

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抗菌剤併用便移植療法の有効性の検討

研究協力者 長田 太郎 順天堂大学消化器内科 先任准教授

研究要旨：便移植療法(FMT)の *Clostridium difficile* 感染腸炎に対する有効性は実証されているが、潰瘍性大腸炎(UC)に対する FMT の有効性については未だ議論の余地がある。UC 患者に対しより効果的な腸内細菌叢の構築と FMT 治療の効果増強を狙い、3 剤抗菌剤を 2 週間投与した後に FMT を施行する併用療法を計画した。抗菌剤療法を併用することで FMT の有効性が上昇することが示唆された。

共同研究者

石川 大

澁谷智義

芳賀慶一

野村 収

渡辺純夫

(順天堂大学消化器内科)

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会承認の上、患者、ドナーにそれぞれインフォームドコンセント行い。承諾書を義務付けている。

C 研究結果

2015 年 12 月までに抗生剤併用 FMT に 45 名エントリーし、2015 年 6 月までに抗菌剤療法併用 FMT を完遂し、腸内細菌データ解析が終了した 17 例のうち 14 例で有効性 (CAI3 点以上の改善) を認めた。腸内細菌の解析では抗菌剤療法後に *Bacteroidetes* 門の割合が $20.4 \pm 11.1\%$ から $0.3 \pm 0.5\%$ ($P < 0.0001$) に著明に減少し、有効例 ($n=14$) の特徴として FMT4 週後で *Bacteroidetes* 門の割合の有意な回復を認めた。一方 FMT 単独治療群では、門レベルでの腸内細菌解析では明らかな変化は認められなかった。

D 考察

3 剤抗菌剤療法を併用することで、FMT 単独に比べ有効性が上昇することが示唆された。治療効果については内視鏡所見を含めた長期経過での検討が必要になる。また、今後さらに 3 剤抗菌療法への FMT の上乗せ効果に対する検討が必要になる。

E 結論

A. 研究目的

抗菌剤療法併用 FMT の安全性と有効性の検討および細菌学的分析による治療機序の解明。

B 研究方法

2014 年 6 月から 20 歳以上の UC 患者を対象に抗菌剤療法併用 FMT または単独 FMT を行い、症状の変化および治療経過中の腸内細菌の変化の解析を行った。1) ドナー選択：2 親等以内のドナー候補に対し、アムステルダムプロトコルに準じて採血、便検査と問診を厳格に行い選択した。2) 投与方法：経大腸内視鏡的に当日採取したドナー便約 200g を生理食塩水と処理した約 400ml の溶液を盲腸に注入移植した。3) 抗菌剤療法：FMT 施行日 2 日前までに 2 週間アモキシシリン 1500mg、ホスミシン 3000mg、メトロニダゾール 750mg を内服した。4) 腸内細菌分析：ドナー便と患者の治療前、抗菌剤療法後、FMT 後 4 週間の便を次世代シーケンサー MISEq (Illumina) 用い分析した。

抗菌剤療法併用 FMT が UC に対し安全かつ有効な治療法になりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

現在までに大きな有害事象はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 長田 太郎, 石川 大, 渡辺 純夫: 消化器疾患に対する糞便移植療法(fecal microbiota transplantation;FMT))日本消化器病学会雑誌 112 巻 11 号 Page1973-1981

2. 学会発表

1) Dai Ishikawa, Taro Osada, Takashi Sasaki, Kyoko Kuwahara, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Tomohiro Kodani, Keiichi Hiramatsu and Sumio Watanabe : Alterations of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients Treated with Sequential Antibiotic Combination and Faecal Microbiota Transplantation ECCO 2015 バルセロナ スペイン

2) Dai Ishikawa, Taro Osada, Takashi Sasaki, Kyoko Kuwahara, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Tomohiro Kodani, Keiichi Hiramatsu and Sumio Watanabe : Alterations of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients Treated with Sequential Antibiotic Combination and Faecal Microbiota Transplantation ICMI 2015 ベルリン ドイツ

3) 石川大、長田太郎、渡辺純夫：潰瘍性大腸炎患者に対する 抗菌薬+便移植併用療法における腸内細菌叢の解析 第 52 回 日本消化器免疫学会総会 東京

4) 石川大、長田太郎、渡辺純夫：潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤療法後の腸内細菌移植療法における腸内細菌叢の推移 JDDW 2015 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし