

重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策 のためのガイド

名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 感染制御室

中村 敦

1. はじめに

Clostridium difficile 感染症（CDI）は腸管内で毒素を産生した *C. difficile* が腸炎や下痢症を引き起こす感染症である。*C. difficile* は芽胞の状態で好気的環境、乾燥、熱及び消毒薬などに耐性を示し、環境表面に長期間生存する。その病原性は toxin A、toxin B、binary toxin という 3 種類の毒素に由来すると考えられているが、これらをもたない毒素非産生株も存在し、我が国の健康成人の 7% 程度が消化管に *C. difficile* を保有しているといわれる。

加齢、重篤な基礎疾患、制酸剤投与、経管栄養などの危険因子を有する患者において、抗菌薬や抗癌剤などの投与を受け腸内細菌叢が攪乱される状況下で *C. difficile* が定着あるいは獲得されると、消化管内で増殖し CDI を発症する。すなわち CDI の発症には患者自身の内的要因と周囲環境などによる外的要因の両者が密接に関与しており、両者が関わる度合いは施設環境や患者層、診療内容により異なってくる（図 1）。

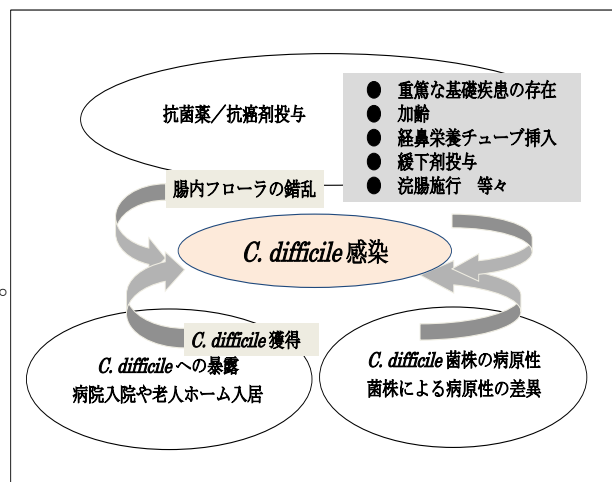


図1. CDIの発症に関する因子（文献1より引用）

今世紀になって CDI は北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、とりわけ強毒株とされる 027 株、078 株などによる重症例や死亡例が増加してきたことから、CDI の診断、治療、感染管理に対する関心が急速に高まってきた。米国では *C. difficile* は MRSA と並ぶ主要な医療関連感染の原因微生物として認識されるようになり、CDC はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などと並ぶ耐性菌の脅威として *C. difficile* を挙げ警戒を促している。

我が国の国公立大学附属病院感染対策協議会では病院感染対策ガイドラインを作成しており、その改訂第 2 版で CDI を取り上げている。欧米とは異なり、現時点では我が国における CDI の重篤例や死亡例は散発的な発生にとどまっている。しかし人口の高齢化、様々な治療の飛躍的進歩とともに免疫力低下者が増加しており、今後の重篤、難治な CDI の増加する可能性を見据えて、海外の知見を参考に重篤、難治な CDI への対応を含めた対応を提示する。

2. 疫学

2003 年からカナダおよび米国において CDI の急激な増加、重篤な合併症例および死亡例が報告され始めた。2000～2003 年にかけて米国で発生した集団感染事例の菌株の解析の結果、多くが同一タイプの強毒株であることが明らかとなった。この毒素遺伝子変異株（BI/NAP1/027 株）は毒素の産生量が高くキノロン耐性を示し、この変異株による感染群は他の株による感染群と比べて重篤な症例が多くみられた。その後の調査により欧州各国でも同株が確認され、大陸を越えた感染拡大が懸念された。

この 027 株と同様の強毒株とされる 078 株は牛や豚などの食肉からも検出され、人畜共通感染症としての認識も必要である。強毒株とされる 027 株、078 株などは toxin A、toxin B とともに binary toxin を産生する。しかしこれらの菌型あるいは binary toxin を産生する株が、必ずしも重症化を来すとはいえず、分離菌の解析から重篤化の予測は困難である。このような菌型は地域差があり、027 株は北米や欧州、078 株も欧州に多くアジアには少ない（表 1）。

現在までのところ我が国では 027 株による CDI は孤発例にとどまり、アウトブレイクの流行株にはなっていない。

strain	国・地域
027	米国, カナダ, オランダ, アイルランド, ドイツ, チリ
078	オランダ, スペイン, ドイツ, フランス
017	中国, 韓国, オランダ, スコットランド, 日本
018	日本, 韓国
014	米国, スペイン, フランス, 日本, 中国, 韓国
001	中国, 日本, 韓国, 英国, スペイン, ドイツ, スコットランド
002	日本, 香港, 韓国

表1. PCR ribotypeの各国の流行状況（文献13より引用）

2000 年を境に CDI の病像は変貌してきた。すなわち発生頻度の増加とともに死亡例、重症例、再発例が増え、小児や周産期患者、市中発症患者がみられるようになった（表 2）。さらに Metronidazole（MNZ）の投与による治療失敗例、再発例も増加してきている。

CDI	Pre-2000	2000-present	Reference
The data presented below are representative; specific references are thus provided where appropriate.			
Rate (USA)—all adults	5.5 cases/10,000 population (2000)	11.2 cases/10,000 population (2005)	142
Rate (USA)—elderly (>65)	13.7 cases/10,000 population (1993)	38.8 cases/10,000 population (2004)	143
Mortality (USA)	5.7 per million (1999) 1.2% (2000)	23.7 per million (2004) 2.2% (2004)	142, 144
Mortality (Canada)	4.5% (1991)	22% (2004)—outbreak associated	145
Risk factors	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism, PPIs (?)	5, 97
Recurrence	~20% after first episode	~33% (and up to 45% for multiple episodes)	23
Outbreaks	Infrequently associated with NAP1/027 strains	Frequently associated with NAP1/027 strains, especially in the USA, Canada, UK	5
Community-acquired	<1 case/100,000 population (UK) 1994 8–12 cases/100,000 population (USA)	22 cases/100,000 population (2004); U. K. 6.9 cases/100,000 population (2006); Connecticut 7.6 cases/100,000 population (2005); Philadelphia	82, 83, 146
CDI in children, young adults and peripartum women (USA)	Children: 7.24 cases/10,000 hospitalizations (1997) Peripartum women: 0.02% (1985–1995)	Children: 12.8 cases/10,000 hospitalizations (2006) Peripartum women: 24 cases reported (2003–2009)	14, 94

表 2. 2000 年を境とした CDI の変貌（文献 6 より引用）

3. 診断

CDI を早期に診断し、適切な治療を遅滞なく開始することによって患者の重篤化や死亡を防ぐと同時に、CDI を発症した患者に対し速やかに感染対策を実行することにより医療施設内での感染伝搬を防ぐことが大切である。CDI は、「下痢などの症状を呈し糞便検査で *C. difficile* 毒素ないし毒素産生性の *C. difficile* が陽性、または内視鏡的あるいは病理学的に偽膜性腸炎の所見を認めるもの」と定義される。入院患者の 10～20%程度に *C. difficile* の保菌がみられるため、下痢症状がない人の検査で菌が検出されても「陽性」としての診断的意義は乏しい。一方、CDI を疑って検体を提出する場合には、*C. difficile* の検出を目的としていることを検査室へ伝えてこの菌の検出に適した培養検査を行うことが「偽陰性」を回避する上で重要である。

培養検査は菌検出までに日数を要するため、治療の開始や感染管理の遂行を迅速に判断する手段としては適していない。この弱点を補うべく *C. difficile* の存在を迅速に確認するために糞便中の *C. difficile* の抗原(glutamate dehydrogenase: GDH)や病原因子である毒素を検出するキットが開発され、最近では GDH と毒素の両者を検出する迅速診断キットも開発され臨床現場で汎用されている。しかしこれらの迅速診断法の感度は十分ではなく、とりわけ毒素の検出感度は低いため、本検査のみに頼った下痢症の診断は *C. difficile* の病原性を過小評価する可能性があり、より正確な CDI の診断法が求められてきた。

欧米のガイドラインでは、より効率的な CDI の診断手順のひとつとして、まず GDH によるスクリーニングをおこなった後、抗原陽性例に対して細胞毒性試験あるいは分離菌の毒素産生性の確認をおこなう 2 段階アルゴリズムが提唱されている。しかし細胞毒性試験や培養検査は一般の医療機関で広く実施されておらず、また判定までに 48～96 時間程度の時間を要する。GDH の検出感度についても、以前より改良されたものの 10%程度の偽陰性があると報告されている。

毒素検出感度の低さを補うために、我が国においても GDH スクリーニングによる 2 段階アルゴリズムの流れで、培養検査で発育したコロニーを用いて迅速診断キットにより再度毒素の検出をおこなうことにより高い感度が示されたとの報告も見受けられている。しかしこの方法では診断までのタイム・ラグは避けられず、さらに診断手順の手間やコストの面などから一般の施設に広く応用されるに至ってはおらず、臨床的な判断で対応せざるを得ないのが実情である。

より感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる診断法として PCR や LAMP 法を用いた便中毒素遺伝子検出法 (Nucleic acid amplification test: NAAT) が開発され、欧米では CDI の診断法として 2 段階アルゴリズムに代わって広く行われるようになってきている (表 3)。近い将来我が国においても NAAT の臨床現場への導入が期待されるが、NAAT の問題点としてコストがかかる点に加え、偽陽性に留意する必要がある点などが指摘されており、今後の導入にあたって検討すべき課題であろう。各検査の特徴を表 4 に示す。いずれにしても適切な検査対象の選択と適正な検体の提出が正しい診断の基本となる。

	検査方法				
	毒素単独	抗原+毒素	抗原+毒素+細胞毒性	抗原+毒素遺伝子	毒素遺伝子単独
検体数	432	432	431	432	428
感度	58.3 (42/72)	55.6 (40/72)	83.1 (59/71)	86.1 (62/72)	94.4 (68/72)
特異度	94.7 (341/360)	98.3 (354/360)	96.7 (348/360)	97.8 (352/360)	96.3 (343/356)
全体一致率	88.7 (383/432)	91.2 (394/432)	94.4 (407/431)	95.8 (414/432)	96.0 (411/428)
陽性一致率	68.9 (42/61)	87.0 (40/46)	83.1 (59/71)	88.6 (62/70)	84.0 (68/81)
陰性一致率	91.9 (341/371)	91.7 (354/386)	96.7 (348/360)	97.2 (352/362)	98.8 (343/347)

表3. 各種検査法の成績（文献18より引用）

検査法	感度	特異度	使用範囲	費用(\$)	検査法の位置づけ
培養検査	低	中	限定	5-10	診断の手段として不適 毒素産生菌のみが病原菌
分離株毒素 産生検出	高	高	限定	10-30	レファレンス 疫学解析の手段 診断手段としては限定的
細胞毒性 試験	高	高	限定	15-25	レファレンス 診断手段としては限定的
抗原 (GDH) 検 査	高	低	広範	5-15	スクリーニングとしての診断手段 確認が必要
毒素検査 (EIA法)	低	高	広範	5-15	Toxin A/Bの検出 感度が低い
毒素遺伝子 検査	高	高	広範	20-50	急性期のみ使用 偽陽性を考慮

表4. 各種検査法の比較（文献19より引用）

4. 治療

CDI の初期治療では、誘因と考えられる抗菌薬の使用をできるだけ早急に中止するとともに、MNZ ないし Vancomycin (VCM) の投与を考慮するが、重症ないし複雑性の CDI が疑われた場合には、検査結果に拘らず速やかなエンピリック治療を開始することがガイドラインで勧奨されている。2010 年の SHEA/IDSA のガイドラインでは、重症の判断基準として白血球数およびクレアチニン値の上昇を、また複雑性として血圧低下、ショック、イレウス、巨大結腸の合併を挙げている。2013 年の米国臨床消化器病学会 (ACG) によるガイドラインでは低アルブミン血症に加え白血球増多ないし腹部圧痛の有無を重症度の基準とし、複雑性には CDI による ICU 入室、高熱、精神状態の変化や白血球数の著明な異常、乳酸高値、臓器不全なども加えている（表 5）。

標準的治療における抗 CDI 薬の選択は、両ガイドラインとも軽症ないし中等症には MNZ、重症に VCM、複雑性の場合には VCM の高用量の投与を推奨している。ACG のガイドラインでは重症かつ複雑性の CDI に対して VCM 経口投与に加え MNZ の経静脈投与や VCM 経直腸的投与の併用を推奨し、さらに昇圧剤を必要とする血圧低下、敗血症ないし臓器不全の徴候など手術治療を考慮すべき状態を挙げている（表 6）。

重症度	判定基準
軽症～中等症	下痢+重症・複雑性の基準に該当しない
重症	血清 Alb 3g/L未満 + 以下のいずれかを満たす ・ WBC 15,000/μL以上 ・ 腹部圧痛
重症かつ複雑性	以下のいずれかに該当 ・ CDIによるICU入室 ・ 昇圧剤の有無に拘らず血圧が低下 ・ 38.5℃以上の発熱 ・ イレウスまたは著明な腹部膨満 ・ 意識障害 ・ WBC 35,000/μL以上または2,000/μL未満 ・ 血清Lactate 2.2mmol/L超 ・ 臓器不全（人工呼吸、腎不全）
再発	治療完了後8週以内に再発

表5. CDIの重症度判定基準（文献19より引用）

● 全例に輸液蘇生、電解質補正、薬物による静脈血栓症予防 ● イレウス、著明な腹部膨満がなければ経口・経腸栄養を継続 ● 腹部骨盤CTを推奨 → 腸管壁肥厚、腹水、巨大結腸、イレウス、穿孔を検索 ● 著明な腹部膨満なし → VCM 125mg×4日po + MNZ 500mg×3/日静注 ● CDIにより以下に合致する患者は手術療法を考慮 昇圧剤を要する低血圧、敗血症・臓器不全の兆候、意識障害、 WBC ≥ 50,000/μL, Lactate ≥ 5mmol/L, 保存治療5日で改善なし

表6. 重症・難治CDIの治療指針（文献19より引用）

CDI では治療終了後の再発・再燃がしばしばみられ、再発に有効な治療、再発をおこしにくい治療が求められている。CDI の再発例の治療については、初回再発時には初期治療と同一レジメンを推奨し、2 回目の再発の治療法として VCM の漸減、間欠投与ないしリファマイシン系抗菌薬である Rifaximin の併用投与が挙げられている。probiotics の有効性の是非については見解が分かれており、欧米のガイドラインではその使用は推奨されていない。以上に挙げた治療にも拘らず再発する例に対し、最近では究極の probiotics 治療ともいえる腸内細菌移植（便移植）療法が試みられ、極めて良好な成績が報告されている（図 2）。我が国においても炎症性腸疾患患者を対象とした本治療の臨床試験がなされている。

一方、再発をおこしにくい治療法として、RNA ポリメラーゼ阻害作用を有するマクロサイクリック系経口抗菌薬である Fidaxomicin は、抗菌スペクトラムが狭域で腸内細菌叢への影響が少なく、芽胞形成、毒素産生をともに抑制して VCM と同等の有効性を示し、MNZ や VCM より再発が少ないとの成績が示されている（図 3）。芽胞の形成を抑制することから、とりわけ再燃による再発抑制効果に優れている。現在我が国で新たな抗 *C. difficile* 薬として臨床試験中であり、今後の臨床応用が待たれる。また、スチレンスルホン酸高分子ポリマーである Tolevamer は toxin A/B の中和作用を有し毒素吸着剤として作用する。この薬剤は MNZ や VCM と比べ治療効果は劣るものの、再発率が低く再発までの期間も長いとの成績が示されている（図 4）。

C. difficile toxin に対するヒトモノクローナル中和抗体を用いた抗体療法による再発抑制効果が示されている。（図 5）、我が国において抗 toxin B 抗体による治療の有効性が示されており、今後臨床応用が可能となる見通しである。

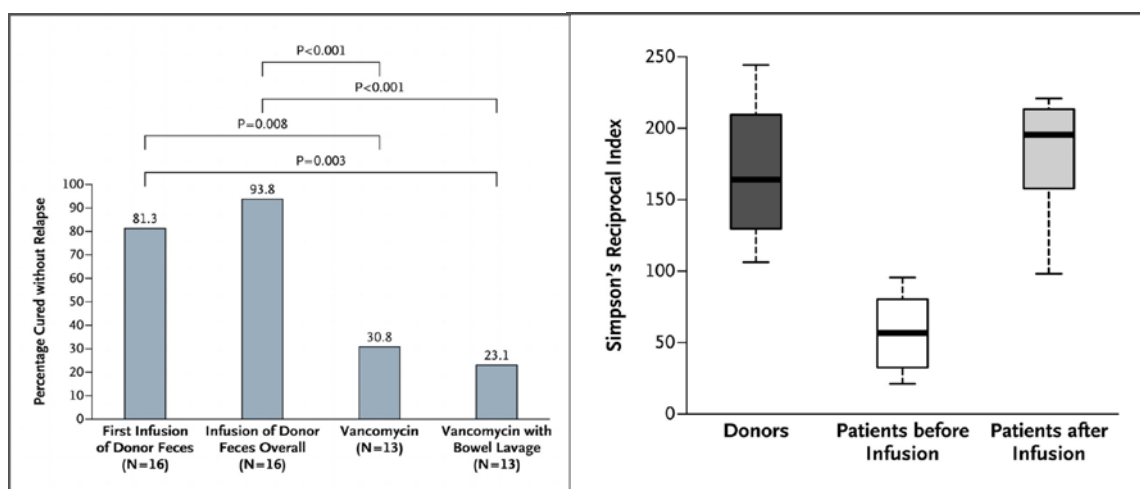


図 2. 腸内細菌移植（便移植）療法の成績（文献 25 より引用）

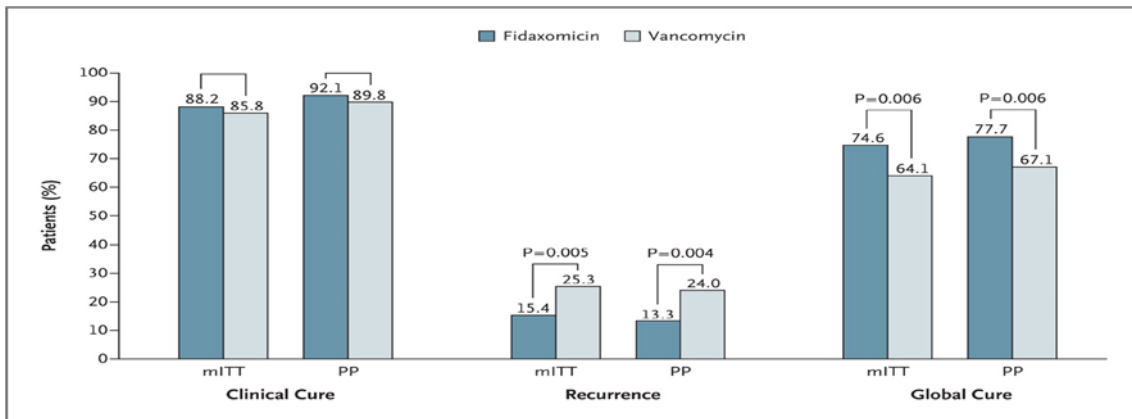


図 3. Fidaxomicin と VCM の比較 (文献 27 より引用)

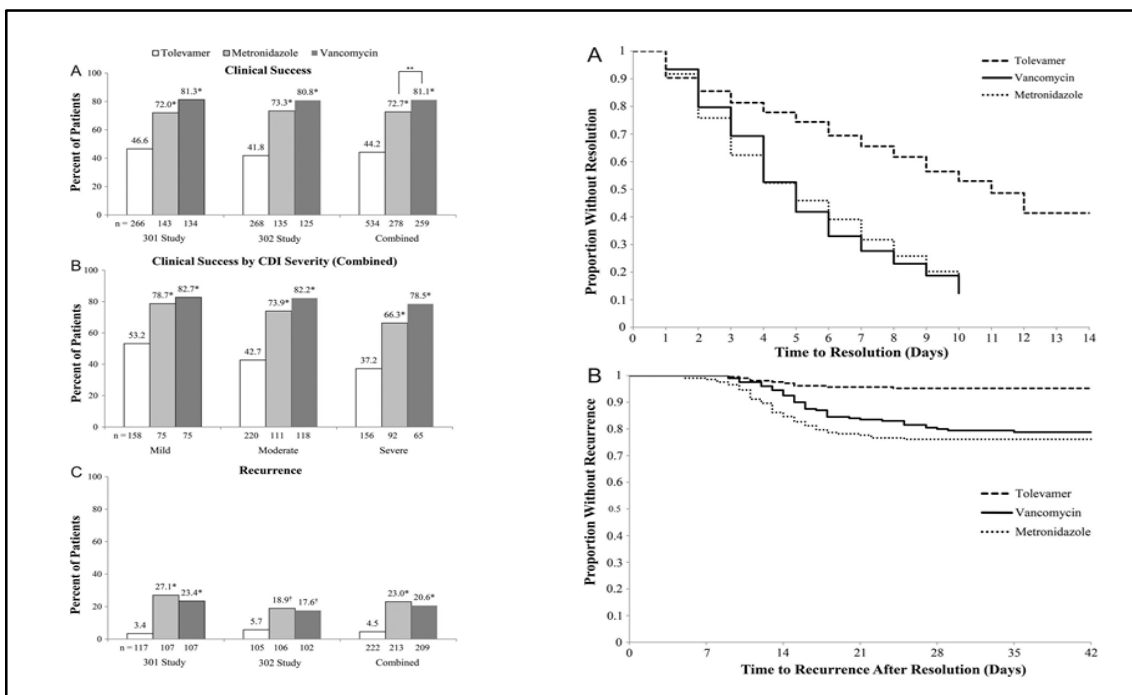


図 4. Tolevamer の再発抑制効果 (文献 29 より引用)

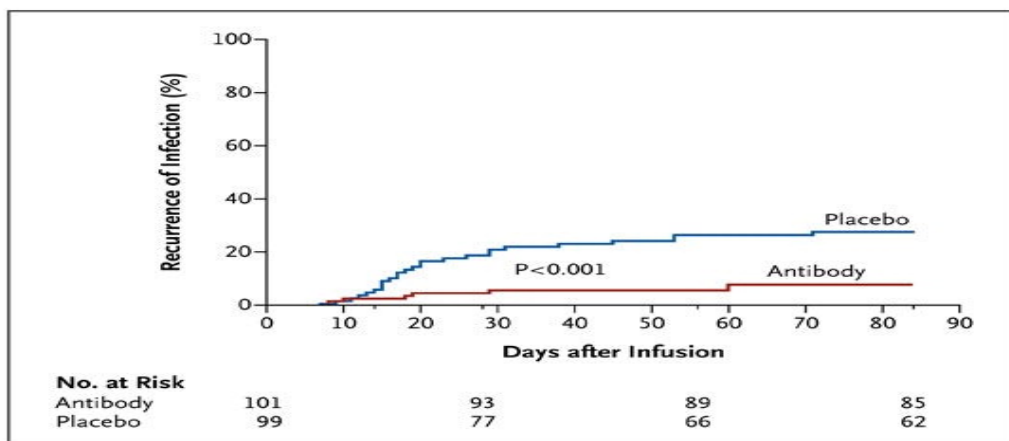


図 5. 抗毒素中和抗体療法の再発抑制効果 (文献 30 より引用)

5. 感染管理

CDI の予防と感染管理においては、感染症を発症する宿主側のリスク軽減、すなわち原因と推定される薬剤の使用を制限することと、感染経路を遮断することがその両輪となる。前者は広域スペクトラムを有する抗菌薬や抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬の使用を制限することであり、特に CDI の既往歴がある患者では再発しやすいため注意が必要である。後者では、おもな感染経路は糞便の経口感染を含めた接触感染であることから、病院感染対策は標準予防策に加え接触感染予防策を実施する。*C. difficile* は糞便に多く含まれるため、CDI 患者は原則的に個室隔離することが望ましい。これが困難な場合には、便失禁がみられる患者や排泄介助の症例から優先的に個室隔離し、患者が多数の場合にはコホーティングを行う。排泄物の取扱いには特に注意が必要となる。

CDIの発生防止、感染管理の質を向上させるために、それぞれの医療施設において① CDIに対する認識を高めるための職員への教育・啓発、② *C. difficile* の検出精度の向上、③ 抗菌薬の適正使用、管理によるCDIの発生防止、④ 標準予防策・接触予防策、隔離予防策、適切な汚物処理などによるCDIの伝搬防止、⑤ サーベイランスによるベースラインの把握とアウトブレイクの察知、⑥ 施設に見合ったマニュアルの整備、などに取り組むことが大切である。

米国の急性期病院における新たなCDIの予防戦略では、（1）すべての急性期病院が行うべき基本的な予防対策（表7）と、（2）基本的な防止対策でコントロールできない場合に、施設内の部署、集団に対しておこなう特別な対策（表8）の2つのカテゴリーに分けて記載されている。

- 適正な抗菌薬使用の促進（抗CDI薬、非抗CDI薬）
- CDI患者の個室収容と接触予防策（PPE適正使用、器具専用化）
- 確実な設備、環境の清掃、消毒（プロトコル作成、芽胞除去）
- 新規患者を速やかに感染制御部門、臨床担当者へ通知
- 検査室ベースのアラートシステムの構築
- サーベイランスの実施、データの分析と報告
- 医療従事者、環境サービス担当者、病院管理者に対する教育
- 必要に応じて、患者と家族への教育（シート、Web サイト、DVDの活用）
- CDC/WHOの推奨する手指衛生、接触予防策の遵守の評価

表7. CDIの発生、施設内伝播防止のための基本的な予防対策（文献15より引用）

- 医療従事者による*C. difficile* の伝搬を最小限にするためのアプローチ
経過により遵守の評価を強化
CDI患者の部屋を出る前に石鹸と水で手指衛生
検査結果が判明するまでは下痢の患者を接触予防策下に置く
症状がなくなった後も患者の退院まで接触予防策の期間を延長する
- 環境からの*C. difficile* の伝搬を最小化するアプローチ
部屋の掃除が適切であるか評価する
環境の清掃、消毒には殺芽胞剤or次亜塩素酸ナトリウム希釈液を使用
次亜塩素酸ナトリウムを用いる場合は環境サービスと連携した体制で
- *C. difficile* のを獲得した場合のCDIのリスク軽減のためのアプローチ
抗菌薬ステewardシッププログラムの開始
・ハイリスク抗菌薬（克林ダマイシン、セファロスポリン、フルオロキノロンなど）の制限
・他の抗菌薬が制限された抗菌薬の代替として不適切に使用されないようモニタリング
・不要な抗菌薬の曝露を最小限に抑える

表8. CDIの制御のための特別な対策（文献15より引用）

CDIの発生率が施設の目標よりも高いままである場合には、新たに発生したCDI患者の配置や接触予防策や手指衛生、環境・機器の清掃が適正に行われているかどうかなどのリスクを評価して問題部署のリーダーや医療従事者とのミーティングを行い、CDIの蔓延を改善させる可能性のある場面を特定する。また検査ないし検査法に変化がないかについて検査室とコミュニケーションをはかる必要がある。

基本的な推奨事項の遵守を確実にすることに加えて、CDI防止プログラムに特別な対策を追加していくのであるが、基本的戦略を超えたこれらの戦略の推奨は根拠となるデータの質が必ずしも高いとはいえず、その実施については各医療施設で個々に検討されるべきである。また、個別またはグループごとに対策を段階的に実施する、あるいは第1段階の対策を実践しても改善しない場合に次の段階の対策を追加していくなどさまざまなアプローチが考えられるが、CDIのリスク評価に基づいて優先項目を選択するべきである。

環境の消毒について、*C. difficile*の芽胞に有効な消毒法として、過酸化水素（HPV）、ドライオゾン、塩素発生剤とマイクロファイバークロスの併用、高温加熱乾燥蒸気噴霧による洗浄と消毒液との併用、蒸気清浄、過酢酸含有ワイプなどについて検討した成績では、HPV、塩素発生剤、過酢酸含有ワイプの有効性が統計学的に有意であった。短波長紫外線はHPVと比べ除染に要する時間を1/3に短縮させ、ナノ構造紫外線反射壁コーティングの併用はこれをさらに1/5に短縮させた。CDIのアウトブレイク時における効率的な環境の除染に期待できる。

【参考文献】

- 1) 加藤はる, 他: *Clostridium difficile* 感染症と細菌学的検査. 日臨微誌 2002; 12: 115-122
- 2) Magill SS, et al.: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. New Engl J Med 2014; 370(13): 1198-2083
- 3) CDC: Antibiotic threats in the United State, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 4) 国公立大学附属病院感染対策協議会編: 病院感染対策ガイドライン改訂第2版 (2015.1)
- 5) Pépin J, et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ, 2004 31;171(5):466-72
- 6) Viswanathan VK, et al.: *Clostridium difficile* infection. An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. Gut Microbes. 2010 Jul-Aug; 1(4): 234-242
- 7) Jhung MA, et al.: Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. Emerg Infect Dis. 2008; 14:1039-45
- 8) Songer JG et al: *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:819-21
- 9) Hensgens MP, Kuijper EJ.: *Clostridium difficile* infection caused by binary toxin-positive strains. Emerg Infect Dis. 2013;19(9):1539-40.
- 10) Walk ST, et al.: *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. Clin Infect Dis. 2012 Dec;55(12):1661-8.
- 11) Bacci S, et al.: Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. Emerg Infect Dis. 2011 Jun;17(6):976-82.
- 12) Bauer MP, et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):63-73
- 13) 森伸晃: クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域 2015;31(1):26-31
- 14) Kelly CP, et al.: *Clostridium difficile*--more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-1940
- 15) Dubberke, ER, et al.: Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control and Hosp Epidemiol 2014 ; 35(6) : 628-645
- 16) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-45
- 17) 上田安希子, 他: 便中 *Clostridium difficile* Toxin A および Toxin B 同時検出試薬の有用性に関する比較検討. 臨床微生物 2011;21(1):51-5

- 18) Novak-Weekley SM et al. : Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. JCM 2010; 48(3): 889–893
- 19) Surawicz CM et al.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013 Apr;108(4):478-98
- 20) Tedesco FJ, et al.: Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985;80(11):867-8
- 21) Debast SB, et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. ClinMicrobiol Infect 2014 Mar, 20 Supple 2:1-26
- 22) Woo T D H et al. : Inhibition of the cytotoxic effect of Clostridium difficile in vitro by Clostridium butyricum MIYAIRI 588 strain. J Med Microbiol 2011;60:1617-1625
- 23) Johnston BC, et al: Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(12):878-888
- 24) Allen SJ, et al: Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013;382:1249-57
- 25) van Nood E et al. : Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;368:407-415
- 26) Youngster, et al.: Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA. 2014;312(17):1772-1778
- 27) Louie TJ et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-431
- 28) Eyre DW et.al.: Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with Clostridium difficile. JID 2014;209(9):1446-51
- 29) Johnson S et al.: Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis. 2014;59:345-354
- 30) Lowy I et al. : Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010;362:197-205
- 31) Doan L, et al.: Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with Clostridium difficile 027. J Hosp Infect 2012 ; 82(2): 114-121
- 32) Rutala WA, et al.: Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 ; 31(10): 1025-1029
- 33) Rutala WA, et al.: Rapid hospital room decontamination using ultraviolet (UV) light with a nanostructured UV-reflective wall coating. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(5): 527-9