

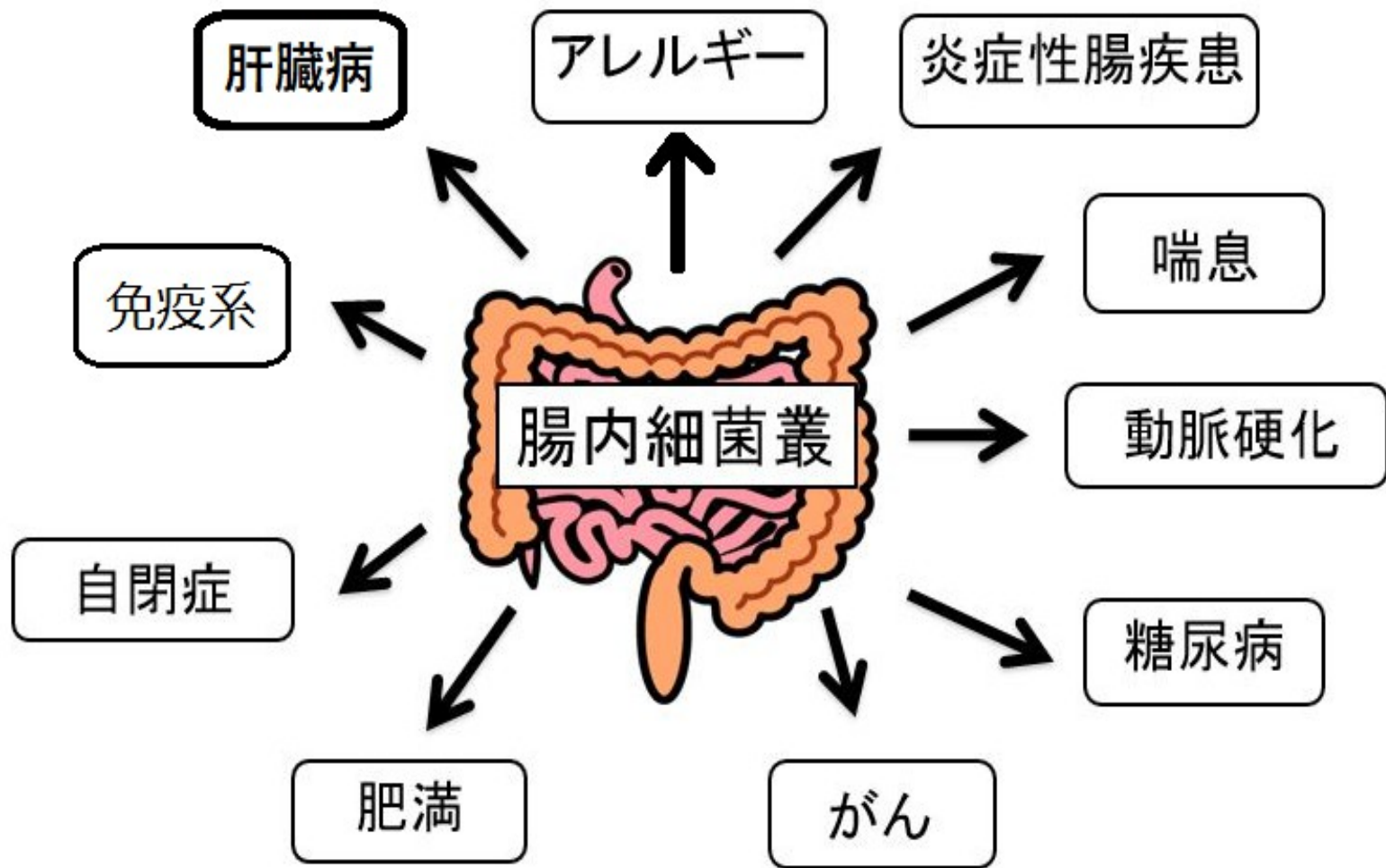
講演 5 : 11:40～

2016年8月28日(日)
第2回MR研修会

腸内細菌と肝臓病

消化器の知識をふやす会

岡 正直



本日の講演内容

腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)
非アルコール性脂肪肝炎(NASH)
Leaky gut syndrome(LGS)

本日の講演内容

腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

Leaky gut syndrome(LGS)

An aerial photograph of a formal garden. The garden features a central green lawn area with two tall, conical topiary trees. Surrounding the lawn are various flower beds with pink, yellow, and white flowers. The garden is bordered by high, green hedges and a stone path. In the background, there are more trees and a rocky hillside.

Flora お花畑

A detailed scanning electron micrograph (SEM) showing a dense and diverse community of microorganisms, likely from the human gut. The image features various shapes and sizes of bacteria, including long, thin, rod-like structures in blue and yellow, and smaller, more rounded or spherical forms in purple and orange. The background is a complex, textured surface with granular and fibrous elements in shades of brown and grey. A blue rectangular box is superimposed in the center, containing the text 'Gut Flora' and its Japanese equivalent '腸内細菌叢' in white characters.

Gut Flora

腸内細菌叢

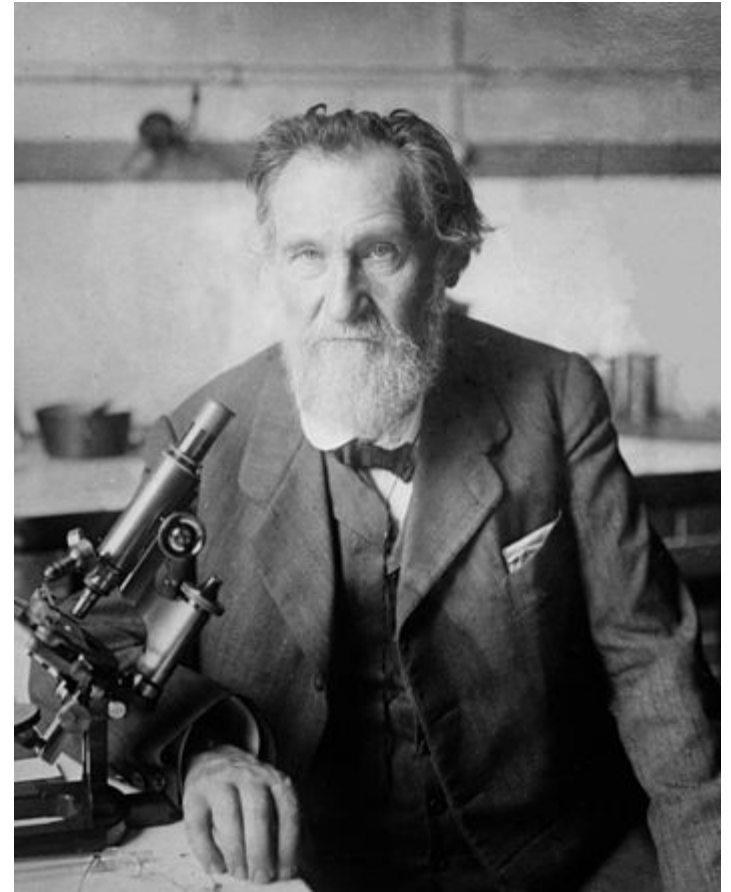
メチニコフ

Ilya Ilyich Mechnikov
(1845~1916)

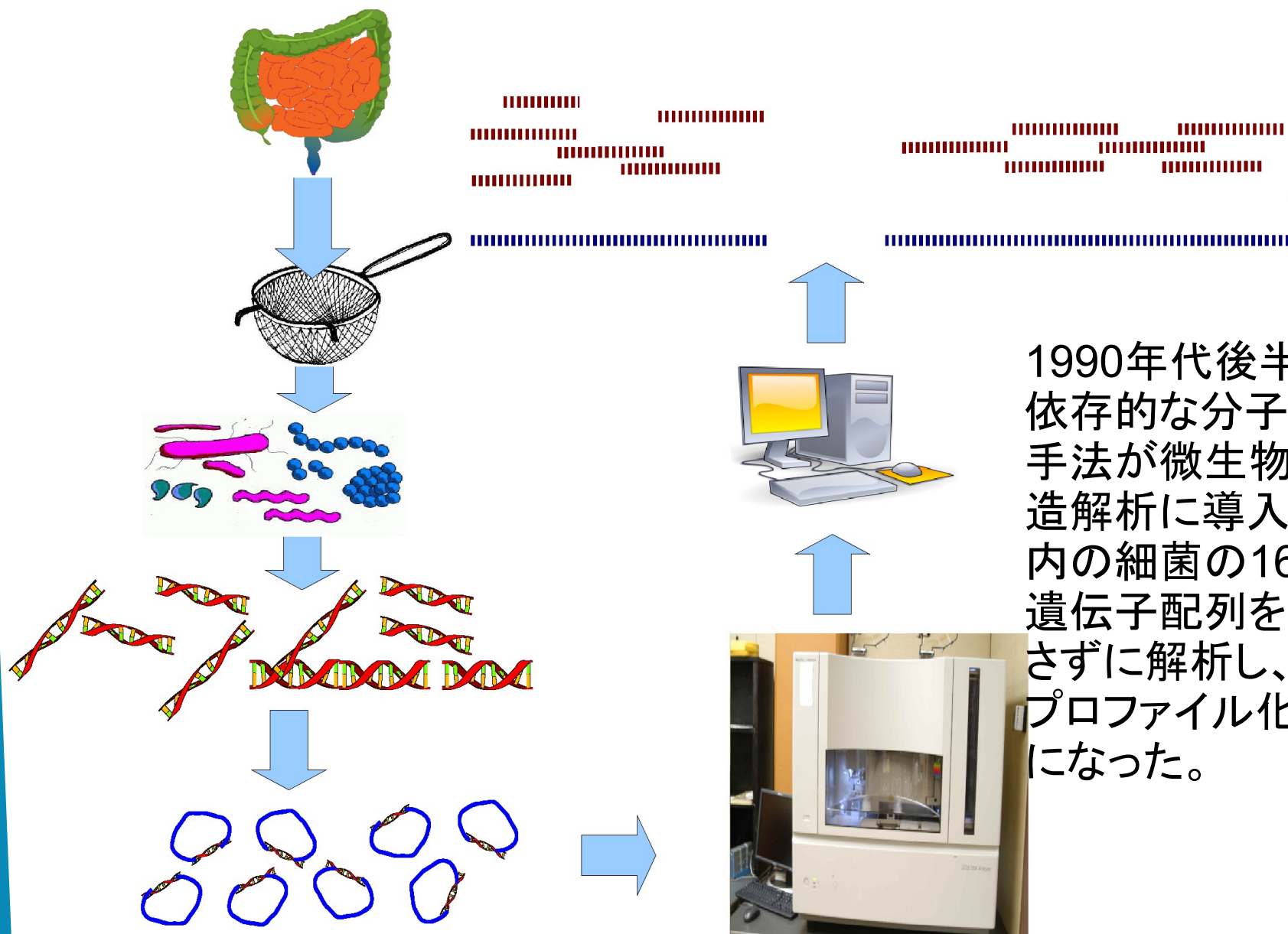
1908年ノーベル生理学・医学賞
受賞理由: 免疫の研究

大腸内の細菌が作り出す腐敗物質
こそが老化の原因であるとする自家
中毒説

ブルガリア旅行中の見聞からヨーグ
ルトが長寿に有用であるという説



16SリボゾームRNA遺伝子配列を指標とする腸内細菌叢解析



1990年代後半に培養非依存的な分子生物学的手法が微生物の群集構造解析に導入。サンプル内の細菌の16S rRNA遺伝子配列を培養を介さずに解析し、細菌叢をプロファイル化できるようになった。

ヒトの腸内細菌

約500～1,000種類以上

100兆個以上（ヒトの細胞は60兆個）

重量にして約1.5kg

（便の半分以上は細菌あるいはその死骸からなる）

それ自体一個の臓器とも言える

腸内細菌の種類

4つの門で99%を占める

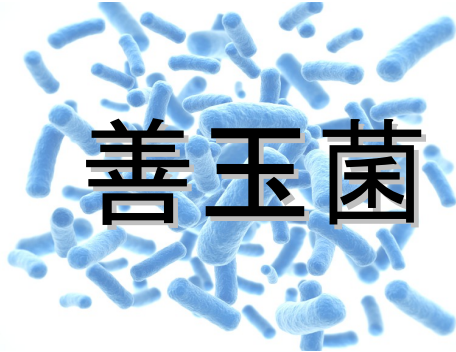
Firmicutes ファーミキュテス (60%)

Bacteroides バクテロイデス (20%)

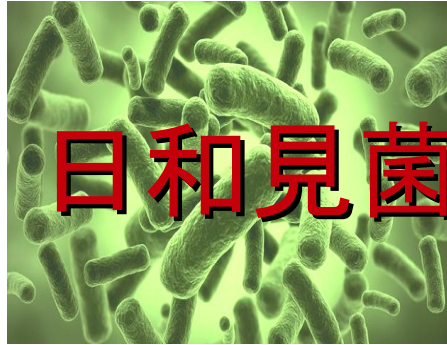
Actinobacteria アクチノバクテリア

Proteobacteria プロテオバクテリア

腸内細菌のはたらき



善玉菌



日和見菌



悪玉菌

乳酸菌・ビフィズス菌
など

腸の運動を促す
ビタミンを合成する
免疫の働きを高める
感染を防御する
消化吸収を促進する

2

バクテロイデス・大腸
菌・連鎖球菌など

健康な時はおとなしくし
ているが、抵抗力が低
下するなどのきっかけ
で、悪い働きをする

7

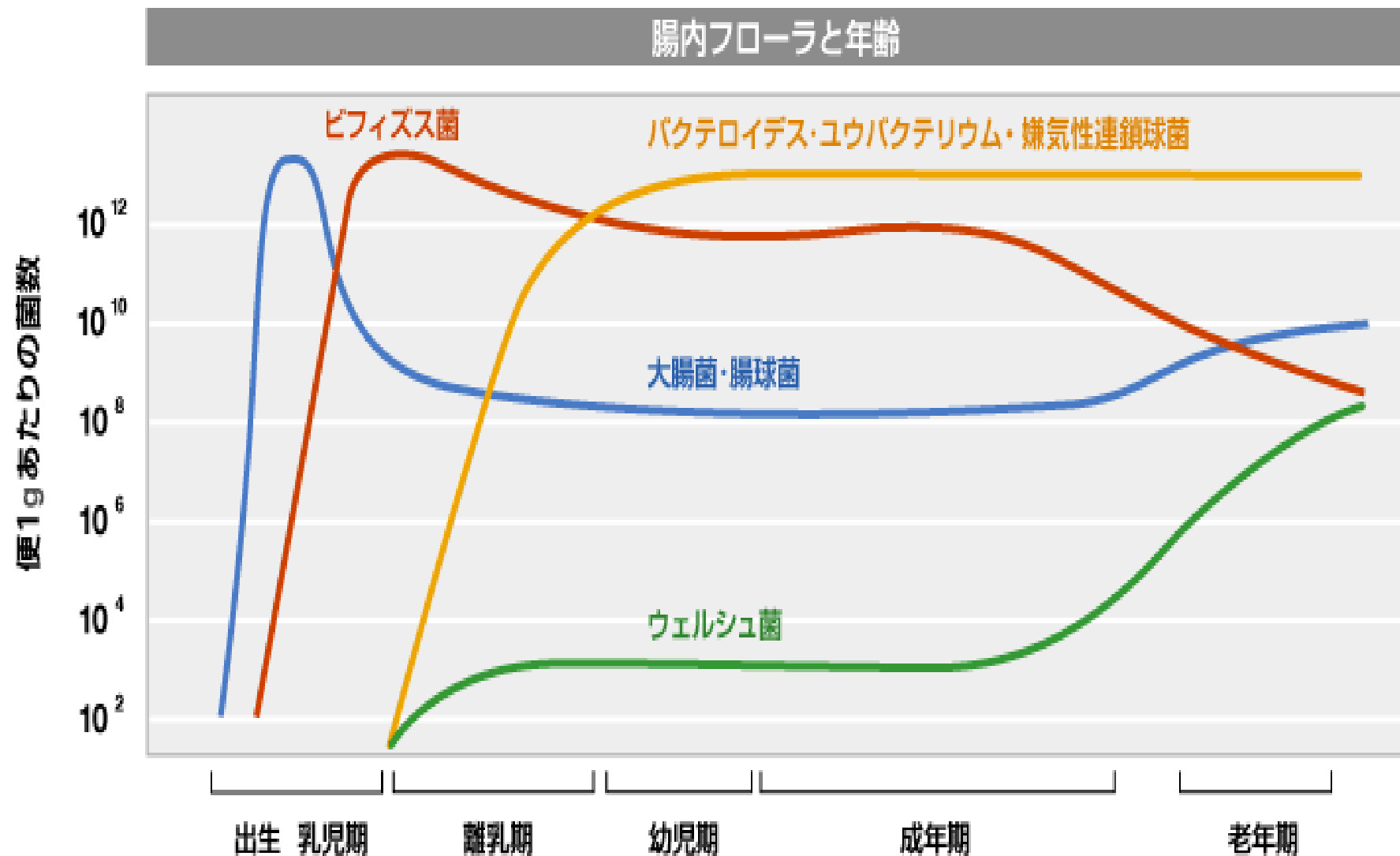
大腸菌・ウェルシュ菌・
ブドウ球菌など

腸内を腐敗させる
毒素・発がん物質を作る
ガスを発生させる
腸の運動を妨げる

1

理想的な腸内細菌の割合

年齢による腸内細菌の変化



小腸内細菌異常増殖 (SIBO:small intestinal bacterial overgrowth)



この細菌はほとんどが嫌気性菌で、粘膜炎症や吸収不良に関与する。患者はかならずしも症状を示さないが、腹部膨満感、腹部不快感、水様性下痢、およびディスペプシアを呈することがあり、重症例では体重減少を示す場合もある。原因としては慢性膵炎、腸閉塞、消化管運動障害などがあげられる。

腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)が 引き起こす疾患

炎症性腸疾患(IBD)

アルコール性肝障害(ALD)

過敏性腸症候群(IBS)

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

機能性ディスぺプシア(FD)

肝臓がん(HCC)

大腸がん

肥満

NSAIDsによる小腸障害

糖尿病

偽膜性腸炎

多発性硬化症(MS)

小腸内細菌異常増殖(SIBO)

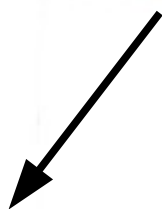
自閉症

Leaky gut syndrome(LGS)

動脈硬化

.....その他多数

肥満マウスの腸内細菌を移植すると
レシピエントマウスも肥満を呈する
無菌マウス



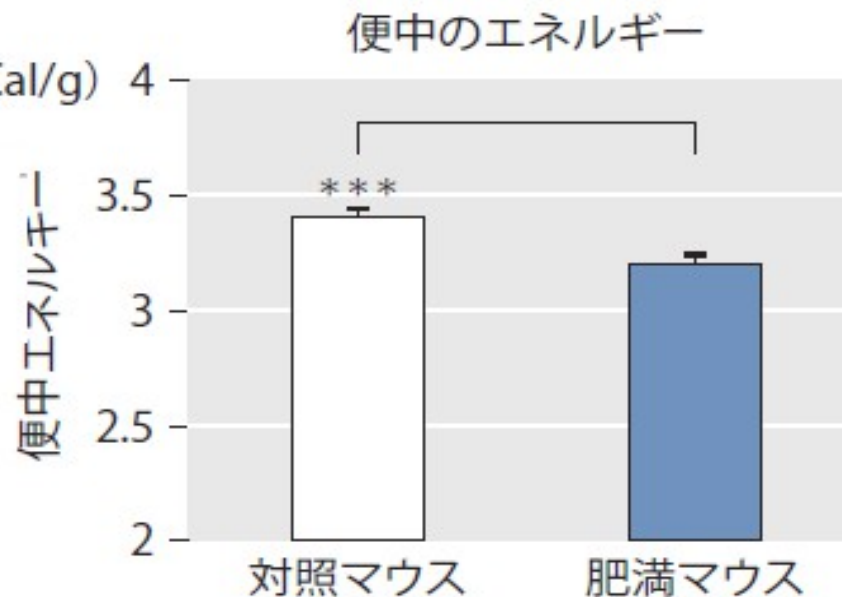
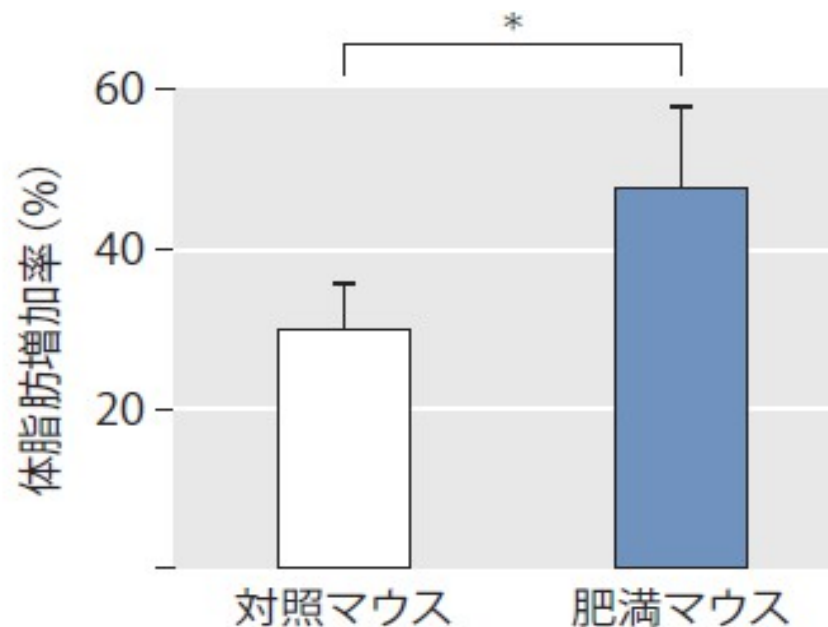
通常マウスの
腸内細菌を移植



肥満マウスの
腸内細菌を移植

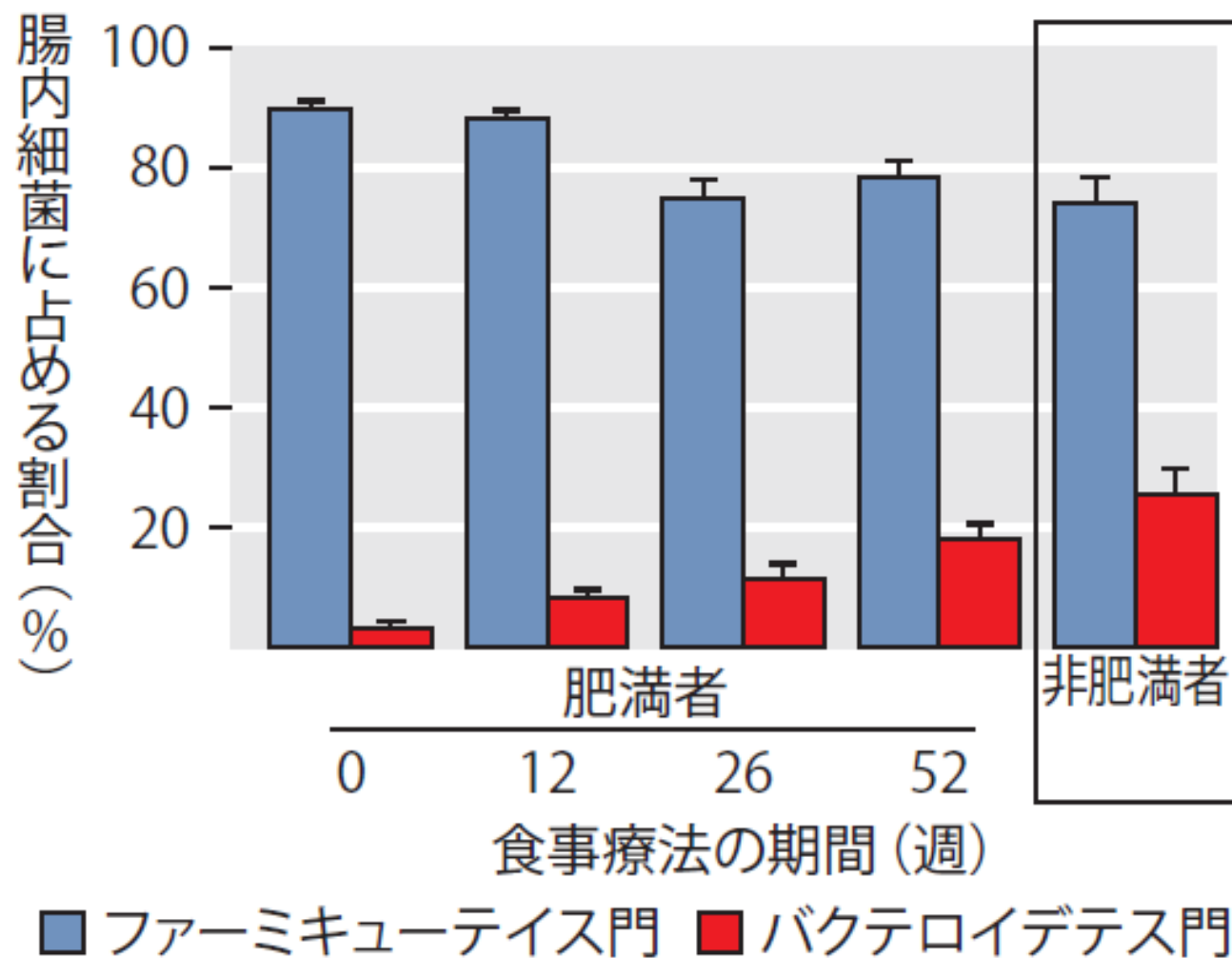


体重増加↑



* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ (Nature 444 : 1027, 2006)

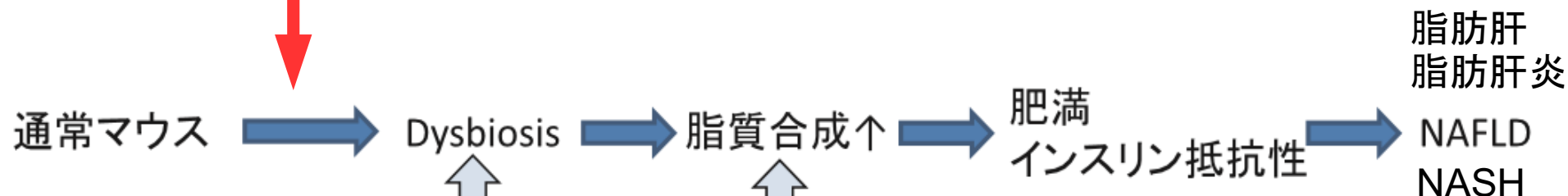
肥満者の食事療法による腸内細菌叢の変化



無菌マウス → 肥満になりにくい

過栄養負荷(高脂肪負荷など)

Dysbiosisによる肥満のしくみ



↑ *Firmicutes*
↓ *Bacteroides*

1. ChREBP ↑ 糖質応答転写因子
2. SREBP ↑ 脂質合成転写因子
3. Fiaf阻害 ⇒ LPL活性 ↑ リポ蛋白リパーゼ
(肝臓や脂肪組織での脂肪酸取り込み亢進)
4. 炭水化物吸収 ↑
5. 短鎖脂肪酸 ↑ SCFA

ChREBP: carbohydrate response element-binding protein

SREBP: sterol regulatory element-binding protein

Fiaf: fasting-induced adipose factor

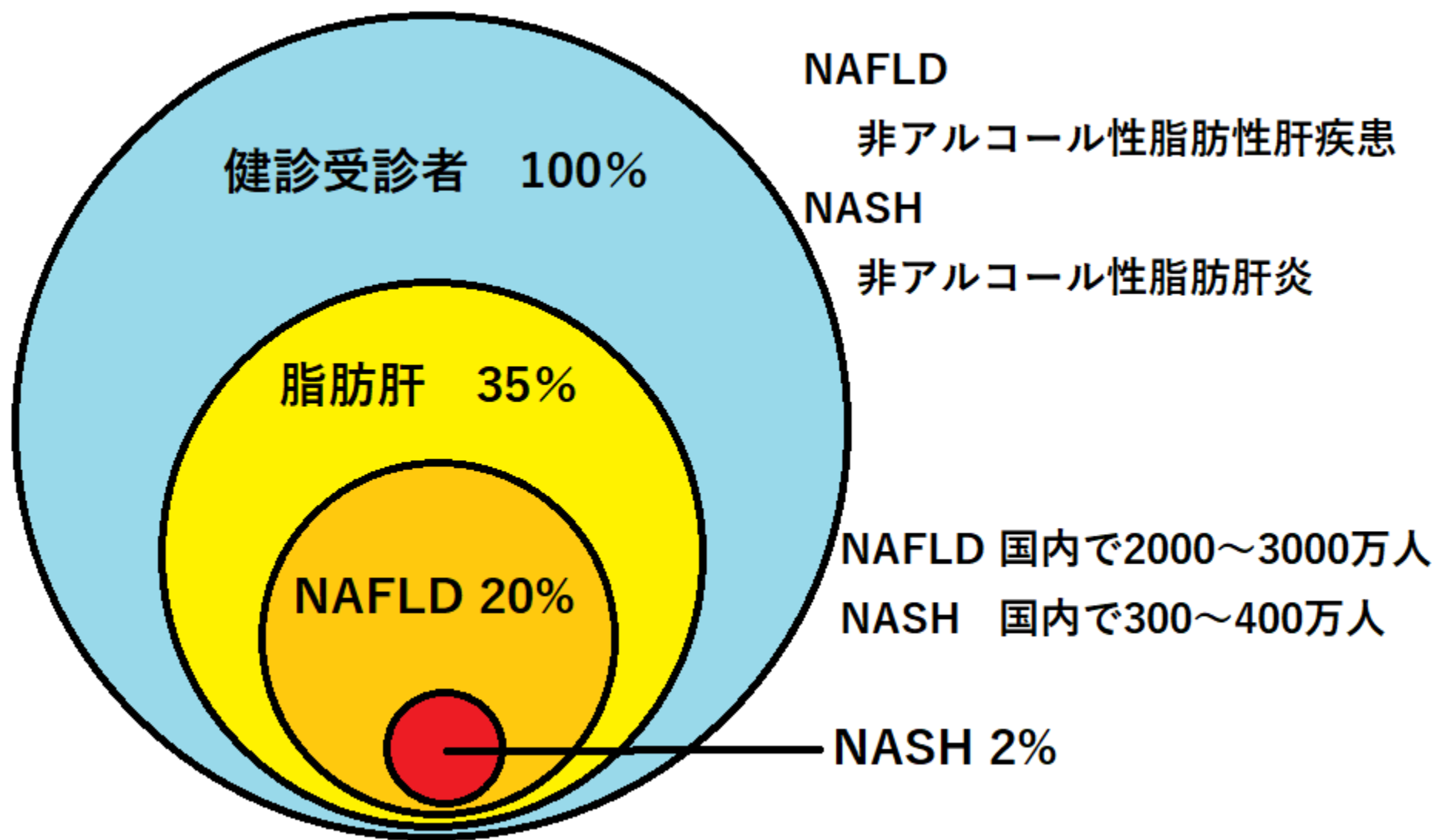
SCFA: short chain fatty acid

本日の講演内容

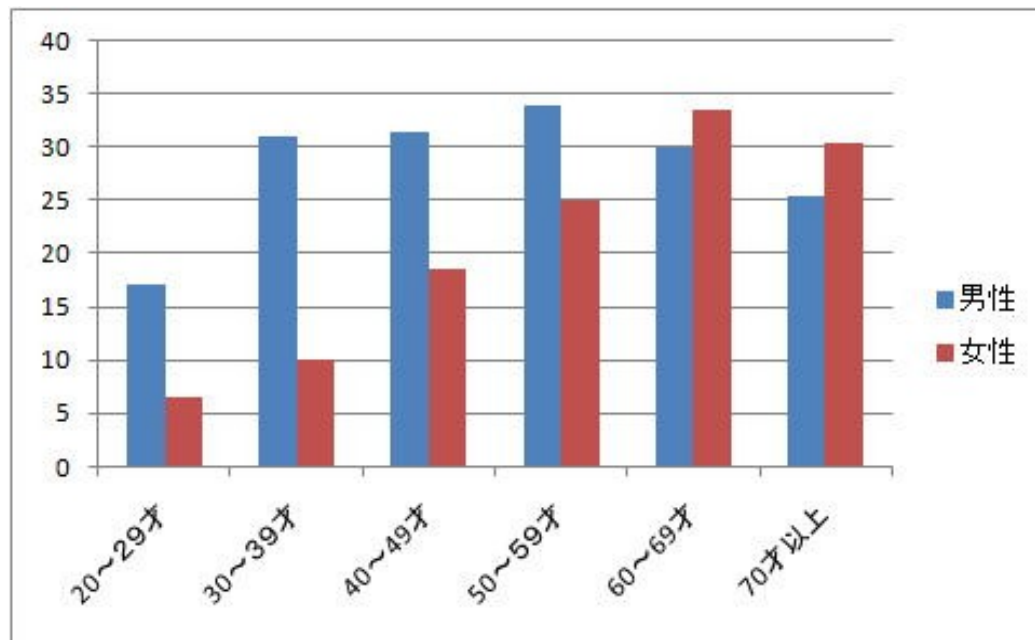
腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

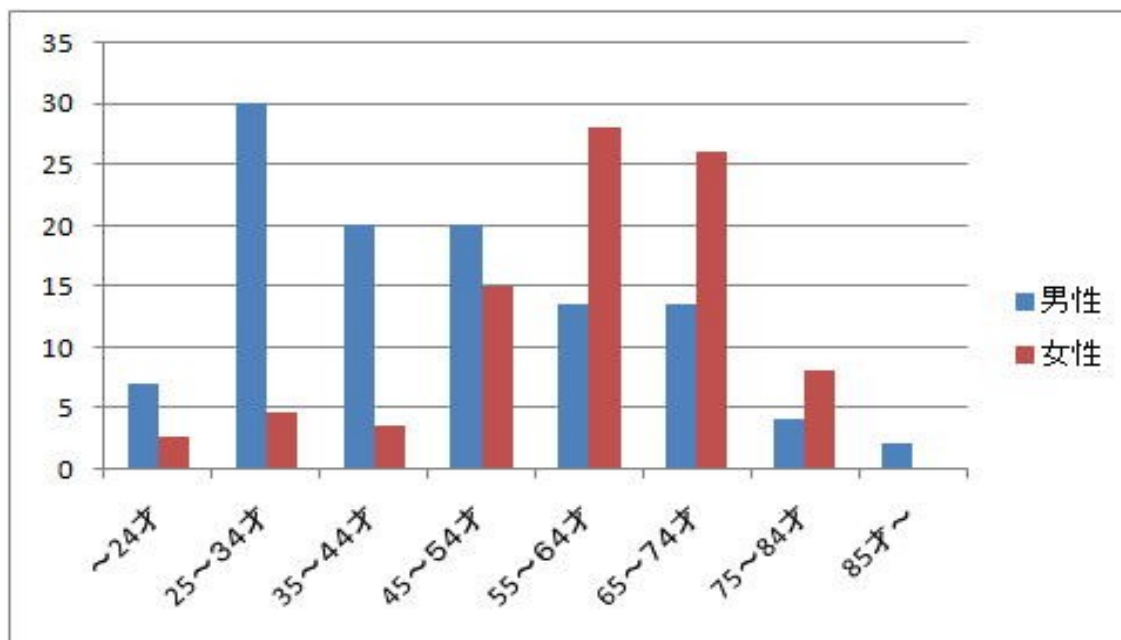
Leaky gut syndrome(LGS)



肥満(BMI>25)の性別 年齢別分布(%)



NAFLDの性別年齢別 分布(%)



NAFLD:
非アルコール性脂肪性肝疾患

▶正常肝 Normal liver

中性脂肪(TG)は3～5%程度含まれる

▶脂肪化 Steatosis

中性脂肪(TG)は5%以上

▶脂肪肝 Fatty liver (FL)

中性脂肪(TG)は30%以上(大滴性脂肪)

▶脂肪肝炎 Steatohepatitis (SH)

脂肪肝に炎症・線維化などを伴う

▶アルコール性(A:alcoholic)、非アルコール性(NA:non alcoholic)

$$\text{NAFL} = \text{NA} + \text{FL} \quad \text{NASH} = \text{NA} + \text{SH}$$

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

NAFL:
Non alcoholic fatty liver

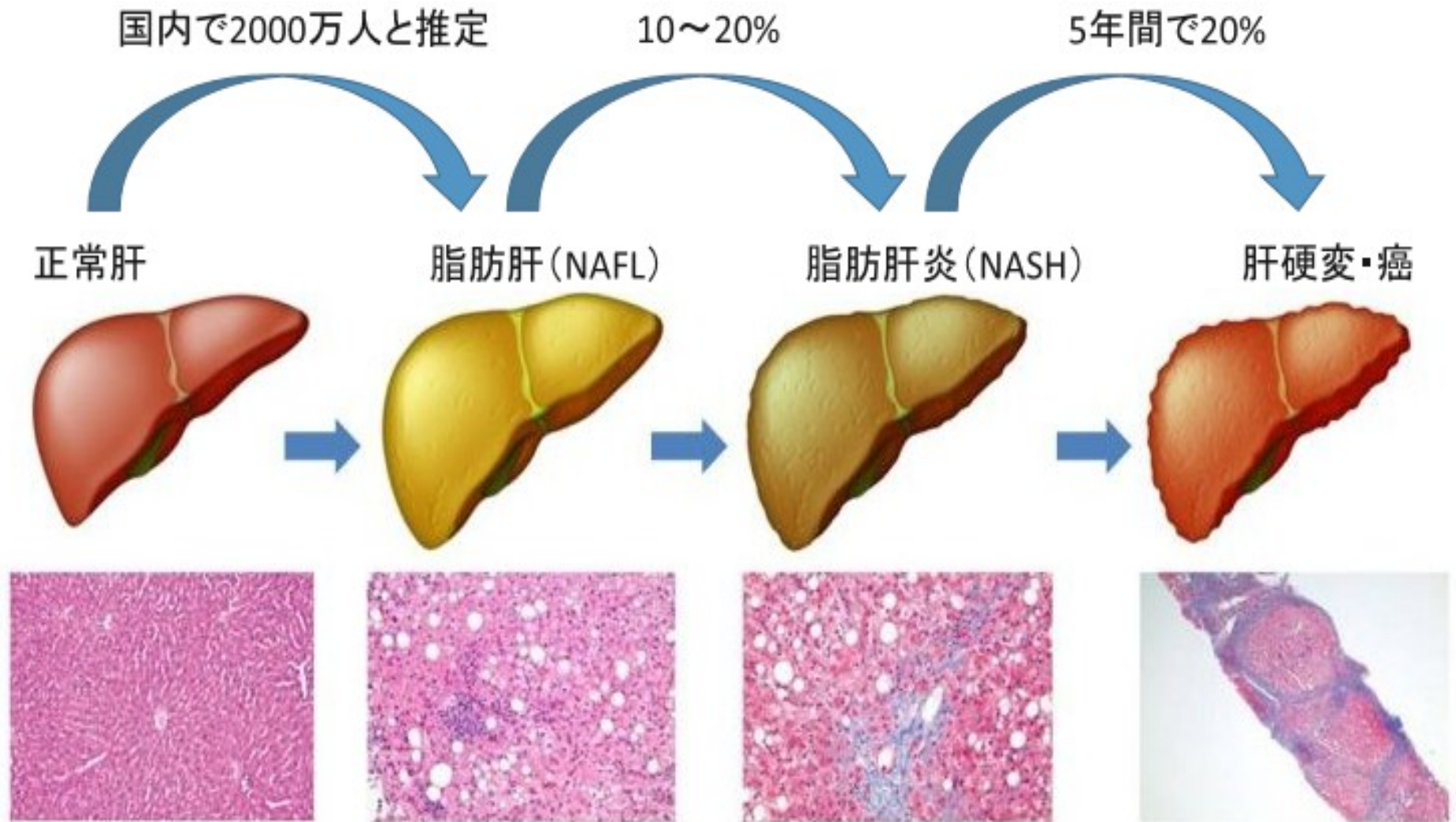
70~80%

NASH:
Non alcoholic
Steatohepatitis

20~30%

$$\text{NAFLD} = \text{NAFL} + \text{NASH}$$

NAFLDの進展過程



いわゆる脂肪肝 Fatty liver

アルコール摂取量
男 30g/日以上、女 20g/日以上

Yes

No

アルコール性 ALD

非アルコール性 NAFLD

病理診断(肝生検)

病理診断(肝生検)

脂肪化
(30%未満)

脂肪肝
(30%以上)

脂肪肝
NAFL

炎症なし

脂肪肝炎
NASH

炎症あり

アルコール20g相当のお酒の目安

種類	アルコール度数	量
ビール	5%	500ml
日本酒	15%	160ml
ウイスキー・ ブランデー	43%	60ml
焼酎	35%	70ml
ワイン	12%	200ml

NAFLDの疾患概念

- ・ 飲酒は, エタノール換算で
男性30 g/日未満, 女性20 g/日未満
- ・ ウイルス性や自己免疫性など
他原因の肝疾患を除外

肝硬変
肝細胞癌

肝生検診断

炎症
肝細胞風船様変性
線維化

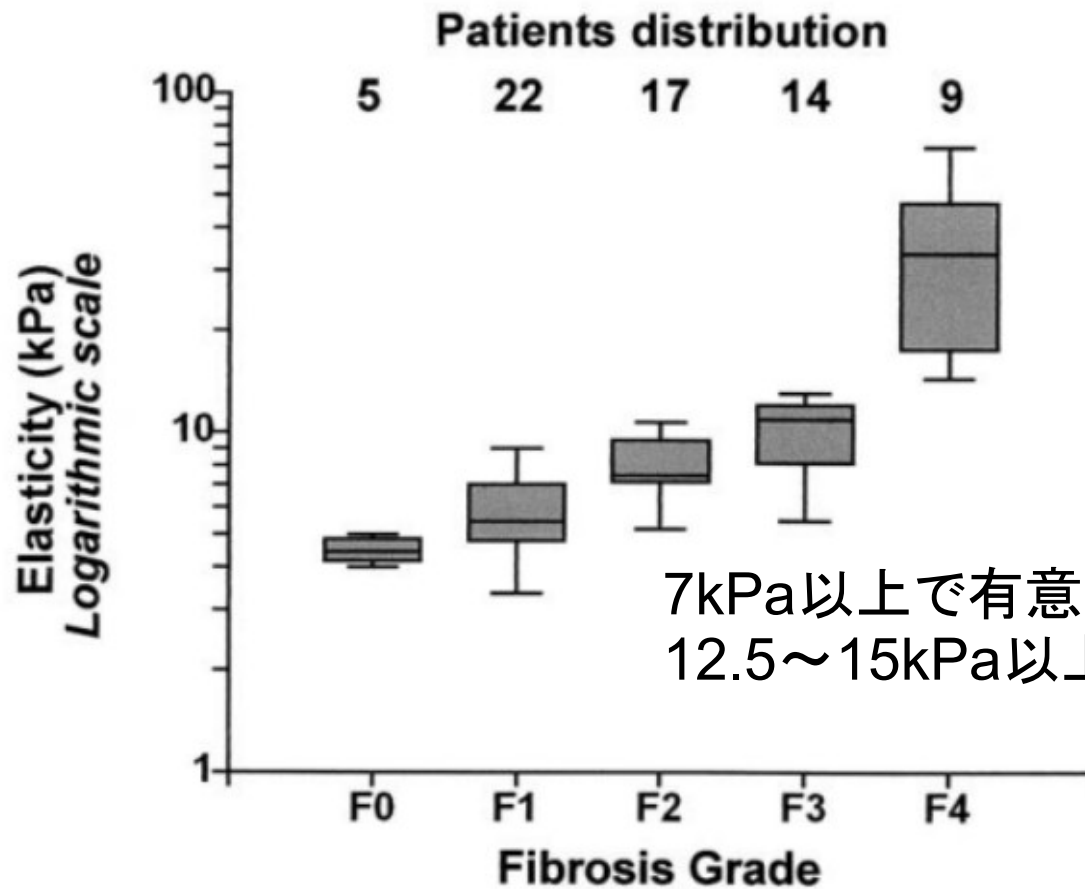
NASH

NAFL

N
A
F
L
D



Elastography



7kPa以上で有意な線維化
12.5~15kPa以上で肝硬変



NAFLDとNASHの鑑別に有用性が期待されている臨床検査値

一般臨床検査値

AST、ALT、AST/ALT比、PLT、GLU

インスリン抵抗性

空腹時インスリン、HOMA-IR、レプチン、アディポネクチン、
レチノール結合蛋白4

酸化ストレス

脂質過酸化物、酸化LDL、チオレドキシン

炎症・サイトカイン

TNF- α 、高感度CRP、フェリチン、ペントラキシン3、IL-6、
オステオプロテグリン、CCケモカインリガンド2、ICAM-1

内分泌

DHEA-S、インスリン様成長因子1

アポトーシス

サイトケラチン18(CK18)断片

線維化

ヒアルロン酸、4型コラーゲン7S、TGF β 、TIMP1
M2BPGi(Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体)

各種スコアリングシステム

NAFLD fibrosis score、FIB4 score、NAFIC score

スコア	計算式	解釈
NAFIC score	Ferritin 200 (女) or 300 (男) ng/ml 以上 = 1点 Insulin 10 μ U/ml 以上 = 1点 Type4 collagen 7s 5.0 ng/ml以上= 2点	2点以上でNASHの可能性が高い 0点ではNASHの可能性が低い
FIB4 index	$\frac{(\text{年齢 (歳)} \times \text{AST [IU/L]})}{(\text{血小板 (10}^9/\text{L)}) \times \sqrt{\text{ALT [IU/L]}}}$	2.67以上でNASH (stage 3 or 4) の可能性が高い 1.30以下でNASH (stage 3 or 4) の可能性が低い
AST to platelet ratio index (APRI)	$\frac{\text{AST (正常上限との比)}}{\text{血小板 (10}^9/\text{L)}} \times 100$	1以上でNASH (stage 3 or 4) の可能性が高い
NAFLD fibrosis score (NFS)	$-1.675 + 0.037 \times \text{年齢 (歳)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{空腹時高血糖/糖尿病 (有=1, 無=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板 (10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{アルブミン(g/dL)}.$	0.676以上でNASH (stage 3 or 4) の可能性が高い -1.455以下でNASH (stage 3 or 4) の可能性が低い
BARD score	BMI 28 kg/m ² 以上=1点 AST/ALT 0.8以上 =2点 糖尿病有り =1点	2点以上でNASH (stage 3 or 4) の可能性が高い

NAFLD

NAFLD治療
フローチャート

鑑別診断(肝生検)

NAFL

NASH

高度肥満

外科療法

肥満

食事・運動療法

肥満なし

基礎疾患の有無

効果あり
ー7%以上減量

そのまま継続

効果不十分
ー7%未満

基礎疾患の有無

生活習慣の改善
経過観察

なし

ビタミンE

2型糖尿病

ピオグリタゾン

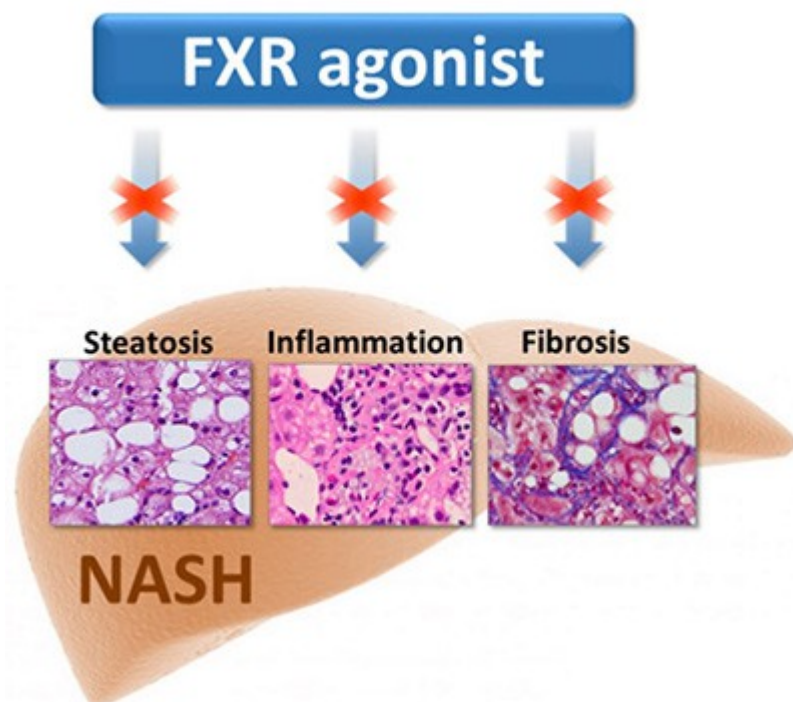
高コレステ
ロール血症

スタチン
エゼチミブ

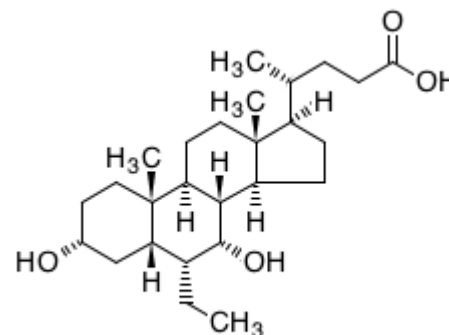
高血圧症

ARB

farnesoid X receptor (FXR) agonists



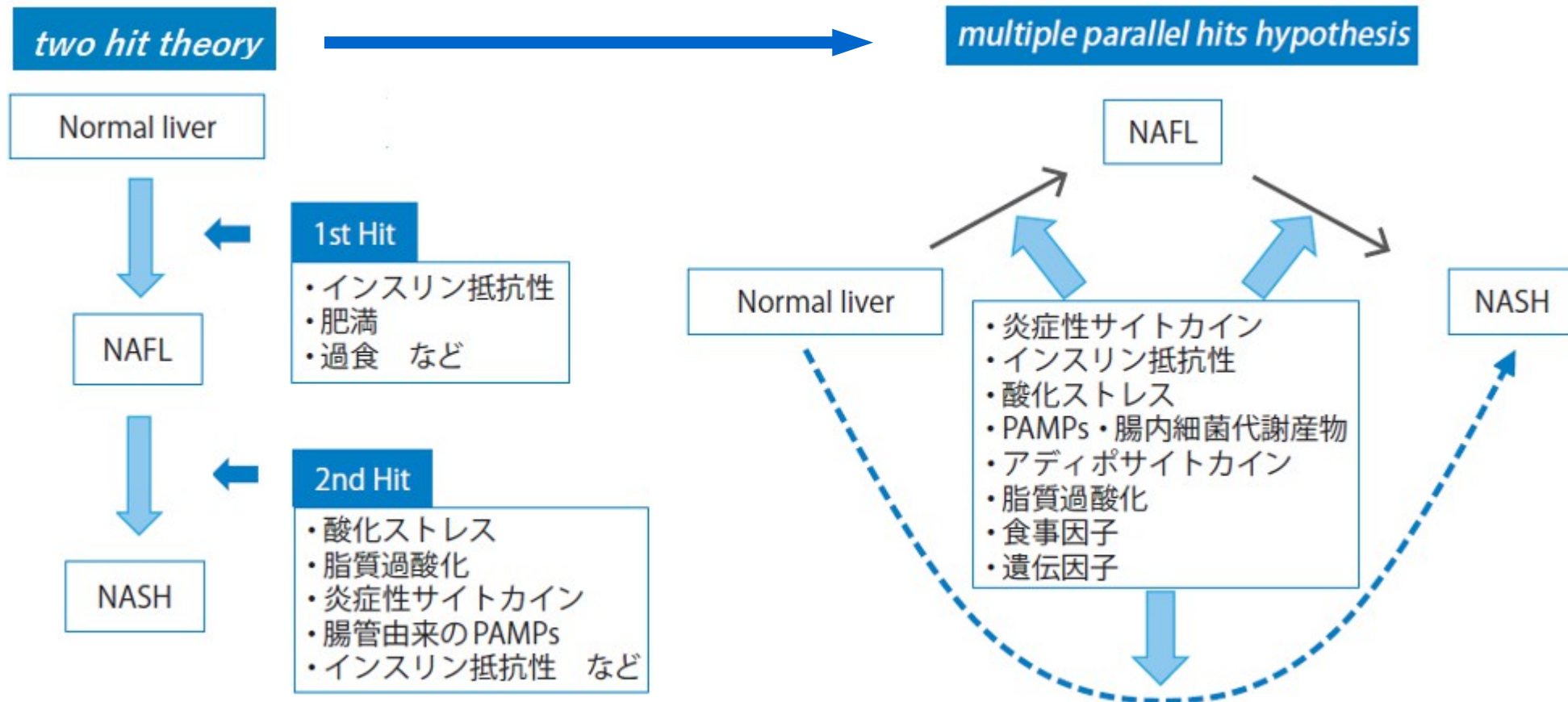
Obeticholic acid (OCA)
オベチコール酸
(6 α -エチル-ケノデオキシコール酸)



ファルネソイドX受容体 (FXR: 胆汁酸が結合する転写調節核内受容体) に対する強力な活性化因子である「オベチコール酸」は脂肪肝の動物モデルにおいて、肝脂肪と肝臓の線維化を軽減し、門脈高血圧を軽快化することが示されている

NAFLD/NASH発症のメカニズム

Two hit theory から
Multiple parallel hits hypothesis へ



PAMPs(pathogen-associated molecular patterns)
病原体関連分子パターン

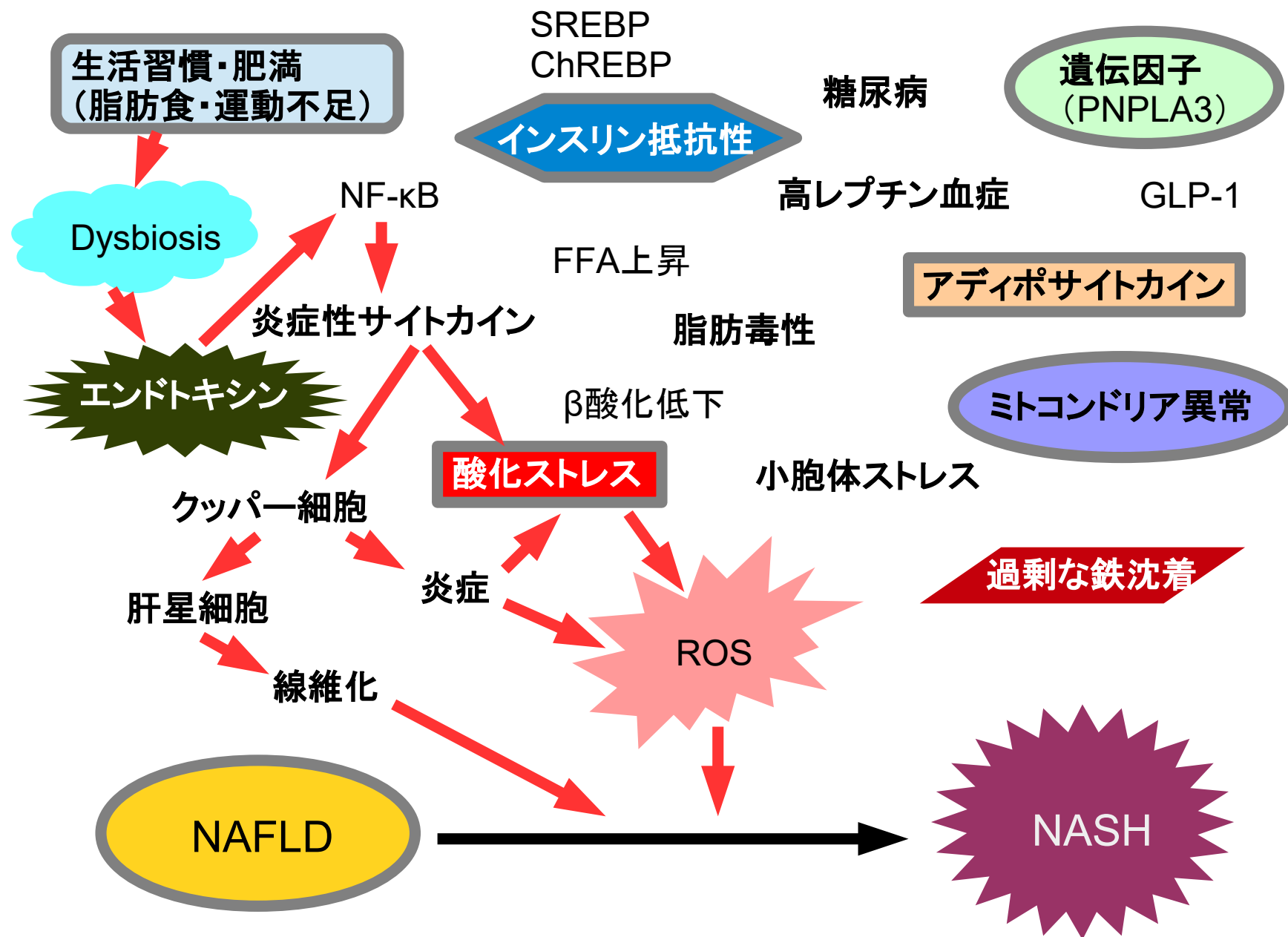
NASH発症に関する遺伝的因子

PNPLA3の遺伝子多型 (I148M)

(patatin-like phospholipase domain containing 3 gene)

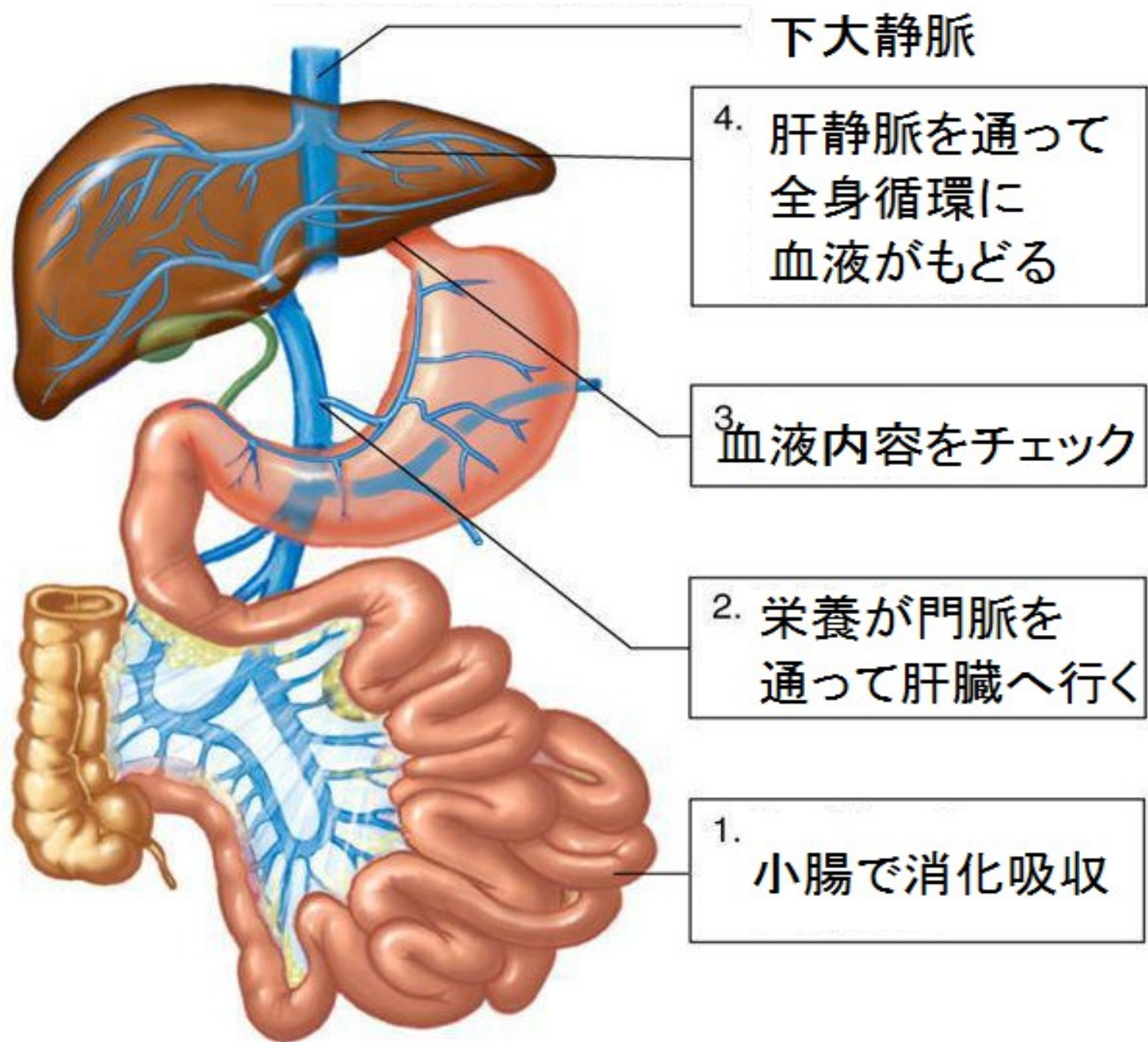
PNPLA3は脂肪滴膜に局在し、リパーゼ活性を促進させ脂質代謝に関与することから、この部位の遺伝子多型は脂質代謝異常に関与する

C(シトシン) → G(グアニン) 変化により
148番のI(イソロイシン) → M(メチオニン)
リパーゼ活性が失われる

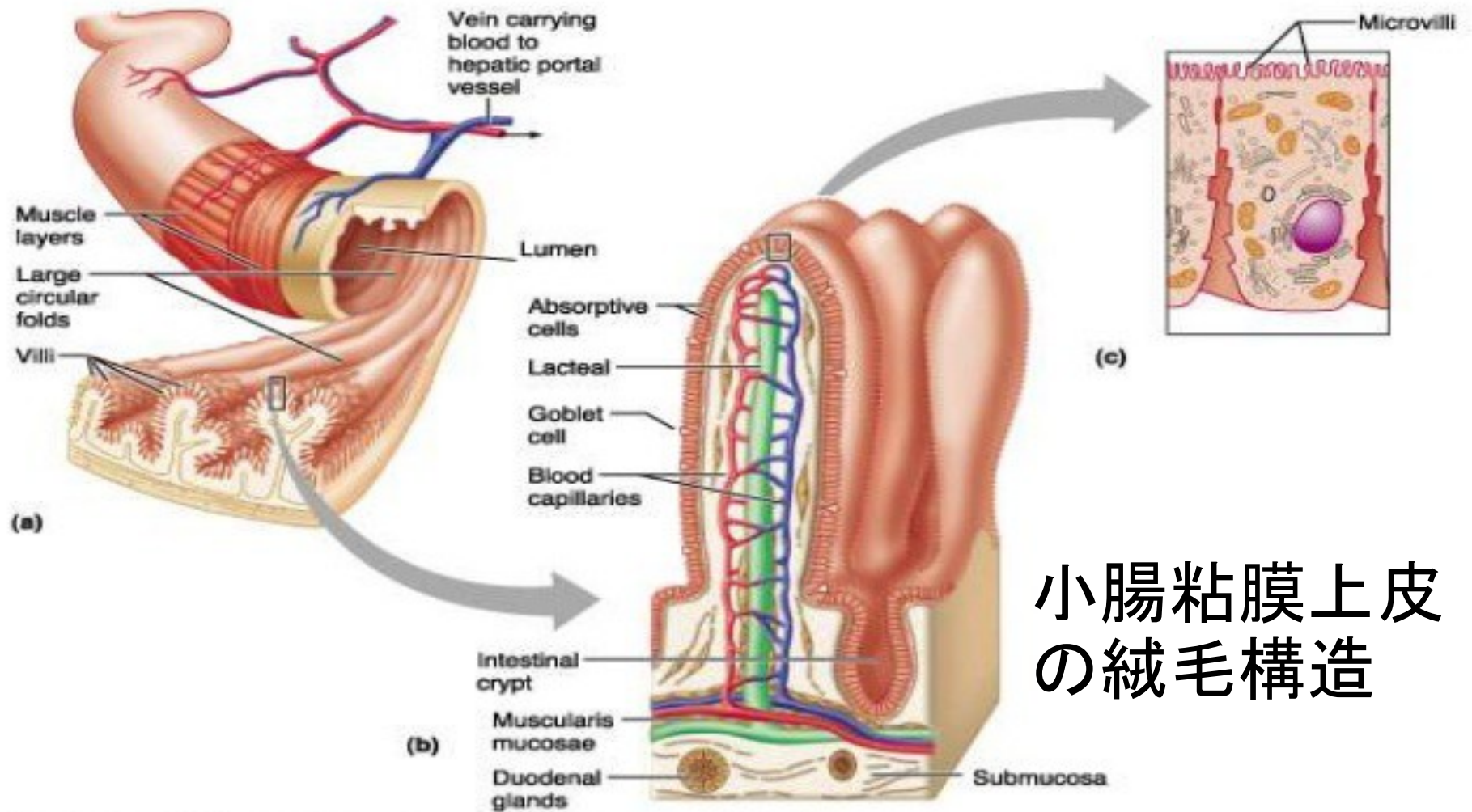


本日の講演内容

腸内細菌叢の異常(Dysbiosis)
非アルコール性脂肪肝炎(NASH)
Leaky gut syndrome(LGS)



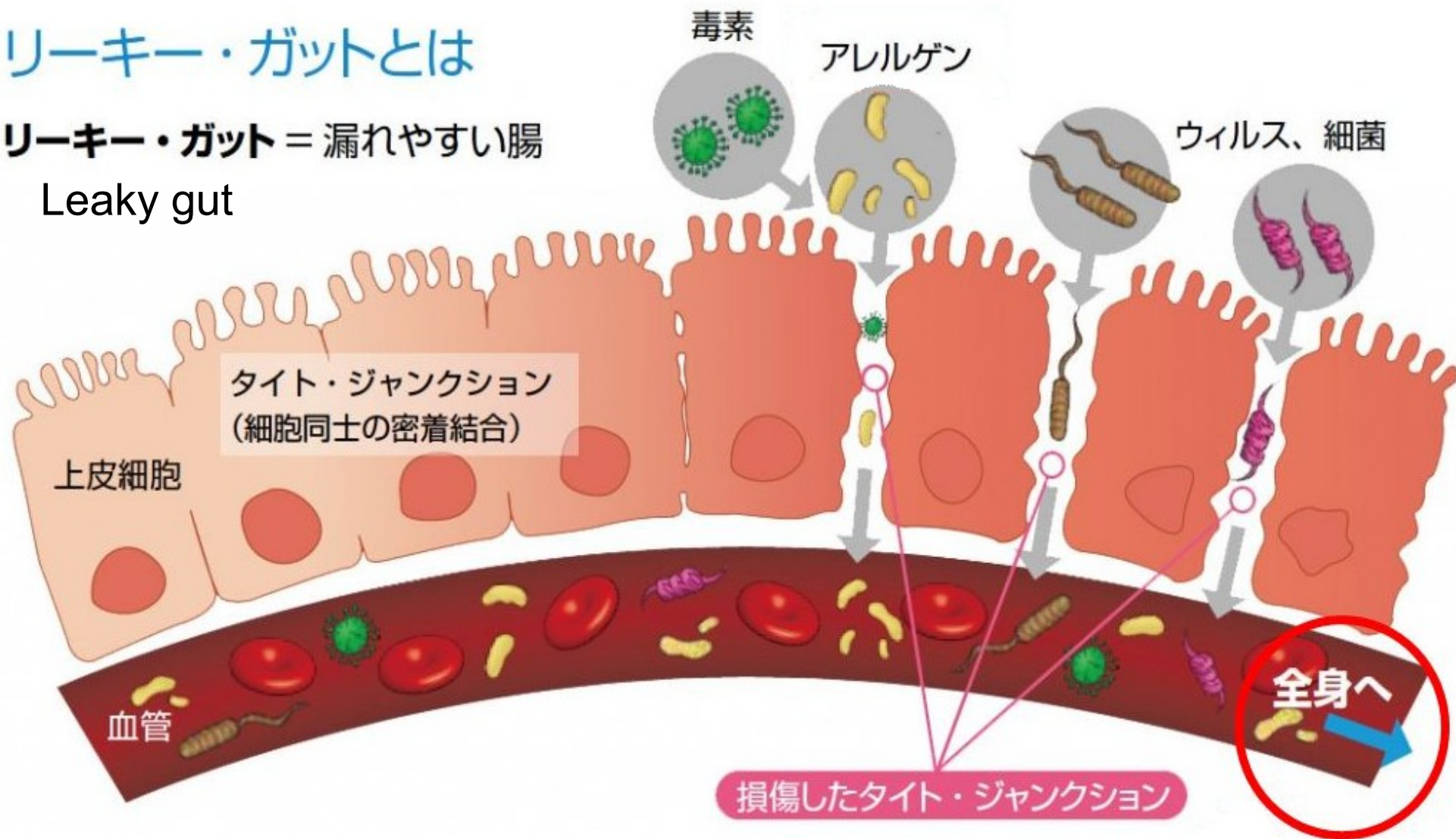
Structure of the Villi in the Small Intestine



小腸粘膜上皮
の絨毛構造

リーキー・ガットとは

リーキー・ガット = 漏れやすい腸
Leaky gut



粘膜上皮のタイトジャンクションが壊れて小腸内容の異常な透過性亢進がおこる

Leaky gut syndrome (LGS)が原因となる疾患

胃潰瘍

感染性下痢

過敏性腸症候群

炎症性腸疾患

セリアック病

食道がん・大腸がん

炎症性皮膚疾患

アレルギー

喘息

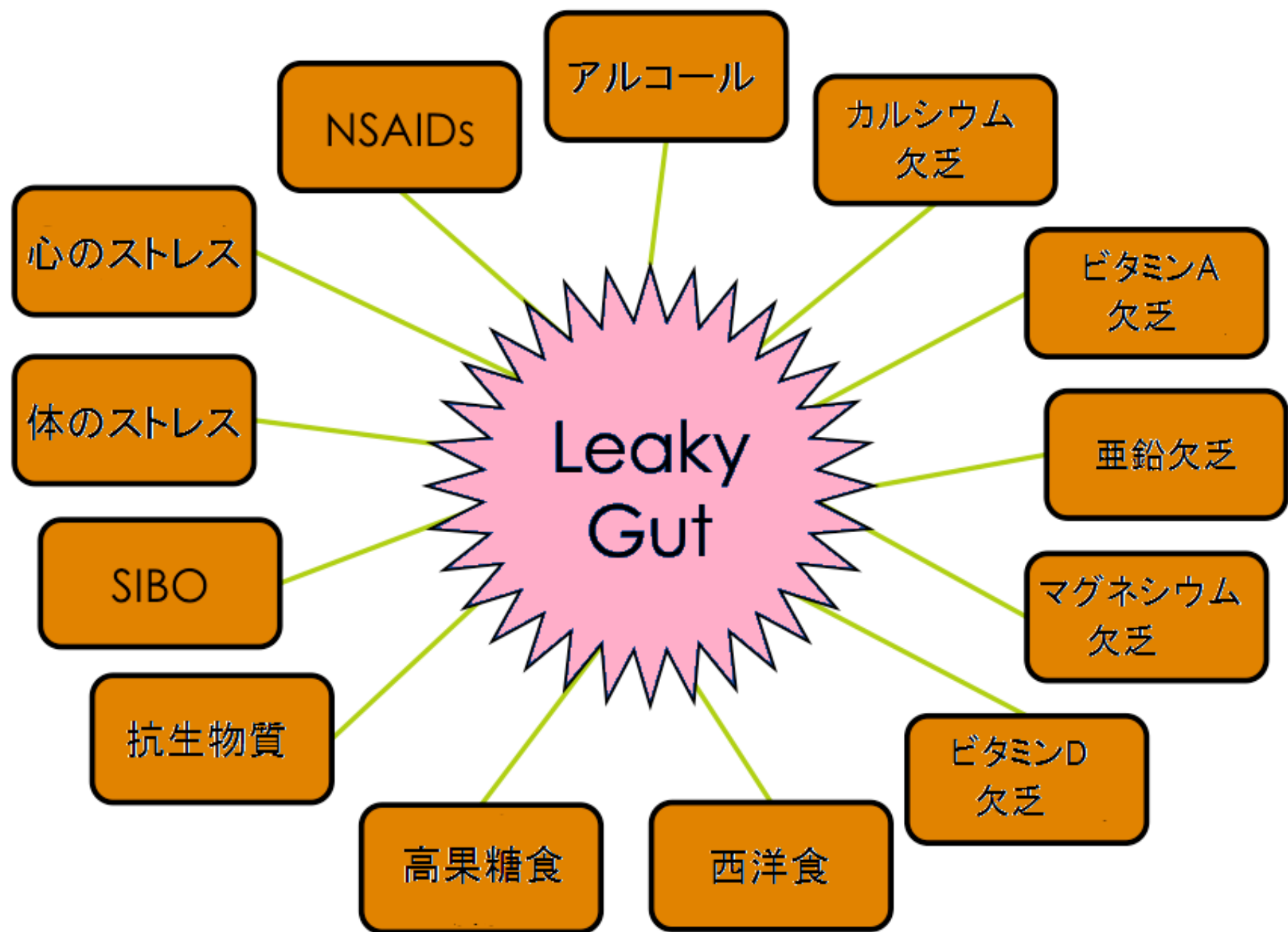
自閉症

感染症

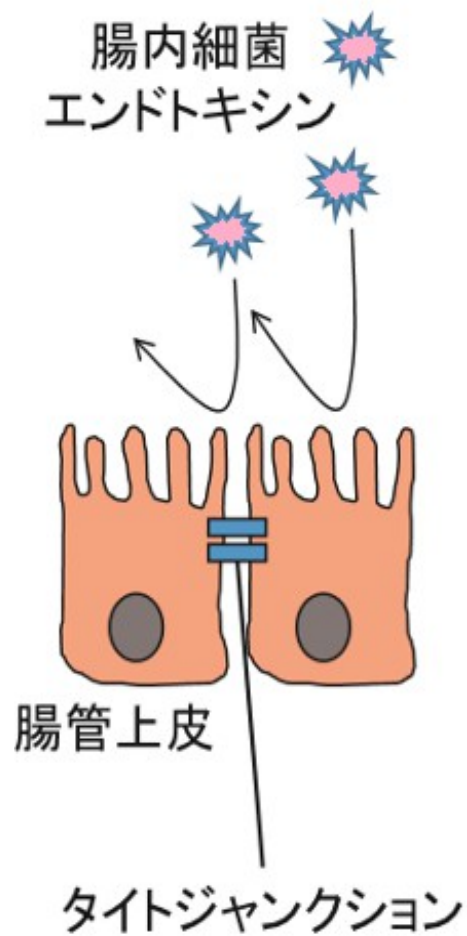
急性炎症

慢性炎症

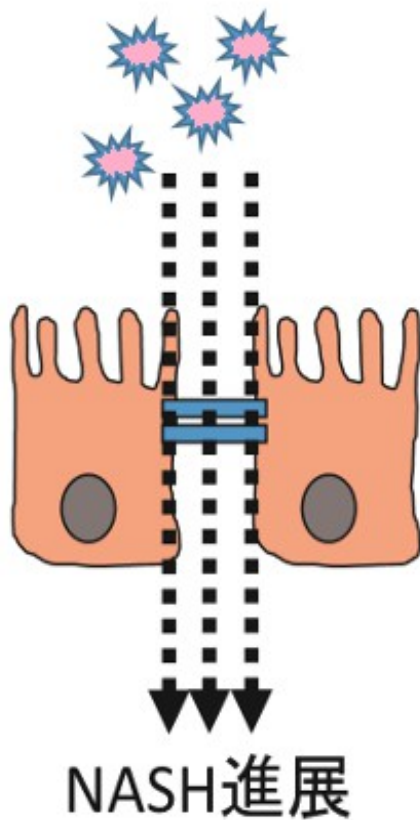
肥満に伴う代謝性疾患（糖尿病）



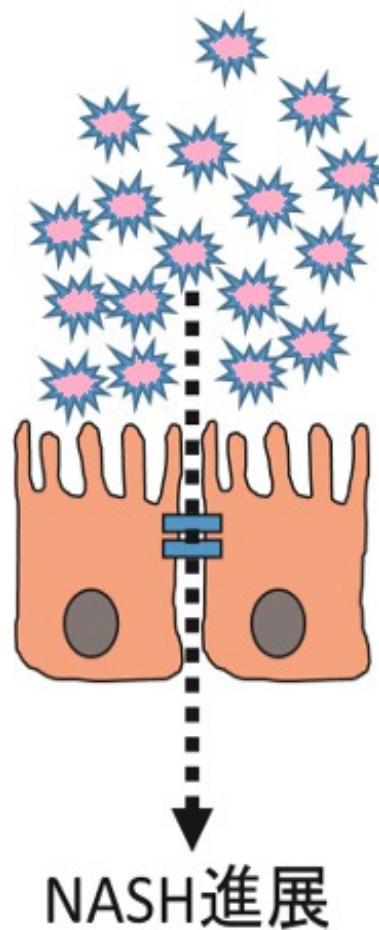
正常



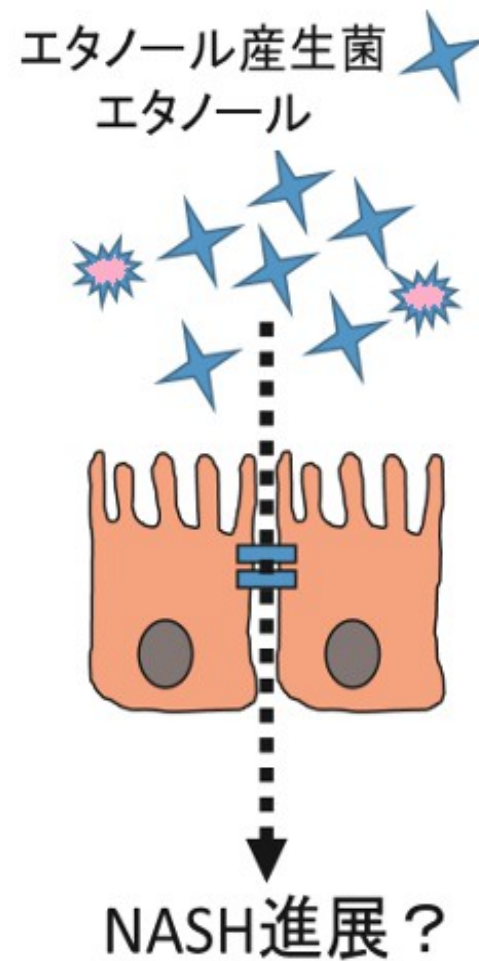
Leaky gut syndrome



SIBO

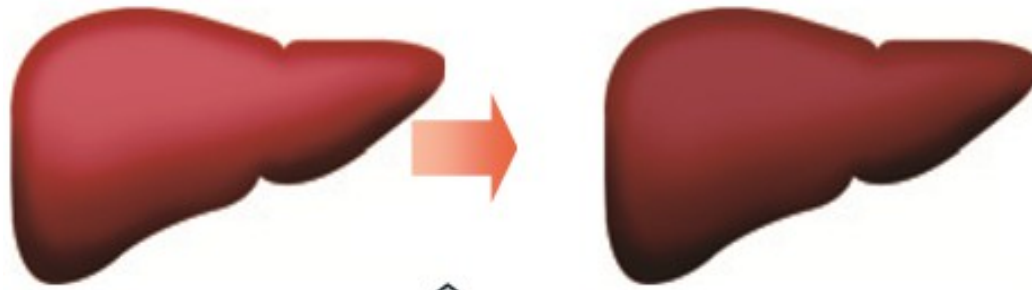


内因性アルコール



脂肪肝 (NAFL)

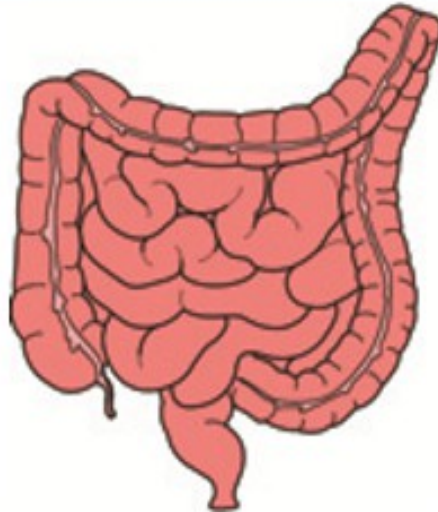
脂肪肝炎 (NASH)



肝臓側の要因

エンドキシン過剰応答性

エンドキシンなどのPAMPs
内因性エタノール？



腸管側の要因

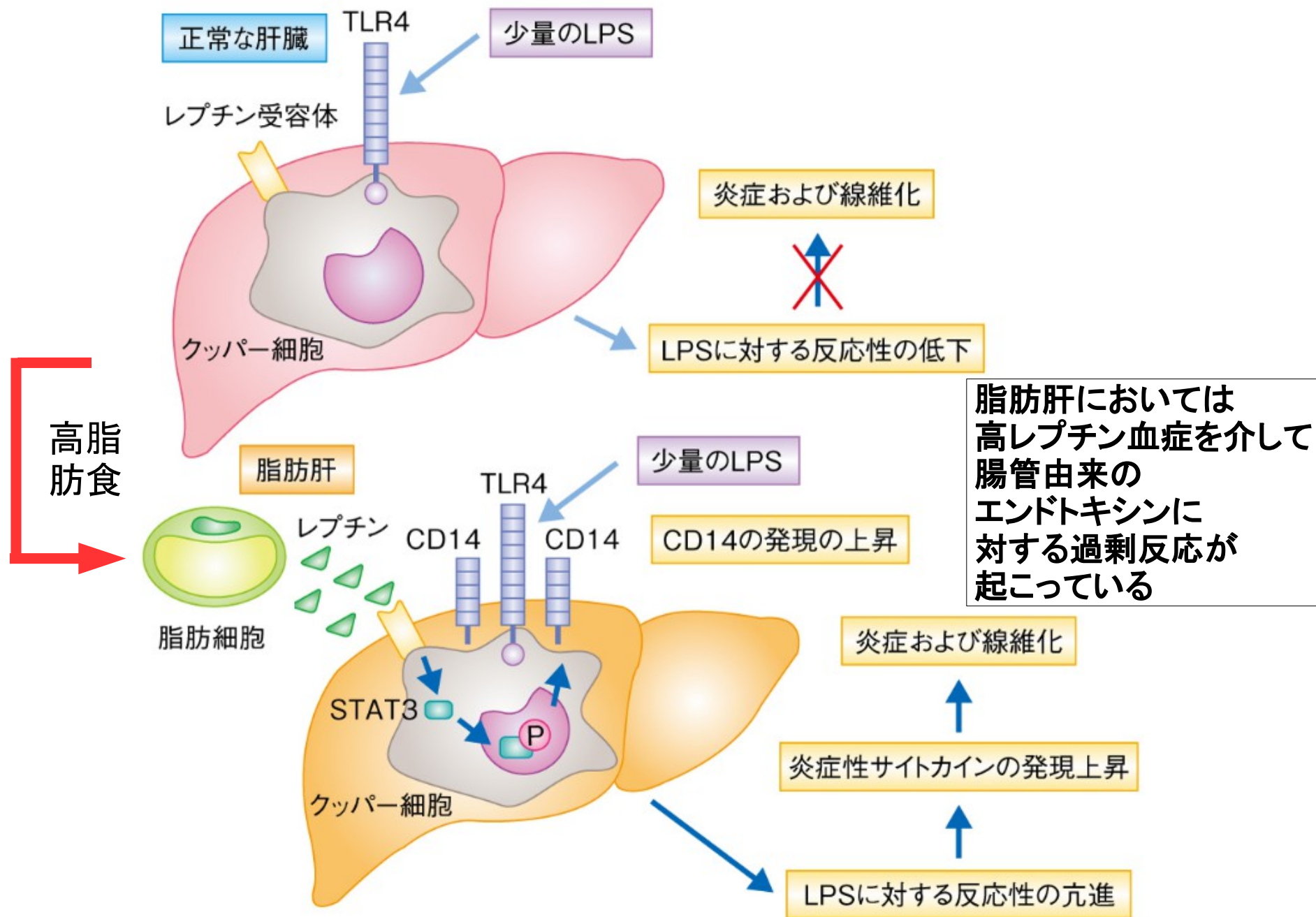
腸管透過性亢進

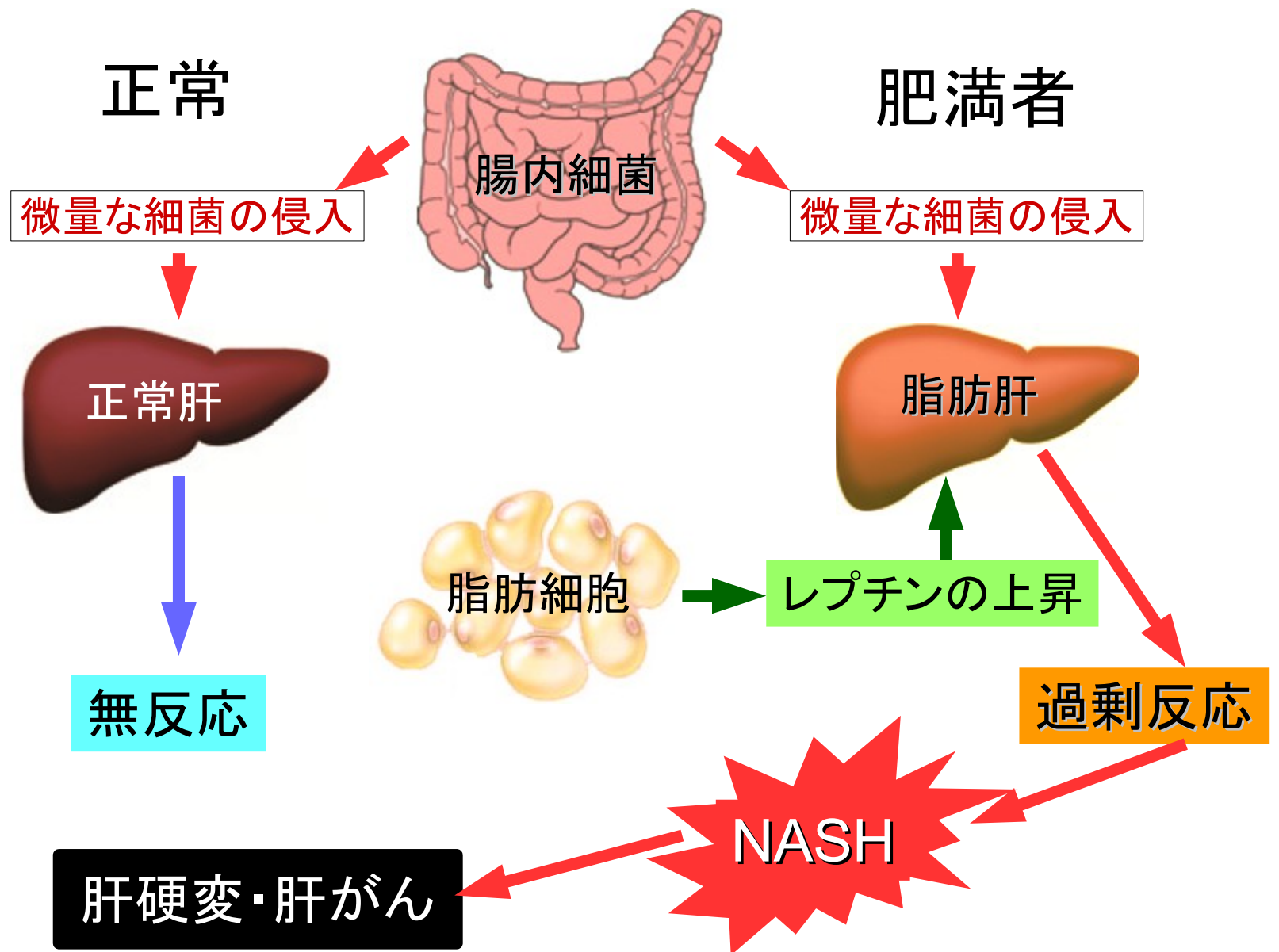
『Leaky gut syndrome』

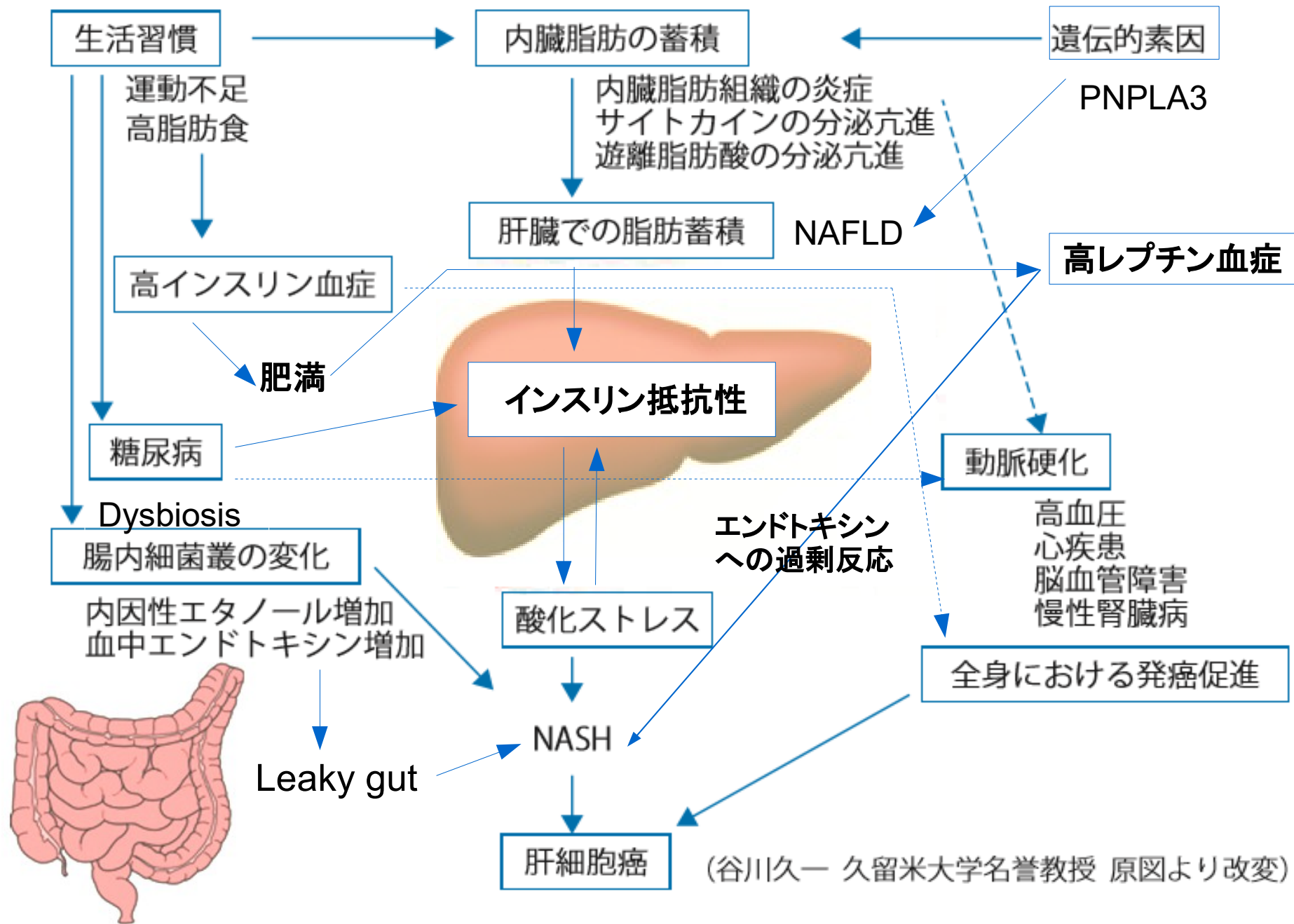
小腸内細菌異常増殖

『SIBO』

エタノール産生菌の増加？







まとめ

- ▶ 腸内細菌叢には重要な働きがあり、その異常（Dysbiosis）は、多彩な疾患の原因となる。
- ▶ 肥満者の増加を背景に急増しているNASHは、肝硬変や肝がんに進展しうるため、その病態解明と診断・治療の進歩が期待される。
- ▶ Leaky gut syndrome (LGS) は、多彩な疾患を引き起こすが、NASHにおいても、その病因として注目されている。