

腸内細菌異常と腸管感染症(偽膜性腸炎など)

Alterations of intestinal bacterial flora and intestinal infectious diseases



飯島 英樹

Hideki IIJIMA

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

◎ヒトには非常に多数の腸内細菌が共生しているが、抗菌薬などの使用による菌交代現象の結果、腸内細菌の構成は大きく変化し、腸管炎症を発症することがある。その代表的なものは *C. difficile* 感染症 (CDI) や急性出血性大腸炎などである。欧米において従来の治療法で制御することが困難な難治性 CDI が激増し、大きな問題となっている。これに対して便移植という非常にユニークな治療法が行われ、従来の治療法を上まわる効果をあげている。世界中で腸内細菌の研究は精力的に行われており、腸内細菌のバランスの維持の重要性、およびそれが破綻した際の疾患の発症について急速に解明が進んでいる。



腸内細菌異常、菌交代現象、偽膜性腸炎、*Clostridium difficile*、糞便移植

ヒト腸内にはヒト自身の細胞数(60 兆個)を超える 100 兆個以上の常在菌が共生しており、吸収、代謝、栄養素の産生、免疫などを介して、ヒトの健康と疾患に直接にかかわっていることが明らかとなってきた¹⁾。腸内細菌叢の構成は食事やプレバイオティクス、プロバイオティクスの投与により緩徐に変化するが、抗菌薬が投与された場合には劇的な変化が生じる。

本稿ではおもに、抗菌薬の投与後に腸内細菌の変化により引き起こされる代表的な腸管感染症の診断および治療の現況について概説する。



C. difficile 関連性腸炎の診断と治療

Clostridium difficile (以下、*C. difficile*) は偏性嫌気性グラム陽性桿菌で、健康な乳児の糞便からは 20~40% の割合で検出されるが、加齢とともに *C. difficile* の検出は減少する。抗菌薬の使用などにより健康成人ではあまり検出されない *C. difficile* の異常増殖により *C. difficile* 感染症 (*C. difficile* infection: CDI) 状態となり、大腸炎を発症する。CDI は入院患者、とくに長期臥床者、悪性腫瘍や腹部手術後、免疫抑制剤使用者などの com-

promised host に対して抗菌薬を使用した場合に多く発症する(図 1)。抗菌薬の開始数日から数週後に比較的急性に下痢(ときに血性)、発熱、腹痛を発症した場合は本症を念頭におくことが必要である。原因となる抗菌薬はニューキノロン系やラクタム系などが多いが、CDI の治療に使われるメトロニダゾールやバンコマイシンなども原因となりうる。CDI は院内感染として発症することがあるが、*C. difficile* により汚染された室内では芽胞が数カ月から数年間残存し、医療従事者を介した感染拡大の原因となるといわれている。

大腸内視鏡では典型的には特徴的な白苔(偽膜)がみられることから偽膜性腸炎といわれるが(図 2)、偽膜を形成しない場合もある。Tonna らは CDI を、①無症候性保菌者、②抗菌薬関連下痢症、③非偽膜性慢性下痢症、④偽膜性大腸炎、⑤劇症偽膜性大腸炎、の 5 型に分類している²⁾。*C. difficile* が産生する毒素には、①エンテロトキシンとして作用するトキシン A と、②サイトトキシンとして作用するトキシン B、の 2 つが知られており、腸炎の発症には両者が共同的に働く。トキシン A、B とも glycosyltransferase 活性をもち、低

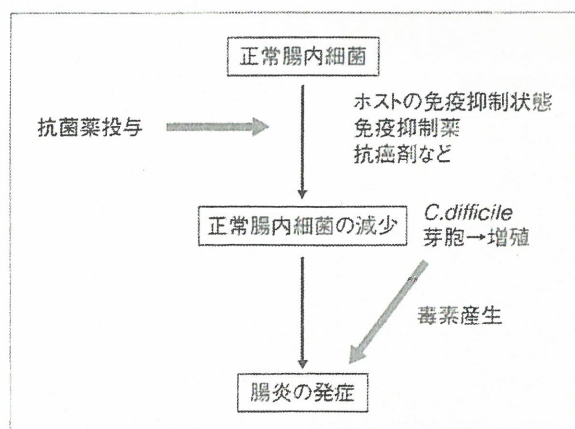


図 1 腸内細菌の変化とCDIの発症



図 2 偽膜を形成した*C. difficile*関連性腸炎の内視鏡像

分子量 GTP 結合蛋白質の一種である Rho をグリコシル化することにより腸管上皮細胞のアクチン細胞骨格を傷害し、細胞死を誘導する。

また、両トキシンは腸管上皮細胞のタイトジャンクションを傷害することによりバリア機能を抑制する^{3,4)}。2000 年ごろから欧米で流行している nap1/027/B1 株はトキシン A、B とは別の binary トキシンを産生し、同菌種による罹患率の増加とともに重症度の増悪が報告されている^{5,6)}。本菌種は抗菌薬と無関係に市中感染として欧米で広がっており、*C. difficile* 腸炎の低リスクと考えられる若年成人や小児でも感染例が増加している。アメリカでは *C. difficile* による年間の死亡者数は、1999 年の 2,700 例から 2007 年の 14,500 例と約 5 倍に増加し、CDI による死者は他のすべての消化管感染症による死者の合計より多いとされる⁷⁾。抗菌薬以外にもプロトンポンプ阻害薬や H_2 受容体拮抗薬などの酸分泌抑制薬の使用も腸内細菌叢を変化させ、CDI のリスクを増加させるといわれている。CDI の一般的な治療として、原因となる抗菌薬の中止と、バンコマイシン、メトロニダゾールの投与が行われる(表 1)。

● 抗菌薬起因性急性出血性大腸炎

1977 年に戸谷らは、アンピシリンあるいはアモキシシリン服用後に頻回の血性下痢と腹痛をきたし、*Klebsiella* 属が検出された急性出血性大腸炎 21 症例を報告し⁸⁾、その後 *Klebsiella oxytoca* (以下、*K. oxytoca*) が原因菌であることが同定され

た。急性出血性大腸炎は抗菌薬、とくにペニシリン系抗菌薬の経口投与による治療の 1~7 日後に、菌交代の結果、急性に発症する血性下痢および腹痛を特徴とする。便培養で *K. oxytoca* が認められることが多いが、*K. oxytoca* はグラム陰性桿菌であり、染色体に β -lactamase 遺伝子をもち、ペニシリン耐性を示す。また、DNA 合成を阻害する毒素を産生し組織障害を引き起こすと報告されている⁹⁾。*K. oxytoca* が検出されれば本症である確率はきわめて高くなるが、*K. oxytoca* の検出率は約 60% であり、菌の検出が診断の必要条件ではない。若年者や女性にやや多く、軽症・一過性であることが大半である。突発的な下痢、腹痛で発症し、やや遅れてトマトジュース様の血性下痢が出現する。発熱はみられても 37℃ 台であり高熱はみられず、全身状態は良好なことが多い。大腸内視鏡では横行結腸を中心とした区域性の出血性びらんが認められることが多く、粘膜は易出血性で、発赤、びらん、浮腫をびまん性に認める。原因抗菌薬の中止のみで速やかに改善することが多い(表 1)。本症は 1980 年代半ばをピークとして減少し、2000 年以降は著明に減少している。その原因として誘因となるペニシリン系抗菌薬の使用の減少が関係していると考えられている。

● MRSA 腸炎

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)が多剤耐性を獲得したメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(methicillin cephem-resistant *Staphylo-*

表 1 抗菌薬起因性腸炎とその特徴

	CD 関連性腸炎	急性出血性腸炎	MRSA 腸炎
原因菌	<i>C. difficile</i>	<i>K. oxytoca</i> など	MRSA
起因抗菌薬	セフェム系、ニューキノロンなど	合成ペニシリン	第三世代セフェム系
好発	高齢者	若年女性	高齢者、胃切除後患者
おもな臨床症状	水様性下痢、発熱、粘血便	腹痛、血性下痢	白色水様性下痢、発熱、腹痛、麻痺性イレウス
おもな病変部位	S 状結腸～直腸	横行結腸	小腸
おもな治療	起因抗菌薬の中止 バンコマイシン、メトロニダゾール投与	起因抗菌薬の中止	起因抗菌薬の中止、バンコマイシンの投与

coccus aureus : MRSA) を起因菌とした感染症は 1961 年に最初に報告され、わが国でも 1980 年代後半より急増してきた。MRSA 腸炎はグラム陰性桿菌に有効な抗菌薬投与後の菌交代現象により惹起されると考えられ、抗菌薬起因性腸炎の一型として取り扱われている。MRSA 腸炎は術後に発生することが多く、とくに上部消化管術後、胃全摘後の発生頻度が高い。鼻腔や咽頭に定着していた MRSA が腸管に侵入・増殖し腸管傷害を発症すると考えられる。

重症化には、MRSA が産生する毒素 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) が関係するといわれている。腹痛・発熱を伴い、“米のとぎ汁様”と表現される独特の白色水様下痢をきたす。おもに小腸粘膜に粘膜傷害が発生し、大腸内視鏡では回盲弁の発赤腫大、終末回腸の出血、びらんを認める。麻痺性イレウスを併発することもある。確定診断は便培養における MRSA の分離同定によってなされる。治療は発症の誘因となった抗菌薬を中止し、バンコマイシンの経口薬を投与する(表 1)。全身的な MRSA 感染が疑われた場合は、経静脈的なバンコマイシンの全身投与が必要である。最近、バンコマイシン抵抗性 MRSA の感染例が報告されており、治療薬剤の感受性試験を実施するなどの対応にも注意が必要である。

CDI に対する便移植

C. difficile 腸炎は抗菌薬で治癒させることは難しく、もっとも強力な治療法である手術を行っても死亡率は 50% 程度にのぼる¹⁰⁾。一般に、CDI 患者では *Bacteroides* や *Firmicutes* が健常人よりも低下しているが、メトロニダゾールやバンコマイ

シンの投与では腸内細菌異常を是正することができないことが多く、CDI に対する改善効果は乏しい。

これまで CDI に対してプロバイオティクスの投与などさまざまな方法により腸内細菌叢を変化させることによる治療法が報告されてきた。Lawley らは、クリンダマイシンで処理し *C. difficile* が長期定着したマウスに別の 6 菌種をプロバイオティクスとして同時に投与すると、それらが長期に定着し *C. difficile* を消失させたと報告した¹¹⁾。また、Tvede らは 5 例の CDI 患者に対して 10 種類の通性好気性、嫌気性菌からなるプロバイオティクスを投与したところ、有効性が確認され、これらのプロバイオティクス投与前に認められなかった *Bacteroides* が投与後に増加したと報告した¹²⁾。さらに Petrof らは、健常人の糞便から分離された 33 菌種を 2 人の CDI 患者に投与したところいずれも腸炎が改善したと報告した¹³⁾。プロバイオティクスとして投与された 33 菌種はその後徐々に消失したと報告しており、プロバイオティクスの腸内細菌叢への定着は限定的と考えられる。プロバイオティクスの CDI 改善効果が示されているが、最近の強毒性 *C. difficile* 株は、プレバイオティクス、プロバイオティクス、抗菌薬などでは制御困難である場合が多く、問題となっている。

CDI に対するあらたな治療法として健常人からの糞便移植(fecal microbiota transplantation : FMT)が有効であるという結果が報告され、注目を集めている。FMT は病原菌が感染し腸内細菌叢のバランスが崩れている患者の腸に健康なヒトの糞便を移入する手法である。プロバイオティク

スによる腸内細菌の変化は限定的であるが、FMTで移植される腸内細菌量は多く、劇的に腸内細菌を変化させることができる。

糞便を摂取することは動物では一般にみられるものであり、糞便を摂取することにより消化管の発達、病原菌の定着阻止、栄養素の吸収の促進に働くと考えられている。中国ではすでに約1,700年前よりヒトの糞便をさまざまな形で消化管疾患に薬剤として投与していたと記載されている¹⁴⁾。その後糞便の投与は一般的な医療としては行われなくなっていたが、1958年にEisemanらは4人の偽膜性腸炎患者に対し健康なヒトの糞便を注腸で投与し、劇的な有効性を報告した¹⁵⁾。

さらに2013年には、van Noodらにより抗菌薬とFMTのオープンラベル、ランダム化比較試験が行われた¹⁶⁾。この研究ではバンコマイシンによる標準治療群(腸洗浄群と腸無洗浄群)と、FMT群とに無作為に再発性CDI患者を割り当てたが、中間解析で標準治療群とFMT群の治療効果の差が有意であったため、この研究は目標症例数到達をまたずに終了した。標準治療群では治癒率が23~31%であったのに対して、FMTを1~2回実施した患者16人のうち15人(94%)が*C. difficile*感染性下痢から回復した。FMTに関して糞便のドナー、投与する糞便の量や処理方法、投与経路などの問題も検討されているが、CDI以外にもメタボリックシンドローム、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)、アレルギー疾患群、神経発達障害群、そして自己免疫性疾患への適応の可能性も示されている¹⁷⁾。

の機能や疾患のかかわりについていまだ不明な点が多い。最近、FMTが欧米で盛んに行われているが、このような新しい治療法を介して生体に共生状態にある腸内細菌の役割や疾患とのかかわりについてさらに理解が進むと思われる。正常腸内細菌叢のバランスが崩れた際に起こる腸管感染症の解明だけでなく、肥満、糖尿病、アレルギー、癌など多くの腸内細菌とのかかわりが示されている疾患においても病態の解明につながる可能性があり、本分野の今後のさらなる発展が期待される。

文献

- 1) Sekirov, I. et al.: *Physiol. Rev.*, **90**: 859-904, 2010.
- 2) Tonna, L. and Welsby, P. D.: *Postgrad. Med. J.*, **81**: 367-369, 2005.
- 3) Voth, D. E. and Ballard, J. D.: *Clin. Microbiol. Rev.*, **18**: 247-263, 2005.
- 4) Hecht, G. et al.: *J. Clin. Invest.*, **82**: 1516-1524, 1988.
- 5) McDonald, L. C. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **353**: 2433-2441, 2005.
- 6) Pepin, J. et al.: *Can. Med. Assoc. J.*, **171**: 466-472, 2004.
- 7) Warny, M. et al.: *Lancet*, **366**: 1079-1084, 2005.
- 8) 戸谷徹造・他: 感染症学雑誌, **51**: 241, 1977.
- 9) Smith, S. et al.: *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, **22**: 349-369, 2009.
- 10) Lamontagne, F. et al.: *Ann. Surg.*, **245**: 267-272, 2007.
- 11) Lawley, T. D. et al.: *PLoS Pathog.*, **8**: e1002995, 2012.
- 12) Tvede, M. and Rask-Madsen, J.: *Lancet*, **1**: 1156-1160, 1989.
- 13) Petrof, E. O. et al.: *Microbiome*, **1**: 3, 2013.
- 14) Zhang, F. et al.: *Am. J. Gastroenterol.*, **107**: 1755, 2012.
- 15) Eiseman, B. et al.: *Surgery*, **44**: 854-859, 1958.
- 16) van Nood, E. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **368**: 145, 2013.
- 17) Smits, L. P. et al.: *Gastroenterology*, **145**: 946-953, 2013.

おわりに

腸内細菌はその多くが培養困難であり、それら

* * *

最新醫學・第70巻・第2号 (2015年2月号 別刷)

特集 炎症性腸疾患

－病態研究から標的治療への展開－

治療に必要なバイオマーカーの開発状況

飯島英樹

最新医学社