

小児科診療 UP-to-DATE

2016年2月17日放送

腸内細菌叢と生活習慣病

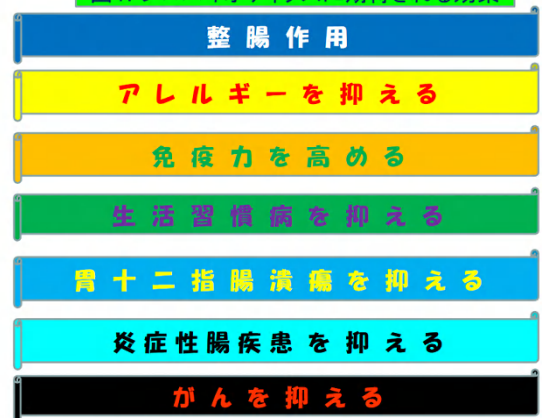
東京女子医科大学 小児科
主任教授 永田 智

腸内細菌叢というのは、皆さまもよくご存知のことだと思いますが、人の腸の中に棲んでいる細菌です。この数は100兆個とあって、人の体を形作る細胞が60兆あるといわれていますので、それをはるかに凌ぐ数、500種類以上あるといわれています。この細菌を1列に並べますと、地球を2週半もしてしまうという膨大な数の腸内細菌を我々は持っているわけです。この腸内細菌叢は、人の体にいろいろな影響を及ぼすことは知られていますが、その中でよく知られているのが便秘や下痢などの整腸作用、それから感染症、感染症には細菌感染症とウイルス感染症がありますが、主に大腸に棲んでいる腸内細菌叢は細菌感染症に関わりをもっており、小腸に棲んでいるものはウイルス感染症に関わりをもっている可能性が大きいといわれています。それから、近年はアレルギー、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病など）、それから本日のテーマである生活習慣病、これらの疾患に非常に強い関連性があるといわれています。

小児の生活習慣病というのは、肥満が一番問題になっています。肥満を起こす腸内細菌とはどういったものかという、2つ大きく分

けられていて、1つは耐糖能異常を起こす腸内細菌叢、もう1つは脂質の代謝異常を起こす腸内細菌叢に分けられると思います。この耐糖能異常は、主にグラム陰性菌の産生するエンドトキシ

図1. プロバイオティクスに期待される効果



ン等が関与しているのではないかとされています。脂質の代謝異常では、中性脂肪・コレステロールの代謝に関わる腸内細菌がいます。このような腸内細菌が盛んに活動すると、耐糖能異常が起こったり、脂質の代謝異常が起こり、これが肥満に結びつくという考え方になっていますが、この腸内細菌叢がいったいどういったものであるかはまだ詳しくは知られていません。

敵のターゲット、敵というものがよくわからないうちに、我々がどのようにこの小児の肥満を予防したり、治療したりできるかという、その武器として最近よく耳にするプロバイオティクスといったものがその治療戦略・予防戦略になるのではないかとされています。このプロバイオティクスは、人に有益な効果をもたらす微生物と定義されています。これはみな人の腸管から分離されたものというのが原則です。よく知られているのが、善玉菌といわれる腸内細菌である乳酸菌・ビフィズス菌です。

この乳酸菌・ビフィズス菌は、実は似て非なるものといえますか、両方とも人には有益な菌ですが、乳酸菌は少し好気的な環境に棲んでいて、小腸のように酸素が届くところに棲んで活動しますので、これは通性嫌気性菌といわれています。ビフィズス菌はそれに対して大腸に多く棲んでいて、偏性嫌気性菌といって酸素に弱い菌です。このように棲んでいる場所が異なり、共通するのはグラム陽性の桿菌であるというところしかありませんが、この乳酸菌・ビフィズス菌という二つのグループは、人にとって味方の菌であると認識されています。

先ほど肥満を起こす、耐糖能異常を起こしたり脂質の代謝異常を起こす菌がいると述べましたが、この菌が何であれ、それをやっつける駆逐するような働きをこの乳酸菌やビフィズス菌が持っていれば、とりもなおさず小児の肥満の治療や予防にこれらの菌が使えるということを示すものです。

実際に臨床検討もされていて、乳酸菌または一部のビフィズス菌は肥満に有効であろうと動物実験などが盛んに行われており、一部では言われています。乳酸菌・ビフィズス菌はヨーグルトや乳酸菌飲料でとることが一般的です。この中で、ヨーグルトや乳酸菌飲料のどれをとればいいのかというのが、もう1つの興味になるかと思います。

ここで注意を申し上げますと、ビフィズス菌というのは大腸に多く棲んでいる菌ですが、胃酸や胆汁酸に非常に弱いので、口から飲んだときに、なかなか大腸まで行き渡りにくい、届きにくいという欠点があります。このビフィズス菌をなんとか腸まで届けるということで最近開発されている腸溶錠という腸で溶ける錠剤やカプセルには非常にコストがかかるので、食品にしても薬品にしてもコストが響いて高価になってしまいます。

図2. 乳酸菌 とビフィズス菌の違い

	乳酸菌 <i>Lactobacillus</i>	ビフィズス菌 <i>Bifidobacterium</i>
分類	グラム陽性桿菌 通性嫌気性菌	グラム陽性桿菌 偏性嫌気性菌
分子系統	Firmicutes 門	Actinobacteria 綱
生息部位	小腸優位に存在	大腸優位に存在
生息数	10 ⁵⁻⁶ /糞便1g	10 ⁹⁻¹⁰ /糞便1g
抵抗性	胃酸、胆汁に抵抗性	胃酸、胆汁に弱い
主要産生	(L型)乳酸主体	酢酸主体
免疫作用	Th1型優位	ほとんどない?
副産物	Bacteriocins 過酸化水素	ビタミンB群

もう1つ大事なことは、乳酸菌・ビフィズス菌といったものを外から与えたら、できれば腸に定着して働いてもらいたいわけですが、実は多くの市販されている乳酸菌・ビフィズス菌は定着することはほとんどないといわれています。つまり、人の腸管を通過しながら仕事をするというか、今日のテーマであれば肥満やその原因となる耐糖能異常や脂質代謝異常を通過しながら解決していきます。そうすると、これは非常に非効率的とお考えの先生方もいらっしゃると思いますが、ここには1つ利点があります。菌というのは、いろいろな環境の影響を受けますので、その影響によっては突然変異したり、人にはあまり良い影響を及ぼさないような菌に変異してしまうことがあります。そのようなことがないように、常に人の味方になってくれる有益な菌を口から投与して、体内で仕事をしてもらって、やがて便となって出ていく、通過しながら仕事をするというのは、菌の変性や変異を招くという大きな問題に対しては、有利な点だと思います。ですので、この乳酸菌やビフィズス菌は残念ながら人の腸に定着しませんが、きちっと働いて、いつも一番良い仕事ぶりを見せてくれるとっていいかと思います。

ビフィズス菌は非常に腸に届きにくいのが問題だと述べましたが、実は乳酸菌の一部には、このビフィズス菌を非常に増殖させる働きをもったものがあります。そのような乳酸菌をとりますと、乳酸菌自身も働いて、たとえばグラム陰性桿菌の出すエンドトキシンなどを抑えたり、免疫学的にも乳酸菌は有益な働きを持っていますので、乳酸菌自身の良いところを引き出しながら、なおかつビフィズス菌を増やす働きがあります。

ビフィズス菌と乳酸菌は似て非なるものと述べましたが、ビフィズス菌はおそらく直接生活習慣病の原因となるような菌が育ちにくい環境を自ら作って、その菌が増殖しないことによって耐糖能異常や脂質代謝異常を解決していくのではないかと考えられると思います。

乳酸菌・ビフィズス菌は、巷でよく使われて

図3. 腸内細菌叢は環境因子により変異する



図3. 腸内細菌叢は環境因子により変異する

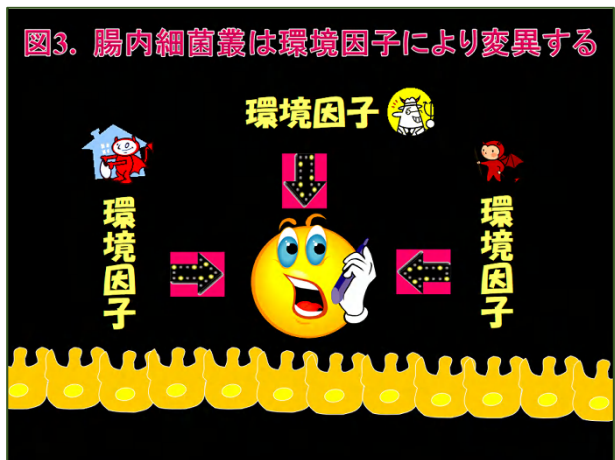
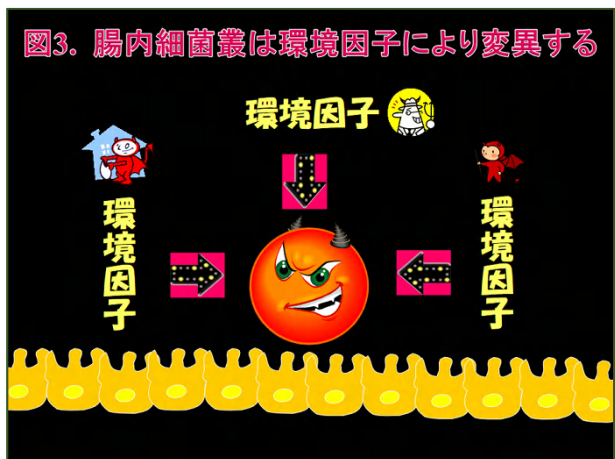


図3. 腸内細菌叢は環境因子により変異する



いるプロバイオティクスですが、このようなものが耐糖能異常や脂質代謝異常を起こす菌を抑えて、その増殖を抑えることで結果的に耐糖能異常や脂質代謝異常を抑え、肥満を予防したり治療したりできるという新しいプロバイオティクスの効力というのが期待されるわけです。このようなものを、お子さんに与えることで肥満を予防することができるのではないかとというのが、大変期待されているところです。

実際にプロバイオティクスが小児の肥満にどのように効くかという検討をご紹介します。このプロバイオティクスとしては、乳酸菌の一種の飲料を使用しました。この乳酸菌飲料は、普通の成人でもお子さんでも1本の量は決まっています、この1本を半年間毎日欠かさず忘れないように朝に1回飲んでもらいました。

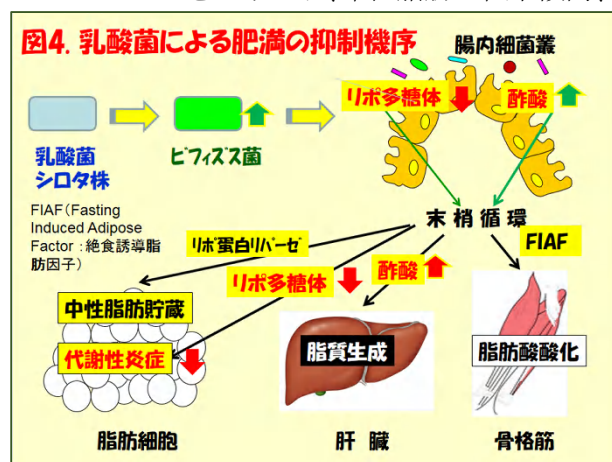
肥満児は肥満度が30%くらいの方10数例、対称児は肥満が全くない方20数例を対象としました。最初は運動療法と食事療法だけ半年間続けてもらいましたが、この肥満児の方々にはあまり効果が出ませんでした。体重は減らず、パラメータとして中性脂肪とHDLコレステロール、血糖について調べましたが、いずれも改善は認められませんでした。その後の半年間は、乳酸菌飲料を飲んでもらったところ、体重がきちっと減って、HDLコレステロールが上昇、これは統計的な有意差をもって上昇しました。中性脂肪、血糖は低下傾向でしたが、統計学的な有意差は残念ながらこの検討ではみられませんでした。

乳酸菌飲料は一般的に甘くできています。そういった非常に甘くできた飲料を飲ませることによって肥満を抑えたり、HDLコレステロールを上げる、または中性脂肪を下げる、血糖を下げるという効果は非常に不思議なことかと思えます。肥満のお子さんの親御さんも、こういった非常に甘そうな乳酸菌飲料をお子さんに与えるということに一般的には抵抗をもたれるのではないかと思います。実際は驚くなかれ、このように半年間投与したことにより、肥満を押さえる作用があったというのは、我々も少々驚きました。

これは科学的に考えますと、やはりこの乳酸菌が、恐らくビフィズス菌も非常に腸内で増えていましたので、実際に体重を減らしたり、HDLコレステロールを上げたり、中性脂肪の低下傾向、血糖の低下傾向に働いてくれたのはビフィズス菌の方かもしれませんが、ビフィズス菌を増殖させることによって肥満を改善させる働きがあったのではないかと考えています。

本日は、腸内細菌叢と生活習慣病についてお話しをさせていただきました。まだ腸内細菌叢は不明の点、科学的に証明されていないことが大変多くあります。これから、この腸内

細菌叢をきちっと科学的なメスを入れて調べていくことによって、恐らく我々が悩んでいる整腸



作用だけでなく、感染症・アレルギー・生活習慣病・炎症性腸疾患、そして本日はテーマが違うため取り上げていませんが癌といったものを予防したり治療したりという新たな治療戦略ストラテジーになるのではないかと考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>