

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환에서 대변이식의 효능 및 안전성과 미생물기반 치료의 전망

조훈길, 서검석

원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소

Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation and Prospect of Microbe-based Therapies for Inflammatory Bowel Disease

Hoon Gil Jo and Geom Seog Seo

Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

The use of 5-ASA, immunomodulators, biologics, and small molecule drugs are the main treatment for inflammatory bowel disease (IBD), however, fecal microbiota transplantation (FMT) is also drawing attention as a treatment to improve intestinal dysbiosis by transplanting normal human stool into patients with IBD. FMT demonstrates relatively good effects in inducing clinical remission in IBD, but unlike *Clostridium difficile* infection, multiple FMT can enhance the clinical effect. There are no reports of the long-term effectiveness and safety of FMT conducted in IBD yet, therefore, well-designed, prospective studies will be needed. Gut microbiota can affect inflammatory response, intestinal barrier function, and host metabolism, so microbe-based therapies are likely to be a new treatment option for IBD. The deeper the understanding of microbe products or effectors, the more likely it is to provide personalized therapy in IBD. (Korean J Gastroenterol 2021;78:31-36)

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Inflammatory bowel diseases; Microbe-based therapies

서론

궤양성 대장염과 크론병으로 대표되는 염증성 장질환의 치료에 있어서 면역조절제, 생물학제, 저분자 약물(small molecule drug)이 주로 사용되고 있지만,¹⁻⁶ *Clostridium difficile* 감염에서 좋은 치료 효과를 보인 대변이식 치료 또한 주목을 받고 있다.⁷⁻¹⁰ 대변이식은 건강의 사람의 대변 내 미생물 군집을 환자에게 투여하는 “장내세균 이식술”로서 이식된 미생물 군집에 의해서 환자의 비정상적인 대장 미생물 군집이 정상으로 회복되는 것을 말한다.¹¹ 대변이식을 약물 치료로 보아야 할 것인지, 아니면 이식 치료로 분류해야 할 것인지는 각 나라

마다 차이가 있기 때문에 규제 정도는 서로 다르다. 미국의 경우에는 2013년 5월에 대변이식을 해야 하는 경우 시험용 신약 인증(investigational new drug, IND)이 필요하다는 식품의약품 발표가 있었지만,¹² 이후 의사, 연구자, 주요 이해관계자(stakeholder) 등의 저항에 부딪혀 결국 2013년 7월에 항생제 표준 치료에 반응하지 않는 *Clostridium difficile* 감염 환자의 대변이식 치료에서 IND 제출을 강제하지 않겠다고 선언하였다.^{13,14} 그러나, 다른 질병의 치료를 위해 대변이식을 시행하는 경우에는 미국 식품의약품으로부터 IND 승인을 받아야 한다.^{14,15} 대변이식을 하기 위해서는 기증자 선택, 대변물질의 준비(preparation), 임상 관리 및 이식할 방법을 선택하는 것이

Received June 10, 2021. Revised July 15, 2021. Accepted July 16, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 서검석, 54538, 익산시 익산대로 460, 원광대학교 의과대학 내과학교실 및 소화기질환연구소

Correspondence to: Geom Seog Seo, Department of Internal Medicine and Digestive Disease Research Institute, Wonkwang University School of Medicine, 460 Iksan-daero, Iksan 54538, Korea. Tel: +82-63-859-2565, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medsgs@wonkwang.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8789-7989>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

필요한데, 유럽에서는 2017년에 이와 관련된 실무 중심의 의견 보고서(evidence-based consensus reports)를 발표하였다.¹⁶ 한 사람의 기증자보다는 여러 사람의 기증자를 선택하는 것이 미생물 다양성(diversity)을 확보하는 측면에서 더 유리하고, 대변이식을 위한 최소한의 대변 양은 하부위장관으로 투여 시에는 25 g이, 상부위장관으로 투여할 시에는 12.5 g이 필요하다.¹⁷ 대변은행에 보관된 대변물질은 -80°C에서 2년간 보관 가능하고, 사용할 때는 37°C 수조 또는 실온에서 녹인 후, 6시간 이내에 투여해야 한다.¹⁷ 상부위장관 부위로 투여하는 경우는 상부위장관 내시경이나 비위관, 비십이지장관 또는 비공장관을 이용하고, 하부위장관으로 투여하는 경우는 대장내시경 또는 관장을 하며, 동결건조(freeze-dried 또는 lyophilized) 분변 캡슐 제제는 복용 가능하다.¹⁸ 염증성 장질환 환자의 경우 *Firmicutes* (특히, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococci*, *Clostridium* clusters [IV, XIVa])는 감소되어 있는 반면에, *Proteobacteria* (특히, *E. coli* and *Klebsiella*), *Fusobacteria*, *Ruminococcus gnavus* and *Candida tropicalis* 등은 증가되어 있으므로,^{19,20} 관해 유도를 위해 대변이식

을 시행하는 것은 치료에 도움이 되겠지만 염증성 장질환에서 시행되는 대변이식의 경우 대변 준비, 투여량 및 투여 경로 등에 차이를 보이고 있으므로 환자의 개별적 특성을 고려한 치료적 접근은 쉽지 않다.

한편, 장내 미생물은 숙주의 대사, 장벽 기능, 염증 및 면역에 관여하므로 미생물 기반 치료는 염증성 장질환의 치료에 있어서 새로운 대안이 될 수 있다.²¹⁻²⁵ 그러나, 아직은 대부분의 연구가 전임상 단계에 머물러 있기 때문에 향후 연구의 진행 과정을 살펴보아야 하고, 단독 치료제로 효과를 보이는지 아니면 기존 치료제와 병행해서 사용해야 하는지 등의 연구 결과에 대한 확인도 필요하다. 본 종설에서는 염증성 장질환에서 대변이식의 효능 및 안전성과 함께 미생물기반 치료의 소개 및 전망에 대해 중점적으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 궤양성 대장염에서 대변이식의 효과

활동성 궤양성 대장염 환자에 대한 대변이식의 효과에 대

Table 1. Characteristics and Outcomes of Clinical Trials on Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis

Study	DA N (FMT/control)	Control intervention	Donor	Dosage	Frequency	Delivery	F/U	Remission
Moayyedi et al. ²⁶ (2015)	[Mayo clinic score ≥ 4 with an endoscopic Mayo clinic score ≥ 1] 75 (38/37)	Water enema	Single	50 g stool in 300 mL water	6 (weekly)	Enema	7 weeks	FMT 24%, control 5%, p=0.03
Rossen et al. ²⁷ (2015)	[SSCAI ≥ 4 and ≤ 11] 48 (23/25)	Autologous fecal microbiota	Single	≥ 60 g stool in 500 mL saline	2 (at week 0 and 3)	Naso-duodenal	12 weeks	FMT 30.4%, control 20.0%, p=0.51
Paramsothy et al. ²⁸ (2017)	[Mayo score: 4-10] 81 (41/40)	Saline enema	Multi-donor	37.5 g stool in 150 mL saline	40 (1 colonoscopic infusion then enemas 5/week for 8 weeks)	Colonoscopy→ enema	8 weeks	FMT 27%, control 8%, p=0.021
Costello et al. ²⁹ (2019)	[Total Mayo score 3-10 and an endoscopic subscore of ≥ 2] 73 (38/35)	Autologous stool	Multi-donor	50 g stool in 200 mL saline via colonoscopy +25 g stool in 100 mL saline via enema	3 (at week 0 colonoscopy, at week 1 two enemas)	Colonoscopy→ enema	8 weeks	FMT 32%, control 9%, p=0.02
Sood et al. ³⁰ (2019)	[Mayo score 4-10] 61 (31/30)	Saline+SOC	Single	100 g stool in 200 mL saline	7 (at weeks 0, 8, 16, 24, 32, 40 and 48)	Colonoscopy	48 weeks	FMT+SOC 87.1%, control+SOC 66.7%, p=0.11
Sood et al. ³¹ (2021)	[Mayo clinic score ≥ 6 and Mayo endoscopic subscore ≥ 2] 93 patients (FMT group)	None (no control group)	Single	80 g stool in 200 mL saline	7 (at weeks 0, 2, 6, 10, 14, 18 and 22)	Colonoscopy	30 weeks	61.29% in FMT group

DA, disease activity; SSCAI, simple clinical colitis activity index; SOC, standard of care (5-ASA with/without azathioprine).

해 4개의 무작위배정 대조 연구가 진행되었는데(Table 1),²⁶⁻²⁹ 이 중 세 개의 연구에서는 긍정적 결과를 보고하였다.^{26,28,29} 궤양성 대장염 환자에게 7회에 걸쳐서 대변이식을 시행한 최근 연구에서도 치료 효과를 보였다.^{30,31} 140명의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 시행된 무작위배정 대조 연구에 대한 메타 분석에서도 대변이식은 임상적 관해율을 높였고(OR=2.89, 95% CI 1.36-6.13, $p=0.006$), 최소치료환자수(number needed to treat)는 5 (5명에게 대변이식을 하면 이 중 1명에서 효과가 있음)였다.¹⁰ 고식적 치료 또는 생물학 제제를 사용 중인 궤양성 대장염 환자에서 스테로이드 의존성을 보일 때도 대변이식 치료를 시행하면(0, 2, 6, 10, 14, 18, 22주), 양호한 임상 결과(임상적 관해 57.6%, 임상적 반응 93.9%, 내시경적 관해 78.8%)를 보인다 하였다.³² 최적의 투여 경로를 알아볼 때, 하부위장관 경로로 투여하는 것이 더 우월하다는 메타 연구가 있지만,¹⁰ 처음 시도 때는 대장내시경을 사용하고 그 이후에는 관장의 형태로 투여해도 치료 효과를 보인다는 발표도 있기 때문에,^{28,29} 향후 투여 경로에 대한 추가 연구가 필요하겠다. 궤양성 대장염 환자에서 동결건조 분변 캡슐 제제를 이용하여 치료 효과를 확인한 대규모 연구는 없지만, 15명의 환자를 대상으로 한 이중맹검을 통한 무작위배정 대조 연

구에서 대변이식군은 대조군에 비해 투여 12주째 임상적 반응(29% vs. 0%) 및 내시경적 반응(43% vs. 0%)에서 우월함을 보여주었다.³³ 기증자의 선택에 있어서는 유전학적 및 환경적 인자를 공유할 가능성이 있는 직계 가족보다는 관련이 없는 사람을 선택하는 것이 이론적인 장점이 있을 수 있겠고, 미생물 다양성이 더 증가할수록 치료에 대한 반응이 높아질 가능성이 있기 때문에 다양한 공여자의 대변을 사용하는 것이 바람직하다.^{28,29} 그러나, 현재까지 수행된 연구들은 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 이질적인 연구 설계 및 충분한 추적 관찰 기간 등으로 인해 대변이식의 효과 및 안정성에 대한 확실한 근거를 주지 못하고 있다.⁸⁻¹⁰ 궤양성 대장염 환자에서 대변이식 치료는 임상적 관해 및 내시경적 관해를 가져오는 데 도움이 된다고 하지만,^{10,32} 최종 결론을 내리기에는 아직 이른다.

2. 크론병에서 대변이식의 효과

크론병 치료에 있어 대변이식의 효과를 평가한 무작위배정 대조 연구는 없지만 성인과 어린이를 포함한 비교적 작은 규모의 코호트 연구에서 보면, 임상적 관해는 0-76.7%까지 다양하였다(Table 2).³⁴⁻³⁷ 4개의 사례 보고서와 7개의 코호트 연구

Table 2. Characteristics and Outcomes of Clinical Trials on Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease

Study	Disease activity/N	Donor	Dosage	Frequency	Delivery	Post FMT medication	F/U	Primary endpoint	Remission
Cui et al. ³⁴ (2015)	[HBI ≥ 7]/30	Patient-directed donor	150-200 mL liquid suspension	1	Mid-gut via gastro-scope under anesthesia	Mesalazine 3 g for 3 months, then reduce doses to 2.5-1.5 g daily	15 months	HBI ≤ 4	76.7%
Vaughn et al. ³⁵ (2016)	[HBI ≥ 5]/19	Unrelated donor	50 g stool in 250 mL saline	1	Colonoscopy	CD-related medication	26 weeks	HBI < 5 at 4 weeks	53%
Sokol et al. ³⁶ (2020)	[HBI > 4]/17	Unrelated donor	50-100 g in 250-350 mL saline	1	Colonoscopy	Treated orally with prednisolone → randomized to receive FMT or sham FMT → No additional medication	24 weeks	Successful colonization of donor microbiota at 6 weeks	1) None of the patients reached the primary endpoint 2) Steroid-free clinical remission rate at week 10: 87.5% in the FMT vs 44.4% in the sham, $p=0.23$
Xiang et al. ³⁷ (2020)	[HBI 6-10 (median IQR 8)]/174	Related and unrelated donor	NR	Median frequency: 3.5 (IQR 2-5)	Mid-gut (almost), including endoscopy, nasojejunal tube	1) Multi-FMT: n=10 2) Steroid/immunomodulators/exclusive enteral feeding: (n=56)	Median: 43 months (IQR 28-59)	The rate of improvement in each therapeutic target	20.1%

HBI, Harvey-Bradshaw Index; IQR, Interquartile range; NR, Not reported.

를 포함한 11개 연구에서 임상 관해율은 50.5% (n=42/83)였고, 대변이식에 기인된 심각한 부작용 보고는 거의 없었다.¹⁰ 그러나 동일하지 않은 표현형(phenotype), 질병 활성도 및 대변이식 프로토콜로 인해 연구 상호 간의 해석에는 제한점이 있었다. 성인 크론병 환자에서 유병 기간 및 현재 사용 중인 생물학제제를 계층화하여 할당된 후, 대변이식(처음에는 대장 내시경으로 투여하고, 그 이후에는 동결건조 분변 캡슐을 일주일 간격으로 투여)군과 위약군의 임상 및 내시경적 반응 평가를 8주째 시행하고, 대변이식에 대해 반응을 보인 군의 경우 2주 간격으로 대변이식을 계속 시행하는(개방 연구) 무작위배정 대조 연구(NCT03078803) 결과가 나오면, 크론병 환자에서 대변이식의 효과 및 안전성에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.³⁸

3. 염증성 장질환에서 대변이식의 안전성

대부분의 연구에서 주요한 또는 심각한 부작용에 대한 보고는 없었고, 대부분 일시적인 위장관 증상으로서 복부 팽만감, 속 부글거림, 복통, 설사 등이었다. 비위관을 이용한 대변이식의 경우 흡인성 폐렴의 위험이 있으므로 주의가 필요하다.³⁹ 최근에 대변이식 후 광범위 베타-락탐 분해효소(extended-spectrum beta-lactamase)를 생성하는 *Escherichia coli*에 의해 사망한 두 명의 환자에 대한 보고가 있었으므로,⁴⁰ 향후 기증자 선별 검사를 엄격하게 하기 위한 안전성 가이드라인의 확립이 필요할 것이다. 또한 SARS-CoV-2 바이러스는 구강 면봉을 이용한 바이러스 검사에서 음성이라 하더라도 대변 검체에서는 RNA 양성을 보일 수 있기 때문에,^{41,42} 기증자를 통한 SARS-CoV-2 바이러스의 전파를 차단하기 위해서는 최근에 바이러스 관련 증상이나 호발 지역을 여행한 기왕력이 있는지를 확인해야 할 필요가 있다.

4. 염증성 장질환에서 대변이식 치료의 과제

염증성 장질환에서 대변이식 치료가 관해의 도입 및 유지에 도움이 되지만, 이러한 효과가 현재 사용 중인 생물학 제제 및 저분자 약물을 대처할 정도로 효과적인지 그리고 효과의 지속성이 유지될 것인지에 대한 추가 연구가 남아있다. *Clostridium difficile* 감염과 염증성 장질환 모두 장내 미생물 불균형이 관여하지만, 염증성 장질환의 경우 다양한 요소들이 질병 발생에 관여하기 때문에 *Clostridium difficile* 감염보다 대변이식의 효과가 더 낮게 나오는 것은 사실이다. 미국, 유럽에서는 *Clostridium difficile* 감염 이외의 질환에 대해서 대변이식의 임상 사용에 대한 허가는 없는 상태이지만,^{16,18} 최근 발표된 후주의 대변이식에 대한 합의문에서는 궤양성 대장염의 관해 유도에 있어 대변이식의 효능에 대한 언급을 하고 있다.⁴³ 현재, 염증성 장질환 치료에 경험이 많은

센터를 통해 제한된 환자에서 대변이식이 시행되고 있는데, 비약물적인 치료법에 관심이 있는 환자에서 면역 기반 치료를 원하지 않거나 면역 기반 치료에 대한 불내성을 보이는 경우에 시도해 볼 수 있다.⁹ 임상에서 대변이식 치료를 고려할 때 어떠한 표현형을 보일 때 사용해야 할 것인지, 어떤 약제를 사용 중일 때 또는 계획하고 있을 때 사용해야 할 것인지, 주입 경로, 수퍼 기증자(super donor)의 조건, 시술 횟수, 어떠한 대변을 사용해야 하는지(신선 또는 동결), 대변이식 전에 항생제를 사용해서 유해한 균을 줄이는 것이 효과가 있을지 등에 대한 궁금증들이 향후 대규모 전향 연구를 통해 해결되어야 할 것이다. 이러한 과제들이 차례로 해결된다면 각 환자의 마이크로바이옴 프로파일링에 따른 개별화된 치료도 가능할 것으로 기대된다.

5. 미생물기반 치료제의 소개 및 전망

미생물기반 치료제에 대한 연구는 일부를 제외하고는 대부분 전임상 단계이다. 크게 다섯 가지 기전으로 분류할 수 있는데,²¹ 첫 번째는 마이크로바이옴(microbiome)에 대한 조절제(modulator)이다. Zoenasa (N-acetyl cysteine, phosphatidylcholine 및 메살라민 제형)는 점막 방어벽을 강화시키는 역할을 하고 원위부 궤양성 대장염 환자를 대상으로 연구를 진행하고 있다. 이외에도 Immuron (구강 면역치료로서 특이적 미생물군체를 줄이거나 증가시킴), BiomX (박테리오파지를 이용하여 유해균을 직접 표적함), Eligo (CRISPER를 이용하여 세균을 고갈시킴), Ecoactive (크론병에서 장부착 침습성 대장균을 고갈시키는 박테리오파지 카테일), EB-8018 (크론병에서 fimH를 차단하여 장부착 침습성 대장균을 고갈시킴) 등이 있다.²¹ 두 번째는 백신을 제외한 살아있는 미생물로 된 치료 물질을 약으로 규정하고 “live biotherapeutic product (LBP)”로 명명하였으며, 미국은 마이크로바이옴 치료제를 LBP로 분류해 시험용 신약을 신청하기 위한 가이드라인을 발표한 바 있다.⁴⁴ SER287 (naturally derived community, 궤양성 대장염에서 2상), VE202 (synthetic community, 궤양성 대장염에서 1상), RBX2660 (소아 궤양성 대장염에서 1상), Thetanix B (크론병에서 1상) 등이 있고, LBP는 여러 신호경로와 연결되어, 다양한 생리적 효과를 나타내는 다면적 효과(pleiotropic effects)가 있기 때문에 안전성에 있어 특별한 주의가 필요하다.²¹ 세 번째는 미생물 분비 단백질(microbe effector)로서 세포에 특이적 효과를 미치고, 전통적인 약물 개발 전략을 따른다. EB110 (미생물 유래 대사산물로 크론병 발생과 관련), SG2-0776 (염증성 장질환에서 장 치유에 관련) 등이 있지만 아직 전임상 단계이다.²¹ 네 번째는 제형화 전략(formulation strategies)이다. LBP를 더 잘 전달하기 위해서 제형에 주력해 왔고, Genicel 캡슐(대장에서 LBP가 방출되도록 2개의 개별적

인 pH 의존 메커니즘을 가짐), Aquashell (pH-민감 제형으로 대장 방출), Duocoat (pH-민감 제형으로 십이지장에서 방출) 등이 개발되었다.²¹ 마지막으로 장내 세포와 미생물의 상호작용을 표적하는 것으로서 SGM-1019 (인플라마좀에 영향을 미치는 저분자, 염증성 장질환에서 1상)이 소개되어 있다.²¹ 특이적 장 보호 미생물 균주 또는 그들의 대사물의 다양한 조합을 사용하는 미생물 기반 치료제의 사용은 전체 대변이식에 비해서 안전하고 잠재적으로 더 효과적일 수 있다. 아직은 시작 단계에 불과하지만, 마이크로바이옴과 인간 세포 사이의 상호작용에 대해 우리가 더 잘 이해하게 되면 대변 내의 세균과 대사물에 대한 개인별 프로파일에 기초하여 개인 맞춤형 치료에 더 가까워 갈 수 있을 것으로 기대된다.

결론

염증성 장질환에서 대변이식의 효과에 대한 대규모 전향 연구는 아직 없지만 대조군에 비해 더 높은 임상적 관해를 보인 반면, 부작용은 적고 조절 가능하다. 하지만, 대변 기증자 간 또는 심지어 한 사람의 기증자에게 투여 받은 환자에서도 각각 다양한 효과를 나타내기 때문에 대변이식의 효능, 안전성 및 규제에 있어서 표준화 작업이 필요하고 어떠한 환자에서, 어느 시점에, 얼마 동안 그리고 어떠한 제제를 투여할 것인지에 대한 대규모 추가 연구가 필요하다. 미생물 및 미생물의 대사산물 뿐만 아니라 면역 프로파일에 대한 이해가 높아져서 효과적인 미생물 기반 치료제가 개발된다면, 인체에 더 생리적이고 안전하며 지속적인 치료가 가능할 뿐만 아니라, 개인 맞춤형 치료에 더 가까이 다가갈 수 있는 기회를 제공할 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD000544.
- Mantzaris GJ. Thiopurines and methotrexate use in IBD patients in a biologic era. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15:84-104.
- Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM. Inflammatory bowel disease - non-biological treatment. *Pharmacol Res* 2020;160:105075.
- Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res* 2019;17:285-310.
- Fukuda T, Naganuma M, Kanai T. Current new challenges in the management of ulcerative Colitis. *Intest Res* 2019;17:36-44.
- Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol* 2021;12:651415.
- Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012774.
- Tan P, Li X, Shen J, Feng Q. Fecal Microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update. *Front Pharmacol* 2020;11:574533.
- Haifer C, Leong RW, Paramsothy S. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol* 2020;55:8-16.
- Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1180-1199.
- Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:508-516.
- Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies: draft guidance for industry. [Internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2016 Mar [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.fda.gov/media/96562/download>
- Guidance for industry: enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. [Internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2013 Jul [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.fda.gov/media/86440/download>
- Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology* 2015;149:223-237.
- Kelly CR, Kunde SS, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:283-288.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569-580.
- Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019;68:2111-2121.
- Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018;67:1920-1941.
- Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019;569:655-662.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-13785.
- Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2019;156:2174-2189.

22. Plichta DR, Graham DB, Subramanian S, Xavier RJ. Therapeutic opportunities in inflammatory bowel disease: mechanistic dissection of host-microbiome relationships. *Cell* 2019;178:1041-1056.
23. Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease - an overview of human studies. *Front Pharmacol* 2019;9:1571.
24. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 2020;30:492-506.
25. Oka A, Sartor RB. Microbial-based and microbial-targeted therapies for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2020;65:757-788.
26. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-109.e6.
27. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-118.e4.
28. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218-1228.
29. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:156-164.
30. Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis* 2019;13:1311-1317.
31. Sood A, Singh A, Mahajan R, et al. Clinical predictors of response to faecal microbiota transplantation in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2020 Aug 9. [Epub ahead of print]
32. Sood A, Mahajan R, Juyal G, et al. Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis. *Intest Res* 2019;17:78-86.
33. Crothers J, Kassam Z, Smith M, et al. A double-blind, randomized, placebo-control pilot trial of fecal microbiota transplantation capsules from rationally selected donors in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018;154:S-1050-S-1051.
34. Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:51-58.
35. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2182-2190.
36. Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome* 2020;8:12.
37. Xiang L, Ding X, Li Q, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment?. *Microb Biotechnol* 2020;13:760-769.
38. A prospective multicenter randomized controlled trial comparing fecal microbiota transplantation (FMT) to placebo in the treatment of mild to moderate Crohn's disease. [Internet]. Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2017 Mar 13 [updated 2020 May 12; cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078803>.
39. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:387-394.
40. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med* 2019;381:2043-2050.
41. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE. Duration of respiratory and gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and synthesis of data. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e249-e256.
42. Brogna B, Brogna C, Petrillo M, et al. SARS-CoV-2 detection in fecal sample from a patient with typical findings of COVID-19 pneumonia on CT but negative to multiple SARS-CoV-2 RT-PCR tests on oropharyngeal and nasopharyngeal swab samples. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:290.
43. Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2020;69:801-810.
44. Dreher-Lesnack SM, Stibitz S, Carlson PE Jr. U.S. regulatory considerations for development of live biotherapeutic products as drugs. *Microbiol Spectr* 2017;5. doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0017-2017.