

## 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（浦安病院） 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)

2015 年 8 月に修正申請

ドナー適応範囲を家族以外のも広げた。  
抗菌剤療法( AFM 療法 )のみの参加も可能とした。  
(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

2014 年 7 月から 2016 年 3 月にかけて 41 例の潰瘍性大腸炎の患者さんを対象に抗生剤併用便移植療法(21 例)、抗生剤単独(20 例)の治療を実施し、治療経過中の腸内細菌叢の変化について次世代シーケンサーを用いて解析した。その結果、抗生剤併用便移植した 21 人の患者中 17 人が治療を完遂し、14 人(有効率 82.4%)に有効性を認めた。一方、抗生剤単独群では 20 人中 19 人が治療を完遂し、有効性を認めたのが 13 人(68.3%)であり、治療後 4 週間の経過においては、抗生剤併用便移植の治療効果が高いことが明らかになった。

さらに、腸内細菌叢の分析では、抗生剤療法後には腸内細菌のバクテロイデス門の割合が著明に減少した。便移植療法後 4 週間で効果があった症例ではバクテロイデス門の割合が有意に回復し、効果が出なかった症例ではバクテロイデス門の回復は認めなかった。そして、バクテロイデス門の回復は、潰瘍性大腸炎の病勢を表す内視鏡

### 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 M1seq(Illumina)用い分析した。

スコアと相関を認めた。一方、抗生剤単独群では、治療後4週間経過してもバクテロイデス門の割合の回復は十分でなく、回復した症例と治療効果の関連性は認めなかった。

#### D 考察

以上の結果は、ドナー便中のバクテロイデス門が治療効果と病勢に関わっていることを示すものであり、抗生剤を併用することで、便移植による腸内細菌の移植がより効率的に達成できると考えられた。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

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。抗菌剤療法と合わせた総合的腸内細菌療法の確立を目指していく。

#### F. 健康危険情報

FMTについては現在までに大きな有害事象はなし。抗菌剤療法については6名に躍進、肝機能障害、体調不良の訴えあり中止した。内服中止後、速やかに改善した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1) 原著論文

##### 論文タイトル:

Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis

##### 筆者:

Dai Ishikawa, Takashi Sasaki, Taro Osada, Kyoko Kuwahara-Arai, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Keiichi Hiramatsu, and Sumio Watanabe

##### 掲載誌:

Inflammatory Bowel Diseases

##### 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 2016 アムステルダム、オランダ

2) Dai Ishikawa, Taro Osada, Takashi Sasaki, Kyoko Kuwahara, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Tomohiro Kodani, Keiichi Hiramatsu and Sumio Watanabe: Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis APDW 2016 神戸

3) 石川大、長田太郎、渡辺純夫: 潰瘍性大腸炎患者に対する潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤療法併用便移植併用療法における腸内細菌叢の推移 第20回 腸内細菌学会 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併用便移植併用療法の検討 第102回 消化器病学会総会 2016 東京

5) 長田太郎、石川大、高橋正倫、芳賀慶一、澁谷智義、渡辺純夫 潰瘍性大腸炎に対する便移植療法の試み 第71回 大腸肛門病学会 2016 三重

#### 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