

高齢者の腸内細菌の変化と全身免疫能との関連および疾病予防効果に関する研究
(20-33)

主任研究者 松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 副院長 (副院長)

研究要旨

高齢者に特徴的な消化器症状の一つに下部消化管に器質的疾患を有さない便秘あるいは下痢などの便通異常があげられる。便通異常は、常に腹部不快感をともなうため、高齢者では特に食欲低下や意欲減退を引き起こすなど QOL 低下や栄養状態の悪化をもたらす一因となっている。近年、腸内細菌叢の加齢的变化が便通異常と関連している可能性が指摘されている。

腸内細菌叢は高齢になるとそれまでの食生活などの環境因子によって徐々に変化して、乳酸菌類などのプロバイオティクスが減少してクロストリジウム属やウエルシュ菌などの有害菌が増加してくることが明らかとなっている。この腸内細菌の変化が腸の蠕動運動に影響を与えて便通異常を引き起こし、この便通異常がさらに腸内細菌の変化をもたらして、ますます症状を悪化させている可能性がある。また、腸管は消化吸収を司るため栄養状態を司るのみならず、人間の最も大きな免疫器官であり腸管免疫と全身免疫は密接に関連していることが知られている。つまり、この腸内細菌叢の変化が高齢者の全身免疫の低下すなわち易感染性に関与している可能性が高いと考えられる。

腸内細菌の変化と便秘症を検証した前年度までの長寿医療研究開発費の研究で、高齢者においては便秘を治療する際にプロバイオティクスを同時投与することが、便秘改善により有用な治療法であるだけでなく、腸内細菌の改善をもたらすことによって腸内環境を良好に保つ役割があることを我々は明らかとしてきた。実際、正常対象群においてであるが、プロバイオティクスの摂取によって、腸内における乳酸菌・ビフィズス菌などの有用菌の割合が増加して、逆に有害菌の割合が減少するとの報告されている。

そこで、得られた研究結果をさらに発展することを目的として、便秘解消およびプロバイオティクス内服治療による腸内細菌の改善が、高齢者の免疫能の維持や肺炎などの全身免疫能低下による疾病の発症の予防に寄与できる可能性に関する縦断的研究を行うこととした。

主任研究者 松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 副院長

分担研究者 京兼 和宏 国立長寿医療研究センター 消化器内科部 (部長)

久野 裕司 国立長寿医療研究センター 消化器内科部 (医長)

A. 研究目的

腸管は消化吸収を調整して全身の栄養状態を司るのみならず、人間の最も大きな免疫器官である。腸内細菌と腸管免疫は密接に関与し、全身の免疫能にも多大な影響を及ぼしていることが明らかとなっている。近年の研究から、高齢者での腸内での有害菌の増加が報告され、全身の免疫力の低下およびその易感染性への関与以外にも高血圧や糖尿病などの生活習慣病、認知症との関連性が次第に明らかにされてきている。

前年度までの長寿医療研究開発費（高齢者の機能的消化管異常の腸内細菌との関連とその特性に対応した治療法の選択に関する研究(29-13)）(倫理・利益相反委員会受付番号 1066)の研究で、高齢者に多い疾患である便秘を治療する際にプロバイオティクスを同時投与することは、腸内細菌叢改良をもたらし、その変化を介して全身免疫の改善をもたらして、免疫低下による肺炎などの疾患予防に役立つ可能性を期待させるものであった。しかしながら、対象症例を厳しく限定したためにエントリー症例が少なかったことから有意差は得られなかった。また、エントリー症例の殆どがADLや栄養状態が比較的保たれていたため、難治性便秘症の症例が含まれなかったという欠点があった。このため、本研究では、難治性便秘症を含めた幅広い便秘症患者も対象として症例数を増やして、薬剤の有用性、腸管細菌叢への影響さらに全身免疫能の検討をおこなう。

本研究の目的は、高齢者での便通異常と腸内細菌叢（16S rRNAを指標とする次世代シーケンサーを使用したメタゲノム解析）および全身免疫能との関連に対して探索的な検討とともに、腸内細菌の改善が、高齢者の免疫能の維持や肺炎などの全身免疫能低下による疾病の発症や認知機能低下の予防に本当に寄与しているかに関して検証することである。

B. 研究方法

国立長寿医療研究センター消化器内科医師（松浦俊博、京兼和宏、山田理、久野祐司）を中心としたチーム医療としておこなうこととして、高齢者に対するプロバイオティクス投与における腸内細菌の変化、全身免疫力の変化、疾病予防効果についての検討をすることとした。そこで、難治性便秘を含む慢性便秘症を有し、便通異常病態の原因検索のために必要な大腸内視鏡あるいは代替検査にて大腸における明らかな器質的疾患が除外された65歳以上で、かつバイオバンクに検体の預託に関して同意の得られた患者を対象として、通常便秘薬群と便秘薬にプロバイオティクスを加えた群に無作為に割り付けて12週後まで介入して以下の項目について検討を行った。

聞き取り調査として、

- ① 背景因子：年齢、性別、罹病期間、体重、BMI、飲酒、喫煙、病歴（神経疾患、糖尿病の有無）、内服薬（服薬種類、数、回数、特に腸内細菌への影響を及ぼす可能性のある抗生

剤、PPI 内服の有無)、生活習慣(食生活、乳酸菌を含んだ食事やサプリメントの摂取の有無)

②栄養状態:MNA (mini nutritional assessment)

③生活機能調査:基本的 ADL (Barthel index)

④患者の QOL・心理状態調査 (HADS 調査)

⑤長谷川式認知機能検査

を行うこととした。排便状況に関しては、回数(回/週)、形状(Bristol)、量(バナナ 0.5 本、1 本)など患者自身に記入してもらう方式をとった。また、腸内細菌および採血よりえられる免疫力の定量的評価および栄養状態の経時的変化とその間に罹患した疾病などを調査することとして、主要評価項目、副次評価項目を以下のように設定して検討することとした。

主要評価項目:自発的排便の改善のレスポンス率に関して両群間の差。

副次評価項目:自発的排便の改善以外の便通改善度、腸内細菌叢(バクテロイデーテス属、プロテオバクテリア属、アクチノバクテリア属、ファーミキューテス属の 4 群にわけて検討、株式会社テクノスルガ・ラボに外注)および全身免疫能の定量的評価(T 細胞数、NK 細胞数、B 細胞数、Naïve/memory T 細胞比、NaïveT 細胞数、CD4/CD8 T 細胞、CD8+CD28+T 細胞数の 7 項目を調査して各項目 0~3 点として定量化、東京医科歯科大学に依頼)に関して同群間の介入前後および異群間で検討。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては世界医師会「ヘルシンキ宣言」および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年度文部科学省、厚生労働省告示第 3 号)を遵守して行った。当院の倫理・利益相反審査委員会承認後に、調査票は調査目的以外には使用しない、本調査により知り得た情報は一切、第三者に漏洩しないなど、患者のプライバシーの保護については十分配慮して行った。(2020.8 に当院の倫理・利益相反審査委員会承認、No1404)

C. 研究結果

当院の倫理・利益相反審査委員会 (No1404) およびバイオバンク登録承認を待って、2020 年 8 月 27 日から本試験の登録を開始、Covid-19 感染症の拡大の影響もあり、2021 年 3 月末において A 群 3 名、B 群 4 名の登録となっている (75~80 歳、男性 5 名、女性 2 名)。2021 年 3 月時点において、登録開始から 12 週間終了した症例は 5 例のみで、今後さらに症例蓄積行うこととしている。

主要評価項目である自発的排便回数の変化については、前回の研究と同じ調査項目でありあわせて検討したところ、やはり便秘薬にプロバイオティクス併用する群で、Bristol スコアには違いがみられなかったが、自発的排便に関して 1 週目で有意に早く便秘が改善する結果を認めた (図 1)。

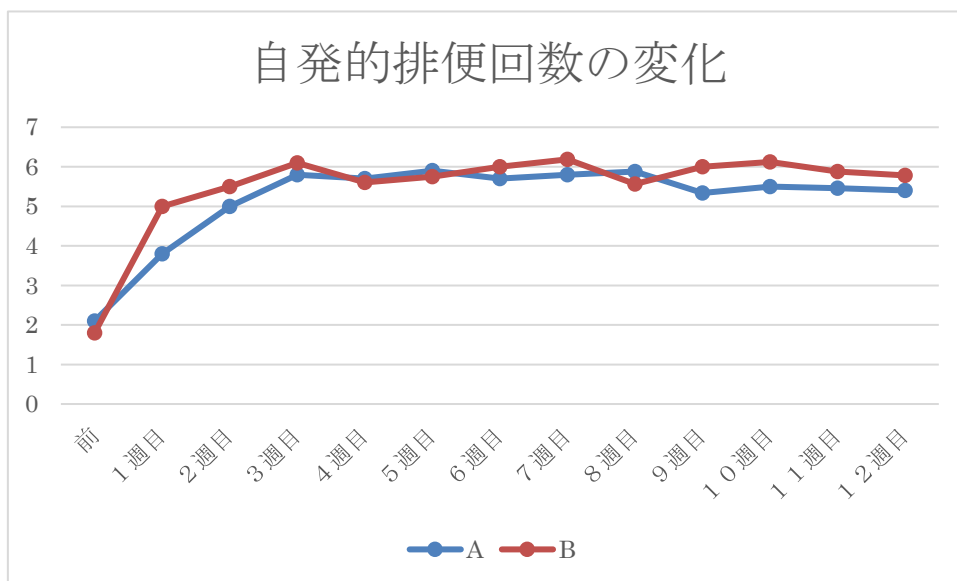


図1 12週間追跡における自発的排便回数の変化

一方、同様に前回症例をあわせての腸内細菌の検討では、プロバイオティクス併用する群において一般的に悪玉菌とされる **Proteobacteria** 門および **Bacteroides** 門が減少する傾向にあった (図2)。

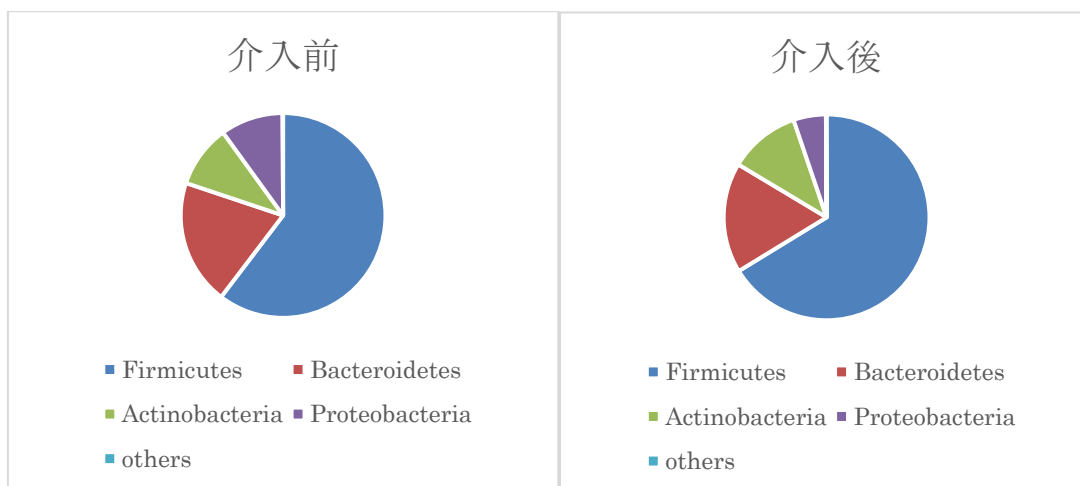


図2 プロバイオティクス併用する群における介入前後の腸内細菌叢の割合

全身免疫能の機能的評価に関して、具体的には、血液中の T 細胞数、NK 細胞数、B 細胞数、Naïve/memory T 細胞比、Naïve T 細胞数、CD4/CD8 T 細胞、CD8+CD28+ T 細胞数の 7 項目を調査して各項目 0~3 点として定量化して、下表のように免疫カスコア、免疫カグレードの判定を行った。

免疫カスコア		免疫カグレード		対策
8項目 24点	7項目 21点	5段階	評価	
24	21	V	充分高い	現状を維持するように努力する
23~21	20~18	IV	安全圏	免疫力の改善対策がやや必要
20~17	17~14	III	要観察圏	免疫力の改善対策が必要
16~13	13~10	II	要注意圏	免疫力の改善対策が丸い必要
12~8	9~7	I	危険圏	免疫力の改善対策が緊急に必要

表 免疫カスコアとグレード

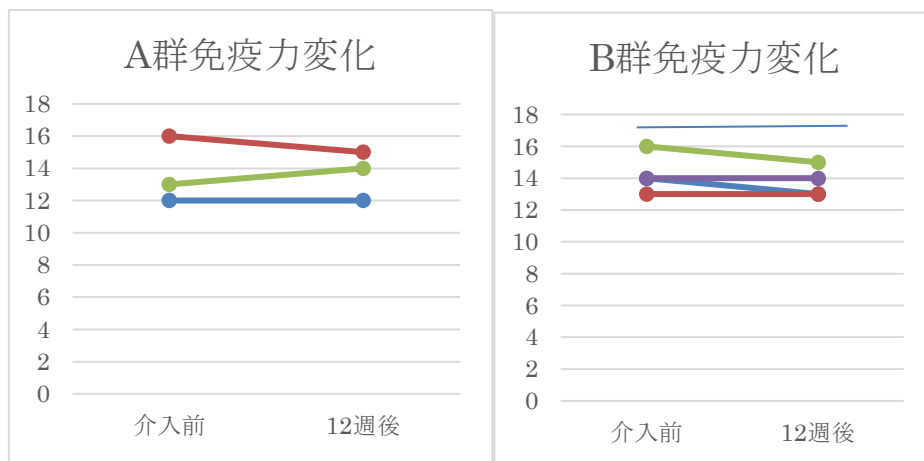


図3 介入前後の免疫力の変化

登録症例のうち結果のでた7名の介入前の結果では、免疫カスコアが12~16で、免疫カグレードはIIが3名、IIIが4名で平均は14点であった。Tリンパ球の機能としては年齢相応が2名で後の5人は年齢相応の機能より劣る免疫状態であるとの結果であった。介入により免疫力の向上が期待されたが、1例のみ若干スコアが上がったが、A群、B群ともにその他はすべて同程度のスコアであった(図3)

D. 考察と結論

腸管は消化吸収を司るため栄養状態を司るのみならず、人間の最も大きな免疫器官であり、腸管免疫と全身免疫が密接に関与していることはすでに多数報告されている。すなわち、高齢者に多い疾患である便秘を治療する際にプロバイオティクスを同時投与することは、便秘に対するより有用な治療法であるのみならず、腸内環境を整え全身免疫の改善を期待されることが想定された。

今回の検討では自発的排便に関しては、便秘薬にプロバイオティクスを同時投与するこ

とにより、やはり早期の排便状況の改善が見られ、高齢者の便秘治療に関してはより有用な治療法であると考えられた。また、腸内細菌からの検討では、プロバイオティクス併用する群において、日和見感染の原因とされる **Bacteride** 門とクロストリジウム属が含まれる **Proteobacteria** 門の減少する傾向がみられた。しかし、善玉菌とされる **Actinobacteria** 門増加は期待される程ではなかった。腸内細菌叢は前述したように高齢になるとクロストリジウム属やウエルシュ菌などの有害菌が増加してくることが明らかとなっているが、今回の検討の結果から、便秘改善するためにプロバイオティクス併用投与することは、これらの腸内細菌の加齢的変化の改善をうながす可能性があると考えられた。

また、腸内細菌は腸管免疫と深く関連があるため、結果として腸管免疫能の環境保持に役立つ可能性も示唆された。腸管免疫能は全身免疫能と密接に関与しているため、症例数は少ないものの、高齢便秘患者における全身免疫能の機能的評価を行った。便秘患者においては年齢相当で安全圏と判定される 17 点以上の免疫スコアが見られた例は 1 例もなく、高齢者の健康寿命延長に対して非常に重要な要素である全身免疫能がかなり低下している可能性が認められた。しかし、今回の検証では便秘薬による便秘の改善によっても、期待された便秘薬にプロバイオティクス併用することによっても全身の免疫スコアの向上はみられなかった。腸内細菌叢の改善が一部にとどまったことおよび免疫力の向上がみられなかったことに関しては、12 週間の観察期間では短いことが原因で認められなかった可能性もあり、今後は症例を増やすとともに観察期間を延長することも検討したい。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

主任研究者

- 1) Matsuura T, Kyokane K., Yamada S., Kuno Y. ; The development of the cure of the functional intestinal disorder based on the differences of gut microbiota in aged patients: A randomized clinical trial *Medicine* に投稿中
- 2) Matsuura T, Kyokane K., Yamada S., Kuno Y. ; Treatment of chronic constipation and dysbiosis in elderly patients *J of clinical trials* (accepted)
- 3) 松浦俊博；消化器系がん 老年医療グリーンノート

2. 学会発表

- 1) 松浦俊博；高齢者の機能的便秘に対するプロバイオティクスの有用性の検討 第 63 回日本老年医学会学術集会 2021 6 月 名古屋 (発表予定)

分担研究者

論文発表：なし

学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし

2. 実用新案登録 : なし

3. その他 : なし