

# IBDニュース vol.56

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  
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1  
東京女子医科大学病院第二外科医局内  
TEL:03-6273-0380 FAX:050-3730-5500  
http://www.ccfj.jp/ メール: info@ccfj.jp

## IBDと腸内細菌

滋賀医科大学 消化器内科 高橋憲一郎 安藤朗

### はじめに

潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)に代表される炎症性腸疾患(IBD)の疾患は、再燃と寛解を繰り返す慢性の腸疾患です。ここ数十年で我が国におけるIBDの患者数は急激に増加しており、わが国のUC患者数は166,060人、CD患者数は39,799人にまで達しております。これらの原因は未だに解明されていませんが、遺伝的素因と関連した異常な免疫が腸内細菌や食事抗原に過剰に反応して発症、増悪することがわかってきています。特に、腸内細菌はIBDの病態形成に重要な役割をはたしていることがさまざまな研究から明らかにされています。例えば、通常の環境でIBDに似た腸炎を発症するマウスを、腸内細菌がない無菌環境で育てても腸炎を発症しません。また、IBDは腸内細菌が豊富に存在する遠位回腸から大腸で病気が起こりやすくなっています。

この記事では、腸内細菌、IBDにおける腸内細菌の変化、腸内細菌を標的としたIBD治療について解説します。

### 1. 腸内細菌について

腸内細菌の半数以上は培養してもうまく育ってくれない菌です。現在は、細菌の遺伝子を調べる方法が発達し、腸内細菌を解析できるようになりました。腸内細菌は約1000種類あり、ヒト一人の消化管には100兆個におよぶ細菌がいます。ヒトの唾液には1ml当たり $10^8$ 個の細菌がいますが、胃内では酸のため内容1g当たり $10^1$ 個に激減します。十二指腸や空腸では胆汁や膵液が分泌され、これらが第2のバリアとなって十二指腸には腸内容1g当たり $10^3$ 個程度、空腸には $10^4$ 個程度しか細菌が住み着いていません。しかし、回

腸(小腸の終わりの方)に達すると細菌数が爆発的に増加して腸内容1g当たり $10^7$ から $10^8$ 個、大腸になると $10^{11}$ から $10^{12}$ 個の細菌が存在します。これらは無秩序に存在しているのではなく、各々がテリトリーを保ちながら全体として集団を形成しています。この集団のことを腸内細菌叢(叢=草むら)あるいは腸内フローラ(フローラ=お花畑)と呼びます。口から入ってきた病原菌はその菌数が少ない場合、常在している腸内細菌により排除されるようになっています。

ヒトは母体内では無菌状態の胎児として保たれていますが、母体から出てくる瞬間に細菌の洗礼を受けることとなります。出生後1~2日にみられるヒトの胎便にはほとんど細菌はみられません。ところが、腸内細菌の生着は生まれてきた直後から開始され、家族や医療関係者、他の子供などを介して口から入って腸に達します。大腸菌(E.coli)、腸球菌(Enterococcus)、ぶどう球菌(Staphylococcus)、クロストリジウム(Clostridium)が生後24時間以内に腸内で増殖を開始し、生後3~4日になると乳酸桿菌、ビフィズス菌(Bifidobacterium)が増殖を開始します。乳児型のビフィズス菌が優性となって乳児の腸内フローラは安定しますが、離乳期になると腸内細菌叢に変化が起こります。ビフィズス菌は乳児型から成人型に変わり、バクテロイデス(Bacteroidetes)、ユバクテリウム(Eubacterium)、嫌気性レンサ球菌などの嫌気性菌が優勢になります。出生直後から離乳期にいたる時期は、生体の免疫システム成立にとって重要な時期で、この時期に住み着いた腸内細菌が個体の免疫システムとの相互作用の中で各個人の腸内細菌叢がおおよそ決定

されると考えられています。この点について、生後一年以内の抗生物質の投与が有意にクローン病の発症率を上げることが報告されています。これは腸内細菌叢の成立期に抗生物質によって乱されると腸内細菌叢の変化を引き起こし、IBDの発症につながるからなのかもしれません。

離乳期以降、腸内細菌叢は安定し、各個人に特有のパターンをとります。様々な環境因子(食事や抗生物質など)が影響するため、細かなレベルでの変化はありますが、少なくとも門レベル(門というのは細菌の命名規約の中で最も粗い分類群名)では安定であることが最近の研究で確認されています。中高年を過ぎる頃よりビフィズス菌の減少とウェルシュ菌(Clostridium perfringens)の増加に特徴づけられる変化が起こります。ウェルシュ菌は腐敗菌の1つで、タンパク質を腐敗させてアンモニア、アミン、フェノール、インドールなどの有害物質を生成します。これらの有害物質には発がん物質も含まれ、そのほとんどは肝臓で分解されますが、肝臓の処理量を上回ると全身に影響を及ぼします。このビフィズス菌の減少とウェルシュ菌の相対的増加を腸内の老化と考えることができます。

### 2. IBDにおける腸内細菌叢の変化

IBDにおける腸内細菌叢の構成の変化については、さまざまな分子生物学的手法を用いた研究報告がなされています。腸内細菌叢の構成の変化とIBDに関する報告をみると、その多くはCDに関するものです。我々の最近のT-RFLP(terminal- restriction fragment length polymorphism)法を用いたパターン分析でも、UC寛解期の腸内細菌叢は健康人に近く、CDは寛解期でも健康人

や寛解期 UC とは異なるパターンをとる結果でした。他にも様々な方法で解析が行われていますが、同様の結果が報告されています。CD では細菌叢の多様性が減少し、健常人の腸内細菌叢では最も優勢な Firmicutes 門の減少、中でも Clostridium の減少が報告されています。Clostridium の一部は大腸粘膜で炎症を制御する制御性 T 細胞の誘導に重要な役割を果たしていることがマウスを用いた研究で明らかになっており、Clostridium の減少はこの制御性 T 細胞の誘導の異常を介して IBD の発症や増悪につながる可能性が考えられています。

これらの腸内細菌叢の変化が腸管の炎症の原因であるのか、それとも単に炎症や治療に伴う結果であるかについてはまだ答えが出ておりません。しかしながら、いくつかの研究で腸内細菌叢の変化が腸管の炎症に先立って、又は同時に起こっていることが示されています。新規に発症した CD 患児の腸内細菌叢を調べた最近の研究でも、治療開始前の状態で腸内細菌叢の変化が病気の状態と強く相関していることが

分かりました。

### 3. 腸内細菌をターゲットにした IBD 治療

腸内細菌をターゲットに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が、詳しくは 3 ページをご覧ください。

これ以外の治療として Ohkusa らは、UC 患者に対するアモキシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾールからなる抗菌療法を報告しています。3 カ月と 12 カ月時点での多剤併用群の有効率はプラセボ群と比較して有意に高い結果でした。今後、検討する患者さんの数を増やしても、同じような結果が出るかどうか期待されます。

抗菌剤の使用などを誘因に腸内の細菌叢のバランスが壊れ、それにより引き起こされる腸炎（偽膜性腸炎などの Clostridium difficile 関連腸炎）に対して糞便移植が有効であることが明らかとなっていますが、IBD に対しても糞便移植が効果的な治療になりうるのか研究が行われています。糞便移植の安

全性は明らかとなってきておりますが、その有効性についてはこれから科学的な臨床試験で検証していく必要があります。

### おわりに

我が国における IBD 患者の爆発的な増加の原因として食事の欧米化などが指摘されています。一方、腸内細菌が IBD の病態に密接に関わっていることや腸内細菌叢の成立に環境が大きく影響することなどを考えると、食事だけではなく衛生環境を含めた我が国の環境の変化が腸内細菌の成立の時点で影響して IBD の増加につながったとも考えられます。我が国では 1980 年代から爆発的に IBD 患者が増加しましたが、1960 年代の日本の社会環境の変化（たとえば冷蔵庫や水洗便所の普及に伴う衛生環境の変化、抗菌薬の使用などの医療環境の変化など）や食事の欧米化（低食物繊維、高脂肪）、食品添加物等の環境因子が加わって腸内細菌叢の変化につながり IBD 増加の一因担っているのかもしれない。

## クローン病・潰瘍性大腸炎患者さんのための講演会 「炎症性腸疾患治療の未来に向けて」

日時：平成 27 年 9 月 19 日（土）13:00～15:00

会場：東京山手メディカルセンター・4 階講堂  
（東京都新宿区百人町 3-22-1）

講演 1 「IBD の子どもたちの未来を開く」

新井 勝大 先生（成育医療センター 内科系専門診療部・消化器科）

講演 2 「どんどんすすんでいる IBD の内科治療」

吉村 直樹 先生（東京山手メディカルセンター炎症性腸疾患センター）

司会 猿田 雅之 先生（東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科）

※講演会終了後、同センター・2 階研修センターで懇親会を予定しています。

詳細は NPO 法人 CCFJ（日本炎症性腸疾患協会）HP で。http://www.ccfj.jp/

# 「Probiotics (プロバイオティクス) と Prebiotics (プレバイオティクス)」

東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科 猿田雅之

潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病 (CD) に代表される炎症性腸疾患 (IBD) は、何らかの遺伝的背景により腸管粘膜の免疫機構の破綻をきたし、通常は免疫反応を起こさない腸内細菌に対して過剰な免疫反応を起こすことが、発症に深く関与するとされています。IBD 治療はこれまで、過剰な免疫反応を抑制する目的で、アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、抗 TNF- $\alpha$  抗体などが使用されてきましたが、近年、腸内環境の改善や腸内細菌叢の再構築が病態改善に有用である可能性が示され、研究も進んでいます。そこで、腸内細菌に注目した治療法「Probiotics (プロバイオティクス) と Prebiotics (プレバイオティクス)」について解説します。

ヒトの消化管には、一人あたり 1000 種類以上、100 兆個以上の腸内細菌が生息しています。腸管内の多種多様な細菌は、種類ごとに集まり複雑な生態系を腸管の壁面に構築し、これを腸内フローラ (腸内細菌叢) と呼びます。腸内フローラを構成する細菌は、大きく「善玉菌 (有用菌)」、「悪玉菌 (有害菌)」、「日和見菌」の 3 つに分けられます (図 1)。「善玉菌」は、ヒトの体に有用な作用をもつ菌で、ビフィズス菌や乳酸桿菌 (ラクトバチルス属) など乳酸や酪酸など有機酸を産生するものが代表的です。「悪玉菌」は、腸内に腐敗物質や有毒物質を産生する菌で、クロストリジウム属 (ウェルシュ菌など) やブドウ球菌、大腸菌 (有毒株) などが代表的です。「日和見菌」は、健常時には問題がなく免疫能力が弱った時にのみ腸内で有害な作用を起こす菌で、バクテロイデス属や大腸菌 (無毒株)、連鎖球菌が代表的です。この腸内フローラを標的とした治療に

は、(1) 抗生物質により悪玉菌を減らすものと、(2) プロバイオティクスとプレバイオティクスを使用した腸内環境の改善をはかるものが挙げられます。「プロバイオティクス」とは、ヒトに良い影響を与える生きた微生物、またはそれらを含む製品、食品を指し、漬物やぬか漬、キムチ、ヨーグルト、納豆、味噌などが該当します。プロバイオティクスが微生物を指すのに対し、「プレバイオティクス」は、その有用な微生物が増殖し代謝活動を促進しうる食品成分 (善玉菌のエサ) を指し、具体的にはオリゴ糖や食物繊維の一部 (ポリデキストロースやイヌリンなど) が挙げられます。実際には、プロバイオティクスを直接腸内に作用させるため、胃酸や胆汁酸により減弱しない菌株を選択し、さらにプレバイオティクスのオリゴ糖や食物繊維を用いて同善玉菌群の増殖補助をはかり、腸内フローラのバランスを改善し最終的には体のバランスを戻すことを目標としています。

プロバイオティクスの IBD 治療としての機序は、2 つの機序が考えられています。1 つは前述の腸内フローラの改善・正常化により腸内環境を改善させ、間接的に腸管粘膜の免疫機構を是正するもので、もう 1 つは、菌体外成分もしくは菌体内成分が腸粘膜内の免疫担当細胞に直接作用し過剰免疫反応を抑

制するものです。後者に関して、プロバイオティクスが炎症性サイトカインを誘導する NF- $\kappa$ B を抑制する、あるいは IFN- $\gamma$  や TNF- $\alpha$  など炎症性サイトカイン産生を抑制した、などの論文報告がされ、実際に IBD 患者への投与報告もされています。例えば、複数の菌株を合わせた合剤プロバイオティクス VSL#3 は、UC の寛解導入および維持に有用で、さらに CD でも術後の寛解維持に優れると報告されています。

IBD 治療としての抗生物質治療は、長期間投与が困難で、さらに耐性菌を発現させる問題がありました。プロバイオティクスおよびプレバイオティクスは、発酵食品やヒトの常在フローラからの単離したものであり安全性が高く、長期間の服用も可能であることから、副作用なく病態形成に関わる有害菌の増殖抑制や排除が可能になると期待されています。このため、日頃の食生活にプロバイオティクスであるヨーグルトや漬物と、プレバイオティクスのオリゴ糖を加えることが理想とされ、さらに最近では、科学的根拠のある食品には「特定保健食品 (トクホ)」の記載がされていますので、食材を選ぶ際の参考にもなるかと思えます。

## 腸内フローラの構成

菌の種類	作用	代表的な菌株
善玉菌 (有用菌)	ヒトの体に有用な作用をもつ菌	・ビフィズス菌 ・乳酸桿菌 (ラクトバチルス属)
悪玉菌 (有害菌)	腸内に腐敗物質や有毒物質を産生する菌	・クロストリジウム属 (ウェルシュ菌など) ・ブドウ球菌 ・大腸菌 (有毒株)
日和見菌	免疫能力が低下時に、腸内で有害な作用を起こす菌	・バクテロイデス属 ・大腸菌 (無毒株) ・連鎖球菌

## シリーズ併用薬 - 呼吸器系の薬 -

順天堂大学 小児科 藤井徹

皆さんが罹る一般的な病気として最も多いものは、感冒（かぜ）であり、その他にインフルエンザ、急性気管支炎などがあげられます。それらにかかった時に生じる症状の多くは、咳（せき）、痰（たん）、鼻みずであり、炎症性腸疾患（IBD）の患者さんの中でも、日常生活の中で、特に感冒に罹る事は経験されていると思います。薬を飲まずに経過をみて良くなる事もあれば、発熱を伴ったりせきが悪化したりして、薬が必要になる事もあると思います。しかしながら、そんな感冒の症状の時に、どのような薬を飲めばよいのか不安になることも多いと思います。今回は、その感冒などで一般的によく利用される呼吸器系の薬について説明します。

### IBDに対して良くない薬はありますか？

呼吸器系の薬では、一般的に痰を出しやすくする去痰薬、痰が多い時に気管を広げて痰を出しやすくして呼吸を

薬にする気管支拡張薬や咳止めである鎮咳薬などが処方されることが多いです。その中で、去痰薬や気管支拡張薬の使用上の注意に関する事項には、IBDについて禁忌もしくは慎重投与の対象疾患としての記載はされておらず、現時点ではいずれもIBDの方に安全とされています。しかし、鎮咳薬では注意が必要な薬があります。咳が出る場合には、気管支が炎症を起こしていたりして、それが咳の指令を出す咳中枢を刺激することで咳が起こります。その中枢を鎮めるような場合に鎮咳薬が使用されます。その中で、コデインリン酸塩水和物（コデインリン酸塩<sup>®</sup>）、ジヒドロコデインリン酸塩（ジヒドロコデインリン酸塩<sup>®</sup>）は、巨大結腸症（腸の動きが麻痺して拡張してしまう病気）や麻痺性イレウス（腸の動きが麻痺する状態）を起こす恐れがあるため、重篤なIBDの方には、慎重投与となっています。また細菌感染が関与した出血性大腸炎に対しては、症状の悪化や治療期間の延長などの恐れがあり使わな

いこととなっています。その理由は、コデインのため腸の動きが麻痺して、腸の中にガスや便が溜まることで症状が悪化すると考えられています。

### IBD治療薬と併用しない方がよい薬はありますか？

IBDに対して通常使用される薬の中で、呼吸器系の薬と併用が禁忌もしくは慎重投与と記載されているものはなく、現時点では安全とされています。しかし、感冒薬には、鎮咳薬以外に、ヨウ化イソプロパミド、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸ジフェニルピラリンなどの鼻みずに対する成分でIBDの患者様には慎重投与が必要な薬など、多くの成分が含まれた配合薬が販売されている事が多いです。そのため、購入される際には、パッケージの成分表を確認されるか、わからない時には担当医かお店の薬剤師に相談しましょう。

## 第5回 IBD こどもキャンプ開催のお知らせ

今年は8月29日・30日に、昨年と同じ三島市立箱根の里・少年自然の家においてIBDこどもキャンプを開催いたします。

「仲間とともに！自然の中で楽しもう」とのテーマを掲げ、子ども同士の交流、先輩患者との交流、保護者同士の交流をもちながら、参加者にとって素適な思い出となる、楽しい2日間にしていきたいと思っております。参加を希望される方は、CCFJ事務局までお問い合わせください。

### 募集要項

募集人数：IBD患者20名（小学生～高校生）  
ご家族 ※先着順  
参加費：子ども5,000円 大人8,000円  
スタッフ：先輩患者・医師・看護師・栄養士・薬剤師・臨床心理士・ボランティア等  
申込・問い合わせ：CCFJ事務局（電話問い合わせは、月・金の10～15時）  
TEL:03-6273-0380 / FAX:050-3730-5500  
E-mail: info@ccfj.jp / HP: www.ccfj.jp

第5回 IBDこどもキャンプ 日本炎症性腸疾患協会主催

2015年8月29日(土)・30日(日) (1泊2日)

三島市立箱根の里 少年自然の家  
(静岡県三島市字北原菅4710番地の1)

募集人数：IBD患者20名（小学生～高校生）  
ご家族 ※先着順  
参加費：子供5,000円 大人8,000円  
スタッフ：先輩患者・医師・看護師・栄養士・臨床心理士・ボランティア等

IBDの子も  
医療スタッフも  
ボランティアも！  
色んな仲間たちと  
一緒に活動しよう

仲間とともに！  
自然の中で楽しもう

初めての方も  
大歓迎！

お申込みの詳細は裏面へ！！

