

総説

難治性下痢症子牛に対する糞便微生物移植 (Fecal Microbiota Transplantation : FMT) の有効性の検討

田中秀和¹⁾ 大谷夏輝¹⁾ 菊池允人²⁾ 清水 優³⁾

¹⁾ 千葉県農業共済組合北部家畜診療所*

²⁾ 千葉県農業共済組合西部家畜診療所八千代出張所

³⁾ 千葉県農業共済組合東部家畜診療所

* 〒 289-0407 千葉県香取市仁良 99-1

TEL: 0478-78-5560, FAX: 0478-78-5565

Email: s-hokubu@nosai-chiba.or.jp

【要約】

われわれは子牛の難治性下痢症に対し糞便微生物移植 (Fecal Microbiota Transplantation、以下 FMT) を実施し、高い有効性を示した。子牛の難治性下痢症は、環境因子や病原体など複数の要因にて発生するがそのひとつとして腸内細菌叢の攪乱とそれに付随する代謝機能・免疫機構の低下が報告されている。FMT はそれらを改善することにより治療効果を発揮すると考えられている。FMT は操作も簡便かつ安価で治療効果も持続し、汎用性も高い。また子牛の難治性下痢症における治療回数や抗菌剤使用量を低減できるなど AMR (薬剤耐性菌) 対策としても有効な治療法である。

キーワード: AMR 対策、子牛、腸内細菌叢、難治性下痢症、Fecal Microbiota Transplantation

【はじめに】

健全な人の糞便を患者に投与する糞便微生物移植 (Fecal Microbiota Transplantation、以下 FMT) は最も古い記録で 1700 年前の中国の救急医療の文献 [1] に記載がみられる。近年では、1958 年に偽膜性腸炎に対する症例報告があつてから、いくつかの報告が存在するが、2013 年に再発性で抗生物質耐性の *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) において FMT が著効を示したという報告があり、注目されている治療法である [2]。現在、CDI と同様に腸内細菌叢の菌種構成の変化や菌種数・菌数の異常 (dysbiosis) と、それにとまなう腸管内代謝異常および腸管免疫機構の破綻の関与が示唆され

ている種々の炎症性腸疾患への臨床応用も試みられている [3]。家畜の生産現場では子牛における腸炎による損害額は多く、なかでも子牛の難治性下痢症は飼養期間の延長、診療回数、治療費の増加、死亡など甚大な経済的損害を与えている。難治性下痢症の病因には感染性、食餌性、環境性など様々であり、原因や病原体の特定は困難である。よって臨床現場では抗菌剤による経験的治療に依存することが多く、農場内での薬剤耐性菌出現を招く大きな要因ともなっている。そこでわれわれは抗菌剤に頼らない子牛の難治性下痢症治療法の一つとして FMT の有効性について検討した [4] ので、その概要と展望を示す。

【畜産現場での難治性下痢症】

原因: 難治性下痢症の原因には細菌、ウイルス、

寄生虫などの感染症（病原性大腸菌・*C.perfringes*・*Salmonella* spp・*Rotavirus*・*Coronavirus*・*Coccidia*・*C.parvum*）や食餌性など多岐にわたる（図 1-1, 図 1-2）。

治療：難治性下痢症の治療は獣医師による抗菌剤、生菌剤、止瀉剤などの治療が行われている（表 1）。しかしこれら薬剤による治療効果は表れにくく、治療回数、治療費が増加し、抗菌剤

乱用につながり薬剤耐性菌をつくり出す背景の要因になっている。

子牛下痢症（腸炎）の経済的損害：乳用子牛、肉用子牛の病傷病類事故のうち消化器疾患は10.5%、18.5%と高い罹患率であり、腸炎による損害額は全国で約10億円にのぼる（図2）[5]。

抗菌剤に代わる治療法：家畜診療に対する抗菌剤使用量は多く、2017年には787トン、全体

■ 感染性腸炎 ■ 食餌性腸炎 ■ 虚弱子牛症候群

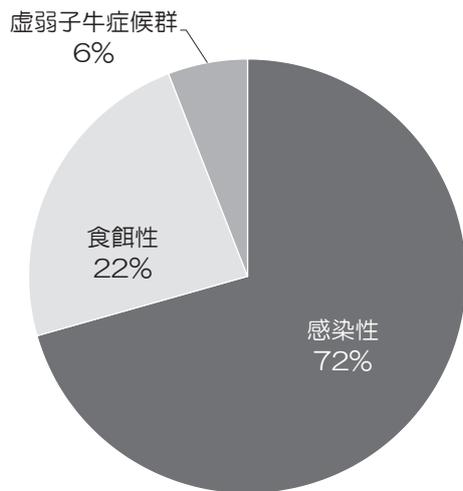


図1-1 難治性下痢症（病因別）
（千葉県内16農場・18頭）

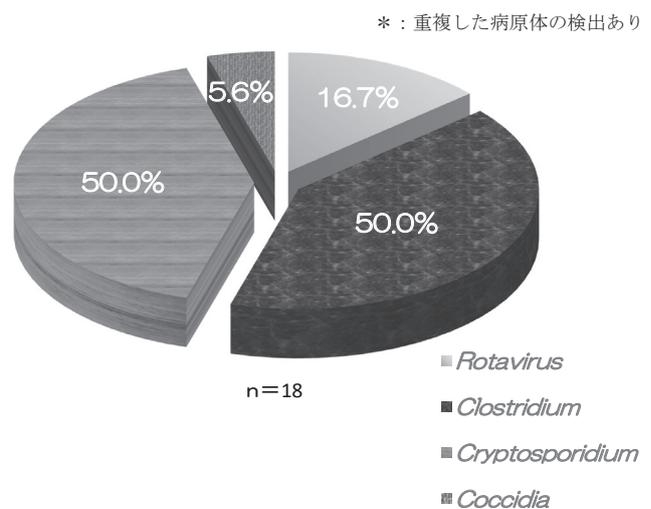


図1-2 難治性下痢症における病原体検出率
（千葉県内16農場・18頭）

表1 子牛下痢症に対する主な治療薬

抗寄生虫薬	イベルメクチン製剤（エプリネクストピカル®：メリアル・ジャパン（株））
抗コクシジウム薬	トルトラズリル製剤（バイコックス®：バイエル薬品（株））
抗菌剤	塩酸オキシテトラサイクリン注射液（オキシテトラサイクリン注NZ®：日本全薬（株））
抗生剤	エンロフロキサシン注射液（バイトリル10%注射液®：バイエル薬品（株））
抗菌剤	ペニシリン注射薬（動物用プロカインペニシリンGゾル®：共立製薬（株））
抗菌剤	カナマイシン注射薬（硫酸カナマイシン注250「KS」®：共立製薬（株））
抗原虫薬	スルファジメトキシシン注射液（ジメトキシシン注NZ®：日本全薬（株））
A飼料	木酢酸混合飼料（ネッカリッチ®：宮崎みどり製薬（株））
A飼料	乳酸菌混合飼料（ビオスリー®：東亜薬品工業（株））
止瀉薬	タンニン酸ベルベリン複合整腸止瀉薬（ベリノール末A®：日本全薬（株））
止瀉薬	止瀉・消化器疾患改善剤（動物用ミヤリサン®：ミヤリサン製薬（株））
消化薬	メンブトン製剤（動物用エンドコール注®：あすかアニマルヘルス（株））



図2 子牛腸炎による損害額
H28年度 全国家畜共済統計表より参照

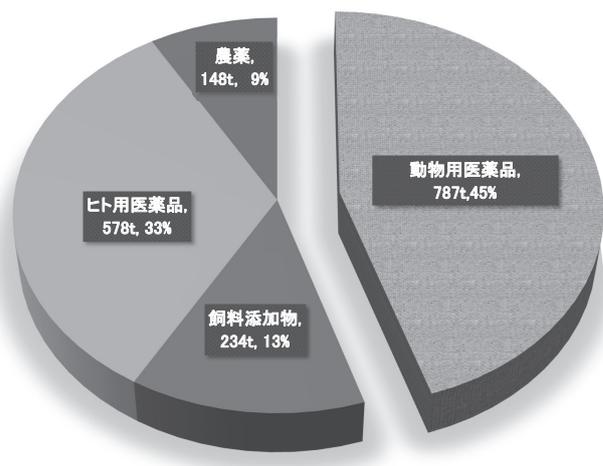


図3 日本における目的別抗菌剤使用量
感染症学雑誌 91 (6) : 918,2017

の45%が動物医薬品で占めている(図3)。難治性下痢症は前述したように抗菌剤による治療に反応が悪く、その抗菌剤使用量は増える傾向にある。よってこれにともなう薬剤耐性菌の出現が危惧されており、抗菌剤に依存しない新たな治療法としてFMT療法が期待されている。

【難治性下痢症子牛へのFMT治療効果の検討】

以下、2018年にわれわれが難治性下痢症に対しFMTの治療効果について報告した[4]内容を紹介する。

1. 調査期間および症例概要

2015年3月から2017年6月、8頭(9症例)に実施した。表2に、症例1から9のレシピエ

ントとドナー個体の情報と臨床症状、下痢症の病因を示した。

1) レシピエント牛

千葉県内で飼養される難治性下痢症と診断されたホルスタイン種7頭(32から137日齢)と黒毛和種1頭(41日齢)(表2)。

2) ドナー牛

千葉県内で飼養される黒毛和種2頭(167日齢と5歳)とホルスタイン種6頭(14から451日齢)、サルモネラおよびヨーネ病の陰性農場において、臨床症状および糞便性状良好、1カ月以内に腸炎の治療、抗菌剤投与歴のない牛を選択した。ドナー糞便は投与前に、ウイスコンシン変法にて寄生虫検査、イムノクロマトグラフィー(Rainbow

表2 各症例のレシピエント、ドナーの概要、FMT実施時の臨床症状

症例No	レシピエント牛						ドナー牛			
	(品種)	(性別)	(年齢)	(下痢症の原因)	(発熱/血便)	(FMT実施時性状)	(品種)	(性別)	(年齢)	(飼養農場)
1	ホルスタイン種	雌	41日齢	不明(感染性・寄生虫性疑い)	38.5/ +	MCS2	黒毛和種	雌	167日齢	同農場
2	黒毛和種	雌	41日齢	感染性(Coccidia)	39.8/ +	MCS1	ホルスタイン種	雌	14日齢	同農場
3	ホルスタイン種	雌	189日齢	感染性(鞭虫・Coccidia)	40.3/ -	MCS2	ホルスタイン種	雌	119日齢	他農場
4	ホルスタイン種	雌	108日齢	不明(感染性・細菌性疑い)	39.2/ -	MCS2	ホルスタイン種	雌	135日齢	他農場
5	同上	同上	131日齢	感染性(Coccidia)	39.3/ -	MCS1	黒毛和種	雌	5歳	他農場
6	ホルスタイン種	雌	137日齢	感染性(Coccidia)	39.3/ +	MCS2	ホルスタイン種	雌	119日齢	他農場
7	ホルスタイン種	雌	86日齢	食餌性(離乳失宜)	38.0/ -	MCS2	ホルスタイン種	雌	461日齢	同農場
8	ホルスタイン種	雌	32日齢	虚弱子牛症候群	39.5/ -	MCS1	ホルスタイン種	雌	48日齢	同農場
9	ホルスタイン種	雌	77日齢	食餌性(離乳失宜)	39.2/ -	MCS2	ホルスタイン種	雌	121日齢	同農場

同農場：レシピエントと同じ農場 他農場：レシピエントと違う農場

性状⁵⁾：MCS1：水糞，MCS2：糊状，MCS3：軟便，MCS4：正常

Calf Scours[®]、Bio-X Diagnostics Rainbow Calf Scours) を用いて (Rota, Corona, E.coli F5 (K99), Crypto; BioX 社) にて病原性大腸菌 (K99)・Rotavirus・Coronavirus の検査を行い、陰性と確認されたものを供試した (表2)。

2. 難治性下痢症の定義

治療3日以上経過するが効果のないもの、もしくは治療がなく5日以上下痢の続いているものとした。

3. FMT 方法

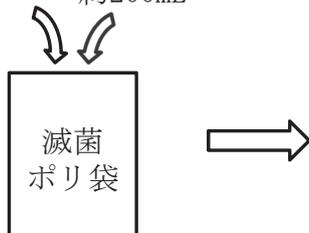
人医療における FMT の方法 [6] を参考に実施した。図4に、FMT 方法を示した。実施当日にドナー直腸からなるべく嫌気性を保って採取した直腸便約100gと生理食塩水200mLを滅菌ポリ袋内で攪拌後、容器に100メッシュ金網もしくは滅菌ガーゼを置いてポリ袋の内容をそそぎ、ガーゼでしっかり絞って残渣を取り除き、糞汁を作成した。レシピエントの頭を保定し、肛門から豚子宮洗浄用カテーテル (直径1cm、長さ76cm、(株)富士平工業) をゆっくり挿入し、第2腰椎直下に位置する結腸遠位ワ

ナに達したところ (挿入口から約40から60cm) で糞汁を全量投与した (図5)。また、本調査においては抗生物質の影響を抑えるため、最終投与日より1日空けて実施した。

4. 糞便の直接塗抹染色検査

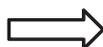
園部らの方法 [7] を参考に、症例3, 4, 6から9のドナー牛およびFMT処理前後のレシピエント糞便1gをそれぞれ蒸留水2mLで希釈し、メッシュにて残渣を濾した糞汁約10 μ Lをスライドガラスに塗抹、火炎固定後グラム染色した。光学顕微鏡にて、油浸レンズを用いて1,000倍下で観察した。観察された画像をデジタルカメラで撮影し、画像処理ソフトImageJ[®] (Wayne Rasband、アメリカ国立衛生研究所) を用いて、陰性菌と陽性菌の割合を求めた。赤色に染まっている部分をグラム陰性菌、青色に染まっている部分を陽性菌とし、それぞれの面積の和を100%としたときの各菌の割合を算出した。これらを評価することでFMTによる腸内細菌叢の変化の指標とした。

糞便約100g
生理食塩水
約200mL



1. FMT当日に採取したドナー糞便約100gを生理食塩水約200mLに溶解する。

2. 糞便溶解液を金属メッシュおよびガーゼで濾し、糞汁を作成する。



3. カテーテルをレシピエント子牛の肛門から結腸遠位ワナ (第2腰椎あたり) まで挿入し、糞汁全量を注入する。

図4 FMT方法と使用器具

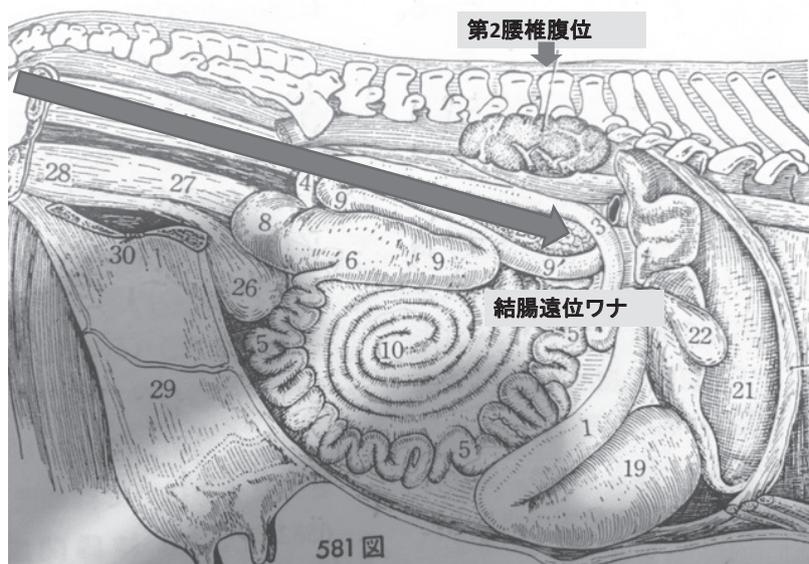


図5 FMT注入部位

5. 効果判定

糞性状は中田らの糞性状スコア [8] (MCS) に準じて、水様 (MCS1)、泥状 (MCS2)、軟便 (MCS3)、正常 (MCS4) に分類した。FMT 実施後に MCS が 3 以上で、5 日間以上継続したものを治癒とした。

【結果】

1. 臨床経過および効果判定

以下、FMT を実施した症例 9 頭の臨床経過および効果判定について示す (図 6)。

(症例 1：感染性・寄生虫性腸炎の疑い)

レシピエントは、寄生虫検査は陰性であった

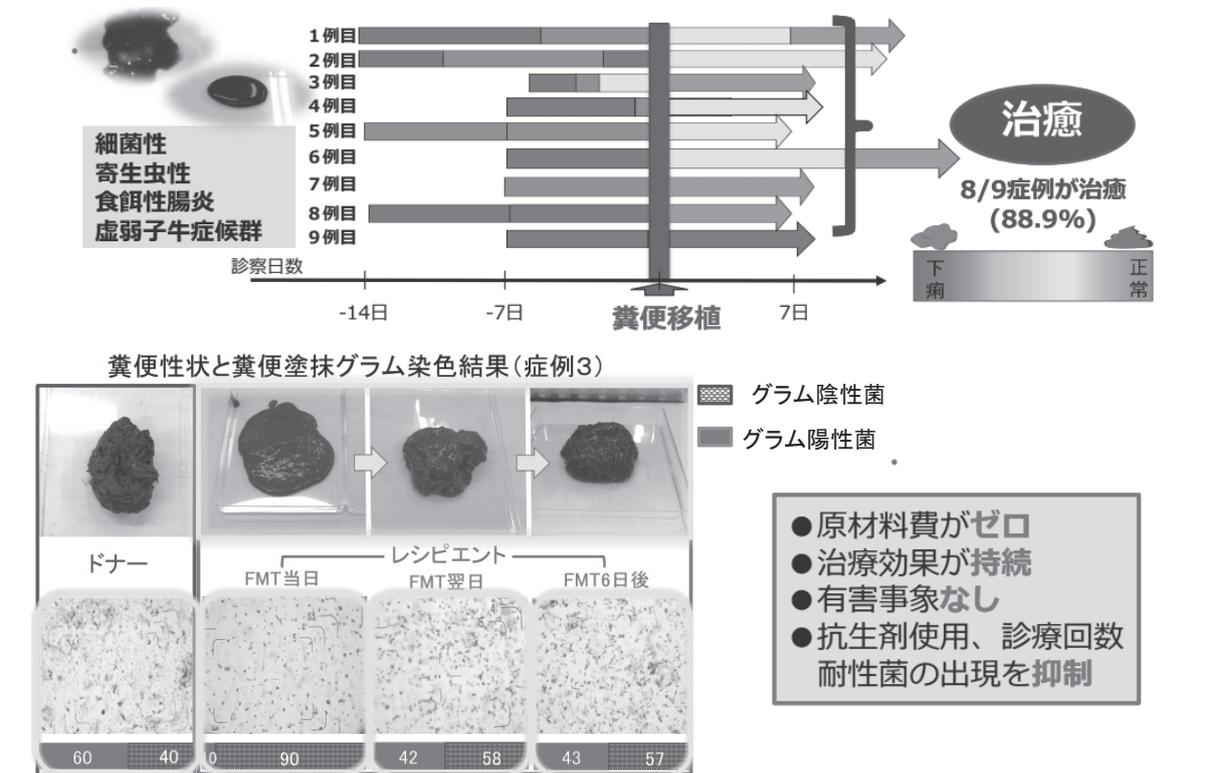


図6 FMT実施後の臨床経過, 効果判定(糞便塗抹染色結果)

が、赤色半透明水様下痢を呈し多量の偽膜を排出する偽膜性腸炎であった。第14病日にFMTを実施したところ、翌日からMCS3となり治癒した。さらに、第20病日に同ドナーから2回目のFMTを実施したところ翌日からMCS4となりさらに安定した。

(症例2：感染性・寄生虫性腸炎)

第14病日にFMTを実施した翌日から出血と偽膜が顕著に減少し、MCS3となり治癒した。

(症例3：感染性・寄生虫性腸炎)

治療に一旦は反応するものの繰り返す寄生虫性腸炎のため、第31病日にFMTを実施したところ、翌日にはMCS3、翌々日にはMCS4となり治癒した。

(症例4：感染性・細菌性腸炎および症例5：感染性・寄生虫性腸炎)

下痢の原因は不明であるが、慢性的に緑褐色水様下痢を呈し、離乳失宜による食餌性腸炎と考えられる症例4は、第8病日にFMTを実施したところ、翌日からMCS3となり治癒した。しかし、第23病日に再びMCS1の下痢を呈し、寄生虫検査にて *Coccidia* oocyst が検出されたため症例5として、第30病日に2回目のFMTを実施した。しかし、糞便性状の改善はみられなかった。

(症例6：感染性・寄生虫性腸炎)

第7病日にFMTを実施したところ、翌日からMCS3となり治癒した。図7に症例6のFMT前後の糞便性状の写真を示した。糞便性状の改善に加え、実施前にみられた血液と粘液が減少していた。この変化は治癒したすべての

症例(1～4、6～9)で同様であった。

(症例7：食餌性腸炎・離乳失宜)

離乳後からMCS2の下痢が続き生菌剤投与にも改善していなかったため、診療初日にFMTを実施したところ、翌日からMCS4となり治癒した。

(症例8：虚弱子牛症候群)

レシピエントは虚弱子牛で娩出され、母牛初乳の摂取が不十分で診療以前にも下痢を繰り返していた。

第7病日にFMTを実施したところ、翌日からMCS4となり治癒した。

(症例9：食餌性腸炎・離乳失宜)

レシピエントは、離乳後から茶褐色泥状下痢が続いていた。第7病日にFMTを実施したところ、翌日からMCS3となり治癒した。

以上の結果から、9症例中8症例はFMT実施後治癒しており、治癒率は88.9%(8/9)であった(図5)。

2. 糞便直接塗抹染色結果

図8に症例3のドナーおよびレシピエントのFMT前後の糞便性状の変化と糞便塗抹染色結果を示した。ドナー牛6検体の糞便塗抹結果は、陰性菌の割合と陽性菌の割合のどちらかが優勢であるものが3症例(症例4、8、9)、陰性菌、陽性菌割合がほぼ同じ割合であったものが3症例(症例3、6、7)であった。レシピエント糞便の塗抹染色結果は、症例4、9を除いて、FMT当日では陰性菌と陽性菌の割合がどちらかに偏る傾向がみられた。また、すべての症



FMT当日



FMT翌日

図7 糞便性状の変化(症例6)

糞便微生物移植(FMT)により、FMT前に見られた粘液や血液が、FMT翌日には著しく減少していた。治癒に至った他症例も同様であった。

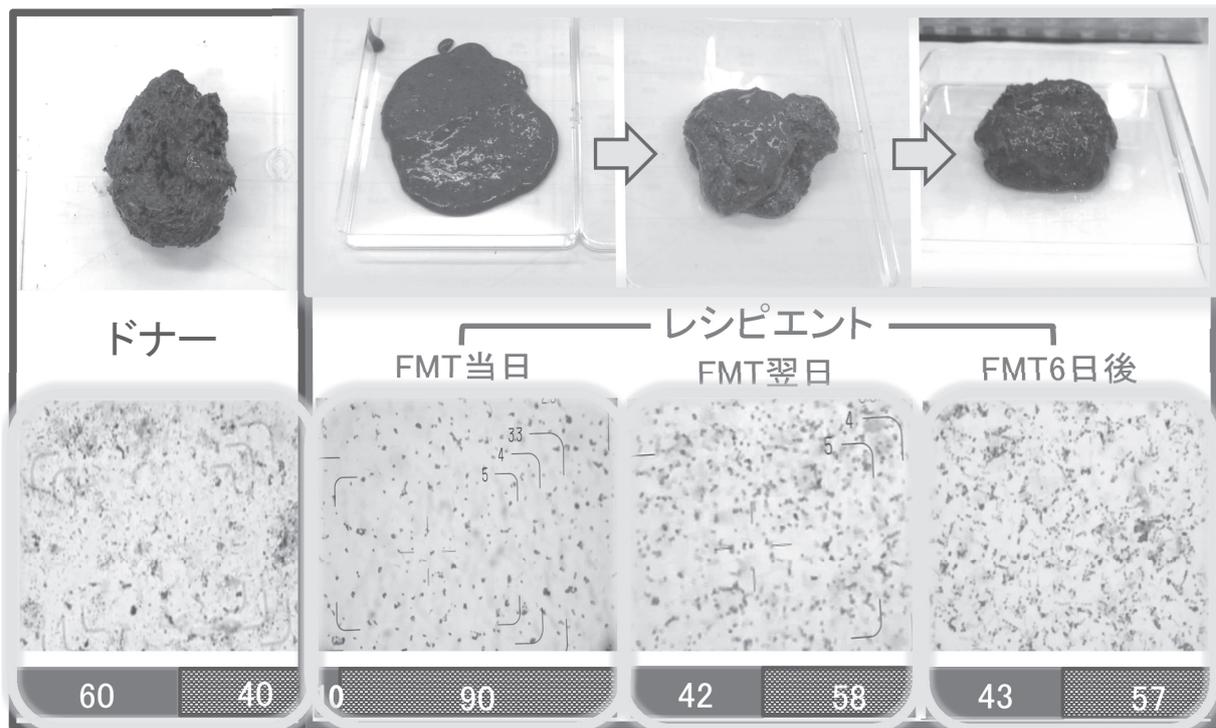


図8 糞便性状と糞便塗抹グラム染色結果 (症例3)

例において FMT 翌日には、FMT 当日に比べて陰性菌と陽性菌の割合が変動し（ドナー糞便の割合に近似する傾向がみられた。）、腸内細菌叢が変動したことが示唆された（図9）。

【考察】～今後の課題と展望～

治療効果の検討、適応症およびドナー選定

今回、子牛の難治性下痢症に対する FMT の治癒率は 88.9% と高い治療効果が得られた。治

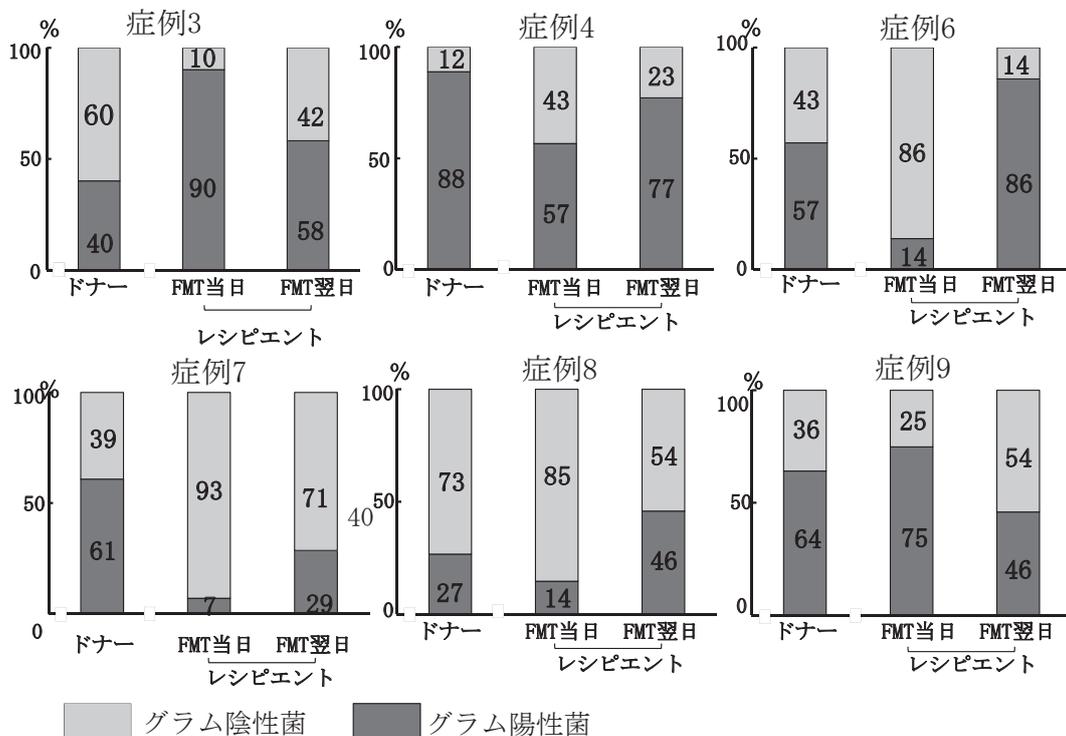


図9 ドナーおよびレシピエント糞便微生物移植 (FMT) 前後の糞便塗抹染色結果 (症例3, 4, 6~9)

癒に至らなかった1例では、怒責が強かったことから、カテーテル先端が腸管内で反転し、糞汁が結腸ではなく直腸に注入され目的とする場所への注入量が減少したこと、また、ドナー牛は他農場で飼養される5歳齢黒毛和種で、レシピエント牛と年齢・品種および飼料内容が大きく異なっていたことも、良好な治療効果が得られなかった原因として考えられた。今後、怒責の強い症例ではFMT前に尾椎硬膜外麻酔などで怒責を抑制することや、ドナー牛は、感染症のリスクや環境および飼料内容の類似性から、同一農場で選択するのが好ましいと考えられた。

凍結ドナー糞便の利用 (汎用性・安全性の追求)

ヒトのCDIに対して凍結ドナー便を利用したFMTでも新鮮便と同様の治療効果が得られたという報告がある [9]。凍結便によるFMTで新鮮便と同様の治療効果が認められるならば、優良なドナーの選択が困難な農場でもFMTが実施可能となり、寄生虫、BLV感染リスクを排除できたりするなどその他のメリットが期待され、汎用性も高まると考えられる。ヒト医療ではドナー選定に特定の疾病や遺伝病など

を排除するためにドナーのスクリーニングを行っている (図10)。今後、家畜臨床現場でもドナーやドナー便に対し図11で示したスクリーニング項目を行った上、凍結や凍結乾燥処理を実施することで、さらなるFMTの汎用性と安全性の追求が期待される。

FMTの治癒機序についての検討 (細菌叢 dysbiosis と多様性)

ヒトのCDIは、抗生物質の長期投与などで、dysbiosisが生じ、*C.difficile*が異常増殖した結果、正常な細菌叢がもつ感染防御機構の低下から偽膜性腸炎を引き起こす疾患である。CDI患者では *Bacteroidetes* 属や *Firmicutes* 属の細菌数減少や *Proteobacteria* 属の細菌数の増加といった dysbiosis が報告されており、FMT実施後の患者の腸内細菌叢では、それら菌種の dysbiosis から回復と健常ドナーと同様に細菌叢の多様性がみられることが明らかにされている [2, 10]。*C.Difficile* 感染症においてバンコマイシンのみ、またはバンコマイシンと腸洗浄を実施した群よりも、バンコマイシンと腸洗浄に加えてFMTを実施した群で著しく無再発率が上がっている。その要因として、患者の腸内細

倫理委員会承認番号：20130383 UMIN：000012814

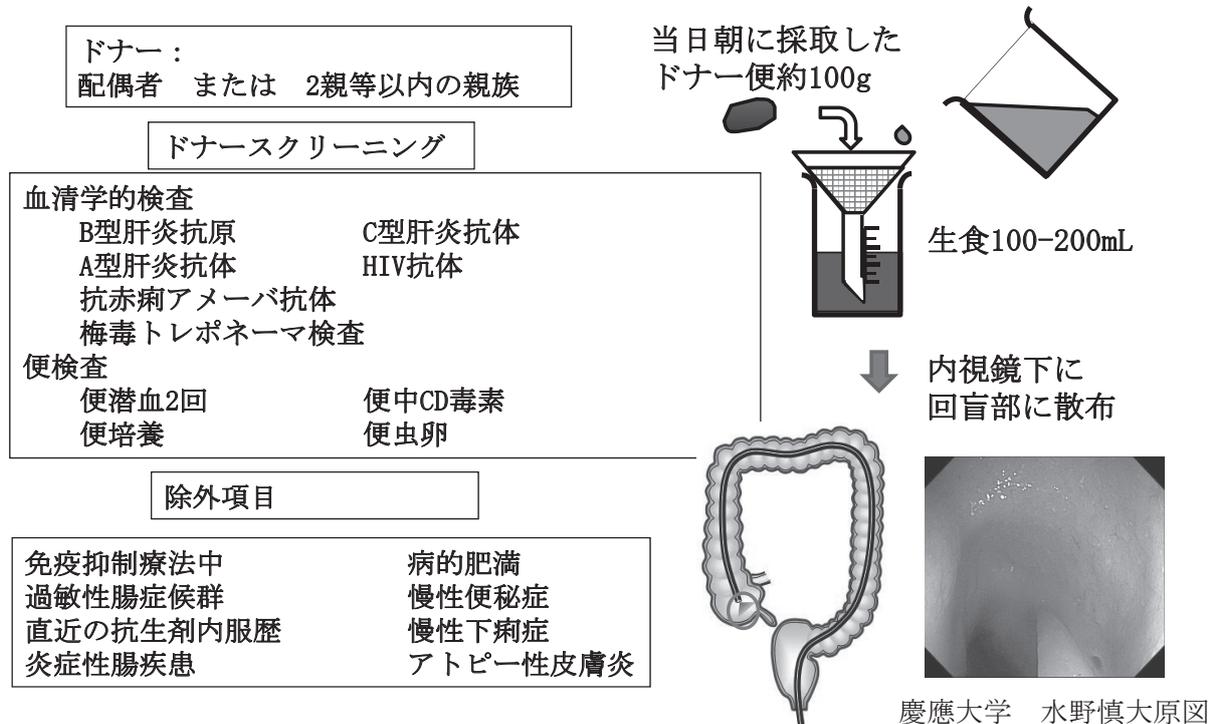


図10 ヒト (慶應大学病院消化器内科) におけるFMTの方法

ドナー牛 ホルスタイン種 6頭(14~451日齢) 黒毛和種 2頭(167日齢~5歳)

- サルモネラ菌, ヨーネ病陰性農場
- 臨床症状および糞便性状良好
- 直近の腸炎治療, 抗生剤治療歴なし

〔スクリーニング項目〕

- 寄生虫 (*Coccidia*, 線虫, 鞭虫, *C. parvum*)
- 細菌 (病原性大腸菌, *C. perfringes*)
- ウイルス (*Rotavirus*, *Coronavirus*, BLVウイルス (症例3~8))

使用機材

- 糞汁を入れる容器 (乳鉢, タッパーなど)
- 金属メッシュ (茶こしでも可)
- ガーゼ
- カテーテル (豚子宮洗浄用・経鼻・導尿)
- 生理食塩水
- 50mLカテーテルチップ型シリンジ

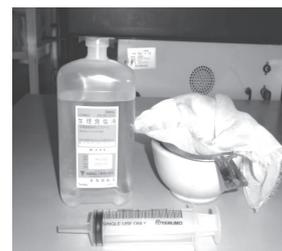


図11 ドナー牛選定基準とFMT使用機材

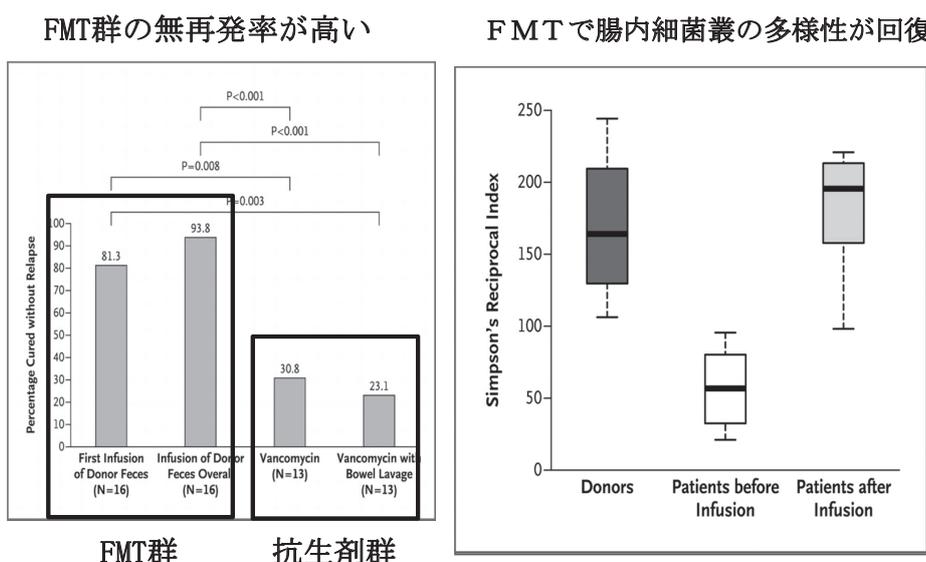
菌叢の多様性は、FMT実施後ドナーの多様性を表す指数に近づくことが確認される(図12)。

今回、牛においてもFMTが難治性下痢症に高い治療効果をあげた理由は、この報告と同様に、FMTにより腸内細菌叢のdysbiosisが改善(多様性の回復)した結果、感染抵抗性や腸管免疫機構が回復したことによると推測される。

(FMT 治癒機序解明に向けて)

このことを裏付けるために、家畜診療現場でも可能な方法の一つとして、今回実施したドナーとレシピエントの糞便直接塗抹グラム染色が挙げられる。

すべての症例でレシピエントのグラム陰性菌と陽性菌の割合がFMT翌日には変動するという結果が得られた。しかし、この結果からは、ドナーの細菌叢がレシピエントの細菌叢に何ら



Van Nood E. *N Engl J Med.* 2013

図12 *C.difficile*化感染症に対するFMTの有効性

かの影響をおよぼしたという程度の推測しか得られず、多種多様な腸内細菌をグラム陰性菌と陽性菌という2分類で評価しているにすぎない。この方法では、dysbiosisが改善したと考える根拠にはなり得ない。従って今後は、次世代シーケンスによるメタゲノム解析で、ドナー便とレシピエント便中の菌種とその構成細菌叢の変化を比較していくことがFMT治療効果を裏付けることとして必要であると考ええる。

腸内細菌叢とその細菌が産生するサイトカインや短鎖脂肪酸などの代謝産物は、その宿主と厳密な共生関係にあり、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ことが多くの研究で明らかにされている[11]。よって腸内細菌叢だけでなくその代謝産物に対しメタボローム解析を用いて検討することも重要である。

またFMT実施によりドナーの便中細菌叢や代謝産物の刺激によりレシピエント腸管内でどのような免疫反応が起きているのか検証するにあたり、糞便中免疫グロブリン濃度 (IgA、IgM、IgG) を測定し免疫動態を検討することも必要であると考ええる。

(最後に)

FMTは、簡便かつ安価な方法である。実施後は治療効果が持続し、有害事象も見られず、抗菌剤使用量や診療回数および耐性菌の出現も抑制できAMR対策としても有意義であり多くのメリットがある。今後、FMTによる難治性下痢症の有効性のメカニズムを明らかにすることは、優良ドナー牛の選定やレシピエント牛の適応症の確立およびFMTの汎用性拡大につな

がり、FMTをより確実な治療方法として確立・普及できるものと考ええる。

【引用文献】

- [1] 葛洪、肘後備急方、北京、人民衛生出版社、影印道藏本、107 (1982)
- [2] Els van N, Anne V, Max N *et al.*: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N Engl J Med*, 368(5), 407-415 (2013)
- [3] Thomas JB, Eloise FW, Sharyn ML *et al.*: Bacteriotherapy using fecal flora, *J Clin Gastroenterol*, 38(6), 475-483 (2004)
- [4] 松浦優、鮎川理、田中秀和ら：子牛の難治性下痢症における糞便微生物移植の試み、*家畜診療* 66巻1号 (第667号) 27-34 (2019)
- [5] 全国家畜共済統計表 (2016)、農林水産省HP, https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/katiku_kyosai/
- [6] Katsuyoshi M, Shinta M, Atsushi H *et al.*: Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med*, 63(4), 69-74 (2014)
- [7] 園部隆久、村上慶政、近藤克臣ら：糞便直接塗沫染色検査法による子牛下痢症の診断と臨床徴候の検討、*家畜診療*、54 (9)、553-557 (2007)
- [8] 中田 健：酪農ジャーナル臨時増刊号 乳牛群管理のための環境モニタリング、及川 伸監修、ふん (マニユア) スコア (MS)、14-15、酪農学園大学エクステンションセンター (2011)
- [9] Christine H. Lee, Theodore S, Elaine O *et al.*: Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection, *J Am Med Assoc*, 315(2), 142-149 (2016)
- [10] 新井万里、水野慎大、金井隆典：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、*モダンメディア*、62 (3)、69-74 (2016)
- [11] 中村篤央、長谷耕二：腸内細菌と宿主免疫系の相互作用、*Pharma media*、33 (10)、9-14 (2015)

Review of effectiveness Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Calf with the refractory Diarrhea

Hidekazu Tanaka¹⁾, Natsuki Otani¹⁾, Masato Kikuchi²⁾ Yu Shimizu³⁾

¹⁾ Chiba Prefectural Agricultural Mutual Aid Association Northern Livestock Clinic

²⁾ Chiba Prefectural Agricultural Mutual Aid Association Western Livestock Clinic, Yachiyo Branch

³⁾ Chiba Prefectural Agricultural Mutual Aid Association Eastern Livestock Clinic

*〒 289-0407 99-1Nira, Katori City, Chiba Prefecture

TEL:0478-78-5560, FAX:0478-78-5565

Email:s-hokubu@nosai-chiba.or.jp

[Abstract]

We established an effective therapeutic approach for treating calves with refractory diarrhea by performing Fecal Microbiota Transplantation (FMT) using feces from healthy donor. Refractory diarrhea in calves is caused by a variety of reasons, such as environmental factors and pathogens. Among them, the deterioration of metabolic activity and immune function due to the disturbance of intestinal microbial composition has been well known as a major factor to cause refractory diarrhea. FMT is an easy and inexpensive therapeutic capable of improving such impaired activities in calves with refractory diarrhea. Given the universality of FMT, it could be possible to reduce the number of treatments as well as the amount of antibiotics use to cure calves from refractory diarrhea. Therefore, FMT might be an effective strategy to control AMR (antimicrobial resistance) in the field of livestock industry.

Keywords: AMR, Calf, Fecal Microbiota Transplantation, Intestinal Flora, Refractory Diarrhea