

総説

ヒト難治性疾患に対する腸内細菌叢移植療法

石川 大

順天堂消化器内科

【要約】

ヒトの腸管には約 1,000 種、数 40 兆個以上の腸内細菌が生息しており、腸内細菌叢を構成している。近年の腸内細菌分析法の発展により、腸内細菌叢全体の遺伝子組成や機能特性が解明されつつあり、腸内細菌の研究は著しい発展を遂げている。腸内細菌叢の研究が進む中で、腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) が炎症性腸疾患や過敏性腸症候群といった消化器疾患だけでなく、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患、糖尿病や肥満症などの代謝性疾患、関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患、自閉症やパーキンソン病などの中枢疾患といった様々な疾患に関与していることが明らかになってきた。

近年、dysbiosis の改善を目的とした便移植療法 (fecal microbiota transplantation : FMT) が副作用の少ない腸内細菌療法として注目が集まっている。2013 年に FMT が抗菌薬を長期服用すること起因する Clostridioides difficile 感染性腸炎 (Clostridioides difficile infection : CDI) に対して非常に高い奏功率を示したことが報告され、CDI だけでなく、dysbiosis に関連しているヒト難治性疾患に対して幅広く臨床研究が行われており治療効果が明らかになってきている。我々は 2014 年から潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤併用便移植療法の臨床研究を開始し、腸内細菌叢の変化 (特に Bacteroidetes 門) が治療効果と関連し、ドナー患者のマッチングが長期治療効果と関連していることなどを報告してきた。更なる FMT プロトコルの改定により、安全で効果的な FMT 療法が期待される。

キーワード: 腸内細菌叢移植、潰瘍性大腸炎、抗菌剤併用便移植療法、バクテロイデテス

FMT の臨床応用

dysbiosis が原因の典型的な疾患は主に抗菌剤の長期投与が原因で生じる CDI が第一に挙げられる。本邦においては、バンコマイシン (VCM) やメトロニダゾールが奏効する事が多いが、欧米では抗菌剤に耐性のある抗菌剤抵抗性の症例が多く経験され、高齢者や他疾患を併発している患者では再発しやすく難治性 CDI (rCDI) が問題となっている。2013 年に van Nood らは、FMT 群 (VCM2000mg を 4 日間投与後十二指腸チューブを用いてドナー便投与) では治癒率 94% という rCDI に対する

FMT の高い治療効果を報告し [1]、新しい発想の治療として FMT が注目を集めることとなった。この結果を受け 2014 年に発表されたアメリカの CDI 治療ガイドラインでは、抗菌剤治療不能性の rCDI の補助療法として FMT が推奨値量として追加された。本邦においては 2020 年 4 月から滋賀医大、藤田保険代学、金沢大学、順天堂大学において先進医療 B (jRCTs051190048) として治療可能となり、本邦においても本格的な FMT 治療の幕開けとなった。

潰瘍性大腸炎に対する FMT の治療効果

本邦において難病指定疾患である潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) の患者数は毎年約

受理: 2022年4月23日

1万人の増加を認め、2019年度には20万人を超える状況となっている。UCは「増悪、寛解を繰り返し、治癒不能な疾患」であり、生物製剤や免疫抑制剤の登場により寛解導入率は向上したものの、中止基準がなく長期使用を余儀なくされるため、免疫寛容の問題から小児や高齢発症患者には使用しづらく、副作用のリスクも大きい。副作用の少ない根本的治療が待たれており、dysbiosisが関連する代表疾患であるUCがFMTのターゲットになるのは自然であったといえる。

UCに対するFMTのランダム化比較試験(RCT)は5つ(1つは凍結乾燥カプセル化)報告されている。(表1)2015年5月にアメリカ学術誌Gastroenterologyに同時に2つのUCに対するFMTのRCTが報告された。Moayyediらの報告[2]ではFMT群が有意に寛解率が高い結果であったが、Rossenらの報告[3]ではFMTのUC寛解に対する有効性は認められなかった。Paramsothyらの報告は[4]。多人数のドナー便を使用した頻回FMT(intensive multi donor FMT)のUCに対する治療効果を明らかにしたものであった。3人から7人のドナー便を混ぜ合わせて、ドナー便の腸内細菌の多様性を高めることにより人為的にGolden donor便を作成し、さらに週に5回8週間、合計41回FMTを施行した。FMT群では27%の達成率を示し、FMTの治療効果が証明されたが、凍結ドナー便を40回自己浣腸する方法であり、治療方法の煩雑さを考慮すると現実的な治療になりうるかは議論を要する結果であった。2019年のRCTでは、Costelloらが嫌気性下でFMT溶液を作成し、3回投与のみで寛解導入を達成したことを報告した[5]。最新の2021年のRCTでは、凍結乾燥化させ

たドナー便をカプセルに入れて内服する方式を採用しており、2週間3種類の抗菌剤を内服した後に8週間カプセルを内服継続するデザインであり、介入後の評価では73%と非常に高い寛解導入を達成した[6]。また、現在重症、難治性UCの治療に用いられているバイオ製剤5種類とFMTの寛解導入率、症状改善室についてのネットワークメタ解析が報告され、[7]寛解導入率、症状改善率ともに標準療法であるバイオ製剤と比べて遜色ない治療効果であることが報告された。

当施設でのFMT臨床研究

我々は単純なFMTの繰り返しだけでは移植する腸内細菌の効率的な定着は望めないと考え、3剤の抗菌剤療法(AFM療法:アモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾール)によりレシピエントの腸内細菌叢をリセットしてからFMTを施行する併用療法(Antibiotics-FMT: A-FMT)という新規FMTメソッドを考案し(図1)、2014年7月に『UCに対する抗菌薬療法併用FMTの有効性の検討』を開始した。AFM療法はアモキシシリン、ホスホマイシン、メトロニダゾールを2週間内服するものであり、このAFM療法自体、多施設共同RCTで治療有効性が報告され[8, 9]、治療の相乗効果と、乱れた腸内細菌叢の環境をリセットすることでFMTされた腸内細菌の効率的な定着を狙ったものである。

・腸内細菌叢の変化と治療効果の関連

AFM療法後にはBacteroidetesの割合が著明に減少したが、FMT後4週間に治療有効例ではBacteroidetesが有意に回復し、無効例では回復を示さなかった(図2)。一方、抗菌剤

表1 潰瘍性大腸炎に対するFMT療法のRCT

著者/国名/発表年	症例数	ドナー数	プラセボ	投与経路/投与量・投与回数	経過観察期間	治療効果(FMT vs プラセボ)
Moayyedi et al. カナダ/2015	75	6人	生理食塩水	50ml(注腸)、 週1回、合計6回	7週	臨床的寛解+内視鏡的寛解 24% vs 5% (p=0.03)
Rossen et al. オランダ/2015	48	15人	自己便	500ml(十二指腸チューブ)、 隔週、合計2回	12週	臨床的寛解+内視鏡スコア改善 30.4% vs 20.0% (n.s p=0.51)
Paramsothy et al. オーストラリア/2017	85	3-7人の混合便	生理食塩水	150ml(初回は大腸内視鏡、以降は自己浣腸) 週5回、合計41回	8週	臨床的寛解(ステロイド離脱)+内視鏡的寛解(or改善) 27% vs 8% (p=0.021)
Castello et al. オーストラリア/2019	73	3-4人の混合便 嫌気下作成	自己便	200ml(初回は大腸内視鏡、以降は自己浣腸) 合計3回	12か月	臨床的寛解+内視鏡的寛解 32% vs 9% (p=0.03)

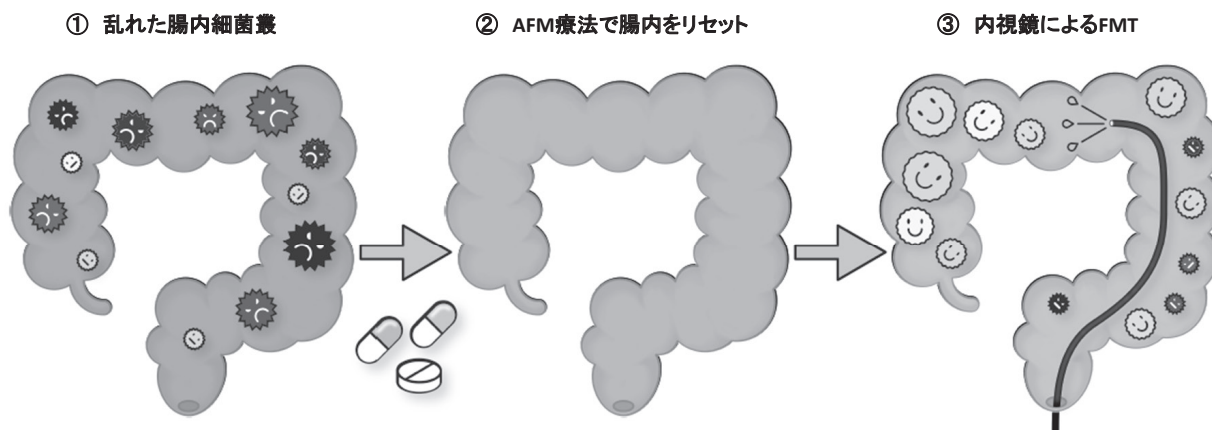


図1 抗菌剤併用便移植療法：

抗菌剤併用便移植療法（A-FMT療法）は①～③の3つのステップからなる。①乱れた腸内細菌叢の状態：腸内細菌のバランスが乱れ、多様度が低下している。②抗生剤の服用で腸内細菌叢をリセット：抗菌剤3種の服用（AFM療法）により腸内細菌量を極限まで減らし、乱れた腸内細菌叢をクリアにする。③内視鏡による便移植：ドナー便から生成した溶液（腸内細菌）の注入により、バランスのとれた腸内細菌叢の構築を図る。

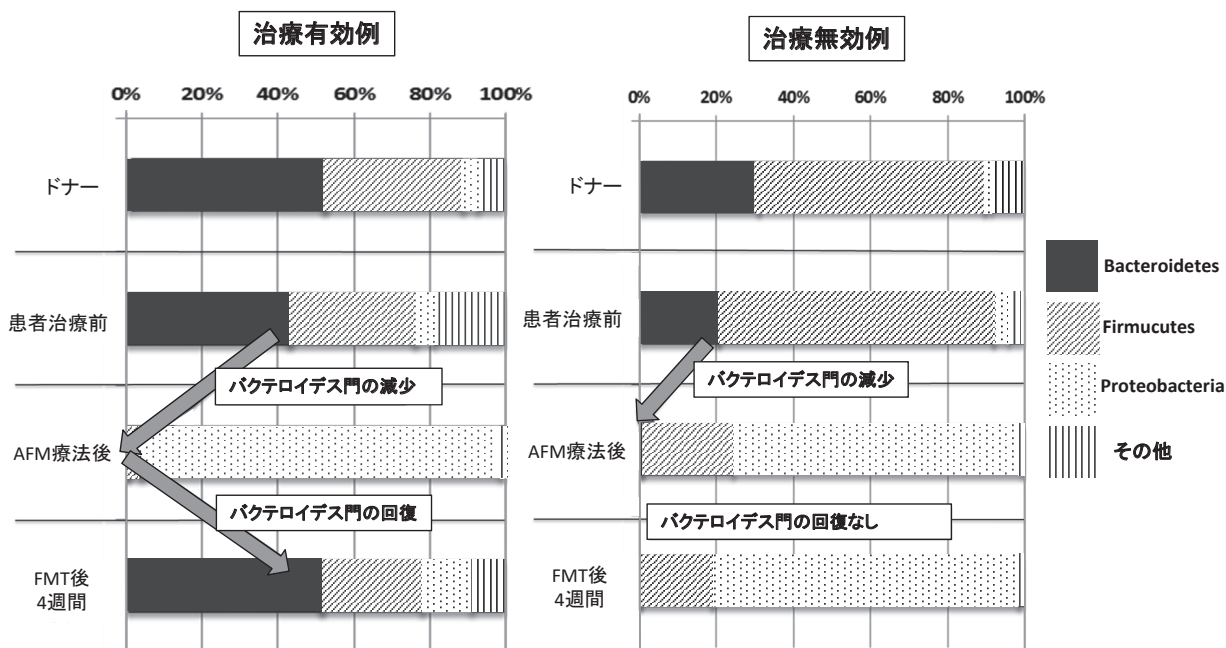


図2 A-FMT療法の有効例、無効例における *Bacteroidetes* の変化

療法（AFM単独）群では、治療後4週間経過しても *Bacteroidetes* は十分に回復せず、治療効果と関連性も認めなかった。以上から *Bacteroidetes* の変化が A-FMT の治療効果に強く関与していることが示された [10]。そこで *Bacteroidetes* の種レベルの網羅的解析を行ったところ、治療効果のあった症例では種レベルでの多様性が A-FMT 後に改善し、ドナーの腸内細菌組成に近似していることを報告した

[11]。これは AFM 療法による抗生剤前処置治療が、ドナーの腸内細菌の効率的な移植に関与し、有効例では実際に移植されていることを初めて証明したものであった。

・ドナーマッチングと長期治療効果

UC 患者 92 例（A-FMT 療法 55 例、AFM 単独 37 例）において、長期の治療効果維持率が AFM 単独群より優位に高いことを報告した

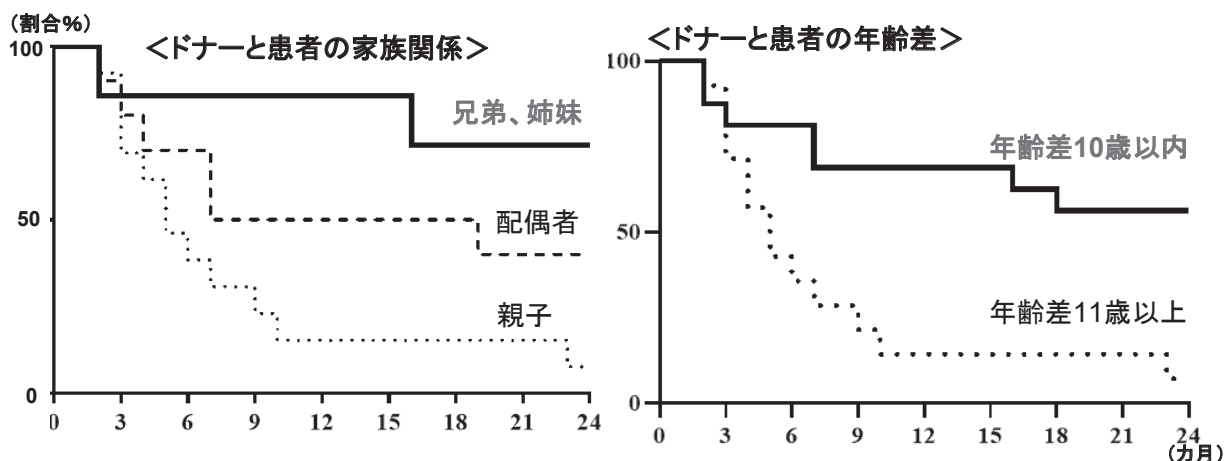


図3 ドナーと患者の関係と長期経過

抗生剤併用便移植療法（A-FMT療法）で効果のあった30症例に対し、24カ月間の観察を行った。再燃せず安定していた割合を提示した。（左図）兄弟間の移植が親子間移植に比べて有意に長期間にわたり症状が安定している。（右図）ドナーと患者の年齢差が10歳以内であると11歳以上年齢差がある移植に比べて有意に長期間にわたり症状が安定していることが明らかとなった。

[12]。長期的寛解に①兄弟間移植であること、②患者とドナーの年齢差が10歳以内であることが関連していることが明らかとなった（図3）。そして、弟ドナー便でのA-FMT治療1回のみで2年間寛解維持できた著効例の菌種レベルの腸内細菌叢解析の結果では、ドナーの腸内細菌叢が効率的に移植され、2年間ほぼ変わらず定着、維持できていた。長期間にわたってドナーの腸内細菌叢が安定化（特にBacteroidetes種が定着）することが明らかになった。以上の結果より、兄弟の腸内細菌叢は患者の疾患発症前の健康な状態に近いと考えられ、患者にとって理想的な腸内細菌叢である可能性がある。また、年齢層により安定する腸内細菌の種類が異なっているため、年齢差が大きな場合に腸内細菌の長期の定着がうまくいかないことが考察された。ドナー・患者マッチングがA-FMTの治療効果にとって非常に重要であることが明らかとなり、個別化医療の展開にもつながっていくと思われる。

引用文献

[1] Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
[2] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in

Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6.

[3] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 2015; 149(1), 110-118.e4.
[4] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228.
[5] Costello S P, Hughes P A, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 156-164.
[6] Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):141-151.
[7] Zhou HY, Guo B, Lufumpa E, et al. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest*. 2020 Feb 2:1-15.
[8] Nishikawa Y, Sato N, Tsukinaga S, Uchiyama K, Koido S, Ishikawa D, et al. Long-term outcomes of antibiotic combination therapy for ulcerative colitis. *Ther Adv Chronic Dis* (2021) 12:20406223211028790.

- [9] Ohkusa T, Kato K, Terao S, et al. Japan UC Antibiotic Therapy Study Group. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 2010 Aug;105(8):1820-9. 2012; 143: 913-916.e7.
- [10] Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, 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.
- [11] Ishikawa D, Sasaki T, Takahashi M, 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; 24: 2590-2598.
- [12] Okahara K, Ishikawa D, Nomura K, et al. Matching between Donors and Ulcerative Colitis Patients Is Important for Long-Term Maintenance after Fecal Microbiota Transplantation. *J Clin Med.* 2020; 9(6): 1650.

Fecal microbiota transplantation for incurable diseases

Dai Ishikawa

Department of Gastroenterology
Juntendo University School of Medicine
2-1-1 Hongo Bunkyo-ku Tokyo Japan
113-8421

[Abstract]

Recent studies have suggested that microbiota is associated with not only digestive diseases but also several other diseases. Fecal microbiota transplantation (FMT) has been proposed as a microbial therapy for a wide range of other dysbiosis-related diseases, considering that the usefulness of FMT for *Clostridioides difficile* infection (CDI) was reported. Some randomized controlled trials targeting Ulcerative colitis (UC) have described the efficacy of FMT, administered multiple times, in UC patients. Our method called A-FMT (FMT following triple antibiotic therapy (amoxicillin, fosfomycin, and metronidazole; AFM)) is simple to use in clinical practice because it entails FMT via colonoscopy once after antibiotic administration for 2 weeks. We had previously reported that a single session of A-FMT efficiently changed the gut microbiota and the change in *Bacteroidetes* species was associated with the short-term efficacy of the treatment. It was proven that patients who showed a therapeutic effect had their gut microbiota successfully transplanted by the donors. Furthermore, the maintenance rate of responders at 24 months post-treatment was significantly higher with A-FMT than mono-AFM. Significant differences in maintenance rate according to the age difference between donors and patients were observed. Additionally, sibling FMT had a significantly higher maintenance rate than parent-child FMT. Microbial analysis of patients who achieved long-term maintenance showed that some exhibited similarity to their donors, particularly *Bacteroidetes* species. Thus, A-FMT exhibited long-term efficacy. Therefore, matching between donors and UC patients may be helpful in effectively planning the FMT regimen.

Keywords: FMT (Fecal microbiota transplantation), *Bacteroidetes*, antibiotics FMT