎症の後に炎症が治り

きらずに微細炎症が残ることが問題となることが指摘された^{11~13)}。

1. 微細炎症

感染後機能性障害の認識の高まりにより、腸管粘膜の組織学的変化に注目が集まるのは当然のことである。

機能性ディスぺプシア：機能性ディスぺプシア症例では、十二指腸粘膜に何らかの微細炎症を認めるとする報告が相次いだ^{14, 15)}。その中で、高頻度に報告される特徴として、好酸球浸潤、肥満細胞浸潤がある^{16, 17)}。しかし、必ずしも特異的所見とはいえない点が残される。

過敏性腸症候群 (IBS)：IBSでは、遠位回腸もしくは大腸粘膜における微細炎症が多く報告されている^{18, 19)}。ここでも特徴として多く報告されるのは好酸球浸潤、肥満細胞浸潤である。

微細炎症があることにより、粘膜への刺激が加わった時に神経系の知覚過敏による知覚亢進、神経内分泌反応の亢進による運動系、内外分泌系の反応亢進が起こることが推測される。

2. 腸内細菌

消化管内の細菌密度は、口腔・食道ではある程度の細菌が存在するが、胃では胃酸により多くが殺菌され、粘液下に生息する *H. pylori* などの例外的細菌がごくわずかに存在するだけになる。十二指腸にはわずかな嫌気性菌が存在し、空腸、回腸と進むに従いその密度が増す。大腸では密度が亢進し、 10^{12} 個/g 程度まで増加する。そのため、腸管内に存在する腸内細菌はおおよそ 1,000 種類、100 兆個、重量 1-2kg になると推測されている (表 1)。嫌気性菌であるため、有酸素下での培養ができず、また腸管内でも部位によって分布する菌株が異なると言われ、直接的

表 1 ヒト腸管各部における腸内細菌の分布

部位	細菌密度 (cells/gram)	主な菌株
胃	10^1	<i>Lactobacillus</i> <i>Veillonella</i> <i>Helicobacter</i>
十二指腸	10^3	<i>Bacilli</i>
空腸	10^4	<i>Streptococcaceae</i> <i>Actinomycinaceae</i> <i>Corynebacteriaceae</i>
回腸	10^{7-8}	<i>Lachnospiraceae</i> <i>Bacteroides</i>
結腸	10^{10-12}	

観察は極めて困難である。そのため、腸内細菌に関する研究は、間接的な同定、腸内細菌に影響を与える要因からの解析、腸内細菌への人為的介入による検討、によって行われる。

Ⅲ. 腸内細菌叢の問題

様々な領域で腸内細菌に関心が集まる中、機能性消化管障害の領域においても当然ながら大きな関心が集まり、機能性消化管障害の分類体系の中で腸内細菌を大きく取り上げるようになった。

しかし、腸内細菌の研究には多彩なアプローチがある (表 2)。菌株の多様性および腸内環境の多様性のため、単一の菌株を補充あるいは抗菌剤による殺菌/静菌といった手法は行うことが不可能である。

そこで、腸内細菌研究はおのずと間接的観察にとどまることになる。

表 2 腸内細菌研究手法

- 腸内細菌の同定
 - RNA シークエンシングによる間接的同定
 - 感染病歴からの同定による推測
- 腸内細菌獲得状況の解析
 - 出産授乳様式、性別、生育歴、食物、食品添加物、抗生物質使用状況、心理社会ストレス、便秘状況
- 腸内細菌への人為的介入
 - 獲得状況への介入 (無菌動物での観察)
 - 食物、prebiotics による腸内環境介入
 - 特定菌の追加 (probiotics) による介入
 - 抗生物質による介入
 - 糞便移植

(本郷私見)

1. 腸内細菌の同定

これまでは嫌気性菌のために培養が困難で、なおかつ多種多様な腸内細菌を研究材料にすることは困難を極めていた。しかし、腸内細菌の RNA 構成を読み取ることで、どのような細菌がその検体の中に含まれていたのかを示す次世代 RNA シークエンシングは、この領域の研究推進に画期的な貢献をした研究手法である²⁰⁾。しかし、それが、実際にどのような機序によって症状と関連するのかについては今後の大きな課題である。

初期の感染後ディスぺプシア、感染後 IBS の報告は主にサルモネラ感染症が中心である¹¹⁾ が、その後の多くの報告は特定の菌株によらず、感染後に

消化器症状を発現する病態についての報告となり、特定の菌が残存するのか、あるいは感染後の炎症反応の残存であるのか、などの病態は不明である。

2. 腸内細菌獲得状況の解析

機能的消化管障害発症に生育歴が関与することは以前から知られていた。生育環境で、腸内細菌に影響を与える要因は、分娩環境、哺乳環境、生育期の食品栄養環境、抗菌薬の使用歴、心理ストレス環境、排便習慣など、多彩な要因があげられる。しかし、現時点では確定的な要因の同定、あるいは主要な要因となりうる細菌の同定には至っていない。

3. 腸内細菌への人為的介入

腸内細菌を人為的に変化させることによって病態の変化を観察する研究手法がある。その手法は様々で、腸内細菌を存在させない無菌動物での観察は実験動物でのみ行いうる手法であるが、以下の方法はヒトでの観察法である。

生体にとって有益な特定の腸内細菌あるいは菌群の増殖を促す難消化性食品を prebiotics と呼ぶ(表3)。機能的消化管障害においては low-FODMAP (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharide and Polys) diet が過敏性腸症候群の治療に用いられる²¹⁾。また、特定の乳酸菌群 (probiotics) を摂取することで腸内細菌環境を制御することで、消化器症状の改善を図る試みは古くから行われており、特に過敏性腸症候群や便秘、下痢などの下部消化管の便通関連症状に対して用いられる²²⁾。

有害な腸内細菌群を除外するために抗生物質 (antibiotics) を用いることがある。感染性胃腸炎に用いられるのと同様に、機能的消化管障害に対しても用いることを検討するのは当然である。これまでに用いられてきたものは、非吸収性抗生物質の rifaximine による過敏性腸症候群に対する治療であり、ある程度の効果が認められている²³⁾。

Rifaximine 投与による腸内細菌叢は一定の変化が

認められることから、腸内細菌叢の変化が症状改善に資していると考えられる。なお、rifaximine は国内では肝性脳症に対してのみ保険適用が限定されている。その効果は腸管内細菌増殖によるアンモニア産生を抑制することで肝性脳症症状の軽減を図るものである。一方、機能的ディスぺプシア症例では *Helicobacter pylori* (HP) 除菌治療により、一定の割合で症状改善効果が認められる²⁴⁾。HP 自体も腸内細菌であるが、大量の抗生物質を投与していることから、下部消化管腸内細菌叢の変化の影響である可能性が否定できない。機能的ディスぺプシア症例における抗生物質投与は、HP 陽性症例に限定された除菌レジメによるものであるため、HP 除菌の効果であるのか、他の腸内細菌の変化によるものかの区別はできない。したがって、HP 除菌レジメにより症状改善が得られた HP 陽性ディスぺプシア症例を機能的ディスぺプシアから除外する考え方が主流を占めるようにはなっているものの、HP 陰性症例に HP 除菌レジメの抗生物質投与を行って症状改善が得られるか否かの検討を行うことが求められる。

近年注目を集めている手法に糞便移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) がある。IBS 症例で実験的に FMT が試みられたことがあり、有用性が報告されているものの、少数例での試みに止まっており²⁵⁾、また FMT 自体の安全性についても確立されているわけではない。

IV. 健康関連 QOL と抑うつ症状と腸内細菌層

機能的消化管障害では健康関連 QOL の障害は特徴的初見の一つであるが、その症状は視点を変えると抑うつ症状とオーバーラップする点が少なくない。近年の研究では、抑うつ性障害症例では血中の炎症性サイトカインの上昇があることが報告されている²⁶⁾。腸管粘膜の微細炎症により炎症性サイトカインが産生され、抑うつ症状に繋がることは否定でき

表3 用語の解説

Antibiotics (抗生物質) ---	生体に有害な細菌を殺菌もしくは静菌するもの
Prebiotics ---	生体に有益な細菌の培地となって、その生育を促すもの
Probiotics ---	生体に共生 (probiosis) する腸内細菌で、生体に有益な作用を有し、食品としても摂取可能なもの

ない。

近年の研究では、このような病態の形成には腸管粘膜のバリア機能障害による粘膜透過性の亢進が、このような微細炎症の背後にあることが明らかになってきた。粘膜透過性の亢進は粘膜の微細炎症によるものであるが、当然ながら、管腔内環境の変化、すなわち腸内細菌叢の変化が重要な役割を果たすことが推測される。しかし、この考え方はいまだに仮説の段階であり、学術的に証明されたものではない。

V. 腸内細菌と病態の関連

腸管腔内にある腸内細菌はいかにして病態に関与するのか、必ずしも定説は確立していない。現在推測されている機序は大別して腸内細菌による粘膜刺激から始まる機序と、腸内細菌の代謝物による間接的刺激である。

ことに前者は特定の腸内細菌による腸管粘膜炎症に由来する粘膜の易刺激性、ことに炎症性サイトカインを介する機序、あるいは免疫細胞を介した神経伝達物質の過剰放出による病的神経内分泌反応の介在である。炎症性サイトカインや神経内分泌物質は局所反応にとどまらず、全身反応に拡大するメディエータとなり得る。ことにうつ病は炎症性サイトカインとの関連性が注目され、機能性消化管障害における健康関連 QOL 障害との関連性から、共通の機序の存在が推測される。

おわりに

機能性消化管障害は生活習慣、特に食生活との関連性が深い病態でありながら、その詳細な機序は不明である。これまで、消化管運動機能異常、内臓知覚過敏、ストレスによる症状増悪を示す脳腸相関などの観点から数多くの研究が推進されてきた。しかし、それぞれの病態と臨床症状との間に何らかの関連性が認められながら、確定的な病態解明には至らなかったが、腸内細菌はこの関連性を解く大きな鍵になることが期待されている。精力的に研究が進められているとはいえ、嫌気性菌であることゆえのアプローチの困難さ、多種多様な菌株の存在、単一菌株だけでの問題というよりも相互のバランスによる病態の形成、など、多くの問題点があることも事実

である。そして、これらの腸内細菌の制御法に関しても解決すべき問題点は少なくない。しかし、腸内細菌を介した病態の考え方はきわめて魅力的であり、今後の詳細な病態解明が期待される領域であることは明白である。

文 献

- 1) Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016 May; **150**(6): 1257-1261.
- 2) Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013 Jan; **62**(1): 159-176.
- 3) Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; **150**: 1305-1318.
- 4) Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016 May; **150**: 1456-1468.e2.
- 5) Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; **150**: 1355-1367.
- 6) Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 1998 Jun; **42**(6): 845-849.
- 7) Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002; **97**(9): 2290-2299.
- 8) Hongo M. Epidemiology of FGID symptoms in Japanese general population with reference to life style. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; **26** Suppl 3: 19-22.
- 9) Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. 2003; **125**(6): 1651-1659.
- 10) Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2002; **122**(7): 1738-1747.
- 11) Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 98-104.
- 12) Spiller RC. Inflammation as a basis for functional GI disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; **18**: 641-661.
- 13) Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Ali-*

- ment Pharmacol Ther. 2015 Jan; **41** (2): 177-188.
- 14) Walker MM, Talley NJ. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jan; **51** (1): 12-18.
 - 15) Li X, Chen H, Lu H, et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in post-infectious functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 2010 May; **45** (5): 573-581.
 - 16) Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 1; **29** (7): 765-773.
 - 17) Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5; **373** (19): 1853-1863.
 - 18) Gwee KA. Post-infectious irritable bowel syndrome, an inflammation-immunological model with relevance for other IBS and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan; **16** (1): 30-34.
 - 19) Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Feb; **13** (2): 175-181.
 - 20) Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet*. 2008 Mar; **24** (3): 133-141.
 - 21) Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; **25** (2): 252-258.
 - 22) Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar; **59** (3): 325-332.
 - 23) Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6; **364** (1): 22-32.
 - 24) Fock KM. Functional dyspepsia, *H. pylori* and post infectious FD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr; **26** Suppl 3: 39-41.
 - 25) Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jan; **27** (1): 19-29.
 - 26) Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1; **67** (5): 446-457.