



細菌叢研究 グループ 報告会

第2回

報告概要・資料集

12月12日 [木]
16:00~17:00
第3会議室

司会：一般・消化器外科学教室 特別任命教員教授 田中 慶太郎

1) 『耳下腺腫瘍の本学の実績と予後』

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 診療准教授 寺田 哲也
教授 河田 了

2) 『次世代（妊婦・児）口腔細菌叢コホート』

産婦人科学教室 講師 藤田 太輔
教授 大道 正英
小児科学教室 教授 芦田 明
微生物学教室 教授 中野 隆史
口腔外科学教室 教授 植野 高章
衛生学・公衆衛生学教室 教授 玉置 淳子

3) 『透析患者を含めた腎臓病の臨床の問題点：消化管細菌叢』

内科学Ⅲ教室（腎臓内科）専門教授 森 龍彦

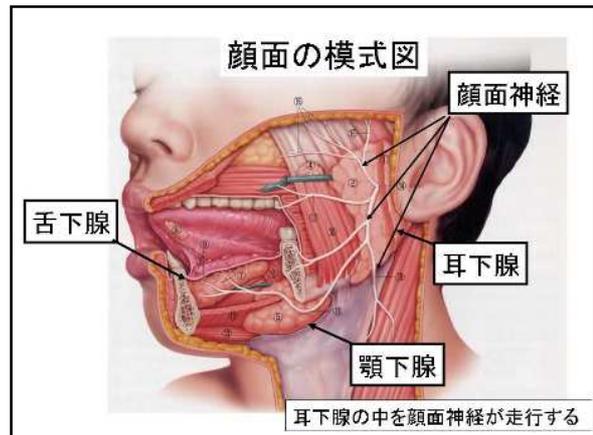
4) 『小児リウマチ性疾患と microbiota に関する review』

小児科学教室 教授 芦田 明
杉田 侑子

【研究課題名】 耳下腺癌と口腔内細菌叢	
研究者名 寺田哲也 (耳鼻咽喉科・頭頸部外科)	研究者名 河田 了 (耳鼻咽喉科・頭頸部外科)
研究者名 (所属)	研究者名 (所属)
研究者名 (所属)	研究者名 (所属)
【目的】	
<p>耳下腺悪性腫瘍は組織学的悪性度により治療成績が大きく異なり、高悪性耳下腺癌は特に予後不良である。発がん様式や発がんリスクに関与するメカニズムにも不明な点が多く残されており今後の解明が期待されている。</p> <p>口腔はまさに消化管の入り口に相当し、消化器および呼吸器系への感染防御に関与する重要な臓器であり、鼻腔、口腔咽頭から始まり腸管を経て肛門に至るまでの、いわゆる管腔臓器は、膨大な異種抗原に常に晒される生体防御の最前線に位置している。口腔咽頭領域の免疫として、唾液腺より分泌される唾液による免疫と口腔粘膜における免疫応答の二つを挙げることが出来る。唾液は耳下腺、顎下腺、舌下腺からなる大唾液腺と口唇、頬腺などの小唾液腺から産生、分泌され、その量は、1日に750ml～1000mlとされる。口腔咽頭領域の生体防御における唾液、または唾液腺と口腔内細菌叢との関係、または口腔内細菌叢と耳下腺癌の関連を検討することを目的とした。</p>	
【方法】	
<p>耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室における耳下腺腫瘍および耳下腺癌の治療症例数は日本で最も多く、2020年後以降の新規耳下腺癌患者を対象に唾液を採取する。口腔内唾液と耳下腺から産生されるいわゆる純唾液を採取し、16Sメタゲノム解析を行う。純唾液は、頬粘膜に位置するステノン管開口部にサーフローを挿入し、ガム刺激を与え採取する。口腔内唾液、患側の純唾液、健側の純唾液を採取し比較検討する。</p>	
【考察】	
<p>両側に発生する耳下腺癌は、極めてまれである。口腔内細菌叢の変化が、例えば全身性の代謝異常を引き起こし耳下腺癌の発生に関与するのであれば、両側発生性の耳下腺癌の頻度はもう少し高くなると想定される。</p> <p>唾液には 1. 唾液の流れによって物理的に粘膜表層の外来抗原などを洗い流す物理的作用、2. 唾液中のムチン、リソソーム、ラクトフェリン、抗菌ペプチドなどによる生化学的作用、3. IgAを中心とする免疫グロブリンによる獲得免疫的作用などが存在する。</p> <p>唾液中の免疫グロブリンの95%は唾液腺から産生、分泌されたもの (Secretory IgA: SIgA) で血清由来のものは5%ほどしか存在しない。SIgAは腸管や鼻咽腔では粘膜関連リンパ組織から産生されるが、口腔粘膜には、粘膜免疫誘導リンパ組織は存在せず、唾液腺の腺房細胞がSIgA産生にかかわっている。唾液腺の抗体産生細胞は耳下腺、顎下腺ともに腺状部周囲に高頻度に認められ、IgA抗体産生細胞が約87%、IgG抗体産生細胞が約5%、IgM抗体産生細胞が約6～8%、IgD抗体産生細胞が約1～3%の割合で存在すると言われている。口腔内細菌叢の変化を耳下腺から選択的に採取した純唾液のマイクロバイーム解析することにより、免疫学的解析も含めて耳下腺癌発生機序に対する研究を計画している。</p>	

耳下腺腫瘍と口腔内細菌叢

寺田 哲也 河田 了 大阪医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科



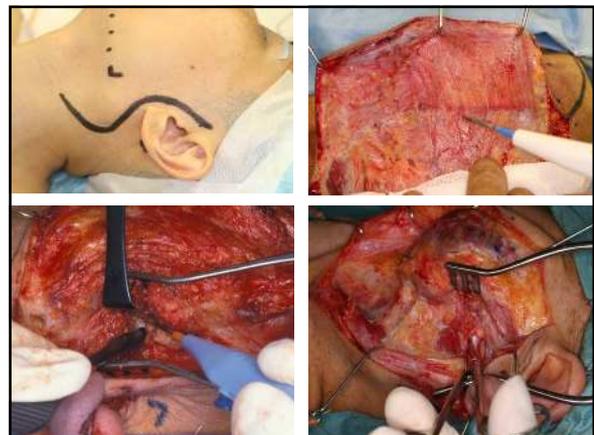
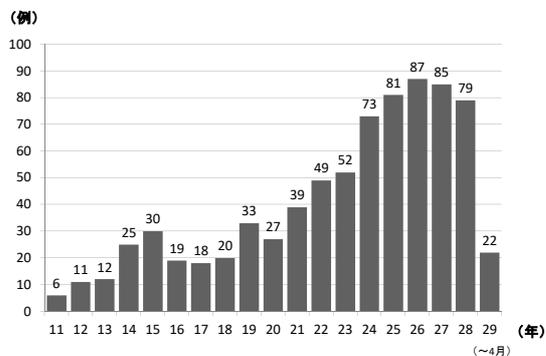
本日のアウトライン

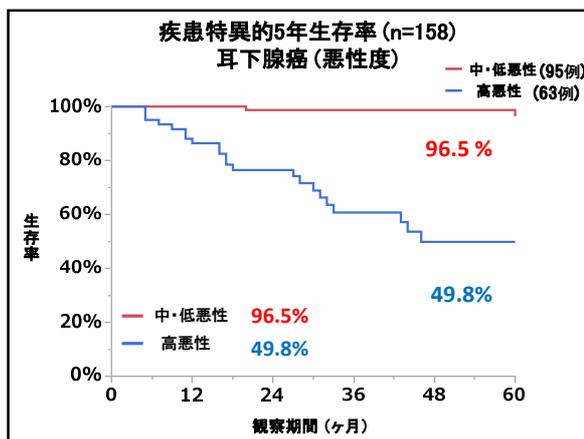
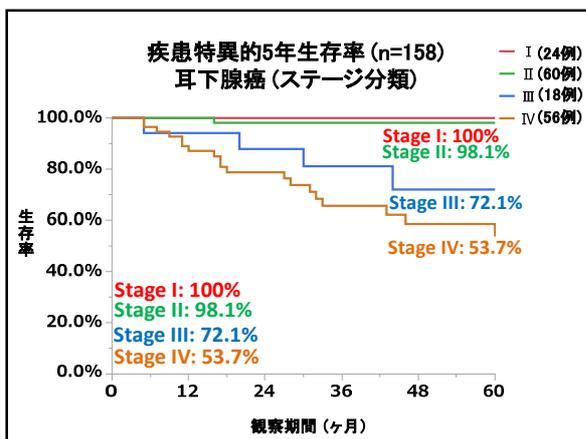
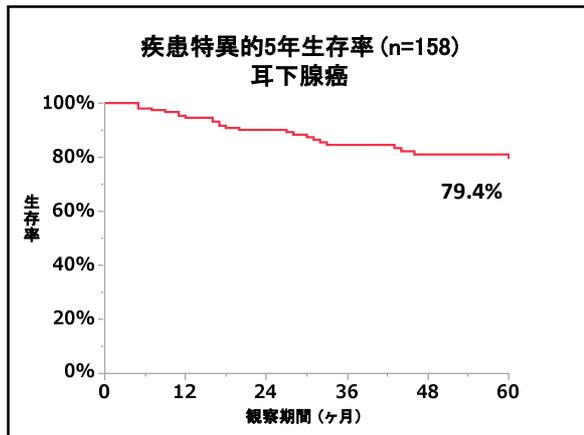
- > 耳下腺腫瘍の特徴、治療成績と問題点
- > 唾液腺と免疫
- > 口腔内の感染制御
- > 口腔内細菌叢と耳下腺腫瘍の関連？

唾液腺腫瘍の臨床的特徴

- > 発生率: 全腫瘍の約1%
全頭頸部腫瘍の約3%
- > 多くは成人に発生
- > 部位別にみた発生頻度
耳下腺 > 顎下腺 > 小唾液腺 > 舌下腺
- > 部位別にみた良悪性の比率
耳下腺 = 4:1, 顎下腺 = 2:1

年度別手術症例数(良性耳下腺腫瘍)





耳下腺腫瘍

耳下腺腫瘍、特に耳下腺癌は稀な疾患
ステージ、悪性度により治療成績が異なる

↓

唾液を産生し、ステノン管を通じて口腔とつながっている耳下腺腫瘍と口腔内細菌叢の関係は？

唾液

1 物理的：750ml~1000ml/日、口腔粘膜や歯の表面を洗い流す
2 生化学的：ラクトフェリン、リソソーム、抗菌ペプチド
3 免疫学的：IgA, IgG, IgM

唾液中の免疫グロブリン
95%は唾液腺から
5%が血清由来

	口腔粘膜	鼻・咽頭粘膜
上皮細胞組織型	重層扁平上皮	多列線毛上皮・重層扁平上皮
粘液産生	あり	あり
粘液産生細胞・組織	唾液腺組織	杯細胞
IgA産生誘導機構	なし	あり
IgA産生細胞	唾液腺腺房細胞 (口腔粘膜ではない)	粘膜上皮細胞
SigA運搬能	なし	あり

口腔内の免疫の主役は唾液腺

口腔における免疫応答

全身性免疫+粘膜免疫の誘導 (IgG + IgA)

- 1 唾液腺から分泌される抗体 (SigA)
鼻咽喉頭関連リンパ組織
- 2 血清由来の抗体 (IgG)
口腔粘膜一所属リンパ節

唾液中の免疫グロブリン: 90%はSigA
IgA分泌経路としての唾液腺

(臨床粘膜免疫学 清野 宏)

正常唾液腺の構造

唾液腺と抗体産生

染色陽性部: 腺条部内腔側
陽性リンパ球 IgA抗体

口腔・咽頭癌手術における術後感染 -口腔ケアの効果-

高木春花, 寺田哲也, 東野正明, 栗飯原輝人, 河田 了
大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

対象と方法

- 期間: 2006年4月~2019年7月
- 症例: 口腔・咽頭悪性腫瘍 (再建術症例: 下顎正中離断術)
2012年以降の, 口腔ケア実施群: 15例
それ以前の, 非口腔ケア群: 15例

↓

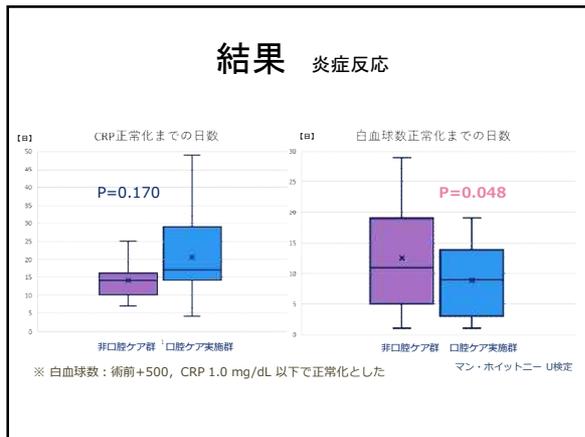
再建術関連トラブル(膿瘍形成・再建組織壊死)の有無
肺炎の有無
術後の炎症反応の推移

結果 再建術関連トラブル・肺炎

	口腔ケア実施群		非口腔ケア群		P値
	あり	なし	あり	なし	
膿瘍形成	2	13	1	14	0.54
再建組織壊死	2	13	5	10	0.20

	口腔ケア実施群		非口腔ケア群		P
	あり	なし	あり	なし	
肺炎	0	15	4	11	0.03

Fisher検定
※カルテに「肺炎」の記載あり, 胸部X線撮影・抗菌薬変更されたものを肺炎とした



感染防御から考える唾液の働き

- ① 物理的：流出による洗浄作用
- ② 殺菌、抗菌作用：ラクトリシン、溶菌酵素
- ③ 粘膜免疫：SIgA (唾液中に)

唾液と免疫と細菌叢

唾液採取

- 1 口腔内唾液
- 2 純唾液：耳下腺(ステノン管からの直接採取)

対象：耳下腺癌

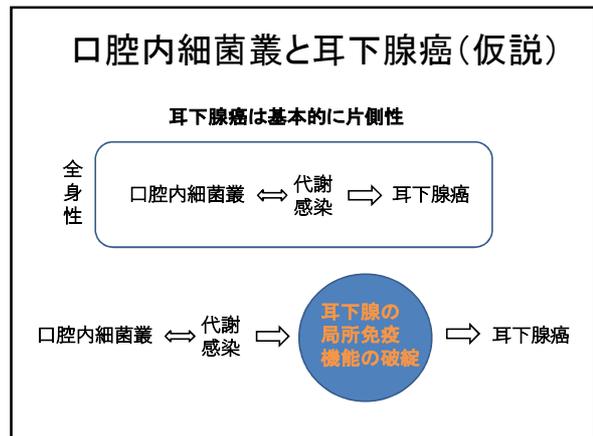
唾液採取

- ・口腔内唾液
- ・患側の純唾液
- ・健側の純唾液

⇒

マイクロバイオーム解析

- ・口腔内細菌叢と発がん (両側の耳下腺癌??)
- ・細菌叢→唾液腺免疫→発がん?
- ・細菌叢→感染→発がん?



【研究課題名】母子の口腔細菌叢及び健康に関するコホート研究

発表演者：大阪医科大学 産婦人科学教室 藤田太輔

研究責任者：衛生学・公衆衛生学教室（教授）玉置淳子、分担研究者：口腔外科学教室（教授）植野高章、産婦人科学教室（教授）大道正英、小児科学教室（教授）芦田 明、周産期センター（准教授）荻原 享、衛生学・公衆衛生学教室（講師）林 江美、産婦人科学教室（講師）藤田太輔、口腔外科学教室（助教）小越菜保子、小児科学教室（助教准）篠原 潤
衛生学・公衆衛生学教室（助教）久藤麻子、微生物学教室（教授）中野隆史（助教）坂口翔一、榎原産婦人科（院長）榎原敬二郎、東山産婦人科・小児科（院長）東山信彦

【目的】母の口腔細菌叢及び生活習慣、妊娠中の健康状態と、妊娠の転帰や乳幼児の口腔細菌叢形成及び成長・発達・健康状態との関連を検討すること。

【方法】対象は高槻市在住の妊婦とその子どもで、本院または榎原産婦人科、東山産婦人科で出産予定の妊婦で、母親に対して、妊娠中後期に質問票調査、栄養調査、唾液採取及び唾液採取時アンケートを行う。また、母親と生まれた子どもに対して1か月健診時、1歳6か月健診時、3歳児健診時に質問票調査、唾液採取及び唾液採取時アンケートを実施する。口腔内サンプルから、細菌遺伝子を抽出し、次世代シーケンサー（Miseq：イルミナ社製）で解析し、細菌の種類や割合の情報を得る。さらに必要に応じて細菌の全ゲノムを対象とした解析を行うことによって、より詳細な情報を得る。収集した情報はデータベースを構築し、対象者の全身状態の情報と口腔内細菌叢から得られた微生物ゲノム情報とプロテオーム情報との関連についてバイオインフォマティクス統計学的解析を行う。口腔細菌叢と早産、低出生体重、妊娠合併症（妊娠高血圧、妊娠糖尿病など）、産後うつ、アレルギー等の疾患や病態及び発育・発達等との関連を分析する。母親の体格、年齢、社会経済要因（学歴、所得、職業等）、家族構成、感染症の有無、生活習慣（喫煙、飲酒、身体活動、睡眠、栄養摂取状況）、離乳食の有無、母乳育児の有無などの交絡因子を調整する。

【結果】2019年12月現在で、300人の妊婦をリクルートを終了し、2020年3月までに500人のリクルートが終了する予定である。その中で母児の唾液検体（のべ78人）について細菌叢を評価した結果、すべての検体において十分なリード数、およびOTC数を得られた。また口腔内細菌叢の α 多様性は、母親に比べて新生児で低く、母親の細菌叢の α 多様性は、出産の前後で変化しなかった。また母親-新生児間における多様性の差が大きかった。細菌叢の構成に関しては、門レベルにおいて新生児でFirmicutes群が多く、属レベルにおいて新生児ではStreptococcus群が多く、母親と比較すると新生児では菌種が少なく、新生児間でもばらつきを認めた。

【考察・結論】

途中経過であるが、母児の口腔内細菌叢の多様性について評価することができた。今後は症例数を重ねて、口腔細菌叢と周産期合併症、児の発育・発達等との関連を分析していく予定である。



母子の口腔細菌叢及び健康に関するコホート研究

大阪医科大学 産婦人科学教室 藤田 太輔
 大道 正英
 小児科学教室 芦田 明
 微生物学教室 中野 隆史
 衛生学・公衆衛生学教室 玉置 淳子
 口腔外科学教室 植野 高章



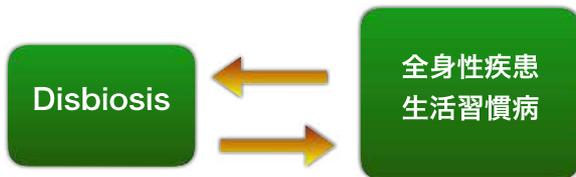
第2回
細菌叢研究グループ
報告会



産科医の最も重要な仕事は？
 “Obstetrics is a bloody business”

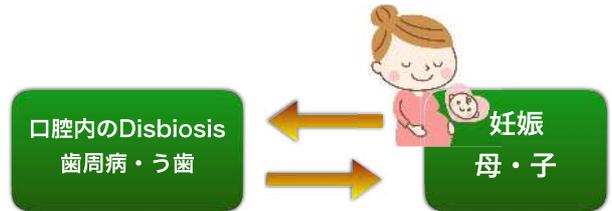
Illustrations showing a fetus in the womb, placental blood flow, and blood products (Bakri). The text "Obstetrics is a bloody business" is highlighted in a red box.

Disbiosisと疾病と関連について

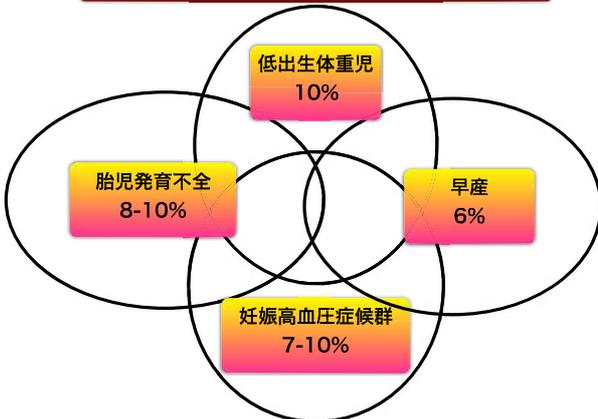


Disbiosis：細菌叢の構成比の異常

口腔内のDisbiosisと全身疾患について



産科合併症の代表4つ



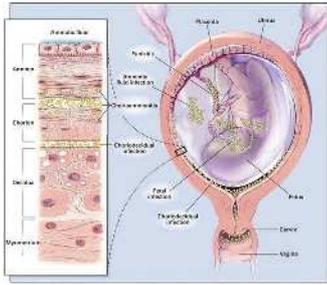
Fetal Growth

22w未満 中絶可能

Embryo at 8 weeks, Fetus at 12 weeks, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 weeks. Weights: 500g, 1,000g, 1,500g, 2,000g, 2,500g, 3,000g.

22-23w~ 生育限界
 28w ≥ 95% 生存
 32w~ ≥ 98% 生存

早産 (22-37週未満の分娩) について



- ・本邦の早産率は低い。(人種差あり)
- ・早産リスク：早産既往
- ・28週未満の早産の50-80%に絨毛膜羊膜炎が存在する。
- ・ウォシュレットの習慣的に使用すると早産リスクが上昇する。
- ・虫歯・歯周病の人は早産が多い。
- ・妊娠中に虫歯・歯周病を治療しても早産は減らない。

歯周病と産科合併症の関連について

早産
6%

歯周病と早産 (17研究、6,741症例) について
有意な相関 (RR : 1.6, 95%CI : 1.3,2.0) を認めた。

L.A. Daalderop, et al. JDR Clin Trans Res. 2018 Jan; 3(1): 10-27.

低出生体重児
10%

歯周病と低出生体重児 (10 研究, 5,693症例) について
有意な相関 (OR : 1.7,95% CI : 1.3,2.1) を認めた。

L.A. Daalderop, et al. JDR Clin Trans Res. 2018 Jan; 3(1): 10-27.

妊娠高血圧症候群
7-10%

歯周病と妊娠高血圧腎症 (5研究、4,224症例) について
有意な相関 (OR : 1.61, 95% CI : 1.36,1.92) を認めた。

Ide M et al. J Clin Periodontol. 2013 ; 40 (Suppl 14) : S181-94.



Microbiome Research Goals
The vaginal microbiome consists of a community of bacteria that is highly diverse and dynamic. It is shaped by a variety of factors, including genetics, environment, and host physiology. The vaginal microbiome plays a critical role in maintaining the health of the reproductive system and is associated with a variety of conditions, including preterm birth and bacterial vaginosis.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan
The vaginal microbiome is a complex community of bacteria that is highly diverse and dynamic. It is shaped by a variety of factors, including genetics, environment, and host physiology. The vaginal microbiome plays a critical role in maintaining the health of the reproductive system and is associated with a variety of conditions, including preterm birth and bacterial vaginosis.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan
The vaginal microbiome is a complex community of bacteria that is highly diverse and dynamic. It is shaped by a variety of factors, including genetics, environment, and host physiology. The vaginal microbiome plays a critical role in maintaining the health of the reproductive system and is associated with a variety of conditions, including preterm birth and bacterial vaginosis.

nature medicine

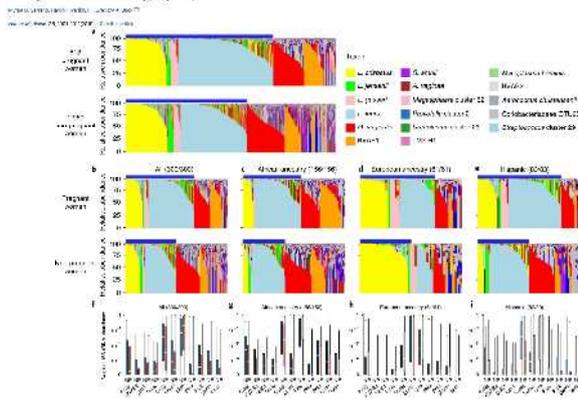
Article | Published: 28 May 2019
Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy
Myrna G. Semrau, Hendy L. Parkhi, L.J. Gregory A. Buck, et al.
Nature Medicine 25, 1001-1010 (2019) | [View this article](#)

nature medicine

Article | Open Access | Published: 29 May 2019
The vaginal microbiome and preterm birth
Jennifer M. Fettweis, Myrna G. Semrau, L.J. Gregory A. Buck, et al.

nature medicine

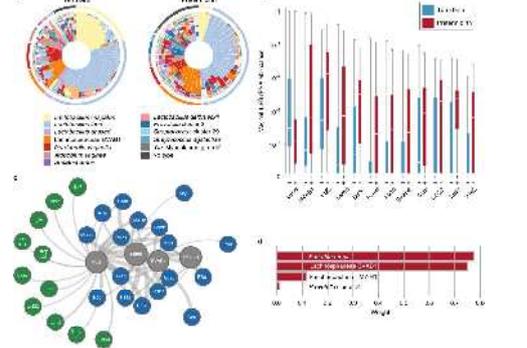
Article | Published: 29 May 2019
Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy



nature medicine

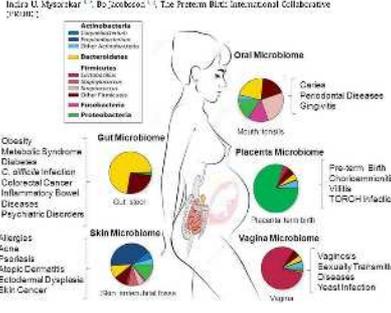
Article | Open Access | Published: 29 May 2019
The vaginal microbiome and preterm birth

Jennifer M. Fettweis, Myrna G. Semrau, L.J. Gregory A. Buck, et al.



Seminars in Fetal & Neonatal Medicine

Maternal microbiome - A pathway to preterm birth
Angela L. Vintimilla, Cynthia Gomez, Larsson M. Joseph Fleming, Indira M. Aggarwal, B. Bobbitt, The Protein-Biome: Intentional Collaborative (PROBIO)



妊娠・出産に関連した腸内細菌叢の変化

Pregnancy-related changes in maternal gut microbiota



塩崎有宏(写真) 齋藤 滋

Arifuro Shigeaki¹ and Shigeru Saito²

岡山大学病院産科婦人科¹、附属院長²、岡山大学産婦人科学研究所(医学系)産科婦人科学²

Summary 妊娠経過が正常な女性について妊娠中の腸内細菌叢のα多様性は減少し、β多様性は増加していく。細菌叢の構成異常 (dysbiosis)、炎症、体重増加はメタボリックシンドロームの特徴であり、2者とも胎児のリスクを増大させる。メタボリックシンドロームと同じような変化が正常妊娠でも起こっていることがわかっています。妊娠にとっては腸内細菌叢の変化は必要なものであり、正常な妊娠経過や胎児の成長に貢献していると考えられている。このような妊娠という状態の移行に加え、妊娠中の食生活や薬物の使用により母体やその子における腸内細菌叢の変化が生じ、男の気管支炎にも影響を及ぼし、アレルギーをはじめとする種々の疾患を併発する可能性が示されはじめています。炎症が関与している迅速な早産を予防することも減らすためにも、妊娠中はもろろん腸内細菌叢や免疫系における腸内細菌叢の自己管理が重要である。

clinical question

口腔内細菌叢の母児への影響について関連性があるかどうか？

まとめ

- 口腔内のdisbiosisと妊娠合併症には関連がある。
- 人種間でmicrobiomeに多様性がある。
- 妊娠するとmicrobiomeが変化する。
- 早産と腔内microbiomeには関連がある。



「母子の口腔細菌叢及び健康に関するコホート研究」



次期科学省平成29年度「私立大学研究ブランディング事業」運営プロジェクト
事業名：オミクス医療に向けた口腔内細菌叢研究とライフコース疫学研究による少子高齢化社会適応モデル創出



高槻市



高槻商工会議所

本研究の目的と意義

目的：母親の口腔内の細菌や生活習慣が、以下の事象にどのように関係するのかを調べます。

例えば、

- ・妊娠・出産時に見られる事柄（妊娠合併症・早産・低出生体重など）との関係
- ・生まれてくる子どもの口腔内の細菌や健康状態（アレルギー・肥満など）と今後の成長や発達との関係 など

意義：この調査・研究により上記の関係を明らかにし、母親と子どもの健康・成長・発達の課題に対して実施できる対策を講じることを目指します。



本研究に参加いただける方

- ①大阪医科大学で妊婦健診の受診及び出産を予定
- ②高槻市在住

①と②の条件を満たす妊婦さん

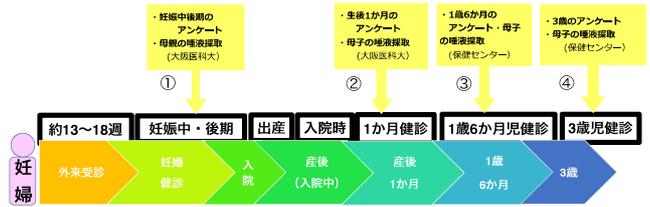
と

生まれたお子さん

注意

大阪医科大学で出産を予定していない方（里帰り出産の方）は、ご参加いただけません。

研究のタイムスケジュール



- ①妊娠中期 ②1か月健診 ③1歳6か月健診 ④3歳児健診
お母さんは、計4回 アンケートと唾液採取を行います。
(お子さんは生まれてから3回の唾液採取を行います)
※1歳6か月と3歳の調査は、高槻市の保健センターなどで実施する市のお子さんの健康診査の際、行う予定です。当院にお越し頂く必要はございません。
- この間、診療記録・母子健康手帳から必要な情報を収集させていただきます。
- 追跡にあたって、転居・死亡などの異動情報も病院や自治体から提供してもらい把握します。

唾液採取の方法

お母さんの場合



お口の中の細菌を調べるため、コットンを2分程度噛み、唾液を採取します。唾液採取は既成のキット製品を用いるため、健康被害は生じません。

お子さんの場合



検査キット（コットン）を2分間くらい口の中に入れて、モグモグして、唾液を採取します。

お子さんが飲み込まないように、検査者が必ず検査キットの一方を手で持って支えていますので、危険はありません。

※お子さんの唾液の採取が難しい場合は保護者と相談の上、唾液の採取は控えます。

2. 次世代母子コホート研究の進捗状況

大阪医科大学附属病院の状況調査開始 2018年6月

2019年10月現在 同意取得者累計 93人 児*累計 88人

・ NICU 入院児* 5名 GCU 入院児* 2名 内早産 5件

母*同意者人数

・調査開始 2018年6月
・2019年10月現在 同意取得者 137人 母* 56人
・2020年3月末時点 同意取得者 230人 母* 190人

児*同意者人数

・調査開始 2018年7月中旬
・2019年10月現在 同意取得者 47人 児* 2人
・2020年3月末時点 同意取得者 140人 児* 100人

2019年10月末現在
母* 277人
児* 148人



2020年3月末時点
母* 500人
児* 500人

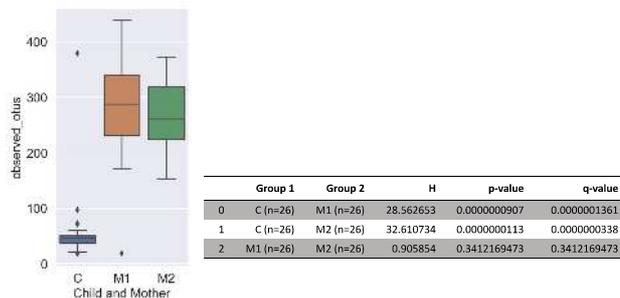
20190405 母子データセット

- 目的
 - ・ 新生児の細菌叢をみる事ができるのか検証
 - ・ 母子の細菌叢は似ているのか
- 患者データ78名分
 - ・ 母 26
 - ・ 新生児 26
- サンプル
 - ・ Stimulated saliva

Program / db	Version
QIIME2	qiime2-2019.1
Reference database for taxonomy	Greengenes v13.8

このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りました。

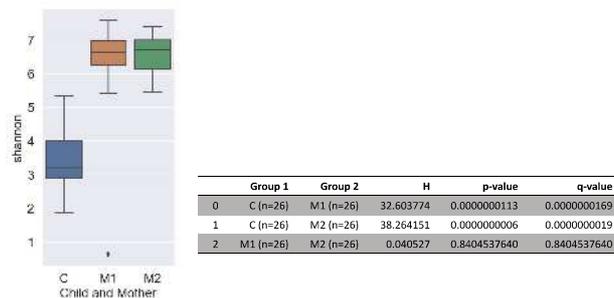
α多様性 (observed OTUs, 細菌の種類)



口腔内細菌叢の多様性は、母親に比べて新生児で低い。
母親の細菌叢の多様性は、出産の前後で変化しない。

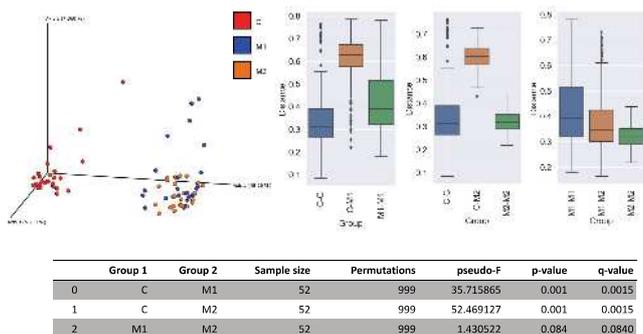
このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りしました。

α多様性 (shannon, 細菌の種類と数)



口腔内細菌叢の多様性は、母親に比べて新生児で低い。
母親の細菌叢の多様性は、出産の前後で変化しない。

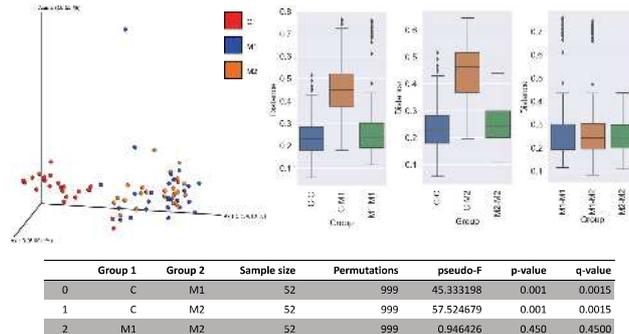
β多様性 (Unweighted UniFrac Distance, 細菌の種類と量)



母親-新生児間における多様性の差が大きい。

このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りしました。

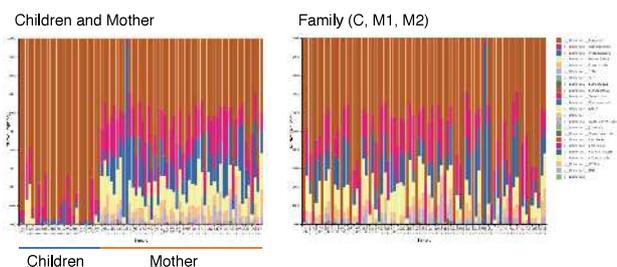
β多様性 (Weighted UniFrac Distance, 細菌の種類と量)



母親-新生児間における多様性の差が大きい。

このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りしました。

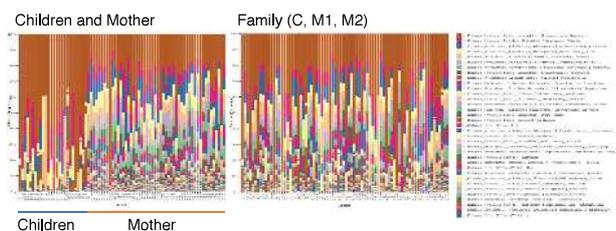
細菌叢の構成 (門レベル)



新生児では明らかにFirmicutesが多い。

このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りしました。

細菌叢の構成 (属レベル)



新生児では明らかにStreptococcusが多い。

新生児では菌種が少なく、新生児内でもばらつきがある。

このスライドは、微生物学教室 坂口翔一先生からお借りしました。

今後の展望



謝辞

研究責任者：衛生学・公衆衛生学教室 教授 玉置淳子
主任研究者：衛生学・公衆衛生学教室 教授 玉置淳子
分担研究者：口腔外科学教室 教授 榎野高章
産婦人科学教室 教授 大道正英
小児科学教室 教授 芦田 明
周産期センター 准教授 萩原 亨
衛生学・公衆衛生学教室 講師 林 江美
産婦人科学教室 講師 藤田太輔
口腔外科学教室 助教 小越菜保子
小児科学教室 助教（准） 福原 潤
衛生学・公衆衛生学教室 講師（准） 神谷訓康
衛生学・公衆衛生学教室 助教 久藤麻子
衛生学・公衆衛生学教室 助教 新田明美
衛生学・公衆衛生学教室 助教 榊花宏信
榎原産婦人科 院長 榎原敬二郎
東山産婦人科・小児科 院長 東山信彦

謝辞

第2回細菌叢研究グループ報告会に招聘頂きありがとうございました。

座長・司会の労をとって頂いた一般・消化器外科学教室 特別任命教員
教授 田中慶太郎先生に感謝致します。

スライドの作成にあたっては、衛生学・公衆衛生学教室 林江美先生、
久藤麻子先生、口腔外科学教室 小越菜保子先生、微生物学教室
坂口翔一先生にご教授頂き感謝致しました。

fin

【研究課題名】 透析患者を含めた腎臓病の臨床の問題点：消化管細菌叢
腸内細菌叢を考慮した腎臓病治療の検討

研究者名（所属）森 龍彦（医学教育センター）

研究者名（所属）坂口 翔一（微生物学）

研究者名（所属）中野 隆史（微生物学）

研究者名（所属）松村 靖夫（大阪薬科大学 病態分子薬理学）

【目的】

腎臓病への治療が、腸内細菌叢に与える影響について、腎炎、ネフローゼ症例、および腎炎、腎不全ラットモデルを用いて検討を行う。

【背景&方法】

腸内細菌叢の dysbiosis が種々の疾患進展に関与することが報告されている。腎臓病の病態においても腸内環境の異常との関与が示唆され、腸腎連関の存在が明らかになりつつある。腎臓病の誘因や進展に、炎症や免疫が関与し、腸内細菌叢の dysbiosis が、炎症や免疫の異常にかかわることが報告されている。腎臓は、心臓が送り出す血液の 20% が流れ込み、濾過、再吸収をする臓器で、全身の異常、薬物の影響を受けやすい。腸内細菌叢 dysbiosis に伴う炎症や免疫異常が、腎臓病の誘因や進展に影響することが考えられる。

腎炎に対するステロイド治療の際、消化管潰瘍予防として、プロトンポンプ阻害薬(PPI)投与が推奨されている。しかし、PPI 投与による急性腎障害や、間質性腎炎等のリスクがあることが報告されており、漫然とした投与には危惧がもたれる。ステロイド単独投与の消化管潰瘍リスクは低く、PPI 投与は必要ないとの報告、PPI 投与で腸内細菌叢の dysbiosis を起こし、異常免疫反応を生じさせるとの報告もある。これらに加えて、PPI 投与による胃酸抑制による易感染性が腎炎再燃の誘因となることが考えられる。ステロイド治療中の腎炎患者への PPI 投与が、腸内細菌叢、腎炎予後に与える影響についての報告はない。

腎機能低下あるいは、尿蛋白が増えることで、血清亜鉛値が低下することが報告されている。小児の微小変化型ネフローゼでは、亜鉛補充を行うことで、感染を予防し、ネフローゼの再燃の回数を減らしたとの報告がある。成人においても、日常臨床における観察レベルではあるが、ステロイド投与中に、再燃を繰り返す微小変化型ネフローゼ症例に、PPI より、亜鉛を含んだ胃粘膜保護薬に切り替えることで、血清亜鉛値が増加し、再燃の回数が抑制されたり、再燃の程度が抑制されたりするを経験している。亜鉛が腸内細菌叢維持に影響する報告がある。慢性腎臓病への亜鉛補充が、腸内細菌叢維持し、病態進展抑制に働くことが考えられる。

本研究では、慢性腎炎へのステロイド治療や PPI 投与 さらに亜鉛補充が、腸内細菌叢、腎臓病進展に与える影響について、腎炎、ネフローゼ症例において検討。さらに、腎炎および腎不全ラットモデルにおいても同様の検討を行う。これらの結果は今後、腎炎を含む腎臓病の治療において、腸内細菌叢を考慮しての、よりよい治療の検討につながるものと考えられる。

第2回細菌叢研究会
2019/12/12 16:00-17:00
総合研究棟12F第3会議室

透析患者を含めた 腎臓病の臨床の問題点： 消化管細菌叢

医学教育センター & 腎臓内科
森 龍彦

第2回細菌叢研究会
2019/12/12 16:00-17:00
総合研究棟12F第3会議室

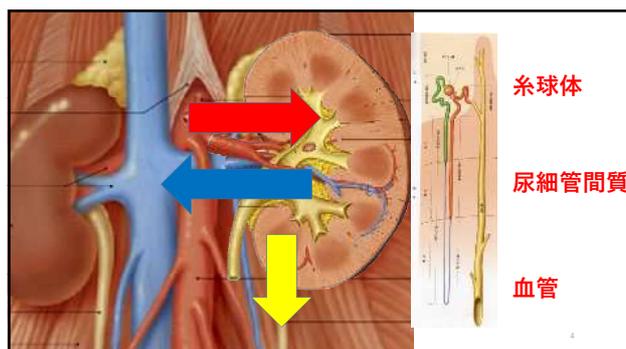
超人連関 腸腎連関

医学教育センター & 腎臓内科
森 龍彦

第2回細菌叢研究会
2019/12/12 16:00-17:00
総合研究棟12F第3会議室

腎臓病への治療が、 腸内細菌叢に与える影響 についての検討

医学教育センター & 腎臓内科
森 龍彦



森のたっちゃん
3の法則

水の量 3

- 細胞内
- 細胞外間質
- 血管内

水の質 3

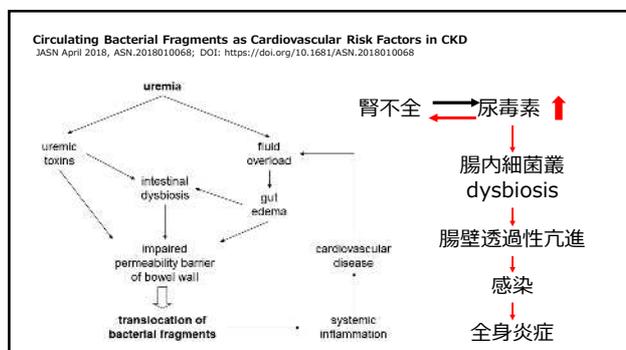
- 毒素の排出
- 蛋白質代謝産物の排出
- ミネラルの調整
- 電解質の調節
- pHの調整
- 酸塩基平衡の調節

その他 3

- レニン分泌
- エリスロポイエチン産生
- VD3活性化

腎臓の存在意義

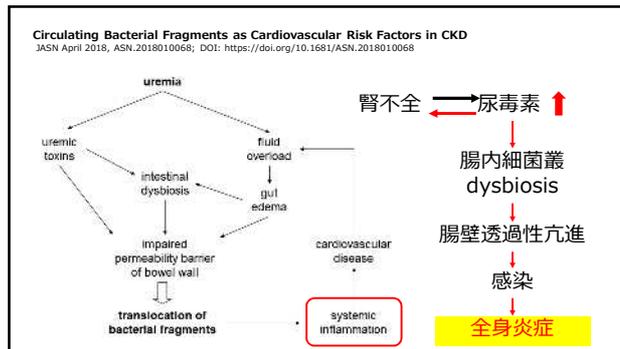
水 濾過装置



腸内細菌叢がもたらす尿毒症物質蓄積への影響：CE-TOFMSメタボロミクスによる評価
 Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach
 Kidney Int. 2017 Sep;92(3):634-645. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.011. Epub 2017 Apr 8. 東北大学 Press Release

- 腸内細菌叢を持たない無菌腎不全マウス（無菌環境下で飼育することで腸内細菌を全く持たない無菌の慢性腎臓病モデルマウス）
- 腸内細菌叢を有する通常飼育マウスを用いてそれぞれ腎不全モデルマウス

腸内細菌叢は慢性腎臓病にとって正負の両側面の役割を有する



炎症 → 腎炎

腎機能正常の腎炎においては、尿素素は正常値

腸内細菌叢の異常 → 炎症 → 腎炎悪化は、考えられるか？

腸内細菌叢と腎臓、腸腎連関 小児

小児の特発性ネフローゼ症候群における腸腎連関（関西大学小児科 辻章志）

帝王切開分娩した児は、正常な腸内細菌叢が構築されないため、腸管免疫系、特に制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)が分化・熟成せず、アレルギーなどの小児期の免疫関連疾患に罹患しやすい。(Sevelsted A et al . Pediatrics. 2015)

腸内細菌の産生する酪酸がTregを増加させる(Furusawa Y et al Nature 2013)

小児特発性ネフローゼ症候群 (INS) 発症時 ヘルパーT細胞に占めるTregの割合が正常対象(5-10%)より減少(Tsuji S Pediatr Int 2017)

頻回再発型INS患者、有意に帝王切開分娩出生が多かった(Kimata T Pediatr Int 2017)

頻回再発型INS患者で、有意な酪酸産生菌の減少と便中酪酸量の低下を認めた(Tsuji S Am J Nephrol 2018)

微小変化型ネフローゼ

- 光学顕微鏡上、ほとんど変化がない、つまり糸球体に一義的な異常はない（Tリンパ球の機能異常、特にサブレッサー機能の亢進）
- 小児・若年者に好発（6歳以下では90%）
- 頻回に発症する蛋白尿と血尿を呈する

治療

副腎皮質ステロイド療法

急激なステロイド減量は再発率が高くなるので、緩徐に減量するステロイドによく反応し、治療開始2週間以内に90%が完全寛解に至る

70%がステロイド減量中に再発する

頻回再発例：ステロイド投与時には免疫抑制剤（シクロスポリン）を使用する

重症例・頻回発症の合併症に注意

治療抵抗例では薬物系腎臓病を疑って再発腎生検を行う

経過・予後

慢性腎不全に陥ることはない

頻回再発型ステロイド長期使用による副作用が問題

微小変化型ネフローゼ 発症の原因

原因となる液成因子として、

VPF (Vascular permeability factor, 血液透過性亢進因子), IL-13, TNF-α, ヘモベキシンなどが報告されているが、いまだに確定には至っていない。さらに、最近、ステロイド依存性のネフローゼ症候群に対して、B細胞表面抗原CD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブが有効である可能性が示され、ネフローゼ症候群の発症や再発にはT細胞だけでなくB細胞も関与する可能性が高いと考えられるようになった。(小児慢性特定疾病情報センター)

微小変化型ネフローゼ 発症の原因

不明

T cell dysfunction

In CD4+ve with glomerulonephritis nephrotic syndrome, T-helper were associated with a decrease in T regulatory cells. The lesser of MCD occurs more frequently in patients with higher lymphocyte than in the general population. Major implications of Tregs are for the development of MCD. Immature and relatively undifferentiated T cells (CD24+) rather than mature T cells (CD28+) have been implicated in the pathogenesis of MCD.

B cell dysfunction

The role of B cells in the pathogenesis of MCD was, for many years, considered negligible because a number of publications on the favorable effect on MCD of plasma exchange and immunosuppressive therapy were followed by a study of a monoclonal antibody that targets the CD19+ B cell population. Higher than a previous antibody titer could be produced by a cell of T cells through pathogen-mediated or spontaneous B cell.

Glomerular permeability factor

T helper type 2 (Th2) derived cytokines, particularly interleukin (IL) 13.

Role of the glomerular basement membrane

Defects in the slit diaphragm are visible by electron microscopy in kidneys from patients with MCD.

Role of the slit diaphragm

Defects in the slit diaphragm are visible by electron microscopy in kidneys from patients with MCD.

UpToDate: Etiology, clinical features, and diagnosis of minimal change disease in adults Literature review current through: Oct 2019. | This topic last updated: Oct 30, 2017.

微小変化型ネフローゼ 誘因

薬物

NSAIDs 抗菌薬 (ampicillin, cephalosporins) リチウム Dヘキシラミン パミドロン酸 サラソスルファピリジソン トリメタジオン 予防接種 γインターフェロン

悪性新生物

ホジキンリンパ腫 非ホジキンリンパ腫 白血病
稀も腎細胞がん、悪性中皮腫 気管支原性癌 大腸がん 膀胱癌 乳がん 十二指腸癌 前立腺がん

感染症

稀も梅毒、結核、マイコプラズマ、エーリキア症 C型肝炎 エキノコックス ポレリア

アレルギー 等

UpToDate: Etiology, clinical features, and diagnosis of minimal change disease in adults Literature review current through: Oct 2019. | This topic last updated: Oct 30, 2017.

微小変化型ネフローゼへの処方

- プレドニン 30-50mg/day
- PPI
- (ビスフォスフォネート)
- その他

ステロイドによく反応し、治療開始2週間以内に90%が完全寛解に至る

70%がステロイド減量中に再発する



再燃を 抑制できないか？

でも 免疫抑制中に 何故治療で 悪いことをしていないの？

外来での経験より

微小変化型ネフローゼ 感染を 機に 再燃することが多い
ステロイド治療中 普通の人より 感冒の率が高い印象

感染 → 炎症 → 再燃



感染を 抑えられないか？

現在の 治療で、 悪いことをしていない？

ステロイド投与は、止めようがないが、
PPIの投与は 必要？ 悪さをしていない？

日本腎臓学会よりのネフローゼ症候群治療指針(日腎会誌 2011; 53(2): 78-122.) エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014に、ステロイド投与中、常に注意が必要な副作用として、消化性潰瘍が記載され、ステロイドによる胃酸液・プロスタグランジン産生低下、肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い、予防にはプロトンポンプ阻害薬、H2受容体拮抗薬を用いるとの記載

しかし

UpToDate (Major sideeffects of systemic glucocorticoids Literature review current through: Aug 2019. This topic last updated: Jul 31, 2019.)には、ステロイド単独使用による胃腸関連の有害事象の相対危険度は1.1 (not significant) から 1.5 (marginally significant)と、あまり高くないと示され、システマティックレビューにて、外来患者では、ステロイド投与は、消化管潰瘍に伴う出血や穿孔のリスクは低く、著明でないと記載されている。

PPI → 胃酸抑制 → 感染 ↑

Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection
 PPIの使用は、胃pHを増加させ、腸内微生物叢の成長を促進し、細菌転座を増加させ、様々な免疫調節および抗炎症効果を変化させる。(Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1269-1281)

胃酸分泌抑制薬を投与されている患者では肺炎のリスクが高い。 (JAMA 2009; 301:2120)
 胃酸抑制薬を投与すると、胃酸が弱まることで殺菌効果 ↓ ⇒ 胃の中で細菌 それが食道に戻り、気管に入ると ⇒ 肺炎

Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium difficile Infection
 (Arch Intern Med. 2010;170(9):772-778. doi:10.1001/archinternmed.2010.73)

Clostridium difficile 肺炎 PPI使用時のClostridium difficile肺炎の発症率は、PPIを投与しない場合の約1.3倍との報告。

スコットランドの研究：成人約56万5,000人の医療記録を分析。18万8,000人強がPPIまたはH2ブロッカーを1回以上処方されていた。薬剤を使用していた人は、1999～2013年にカンビロバクター感染症を発症する確率がコントロール群に比較して約4倍多く、院外でC. デイフィシル菌感染症と診断される確率がコントロール群に比較して70%高く、院内で診断される確率は42%高かった
<https://consumer.healthday.com/gastrointestinal-information-15/heartburn-gpr6-and-in-digestion-news-369/heartburn-drugs-may-raise-risk-of-stomach-infections-study-718433.html>

PPI 直接腎臓に 影響する？

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と慢性腎臓病 (CKD) の関連性について

従来よりPPIと急性腎障害(AKI)およびCKDとの関連性を示唆する観察研究の論文が報告されてきたが、メタ解析*によってPPIとCKDとの有意な関連性が示されたことから、2017年11月8日付で米国消化器病学会(American Gastroenterological Association::AGA)から注意喚起がなされた。(日本腎臓病学会 会員向けニュースより)

間質性腎炎の報告も

PPIの腸内細菌叢への影響

第1回 腸内細菌叢研究グループ報告会(2019/9/4) 内科学II教室より ご報告
 低分子アスピリン長期内服患者において、PPI追加内服にて腸内細菌叢の変化を引き起こす。口腔内常在菌が多く含まれる。この変化は 胃酸抑制の程度と正の相関。

PPI投与で、腸内細菌叢の均一度と多様性が有意に低下 (dysbiosis) (日本静脈経腸栄養学会雑誌2018v33(5)pp1099)。(Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47:332-345)



再燃を繰り返す 微小変化型ネフローゼ患者
 PPIより胃粘膜保護剤 (胃潰瘍に適應のある) に切り替え

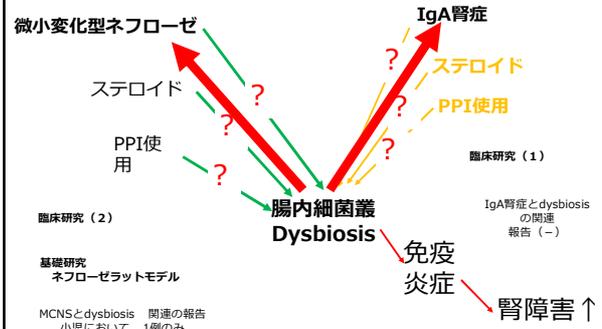
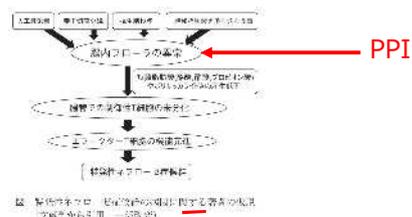
→ 再燃の回数低下 再燃しての程度の軽減 の印象

検討の必要あり？

腸内細菌叢と腎臓

成人CKD患者の腸内細菌叢ではdysbiosisを認める
 善玉菌(Lactobacillaceae, Prevotellaceae, Bifidobacteria)は減少し、Brachybaetrium, Catenibacterium, Enterobacteriaceaeなどが増加

辻原志 金子一成ら 第64回日本小児保険協会学術集会 ミニシンポジウム 2017;76:585



ご清聴ありがとうございました

【研究課題名】

小児リウマチ性疾患と microbiota に関する review

杉田 侑子 (小児科)

岡本 奈美 (小児科)

芦田 明 (小児科)

ヒトの microbiota (細菌叢) はおよそ 100 兆個の細菌から構成されており、大多数は腸管内に存在する。腸内細菌叢のもっとも重要な役割の一つに、小児期に行われる、自己と非自己を区別するための免疫システムの教育が挙げられる。また、細菌抗原以外に、細菌由来の短鎖脂肪酸などの代謝産物も免疫システムの訓練に重要な役割を果たす。

おそらく、微生物と関節炎との関連を初めて報告したのは、実に数千年前のヒポクラテスで「性交前の若者は痛風を発症しない」と言ったものであり、反応性関節炎に関する記述と考えられている。その後、ロシアの微生物学者であるイリヤ・メチニコフが、腸内環境を変えることが健康状態の改善に関わると提唱したのが 100 年以上も前のことである。

それから長い時を経て、ここ 10 年から 15 年ほどで、ようやく腸内細菌叢の詳細な分析が可能となってきた。それに伴い、様々な疾患と microbiota との関連、細菌叢が宿主であるヒトに与える影響について多数の報告がなされている。この発表では、小児リウマチ性疾患患者における microbiota の特徴や疾患発症に関わる潜在的な役割、そして、microbiota への介入が疾患の治療となり得る可能性について、最新の報告をまとめる。

小児リウマチ性疾患と microbiota についての文献を検索すると、小児リウマチ性疾患で最も頻度が高い若年性特発性関節炎 (JIA) についての報告がほとんどであり、その他の疾患についてのまとまった報告はまだ見られていない。

JIA については、健常者と比較して腸管透過性が高いことが報告されており、腸管透過性の亢進は腸内細菌叢の乱れと関連すると言われる。JIA の中でも、若年性脊椎関節炎に含まれる病型である付着部炎関連関節炎 (ERA) では、腸管透過性がより高く、炎症性腸疾患と同様の sub-clinical な腸管炎症がおよそ 3 分の 2 の症例で見られるとの報告がある。腸内細菌叢の変化としては、*Bacteroides* 属が増加しており、JIA の中でも ERA では *Faecalibacterium prausnitzii* が減少しているとの報告が多い。*F. prausnitzii* はサイトカイン産生に直接影響し、短鎖脂肪酸の産生を増加させることで、抗炎症に作用する特性を持つことが報告されている。このような腸内細菌叢の分布の違いが、IL-17 を産生する Th17 細胞への分化を誘導し、IL-17 が直接 B 細胞に作用し、自己抗体の産生を促進し、標的臓器である関節へと循環し、炎症の発展や維持に関与していると考えられている。

現時点では、腸内細菌叢を変化させるような介入が疾患に影響するといった報告はまだ見られていない。しかし、将来的には治療のターゲットとなる可能性を秘めている。小児の microbiota は発達途上であり、成人と比較して治療介入がしやすい可能性もあり、今後、さらなる研究が進み有用な治療法の開発につながることを期待する。

【文献】

1. Matthew L Stoll, Randy Q Cron. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):537-543.
2. Carlotta De Filippo, et al. *Journal of Autoimmunity*. 2019;98:1-12.

第2回 細菌叢研究グループ報告会
2019年12月12日

小児リウマチ性疾患と microbiotaに関する review

大阪医科大学小児科
杉田 侑子、岡本 奈美、芦田 明

microbiota(細菌叢)と病気

- 腸内や口腔内、皮膚に生息する微生物（細菌）は、免疫応答や代謝応答に大きな影響を及ぼしており、様々なmicrobiotaの個人差が**多くの疾患の病因**に関与していると言われる。

2型糖尿病、心血管障害、
炎症性腸疾患、がん など

microbiotaは、どのようにして
人体に影響を与えているのか

ヒトと共生する細菌叢の役割

- 腸管内には、ヒト自身の細胞数より10倍多い、約100兆個の細菌が存在
- 腸内細菌の遺伝子数はヒトの遺伝子数の100倍

腸内細菌叢の重要な役割

- 腸管内の**恒常性の維持**
- 腸管粘膜における**免疫系の発達**

腸内細菌叢と腸管上皮

- 腸内細菌は腸管上皮細胞に対して影響を及ぼし、**腸管上皮の透過性を調節**する

腸管管腔から体内への
異物の侵入に対する
バリアとして機能

腸管管腔には

大量の腸内細菌が存在
食事のたびに食品抗原にさらされる
時に病原菌が侵入してくる

- 上皮バリア機能の破綻を防ぎ、**上皮透過性を適切に制御**することが、腸管における恒常性の維持に不可欠。

腸管上皮の透過性が亢進

外来抗原が体内へ流入 → 強い**炎症反応**や**過剰な免疫応答**が誘導される

K. Nakata, et al. *J Biol Chem*. 2017;292:5426

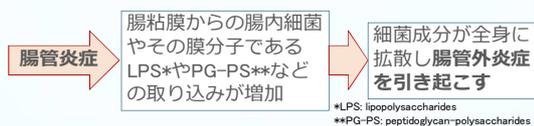
細菌叢と免疫系

- 細菌抗原や細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸なども、免疫系の発達に対して重要な役割を担っている
- “hygiene(衛生)” 仮説**：
小児期に必要な微生物への曝露が少ないと、腸内細菌叢の豊富さがなくなり、宿主と細菌叢の相互作用の過程に変化が起き、アレルギーや自己免疫疾患の発展につながる
- “old-friends(古い友人)” 仮説**：
古代にヒトの免疫系が発達した時代から共生していた微生物に曝露されることが、免疫系の発達に重要で、自己を標的とした免疫反応を防ぐ

Carlotta De Filippo, et al. *Journal of Autoimmunity*. 2019;98:1-12.

リウマチ性疾患と腸内細菌叢

- 腸内細菌叢と関節炎との関わりについての仮説



- LPSやPG-PSを全身性に注射すると関節炎の再活性化が起きる
- HLA-B27関連の反応性関節炎患者の滑膜リンパ球の中で、*Yersinia spp.* や *Salmonella spp.* がみられる

Carlotta De Filippo, et al. *Journal of Autoimmunity*. 2019;98:1-12.

小児リウマチ性疾患とは

- リウマチ性疾患（膠原病）で小児期に発症したもの
- 主要な小児リウマチ性疾患

	有病率 (小児人口10万人あたり)
若年性特発性関節炎 (JIA)	10~15人
小児期発症 全身性エリテマトーデス (SLE)	3.9~4.7人
若年性皮膚筋炎 (JDM)	1.74人
小児シェーグレン症候群	1.25人

- 関節リウマチの有病率：10万人あたり300~1500人と比較すると、頻度はかなり少ない。

小児リウマチ性疾患と microbiota

- 分娩形式によって自己免疫性疾患の発症率は変わらない（カナダ）
Bernstein CN, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14
- 帝王切開で出生した児の方が、わずかな有意差を持って炎症性腸疾患やJIAなどの発症が多い（デンマーク）
Sevelsted A, et al. Pediatrics. 2015;135
- 母乳栄養児の方がJIAが少ない。
T. Mason, et al. J. Rheumatol. 1995;22
A.M. Rosenberg, J. Rheumatol. 1996;23
O. Kasapcopur, et al. J. Rheumatol. 1998;25
- JIAでは健常者と比べて腸管透過性が高く、JIAの中でも付着部炎関連関節炎(ERA)ではより高い。**ERAでは炎症性腸疾患(IBD)と同様の腸管異常(sub-clinicalな腸管炎症)が認められる。**
Matthew L Stoll, Randy Q Cron. Curr Opin Rheumatol. 2016;28

小児リウマチ性疾患と microbiota

- JIA全体では *Bacteroides*属が増加しており、JIAの中でも付着部炎関連関節炎(ERA)では *Faecalibacterium prausnitzii*が減少している
- Bacteroides*は、炎症促進作用があるわけではなく、むしろ莢膜のpolysaccharide Aは制御性T細胞を優先的に活性化し、**炎症反応の抑制に関わっている**
- F. prausnitzii*は、サイトカイン産生に直接影響したり、短鎖脂肪酸の産生を増加させることで、**抗炎症に作用する特性を持つ**
- F. prausnitzii*の減少は小児・成人IBDの両方で報告されている

Matthew L Stoll, Randy Q Cron. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5)

小児リウマチ性疾患と 口腔内細菌叢

- 現時点で、小児リウマチ性疾患と口腔内細菌叢との関連を解析した報告はほとんど見られていない。
- JIAにおける初期のattachment loss(AL; 歯根に付着する歯周組織の支持が減少すること)と炎症性サイトカインとの関連についての研究：
*F. nucleatum, C. rectus, P. micros, S. intermedius*がJIA患者で健常者より少ない。
ALのあるJIA患者ではない者と比較して、血清IL-18(炎症性サイトカイン)が上昇。
Leticia A. Miranda, et al. J Periodontol. 2005;76

➡ **全身性の炎症が歯周病と関連していることを示唆する**

治療対象としての細菌叢

- 症例報告：リウマトイド因子陰性の多関節型JIA(HLA-B27陽性)の女児で、**排他的経腸栄養(EEN)**を実施
この症例では、**EEN開始2週間で症状改善**がみられ、7週間実施後には無投薬寛解に至った。EEN終了5ヶ月後に再燃があり、再度EENを実施して寛解に至り、**その後4ヶ月は無治療寛解を維持。**
Lillemor Berntson. Clin Rheumatol. 2014; 33
- Case series：13人のJIA患者に**EEN**を実施。
6人は効果がないなどの理由で中止。**7人の患者で**は開始後2~2.5週後に効果が見られ、最低4週間はEENを継続し、活動性関節炎数などの**臨床症状の改善が見られた。**
L. Berntson, et al. Clinical and Experimental Rheumatology. 2016;34

治療対象としての細菌叢

- ERA患者でprobioticsを投与しても腸内細菌叢の変化が見られなかった。
A. Aggarwal, et al. Clinical and Experimental Immunology. 2016;187
- 成人のリウマチ性疾患では、腸内細菌を変化させるような治療（食事の変更やprobioticsなど）はあまり劇的な効果はないとの結論づけられている。
- しかし、IBDにおけるEENや糞便細菌移植(fecal microbiome transplantation)は若年者でより治療効果が高いと報告されており、小児リウマチ性疾患に対しても有用な可能性も考えられる
Matthew L Stoll, Randy Q Cron. Curr Opin Rheumatol. 2016;28

まとめ

- microbiotaは、主に腸管上皮を通してヒトの免疫系に大きな影響を与えている
- 口腔内細菌叢に関する研究はまだ進んでいないが、腸内細菌叢と小児リウマチ性疾患（主にJIA）については健常者との違いが報告されている。
- JIAの中でもERA病型では、特に腸管透過性や腸管炎症との関連が強く報告されている。
- 今後、細菌叢に対する介入が治療となる可能性が示されており、今後も発展していく分野と思われる。