



シリーズ 腸内細菌叢 4

炎症性腸疾患における糞便微生物移植法の過去・現在・未来

The latest trend in fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease.

あら い ま り みず の しん た かな い たか のり
 新 井 万 里 : 水 野 慎 大 : 金 井 隆 典
 Mari ARAI Shinta MIZUNO Takanori KANAI

はじめに

ヒトの腸管には多種多様な腸内細菌が生息し、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子レベルでの網羅的解析が行われるようになり、ヒトマイクロバイオーム計画として腸内細菌叢の構成や機能が調べられるようになってきた。健康人の腸内細菌叢の特徴のみならず、さまざまな疾患患者の腸内細菌叢の解析も行われ、疾患と腸内細菌叢の関連の解明がすすめられている。その結果、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群や *Clostridium difficile* 感染症などの腸疾患のみならず、肥満、糖尿病、自閉症など腸管以外の疾患においても、腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌数の異常 (dysbiosis) が指摘されている。さらに、抗生物質耐性の再発性 *Clostridium difficile* 感染症に対し、腸内細菌叢を回復させ著しい再発抑制効果を示すことが 2013 年に報告されて以降、dysbiosis の改善を目的とした治療法として、健康人の糞便を投与する糞便微生物移植法が脚光を浴びている。

本稿では、炎症性腸疾患における腸内細菌の関与、および糞便微生物移植法の現状について概説する。

I. 腸内細菌叢の健康と疾患への関与

1. 腸内細菌叢の特徴と機能

ヒトの腸管には 1,000 種、100 兆個以上の細菌が生息し、宿主であるヒトと健全な共生関係を維持している。16SrDNA を標的とした解析によって、ヒ

ト腸内細菌叢は *Firmicutes* と *Bacteroides* 門が最優占菌種であることが明らかになった¹⁾。 *Firmicutes* 門は主に、*Clostridia* 網からなり、短鎖脂肪酸を産生する *Clostridium* cluster IV および cluster X IV a が多く含まれている。また、個人個人で独自の腸内細菌叢を持っていることや、健康成人の腸内細菌叢は安定性が高いことも知られている²⁾。

宿主は腸内細菌に栄養と定住環境を提供する一方で、腸内細菌は多彩な代謝機能による宿主へのエネルギー源の供給、腸管上皮細胞や免疫細胞の分化や成熟化、および腸内環境の恒常性の維持、病原菌に対する感染防御などに関与している。近年、腸内細菌が宿主の免疫応答に多大な影響を与えることが報告されている。例えば、マウス腸内細菌の一種である *Segmented Filamentous Bacteria* (SFB) はマウスの小腸において serum amyloid A (SSA) の上昇を誘導し、抗原提示細胞からの IL-6 や IL-23 などの炎症性サイトカイン産生を介して IL-17A 産生性 Th17 細胞の分化を誘導する³⁾。また、マウス由来の複数種の *Clostridium* 属細菌を無菌マウスへ定着させると大腸上皮細胞からの transforming growth factor (TGF)- β の産生を誘導し、その結果 IL-10 産生制御性 T 細胞を誘導することが報告されている⁴⁾。さらに、健康なヒト由来糞便から分離された 17 種類の *Clostridium* 属細菌をマウスに投与すると大腸に誘導性の制御性 T 細胞が増加すること、腸炎抑制能を有することも示されている⁵⁾。大野らは、マウスで *Clostridium* 属が食物繊維を発酵して産生する酪酸が、制御性 T 細胞の誘導に重要であることを報告した⁶⁾。酪酸などの短鎖脂肪酸は上皮細胞のエネルギー源として重要であるばかりではなく、上皮細胞透過性の抑制、ムチンや抗菌ペプチド産生の亢進、

上皮細胞からの炎症性サイトカイン産生抑制作用も有している。

2. 炎症性腸疾患における腸内細菌叢の関与

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は慢性・再発性の腸管炎症を特徴とする疾患群であり、主に潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohn's disease : CD) を指す。IBD の原因は解明されていないが、実験動物モデルや患者サンプルを用いた免疫学的研究、ゲノムワイド関連解析 (genome wide association study ; GWAS) の発展、腸内細菌の研究などから、遺伝学的素因を有する者に、食事、衛生環境などの環境因子が加わり、腸内細菌に対する異常な免疫応答が引き起こされる多因子疾患と考えられている (図)。

多くの IBD 動物モデル (ナイーブ CD4+ T 細胞移入大腸炎モデルや腸炎を自然発症する各種ノックアウトマウス) は無菌環境下では腸炎を発症しないこと⁷⁾、抗生物質がある一定の効果をもつこと⁸⁾、CD では人工肛門造設によって便の流れを遮断することで腸管炎症が沈静化すること^{9,10)}、GWAS の発展により同定された IBD 疾患関連遺伝子に腸内細菌の認識・処理に関連する分子や粘膜バリアに関連する分子が複数含まれている¹¹⁾ ことから、腸内細菌が IBD の病態に深く関与していることが示唆される。

IBD 患者では健常者と比較し、腸内細菌叢の多様性 (diversity) の低下が多くの報告で認められている^{12~14)}。腸内細菌叢構成の変化については、*Firmi-*

cutes 門の減少は多くの研究で示されており、さらに CD 患者では、*Proteobacteria* 門の増加も指摘されている^{13,15)}。前述したように、*Firmicutes* 門に含まれる *Clostridium* 属細菌 (*Clostridium* cluster IV および cluster XIV a) は、短鎖脂肪酸を産生し、制御性 T 細胞を誘導する。CD 患者においては、cluster IV group の *Faecalibacterium prausnitzii* が減少していたとの報告もあり¹⁶⁾、IBD 患者では *Clostridium* 属の減少による腸管の恒常性の破綻が病態に関与している可能性が考えられる。また、健常成人の腸内細菌叢は経時的な変化が少なく安定しているが、IBD 患者では腸内細菌叢の経時的な変化が顕著であることも報告されている^{17,18)}。

II. 腸内細菌をターゲットとした治療

1. プロバイオティクス

腸内細菌叢制御の重要性を最初に説いたのは、白血球の貪食作用の研究でノーベル医学生理学賞を受賞したロシア人科学者メチニコフである。メチニコフはブルガリアでのヨーグルト摂取と長寿との関連性に着目し、乳酸菌の摂取が健康増進に寄与していることを 1907 年に提唱した。その後 1989 年にイギリスの微生物学者フラーが、「腸内フローラのバランスを改善することで宿主の健康に好影響を与える生きた微生物」とプロバイオティクスを定義した。

IBD 診療においてもプロバイオティクスの有用性が注目され、腸内細菌叢の制御メカニズムが科学的に解明されつつある。われわれのグループでも、プロバイオティクスとして知られる *Clostridium butyricum* (CB) が、マウス腸炎モデルにおいて大腸粘膜のマクロファージから炎症抑制性サイトカインである IL-10 を強力に誘導して腸炎を抑制すること¹⁹⁾、さらに、CB の主な菌体成分であるペプチドグリカンが腸管樹状細胞を刺激して TGF- β を産生し、制御性 T 細胞を誘導し腸炎を抑制すること²⁰⁾ を報告した。

2. 糞便微生物移植法

1) 糞便微生物移植法の歴史と有効性

疾病の治療に糞便を使用した歴史は古く、約 1700 年前の古代中国の文献に記載がみられる²¹⁾。医学的文献としては、1958 年の偽膜性腸炎に対す

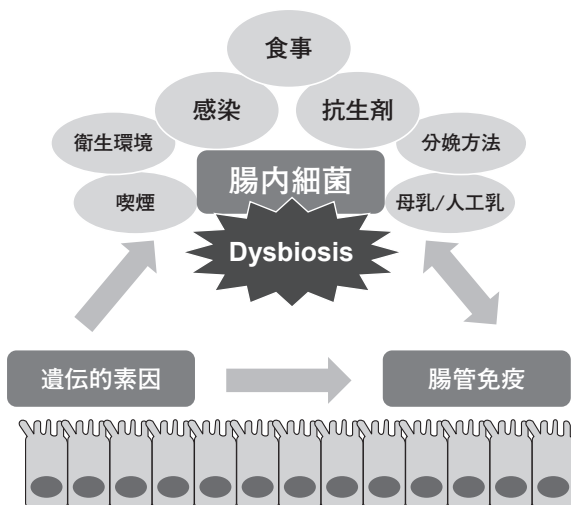


図 IBD の病態

る症例報告が最初とされている²²⁾。その後は症例報告やケースシリーズの報告がほとんどであったが、2013年のNEJM誌に、再発性 *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) における糞便微生物移植法 (Fecal microbiota transplantation ; FMT) の有効性を決定づけるランダム化比較試験の結果が報告された²³⁾。CDIは抗菌薬の長期投与などを契機に dysbiosis がおこり、*C.difficile* が異常に増殖することで偽膜性腸炎などを引き起こす抗生物質起因性腸炎の一種である。米国では、毎年約25万人の患者が発生し、14,000人が死亡すると推計されている。治療は、主にバンコマイシンやメトロニダゾールの経口投与であるが、変異株である NAP-1/BI/27 株の出現により、難治例や再発例も多く、重症例では致死率も高いことから有効な治療法が求められていた。van Noodらは、再発性 CDI に対して、①バンコマイシン投与と腸洗浄後、経鼻十二指腸チューブを用いて健常ドナーの便を注入する群、②バンコマイシン治療のみ施行群、③バンコマイシン治療と腸洗浄施行群を比較した。主要評価項目は CDI に関連する下痢症状の消失と治療開始後10週以内の無再発とした。無再発治癒率はバンコマイシンによる治療群およびバンコマイシン投与と腸洗浄施行群では、それぞれ31% (13例中4例)、23% (13例中3例) であったのに対して、FMTによる治療群では81% (16例中13例) と有意に高く、この研究は予定より早く打ち切られた。FMT 施行群では軽度の下痢、腹部痙攣が初日にみられたほかは、重大な有害事象はみられなかった。

再発性 CDI に対する FMT の臨床的有効性のメカニズムの検討もなされている。抗生剤による腸内細菌叢の攪乱は、正常な腸内細菌叢にみられる病原性微生物に対する感染防御機構である colonization resistance 機能の低下を引き起こす。colonization resistance の低下の機序は明確にはなっていないが、dysbiosis による腸内環境の機能的、代謝的な変化も *C.difficile* の増殖に関与している²⁴⁾。CDI 患者では、*Bacteroidetes* 属と *Firmicutes* 属の減少、*Proteobacteria* 属の増加といった dysbiosis が認められるが、16SrDNA を用いた解析により、FMT 施行後の CDI 患者の腸内細菌叢には健常ドナーと同等の多様性がみられ、*Bacteroidetes* 属と *Clostridium cluster IV* および *XIVa* の回復、および *Proteobacteria* 属の減少が報告されている²⁵⁻²⁷⁾。また代謝面の変化と

しては、FMT 施行後に二次胆汁酸の産生の回復²⁸⁾、アミノ酸代謝の変化²⁷⁾ が報告されている。これらの報告からは、FMT によりレシピエントの腸内細菌叢の構成と代謝機能が回復し、それにより colonization resistance も改善することで有効性を発揮していることが示唆される。

2) 炎症性腸疾患における糞便微生物移植法

再発性 CDI に対する FMT の著しい再発抑制効果のインパクトは大きく、dysbiosis が病態へ関与していると疑われる他の疾患に対しても臨床応用が試みられている。代表的なものとしては、IBD、過敏性腸症候群、メタボリックシンドロームなどがあげられるが、本稿では IBD について概説する。

UC に対する FMT は、1989年に最初の症例が報告された²⁹⁾。慢性持続型の UC 患者に対して、注腸による FMT を行った結果、無投薬での長期寛解が得られたとしている。その後、同じグループが難治性 UC 6例に FMT を行い、3カ月後に全例で寛解が得られたと報告している³⁰⁾。最近の系統的レビューでは、122例の IBD 患者に対して FMT が施行され、臨床的寛解率は45%であった。サブグループ解析では、UC 患者79名について、臨床的寛解率は22% (95%信頼区間 10.4-40.8%) であり有意な有効性を示すものではなかった。一方で CD 患者39名に対して行われた検討では、臨床的寛解率が60.5% (95%信頼区間 28.4-85.6%) で有効性が示されている³¹⁾。FMT に伴う腸内細菌叢の変化についても解析されている。Angelberger らは、FMT を施行された UC 患者5人のうち FMT により症状が改善した1名で、少なくとも1年間ドナーの腸内細菌叢と類似性がみられたとしている³²⁾。一方で、Kump らは UC 患者6名のうち3名の腸内細菌叢がドナーの腸内細菌叢に近づいたが、それらの変化は臨床症状の改善とは関連がなかったと報告している³³⁾。

2015年に IBD に対する FMT の有効性を検討した2つのランダム化プラセボ対照試験の結果が示された。Moayyedi らは、活動期 UC 患者に対して、①注腸による週1回の FMT 施行群、②プラセボ群を比較した。週1回の移植を6週間施行し、治療開始7週後の寛解率を主要評価項目とした。寛解率はプラセボ群では5% (37例中2例) であったのに対して、FMT 施行群では24% (38例中9例) と有意に高かった³⁴⁾。また、FMT 施行群では、治療開始

時と比較して終了時に、レシピエントの腸内細菌叢の多様性が増加し、ドナーの細菌叢に近づくことも報告している。一方、Rossenらは、軽度から中等症のUC患者に対して、経鼻十二指腸チューブを用いて①健常人ドナーの糞便を移植する群②自己の糞便を移植する群を比較した。治療開始時と開始3週間後に2回移植を行い、治療開始12週後の内視鏡所見の改善を伴う臨床的寛解率を主要評価項目とした。寛解率は自己の糞便を移植した群では20% (20例中5例)、健常人ドナーの糞便を移植した群では30.4% (23例中7例)であり、2群間で有意差は認めなかったと報告している³⁵⁾。したがって、今なお確立した治療法としては認められていないのが現状である。

IBDにおけるFMTの有効性のばらつきは、前述したIBD患者におけるdysbiosisが原因なのか、結果なのかという問題による部分が大いと考えられる。CDIではdysbiosisは原因であり、dysbiosisの是正は著効する。多因子疾患であるIBDでは、dysbiosisが炎症の原因であるのか結果であるのかは解明されていない。しかし、IBDにおいても腸内細菌叢の制御が重要な治療戦略であることには変わりなく、FMTの有効性に影響する、レシピエント側の因子、ドナー側の因子、FMTのタイミング、投与回数、間隔、投与方法などを検討することで、より臨床応用に近づくものと考えられる。Moayyediらは、罹病期間や免疫抑制剤の併用の有無、ドナーの腸内細菌叢の違いがFMTの有効性に影響することも報告している³⁴⁾。

3) 本邦における糞便微生物移植法の実際

これまでのFMTに関する報告は海外からのみであり、糞便の腸内細菌叢は日本人とは異なる。本邦における知見の蓄積が重要であると考え、われわれのグループではIBDに対するFMTの臨床研究を開始した。われわれの施行方法を中心にFMTの具体的な方法について述べる³⁶⁾。

2014年3月より、UC、腸管ペーチェット病、再発性CDIの患者を対象とした臨床研究を開始した。FMTは、これまで重篤な有害事象は報告されていないが、本邦では施行経験がないことから、われわれの研究は安全性の確認と施行方法の確立を目的としている。レシピエントは15歳以上で書面による説明・同意が得られた者を対象としており、具体的な選択基準は表に示した。このように適正を判断したレシピエントおよびドナーに対して、既報を参考として以下のようなプロトコルでFMTを施行している。

- ①処理開始1-2時間前にドナーから糞便全量を回収
- ②糞便50-300gを200-300mlの生理食塩水と攪拌し、メッシュを用いて濾過
- ③レシピエントに下部消化管内視鏡検査を施行し、盲腸または回腸末端まで挿入して攪拌したドナーの糞便を鉗子孔から注入

経鼻胃管(もしくは十二指腸)投与、注腸などの投与経路、複数回の投与も報告されている。われわれは、直近の大腸の炎症を評価できることや全結腸にドナー糞便を散布し得ることを勘案して下部消化管内視鏡を用いた方法を採用している。ドナーを家

表 当院における選択除外基準

選択基準		除外基準	
レシピエント	ドナー	レシピエント	ドナー
既存治療に抵抗性の活動性潰瘍性大腸炎患者	対象者の配偶者もしくは2親等以内の親族で書面による同意を得られた者	重篤な肝障害	HIV-1/2交代・HA-IgM・HBs抗原・HCV抗体・梅毒いずれか陽性
		重篤な腎障害	便中クロストリジウム毒素・病原性細菌・虫卵・寄生虫が陽性
明らかな精神神経系障害		便潜血陽性	
悪性腫瘍の合併もしくは5年以内の既往		1か月以内の抗菌薬投与歴	
妊娠・授乳婦・妊娠している可能性のある女性		免疫抑制療法もしくは化学療法施行中	
試験期間中に妊娠を希望する女性		病的肥満・IBD・IBS・アトピー性皮膚炎・慢性下痢・慢性便秘の診断加療中	
再発性Clostridium difficile感染性腸炎患者			

族に限定したことについては意見の分かれるところである。親族や配偶者をドナーとした場合、心理的に受け入れやすい反面、腸内細菌叢が似通っている可能性があり、遺伝的素因も病態に関与しているIBDなどでは、病原体の厳格なスクリーニングを施行した健常人をドナーとした方がより有効性である可能性もある。しかし、第三者の糞便に対する抵抗感、未知の感染症への懸念から家族をドナーとすることとした。

4) 糞便微生物移植法の将来展望

再発性CDIにおけるFMTの有効性は示されたが、長期的な有益性および副作用についてはまだ不明である。また、これまでの報告は症例報告やケースシリーズが多く、投与経路、回数、間隔、ドナーの選択などの面で最適化されたFMTのプロトコルは存在しない。腸内細菌叢の複雑さを考慮すると、疾患ごとにプロトコルを検討する必要性も考えられる。

今後本邦を含め、臨床現場で糞便微生物叢移植治療が一般的治療法として普及するには、無作為化比較対照試験によるエビデンスの蓄積、レシピエントの心理的受容、適切なドナーからの安定した糞便の供給などが重要である。海外では、非営利組織の糞便バンクが設立されている。また、侵襲的手技や感染症の伝播リスクの問題もあり、菌株カクテルや経口製剤の研究開発もすすめられている。

おわりに

文献的には古くから腸内細菌叢の有用性は報告されてきた。近年の腸内細菌叢のメタゲノム解析、プロテオミクス、メタボロミクスなどの解析手法の導入により、腸内細菌叢の機能解明が飛躍的に進展し、健常人および各疾患の腸内細菌叢の特徴への理解も深まってきている。

現時点では、FMTの有効性が証明された疾患は再発性CDIのみであるが、再発性CDIに対する高い有効性は、治療法として腸内細菌叢を制御することの重要性を示している。予防医療の点からも、近年のFMTの適応疾患の拡大の試みは大きな可能性を秘めており、世界的に注目を集めている。FMTを含めた腸内細菌叢の制御という、古くて新しい治療の科学的メカニズムの解明および臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 ; **308** : 1635-1638.
- 2) Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013 ; **341** : 1237-1239.
- 3) Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 ; **139** : 485-498.
- 4) Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011 ; **331** : 337-341.
- 5) Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 ; **500** : 232-236.
- 6) Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 ; **504** : 446-450.
- 7) Kühn, R., Löhler, J., Rennick, D., et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993 ; **75** : 263-274.
- 8) Khan, K. J., Ullman, T. A., Ford, A. C., Abreu, M. T., Abadir, A., Marshall, J. K., ... & Moayyedi, P. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011 ; **106** : 661-673.
- 9) Harper, P. H., Lee, E. C., Kettlewell, M. G., et al. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. *Gut*. 1985 ; **26** : 279-284.
- 10) Rutgeerts, P., Peeters, M., Hiele, M., et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *The Lancet*. 1991 ; **338** : 771-774.
- 11) Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 ; **491** : 119-124.
- 12) Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006 ; **55** : 205-211.
- 13) Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 ; **104** : 13780-13785.
- 14) Tong M, Li X, Wegener Parfrey L, Roth B, et al. A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2013 ; **8** : e80702.
- 15) Gophna, U., Sommerfeld, K., Gophna, S., et al. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of clinical microbiology*. 2006 ; **4** : 4136-4141.

- 16) Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 ; **105** : 16731-16736.
- 17) Martinez, C., Antolin, M., Santos, J., et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *The American journal of gastroenterology*. 2008 ; **103** : 643-648.
- 18) Scanlan, P. D., Shanahan, F., O'Mahony, C., et al. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease. *Journal of clinical microbiology* 2006 ; **44** : 3980-3988.
- 19) Hayashi, A., Sato, T., Kamada, N., et al. A single strain of Clostridium butyricum induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice. *Cell host & microbe*. 2013 ; **13** : 711-722.
- 20) Kashiwagi, I., Morita, R., Schichita, T., et al. Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- β Autoinduction in Clostridium butyricum-Activated Dendritic Cells. *Immunity*. 2015 ; **43** : 1-15
- 21) Zhang, F., Luo, W., Shi, Ym, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012 ; **107** : 1755-1756.
- 22) Eiseman, B., Silen, W., Bascom, GS., et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 ; **44** : 854-859.
- 23) van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *New England Journal of Medicine*. 2013 ; **368** : 407-415
- 24) Theriot, C. M., & Young, V. B. Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and Clostridium difficile infection. *Gut microbes*. 2014 ; **5** : 86-95.
- 25) Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K., et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010 ; **44** : 354-360.
- 26) Shankar, V., Hamilton, M. J., Khoruts, A., et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in Clostridium difficile patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome*. 2014 ; **2** : 13.
- 27) Seekatz, A. M., Aas, J., Gessert, C. E., et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio*. 2014 ; **5** : e00893-14.
- 28) Weingarden, A. R., Chen, C., Bobr, A., et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent Clostridium difficile infection. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014 ; **306** : G310-G319.
- 29) Bennet, J., & Brinkman, M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *The Lancet*. 1989 ; **333** : 164. 57.
- 30) Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003 ; **37** : 42-47.
- 31) Colman, R. J., & Rubin, D. T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 ; **8** : 1569-1581.
- 32) Angelberger, S., Reinisch, W., Makrithatis, A., et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *The American journal of gastroenterology*. 2013 ; **108** : 1620-1630.
- 33) Kump, P. K., Gröchenig, H. P., Lackner, S., et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013 ; **19** : 2155-2165.
- 34) Moayyedi, P., Surette, M. G., Kim, P. T., et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 ; **149**(1): 102-109
- 35) Rossen, N. G., Fuentes, S., van der Spek, M. J., et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015 ; **149**(1): 110-118
- 36) Matsuoka, K., Mizuno, S., Hayashi, A., et al. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med*. 2014 ; **63** : 69-74