

臨床トピックス

糞便移植療法の有効性と腸内細菌叢の変化

尾崎 隼人* 城代 康貴* 生野 浩和*
吉田 大* 前田 晃平* 大森 崇史*
小村 成臣* 鎌野 俊彰* 長坂 光夫*
中川 義仁* 大宮 直木*

内容紹介

腸管内には、多くの腸内細菌が生息しており、腸内細菌叢を形成している。腸内細菌叢は免疫や代謝などに関与しており、腸内細菌叢の変化が腸疾患や肝疾患だけでなく、全身の疾患や精神疾患の発症にも関与しているといわれている。糞便移植 (FMT) は崩れた腸内細菌のバランスを、正常なバランスの腸内細菌を移植することで種々の疾患の治療を試みる方法であり、近年多くの臨床応用が試みられている。本稿では、腸内細菌と疾患の関連と FMT の歴史と臨床応用の現状について概説するとともに、当院で施行している FMT の臨床成績を紹介する。

はじめに

ヒトの消化管には1000種類、合計で100兆個以上の腸内細菌が生息して腸内細菌叢を構成しており、その種類や数は生活環境などによって左右される。近年、次世代シーケンサーの登場とその精度向上により、培養によらない腸内細菌叢の網羅的な解析が可能になると、腸内細菌叢の異常が多くの疾患に関与していると報告され、腸内細菌叢と疾患のかかわりが注目される

ようになった。健常者でも腸内細菌叢を構成する菌種や量は異なっており、正確な構成は判明していない。しかし、疾患を有する状態では、健常者から明らかに逸脱して腸内細菌の構成が異なっており、その状態を dysbiosis という¹⁾。その dysbiosis が炎症性腸疾患や *C.difficile* 腸炎をはじめとして、過敏性腸症候群や非アルコール性脂肪肝炎、大腸癌、肥満、2型糖尿病に関与しているといわれている²⁾。過敏性腸症候群では粘膜透過性亢進が症状と関連するが、透過性亢進の原因の一つが腸内細菌叢の dysbiosis とされる³⁾。さらには、腸内細菌叢が自閉症にも関与しているとの報告もある⁴⁾。糞便移植 (FMT) は健常人の腸内細菌叢を便という形で移植することによって各種疾患の dysbiosis を改善させることを目的として臨床応用が試みられている。本稿では、FMT の歴史と現状を概説するとともに、当院で施行している FMT の成績について述べる。

I. 糞便移植の歴史と臨床応用

糞便を治療に用いるという考え方は古くから行われており、4世紀の中国で Ge Hong が食中毒や下痢患者に対して糞便を口から投与するという治療を行っていたとの記録が存在する。近代における糞便の臨床使用は1958年に Eiseman らが偽膜性腸炎に対して糞便懸濁液の注腸投与を行ったという報告がされた⁵⁾。しかしながら、抗生剤の普及や他人の便を投与することに対する抵抗感が強いなどの理由でしばらくの間話題にされることはなかったが、2013年に van Nood ら⁶⁾が再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対する FMT の無作為化比較試験が報告されて以来、FMT の臨床

—Key words—

糞便移植, 腸内細菌叢, *C.difficile* 感染症, 潰瘍性大腸炎, Crohn 病

*Hayato Osaki, Yasutaka Jodai, Hirokazu Ikuno, Dai Yoshida, Kohei Maeda, Takahumi Omori, Naruomi Komura, Toshiaki Kamano, Mitsuo Nagasaka, Yoshihito Nakagawa, Naoki Ohmiya : 藤田医科大学 消化管内科

応用が注目されるようになった。

C.difficile 感染症に対する FMT は現在多くの臨床研究が行われており、その高い有用性が示されている。再発性 *C.difficile* に対するランダム化比較試験や systematic review によると単回の FMT によって 60~90% が再発せずに治癒すると報告されている^{7,8)}。投与に使用されるドナー便の取り扱い（新鮮便か凍結保存か）や投与経路（経口的投与か大腸内視鏡による投与か）に関する報告も複数行われており、いずれの方法においても高い有効性が示されている^{9~11)}。さらに現在ではより患者受容性の高い投与方法としてカプセル化による FMT も試みられている¹²⁾。

FMT が腸内細菌叢の dysbiosis を改善するための治療法であり、*C.difficile* 感染症に対する臨床的有効性は確立されている中で、発症に腸内細菌叢の dysbiosis が関与するとされる潰瘍性大腸炎や Crohn 病などの炎症性腸疾患に対する臨床応用も試みられている。潰瘍性大腸炎に対する FMT は1989年に最初の症例が報告された¹³⁾。最近の報告では Moayyedi ら¹⁴⁾ が活動期潰瘍性大腸炎に対して FMT 群とプラセボ群を比較し、FMT 群が有意に寛解率が高かった（FMT 群24%に対してプラセボ群5%）と報告しているのに対して、Rossen ら¹⁵⁾ は健康人ドナーと自己便による FMT の比較を行い、有効性に差はなかったと報告している。潰瘍性大腸炎に対する FMT の有効性は報告によってまちまちであるが、単回の FMT ではいずれも有効率は20~40%程度にとどまっている。1回の FMT では有効性が限定的であるが、複数のドナー便を週5回8週間にわたって集中投与することによって高い治療効果が得られたと報告がある¹⁶⁾。また、Ishikawa らは FMT 前に前投薬としてアモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾールの抗菌薬3剤併用療法（AFM療法）を行うことで53%という高率で寛解を達成した¹⁷⁾。

クローン病に対しても FMT が臨床応用されており、60~80%と高い有効率が報告されているが、そのいずれも症例報告や症例集積研究のみであり、無作為化比較試験は報告されていない^{18,19)}。投与方法や有効性ともに確立されておらず、今後の臨床研究に期待される。

II. 当院における糞便移植の有効性

1. 適応と対象症例

適応疾患は抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン）治療で3回以上再発を来した CDI、既存治療

（5-ASA、生物学的製剤、免疫調整剤など）で寛解に至らないもしくは寛解維持困難な UC および CD とした。2016年1月から2017年12月までに FMT を希望して当院を受診、8週まで経過を追うことができた36例（CDI5例、CD4例、UC27例）に対して有効性を評価した。

2. 便の処理と投与方法

レシピエントが指定した20歳以上の親族や配偶者もしくは知人とした。すべてのドナーに対して血液検査、便検査、内視鏡検査、心理検査等を含むドナースクリーニングを実施し適格性を評価した。レシピエントは FMT 前に任意で抗菌薬（ホスホマイシン3000mg、アモキシシリン1500mg、メトロニダゾール750mgの3剤併用もしくはメトロニダゾール単剤）を2週間投与した。FMT 当日にドナーから便を100~150g 採取し、生理食塩水と混和し、iMix[®] で濾過して糞便濾過液250mlを得た（図1）。糞ろ過液は CDI および UC に対しては大腸内視鏡を用いて盲腸に、CD に対してはバルーン内視鏡を用いて経口的に近位空腸に投与した。

3. 治療効果判定

FMT 施行前および8週後に臨床症状の間診（便回数、下痢、血便、腹痛など）、血液検査、大腸内視鏡検査、便培養で有効性を評価した。CDI は下痢の消失、CD toxinA/B の陰性化、培養の陰性化を臨床的改善とし、UC は full mayo score が0もしくは3点以上の改善を臨床的改善、CD に対しては CDAI70以上の改善を臨床的改善とした。

FMT 前後の便は-80℃で凍結保存し、便中腸内細菌の16s リボソーム RNA 遺伝子の V1-2領域を次世代シーケンサー（Illumina 社 Mi Seq）を用いて配列決定し、腸内細菌叢の多様性の変化を分析した。

4. 結果

FMT 後8週間目の時点で CDI は4例が培養陰性となり、全例で下痢の改善と CD toxin 陰性となった。FMT が有効であった1例は ribotype027, binary toxin 陽性の強毒株であった。CD では3例（75%）が臨床的改善を達成し、そのうち1例は CDAI50未満の臨床的寛解を達成した。UC の臨床的改善は9例（33%）であった。各疾患ごとの有効率に関しては概ね既報通りのものであった。

腸内細菌叢の解析では、CDI と CD に関して、FMT 前のレシピエントは多様性の低下により腸内細菌叢はドナーから離れた状態であったが、潰瘍性大腸炎では多様性の低下を認めず、健康者との差は少なかった（図

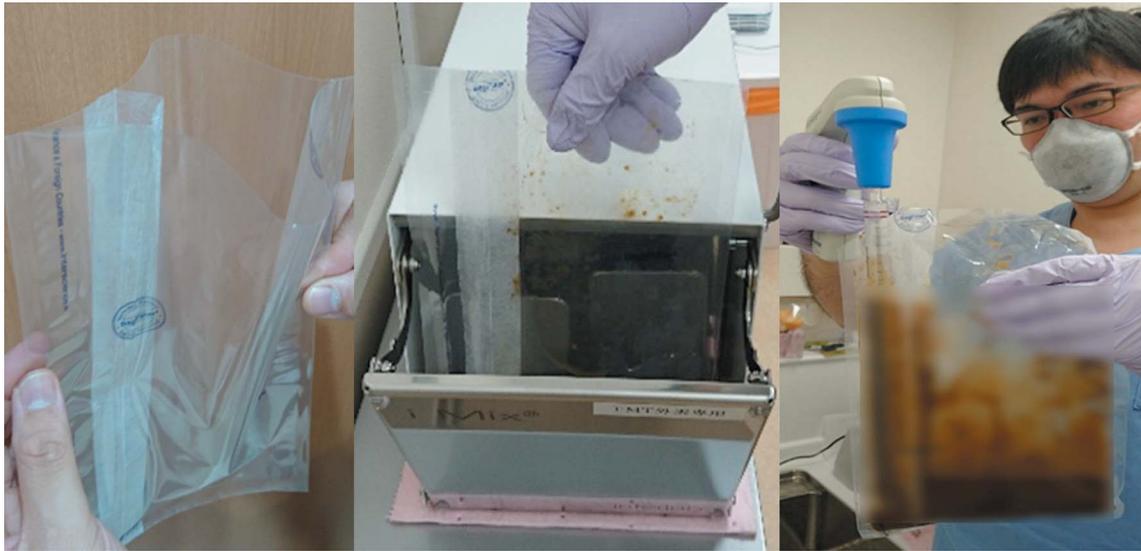


図1 糞便濾過液の作成

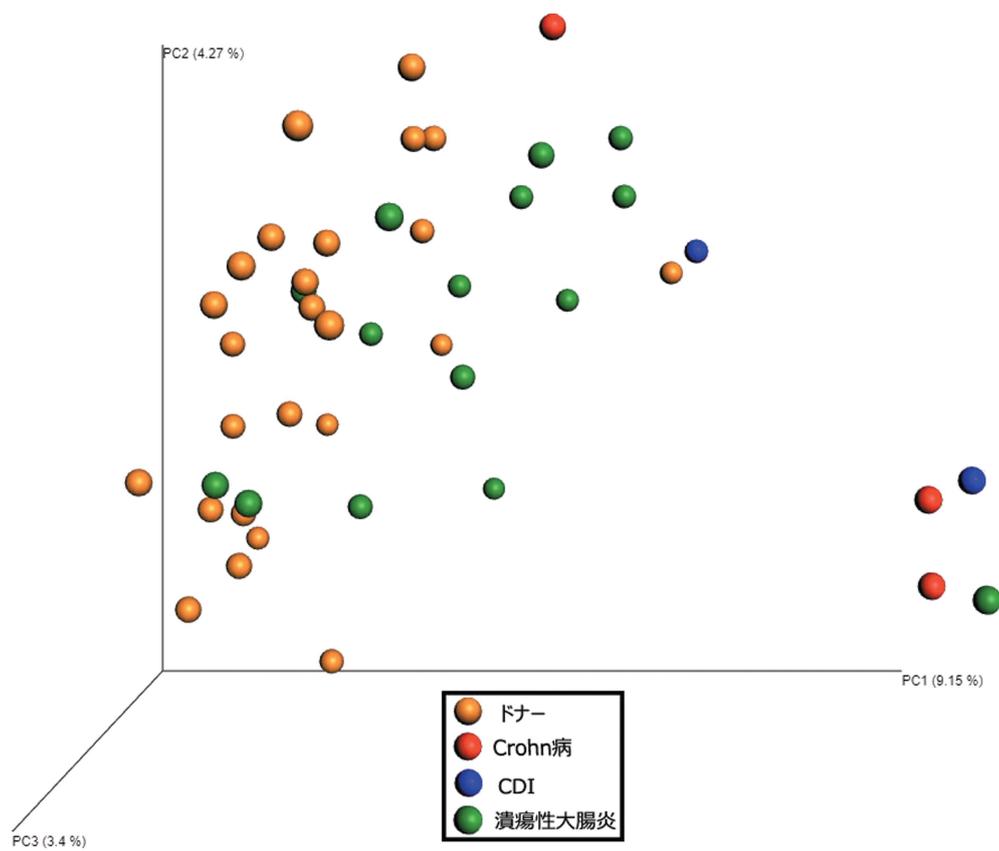


図2 FMT 前の腸内細菌叢の β 多様性 (Unweighted Unifrag)

2). CDI と CD は FMT によって多様性が回復し、ドナーに近似したが、UC では FMT 前後で変化しなかった。

おわりに

腸内細菌叢の解析技術が向上し, dysbiosis と疾患の関連が明らかになるにつれ, dysbiosis を改善させる治療法として FMT は注目されつつある。しかしながら, 他人の便を投与するということに対する受容性の問題や, 投与方法や長期的な有益性や副作用の解明等, 多くの解明すべき点が残っている。FMT の発展, 臨床応用のためには, 今後さらなる研究が必要と考える。

文 献

- 1) 金井隆典: 腸内細菌と疾患 1) 腸内細菌と消化管疾患. 日本内科学会雑誌 2016; 105: 1695-1700.
- 2) 大草敏史: 腸内細菌叢の消化管疾患への関与. モダンメディア 2014; 60: 325-331.
- 3) 福土 審: 腸内細菌と過敏性腸症候群. 日消誌 2015; 112: 1956-1965.
- 4) Qiao Y, et al: Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. Sci Rep 2018; 8: 1597.
- 5) Eiseman B, et al: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44: 854-859.
- 6) Els van Nood, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368: 407-415.
- 7) Cammarota G, et al: Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 693-702.
- 8) Kelly CR, et al: Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent Clostridium difficile infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2016; 165: 609-616.
- 9) Lee CH, et al: Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 142-149.
- 10) Kassam Z, et al: Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2012; 172: 191-193.
- 11) Postigo R, et al: Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a review and pooled analysis. Infection 2012; 40: 643-648.
- 12) Kao D, et al: Effect of oral capsule- vs colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 1985-1993.
- 13) Bennet JD, et al: Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet 1989; 1: 164.
- 14) Moayyedi P, et al: Fecal Microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015; 149: 102-109.
- 15) Rossen NG, et al: Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2015; 149: 110-118.
- 16) Paramsothy S, et al: Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389: 1218-1228.
- 17) Ishikawa D, et al: Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2017; 23: 116-125.
- 18) Cui B, et al: Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 51-58.
- 19) Shen Z, et al: Update on intestinal microbiota in crohn's disease 2017: mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 1804-1812.