

細菌は健康のもと

池野 一秀

長野松代総合病院小児科部長（長野市）

● 腸内細菌は免疫を司る

「腹も身の内」といいますが、お腹の中にいる細菌が、健康を保つ上で大変重要であることが注目されています。我々の体は、約 60 兆個の細胞からできていますが、成人の腸内には少なくとも 100 兆個、1000 種以上の細菌が生息しており、そしてその重量は 1.5kg に達するといわれています¹⁾。この腸内細菌の種類や数が、体と心に強い影響を与えているのです。

1885 年、Pasteur は、動物は腸内フローラ無しでは生きていくことはできないとする「腸内フローラ不可欠論」を発表しています。後に無菌マウスの誕生により、この説は部分的にせよ否定されますが、無菌動物と腸内細菌を持った動物の違いは、それ以降さまざまに検討されています。

2002 年以降、京都大学の本庶佑先生は、小腸内の嫌気性菌と免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチ組換えの関係を皮切りに、腸内細菌と免疫調整のメカニズムを次々に報告しました²⁾。

また、良好な腸内細菌叢はアレルギーの発症を抑えるという報告、無菌動物は自己免疫疾患を発症しないという報告も多数存在します。腸内細菌は、免疫応答だけでなく、免疫の調整においても不可欠の存在なのです。

● 腸内細菌が自閉症スペクトラム障害に関係？！

精神神経領域に関しても、自閉症スペクトラム障害の子どもと腸内細菌の乱れが関係するという説が、2013 年、オンライン科学誌『PLOS ONE』に掲載されました³⁾。

この研究では、自閉症スペクトラム障害の小児 20 人と、自閉症スペクトラム障害でない小児 20 人の便を採取し、腸内細菌を分析しました。その結果、自閉症スペクトラム障害の小児では腸内細菌の種類が有意に少なく、そのため有害細菌に対する感受性が高い可能性があることが示されました。つまり、病原菌が体内に侵入したときに、胃腸症状を起こしやすいということです。

さらに、自閉症スペクトラム障害の小児では、*Prevotella* 属、*Coprococcus* 属と分類されていない *Veillonellaceae* 属の 3 種類の重要な腸内細菌の量が有意に少ないこともわかりました。

研究を率いた米アリゾナ州立大学バイオデザイン研究所の Rosa Krajmalnik-Brown 氏は、「この研究を行った理由の 1 つは、自閉症スペクトラム障害の小児に、成人期まで持続する（胃腸）障害が多くみられるという事実である。数々の研究から、胃腸障害を管理することにより、行動が劇的に改善することが明らかにされている」と述べています。

●腸内細菌が寿命を決める！

2011年、京都大学の芦田久准教授（現・近畿大学教授）や協同乳業などのグループは、ビフィズス菌「LKM512」をマウスに与えると、与えないマウスよりも寿命が延びたとする研究成果を発表しました⁴⁾。研究では、マウスに市販のヨーグルトの菌を水に溶かして投与したところ、人の年齢で約70歳のときの生存率は菌を与えたマウスが約80%、生理食塩水を与えたマウスが約30%となり、大きな差が出ました。菌を与えたマウスは毛並みも良く、外見も若々しい印象になるなどの効果も見られたといえます。

どうして、このような効果が出たのでしょうか。研究では、この菌を与えると大腸内でポリアミンが増えて、大腸の老化抑制、抗炎症作用の促進などの効果があったそうです。その結果、菌を与えずに育てたマウスでは約20%に発生した腫瘍や潰瘍などの症状も、菌を与えられたマウスにはほとんどなかったと報告されています。

人間での疫学調査でも、ヨーグルトなどの発酵食品を日常的に摂取する地域では、健康長寿の人の割合が多いことが以前よりたびたび報告されています。

●プロバイオティクスとプレバイオティクス

腸内細菌に影響を与える因子として、プロバイオティクスとプレバイオティクスがあります。プロバイオティクスは、ビフィズス菌・乳酸菌などの有益な生菌類を薬剤や発酵食品の形で取り込むことです。一方、プレバイオティクスは、これらの菌を増やすために、その栄養源となるオリゴ糖・食物繊維などを積極的に摂取することです。配糖体を豊富に含む漢方薬は、プレバイオティクスとして、役立つ可能性があります。

●漢方薬と資化菌

田代眞一先生によると、植物由来の生薬は多くが配糖体として存在し、経口摂取後、糖が加水分解を受けアグリコンとなって吸収されるいわばプロドラックと

捉えられています⁵⁾。この加水分解の過程で、けっしてメジャーとはいえない腸内細菌が大活躍しているのです。こうした菌群を資化菌と呼んでいます。資化菌にとって漢方薬はプレバイオティクスになるのです。

●資化菌を増やす方法

漢方薬の投与により、資化菌に影響を与えることはできるのでしょうか。田代眞一先生は、芍薬甘草湯しやくやくかんぞうとうを月経痛の患者さんに頓服投与しました。このとき、効果が実感されなかった一部の患者さんでも、事前に芍薬甘草湯を少量投与することによって甘草由来のグリチルリチン分解に関する資化菌が増え、効果が上がることを証明しています。具体的には、芍薬甘草湯の頓用が有効だった6例と無効例11例に、月経周期の5～7日前から1日1包（2.5g）の前投与をしたところ、従来有効だった6例全例と無効例3例の9例が著効へ、残る無効例8例中6例も有効へと効果が上がりました。

甘草に含まれるグリチルリチンは、資化菌によって糖が切り離されグリチルレチン酸になって吸収されます。有効例の糞便と、無効例の無効時の糞便のグリチルリチン代謝能を調べたところ、有効例ではグリチルリチンの分解とグリチルレチン酸の生成が認められましたが、無効例では分解はほとんど認められませんでした。一方、無効例に少量の芍薬甘草湯を1週間連日投与したところ、グリチルリチンの分解能が増加していました。つまり、グリチルリチンの資化菌が増加していると考えられました⁶⁾（図）。

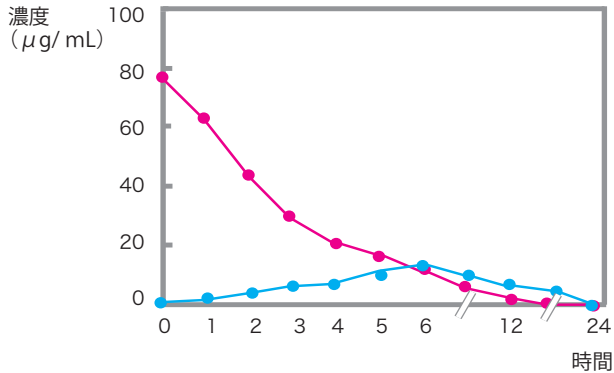
さらに、富山大学の赤尾光昭先生は、培養条件下でグリチルリチンを添加することにより、糖部分の分解酵素とグリチルリチン資化菌株の増殖を誘導することを証明しています⁷⁾。

●病原性大腸菌が消えた

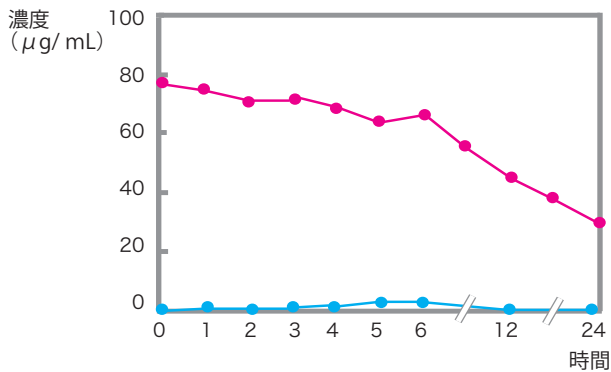
漢方薬で、実際に腸内細菌が変化するのでしょうか。個人的な1例の経験で恐縮ですが、抗生物質でも消えなかった病原性大腸菌が、漢方薬の内服で検出されなくなった例があります。

図 芍薬甘草湯有効例と無効例でのグリチルリチン代謝能の違い

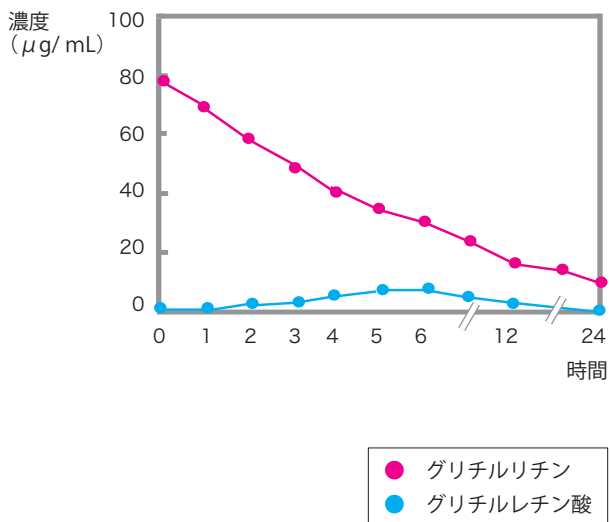
a：有効例



b：無効例：投与開始前



c：無効例：1週連日少量投与後



● グリチルリチン
● グリチルレチン酸

5カ月時に下痢が続き、便培養で病原性大腸菌血清型 O-1 が見つかった男の乳児です。ホスホマイシンを経口で1週間使いましたが、培養で2+程度残っていました。その後、整腸剤を1カ月続けましたが、軟便傾向が続き培養でも同じ菌が出ていました。プレバイオティクスの考え方で、整腸剤と小建中湯を2週間併用しましたが、症状は変わらず、病原性大腸菌も相変わらず2+でした。漢方薬を人参養栄湯に変えたところ、2週間後の培養の結果が2+から+になり、黄耆建中湯にしたところ、2週間後に便培養から病原性大腸菌が検出されなくなりました。さらに1カ月後、便培養で病原性大腸菌が陰性であることを確認し、廃薬としました。

便性が改善していたことも考えると、自然経過で菌が消えたというよりは、整腸剤と黄耆建中湯の併用が有効だったと考えた症例です。

● 十全大補湯は小腸内環境を改善する

それでは、漢方薬が腸内環境を改善するエビデンスはあるのでしょうか。横浜薬科大学の石毛敦教授は、Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法を導入することにより、十全大補湯を投与したマウスの小腸内では、コントロールに比べ、悪玉菌のバクテロイデス (Bacteroides) が減少し、善玉菌の乳酸桿菌 (Lactobacillus) が増加することを明らかにしました。

T-RFLP 法というのは、簡単にいえば便中の微生物の 16SrRNA 遺伝子等の塩基配列の違いを利用して微生物群集の多様性、優先種の変遷などを把握することができる方法です。

さらに、石毛先生は、十全大補湯の効果が腸へのストレスを緩和しているということ、ストレス物質であるヒートショックプロテインの減少という形で証明しました⁸⁾。

● 消化器は脾

消化器の働きは、五臓の概念では脾に相当します。さらに、脾は陰陽五行説では、土に属します。一方、

農業では、良い作物を実らせるには、まず土づくりからといわれます。人も健康長寿を目指すには、まず、胃腸の健康、さらに考えると腸内細菌の健全化が最も重要なのではないのでしょうか。

●あなたは腸内細菌に支配されている

星新一のショートショートに「ネコ」というタイトルの作品があります⁹⁾。地球が平和な星かどうかを宇宙人が調査に来ます。しかし異形の宇宙人を見た人間は、驚いて気を失ってしまいます。宇宙人は仕方なく傍らで寝そべっているネコに質問します。

宇宙人「この二本足は……」

ネコ「自分たちを人間と呼んでいるわ。あたしたちのドレイの役をする生物よ」

宇宙人「しかし、そのうちドレイの地位に不満を感じて、反逆しはじめるかもしれないでしょう」

ネコ「そんなこと、心配したこともないわ。そこまでの知恵はない生物よ」

もしかしたら、腸内細菌もこのネコと同じことを考えているかもしれません。

【文献】

- 1) <http://www.nyusankin.or.jp/scientific/>
- 2) Sidonia Fagarasan, Masamichi Muramatsu, Keiichiro Suzuki et al. Critical Roles of Activation-Induced Cytidine Deaminase in the Homeostasis of Gut Flora. SCIENCE. 2002, 298 (5597), p.1424.
- 3) Dae-Wook Kang, Jin Gyoon Park et al. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. PLOS ONE. 2013, 8 (7), e68322
- 4) Mitsuharu Matsumoto, Shin Kurihara, Ryoko Kibe et al. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. PLOS ONE. 2011, 6 (8), e23652
- 5) 田代真一. 漢方薬はなぜ効くかー現代薬理学からの解明ー. Prog.Med. 1994, 14 (6), p.1774.
- 6) 田代真一. 芍薬甘草湯の月経痛への応用と薬効の個人差に関する薬理学的根拠. 産婦人科漢方研究のあゆみ. 1996, 13, p.30.
- 7) Teruaki Akao, Taiko Akao, and Kyouichi Kobayashi. Glycyrrhizin Stimulates Growth of Eubacterium sp. Strain GLH, a Human Intestinal Anaerobe. APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY. 1988, 54 (8), p.2027.
- 8) 石毛敦. 腸内環境を整える漢方薬(十全大補湯). 日東医誌. 2014, 65 (別冊), p.122.
- 9) 星新一. きまぐれロボット. 1972, 角川書店, p.172.



イラスト・池野一秀