

難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) が、再発を繰り返す *C. difficile* 感染症患者に有用であることが報告された。潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されているが、慢性炎症性腸疾患についてはその有効性については結論がでていない。本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とし、現在主に安全性を確認する臨床試験を開始している。

共同研究者

松岡克善、水野慎大、南木康作、武下達也、
竹下 梢、中里圭宏、森 溝人、三枝慶一郎、矢
島知治、長沼誠、久松理一、緒方晴彦、
岩男 泰

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとした炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Diseases; IBD) と腸内細菌の関連性は、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析により近年明らかになってきている。腸内細菌の治療応用に関して、これまで我々は *Clostridium butyricum* が TLR2/MyD88 経路を介して強力に IL-10 産生マクロファージを誘導し、この IL-10 が直接的に腸炎を抑制するメカニズムを初めて明らかにし、腸内細菌をターゲットとした治療法を科学的に証明してきた。

近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) が、再発を繰り返す *C. difficile* 感染症患者に FMT を試みたところ従来のバンコマイシンを用いた治療法では 2-3 割の人にしか効果が認められなかったのに対し、FMT では 8 割以上の患者に有効性が認められ FMT は再発性難治性 *C. difficile* 感染症患者に有効であり、新たな治療法となりうる大きな可能性が示された。FMT は *C. difficile* 腸炎のみならず、潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されている。一方で、

学会報告レベルも含めると、慢性炎症性腸疾患についてはその有効性については意見が分かっている状況である。

本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とする。現在の治療指針に記載されている潰瘍性大腸炎治療法の多くは免疫異常を是正する治療法であり、異なる機序による治療法の開発が進めば既存治療に難渋する患者にとって朗報であると考えられる。

B. 研究方法

対象患者を下記に該当する 15 歳以上 の患者とした

- 1 既存治療に抵抗性の活動期潰瘍性大腸炎患者
プレドニゾロン、抗 TNF 抗体製剤、タクロリムス、免疫調節薬のいずれかによる治療が行われたにも関わらず、中等症以上の疾患活動性を有するもの。
- 2 既存治療に抵抗性の腸管パーチェット病
プレドニゾロン、もしくは抗 TNF 抗体製剤による治療が行われたにも関わらず、消化管に潰瘍が残存しているもの。
- 3 再発性クロストリジウム感染性腸炎患者
バンコマイシン、もしくはメトロニダゾールによ

る治療にも関わらず下痢・腹痛などの消化器症状を有するもの。

ドナーの選択基準は対象患者の配偶者、もしくは2親等以内の親族とし、同意能力・レシピエントが保護者となることから未成年は除外とした。

治療方法は下部消化管内視鏡下にてドナーの糞便を散布し、2週毎に外来通院、12週まで観察を行い、安全性、有用性について前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会に申請、承認済みである。

Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. *Inflamm Bowel Dis.*2014 ; 20:1820

Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. *Inflamm Bowel Dis.*2014 ; 20 : 1426

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)特になし

C. 研究結果

倫理委員会承認後、当院消化器内科外来通院中の潰瘍性大腸炎患者を対象に試験を開始している。平成26年3月に登録を開始し、現在まで病勢悪化以外の重篤な有害事象は認めない。

D. 考察

腸内細菌の新たな作用機序が次々と明らかとなり、科学的有効性を示すエビデンスが蓄積されつつある。FMTは従来の治療と作用機序が異なる新しい治療法として注目されており、今後臨床応用するためにも、まず安全性を検証することが課題である。

E. 結論

難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討する試験を開始した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease
*Seminars in Immunopathol.*2014;37:44