

# 薬の種類や多剤併用が およぼすヒト腸内細菌への 全貌を解明 ～世界に類を見ない腸内細菌 叢ビッグデータベースを構築～

Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T *et al* : Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. *Gastroenterology* **163** : 1038-1052, 2022

永田尚義

東京医科大学 消化器内視鏡学

## Point

- 日本人4,198例の糞便のショットガンメタゲノムシーケンスから、腸内細菌叢に影響を与える外的・内的要因を網羅的に調査した。結果、薬剤投与が食事、生活習慣、疾患よりも腸内細菌叢に与える影響が強いことを発見した。
- 薬剤759種類を調べ、腸内細菌叢への影響の強さでランキング化したところ、消化器疾患薬や糖尿病薬の影響度が高いことを発見した。
- 薬剤の多剤併用による腸内細菌種の変化、細菌の遺伝子機能プロファイルの変化、薬剤耐性遺伝子プロファイルの変化を同定した。
- 個々の薬剤や多剤併用による腸内細菌叢の変化は、薬剤の使用中断や投与数の減少により元の状態近くまでもどすことができることを見出した。

## Keyword

ショットガンメタゲノム解析, 短鎖脂肪酸, 薬剤耐性遺伝子, ポリファーマシー, マイクロバイオーム

## \* 目的

どのような内的・外的要因が日本人のマイクロバイオームに影響を与えるのかを明らかにし、薬剤がマイクロバイオームに及ぼす影響を多角的に検証

する。

## \* 方法

日本人4,198例を対象に、糞便のショットガンメ



図1 Japanese 4D マイクロバイオームコホートで収集したメタデータと薬剤種類  
(紹介論文より引用)

タゲノムシーケンスをおこない、膨大な生活習慣や臨床情報と腸内微生物叢情報を統合した世界初の大規模マイクロバイオームデータベース「Japanese 4D (Disease Drug Diet Daily life) microbiome cohort」を構築した(図1)。とくに薬剤に関しては759種類の薬剤投与歴を網羅的に収集した。このような膨大なメタデータとマイクロバイオーム情報を統合したデータは世界のなかでも最も大規模なものの一つである。

## \* 結果・考察

### 1) 日本人の腸内細菌叢に影響を与える要因をランキング

日本人4,198例において、腸内細菌1,773種、細菌の遺伝子機能遺伝子10,689個を同定した。さまざまな内的・外的因子の中で薬剤の腸内細菌叢への影響が最も強く、ついで疾患、身体測定因子(年齢・性別・BMI)、食習慣、生活習慣、運動習慣の順であることが明らかとなった(図2A)。薬剤がおよぼす

影響は食習慣、生活習慣、運動より3倍以上も強く、この影響度の強さは、腸内細菌叢を属、種、遺伝子機能などのさまざまなレベルで解析しても同様の結果であった(図2A)。この結果は、ヒトマイクロバイオーム研究における、「薬剤情報の収集の重要性」と「薬剤投与歴を考慮した解析の必要性」を強調する結果といえる。

### 2) 腸内細菌叢に影響を与える薬剤の種類をランキング

多変量解析にて、消化器疾患治療薬、糖尿病薬、抗生物質、抗血栓薬、循環器疾患薬、脳神経疾患薬、抗がん剤、筋骨格系疾患薬、泌尿器・生殖器疾患薬、その他(呼吸器系疾患薬や漢方薬)の順で影響が強いことが判明した(図2B)。また、消化器系疾患薬のなかでは、proton-pump inhibitor (PPI)、potassium-competitive acid blocker (P-CAB)などの胃酸分泌抑制薬、浸透圧性下剤、アミノ酸製剤、胆汁酸促進剤の影響が強く、糖尿病薬のなかではα-グルコシダーゼ阻害薬が最も強く影響することが分かつ

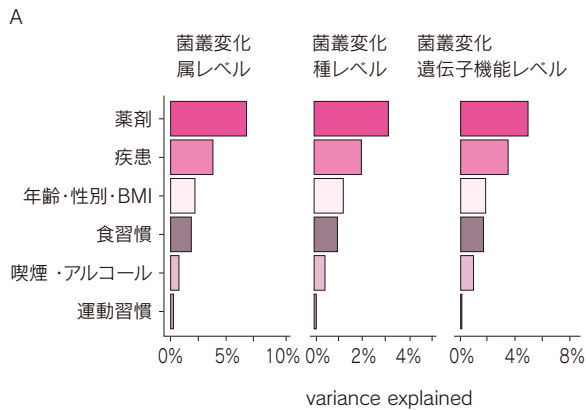
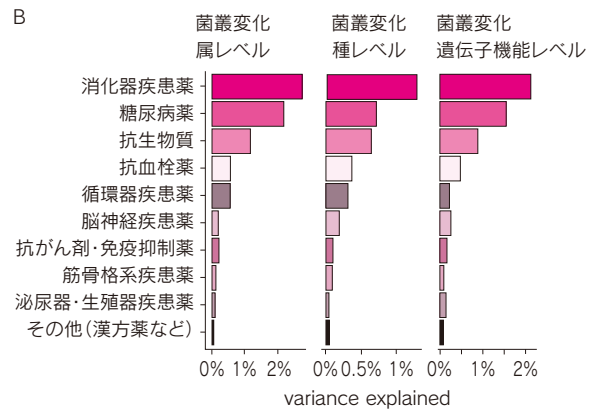


図2 腸内細菌叢に影響をおよぼす因子



(P. カラー図譜参照, 紹介論文より引用)

た. さらに, 特定の疾患と疾患治療薬の腸内細菌の変動は異なることも見出した(論文中に記載). これまでの研究では, 薬剤の種類が 50 以下と少ないことが問題であったが, 今回, 759 薬剤種類を研究に含めることで, 疾患治療薬という大分類で腸内細菌叢への影響を概観しつつ, 個々の治療薬の影響までも広範囲に明らかにした.

### 3) 薬剤の多剤併用 (ポリファーマシー) がおよび腸内細菌叢の変化を同定

つぎに, 個々の患者における薬剤投与の「数」に注目し, 薬剤投与数の増加に伴う腸内細菌叢の変化を検証した. 10 剤以上の薬剤を服用している患者は 603 例 (14%) であった (図3A). まず, 薬剤投与数が増えるにつれて腸内に常在している日和見感染症を引き起こす病原菌が増えることを見出した (図3B). つぎに, 日本人 4,198 例の腸内細菌が有する薬剤耐性遺伝子 (抗生物質耐性遺伝子) を網羅的に調べ, 403 個の腸内薬剤耐性遺伝子を同定した. 薬剤投与数と腸内細菌叢がコードする耐性遺伝子の量との関連を検証したところ, 投与数が増加するにつれて耐性遺伝子の量も増加することが判明した (図3C). 一般的に, 薬剤投与数は疾患数が増えるにつれて増加するため, 両者の違いに注目した. 疾患数と薬剤投与数の間で共通して関連する腸内細菌がいくつか明らかとなったが, 両者のあいだで異なる腸内

細菌も多数存在することが判明した (図3D). とくに, 薬剤投与数の増加は多様な菌種の減少と関連しており, その多くは酪酸や酢酸など短鎖脂肪酸を産生する菌と判明した. 腸内細菌により生成される短鎖脂肪酸には免疫の恒常性を保つはたらきがあることが分かっている. 今回, 多剤併用による日和見感染症の病原菌の増加や, 薬剤耐性遺伝子の増加, 免疫恒常性と関連する菌が減少した知見は, 多剤併用が腸内環境へ悪影響を与えることで, 好ましくない転帰を引き起こす可能性を示唆している.

### 4) 薬剤開始による腸内細菌叢の変化と薬剤中止による腸内細菌叢の回復力を同定

同一患者の 1 回目と 2 回目の糞便サンプルを比較することで, PPI の使用に伴う特定の腸内細菌種や日和見感染症の病原菌が増加することが分かった. 一方, PPI の使用を中断すると, これら菌種は減少することが判明した. これは, 横断研究で明らかとなった結果と一致しており, 実際に薬剤が原因となって腸内細菌叢が変化したこと, さらにその変化は PPI を中断することで元にもどせる可能性が示唆された. そして, 薬剤投与数が増加した被験者では特定の腸内細菌種の増加や細菌遺伝子機能が増加することが明らかとなったが, 薬剤投与数を減少することでこれらの菌種や遺伝子機能は減少することが分かった. 以上の結果から, 薬剤の使用が実際に腸

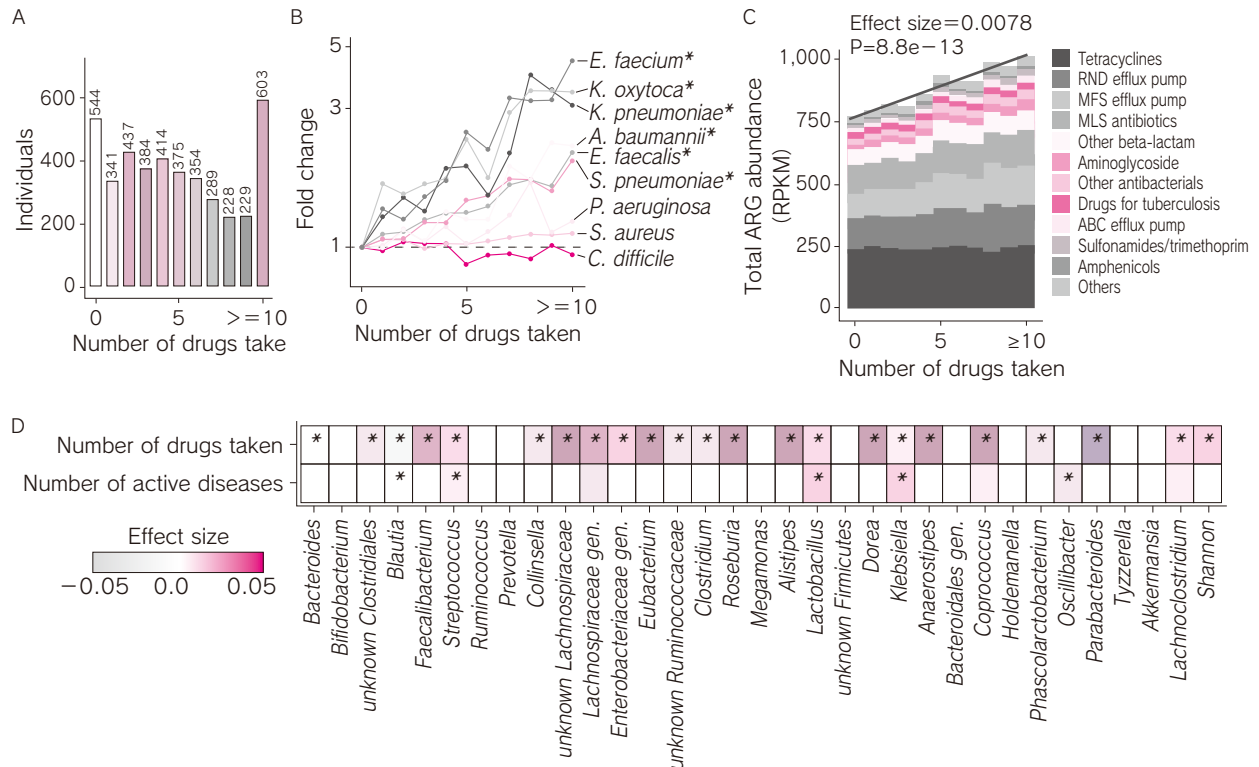


図3 多剤併用（ポリファーマシー）にともなう腸内細菌叢・薬剤耐性遺伝子叢変化

(P. Oカラー図譜参照，紹介論文より引用)

内細菌叢の変化を引き起こすこと，さらに，不適切または過剰な薬剤投与により変化した腸内細菌叢は，薬剤の使用を中止することでその影響を減らすことができることが強く示唆された。

### \* 今後の可能性

世界に類を見ない情報量と多数例の解析から，薬剤がおよぼす腸内マイクロバイオームへの広範囲な影響を見出した。この影響は可逆的な一面もあり，

不必要な薬剤の投与を見直す必要性が強調された。そして，今回の研究結果は，どの薬剤がどの程度腸内細菌叢に影響するのかを検索できるカタログ（辞書）を提供したことになり，医師や患者が薬剤選択をするうえで有用な知見となり得る。また，薬剤により増加もしくは減少した特定の腸内細菌が，長期薬剤使用や多剤併用により生じる副作用を予測するバイオマーカーになる可能性がある。さらに，特定の腸内細菌をターゲットとした薬剤関連疾患の発症予防や治療法の開発につながることを期待される。