

潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤併用便移植療法

研究協力者 石川 大 順天堂大学消化器内科 准教授

研究要旨：本邦において、近年急増する UC 患者への新しい治療選択肢として FMT への期待が高まっている。我々が進める抗菌剤併用便移植療法（Antibiotics-FMT：A-FMT）の臨床研究では今まで約 160 名の潰瘍性大腸炎患者と、70 名のドナーに参加して頂き、その蓄積したデータを多角的に分析することにより治療メカニズムの解明と、より効果の高い手法について検討中である。また、このような細菌学的治療の研究を通して、治療効果に関連する有効な細菌種の同定や、腸内細菌-粘膜免疫応答のメカニズムを解明することで、総合的な細菌学的治療法の確立に大きく寄与できるものと考えている。

共同研究者

芳賀 慶一（同所属）

澁谷智義（同所属）

長田太郎（順天堂浦安病院）

永原章仁（同所属）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)に対して効果的かつ効率的な便移植療法（Fecal Microbiota

Transplantation：FMT）の確立を目指し、当施設にて 2014 年 7 月から UC に対する抗菌剤療法（Amoxicillin, Fosfomycin, Metronidazole：AFM）併用便移植療法（Antibiotic FMT：A-FMT）の臨床研究を開始した。本研究では A-FMT 療法の短期、そして長期の有効性と治療効果に及ぼす因子に関し AFM 単独療法と比較検討を行った。

B. 研究方法

20 歳以上の活動期 UC 患者を対象とし、患者自身が AFM 単独、もしくは A-FMT 療法を選択し研究に参加した。患者の配偶者または 2 親等以内の親族からドナーを選定した。A-FMT 療法は AFM を FMT の 2 日前まで 2 週間内服後、ドナーの新鮮便を大腸内視鏡を用い盲腸に投与した。治療 1 か

月後の Lichtiger Index(CAI)が 10 点以下かつ 3 点以上の改善を「効果あり」、3 点以下に改善したものを「寛解導入」と判定した。効果あった患者群の中で CAI 増加または新規治療が追加された症例を「再燃」と定義した。治療後の経過に関しては外来で問診、もしくは文書で問診を定期的に行った。

C. 研究結果

2014 年 7 月から 2017 年 3 月の期間に、UC 患者 92 例(A-FMT 療法：55 例、AFM 単独：37 例)が参加し、両群間の患者背景に差は認めなかった。A-FMT 療法 47 例と AFM 単独 32 例が治療を完遂し、1 か月後の短期の評価では A-FMT 療法は AFM 療法よりも治療効果率と寛解導入率が高く、CAI の減少率も高い傾向にあった。(A-FMT 療法：65.9%/40.4%，AFM 単独：56.3%/18.8%)。A-FMT 療法の治療効果に内視鏡評価が関連したが (UCIES P=0.02, Mayo Sum Score P=0.03)、AFM 単独の治療効果に関連する因子は認めなかった。長期経過の検討で、治療後 12 か月の時点での治療効果維持率は、A-FMT 療法 (41.9%) が AFM 単独 (33.3%) と比較して高く、12 か月の累積非再燃率は有意に A-FMT 療法の方が高かった (P=0.046)。

D. 考察

A-FMT の治療効果については、長期間の観察および RCT による検討が必要であり、オーストラリアからの Lancet 誌報告 intensive FMT についても最終形の治療になりうるかは冷静に判断しなければならない。副作用が少ない治療方法であるため、薬剤治療にアレルギーや抵抗性のある患者についてはよい適応であるが、UC に対しては薬剤治療が高い奏効率を示しており、正しい比較がなされたうえで、治療法が選択されるべきであると考えられる。FMT 治療の研究を通して治療効果に関連する有効な細菌種の同定や、腸内細菌-粘膜免疫応答のメカニズムを解明することが UC の根本的治療の確立に大きく寄与できるものと思われる。

E. 結論

治療効果の更なる評価については内視鏡評価、RCT による検討が必要であるが、A-FMT 療法が UC の寛解導入、維持に有効な治療であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa D, et al. The Microbial Composition of Bacteroidetes Species in Ulcerative Colitis Is Effectively Improved by Combination Therapy with Fecal Microbiota Transplantation and Antibiotics *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Aug (石川 大、岡原昂輝、永原章仁「総説：便移植の現状と展望」腸内細菌学雑誌 2018 Jul 32:137-144

Ishikawa D. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Gastrointestinal Disease: Present and Future Prospects *Gastroenterological*

Endoscopy. 2018 Apr ;60(4):969-980

2. 学会発表

<招待講演> 「消化器疾患に対する便移植療法～胃酸分泌抑制剤と腸内フローラの関連を含めて～」第 42 回日本肝臓学会東部会(2018.12)
第 24 回 国際個別化医療学会 学術集会
第 26 回 JDDW
第 36 回 日本大腸検査学会
第 9 回日本炎症性腸疾患学会学術集会
第 104 回 日本消化器病学会総会
ワークショップ 3
「マイクロバイオームと消化器疾患」
2018 AIBD
AOCC 2018
Mucosal Immunology Symposium 2018
2018 CCC
ECCO2018

受賞 “The Microbial Composition in Ulcerative Colitis is Effectively Improved by Combination of FMT and Multiple Antibiotic Therapy” 第 6 回アジア腸疾患学会 Best abstract 賞 (2018.07)

・2017 年 学術誌 *Journal IBD* 高引用優秀論文賞 (2019.04)

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