

## 炎症性腸疾患の糞便移植法

千葉大学医学部附属病院消化器内科助教

中川 倫夫

(聞き手 池田志孝)

炎症性腸疾患の糞便移植法についてご教示ください。

<東京都勤務医>

**池田** 中川先生、炎症性腸疾患の糞便移植法についてですが、炎症性腸疾患にも幾つかあると思うのですが、実際にターゲットの疾患は何なのでしょう。か。

**中川** 我々のエントリーさせていただいている患者さんは軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の方で、クローン病の方は我々の臨床研究では行っていません。

**池田** どちらかというクローン病のほうが重症で、なかなか治療しづらい。潰瘍性大腸炎のほうが少し軽くて、まあまあ薬の反応もいいという印象ですが、アイデアとしては、根治を狙っているのでしょうか。それとも、薬を少し減らせるとか、症状を同じ薬を使っても緩和できるとか、そういったことを目的にしているのでしょうか。

**中川** 基本的に潰瘍性大腸炎、クロ

ン病ももちろんですけれども、原因が不明な疾患ですので、すべての治療が対症療法です。昨今の生物学的製剤の登場によりだいぶ恩恵を得られたと思うのですが、やはり医療費の高騰もありますし、もしこの糞便移植で根治を望めるのであればそれを目指せる、そういう研究がなされるといいのかもしれないと考えてはいます。今回の臨床研究の発端は、そういった生物学的製剤や様々な抗免疫療法以外の簡易的な治療があればいいのではないかと、ということでした。

**池田** 健康な人の糞便を潰瘍性大腸炎の患者さんに移植する。このアイデアはもともとどの辺から生まれてきているのでしょうか。

**中川** これに関しては、昨今、クロストリジウムディフィシル感染症、難治性の下痢、難治性の感染症がありま

すが、その感染症に対して糞便移植が非常に効果があったという背景があります。これが炎症性腸疾患でも応用できるのではないかと、という動きがあったことから、我々もこの研究に参加してみよう、始めてみようというのが発端です。

**池田** クロストリジウムディフィシル感染症というと、抗生物質などを使うようになってきますね。そうすると、もともとあった腸内フローラが変わって、ディフィシルが中心になっていくという感じですが、実際に潰瘍性大腸炎の方の腸内フローラはどのようになっているのでしょうか。

**中川** 非常に様々な論文等がありますが、現在、学会等で報告されているのは、腸内細菌叢の多様性の低下、「dysbiosis」という言葉がよく使われています。そういった多様性の低下、種類が少なくなっている、こういう言い方でいいかどうかはなかなか難しいのですが、dysbiosisという状況が、もしかすると潰瘍性大腸炎の病気の原因の一つかもしれないと言われています。

**池田** 腸内フローラといいますと、赤ちゃんが生まれるときに主に産道でお母さんから受け継がれて、そして腸内に定着しつつ、食事の影響を受けながら変わっていく。維持されるものもあると思うのですが、潰瘍性大腸炎の多くは若い男女というイメージがありますが、その間に腸内細菌叢が

変わっていく理由は何か想像されているのでしょうか。

**中川** その点も非常に難しい話ですが、昨今、特に日本においては患者さんの数が減ることは全くないといわれています。20万人を超えたという話も聞いています。その中には若年だけではなくて高齢者の方もいらっしゃいます。でするので、腸内細菌叢の変化が果たして何を意味しているのか。例えば、衛生環境であったり、食事であったり、様々な要因があると思うのです。特定はできないのですが、そういう背景を考えると、今の社会環境と腸内環境が、うまくそぐわなかったというか、一種のアレルギーのようなものが原因なのかもしれないと、私個人は考えています。

**池田** 環境の近代化といいますか、西洋化、そういったもので細菌叢の変化等も含めた潰瘍性大腸炎が増えているということなののでしょうか。

**中川** 腸内細菌叢との共生がうまくいかない状況、そういったものが潰瘍性大腸炎として出ているのではないかと個人的には考えています。

**池田** ちょっとイメージが湧かなかったのですけれども、どのような人が健康成人としてドナーに選ばれるのでしょうか。

**中川** 健康という定義も非常に難しいですが、我々がドナースクリーニング検査として行ったのは、血液検査と

便の培養検査と大腸内視鏡検査、この3つが主軸になっています。我々の健康の定義は、例えば高血圧、糖尿病、脂質異常症など、もともと何か疾患がある方はもちろんドナーとしては遠慮いただいていますし、血液検査、便の培養検査、そういった検査等で何か異常が認められてしまった方も遠慮いただいています。あと大腸内視鏡検査において、ポリープ、大腸腺腫がある方も遠慮いただいている、そういう経緯があります。

**池田** 意外と厳しいですね。なかなかドナーになれない。

**中川** ドナー選定では我々も苦慮しているところです。

**池田** 何とかドナーとして認められると、実際にドナーの方の便をどのように処理しているのでしょうか。

**中川** ドナーセレクションが終わりましたら、レシピエントの方、つまり患者さんに、ドナーの方の24時間以内に得られた便を持参いただいて、大腸内視鏡の検査のときに移植しています。移植の方法としては、糞便溶液として移植しますので、患者さんが大腸内視鏡検査の前処置をしている間、つまり腸管洗浄液を飲んだりとか、そういう時間に便自体を生理食塩水、およそ200~300ccぐらいで溶解して、物理的に漉すのです。網とか、最終的にはガーゼでぎゅっと巾着みたいに絞って糞便溶液を作製します。

**池田** たいへんなお仕事ですね。

**中川** はい。最終的な注入量としては150ccぐらいを目安に作製しています。

**池田** ということは、レシピエントの方がドナーのお宅に行って、便を取って先生のところを持参するということですね。

**中川** そういうことになります。

**池田** タイミングとしてはけっこうたいへんですね。

**中川** 非常に難しいと思います。

**池田** あとは、血縁といいますか、あまり遠い方はだめでしょうし、社会的な、あるいは会社組織とか、遠い方は難しいのですね。

**中川** 我々のドナーの基準は、元来は2親等以内で設定していたのですが、元々2親等以内で設定していたのですが、なかなかドナーを見つけることができないという背景もあり、最終的には16歳以上で検査に同意していただければどなたでも、ドナースクリーニング検査を受けていただけるようにして、その後少しずつFMT（糞便移植）が行えるようになりました。ただ、その中でも全く縁のない方がドナーになるということは、我々のスタディ上難しく、ほとんどの方が何かしら近い関係、社会的に近い方、もしくは親戚の方が多かったです。

**池田** そのパターンだったら、それしかないですね。それでうまくサンプリングし、注入したということで、こ

の研究は1回だけの移植で終了するというのでしょうか。

**中川** 我々の臨床研究は1回移植で、観察期間は8週間というかたちで行っています。

**池田** 現在、13人は移植が終わって、20例がエントリーということですが、エンドポイントはどの辺にあるのでしょうか。

**中川** 基本的にはFMT自体の安全性はどうかというところを第一に考えています。それ以外に、移植することで臨床症状に変化がないかを見たりしていました。

**池田** 悪化がないということですね。

**中川** はい。あとは内視鏡で移植しますから、8週間後の観察時にも内視鏡で評価をして、そこで変化がないかどうか、そういったことも参考にしています。

**池田** たいへん楽しみです。幾つかの施設では、前処置として抗生物質をのんだりしていると思うのですが、先生の施設では行われていないのですか。

**中川** 我々は特にやってはいません。

**池田** 確かに前処理で抗生物質をのむと、抗生物質が効いているのか、移植が効いているのかわからない面もありますね。

**中川** そうですね。

**池田** もう一つ、糞便移植の前後で、使っている薬は全く変えないのでしょうか。

**中川** 基本的には変えません。

**池田** やめる必要はないのですか。

**中川** 実は我々で13人FMTを行った中で、1人の方が実際のんでいた薬の副作用が強く出てしまい、やめざるを得なかったということがあります。結局、そこから1年半経過するのですが、その方に関してはドラッグフリーの状況で寛解維持されています。

**池田** 逆に増量しなければ、減量して、やめてしまっても効果は見えますものね。

**中川** そうですね。

**池田** そういう意味では非常にいい例ですね。

**中川** その方には非常に恩恵があったのだらうと我々は考えています。

**池田** ありがとうございます。