



2015年8月26日放送

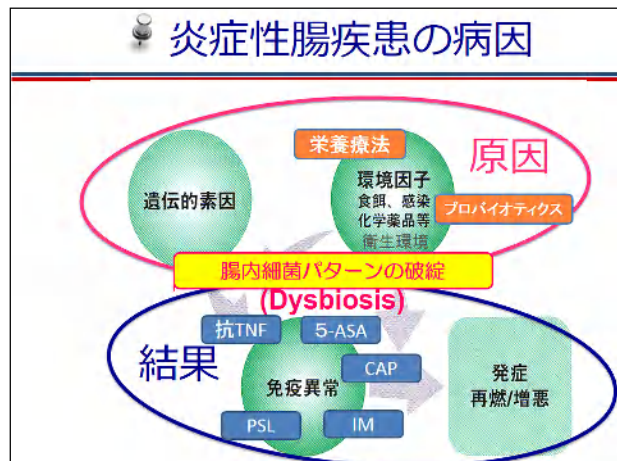
「便移植の適応と有効性」

慶應義塾大学 消化器内科教授
金井 隆典

腸疾患増加の原因

きょうは、便移植の適応とその有効性ということについてお話しさせていただきたいと思います。

私の専門であります炎症性腸疾患、クローン病とか潰瘍性大腸炎という病気が今増加しております。若者に多く発症し、就職、受験、結婚などと言った時期に突然腹痛、血便と発熱等の症状で免疫の難病として知られている病気です。この炎症性腸疾患だけではなくて、膠原病、リウマチ、肥満、あるいは鬱病、消化器領域では過敏性腸症候群といったものが最近非常に増加しています。どうしてこんな病気が、急にこの50-100年ぐらい前から急に日本で増えてきているのかを考えてみると、きょうのお話に関連する便移植にも非常に関連する腸内細菌ということが考えられるわけです。

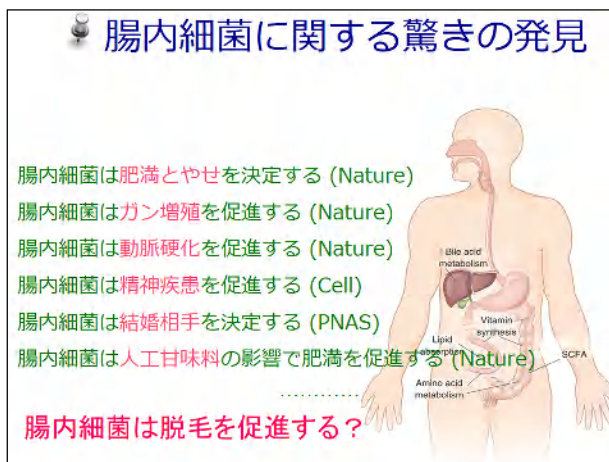


腸内細菌とは

腸内細菌というのは、今、21世紀に発見された新しい臓器とまで言われ、もしかしたら肝臓や肺よりも、もっと大事な役割を果たしているのではないかとと言われるぐらいの感覚を、今、科学者は持っています。なぜならば、人間というのは、例えば1人の人間が60兆個の細胞でできているのに対して、1人の人間は100兆個の腸内細菌を持っ

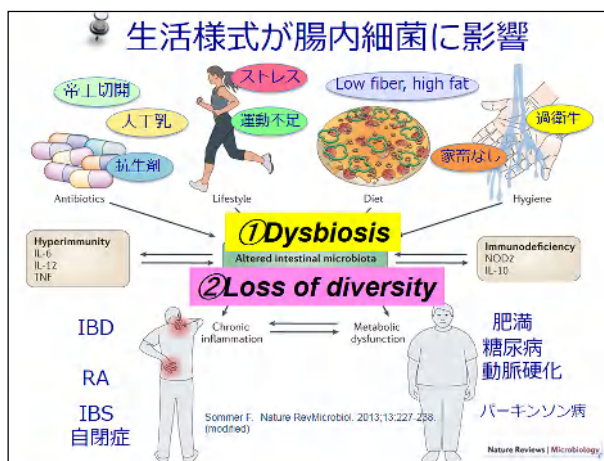
ている。細胞の数だけでも、1人の個体の中にいる腸内細菌のほうが細胞の数は多い。

腸内細菌は、腸内ですから、小腸、大腸ということですがけれども、大抵は大腸にすんでいます。小腸も、小腸の回腸末端の部分にも多少いるのですが、その頻度、あるいは数という意味においては、大腸に最も多く存在します。人間の中には、大体 1000 種類ぐらいの腸内細菌を持っていると言われており、この約 1000 種類の腸内構成が、人によって全然異なります。



生活様式の変化と腸内細菌

どんな生活様式が腸内細菌を乱すかですけれども、一言で言うと西洋化 (Westernization) です。例えば帝王切開、人工乳、抗生物質の使い過ぎ、ストレス、運動不足、そして、高脂肪で低食物繊維である西洋の世界でよく食べられる食事、こういったことです。もう1つは、過衛生の状態。これらが腸内細菌のこの約 1000 種類のパターンを乱します。この「乱す」ということが、キーワードです。dysbiosis ということです。この dysbiosis がどのような病気を増やすかという、私の専門であります炎症性腸疾患や過敏性腸疾患などの腸の病気だけではなく、関節リウマチ、自閉症、肥満、糖尿病、動脈硬化等々の病気に関係しているわけです。日本人は本当に食物繊維を摂取しなくなっていること、そして脂肪をたくさん摂取するようになってしまったことも、厚生労働省の報告で既に報告されています。



便移植の研究の歴史

そこで、きょうのテーマの便移植についてお話を進めていきたいと思います。最初、便移植ということで、私たちが初めて臨床研究を始めようと言いだしたら、マスコミの方たちなどが、いろいろ尋ねに来てくださっているわけですがけれども、今、日本中でもこの便移植というのが注目されているわけです。

便移植は、日本が最初ではなく、紀元 4 世紀に、中国の Ge Hong という学者が急性食

中毒の患者に対して健康な方の便を投与することによって治すということが、既に中国語の救急医学という教科書にも記載されております。欧米でも、1958年にEisemanという外科医が偽膜性腸炎、これは今で言うところの*Clostridium difficile*感染症による腸炎でありますけれども、この腸炎患者に対して健康な人の便を投与することによって治すということが、もう既に50年前、あるいは紀元4世紀に記載されているわけですが、1960年代には、こういった治療が全く行われなくなりました。なぜかという、ペニシリンに始まる抗生物質の発見によって、何も便で治さなくても、悪い菌は全部抗生物質を投与すれば良いということです。残念ながらEisemanは1958年に発表したにもかかわらず、便移植は注目されない状態だったわけです。私たちは科学の進歩によって、たくさんの抗生物質をつくる時代になってきたわけですが、それによって、特に高度な医療を行う医療機関において困っているのは、薬剤耐性の感染症が増えてきているということです。

糞便微生物移植の歴史
Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

4th century;
Ge Hong (China), Food poisoning or severe diarrhea.

1958; Eiseman-
4 cases pseudomembranous enterocolitis
(Surgery 1958; 44: 854-859)

抗生物質万能の時代

致死性のクロストリジウムディフィシル感染症の出現

2013; RCT for *Clostridium difficile* (NEJM)

この研究のきっかけは、「若くてナイーブ」だった Nieuwdorp が、2006年に研修医を始めてすぐに直面した患者の運命を受け入れることができず、1958年のEisemanの論文を見つけたことであった



今、海外で大きな問題になっているのが、抗生物質を多用した高齢者に*Clostridium difficile*感染症が腸炎を起こして全身状態を悪化させて、場合によっては死亡するという、恐ろしい院内感染が今、欧米を中心に起きているということです。

そこで、オランダのNieuwdorpという若いドクターが、この糞便微生物移植法によって、こういった重症の院内感染症を治すことができることを、2013年にニューイングランドメディスン誌に報告して、この糞便微生物移植法がリバイバルしたというのが、社会が非常に注目している治療の始まりといっても、第二の始まりといっても過言ではないと考えています。

糞便微生物移植
Fecal Microbiota Transplantation (FMT)
慶應義塾大学病院臨床試験

目的
難治性腸疾患患者に対する健康人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討する。

研究デザイン
非無作為化単群介入研究

UMIN登録番号: 000012814



便移植の有効性

便移植というと、どんな病気でも治すのかということ、これは大間違いですので、ここで話ししておきます。*Clostridium difficile*感染症は、欧米で非常に問題になっている変異株です。027型のBI/NAP1変異株というのがあって、これが欧米で最初に発見

されて、なかなか抗生物質が効かない *clostridium difficile* 変異株です。こういった病気は抗生物質、例えばバンコマイシンやメトロニタゾールが効きませんから、よく再発性の *clostridium difficile* 感染症と言われておりますが、この抗生物質に効かない再発性の *clostridium difficile* 感染症に対しては、欧米では糞便微生物移植法が、スタンダードの治療になる可能性があるのではないかとということで、現在、ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリアを中心に検討されているのが現状です。

そして次に、ほかの病気も治るのではないかとということで、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群などにも、臨床試験が多数行われているのが現状です。それ以外にも、肥満、自閉症など腸の病気以外の病気に対しても検討されており、糞便微生物移植法によって肥満を治そうといった試みがなされているのが現状です。

例えば、私の領域であります *clostridium difficile* 感染症、腸炎においては、今後、海外から日本に上陸してきて、日本の病院においても問題になる可能性は皆無ではありません。幸い、日本ではこの変異株の報告はほとんどありませんが、数例の報告はあります。これほどグローバルな時代において、いつか、今欧米で問題になっている再発性の *clostridium difficile* 感染症が日本に上陸した暁には、私たちはこの糞便微生物移植法が日本でもスタンダードになるのではないかと考えております。

それ以外の病気、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病などにおいては、今、世界も含めてですが臨床試験を実施している最中で、現状の臨床試験の成績からすると、再発性の *clostridium difficile* 感染症に比べれば、そう簡単なわけではないのが現状です。

ただ、実際に、潰瘍性大腸炎でも健康な方の便が患者の便と置きかわることが必要条件ですが、置き代わった、すなわち移植が成功した患者の中には、確かに寛解、あるいはもしかすると根治、といった症例が報告されているのも事実です。私たちがこの便移植を成功させる、他の疾患でも成功させるかぎというのは、どうやったらドナーの便を患者の便に置きかえることができるのかということであり、世界中で血眼になってみんな考えているところです。

さて、便移植というのは驚くような治療方法ですけれども、現代の医学、倫理観、あるいは臨床試験の進め方等々のいろいろなルールの中で研究しているわけです。けれども、果たして世界中でこの糞便微生物移植（FMT）というのが、例えば赤血球の輸血ですとか、日赤医療センターみたいな、こういった輸血を行うセンターみたいなのができて日本で定着するのか、あるいは世界で定着するのかというと、世界の学者はそうは考えていないようであります。

FMTが効くのであれば、最終的には善玉菌と思われている菌を、例えば 30 種類とか 50 種類ミックスして、大量にそれを投与する。言葉はどうかわかりませんが、カクテルで大量に多くの種類の善玉菌を投与して、それを医薬品として製品化して、さまざまな病気に応用していこうという動きがございます。残念ながら日本はまだこれに立ちおけているわけですが、欧米を中心にこういった大量の善玉菌のパッケージ

ジした医薬品研究が、ベンチャー企業を中心に行われているのが現状です。

おわりに

便移植というのは、最初、私も文献で読んだときには驚いた治療法なわけでありましてけれども、時代が進んでいく中で、抗生物質を開発し、あるいは新薬を開発して、そして便利になるために自然から離れて、土から離れて、とにかく宇宙都市のような世の中になっていくことが正しいと勘違いしていたところもあったわけですが、実は昔、病気がなかった時代に戻って、そういったよいものをまた人間の体の中に戻すんだ、取り戻すんだ、腸内細菌を、いい菌を取り戻すんだということが、実は現在、社会問題化されている病気のほとんどを解決する一助になるのではないかと考えているわけでありまして。

便を移植する、そしてそこから得られた知識をもとに、新たな善玉菌の医薬品あるいは健康食品などをつくることによって、感染症にもならず、そして健康的な社会ができるのではないかと考えているわけです。

きょうは、便移植について、適用と有効性についてお話をさせていただきました。

