

主論文の要旨

Fecal microbiota transplantation
in the treatment of irritable bowel syndrome:
a single-center prospective study in Japan

過敏性腸症候群に対する糞便移植療法の試み：
日本における単施設前向き試験

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：川嶋 啓揮 教授)

濱崎 元伸

【緒言】

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は器質的異常がないにもかかわらず、腹痛や排便異常が持続する疾患である。患者の QOL は著しく障害され、行動制限や社会的活動に支障をきたし、経済的損失の面からも無視できない病態と考えられている。IBS の有病率は 13% と高く、既存の治療法で改善しない患者も少なくないため、新規治療法が切望されている。

糞移植療法 (fecal microbiota transplantation: FMT) は健常人の糞便懸濁液を腸管内に散布する方法で腸内細菌叢の乱れ (Dysbiosis) の是正を試みる治療であり、欧米では難治性 *Clostridium difficile* 感染性腸炎に対して治療法として確立している。近年の研究により IBS の病態にも腸内細菌叢の乱れ (Dysbiosis) が関連していることが示され、IBS に対する FMT の治療効果が期待されているが、現時点では報告例が少なく、有効性に関しては賛否両論がある。また、腸内細菌叢は人種・民族や生活習慣によって異なるため、対象となる患者集団によって研究結果が異なる可能性があるが、海外からの報告が大半を占めており、本邦からの報告はほとんどない。

そこで我々は日本人 IBS 患者を対象とし、FMT の有効性と FMT に伴う腸内細菌叢の変化を検討した。

【対象および方法】

本研究は単施設前向き研究として名古屋大学医学部附属病院研究倫理委員会で承認を得て行われた (UMIN000026363)。

2018 年 12 月から 2019 年 12 月に Rome IV 基準で診断された IBS 患者のうち、1 年以上内服治療を行っても治療効果が得られなかった 20 歳以上の男女を対象とした。除外基準は重篤な疾患の治療中や妊娠中の症例、FMT の 8 週間前から施行 12 週間後の期間で IBS に対する治療変更や抗生剤投与された例、下部内視鏡検査遂行の困難例や FMT 後 6 か月以上の経過観察が不能である症例とした。ドナー基準は基礎疾患を有しない 20 歳以上の男女で、血液・便検査・問診のスクリーニング基準を満たしていることとした。ドナー選択はレシピエントがドナーに親族を希望した場合はその親族をドナー第一候補とし、適格者がいない時は血縁関係のない保存済の 4 つのドナー検体よりランダムに選択された 1 検体を使用した。FMT の方法は -80°C で凍結された糞便懸濁液 (約 30 g のドナー便を生理食塩水 100ml に溶解) を FMT 当日に解凍したのちに、下部消化管内視鏡を用いて右側結腸に散布した。

治療効果の主要評価項目には IBS 症状重症度評価尺度 (IBS-SI) を使用し、FMT12 週間後に IBS-SI が 50 点以上低下した症例を Responder 群とした。副次評価項目として Bristol stool form scale (BSFS)、腸内細菌叢の変化を評価した。BSFS は治療後 12 週時点で 1 週間の BSFS 平均値が Scale3 から 5 の間にある症例を Responder 群とした。腸内細菌叢は FMT 前・12 週の患者及びドナーの糞便から DNA を抽出し、16SrRNA 遺伝子の V3-V4 領域を Illumina MiSeq を用いて解析した。菌叢解析・多様性の比較には QIIME1、MicrobiomeAnalyst を用い、群間の比較は LEfSe in the default setting が用いら

れた。さらに、FMT 前後の PCoA plot をもとにした β 多様性の変化に着目してレシピエントの腸内細菌叢がドナーの細菌叢に近づくかどうかを検討した。有害事象の評価は FMT6 ヶ月後まで評価し、有害事象の重症度は軽度：治療介入不要、中等度：外来における治療介入、重度：入院加療を要するとした。

【結果】

選択基準を満たした 21 名が登録された後、4 名が除外され、17 名が評価対象となった。4 名の除外理由は 2 名が期間中の抗生剤使用によるもので、残り 2 名は経過観察期間中の脱落のためであった。

患者背景では年齢中央値は 54 歳(範囲: 20-62 歳)で、性別は男性 11 名/女性 6 名、BMI 中央値が 21.8 kg/m² (範囲: 15-32 kg/m²)、罹患年数中央値 6.9 年(範囲 1-40 年)であり、下痢型 12 名・便秘型 5 名であった。ドナー4 名 A~D の年齢中央値は 31 歳(範囲 22-38 歳)で性別は男性 2 名/女性 2 名であった(Table1)。それぞれのドナーが提供した患者数はドナーA が 9 名、ドナーB が 2 名、ドナーC、D はそれぞれ 3 名であった。ドナーA~D は親族ドナーであり、それぞれ 1 名ずつ親族患者に提供された。余剰分が残りの患者 13 名に血縁関係のない保存済ドナーとして提供された。

IBS-SI の平均値は、FMT 前後で 4 週(P=0.003)、8 週(P=0.001)、12 週(P=0.001)で有意な低下を認め、Responder は 10 名(58.8%)であった。項目別では、腹痛頻度以外の項目において 4 週、8 週、12 週で有意な低下を認め(P<0.05)、腹痛頻度は 8 週のみで有意な低下を認めた(Figure 1)。

FMT12 週後の細菌叢の変化は Responder 群で α 多様性が上昇し(P=0.017)、属レベルで *Neisseria* と *Akkermansia* の有意な増加、*Desulfovibrio*、*Delftia* の有意な減少を認めた。Non-responder 群では α 多様性に有意な変化は認められず、属レベルで *Atopobium*、*Bilophila* の有意な増加、*Veillonella* の有意な減少を認めた(Figure 2,3)。

β 多様性ではResponder群でドナーに近い群(Near Donor Group: NDG)が9名、遠ざかった群(Far Donor Group: FDG)が1名であり、Non-responder群ではNDGが4名、FDGは3名であった。NDGでは有意にIBS-SIが低下したが、FDGでは有意な変化は認めなかった(Figure 4)。

BSFSは下痢型8名(66.7%)、便秘型2名(50%)がResponderであり、一定の傾向は認めなかった(Figure 5)。安全性の評価では観察期間中に中等度以上の有害事象は認めなかった。

【考察】

日本人の IBS 患者 17 名に対して、下部消化管内視鏡下にドナー便を散布する本研究の FMT の有効率は 58.8%であった。IBS に対する FMT のランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスでは、カプセルを用いた FMT の RCT ではプラセボより有効であることが示されなかったが、経鼻胃管、上部消化管内視鏡や下部消化管内視鏡を用いた RCT では各々有効性が証明されており、上部消化管内視鏡を用いた場合は

89.1%、経鼻腸管法では 56%、下部消化管内視鏡では 65%であった。投与方法以外のプロトコルに差異があるため、現時点では上部か下部消化管どちらへの投与が効果的かはまだ不明である。安全性や患者の受容性も投与方法選択の重要な要素と考えられる。腸内細菌叢に関しては、菌種の変化に着目すると Responder 群で増加した *Akkermansia* は健康人に多く、腸粘膜の透過性の低下や抗炎症作用に関与する菌であることが分かっている。一方 Responder 群で減少した *Desulfovibrio* や Non-responder 群で増加した *Bilophila* は、生成する硫化水素が腸管運動や内臓知覚過敏に悪い影響を及ぼすことが分かっている。細菌叢全体の変化に着目すると、本研究では α 多様性の向上と β 多様性がドナーである健常人に近似することが治療効果の要因となる可能性が示唆された。 α 多様性の上昇と FMT の治療効果との関連についての報告はあるが、 β 多様性との関連についての報告はない。本研究の limitation として、症例が少数の単群分析であることやドナーサンプルの使用回数に偏りがあることがあげられる。今後、One-donor に統一したプラセボ効果による IBS-SI による変化も評価できる RCT の研究が望まれる。

【結論】

日本人においても IBS に対する FMT は安全で有効な治療である可能性が示された。治療効果には多様性の変化を含む腸内細菌叢の変化が関与している可能性が示唆された。