

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の現状と効果（中間報告）

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学消化器内科 教授

研究要旨：近年、腸内細菌叢の解析方法の進歩とともに、様々な疾患において腸内細菌叢の乱れの存在が明らかとなっている。さらに、この Dysbiosis が、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群などの様々な疾患との関連が示唆されている。このことから腸内細菌叢をターゲットとした治療法として糞便移植法 (FMT) が注目されている。今回、潰瘍性大腸炎 (UC) 患者に対する FMT の有効性について検討を行った。

共同研究者

西田淳史（滋賀医科大学消化器内科）
今枝広丞（滋賀医科大学消化器内科）
馬場重樹（滋賀医科大学消化器内科）
杉本光繁（滋賀医科大学光学医療診療部）

A. 研究目的

本研究は「腸内細菌プロジェクト」の一貫として、潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の効果を検討することを目的としている。

B. 研究方法

（患者対象）軽症～中等症の潰瘍性大腸炎
（除外項目）妊娠、compromised host
（ドナーの選択）60 歳未満、患者家族（二親等）
（ドナーのスクリーニング）血清学的検査および便細菌検査を行う。

問診による除外

高血圧症、糖尿病、高脂血症、アレルギー

数週間前の抗生剤使用

便秘（内服にてコントロールしているものは除外）

下痢（2日連続、1日3回以上の軟便あるいは水様便、48時間で8回以上の軟便）

Homosexuality、刺青

感染性疾患の除外

血液検査 HIV、HTLV-1、梅毒、肝機能検査、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、サイトメガロウイルス、EBウイルス、アメーバ

糞便検査 細菌（ヘリコバクター・ピロリ、エルシニア、キャンピロバクター、赤痢菌、サルモネラ、腸管病原性大腸菌）
ウイルス（ロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルス）
寄生虫スクリーニング、虫卵スクリーニング、CD toxin A/B

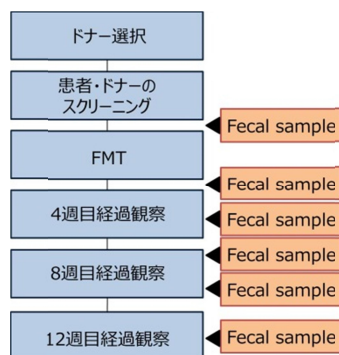
（経過観察）移植後 2、4、6、8、10、12 週目に経過観察を行う。（8 週目に内視鏡観察を行う）
（評価項目）

Full Mayo score (0,8 週目)

Partial Mayo score (0,2,4,6,8,10,12 週目)

UCEIS score (0,8 週目)

（Flow of a study）

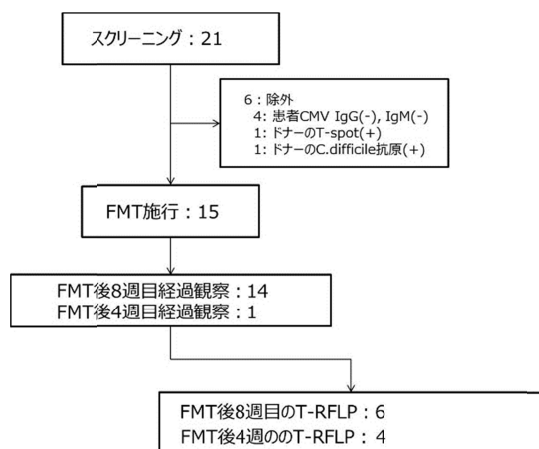


（倫理面への配慮）

「（倫理面への配慮）」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面に問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記することとした。

C. 研究結果

1) Flow of patients in the trial



21 例の潰瘍性大腸炎およびドナーのエントリーがあり、スクリーニングの結果、15 例に対して糞便移植法を施行した。現在まで、移植後 8 週目および 4 週目まで経過観察行えた患者数は 14 例と 1 例であった。

2) 患者背景

Patients number	15
Age, y	41±17.4
Male sex, n (%)	12(75)
Extent of disease	
proctitis	0
left sided	7
pancolitis	8
Concomitant drug treatment	
Mesalamine	14
Glucocorticoids	5
Immunosuppressants	4
Ant-TNF therapy	2
Enema	9
Duration of UC (months)	107.5±113.4
Hemoglobin (g/dl)	12.4±1.79
ESR(1h) (mm)	21.5±18.1
CRP(mg/dl)	0.68±0.96
Alb (g/dl)	3.73±0.46
Full Mayo score	6.1±2.33
Partial Mayo score	4.1±1.89

3) ドナー背景

Donors number	21
Age, y	42.2±11.3
Relation with patients	
father/mother	2/5
brother/sister	1/2
husband/wife	1/5
son/daughter	1/3
cousin	1
CMV IgG positive/negative	20/1
C. Difficile Ag positive/negative	1/20
T-spot positive/negative	1/20

4) 臨床的寛解および改善

	4週後 n=15	8週後 n=14
臨床的寛解 ^a , n(%)		0/14 (0%)
臨床的改善 ^b , n(%)	6/15 (40.0%)	5/14 (35.7%)

臨床的寛解：Full Mayo score<3 かつUCEIS=0

臨床的改善：Full Mayo score が少なくとも 3 点以上低下、あるいは partial Mayo score が少なくとも 2 点以上低下
以上のように定義した。

8 週目の臨床的寛解は 0%(0/14)であった。4 週目および 8 週目の臨床的改善は 40%(6/15) および 35.7%(5/14)であった。

5) 副作用

糞便移植法の施行に伴う副作用は 0%(0/15)であった。

6) 臨床的改善による比較

	Clinical responder 5	Non-responder 9	
Patients number	5	9	
Age, y	26.2±14.6	49.8±13.1	0.0232
Male sex, n (%)	3(60)	8(89)	
Extent of disease			
proctitis	0	0	
left sided	2	4	
pancolitis	3	5	
Concomitant drug treatment			
Mesalamine	4	9	
Glucocorticoids	1	4	
Immunosuppressants	1	3	
Ant-TNF therapy	1	3	
Enema	3	5	
Duration of UC (months)	75±101.8	117.6±122.5	0.2301
Hemoglobin (g/dl)	11.36±2.09	13.0±1.60	0.1416
ESR(1h) (mm)	18.3±20.0	21.4±19.2	0.8966
CRP(mg/dl)	0.41±0.52	0.82±1.22	0.2582
Alb (g/dl)	3.82±0.65	3.71±0.42	0.7414
Full Mayo score	5.6±2.79	6.1±2.26	0.8415
Partial Mayo score	4.2±2.28	4.2±1.98	0.9442

D. 考察

潰瘍性大腸炎 16 例に対して糞便移植法を行い、その効果を検討した。移植後 8 週目の臨床的寛解率は 0%であり、移植後 4 週目および 8 週目の臨床的改善率は 40%および 35.7%であった。糞便移植法によって内視鏡的に粘膜治癒にまで改善する可能性は低い、腹部症状を改善させる可能性は示唆された。また、患者が若年のほうが臨床的改善率が高い可能性が示唆された。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の効果については限定的であった。今後、糞便の解析を進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Feb;22(2):303-14.

Ohno M, Koyama S, Ohara M, Shimamoto K, Kobayashi Y, Nakamura F, Mitsuru K, Andoh A. Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis Successfully Treated by the Combination of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis and Corticosteroids. *Intern Med*. 2016;55(1):25-30.

Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2016 Jan;51(1):22-9.

Low D, Subramaniam R, Lin L, Aomatsu T, Mizoguchi A, Ng A, DeGruttola AK, Lee CG, Elias JA, Andoh A, Mino-Kenudson M, Mizoguchi E. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget*. 2015 Nov 3;6(34):36535-50.

Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, Ban H, Andoh A. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 May;56(3):215-9.

Takaoka A, Sasaki M, Kurihara M, Iwakawa H, Inoue M, Bamba S, Ban H, Andoh A, Miyazaki Y. Comparison of energy metabolism and nutritional status of hospitalized patients with Crohn's disease and those with ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 May;56(3):208-14.

Takahashi K, Fujimoto T, Shioya M, Nishida A, Bamba S, Inatomi O, Imaeda H, Kitoh K, Andoh A. A case of Crohn's disease that developed anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies. *Clin J Gastroenterol*. 2015 Apr;8(2):88-91.

Kanda T, Nishida A, Takahashi K, Hidaka K, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Interleukin(IL)-36 α and IL-36 γ Induce Proinflammatory Mediators from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Sep 22;2:69.

Takahashi K, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Kitoh K, Andoh A. Interleukin (IL)-1 β Is a Strong Inducer of IL-36 γ Expression in Human Colonic Myofibroblasts. *PLoS One*. 2015 Nov 12;10(11)

2. 学会発表

Imaeda H, Morita Y, Nishida A, Bamba S, Andoh A. The Relationship Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. ACG2015 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course (Honolulu, Hawaii) Oct 20, 2015.

Asada A, Bamba S, Ban H, Ohsaki R, Fujii M, Morita Y, Hidaka K, Kanda T, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Shioya M, Inatomi O, Tsujikawa T, Sasaki M, Andoh A. International Poster Session (JDDW) IP-70G. The CYP3A5 genetic polymorphism and clinical course of ulcerative colitis treated with tacrolimus. (2015.10.9)

Nishida A., H.Imaeda, A.Andoh The role of interleukin 36, a novel IL-1 family cytokine, in inflammatory bowel disease Digestive Disease Week 2015(Washington, DC),May 18, 2015

Kanda T., A.Nishida, K.Takahashi, T.Fujimoto, M.Fujii, Y.Morita, A.Asada, K.Hidaka, H.Imaeda, A.Andoh . Interleukin-36 induces the inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts 17th International Congress of Mucosal Immunology (ICM2015)(Berlin, Germany), Jul 14-18, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1 . 特許取得
該当なし
- 2 . 実用新案登録
該当なし
- 3 . その他
該当なし