

NASH と腸内細菌叢

目黒 誠¹・水口 徹¹・沖田 憲司¹

Makoto Meguro
(講師)

Toru Mizuguchi
(准教授)

Kenji Okita

西舘 敏彦¹・植木 知身¹・秋月 恵美¹

Toshihiko Nishidate

Tomomi Ueki

Emi Akizuki

及能 大輔¹・信岡 隆幸¹・木村 康利¹・平田 公一²

Daisuke Kyuno

Takayuki Nobuoka

Yasutoshi Kimura

Koichi Hirata

(講師)

(准教授)

(顧問)

1. 札幌医科大学医学部消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座
2. JR 札幌病院

Key Words

NASH, 腸内細菌, leaky gut 症候群, bacterial translocation, プロバイオティクス

はじめに

腸内には膨大な数の共生細菌群、腸内細菌叢が存在している。ヒトの大腸では最大で 1 兆個 /mL、総数にして 100 兆個を超えると言われて¹⁾。腸内細菌叢は通常、宿主との相互作用のバランスを保って共生しており、いわゆる symbiosis という状態にあるが、宿主の遺伝的背景や偏食などの要因からバランスを崩すと dysbiosis という状態に陥り、さまざまな病態形成に関与すると言われて²⁾。近年、非アルコール性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis : NASH) の病態が腸内細菌叢と強く関連しているとの報告が多い²⁾⁻⁴⁾。非アルコール性脂肪性肝疾患 (non alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、過食、肥満、運動不足などのカロリー余剰状態から惹起される⁵⁾。しかし、どうして単純

性脂肪肝に対して炎症細胞の浸潤をきたし NASH を惹起するのであろうか。NASH では、腸内細菌由来の血中エンドトキシン (lipopolysaccharide : LPS) レベルが健常者に比べて約 2 倍も高いと言われて³⁾。また、LPS を認識する肝臓内の Kupffer 細胞膜上の toll-like receptor (TLR)-4 の感受性が亢進し、少量の LPS でも過剰な炎症反応を惹起してしまうという自然免疫機構の変化についても言及されている⁶⁾。腸管内の細菌、特にグラム陰性桿菌や LPS 産生菌の増加とともに腸管壁バリア機能の低下による leaky gut 症候群と呼ばれる病態も NASH の病態解明のため注目されている⁴⁾⁵⁾⁷⁾。一方、このような病態に対する治療として、腸内細菌叢を整えるプロバイオティクス投与に関する臨床試験の報告⁸⁾⁻¹¹⁾がなされている。本稿では、NASH と腸内細菌叢にまつわる最近の知見を紹介し解説したい。

NASH の病態形成

NASH では、単に過食や運動不足、インスリン抵抗性からなる単純性脂肪肝という first hit につづき、炎症性サイトカイン、酸化ストレス、遊離脂肪酸による lipotoxicity、さらには細菌毒素である LPS などの曝露という second hit が生じることで慢性炎症が惹起される¹²⁾。このように、NASH の病態形成には second hit としての腸内細菌叢の関与が重要な役割を果たしていると考えられている (図 2)。LPS が NASH 病態を惹起するためには、①腸管内のグラム陰性桿菌などの細菌数そのものの増加や LPS 産生菌の増加 (= 腸内細菌の質的・量的異常 dysbiosis と呼ぶ) (図 1)、②腸管壁バリア機能の低下 (腸管透過性亢進)、③肝臓における LPS 応答性の亢進などの免疫機能の変化を必要とする。

Surgery Frontier 22(3) : 58-62, 2015