fecal microbiota transplantationとその臨床応用

要 旨

fecal microbiota transplantation (FMT) は中国や欧米で昔から行われていた。最近になり、腸内細菌叢のDNA解析によって腸内細菌叢の乱れ、すなわちdysbiosisが消化器疾患をはじめ、種々の疾患に関与しているということがわかってきた。そのdysbiosisを是正する目的で、FMTが*Clostridium difficile*感染症をはじめとして、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD)、過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS)、慢性便秘、肥満などのメタボリック症候群に施行されてきている。

〔日内会誌 104 : 42~47, 2015〕

大草 敏史

小井戸 薫雄

Key words fecal microbiota transplantation, *Clostridium difficile*感染症, 炎症性腸疾患

はじめに

fecal microbiota transplantation (FMT) は、何世紀も前から馬の慢性下痢や牛、羊の胃のアシドーシスに対する治療法として獣医領域で施行され、有効性が認められていた¹⁾。また、中国では4世紀の晋の時代にヒトの食中毒や重症下痢にFMTが行われ²⁾、欧米でも健康回復のため16世紀から行われていた。しかし、食中毒や下痢については、その後原因菌やウイルスが発見され、抗菌薬や輸液などが治療の主体となっていた。このFMTに再度光を当てたのが、2013年にVan NoodらがNEJM (New Engl J Med) に発表した論文である³⁾。すなわち、抗菌薬では治

らなかった再発性*Clostridium difficile*感染症に対して十二指腸注入FMTを行ったところ、*Clostridium difficile*が除菌できたという論文である。これは、腸内細菌叢、すなわちmicrobiotaが注目されている現在の状況下で大きな話題となった。本総説では、FMTが*Clostridium difficile*感染症をはじめとして、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD)、過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome : IBS)、慢性便秘、肥満などのメタボリック症候群に試行されているので、これらについて紹介する。

東京慈恵会医科大学附属柏病院消化器・肝臓内科

Gut Microbiota and Internal Diseases : Update Information. Topics : II. Fecal microbiota transplantation and its clinical application. Toshifumi Ohkusa and Shigeo Koido : Department of Gastroenterology and Hepatology, The Jikei University Kashiwa Hospital, Japan.

1. *Clostridium difficile*感染症 (CDI) をはじめとする抗菌薬起因性腸炎に対するFMT

*Clostridium difficile*は1935年に健康な乳幼児の腸内細菌として発見されたが、1970年代にクリンダマイシン投与後の患者の10%で大腸炎が起こることが報告され、その起因菌として同定された。そして、トキシンを産生し、腸粘膜に黄白色の偽膜を作る偽膜性腸炎の原因菌として特定された。すなわち、もともと腸内細菌叢に存在する*Clostridium difficile*が抗菌薬投与による菌交代により異常増殖して、その毒性を発揮するものである。我々の経験では、同菌はバンコマイシンやメトロニダゾールに対して感受性であり、この2剤のいずれかの投与により除菌され、難治となることは少ない。

ところが、欧米では、以前から再発性CDIや上記2剤に抵抗性のCDIがあり、さらに、CDIが近年著増しており、臨床的に大問題となっている。これらの難治性CDIに対して、FMTが唯一有効な治療法として位置付けられており、現在まで膨大なFMT治療例が報告されている。これらの報告をShaらは学会抄録も含め網羅的に集め、systemic reviewをしている⁴⁾。表はCDIに対するFMTをまとめたものであるが、2013年以前分は、彼らの報告から1例報告を除いたものであり、2014年分はそれに加筆したものである。

初のCDIに対するFMTは1958年、Eisemanらによって行われた⁵⁾。彼らは4例の再発性CDIに対して1～3回の注腸FMTを行い、4例とも症状の改善とCDの消失をみた。また副作用はなかったというものである。その後の報告でもFMTの成功率は79.7～100%と高く、副作用もほとんどない。FMTの投与経路は当初はゾンデによる停留注腸が主であったが、その後、経鼻胃管や胃内視鏡によって十二指腸への注入となり、最近は大腸内視鏡(CF)による注腸が多くなっている。また、注入量は様々であるが、注腸の方が十二指腸注入より多く入れられるようであ

る。さらに、注入前の前処置として、バンコマイシンまたはメトロニダゾールをFMT施行前に投与しておくことが多い。これは、CDを除菌はできないまでも減らしたり、CDが増殖しているmicrobiotaを殺菌～減菌するといった意味合いがあるのかもしれない。前述したVan Noodらの報告は唯一のcontrol研究で、バンコマイシンのみの投与を対照として、バンコマイシン投与＋FMTと比較し、前者が23.1～30.8%で、後者は81.3～91.8%と有意に高い除菌率であり、FMT治療の優位性を証明した³⁾。また、KellyらはHIV(human immunodeficiency virus)や免疫抑制薬を投与されているcompromised症例におけるCDI 80例に対してFMTを行い、CDI治癒率89%という結果を出している⁵⁾。ただし、この報告では重篤な副作用を12例、15%に認めており、compromised症例の副作用については注意が必要である。

FMT前後でどう腸内細菌叢が変化するかであるが、Van Noodら³⁾、Duttaら⁶⁾やSeekatzら⁷⁾は、いずれも16SrRNAを対象とした遺伝子解析法でFMT前後の比較を行っている。それらの結果はいずれもFMT後にはmicrobiotaのdiversityが増加するといった菌種の多様性が増加し、健常donorのそれと同様になっていたということである。つまり、健常donorの腸内細菌叢が移植されたということである。また、Duttaらは、Firmicutes門のLachnospiraceae科が著増し、Enterobacteriaceae門が減少していた⁶⁾、van NoodらやSeekatzらは、FMT後にProteobacteria門とEnterobacteriaceae門が減少し、Bacteroidetes門や*Clostridium* cluster IVとXIVaといったFirmicutes門が増加していたと報告している^{3,7)}。以上から、CDIに対するFMTはdonorの腸内細菌叢の移植により、CDが検出されなくなり、症状が治癒したものと考えられる。

表 偽膜性腸炎に対するFMT (文献4より引用改変, 一部追加)

著者 (発表年)	発表様式 (国名)	症例数 (男/女比)	平均年齢 (範囲)	前抗菌薬投与	注入経路	注入量	注入回数	供与者	結果	副作用
Eiseman (1958)	症例報告 (米国)	4 (3/1)	56 (45-68)	なし	停留注腸		1-3	健常成人	4/4 (100%)	なし
Tvede (1989)	症例報告 (デンマーク)	2 (1/1)	60 (59-60)	なし	注腸	50 g/500 ml	1-2	夫, 娘	1/2 (50%)	なし
Aas (2003)	症例研究 (米国)	18 (5/13)	73 (51-88)	バンコマイシン 1 g/日4日間	経鼻胃管+オメ プラゾール40 mg/日	25 ml	1	家族または 医療従事者	15/16 (94%) 2名は他 病死	なし
MacConnachie (2009)	症例研究 (米国)	15 (1/14)	81.5 (68-95)	バンコマイシン 500 mg/日	経鼻胃管+オメ プラゾール20 mg/日	30 ml (30 g/150 ml)	1 (14/15) or 2 (1/15)	健常関係者	12/15 (80%)	なし
Silverman (2010)	症例研究 (米国)	7 (4/3)	65 (30-88)	メトロニダゾ ール1500 mg+バ ンコマイシン 500 mg/日	停留注腸	250 ml (50 ml便+ 200 ml生食)	1	家族	7/7 (100%)	なし
Rohlke F (2010)	症例研究 (米国)	19 (2/17)	49 (29-82)	バンコマイシン	CF注腸	200-350 ml	1 (18例)- 2 (1例)	家族, 友人	19/19 (100%)	記載なし
Yoon (2010)	症例研究 (米国)	12 (3/9)	66 (30-86)	なし	CF注腸	250-400 ml	1	家族	12/12 (100%)	なし
Garborg (2010)	症例研究 (ノルウェー)	40 (19/21)	75 (53-94)	なし	経鼻胃管(38例) またはCF注腸 (2例)	200 ml	1 (34例) 2 (6例)	家族, 友人	33/40 (83%)	なし
Brandt (2012)	症例研究 (米国)	77 (21/56)	65 (22-87)		CF注腸	300-700 ml	1 (73例) 2 (4例)	家族, 友人	70/77 (90.9%)	なし
Hamilton (2012)	症例研究 (米国)	29 (9/20)	64.7+3.3	バンコマイシン 500 mg/日	CF注腸	220-240 ml (50 g/250 ml)	1-2	家族, 友人	28/29 (96.6%)	便回数異常, 鼓腸
Jorup- Rönström (2012)	症例研究 (スウェーデン)	32 (12/20)	75 (27-94)	メトロニダゾ ール, バンコマイ シン	注腸またはCF 注腸	30-60 ml	1-3	健常成人	26/32 (81.3%)	なし
Kelly (2012)	症例研究 (米国)	26 (2/24)	59 (19-86)	なし	CF注腸	500-960 ml	1	家族, 友人	24/26 (92.3%)	なし
Kassam (2012)	症例研究 (カナダ)	27 (14/13)	69.4 (26-87)	なし	停留注腸	300 ml (150 g)	1 (22例) 2 (5例)	健常成人	25/27 (93%)	なし
Mattila (2012)	症例研究 (フィンランド)	70 (28/42)	73 (22-90)	メトロニダゾ ールまたはバンコ マイシン	CF注腸	100-200 ml/ 20-30 ml便	1 (68例) 2 (2例)	家族, 健常 人	66/70 (94.3%)	なし
Rubin (2013)	症例研究 (米国)	74/75 FMT (49/26)	63 (6-94)		経鼻胃管または 胃内視鏡注入	25 ml (30 g便/ 50-70 ml)	1 (73例) 2 (1例)	家族	59/75 (79.7%)	なし
Van Nood (2013)	症例研究 (ニュージーラ ンド)	16 (8/8)	73±13	バンコマイシン 2000 mg/日4- 5日	経鼻胃管	500 ml	1 (13例)- 2 (3例)	健常成人	15/16 (93.8%)	下痢, 腹痛
Dutta ⁶⁾ (2014)	症例研究 (米国)	27 (5/22)	64.5 (18-89)	バンコマイシン 1 g/日4日間	胃内視鏡注入 またはCF注腸	胃180 ml, 注腸270 ml	1	健常成人	27/27 (100%)	発熱 (5例), 鼓腸 (3例)
Kelly ⁵⁾ (2014)	症例研究 (米国, カナダ)	免疫低下 患者 80 (42/38)	成人 75 例 : 53 (20-88) 小児 5 例 : 10.9 (6.5-16)	記載なし	CF注腸 (12/16施設)	記載なし	1 (68例) 2 (12例)	記載なし	70/80 (89%)	重篤な副作用 (15%, 2例死 亡, 10例入院)

2. 炎症性腸疾患 (IBD) に対するFMT

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) に対するFMTについては, 1989年にBennetらが1例報告したのが初めてである。それによると, 抗菌

薬投与で腸内細菌を滅菌後に注腸でFMTを行い, 1回のFMTで寛解となったということである⁸⁾。その後, オーストラリアのBorodyらがFMT6例をまとめて報告している。健常家族をdonorとして停留注腸200~300 ml (便200~

300 g生食希釈)で5日間連続FMTを行い、副作用もなく4カ月後までに全例寛解となり、1~13年の経過で無治療で再発もないと報告している⁹⁾。Kundeらも小児10例で同様に5日間連続注腸FMTを行ったところ、1例は注腸停留ができずに脱落し、残り9例で1週後に7例が改善し、3例(33%)が寛解となり、1カ月後まで6例(67%)の改善持続をみたと報告している¹⁰⁾。しかし、Kumpらは難治性のUC6例に対して大腸内視鏡で注腸FMTを行ったところ、2週後までに改善はみたものの寛解に至った症例はなかったとしている。また、FMT後にProteobacteria門が減少しBacteroidetes門が増加して健常donorと同様の腸内細菌叢とdysbiosisが改善した症例でも、症状は改善していなかったと報告している¹¹⁾。また、Suukindらも小児例4例に経鼻胃管でFMTを行ったが、改善しなかったと報告している¹²⁾。これに対して、Angelbergerらは、FMT前にEnterobacteriaceae門とEnterococcaceae門が増加し、Lachnospiraceae門とRuminococcaceae門が減少していたが、FMT後にこのdysbiosisが改善し、donorのそれと同様になった1症例は寛解となり、FMT後もdonorと同様にならなかった2症例では4週後に再燃したと報告している¹³⁾。

この他にも症例研究が報告されているが⁴⁾、1例報告や学会抄録がほとんどであり、詳細は評価できない。すなわち、UCに対するFMTについては現時点では有効性は確定していない。

クローン病(Crohn's disease: CD)に対するFMTについては、1989年にBorodyらが31歳男性に停留注腸で施行している。結果は副作用もなく、FMTが劇的に効いて寛解になったとのことである¹⁴⁾。しかし、Shaらの1例報告も含めたsystematic reviewによると⁴⁾、CDに対するFMTは寛解まで至ったものがほとんどなく無効であったと述べている。これに対して、最近の報告であるが、中国のCuiらは難治性CD30例に対して、内視鏡にて十二指腸乳頭部より肛門側に150 mlとFMTを行ったところ、1カ月後で改善

26例(86.7%)、寛解23例(76.6%)という良好な成績を報告している¹⁵⁾。しかし、いずれの研究も症例数が少なく、randomized control trialもないことから、CDに対するFMTの効果も確定していない。

そもそもUCにしてもCDにしても、様々な病型や遺伝子多型が混在する症候群であり、全てにdysbiosisが関与しているとは限らず、FMTが有効である症例も限られているのかもしれない。

3. 過敏性腸症候群(IBS)、慢性便秘に対するFMT

過敏性腸症候群(IBS)に対するFMTであるが、1989年にBorodyらが21歳女性の下痢型IBSに対して停留注腸で施行している。結果は副作用もなく、FMTが有効で症状消失し治癒したとのことである¹⁴⁾。その後、学会抄録であり、詳細は不明であるが、BorodyとAndrewらは便秘型IBSである慢性便秘3例に対してFMTを施行したところ、数カ月後には全例で下剤を止めても毎日排便が可能になったとしている¹⁶⁾。しかし、これ以降IBSに対するFMTの報告はほとんどない。しかし、一部のIBSでdysbiosisが認められていることから、FMTも一定の効果はあるかもしれない。

4. 肥満などのメタボリック症候群に対するFMT

肥満が伝染するといった衝撃的な論文が2006年にGordonらによって報告された。すなわち、肥満マウスとやせ型マウスの腸内細菌叢を無菌マウスに移植すると、同じ食餌でも肥満マウスの腸内細菌叢を移植した方が、体重が多くなるといったもので、このときの肥満マウスのmicrobiotaでFirmicutesが増加し、Bacteroidetesが減少していたと報告している¹⁷⁾。このdysbiosisはその後、ヒト肥満でも確認されてい

る。また、自然にインスリン抵抗性となり糖尿病や高血圧、高脂血症などになるというメタボモデルのToll-like receptor 5欠損マウスについて、このgut microbiotaを無菌マウスに移植すると、驚くべきことにdonorマウスと同様の糖尿病や高血圧、高脂血症といったメタボリック症候群となったという。この移植したマウスに食餌制限をすると肥満にはならなかったが、インスリン抵抗性は改善しなかったことから、インスリン抵抗性はこの腸内細菌叢が原因となったと考えられている¹⁸⁾。

2012年Vriezeらは、BMI (body mass index) 30以上の肥満者を対象にBMI23以下の痩身者をdonorとしてrandomized control trialでFMTを行っている。それによると、9名に痩身者の便を、別の9名に肥満者自身の便をコントロールとして移植し、両群でのインスリン抵抗性の変化を比較したところ、痩身者の便のFMTで有意に肥満者のインスリン抵抗性が改善していたというものである。同時に行った腸内細菌叢のメタゲノム解析では、FMT前には痩身者と比べ肥満者は菌種の多様性が減少し、Bactroidetesが増加し、*Clostridium* cluster XIVaが減少していたが、FMT後は多様性が回復し、butyrate産生細菌が増加していたという結果であった。すなわち、butyrate産生細菌によってインスリン抵抗性が改善したとしている。肥満についてであるが、FMT6週後と短期間であるためか、痩身者FMT投与群で体重減少は認められていない。ぜひ長期経過での変化を知りたいものである。

上記疾患の他に、動脈硬化や自閉症、多発性

硬化症などでdysbiosisが原因と推測され、これら疾患に対してもFMTが企画されているが、まだ1例報告の段階であり、研究途上である。

おわりに

最近の分子生物学の応用によって、腸内細菌の解析は新時代を迎えており、腸内細菌が上記疾患をはじめ、様々な疾患に関与しているということがわかってきた。また、無菌マウスにtargetとする腸内細菌を移植することで疾病を作成するといったことが行われ、様々な疾病に腸内細菌が一因となっていることが明らかになってきている。その応用としてFMTが注目され、CDIに対するFMTは多くの研究で有効性が認められてきた。しかし、IBDやIBS、さらに肥満については報告も非常に少なく、まだまだの段階である。また、本邦では衛生思想が強く、FMTについては拒否感も多く、CDIも少ないためか、FMTの報告はほとんどないのが現状である。さらにFMTの施行法についても、家族集積性もあるIBDでは家族をdonorとしてよいのか？健常donorのmicrobiotaとは？適切なFMT注入法や注入量は？1回の注入より複数回の注入の方が有効なのか？など課題は多い。しかしながら、FMTは副作用のほとんどない治療法であり、今後、肥満も含め、有望な治療法として取り組むべきときが来ている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Petrof EO, Khoruts A : From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 146 : 1573–1582, 2014.
- 2) Zhang F, et al : Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 107 : 1755, 2012.
- 3) van Nood E, et al : Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368 : 407–415, 2013.
- 4) Sha S, et al : Systematic review : faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 39 : 1003–1032, 2014.
- 5) Kelly CR, et al : Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 109 : 1065–1071, 2014.
- 6) Dutta SK, et al : Efficacy of combined jejunal and colonic fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12 : 1572–1576, 2014.
- 7) Seekatz AM, et al : Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio* 5 : e00893–14, 2014.
- 8) Bennet JD, Brinkman M : Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1 : 164, 1989.
- 9) Borody TJ, et al : Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 37 : 42–47, 2003.
- 10) Kunde S, et al : Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56 : 597–601, 2013.
- 11) Kump PK, et al : Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19 : 2155–2165, 2013.
- 12) Suskind DL, et al : Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014. [Epub ahead of print] PubMed PMID : 25162366.
- 13) Angelberger S, et al : Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 108 : 1620–1630, 2013.
- 14) Borody TJ, et al : Bowel-flora alteration : a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 150 : 604, 1989.
- 15) Cui B, et al : Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease : safety, feasibility and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014.
- 16) Andrew P, et al : Bacteriotherapy for chronic constipation-a long term follow-up. *Gastroenterology* 108 : A563, 1995.
- 17) Turnbaugh PJ, et al : An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444 : 1027–1031, 2006.
- 18) Vijay-Kumar M, et al : Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 328 : 228–231, 2010.