

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
 総合研究報告書（平成26年度～平成28年度）

腸内細菌プロジェクト 総括

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：炎症性腸疾患の腸内細菌叢は、健常人と比較して多様性の低下や酪酸産生菌の減少などに特徴づけられる。腸内細菌叢の変化を是正する治療法の一つとして、患者の腸内細菌叢を正常な腸内細菌叢と置き換える糞便移植法(fecal microbiota transplantation: FMT)が注目されている。本プロジェクトでは、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎に対するFMTの有効性および安全性を追求することを目的とした。

共同研究者

金井 隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）
 長田 太郎（順天堂大学医学部附属順天堂医院
 消化器内科）
 大宮 直木（藤田保健衛生大学消化管内科）
 中川 倫夫（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する糞便移植法の安全性および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
 （ドナー選択）

施設	ドナー
慶應義塾大学	親族 （2親等）
滋賀医科大学	親族 （2親等）
千葉大学	親族 （2親等）
藤田保健衛生大学	親族・知人
順天堂大学	親族（2親等） 2015年より親族以外も

（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。

（効果判定基準および判定時期）

施設	効果判定基準	効果判定時期
慶應義塾大学	Myo臨床スコアの変化	12週
滋賀医科大学	有効：Mayoスコア3点以上減少、 寛解：Mayoスコア2点以下	8週
千葉大学	Lichtigerスコアの変化	8週
藤田保健衛生大学	有効：Mayoスコア3点以上減少、 寛解：Mayoスコア2点以下	8週

（倫理面への配慮）

各施設で、倫理委員会の承認を得て施行している。

（細菌学的評価方法と評価時期）

施設	評価法	効果判定時期
慶應義塾大学	16S sequence	12週
滋賀医科大学	T-RFLP	8週
千葉大学	16S sequence	8週
藤田保健衛生大学	16S sequence	8週

C. 研究結果

（ドナースクリーニング結果）

施設	適格性 (不適格ドナー数/スクリーニング数)	不適格の主な理由
慶応義塾大学	10/12	ドナー病原性E. coli陽性 2例
滋賀医科大学	16/57	サイトメガロ抗体価ミスマッチ 6例 ドナー便CD抗原陽性 4例
千葉大学	12/35	血液検査異常(脂質異常など)や 大腸腺腫など
藤田保健衛生大学	2/17	ドナーCD抗原陽性 1例、 ドナー病原性E. coli陽性 1例
順天堂大学	8/60	サイトメガロ抗体ミスマッチ 3例 ドナーCD抗原陽性 2例 ドナー抗生剤服用 3例
合計	48/181 (26.5%)	

ドナースクリーニングでは、合計 181 名の登録者のうち 48 名 (26.5%) で不適格となった。

(FMT の安全性)

施設	FMT施行数	FMTに伴う有害事象
慶応義塾大学	10	なし
滋賀医科大学	41	なし
千葉大学	12	なし
藤田保健衛生大学	15	ドナー便から後日CD培養陽性 1例 E. coli(O15)感染既往のドナー便使用 1例

藤田保健衛生大学の症例では、2 症例で感染リスクを持つドナー便の使用が認められたが、その他の施設では、FMT に伴う有害事象は認められなかった。

(臨床効果)

施設	FMT施行数	FMT施行前臨床活動度	効果判定
慶応義塾大学	10	Mayoスコア 6.5 (3-8)	1例で改善
滋賀医科大学	41	Mayoスコア 5.6 ± 2.4	有効:11/41 (26.8%)、 寛解:なし
千葉大学	12	Lichtigerスコア 2.9 ± 2.5	改善:3例 増悪:2例
藤田保健衛生大学	15	Mayoスコア 4.7 ± 2.9	有効:3/15 (20.0%)、 寛解:1例
合計	78		有効:18/78 (23%) 寛解:1/78 (1.3%)

4 施設合計 78 例に FMT が施行され、有効例は 78 例中 18 例 (23%)、寛解例は 78 例中 1 例 (1.3%) であった。

施設	FMT施行数	FMT前臨床活動度	効果判定
滋賀医科大学	41	Mayoスコア 5.6 ± 2.4	有効:11/41 (26.8%) 寛解:なし
藤田保健衛生大学	15	Mayoスコア 4.7 ± 2.9	有効:3/15 (20.0%) 寛解:1例
合計	56	Mayoスコア 5.2 ± 2.7	有効:14/56 (25.0%) 寛解:1/56 (1.8%)

4 施設のうち、判定基準が同じである 2 施設 (滋賀医科大学および藤田保健衛生大学) での結果をまとめると、有効例が 56 例中 14 例 (25%)、寛解例が 56 例中 1 例 (1.8%) で

あった。

(内視鏡的效果)

施設	FMT施行数	内視鏡評価法	効果判定時期	内視鏡的改善症例
慶応義塾大学	10	未施行	12週	—
滋賀医科大学	41	Mayo内視鏡スコア	8週	0
千葉大学	12	Mayo内視鏡スコア	8週	0
藤田保健衛生大学	15	Mayo内視鏡スコア	8週	1(内視鏡的寛解)

FMT の内視鏡的效果は、1 例で内視鏡的寛解が認められたが、その他は内視鏡的には改善は認められなかった。

(単回 FMT の UC に対する細菌学的効果)

施設	FMT施行数	結果
慶応義塾大学	10	細菌学的に一定の効果認めず
滋賀医科大学	41	細菌学的に一定の効果認めず
千葉大学	12	効果未判定
藤田保健衛生大学	15	27%定着、47%不完全定着

単回 FMT 後のレシピエントへのドナーの腸内細菌の解析を行った。藤田保健衛生大学では □多様性の変化から 27%の症例で定着、47%で不完全定着の可能性が示唆された。慶応義塾大学および滋賀医科大学では FMT によるレシピエントの腸内細菌への影響は一定の効果は認められなかった。

(抗生剤前処置併用 FMT の効果)

順天堂大学および藤田保健衛生大学では、FMT の前処置として抗生剤 (AFM 療法) を使用し、その効果を検討している。

< 順天堂大学 >

	AFM		P
	Monotherapy (n = 19)	AFM + FMT (n = 17)	
Decrease of Lichtiger's index (CAI)	3.3 ± 3.3	4.8 ± 3.9	0.23
Clinical response, n (%)	13 (68.4)	14 (82.4)	0.33
Clinical remission, n (%)	3 (15.8)	6 (35.3)	0.18

< 藤田保健衛生大学 >

	FMT単独群	AFM併用FMT群
有効性	1/6 (16.7%)	2/9 (22.2)

いずれの施設においても抗生剤併用群との統計学的有意差は認められなかった。

D. 考察

軽症 ~ 中等症の潰瘍性大腸炎に対する単回 FMT の効果について、有効が 23%、寛解が 1.3%であり、この結果は、既報の RCT でのブ

ラセボ群と同様であった (Rossen NG et al. Gastroenterology. 2015; Jul; 149(1): 110-118, Moayyedi P et al. Gastroenterology. 2015; 149(1): 102-109)。さらに、内視鏡的には、1例を除いて改善が得られた症例は認められなかった。

FMTは潰瘍性大腸炎のdysbiosisを是正することを目的としている。FMTによるレシピエントの腸内細菌叢への効果が期待されたが、今回の検討では一定の効果は認められなかった。

滋賀医科大学におけるドナー便の腸内細菌叢の検討では、有効群のドナー便では酪酸酸性菌である*Bifidobacterium*の割合が、非有効例群と比較して高い結果であった。一方、Clostridium cluster IVはresponder群のドナー便で低い結果であった。Clostridium cluster IVは、酪酸高産生菌であり抗炎症作用が報告されている。このことから、ドナー便においてClostridium cluster IVの割合が低いことはFMTの効果に対しては不利に働く要因となる。

各施設から検討においていくつかのlimitationが考えられた。各施設でのFMTは、open-labelでの検討のため、バイアスが含まれている可能性が考えられる。また、今回は単回投与のFMTのため、複数回投与での効果の検討の余地があると考えられる。ドナー選択については、本研究では2親等と制限を設けて行ったが(順天堂大学は2015年より親族以外も可)、近親者の腸内細菌と患者の腸内細菌は類似している可能性もあり、FMTの目的として患者の腸内細菌叢を変えることとするのであれば、近親者はドナーとしては適当でない可能性が考えられる。

E. 結論

大腸内視鏡アプローチによる単回FMTは、軽症～中等症UCに対して安全に施行できることが確認された。しかし、その臨床的および内視鏡的效果については限定的であった。

(今後の課題)

腸内細菌叢の構成的変化がUC(炎症性腸疾患)の病態形成にどれくらい深く関与しているかの証明が必要である。現在のFMTの方法で、偏性嫌気性菌を含めたドナー細菌叢が実際に定着しているかどうかの評価法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, Hiramatsu K, Watanabe S. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jan;23(1):116-125. doi: 10.1097/MIB.0000000000000975. PubMed PMID: 27893543.
2. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2016 Oct 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27730312.

2. 学会発表

各施設の報告書参照。

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