末期腎不全患者に発症し市中獲得が疑われた 劇症型 *Clostridium difficile* 腸炎の 1 例

盛崎 瑞葉¹ 吉藤 歩¹ 伊藤 智章¹ 川口 隆久¹
篠塚 圭祐¹ 杉田 香代子² 中谷 英章¹ 徳山 博文¹
林 晃一¹ 林 松彦³ 加藤 はる⁴ 脇野 修¹
伊藤 裕¹

¹慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 ²慶應義塾大学医学部感染制御センター

³慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター ⁴国立感染研究所細菌第二部

キーワード：*Clostridium difficile* 感染症，末期腎不全

〈要旨〉

Clostridium difficile 感染症（CDI）は一般に，入院患者が抗菌薬使用に関連して発症する下痢症・腸炎として知られているが，近年，抗菌薬投与歴のない CDI 市中感染も増加傾向である．今回われわれは末期腎不全患者が全身倦怠感・腹痛を主訴に来院し，ショック・下血を伴い市中獲得が疑われた劇症型 CDI により予後不良な経過をたどった症例を経験した．本症例は入院翌日に提出した便検体においては食中毒を中心とした検査が行われ，CDI 診断を目的とする細菌学的検査が施行されず，診断が遅れた．慢性腎不全という免疫能低下状態は CDI のリスクと考えられ，市中感染腸管感染症として CDI も鑑別する必要がある．

A case of community-acquired fulminant *Clostridium difficile* colitis in a patient with end-stage renal disease

Mitsuha Morisaki¹, Ayumi Yoshifuji¹, Tomoaki Ito¹, Takahisa Kawaguchi¹, Keisuke Shinozuka¹, Kayoko Sugita², Hideaki Nakaya¹, Hirobumi Tokuyama¹, Koichi Hayashi¹, Matsuhiko Hayashi³, Haru Kato⁴, Shu Wakino¹, Hiroshi Itoh¹

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University ; ²Center for Infectious Disease and Infection Control, School of Medicine, Keio University ; ³Apheresis and Dialysis Center, School of Medicine, Keio University ; ⁴Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

Keywords : *Clostridium difficile* infection, end-stage renal disease

〈Abstract〉

Clostridium difficile colitis is considered to be a healthcare facility-associated infection caused by antimicrobial therapy; however, the number of community-acquired cases of *C. difficile* infection involving patients with no history of anti-microbial therapy has recently been growing. Herein, we report a case in which a patient with end-stage renal disease developed fulminant *C. difficile* colitis, which was suspected to be community-acquired, and exhibited melena and massive bleeding. As this was a community-acquired case, appropriate laboratory tests for *C. difficile* infection were not performed, resulting in a delayed diagnosis. Since end-stage renal disease put the patient in an immunocompromised state, he should have been considered to be at high risk of *C. difficile* infection despite the fact that he had no history of anti-microbial therapy. The present case suggested the importance of community-acquired *C. difficile* colitis in end-stage renal disease.

緒 言

Clostridium difficile (*C. difficile*) は、入院患者における抗菌薬関連下痢症・腸炎の重要な原因菌である¹⁾。主に抗菌薬の使用によって腸内の正常細菌叢が攪乱された結果、*C. difficile* が増殖し、増殖した *C. difficile* が toxin A, toxin B などの毒素を産生することによって腹痛・下痢などの症状を呈する。しかし、近年、抗菌薬非使用下にもかかわらず発症する市中感染 *C. difficile* 感染症 (*Clostridium difficile* infection: CDI) が注目されている。末期腎不全や血液透析患者は免疫低下状態であるが、これらの患者における市中感染 CDI の症例は報告が少ない。今回われわれは末期腎不全患者に発症し市中感染が疑われて劇症化の経過をとった CDI の 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

75 歳、男性。

主訴：全身倦怠感、腹痛。

現病歴：15 年前より原因不明の慢性腎臓病（血清クレアチニン 2 mg/dL 前後）にて当院に通院していた。2 年前に胸部大動脈瘤に対して人工血管置換術が施行され、その後、徐々に腎機能が増悪し、1 年前には血清 Cr 5.5 mg/dL (eGFR 9 mL/分/1.73 m²) となった。保存的に経過をみられていたが、全身倦怠感、食欲不振などの尿毒症症状が出現したため、約 1 か月半前に内シャント造設術が施行された。

1 週間前より倦怠感がさらに増悪し、嘔気と食思不振も出現した。入院 2 日前からは腹痛と便秘が出現し、歩行困難となったため救急要請した。来院時 Hb 5.7 g/dL と貧血の進行を認め、全身状態も不良であった

ため精査加療目的に緊急入院となった。

既往歴：胸部大動脈瘤術後、腹部大動脈瘤、虚血性心疾患（60 歳、62 歳、73 歳時に経皮的冠動脈形成術施行）、慢性閉塞性肺疾患。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴：10 本/日を 54 年間（72 歳まで）、飲酒歴：機会飲酒。

内服薬：ロサルタン 12.5 mg、カルベジロール 1.25 mg、フロセミド 20 mg、硫酸第一鉄 105 mg、クロピドグレル 75 mg、ロスバスタチン 2.5 mg、ジルチアゼム 200 mg、レバミピド 300 mg、ラベプラゾール 10 mg、トリメプチン 300 mg、タムスロシン 0.2 mg、フルチカゾン 1 日 2 回吸入、チオトロピウム 1 日 1 回吸入。

入院時身体所見：意識レベル JCS 0、血圧 147/88 mmHg、脈拍 84/分・整、体温 37.5℃、呼吸数 20 回/分、SpO₂ 96%（室内気）、眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄染なし。頸静脈怒張なし。心音純、雑音なし。呼吸音整。腹部正中に膨隆あり、拍動を触知する。腸蠕動音正常、軟、心窩部と下腹部に圧痛あり、反跳痛なし。肝臓および脾臓を触知しない。両上肢に著明な圧痕性浮腫を認める。右前腕に内シャントを認めスリル触知しシャント音を良好に聴取する。

入院時検査所見：正球性正色素性の著明な貧血を認め、白血球と血小板も軽度減少していた。血中総蛋白、アルブミンが低値であり、CRP とプロカルシトニンの軽度上昇を認めた（表 1）。

糞便検体における細菌学的検査：第 2 病日において CDI が疑われていなかったため酵素抗体法による糞便中 *C. difficile* 毒素検出検査（迅速キット）がなされなかったが、嫌気培養検査において毒素産生性 *C. difficile* が分離された。第 4 病日には、糞便中 *C. difficile* 毒素検出検査が行われたが、糞便中毒素（toxin A/

表 1 Results of blood examination at admission

WBC	3,200/ μ L	動脈血液ガス分析（室内気）	Na	137.0 mEq/L
好中球	64.7%	pH	K	4.7 mEq/L
好酸球	2.2%	pO ₂	Cl	110 mEq/L
好塩基球	0.3%	pCO ₂	Ca	7.7 mg/dL
単球	11%	AG	IP	2.9 mg/dL
リンパ球	21.8%	乳酸	UA	5.7 mg/dL
RBC	170 $\times 10^4$ / μ L	HCO ₃ ⁻	Glu	98 mg/dL
Hb	5.7 g/dL	BE	Fe	24 μ g/dL
MCV	102 fL	TP	TIBC	120 μ g/dL
HCT	17.3%	Alb	フェリチン	495 ng/mL
PLT	10.5 $\times 10^4$ / μ L	T-Bil	CRP	1.13 mg/dL
		AST	プロカルシトニン	3.12 ng/mL
APTT	34.1秒	ALT	IgG	1,878 mg/dL
PT-%	79%	γ GTP	IgA	257 mg/dL
PT-INR	1.15	AMY	IgM	86 mg/dL
FNG-C	93 mg/dL	UN		
D ダイマー	47.5 μ g/mL	Cre		

toxin B) 陰性, glutamate dehydrogenase (GDH) 陽性であった (表 2).

分離菌株は toxin A 陽性-toxin B 陽性-binary toxin (CD T) 陰性であった. 分離菌株のタイピング解析では, PCR-ribotype y32, *slpA* sequence type kr-03 であり, 日本の医療機関で優勢となっているタイプではなかった (図 1).

腹部 X 線写真 (第 10 病日): 横行結腸は最大径 80 mm と著明に拡大し巨大結腸症を呈していた (図 2).

腹部骨盤単純 CT (第 10 病日): 横行結腸の著明な拡大を認めた (図 3a).

(第 41 病日): 造影 CT の早期相で横行結腸肝彎曲に造影剤の漏出を認め, 活動性出血の所見であった (図 3b, 矢印).

血管造影検査 (第 41 病日): 中結腸動脈の末梢で肝彎曲に一致する部位に造影剤の漏出を認めた (図 4, 矢印).

下部消化管内視鏡検査 (第 48 病日): 横行結腸肝彎曲に憩室出血の所見を認めた (図 5a).

(第 54 病日): 肝彎曲に多発する潰瘍からの出血を認め虚血性腸炎の所見を認めた (図 5b).

入院後経過 (図 6): 腹痛および著明な貧血の精査目的で入院となった. 腹部骨盤単純 CT では明らかな腹痛の原因は認めず, 入院翌日から頻回の下痢 (水様便が 10 行以上/日) と発熱を認め, 腸炎と診断し, 禁食・腸管安静とした. 入院時著明な貧血を認めたが血便は認めず, 上部消化管内視鏡検査でも明らかな出血源は認められなかった. CRP, プロカルシトニンの軽度上昇およびフェリチンが高値であったことから, 炎症に伴う消耗性貧血と末期腎不全による腎性貧血によるものと考えられた. しかし, 入院後も腹痛は増悪し, 末期腎不全, 貧血, 栄養状態不良などがあり, 全身状態が悪かったことから, 重症感染症も否定できないと考え, 入院第 3 病日からピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam: PIPC/TAZ) の投与を開始した. また, 入院時の全身倦怠感, 腹痛, 貧血などに関しては末期腎不全に伴う尿毒症の症状の可能性も考え, 第 3 病日より血液透析を導入し, 以降週 2 回の維持透析を施行するも血液透析開始に伴った腹部症状の改善はみられなかった. 第 2 病日より下痢を認めたた

表 2 Results of laboratory tests for CDI

	入院第 2 病日	入院第 4 病日
糞便中 <i>C. difficile</i> 毒素検出	実施せず	陰性
糞便中 GDH 検出	実施せず	陽性
毒素産生性 <i>C. difficile</i> 分離培養	陽性	陽性

*binary toxin

図 1 PCR ribotype patterns of *Clostridium difficile* isolates recovered from this case and A⁺B⁺CDT⁻ strains, which are predominant in medical facilities in Japan.

図 2 Abdominal radiograph at day 10. Megacolon is presented.

めに便培養を提出したところ、当初食中毒を中心とした検査が行われたが、第9病日に、入院第2病日の便検体の嫌気培養検査において毒素産生性 *C. difficile* が分離されたことが判明したため、入院前からの腹痛や入院後の下痢などの腹部症状が CDI であると診断した。PIPC/TAZ は中止のうえ、第9病日より Johns Hopkins Antibiotic (ABX) Guide に従い、メトロニダゾール (metronidazole : MTZ) 1,500 mg/day の内服を開始した。しかし MTZ 内服開始後も水様便と腹痛は改善を認めず、発熱と炎症反応高値 (CRP 20 mg/dL 以上) も持続した。第13病日には血圧の低下も認めため、原因不明の敗血症性ショックと判断し、メロペネム (meropenem : MEPM) とバンコマイシン (vancomycin : VCM) の静脈内投与を開始し、血圧低下に対してはノルアドレナリン (noradrenaline : NA) の持続静注を開始した。抗菌薬の全身投与に伴い下痢回数の増加を認めたため、CDI の悪化と考え、第17病日に MTZ の内服を中止して VCM 500 mg/day の内服を開始した。その後も血液培養を繰り返し採取するも、起因菌が判明せず、抗菌薬を変更せず継続していたところ、徐々に血圧が安定し、第29病日に NA を離脱したため MEPM と VCM の静脈内投与は終了した。また、水様便も徐々に減少したため、VCM 内服についても、第40病日に投与を終了した。第41病日に大量の下血があり、血圧低下と著明な貧血の進行を認めた。緊急で造影 CT 検査と血管造影検査を施行し

図 3 CT images of abdomen to pelvis
a : CT at day 10. Megacolon is presented.
b : CT at day 41. Leakage of contrast agent is shown by arrow.

たところ中結腸動脈の末梢から活動性の憩室出血を認めた (図 3b, 図 4) ため、放射線科にて緊急で血管内治療による中結腸動脈の塞栓術が施行され止血が得られ、血圧は安定した。しかし、第45病日にも再度血圧低下を伴う大量下血を認め、血管造影では前回と同部位からの出血であり血管内治療の2回目が施行された。さらに第48病日と第52病日にも大量下血を認め、第48病日は下部消化管内視鏡にて出血部のクリッピングが施行され (図 5a)、第52病日は3回目の血管内治療が施行された。出血を繰り返したため、腸切除の手術適応について消化器外科と相談したが、全身状態が悪く、全身麻酔での開腹手術はリスクが高いと判断し保存的加療を継続する方針となった。第54病日に大腸粘膜の状態を確認する目的で下部消化管内視鏡検査が施行されたところ、肝彎曲に多発する潰瘍からの出血を認め虚血性腸炎の所見と考えられた (図 5b)。

以降大量下血は認めなかったため食事の経口摂取を開始した。しかし、重症下痢とその後の下部消化管出血により禁食期間が長期にわたったため嚥下機能は低下し、誤嚥を繰り返すようになった。第71病日の夜間に嘔吐と誤嚥を起こし、酸素化の低下と意識レベルの

図 4 Angiography of superior mesenteric artery at day 41. Leakage of contrast agent is shown by arrow.

図 5 Colonoscopy images

a : Colonoscopy at day 48. Active bleeding is shown.

b : Colonoscopy at day 54. Multiple ulcers and clipping are shown.

低下を認めた。血液ガス分析では高二酸化炭素血症を呈しており、慢性閉塞性肺疾患を背景として誤嚥により CO_2 ナルコーシスを発症していると考えられたが、意識レベルの低下を伴っていたため非侵襲的陽圧換気も難しい状況であった。家族と相談のうえ、人工呼吸器装着や胸骨圧迫は行わない方針となり、第72病日に死亡した。

II. 考 察

末期腎不全患者に発症した市中獲得 *Clostridium difficile* による劇症腸炎の1例を経験した。SHEA-IDSA ガイドライン 2010²⁾によると CDI の診断基準と

して①下痢(24時間以内に3回以上の無形便)の存在、②毒素産生性 *C. difficile* または *C. difficile* 毒素の検出、または下部消化管内視鏡検査での偽膜性大腸炎の所見、を満たすものとしている。本例は入院翌日より下痢を認め、第2病日に採取された便検体から toxin A-toxin B 陽性 *C. difficile* が検出されたことから CDI と診断された。

CDIは入院中の患者で抗菌薬使用により発症する疾患として知られているが、近年抗菌薬非使用下で、12週間以内に入院歴がなく、入院してから48時間以内に発症する市中感染の症例が増加しており注目されている^{2,3)}。Gupta ら³⁾の報告によると、医療感染と比較して市中感染の CDI は、抗菌薬使用歴が少ない⁴⁾、平均

図 6 Clinical course of this case

The graph shows the time course of CRP levels, fever and systolic blood pressure. The records of chemotherapy were also presented.

MTZ : metronidazole, VCM : vancomycin, MEPM : meropenem, NA : noradrenaline, CF : colon fiberoscopy, IVR : interventional radiology

年齢が低い^{4,5)}，市中感染した患者の中で抗菌薬使用歴の認めない患者では制酸薬である proton pump inhibitor の使用歴が多い⁶⁾などの特徴がある。市中感染が増加した要因として制酸薬の使用頻度が増加したこと，CDI の患者が退院し，外来通院することなどで感染が拡大している可能性があること，無症候性のキャリアが増えて食事や水やペットを介して感染が拡大していること，下痢の症状のある患者に対してより積極的に *C. difficile* 検査を行うようになったことなどが指摘されている³⁾。本例に関しては，入院約1か月半前のシャント造設の際に1週間入院し，術中に1回のみ第1世代セファロスポリン系抗菌薬を投与されていた。Wiström ら⁷⁾によると抗菌薬関連の CDI は3日以上抗菌薬長期投与下で発症することが多いことから，今回の CDI 発症の原因である可能性は低いと考えられた。12週間以内に入院歴があるため市中感染と確定はできないが，CDI の最初の症状と考えられた腹痛と便秘は入院前に発症し，下痢の発症は入院翌日であったことと，入院第2病日の便培養から *C. difficile* が検出されていることから市中感染 CDI の可能性が高いと考えられた。また，Gupta ら³⁾が報告している市中感染の特徴の中では本例は proton pump inhibitor であるラベプラゾールを内服していた。

C. difficile の産生する toxin A および toxin B は本菌の病原性に重要な役割を果たすが，toxin A および toxin B 以外に第3の毒素といわれる binary toxin (CDT) を産生する強毒性株である PCR-ribotype 027 (BI/NAP1/027) や PCR-ribotype 078 が欧米で注目さ

れている。Goorhuis ら⁸⁾は PCR-ribotype 027 や type 078 は重症化に関係し，さらに type 078 は type 027 に比較すると若年者で多く，市中感染症例が多いと報告している。本例から分離された菌株は，図1では示していないが type 027 および type 078 には該当しなかった。また，日本では，toxin A 陽性 toxin B 陽性 CDT 陰性である PCR-ribotype 018 (smz) 株や，toxin A 陰性 toxin B 陽性 CDT 陰性である PCR-ribotype 369 (trf) が優勢であり⁹⁾，特に PCR-ribotype 018 株は，イタリアでは抗菌薬に対する耐性が指摘されており¹⁰⁾，また，ヨーロッパにおいて分離された *C. difficile* の菌株の中でも重症化に関与している菌株の一つであると指摘されている¹¹⁾など，国外でも注目されている。本例に関しては，臨床経過は劇症に分類されるが，分離菌株は国内外で優勢株・流行株として問題となっているタイプではなかった。

CDI と慢性腎臓病の関連についての報告は少ない。慢性腎臓病を含む易感染宿主は疾患による免疫力低下に加え，入院期間が長く広域抗菌薬を使用される頻度が高いことから，CDI に罹患しやすいとされている。Keddis ら¹²⁾は，慢性腎不全患者全体の中で CDI に罹患した患者を CDI に罹患していない患者と比較すると CDI に罹患した患者のほうが腸切除や長期入院，死亡などの合併症の割合が高いと報告している。また，Eddi ら¹³⁾は，慢性腎臓病の中でも特に維持透析中の患者において CDI に罹患するリスクが高いと報告している。市中感染に関連しては，Gupta ら³⁾によると，近年は慢性腎臓病を含むさまざまな既往のある患者が

自宅療養や外来通院する機会が増え、その結果、市中感染のCDIも増えている可能性があるとしている。本例は、発症時は血液透析導入直前の末期腎不全患者であり、頻回に病院への通院歴があったため外来で *C. difficile* を獲得した可能性も考えられる。また、貧血や栄養状態不良なども認め全身状態が悪く免疫低下状態であったことから、CDIに罹患するリスクも高かったと考えられる¹⁴⁾。

CDIの重症度の分類に関しては、Eatonら¹⁴⁾の報告によると、大量輸液が必要、イレウス、腹膜刺激徴候、白血球数 $>20,000/\mu\text{L}$ 、 38.5°C 以上の発熱などが重症化の指標であり、さらに腸管穿孔、中毒性巨大結腸症、大腸虚血、輸血が必要な下部消化管出血、多臓器不全を伴う敗血症、敗血症性ショックなどを合併した場合には劇症と分類される。また、Sailhamerら¹⁵⁾の報告によると、劇症化の頻度は4.1%、劇症化した症例の死亡率は34.7%であり、CDIは重症化した場合には致死的な病態となりうる。本例は経過中に中毒性巨大結腸症、敗血症性ショックを認めたことから劇症に分類された。さらにそれらが改善傾向を認めるも全身状態が不安定な時期に、憩室出血による輸血が必要な大量の下部消化管出血を認めた。憩室出血とCDIとの因果関係は不明だが、CDIによる粘膜の炎症が憩室出血発症に関与した可能性は否定できない。また、第54病日の下部消化管内視鏡検査で認めた虚血性腸炎はそれまでの血管内治療による塞栓術の影響もあると考えられた。このように本症例は、劇症のCDIに加えて重篤な下部消化管出血も認め、致死的な転機となったが、入院時より腹痛、便秘などのCDIの症状を示していたのにもかかわらず、CDIに一般的に多いとされている下痢や白血球増多は入院時には認めなかった。Jaberら¹⁶⁾によると劇症のうち8~50%で下痢を認めず、Anandら¹⁷⁾によるとCDIのうち白血球増多を認めるものは60%であるとの報告もあり、下痢や白血球増多などの典型的な症状がなくてもCDIの可能性があり、さらに劇症となる可能性もあることは教訓的であると考えられた。

CDIに対する治療は、Eatonら¹⁴⁾によると、重症以上のCDIに対してはVCMの経口投与（500~2,000 mg/day）、イレウスまたは経口で改善しない場合はVCMの注腸投与（500 mg/100 mL 1日3~4回）などを行う。それでも効果が乏しい場合にはMTZの静脈内投与やfidaxomicinの投与を行うとしている。また、腸穿孔、中毒性巨大結腸症、腸管壊死、急速進行性または再発性で敗血症や多臓器不全を伴う場合には緊急手術の適応となる。Lamontagneら¹⁸⁾は、易感染性、

65歳以上、血中白血球数が $20,000/\mu\text{L}$ 以上、血漿の乳酸値が $2.2\sim 4.9\text{ mEq/L}$ の場合には緊急手術を急いだほうがよいと推奨している。本例の治療に関しては、全身状態不良のうえ、第4病日に採取した便検体でも迅速キットでは毒素陰性であり、第2病日に採取した便検体から毒素産生性 *C. difficile* 分離培養が陽性と判明する前に行った抗菌薬投与でさらにCDIが重症化・劇症化したと考えられる。迅速キットによる毒素検出は、毒素産生性 *C. difficile* 分離培養検査と比較すると感度が低いことが知られている。本例のような重症CDI例においても陰性結果となりうることは、検査結果を読む際には考慮すべきと考えられる。また、増悪時に、速やかにMTZ経口投与からVCM経口投与への切り替え、効果が乏しい場合には500 mgより2,000 mgまで増量を検討すべきであったとの反省点がある。経過中に大量出血を伴う憩室出血を繰り返しており手術適応も検討されたが、全身状態が悪く手術治療に踏み切れなかったことも治療に難渋した原因と考えられる。

さらに市中感染型の下痢では通常、病原性大腸菌や *Salmonella*, *Campylobacter* などの病原菌による感染症を疑って検査依頼がなされるため、*C. difficile* 分離培養がなされることは少ない。しかし、本症例から慢性腎臓病は免疫能低下状態でありCDI発症のリスクと考え、白血球増加や高熱といった典型的な症状がなくても入院時にCDIを目的とした便培養検査を行うことで患者の予後改善につながると考えられる。

結 語

末期腎不全患者に発症し市中獲得が疑われた劇症型CDIの1症例を経験した。近年CDI市中感染例が増加しており、末期腎不全は本感染症の危険因子の一つであるため、外来通院中の患者でも本疾患を疑った場合には本菌を念頭にCDIを目的とした便培養を提出し、劇症化のリスクにも十分留意して治療にあたる必要があると考えられた。

文献

- 1) 斉藤裕輔, 渡二郎, 藤谷幹浩, 他. 薬剤性腸炎の起因薬剤と病態・発生機序. 胃と腸 2000; 35: 1117-24.
- 2) 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: 431-55.

- 3) Gupta A, Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 63-72.
- 4) Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
- 5) Dumyati G, Stevens V, Hannett GE, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infections, Monroe County, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 392-400.
- 6) Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1359-67.
- 7) Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43-50.
- 8) Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1162-70.
- 9) Senoh M, Kato H, Fukuda T, et al. Predominance of PCR-ribotypes, 018(smz) and 369(trf) of *Clostridium difficile* in Japan: a potential relationship with other global circulating strains? *J Med Microbiol* 2015; 64: 1226-36.
- 10) Freeman J, Vernon J, Morris K, et al; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 248. e9-248. e16.
- 11) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63-73.
- 12) Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1046-53.
- 13) Eddi R, Malik MN, Shakov R, Baddoura WJ, Chandran C, Debari VA. Chronic kidney disease as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 471-5.
- 14) Eaton SR, Mazuski JE. Overview of severe *Clostridium difficile* infection. *Crit Care Clin* 2013; 29: 827-39.
- 15) Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433-9.
- 16) Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, Reeves ME. Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3195-203.
- 17) Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 519-23.
- 18) Lamontagne F, Labbé A, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267-72.