

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、再発性の *Clostridium difficile* (CD) 感染症患者に有用であることが報告された。潰瘍性大腸炎やクローン病に対しても有効であったとする報告もあるが、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、難治性の潰瘍性大腸炎・CD 感染症・腸型バーチエット病患者に対して、主に糞便投与の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、武下達矢、竹下梢、中里圭宏、森 清人、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 dysbiosis 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が可能となったことにより近年明らかになってきている。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法 (fecal microbiota transplantation ; FMT) が、再発を繰り返す *Clostridium difficile* (CD) 感染症患者に FMT および既存治療を行ったランダム化比較試験が報告され、既存治療である経口バンコマイシンを用いた治療法では 2-3 割の患者にのみ有効であったのに対し、FMT 群では 8 割以上の患者に有効性が認められ、FMT は再発性難治性 CD 感染症患者の

治療として有意に有効であり、現在では新規治療として欧米の CD 感染症治療ガイドラインにも掲載されている。

FMT は CD 感染症のみならず、潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されている。一方で、学会報告や近年報告されたランダム化比較試験では、慢性炎症性腸疾患についての FMT の有効性については意見が分かれている状況である。

本研究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ている。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、腸内細菌の制御という異なる機序による治療法の開発が進むことは、既存治療でコントロールに難渋している難治性腸疾患患者にとって朗報となりうる。

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
- 5 A S A、プレドニゾロン、抗 TNF α 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、疾患活動性を有するもの。

2 既存治療に抵抗性の腸管ベーチェット病
プレドニゾロン、もしくは抗 TNF α 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事前に申請し、承認を得ている。

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難治性腸疾患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、現在まで潰瘍性大腸炎患者10例、腸管ベーチェット病患者1例、再発性クロストリジウム感染性腸炎患者1例の登録および糞便微生物移植を終え、これまで病勢悪化以外の重篤な有害事象は認めていない。潰瘍性大腸炎患者10例の臨床スコアを用いた臨床的疾患活動性の経時的変化の途中結果では、糞便微生物移植のみで寛解にいたった症例はなかった。潰瘍性大腸炎患者は目標登録数に達したため、移植前および移植後の糞便中腸内細菌叢解析を行っており、平成28年度中にその成果報告を予定している。

腸管ベーチェット病患者、再発性クロストリジウム感染性腸炎患者の登録は継続中である。

D. 考察

腸内細菌叢が腸管免疫の制御に関連する新規の機序が次々と明らかとなっており、腸内細菌叢のコントロールが慢性炎症性腸疾患に有効であることを科学的に示すエビデンスが蓄積されつつある。FMTは従来の治療とは作用機序が異なる新規の治療法として注目されており、今後臨床応用するために、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、潰瘍性大腸炎患者は目標数に達したため登録を終了した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3):271-8. 2015.
2. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
3. Wada Y, Hisamatsu T*, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.

2. 学会発表

1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu

Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai.

Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015 年 5 月.

2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato, Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai.

Usefulness of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity for evaluating endoscopic activity of ulcerative colitis patients treated with infliximab. DDW2015、米国 2015 年 5 月.

3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.
臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) による中長期予後の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、2015 年 5 月.
4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.
潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視鏡像の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、愛知、2015 年 5 月.
5. Tadakazu Hisamatsu, Nobukazu Ono, Akira Imaizumi, Maiko Mori, Hiroaki Suzuki, Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta Mizuno, Mina T. Kitazume, Tomoharu Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Toshifumi Hibi, Takanori Kanai.
Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Ulcerative

Colitis. ACG 2015、米国、2015 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他
特になし