

## シンポジウム 2-2

## 薬剤性小腸傷害とマイクロバイーム

## Role of gut microbiome in drug-induced small intestinal injury

渡辺俊雄

大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科

Toshio Watanabe

Department of Gastroenterology, Osaka City University Graduate School of Medicine

低用量アスピリン製剤（LDA）を含む非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）は慢性疼痛や生活習慣病患者などにおいて頻用されているが、重要な合併症として潰瘍などの消化管傷害が知られている。従来、NSAID 起因性消化管傷害の大半は胃や十二指腸などの上部消化管に発症すると考えられていたが、これまで“暗黒大陸”と称され精査が困難であった小腸がカプセル内視鏡の開発により観察できるようになった結果、小腸にも高頻度に NSAID による傷害が発症していることが明らかになった。我々の最近の検討では、NSAID の服用期間が 3 か月以上の関節リウマチ患者 108 例中 57 例（53%）に、ビランや潰瘍などの小腸粘膜欠損を認めた。

NSAID 起因性小腸傷害の発症機序には様々な因子が関与しているが、我々は基礎的な検討により、グラム陰性菌由来の LPS による Toll-like receptor 4 を介した炎症ネットワークの活性化が特に重要な役割を果たしていることを見出している。したがって、腸内細菌をターゲットとする治療法は本傷害に対して有効であると考えられる。実際、代表的な probiotic bacteria である *Lactobacillus casei* strain Shirota は、ラット小腸においてインドメタシン投与時のサイトカイン発現などの炎症反応や傷害を顕著に抑制し、さらに臨床試験において LDA 起因性小腸傷害を改善したことが報告されている。また、胃粘膜防御因子増強薬である rebamipide は NSAID/LDA 起因性小腸傷害に対する有効性が複数の臨床試験により報告されているが、傷害抑制機序に腸内細菌叢の改善作用が関与している可能性が示唆されている。すなわち、マウスに rebamipide を投与すると抗菌ペプチドのひとつである  $\alpha$ -defensin 5 の発現が亢進し、また *Lactobacillales* の増加と *Bacteroides* および *Clostridium* subcluster XIVa の減少などの変化が生じた。

ところで、プロトンポンプ阻害薬（PPI）は NSAID による上部消化管傷害に極めて有効であるが、興味深いことに PPI が小腸において dysbiosis を誘導し、NSAID 起因性小腸傷害を増悪させる可能性が示唆されている。我々も横断的研究により、PPI の使用は NSAID 起因性重症小腸傷害の発症のリスクを 5 倍以上高めることを報告している。またメタゲノム解析では、PPI の投与により *Actinobacteria* 門の減少、*Bacteroides* 属および *Clostridium* 属の増加、あるいは *Lactobacillus johnsonii* の減少などのマウス小腸細菌叢の変化が認められた。PPI 投与マウスの小腸内容物を抗生剤処置マウスに移植すると NSAID 起因性小腸傷害が増悪することから、PPI が傷害高感受性細菌叢を誘導すると考えられる。