

IBDニュース vol.36

クローン病と潰瘍性大腸炎に関する医療情報

特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会
Crohn's & Colitis Foundation of Japan
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1
社会保険中央総合病院内
TEL: 03-3364-0514 FAX: 03-3364-0515
http://www.ccfj.jp/ メール: info@mail.ccfj.jp

プロバイオティクス・プレバイオティクス による炎症性腸疾患の治療

久留米大学医学部内科学講座
消化器内科部門 光山慶一



はじめに

炎症性腸疾患 (IBD) は、潰瘍性大腸炎とクローン病の総称で、ともに再燃と緩解を繰り返す腸の慢性疾患です。20歳から30歳代の比較的若い世代を中心に発病し、患者さんの数はわが国でも急激に増加しつつあり、最近では特定疾患医療受給者数だけでも優に10万人を超えています。病気の原因はまだ解明されていませんが、遺伝的な素因によって腸内細菌や食物に対する異常な免疫反応が腸管に起こり、それを契機に発病することが分かってきました (図1)。そのため現在の治療では、アミノサリチル酸製剤 (ペンタサ®、サラゾピリン® など) やステロイド (プレドニゾロン® など)、免疫抑制剤 (イムラン®、ロイケリン® など)、抗TNF α 抗体 (レミケード®) などの薬剤を使用して異常な免疫反応を是正することに主眼が置かれています。その一方で、発病の契機となる腸内細菌を狙った治療法の研究開発も積極的に進められ、その効果と高い安全性が注目されるようになってきました。本稿では、まずIBDと腸内細菌との関わりについて述べ、つぎにプロバイオティクスやプレバイオティクスと呼ばれる腸内細菌を標的とした治療法について紹介します。

腸内細菌について

(1) 腸内フローラとは

ヒトの腸の中には、さまざまな種類の細菌 (腸内細菌) が住んでいます。この腸内細菌の集団を“腸内フローラ”と呼んでいます。フローラとは花畑という意味で、腸内に住んでいるさまざまな細菌を培養して顕微鏡で見ると、まるで花畑のように見えることから、

このように名づけられました。腸内フローラは、100種類以上、総数にして100兆個もの細菌で構成されています。細菌の数は胃や十二指腸では胃液の影響を受けて極端に少なく、胃液1gあたりの数は百個から1千個程度です。小腸の上の方では胆汁の影響もあり細菌数は腸内容1gあたり1千個から1万個程度で、下の方になると急激に増加して大腸のフローラに近い状態となります。大腸に入ると細菌数はさらに急激に増加し、糞便1gあたり1千億個以上に達します。最近、腸内細菌の分析技術が飛躍的に進歩し、これまで同定されなかった菌も多数検出できるようになってきました。

腸内細菌は、善玉菌 (体に良い菌)、悪玉菌 (体に悪い菌)、日和見 (ひよみ) 菌 (体に良いとも悪いとも言えない菌) の3つに大別できます。これらの菌の間では、お互いに集団を形成して定着するために常にスペースを確保するための争いが行われています。この割合は、年齢、食事、環境、ストレス、薬剤のほか、IBDを含むいろいろな病気により変化します。腸内フローラは、消化・吸収・排泄のほかに、短鎖脂肪酸といわれる腸のエネルギー源の産生や病原菌の増殖の抑制などに関与し、健康の維持に重要な役割を果たしています。

(2) IBDと腸内細菌との関わり

興味深いことに、IBDの動物モデルの腸内を無菌化すると腸炎が起こらなくなります。潰瘍性大腸炎では大腸に限局して、クローン病では小腸の下の方から大腸にかけて炎症が起きますが、前述のとおり、この場所は消化管のな

かで腸内細菌数が最も多い部位に一致しています。また、IBDの治療に抗生物質が有効な場合があります。さらに、クローン病の一部でNOD2という腸内細菌の処理に関わる遺伝子の異常が報告されています。これらの状況証拠から腸内細菌はIBDの発病に関わる重要な因子と考えられ、これを標的とした製剤の研究開発が積極的に進められています。

腸内細菌を標的とした治療法について

腸内細菌を標的とした治療法としては、従来から使用されている抗生物質のほかにプロバイオティクスやプレバイオティクスがあげられます。最近では、プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせたシンバイオティクスも開発されています。抗生物質による治療では、その薬剤に弱い菌 (感受性菌) は死滅しますが、逆に強い菌 (耐性菌) が異常に増殖して腸内フローラが乱れ、IBDのように長期の治療が必要な病気では効力の減弱や副作用の出現が懸念されます。これに対して、プロバイオティクスやプレバイオティクスなどのように悪玉菌と共生しつつその排除を促す治療では、これらの問題を回避できるため、今やIBDの新たな治療法として注目を集めています。

(1) プロバイオティクスとは

プロバイオティクスとは、体に有益な作用をもたらす善玉菌を含んだ製剤のことです (図2)。この製剤の特徴は、使用する善玉菌の種類や量を自由に選択・調節できることです。プロバイオティクスとなる菌は、胃液や胆汁など

図1 炎症性腸疾患の発病に関わる因子。炎症性腸疾患は、遺伝的な素因に基づく腸での免疫の異常に、腸内細菌や食物といった環境因子が加わって発病すると考えられています。

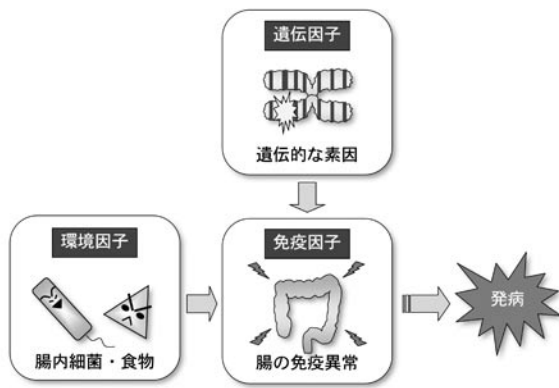


図2 腸内細菌を標的とした治療。プロバイオティクスとは体に有益な効果をもたらす善玉菌を含む製剤のことで、プレバイオティクスとは、すでに腸内に住んでいる善玉菌を増やすための餌を含む製剤のことで、

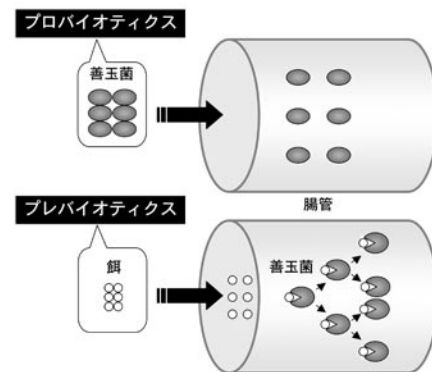


表1 炎症性腸疾患での効果が報告されているプロバイオティクス

- ・ ビフィズス菌発酵乳(ビフィーネM®)*
- ・ VSL#3
- ・ Escherichia coli(イスクラチヤ・コライ) Nissle 1917
- ・ Saccharomyces boulardii(サカロマイセス・ボウラデーイ)
- ・ Lactobacillus rhamnosus(ラクトバチルス・ラムノサス) GG
- ・ Lactobacillus salivarius(ラクトバチルス・サリヴァリウス) UCC118
- ・ Lactobacillus johnsonii(ラクトバチルス・ジョンソニイ) La1
- ・ 遺伝子操作性Lactococcus lactis(ラクトコッカス・ラクティス) Thy12

*国内で製造されているもの。

表2 炎症性腸疾患での効果が報告されているプレバイオティクス

- ・ GBF(発芽大麦®)*
- ・ プロピオン酸菌による乳清発酵物(おなか活カタブレット®)*
- ・ サイリウム(プランタゴオバタ、車前草)
- ・ 小麦ふすま
- ・ フラクトオリゴ糖

*国内で製造されているもの。

に曝されても死滅せずに腸まで到達し、しかも体に無害であることが必要です。プロバイオティクスには、悪玉菌の増殖を抑えるだけでなく、腸の防御機能を高めたり、腸の免疫機能を調節するはたらきがあります。IBDでの効果が報告されているプロバイオティクスを表1に列挙しました。このうちビフィズス菌発酵乳（ビフィーネM®）はわが国で開発されたもので、潰瘍性大腸炎での効果が報告されています。最近では、プロバイオティクスの特徴を生かしつつ、さらにその効力を高めるために、炎症を抑える物質をつくるように遺伝子操作を施したプロバイオティクス（『ターボ・プロバイオティクス』と呼ばれています）も海外で開発されています。

(2) プレバイオティクスとは

プレバイオティクスとは、すでに腸内に住んでいる善玉菌を増やすための餌を含んだ製剤のことで（図2）。この製剤では、自己の善玉菌を増やすた

めに菌が腸内に留まりやすく、その結果効力が安定し持続するのが特徴です。プレバイオティクスが効力を発揮するためには、消化を免れて腸まで到達できるような製剤でなければなりません。プレバイオティクスによりつくられる短鎖脂肪酸は、腸のエネルギー源として重要で、また腸の運動と血流の調節や、炎症の抑制といったはたらきもっています。IBDでの効果が報告されているプレバイオティクスを表2に列挙しました。なかでもGBF（発芽大麦®）は潰瘍性大腸炎の病者用食品として厚生労働省から認定を受けており、最近では海外の文献でも広く紹介されています。

(3) シンバイオティクスとは

シンバイオティクスとは、プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせた製剤のことで、プレバイオティクスを用いて、プロバイオティクスや腸内の善玉菌の効力を高めることを目的としています。ごく最近、プ

ロバイオティクスとしてビフィズス菌を、プレバイオティクスとしてシナジー1を用いたシンバイオティクスが潰瘍性大腸炎に有効であったことが海外で報告されています。

おわりに

近年、IBDの発病に腸内細菌が重要な役割をもつことが明らかとなり、これを標的とした治療法の研究開発が活発に進められています。これまでに実施された臨床試験から、プロバイオティクス、プレバイオティクス、さらにはシンバイオティクスがIBDに対して有効でしかも安全性の高い治療法であることが明らかとなってきました。抗生物質による治療にも格段の進歩がみられ、潰瘍性大腸炎に複数の抗生物質を使う治療法（ATM療法）の有効性が報告されています。今後もIBDと腸内細菌についての研究が進み、さらに有効で安全な治療剤の開発が期待されています。



「糖質 その3」 糖質の消化と吸収

社会保険中央総合病院管理栄養士 斎藤恵子

食品の摂取、消化、吸収

今回は、糖質の消化と吸収についてご説明致します。

1. デンプンの消化吸収

米飯（デンプン）を食べたら、まず歯でよく咀嚼します。歯は、大きな食物やかたい食物を飲み込みやすく、また消化しやすくするために噛み砕きます。咀嚼することは、消化液の分泌を促進する作用もあります。ですから、噛み合わせが悪かったり、虫歯でよく噛めなかったり、またお茶やジュースで食物を流し込んでしまうような食べ方をすると、消化液の分泌が悪く、またその作用を受けにくく、消化吸収がうまくいかなくなります。よく噛むことは、消化吸収の第1歩です。

唾液には、唾液アミラーゼという消化酵素が含まれていて、食物と混和して食道から胃に送られます。米飯をよく咀嚼すると、甘く感じられますが、それはご飯が唾液アミラーゼによって、デキストリンや一部は麦芽糖（マルトース）にまで消化され始めた証拠でもあります。

さて、胃に送られた米飯は、体温程度まで温められ、均質な液状に近い消化粥に変化し、これが少量ずつ十二指腸に送られます。胃での滞留時間は、糖質が一番短く、次いでタンパク質、脂質の順になります。例えば粥などは、腹持ちが悪く早く空腹になりますが、食欲がないときには口当たりもよく、また腹にもたれないで栄養補給ができる、日本の優れた食事です。

十二指腸に送られた消化粥は、膵液に含まれる膵アミラーゼの作用で、デキストリンと麦芽糖（マルトース）に、イソマルトースは、イシマルターゼの作用により、2個のブドウ糖にまで分解されます。ここまでの消化の過程は、口腔から小腸上部までの消化管内で行われるので、管腔内消化とよばれています。アミラーゼによって分解された、これらの糖質は、小腸液に含まれる二糖類加水分解酵素やマルターゼの作用によって、ブドウ糖まで分解され小腸から吸収されます。

2. 二糖類の消化吸収

ショ糖（スクロース）、麦芽糖（マルトース）、乳糖（ラクトース）などの2糖類、デンプンの管腔内消化により生成された麦芽糖は、小腸粘膜の上皮細胞の微絨毛膜の上に存在する酵素によって加水分解され、単糖類となり、分解と同時に上皮細胞内に吸収されます。この過程を膜消化とよびます。

硬い結晶構造を持つ糖質や、生デンプンや、老化したデンプン※、オリゴ糖などは、小腸における管腔内消化が不十分で、一部はそのまま大腸へと移動し、腸内細菌の発酵を受けて、酪酸や酢酸などの短鎖脂肪酸を産生します。摂取したデンプンの約10%は、小腸で完全に消化吸収されずに大腸に至っていると推測されています。しかし、これら消化吸収されなかったデンプンは、食物繊維と同様の作用があります。

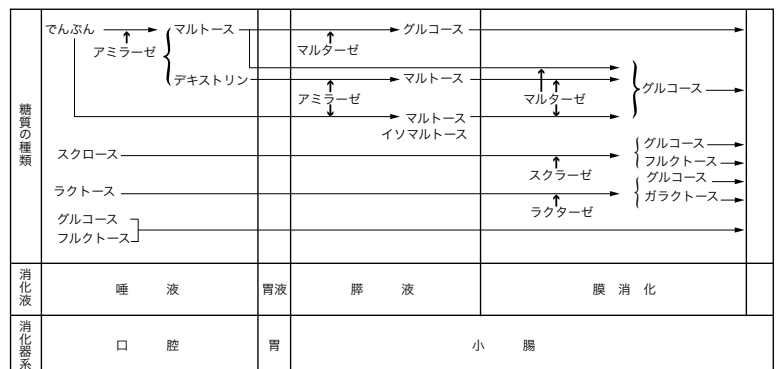
3. 単糖類の消化吸収

ぶどう糖（グルコース）、ガラクトース、果糖（フルクトース）などの単糖類の吸収は、その種類によって吸収機構と吸収速度が違うことが知られています。

吸収機構には、エネルギー（ATP）を消費してでも効率的に吸収するシステム（能動輸送）と、エネルギーを消費しないで吸収するシステム（受動移送）の両方を兼ね備えています。単糖類は、速やかに微絨毛膜を通して細胞内に能動移動されます。

※：レジスタントスターチまたは難消化性デンプン。デンプンは一般的に温かいもののほうが消化がよく、冷却するとデンプン的一部分が難消化性デンプンとなり消化がされにくくなります。例えば、冷蔵したご飯より温かいご飯、冷たい麺より温かい麺のほうが消化がよいといわれるのは、こうした理由からです。

糖質の消化吸収過程



受診するときに、何か注意する点やアドバイスはありますか？

A:「体調不良を治す」ためには、「病気の名前をつけてもらうこと」ではなく、「どのような経過で、具合が悪化しているか医師に具体的に知ってもらうこと」が大切です。「クローン病」だからとか「潰瘍性大腸炎」だからこの薬が効きます、と病気の名前に対して決まった治療薬が出ることはありません。同じ腸炎でも治療するために必要な情報は、抗炎症薬と腸管運動調整薬の投与でも病気の状態によって個人個人で異なります。そこでどんな情報を医師に伝えると良いかをお話します。

例えば、潰瘍性大腸炎の方に薬が出る時には、次のようなことが判断されています。①炎症の範囲は？②軽・中・重、どの程度の炎症？③きっかけは何？食あたり（菌が関係）、風邪（ウイルスが関係）、ストレス？④便秘の変化は？⑤粘血便の回数は？⑥腹痛は？⑦食事は？⑧睡眠は？⑨悪くなって何日目？⑩前回の診察からの変化は？⑪治療内容の変化は？⑫病気になるまで何年目？⑬他の病気は？⑭他の病気のためにもらった薬は？⑮体重は？……あなたに

あった治療をするためには、この位の情報が必要です。

①②は画像検査で判断されますが、②も含め多くは患者さんのお話からわかる内容です。中でも上記の④⑤⑥⑦⑧などは診療のたびに異なる情報ですね。この1週間の変化を伝えて……と言われても答えられない方……。過ぎた事をいつまでも覚えていられないのが普通です。短い時間でも質の高い診療を受けるために、手帳をつけて必要な情報を提供してください。著者は、患者さんから聞きたい内容を素早く（数週間分の変化を数秒）で知るためのIBD手帳*（潰瘍性大腸炎用、クローン病用）を考案して日常診療で使用しています。その手帳に1日何回・何時頃に・どんな便（水様・泥状・固形）・出血の程度・どの時間に腹痛があったという記録を、決まった書き方でつけます。書くのは手帳の持ち主本人で、その手間は1日数十秒で、医師に1ヶ月分の情報を数秒で伝えられます。残りの診療時間で医師は十分な判断を下すために、もっと高度な情報を得る時間

に使えます。この手帳情報は、病気が急に悪くなっている時、治療により良くなり始めている時に、特に威力を発揮します。今回は紙面の都合で省略していますが、クローン病で必要な情報は、潰瘍性大腸炎と異なり別の手帳が必要です。

患者さんの中には薬を使っていないことを、医師に伝えられない方がいるようですが、大勢の税金を支払って買った薬を捨てている方もいる……困ったことです。薬がもったいないだけではなく、「その薬を使用してもまだ良くなるなら、もっと強い薬、もっと多い量が必要」と誤った判断の基に次の治療方針を立てられてしまい、二重に損をさせていただきます。薬を使用できなかった場合は、その理由を述べて、どの位残っているか、手つかずかをきちんと伝えることが大切です。

（飯塚 文瑛）

※注）作成して下さった企業の協力を得て、必要な方には他の医療施設の方でもCCFJを通して送料のみで無料で差し上げています。

みなさまからのご質問お待ちしております。

潰瘍性大腸炎に対する新しいお薬の候補の治験に参加してみませんか？

IBDニュース Vol.34 に掲載した治験の治験期間延長と治験実施施設拡大のお知らせ

潰瘍性大腸炎は、ステロイド剤や免疫抑制剤などいろいろなお薬を用いて長期間にわたって治療を必要とする非常に治りにくい病気です。今、この病気に対するより良い薬を開発するための治験を実施しています。ぜひ、治験にご協力ください。

治験期間が2008年3月まで延長されました。また、実施施設が拡大され、以下の3施設で治験をお受けいただけます。

京都大学医学部附属病院 消化器内科／電話：075-751-4319（月～金 9:00～17:00）／email:rinsho@kuhp.kyoto-u.ac.jp
 大阪市立大学医学部附属病院 医薬品・食品効能評価センター事務局／電話：06-6645-3446（月～金 9:00～17:15）
 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター／電話：077-548-2477（土日祝日、年末年始を除く 8:30～17:30）

治験に参加していただける方 ●ペンタサあるいはサラゾピリンによる内服治療を2週間行っても症状が改善しない方 ●20才以上で治験参加中に2週間の入院治療を受けていただける方 ●治験参加中に内視鏡検査を受けていただける方 ●女性の場合、妊娠中もしくは授乳中でない方
 （注1）上記以外の基準によりご参加いただけない場合があります。治験にご参加頂けるか否かは最終的に治験担当医師の判断によります。（注2）治験に参加いただく期間は約4～6週間であり、その内2週間は入院が必要です。（注3）今回の治験では、プラセボ（有効成分を含まないお薬）の併用やプラセボのみが使用される場合があります。

詳細は日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）ウェブサイトをご覧ください。下記まで直接お問い合わせください。

【お問い合わせ先】京都大学医学部附属病院消化器内科 電話（075）751-4319（月～金 9:00～17:00） 治験事務担当メール宛先：rinsho@kuhp.kyoto-u.ac.jp

書籍案内「潰瘍性大腸炎の診療ガイド」

目次 刊行にあたって（福島恒男）／1章 診断と分類（花井洋行）／2章 長期経過（松井敏幸）／3章 内視鏡（横山 薫ほか）／4章 病理（田中正則）／5章 内科的治療（牧山和也）／6章 小児（余田篤）／7章 食事および生活指導（小林清典）／8章 妊娠（正田良介）／9章 癌化・サーベイランス（篠崎大）／10章 外科的治療（舟山裕士）／11章 社会的支援（高添正和）

編集：NPO法人日本炎症性腸疾患協会
 出版社：文光堂／定価：3,150円（税込）
 I S B Nコード：978-4-8306-1869-7
 ページ数：96ページ・B5版
 発行日：2007年10月

《購入方法》郵便振込み、または直接CCFJ事務局でお求めください。通信欄にご希望の本の題名と冊数をお書きください。振込みが確認されしだい、メール便、または宅急便でお届けします。振り込み手数料はご負担ください。送料はCCFJが負担いたします。
 郵便局口座番号：00130-4-500584 口座名：NPO法人 CCFJ



一編集後記一

久留米大学の光山先生のプレバイオティクス、プレバイオティクスを用いた、潰瘍性大腸炎の最近の治療法、分かりやすい解説、ありがとうございます。ある種の抗生物質とコンビネーション使えば、治療効果がある！今後の進歩を期待したいです。（屋代庫人）

発行 NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会 編集 IBD ニュース編集委員会

本内容の一部または全部を著作権法の定める範囲を越え、無断で複写、複製、転載、テープ化、ファイルに落とすことを禁じます。