

### 小腸潰瘍の原因は小腸細菌叢？

ひとの腸管には100兆個もの微生物が生息していると言われます。そしてその重量は1kgに達するそうです。胃液や胆汁は殺菌作用があるため腸内細菌は大半が大腸内に生息し、小腸上部には1gあたり約1万個、小腸下部には1gあたり10万-1,000万個、大腸には1gあたり100億-1,000億個の細菌が生息しています。大腸内と小腸内の細菌叢は異なり、空気の進入が多い小腸には好気性菌が多く、空気がほとんど到達しない大腸には嫌気性菌が多く存在します。腸内細菌叢は個人個人によって異なり、そのひと特有の細菌叢を形成しています。しかし、食事内容や加齢によって細菌叢は変化します。これら細菌のえさはひとの残飯なので食事内容で細菌叢も大きく変化するわけです。ひとを含めた生物はすべておのおのの腸内に固有の細菌叢を保有し、共生して生きています。生物は腸内細菌叢を利用して生きています。言い換えれば生物にとってなくてはならない存在です。腸内細菌は私たちにさまざまな利益をもたらせてくれています。例えばビタミンを合成してくれたり、胆汁を分解してくれたり、有毒な細菌の侵入に対して戦い、排出させてくれたりしてくれます。不思議なことに生物は自分のもっている固有の細菌叢が腸内にいる間は仲良くしていますが、いったん他の臓器にひろがろうとするとこれを厳しく制御しようとします（たとえば、大腸菌による膀胱炎などです）。つまり、腸の中では人間と共生していますが、他の臓器に入れば病気になります。それでは何故、生物は腸管で生きている間は細菌をなぜ異物として認識しないのでしょうか？。

人間の血清や腸内分泌物を調べてみると、ある種の腸内細菌に対しては、抗体ができます。例えば、腸炎ビブリオ菌が小腸粘膜内に定着すると、やがて宿主である人間の体内で抗体が作られ、この抗体が腸管の中に排泄され、この抗体の働きによって、腸炎ビブリオ菌の増殖はおさえられ、結果的に体外に送り出されてしまいます。しかし、この一連の反応の中でも、腸内固有菌は生き残っていきます。それは腸内の固有菌は、宿主である人間の腸粘膜や粘液と共通の抗原を持っていると言われています。つまり、腸内固有菌の表面にある抗原は、宿主の免疫系によっても異物と認識できないほど、宿主の抗原とよく類似したものを持っているからなのです。免疫反応とは自己と異なるものを排除しようとする反応ですが、腸内細菌のように自己とは少し違うようだが攻撃せずその存在を許すことを免疫寛容といいます。この免疫寛容が感染などをきっかけにシステムが狂い、腸内細菌に対する抗体が、自己免疫の原因になることも考えられています。また、生物の腸内には学習せずに自分の腸内細菌か外来由来細菌かを見分ける Toll 様受容体が発達しており、細菌のしっぽの長さで両者を識別するそうです。こういう学習しない免疫を自然免疫といいます。Toll 様受容体の過活動でさまざまな免疫異常がおこることもわかってきました<sup>1)</sup>。

ところで小腸は全長6メートルもあり、その内面積は、60坪、テニスコート1面分の広さがあり、一日9リットルの水分が流入しそのうち7.5リットルの水分を吸収する大きく重要な臓器であるにもかかわらず、小腸に発生する病気は少なく、また、胃や大腸と異なり内視鏡が届かないことより、長い間医学界では沈黙の臓器として無視に近い状態でし

た。しかし、原因不明の消化管出血の増加にともない小腸の検索が必要になりました。そこでカプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡の開発が行われ、小腸の内部を観察することが可能になり、小腸にも思いのほか病変があることがわかってきました。一番よくわかってきたのは小腸潰瘍の病態です。心筋梗塞や脳梗塞の予防に近年多用されるアスピリン腸溶錠による小腸潰瘍の多発です。慢性関節炎患者で非ステロイド性鎮痛解熱剤（NSAIDs）を持続服用しているひとにカプセル内視鏡をおこなうと71%に小腸潰瘍やびらんが認められる報告がされました<sup>2)</sup>。また、アスピリン腸溶錠を服用しているひとで胃潰瘍を発生した患者さんは88%に小腸にびらん・潰瘍が起こっていたことがわかりました。NSAIDsによる胃の障害は胃酸分泌抑制剤で改善しますが、小腸潰瘍は予防や治療効果がありません。NSAIDsで小腸潰瘍ができる要因は胃酸以外の他の要因があるのではないかと研究され、そこで登場したのが小腸内の細菌でした。抗生剤の投与でNSAIDsによる小腸潰瘍が予防可能で、小腸に細菌がない動物にはNSAIDsによる小腸潰瘍は生じないことより、小腸の攻撃因子、すなわち小腸潰瘍の主因子は細菌であると現在考えられています<sup>3)</sup>。

過敏性腸症候群はいままで機能性の病気と考えられてきましたが、近年、その原因は小腸内の異常細菌増殖であることが疑われており<sup>4)</sup>、小腸細菌はさまざまな病態で注目されています。

小腸は、人の内臓でもっとも広い面積をもつ臓器です。しかも小腸は大腸と異なりリンパ組織などの免疫組織が発達しています。そこで細菌と共同生活しているわけですからわずかなバランスの変調で免疫システムが狂うことは容易に想像できます。私たちは外部からの病原体の攻撃に備えるばかりではなく、自分のなかの守りの細菌叢とも対話していく必要があると思われま

平成24年1月10日

#### 参考文献

- 1) 馬場 重樹：消化管の免疫機能からのアプローチ  
—Th17細胞を中心とした Crohn 病の病態について—  
内科学会誌 2011；100：133 - 138 .
- 2) 荒川 哲男ら：薬物起因性消化管障害の病態と治療 .  
内科学会誌. 2011；100: 3655 - 3663 .
- 3) Watanabe T , et al : Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent . Gut 2008; 57 : 181 - 187 .
- 4) 福土 審：運動機能からのアプローチ  
・小腸運動の生理と病態・内科学会誌 2011；100：139 - 149 .