

## 特集

## 小腸内細菌異常増殖症と腸内環境

前田 啓子\*

## はじめに

小腸内細菌異常増殖症 (small intestinal bacterial overgrowth : SIBO) とは、本来は比較的細菌数が少ない小腸内で細菌が異常に増殖し、腹部膨満感、腹痛、下痢などの腹部症状や吸収不良をきたす疾患である<sup>1,2)</sup>。正常の消化管では、胃から十二指腸、空腸、回腸、結腸へ進むにつれて細菌数が増加し、近位小腸では胃酸、胆汁酸、小腸蠕動、粘膜バリア、分泌型 IgA などが協調して細菌の過剰な増殖を抑えている。SIBO では、この制御機構が破綻し、小腸内で細菌増殖や代謝が過剰となり、水素、メタン、二酸化炭素などのガスや各種代謝産物が産生される SIBO の症状は非特異的であり、過敏性腸症候群 (IBS)、機能性ディスペプシア、蛋白漏出性胃腸症、慢性偽性腸閉塞症などとの鑑別が必要である。腹部膨満感や排便異常だけでは SIBO と診断することはできないが、全身性強皮症、糖尿病、慢性膵炎、肝硬変、小腸手術後、回盲弁切除後、長期プロトンポンプ阻害剤 (Proton Pump Inhibitor : PPI) 内服などの背景を有する患者では、原因不明の腹部症状をみた際に SIBO を想起することが重要である。近年は、SIBO を単なる「細菌数の増加」としてではなく、小腸内細菌叢の空間的分布、菌種構成、代謝機能、宿主応答が変化した病態として捉える考え方が広がっている<sup>2,3)</sup>。

## I. 原因

SIBO は単一の原因で発症する疾患ではなく、複数の因子が重なって発症すると考えられている。重要な要因の一つは消化管蠕動運動の低下である。通常、食事の間には、移動性運動複合体 (migrating motor complex : MMC) と呼ばれる小腸の周期的な運動が起こり、小腸内に残った食物残渣や細菌を大腸側へ押し流している。MMC は小腸の「清掃機能」ともいえる働きであり、小腸内で細菌が過剰に増殖することを防いでいる。しかし、この MMC を含む腸管蠕動運動が低下すると、小腸内容物が停滞しやすくなり、細菌が増殖しやすい環境が形成される。そのため、糖尿病、全身性強皮症、アミロイドーシス、慢性偽性腸閉塞症 (腸管運動障害により腸閉塞に類似した症状をきたす疾患)、甲状腺機能低下症、パーキンソン病、オピオイド使用など、腸管運動障害をきたす疾患や薬剤は SIBO のリスク因子となる<sup>1,2,4)</sup>。

解剖学的異常も重要である。小腸憩室、狭窄、癒着、盲係蹄症候群 (小腸の停滞したループ内で細菌が過剰増殖するブラインドループ症候群)、腸管術後、回盲弁切除後などでは、腸内容物の停滞や大腸細菌の逆流が起こりやすい。特に回盲弁は大腸から小腸への逆行性細菌移行を防ぐ構造であり、切除後や機能不全では回腸末端の細菌叢が大腸型に近づく可能性がある。また、胃酸は摂取された微生物に対する重要な防御因子であるため、無酸症、萎縮性胃炎、胃切除後、PPI 長期内服などでは小腸内細菌が増加しやすく

— Key words —

小腸細菌叢, SIBO, 呼気試験

\* Keiko Maeda : 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 病院講師

なる。PPIとSIBOの関連については研究間で結果に差があるが、Loらのメタ解析では<sup>5)</sup>、PPI使用がSIBOリスク上昇と関連する可能性が示された。ただし、その関連は診断法によって異なり、小腸液培養を用いた研究でより明確であった<sup>5)</sup>。

さらに、免疫不全や消化酵素分泌低下も関与する。IgA欠損症、複合免疫不全症、HIV感染症などでは粘膜免疫による細菌制御が低下する。慢性膵炎や膵外分泌不全では、消化酵素や重炭酸分泌の低下により管腔内環境が変化し、細菌増殖が促進される。肝硬変では腸管運動低下、胆汁酸代謝異常、腸管透過性亢進が重なり、SIBOやbacterial translocationが臨床的に問題となる。

## II. 診断

SIBOの診断では、臨床背景、症状、検査所見を総合的に評価する。最も直接的な検査は小腸吸引液の定量培養であり、米国消化器病学会(ACG)の臨床ガイドラインでは、小腸吸引液中の細菌数が $10^3$  CFU/mL以上である場合をSIBOとする基準が用いられている<sup>1)</sup>。ただし、検体採取には内視鏡が必要であり、侵襲性、採取部位のばらつき、口腔・食道細菌叢によるコンタミネーション、嫌気性菌培養の難しさなどの課題がある。一方で利点としては、菌種同定や薬剤感受性検査を同時に行えるため、難治例や再発例、基礎疾患を有する症例では治療選択に有用である。

臨床でより広く用いられるのは呼気試験である。グルコースまたはラクツロースを内服し、産生される水素やメタンを終末呼気中で測定する。水素・メタン呼気試験の実施方法と判定基準を標準化するために作成された専門家コンセンサスであるNorth American Consensusでは、基質投与後90分以内の水素濃度上昇が20 ppm以上、またはメタン濃度が10 ppm以上で陽性とする基準が示されている<sup>6)</sup>。グルコース呼気試験は近位小腸のSIBOに比較的特異性が高いが、遠位小腸の病変を見逃す可能性がある。ラクツロース呼気試験は遠位小腸まで評価しやすい一方、腸管

通過時間の影響を受けやすく、偽陽性が問題となる。したがって、呼気試験の結果は単独で解釈せず、症状、基礎疾患、手術歴、薬剤歴、画像所見と合わせて判断する必要がある。

SIBOに特徴的な内視鏡所見は確立していない。小腸内に混濁した腸液貯留、便臭を伴う残渣、粘膜浮腫や発赤を認めることがあるが、これらは特異的ではない。内視鏡は、SIBOの確定診断そのものよりも、炎症性腸疾患、好酸球性胃腸症、蛋白漏出性胃腸症をはじめとする疾患の鑑別や、腸液採取に有用である。

## III. 治療

SIBO治療の基本は、過剰増殖した細菌を減らすことと、SIBOを生じさせた背景因子を是正することである。抗菌薬治療が中心的役割を担い、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、アモキシシリン・クラバン酸、ST合剤などが用いられる。リファキシミンは非吸収性抗菌薬であり、全身性副作用が比較的少ない点の特徴で、メタ解析ではSIBOに対する有効性と安全性が報告されている<sup>7)</sup>。ただし、日本では適応が肝性脳症における高アンモニア血症改善に限られるため、実臨床では保険適用、患者背景、薬剤感受性を考慮する必要がある。

抗菌薬治療では再発が大きな問題となる。基礎に小腸の蠕動運動障害や解剖学的異常がある場合、抗菌薬治療後も再燃しやすい。したがって、可能であれば不要なPPIやオピオイドの中止、便秘や腸管運動障害の是正、狭窄や盲係蹄などの外科的・内視鏡的治療、膵外分泌不全に対する膵酵素補充、栄養障害の補正を同時に行う。ビタミンB12欠乏、脂溶性ビタミン欠乏、低栄養、体重減少がある場合には、栄養評価と補充も重要である。再発例では、呼気試験や培養検査で再評価したうえで、抗菌薬の再投与や薬剤変更を検討する。

食事療法は症状緩和に有用な場合がある。発酵性糖質の摂取を控える低FODMAP食は、SIBOそのものを根治する治療ではないが、腹部膨満感や腹部症状の軽減に役立つことがある。し

かしながら、長期の過度な食事制限は栄養不足や腸内細菌叢の多様性低下を招く可能性があるため、専門的な栄養指導が望ましい。乳酸菌やビフィズス菌などの生きた微生物を含む製剤・食品であるプロバイオティクスについては、メタ解析で水素濃度低下や腹痛改善が報告されている一方、菌株、投与量、対象患者によって効果が異なる。現時点では、抗菌薬の代替として一律に推奨するよりも、補助療法として慎重に位置づけるのが妥当である<sup>8,9)</sup>。

#### IV. 腸内細菌叢

SIBO は「小腸内の細菌数が増える疾患」と説明されることが多いが、近年は単なる菌量の問題ではなく、小腸内細菌叢の構成変化、代謝機能、宿主応答の異常として理解されつつある。正常では、胃から十二指腸・空腸・回腸・大腸へ進むにつれて細菌数は増加する。近位小腸では胃酸、胆汁酸、胰酵素、蠕動、免疫応答により細菌数は低く保たれ、遠位回腸では大腸型細菌叢に近づく。この空間的勾配が破綻し、近位小腸に本来少ないはずの細菌が増加することが SIBO の本質である。

小腸内細菌叢の変化は、症状や栄養障害と密接に関連する。細菌が炭水化物を代謝すると、水素、メタン、二酸化炭素、短鎖脂肪酸などが産生され、腹部膨満感や腹痛を引き起こす可能性がある。メタン産生は厳密には細菌ではなく古細菌、特に *Methanobrevibacter smithii* などのメタン産生古細菌に関連し、便秘型症状と関係することが知られている<sup>10)</sup>。そのため、近年はメタン優位の病態を SIBO ではなく intestinal methanogen overgrowth (IMO) として区別する考え方も広がっている。

また、細菌による胆汁酸の脱抱合は脂質吸収不良、脂肪便、脂溶性ビタミン欠乏の原因となる。細菌はビタミン B12 を消費するため、重症例では巨赤芽球性貧血や神経障害をきたすことがある。一方、細菌は葉酸を産生するため、SIBO では葉酸値が保たれる、あるいは上昇することもある。細菌由来代謝物やエンドトキシンは腸管

上皮に影響し、バリア機能低下や軽度炎症を介して全身性疾患にも関与する可能性がある。

培養とシーケンシングを組み合わせた近年の研究では、SIBO に関連する小腸内細菌として *Escherichia coli* や *Klebsiella* 属が主要な候補として示されている<sup>3)</sup>。従来は *Streptococcus*, *Bacteroides*, *E. coli*, *Lactobacillus* などが起菌として挙げられてきたが、今後は菌量だけでなく、どの菌が、どの部位で、どの代謝機能を持って増加しているかを評価することが重要になる。SIBO は、腸内細菌叢の異常が消化管症状、栄養吸収、粘膜バリア、全身疾患をつなぐ代表的な病態であり、今後は呼気試験や培養に加え、小腸細菌叢解析や代謝物解析を組み合わせた病態理解が期待される<sup>2,3,10)</sup>。

#### おわりに

SIBO は、腸管運動、解剖学的異常、胃酸分泌、粘膜免疫など、複数の制御機構の破綻により成立する病態であり、腹部症状や栄養障害の背景に小腸内細菌叢の量的・質的变化が関与する点に特徴がある。現時点では呼気試験や小腸吸引液培養を用いた診断が中心であるが、検査法ごとの特性と限界を理解し、患者背景、症状、手術歴、薬剤歴、画像所見を含めて総合的に判断することが重要である。今後は、培養や呼気試験に加えて、小腸細菌叢解析、代謝物解析、胆汁酸プロファイル、宿主粘膜応答の評価を組み合わせることで、SIBO をより病態に基づいて分類し、個々の患者に応じた治療選択につなげることが期待される<sup>1,4,8)</sup>。

#### 利益相反

本稿に関して開示すべき利益相反はない。

#### 文献

- 1) Pimentel M, et al : ACG clinical guideline : Small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020 ; 115 : 165-178.
- 2) Zafar H, et al : Small intestinal bacterial overgrowth : current update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023 ; 39 : 522-528.

- 3) Leite G, et al : Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 ; 22 : 259-270.
- 4) Shah A, et al : Small intestinal bacterial overgrowth complicating gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023 ; 29 : 132-144.
- 5) Lo WK, et al : Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth : a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 ; 11 : 483-490.
- 6) Rezaie A, et al : Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders : The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017 ; 112 : 775-784.
- 7) Gatta L, et al : Systematic review with meta-analysis : rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 ; 45 : 604-616.
- 8) Hill C, et al : Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 ; 11 : 506-514.
- 9) Zhong C, et al : Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth : A meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017 ; 51 : 300-311.
- 10) Bamba S, et al : Altered gut microbiota in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023 ; 38 : 61-69.