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（平成 26-28 年度　総括）

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内科学（消化器）　　教授

研究要旨：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・腸型ベーチェ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た。

共同研究者
水野慎大、南木康作、松岡克善、清原裕貴、新井万里、大野恵子、牟田口真、杉本真也、中里圭宏、長沼誠、緒方晴彦

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。

再発を繰り返す *Clostridium difficile*（CD）感染症患者に、糞便微生物移植法（fecal microbiota transplantation；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，経口バンコマイシンを用いた既存治療では 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た。この結果より、FMT は再発性 CD 感染症治療として有効であり、現在では欧米の 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が、近年報告されたランダム化比較試験では、その有効性については意見が分かれている。

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；FMT)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統御療法であり、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 <u>15 歳以上</u>の患者とした

１　既存治療抵抗性の活動期潰瘍性大腸炎患者
５ＡＳＡ、プレドニゾロン、抗 TNFα 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 TNFα 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を含む 2 親等以内の親族とした。ただし、潰瘍性大腸炎患者 10 例の検討が終了して、本法の安全性が確認されたため、2016 年 11 月より親族に限定したドナー要件を削除したが、未成年は除外した。

下部消化管内視鏡を用いて、生食によって調整したドナー糞便を散布し、12 週後まで外来で経過観察を行った。これにより、FMT の安全性、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、承認を得ており、UMIN への登録も行っている。

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た。平成 26 年 3 月に登録を開始し、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３例の登録および糞便微生物移植を終え、潰瘍性大腸炎患者に対する検討は予定症例数の投与・観察を終了している。

潰瘍性大腸炎の病勢悪化以外、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では，臨床的改善例を１例認めたのみで、寛解にいたった症例はなかった。潰瘍性大腸炎患者の移植前後の便中腸内細菌叢解析を行ったが、多様性や構成菌種に有意な変化は認められなかった。

D. 考察

基礎医学研究では、腸内細菌叢が腸管免疫の制御に深く関わっていることが次々に明らかとなっている。腸内細菌叢の改善が炎症抑制に有効であることを示す結果も蓄積されつつある。FMT は従来の治療とは異なるアプローチとして注目されているが、本邦における安全性の検証が十分ではなかった。３年間の本研究を通して、安全性の検証という当初の目標は達成された。今後は、UC に対する寛解維持効果の検証なども含めて、FMT が有効性を示す疾患・病型・患者像などの探索を進め、より洗練された治療法を確立することが期待される。

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、活動期潰瘍性大腸炎患者に対する安全性が確認されたが、臨床的な有効性および明らかな腸内細菌叢の改善効果は確認されなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

１.論文発表

Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients. Shinta Mizuno, Takanori Kanai et al. ***Intest Res.*** in press.

２.学会発表

1) Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis. The 4th Annual Meeting of AOCC. (2016/6)

2) 難治性消化管疾患に対する糞便微生物移植法の経過報告. 第 102 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション (2016/4)

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