



先進医療として、「再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」を開始しました

先進医療とは、一般の保険診療の水準を超えた最新で高度な医療技術を、厚生労働省に承認された保険医療機関に限って行われる医療行為です。

滋賀医科大学医学部附属病院では、先進医療として、令和2年3月に「再発性 *Clostridioides difficile*（クロストリジオイデス・ディフィシル）関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」が承認されました。

POINT

- クロストリジオイデス・ディフィシル関連下痢症・腸炎とは、
抗菌薬の内服などが原因で腸内細菌叢のバランスが崩れ、クロストリジオイデス・ディフィシルという細菌が異常増殖し、毒素を産生することにより発症する疾病です。
- 糞便微生物叢移植は、
患者さん自身でドナー（糞便提供者）候補者を確保いただき、スクリーニング検査で選定した後、ドナーから便を採取して微生物叢を抽出し、それを大腸内視鏡により盲腸付近に散布（移植）します。これにより、崩れてしまった腸内細菌のバランスを正常な状態に戻し、症状を改善することが期待できます。
- クロストリジオイデス・ディフィシル関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植は主に海外で有効性が報告されていますが、日本ではまだデータが十分ではありません。今回の先進医療を通して、有効性と安全性の評価を行い、この治療が日本で保険診療として受けられるようになることを目標としています。

本件発信元

滋賀医科大学総務企画課 叶、岸

TEL：077-548-2012

e-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

内容詳細（別紙）

再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

【はじめに】

令和2年3月、「再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植」が先進医療として厚生労働省に承認されました。ここでは、背景と先進医療技術の概要につきまして解説をさせていただきます。

【*Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎とは】

Clostridioides difficile (*C. difficile*) は1935年にHallとO'Tooleらが当初 *Clostridium difficile* として報告したグラム陽性の芽胞形成性偏性嫌気性細菌であり[1]、2016年に *Clostridioides difficile* として再分類されています[2]。*C. difficile* 感染症 (*C. difficile* infection: CDI) は抗菌薬の内服などが原因で腸内細菌叢のバランスが崩れ、*C. difficile* という細菌が異常増殖し、腸管内で毒素を産生することによって引き起こされる発熱や下痢症状を主症状とした腸管感染症であります。CDIは市中では抗菌薬投与に伴う菌交代の結果として生じますが、院内感染症としてもアウトブレイクを生じることが知られています。CDIは偽膜性腸炎と呼ばれることもあります。

CDIの発症には *C. difficile* の産生するトキシンAとトキシンBが関与することが明らかとなっています。*C. difficile* は毒素産生株と毒素非産生株があり、毒素非産生株はCDIを発症しません。毒素にはトキシンA、トキシンBと第3の毒素であるバイナリートキシンがあります。通常はトキシンA、トキシンBの両方あるいはトキシンBのみが産生されません。第3の毒素であるバイナリートキシンは、2000年代初頭から欧米を中心にアウトブレイクが報告されている強毒株 (NAP1/B1/027) が産生する毒素でAサブユニットとBサブユニットから構成され、ADPリボシル化作用および下痢惹起作用を持つことが明らかとなっています。この強毒株は毒素産生を抑制する遺伝子 *tcdC* の *mutation* があり、トキシンAの産生能が16倍、トキシンBの産生能が23倍に亢進しているため、CDIが重症化しやすいことが報告されています[3]。

【国内外における *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎の状況】

健常人における *C. difficile* 保菌率は5~15%程度とされますが、小児、特に1歳未満の新生児や乳児では保菌率が高く、無症状であっても入院中患者の保菌率は50%以上と報告されています[4]。

入院患者の抗菌薬投与に関連する下痢症状は3~29%に上るとされ[5]、*C. difficile* は抗菌薬関連下痢症の10~25%、抗菌薬関連大腸炎の50~75%、抗菌薬関連偽膜性大腸炎の90~100%の原因菌とされています[6,7]。また、*C. difficile* による偽膜性腸炎や *C. difficile* 関

連疾患の死亡率は6～30%であることが報告されています[7, 8]。

CDIは北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、米国の2011年の統計ではCDI発症者は推定453,000人で、CDIによる死者は推定29,300人とされています[9]。本邦における市中におけるCDIの発生率は1.4/100,000人年であると報告されています[10]が、これはアメリカやイギリス、スウェーデンでの報告が7.7～29.5/100,000人年であること[11]を考えると低値であり、また重症度も高くないと報告されています[10]。

CDI重症例のアウトブレイクについても報告として、カナダのケベックでは2004年に1,719件のCDIを確認し、そのほとんどが強毒株であるNAP1/B1/027株であり[12]、アメリカやヨーロッパからも同様の報告がなされています[3]。日本では散発的にNAP1/B1/027株の報告は見られています[13, 14]が、現時点のところ大規模なアウトブレイクの報告はありません。

【これまでに実施されてきた標準治療の経緯及び内容】

CDIの初期治療は誘因と考えられる抗菌薬の使用を出来るだけ早急に中止し、全身状態の管理に加えて標準治療薬の投与が推奨されています。また、標準治療薬にはバンコマイシンやメトロニダゾールが用いられますが、重症度に応じて治療薬を選択します。本邦の*Clostridioides (Clostridium) difficile*感染症診療ガイドライン(図1)[15]と米国でのガイドライン(表1)[16]を示します。本邦のガイドラインでは非重症例ではメトロニダゾールが、重症例ではバンコマイシンが適応となっています(図1)。また、再発例ではバンコマイシンもしくはフィダキソマイシンが、2回以上の再発を繰り返す難治例についてはフィダキソマイシンを使用することを第一選択薬として勧められています。再発抑制として抗トキシンB抗体であるベズロトクスマブを免疫不全状態・重症CDI・強毒株(リボタイプ027, 078または244)・過去3回以上の既往歴などの患者に対して考慮することとなっています[15]。

米国のガイドラインではバンコマイシン(表内ではVANと記載)とフィダキソマイシン(表内ではFDXと記載)が治療の中心となっています(表1)[16]。

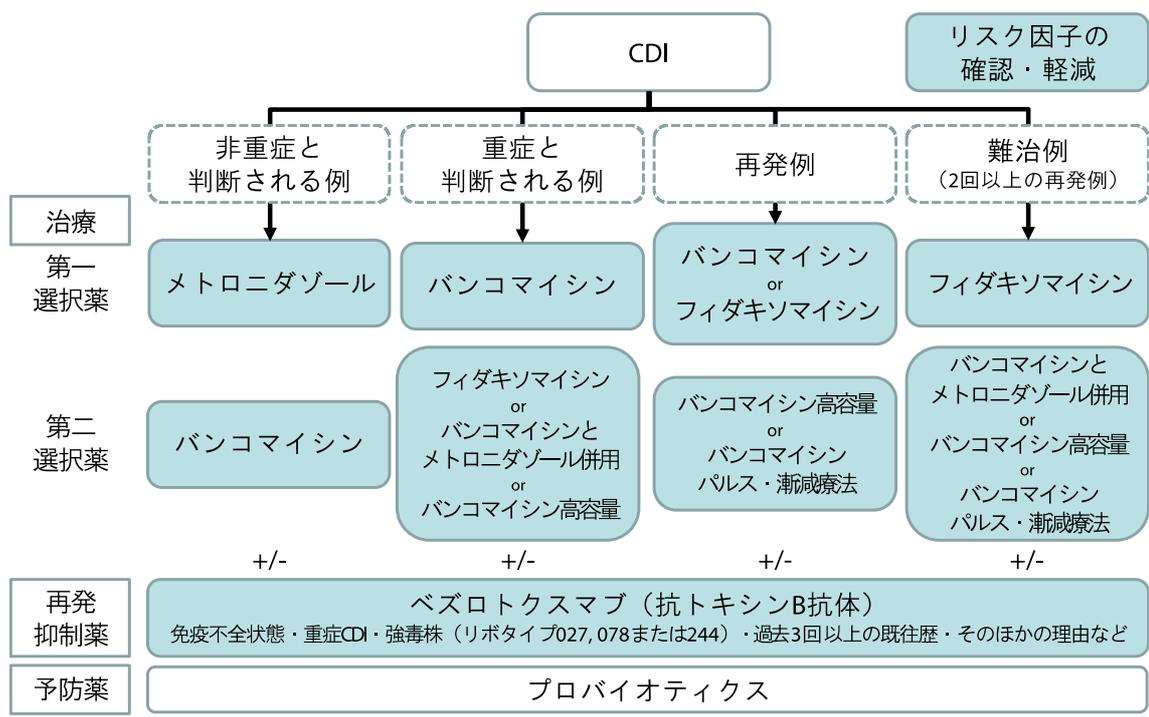


図 1. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドラインにおける CDI に対する治療のフローチャート (文献[15]を改変)

表 1. SHEA/IDSA ガイドライン(2018)における成人における *C. difficile* 治療推奨 (文献[16]を改変)

臨床像	臨床データ	推奨治療	推奨度/エビデンスレベル
初回 非重篤	WBC ≤15000/mL でかつ CRE <1.5 mg/dL	VCM 125 mgを1日4回*10日間 FDX 200mgを1日2回*10日間 上記薬剤が使用できない場合：MNZ 500mg を1日3回*10日間	強い/高い 強い/高い 弱い/高い
初回 重篤	WBC ≥15000/mL もしくは CRE >1.5 mg/dL	VCM 125 mgを1日4回*10日間 FDX 200 mgを1日2回*10日間	強い/高い 強い/高い
初回 劇症	低血圧・ショック、 中毒性巨大結腸症、 イレウス	VCM 500mgを1日4回経口もしくは経管投与 イレウス状態であればVCMの注腸投与 (特にイレウス状態であれば) MNZ 500mg を8時間おきに静脈投与	強い/中等度(経口VCM) 弱い/低い(注腸) 強い/中等度(静注MNZ)
初回 再発		初回治療がMNZであればVCM 125mgを1日4 回*10日間 VCMのパルス/漸減療法 初回治療がVCMであればFDX 200 mgを1日2 回*10日間	弱い/低い 弱い/低い 弱い/中等度
二回目 以降の 再発		VCMのパルス/漸減療法 VCM 125mgを1日4回*10日間投与後にRFX 400mgを1日3回*20日間 FDX 200mgを1日2回*10日間 糞便微生物叢移植	弱い/低い 弱い/低い 弱い/低い 強い/中等度

WBC: 白血球数; CRE: 血清クレアチニン値; VCM: バンコマイシン; FDX: フィダキソマイシン; MNZ: メトロニダゾール; RFX: リファキシミン

【現在の標準治療の内容及び治療成績】

標準治療薬であるバンコマイシンの治療成績を以下に示します。初発の *C. difficile* 感染例を含んだ成績として Wilcox らの報告では 12 週間の観察期間における治癒維持率は 54% と報告されています[17]。しかし、再発例を対象とした場合にはさらに低い値になることが予想されます。また、日本人を対象としたサブ解析では治癒維持率は 38% であり[18]、日本人におけるバンコマイシン単独療法の再発率は比較的高いことが予想されます。

また、再発性 CDI に対する、バンコマイシン治療の治癒率は、van Nood らの報告[19]や Cammarota らの報告[20]では観察期間 10 週の時点でそれぞれ 30.8%、26% と報告されています。

海外のガイドラインで推奨度の高いフィダキソマイシンについては、Louie らの報告[21]では 4 週時点の包括治癒率はバンコマイシン 64.1% に対し、フィダキソマイシンでは 74.6% と 10% 程度の優位性を示しています。しかし、日本人を対象とした第 3 相試験では、バンコマイシンの有効率は 67.3% であったのに対し、フィダキソマイシンは 65.7% であり非劣性の証明ができなかったと結論付けられています[22]。次に、ベズロトクスマブに関して治癒維持率はバンコマイシン単独が 54% に対し、64% と 10% 程度の上乗せ効果があると報告されています[17]。

【標準治療の課題・糞便微生物叢移植の必要性】

CDI の再発率は 20% 程度、初回再発後の再発率は 40%、それ以降の再発率は 60% 以上とされており[23]、再発性 CDI に対するバンコマイシン治療の治癒率は高くないことが示されています。また、フィダキソマイシンやベズロトクスマブの治療成績に関しても 10% 程度の上乗せ効果が期待できる程度と考えられます。フィダキソマイシンやベズロトクスマブの臨床試験は再発例のみを対象としていないため、再発性 CDI に対する有効性は明らかではありません。

このように、標準治療薬の治療では CDI は再発例が多いことが問題でした。そのような症例に対する救済治療として 2013 年 1 月に New England Journal of Medicine 誌に再発性の *C. difficile* 感染を伴う患者に対して糞便微生物叢移植 (FMT: fecal microbiota transplantation) が実施され 91% に有効であることが示されました[19]。その後、ランダム化比較試験やシステマティックレビューが報告され、投与経路にかかわらず、80~90% の有効率が見込まれることが報告されています[24, 25]。FMT の適応については 2017 年に発表された欧州のガイドラインでは再発性の CDI (エビデンスレベル: 高、推奨度: 強) だけでなく、治療抵抗性の CDI についてもエビデンスレベルは低いものの強く推奨されています

[26]。また、米国のガイドラインでは糞便微生物叢移植は2回目以降の *C. difficile* 関連下痢症・腸炎の再発に対して治療選択肢としての記載があります(表1)[16]。

本邦では当院をはじめ、いくつかの症例報告やケースシリーズでの有効性が報告されています[27-29](図2)。しかしながら、症例集積や手技の標準化は不十分な状態となっています。また、本邦の *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドラインでのFMTの推奨度は、有効性は認められるが、長期的な安全性の評価が不十分と判断され、「弱く推奨しない」と記載されています[15]。よって、今回、本邦におけるFMTの手技の標準化や、安全に施行でき有効であるのかなどを検証することを目的として先進医療を実施することとなりました。

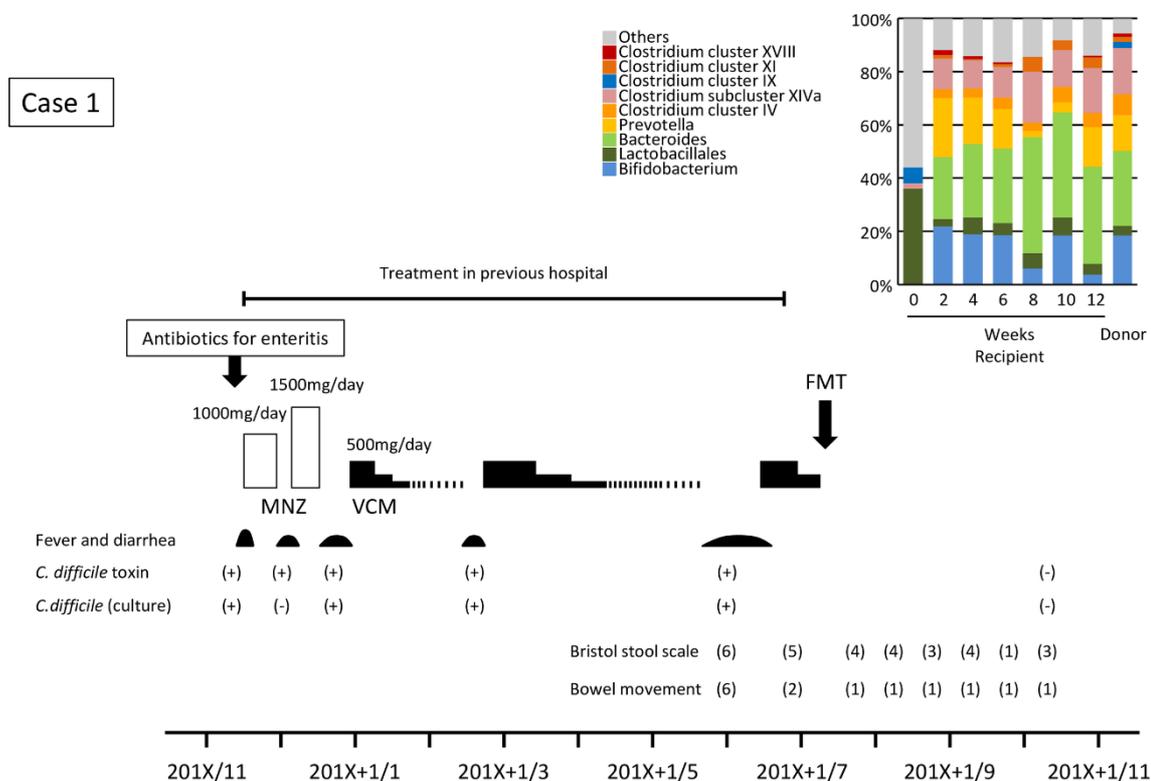


図2. 当院で経験した症例(文献[29]より引用)

【先進医療に関する臨床研究について】

1. 研究名称

再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植

2. 研究目的

バンコマイシンなどの標準治療を実施しても再発をきたした再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対して、健常人ドナーから得られた微生物叢を含む糞便

抽出液を大腸内視鏡を用いて盲腸内に注入することで、治癒することを目的とします。試験デザインは多施設共同、単群、介入研究とし、再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植の有用性と安全性を検討します。

3. 研究参加施設

- ① 滋賀医科大学（主幹施設）
- ② 藤田医科大学（準備中）
- ③ 順天堂大学（準備中）
- ④ 金沢大学（準備中）

4. 選択基準

<患者（レシピエント）の選択基準>

- ① 再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎を対象とします。*Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎とは下痢症状（1日3回以上の軟便から水様便を少なくとも2日間以上持続している）があり、かつ便中のCD toxinが陽性もしくは便培養検査で *Clostridioides difficile* が陽性でかつ内視鏡的に偽膜の形成を認めるものを指します。再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎とは *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎に対してバンコマイシン（バンコマイシン 500 mg/日以上）の経口投与を10日以上）による抗菌薬治療をうけ、一旦軽快したにも関わらず1年間に2回以上の再発を認めるものとします。複数回のエピソードのうち、少なくとも1回は下痢症状だけでなく検査所見で *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎の基準を満たす必要があります。なお、バンコマイシン不耐例ではメトロニダゾール（メトロニダゾールを750 mg/日以上）の容量で10日以上）、もしくはフィダキソマイシン（フィダキソマイシン 400 mg/日以上）の経口投与を10日以上）が投与されていることを条件とします（図3）。

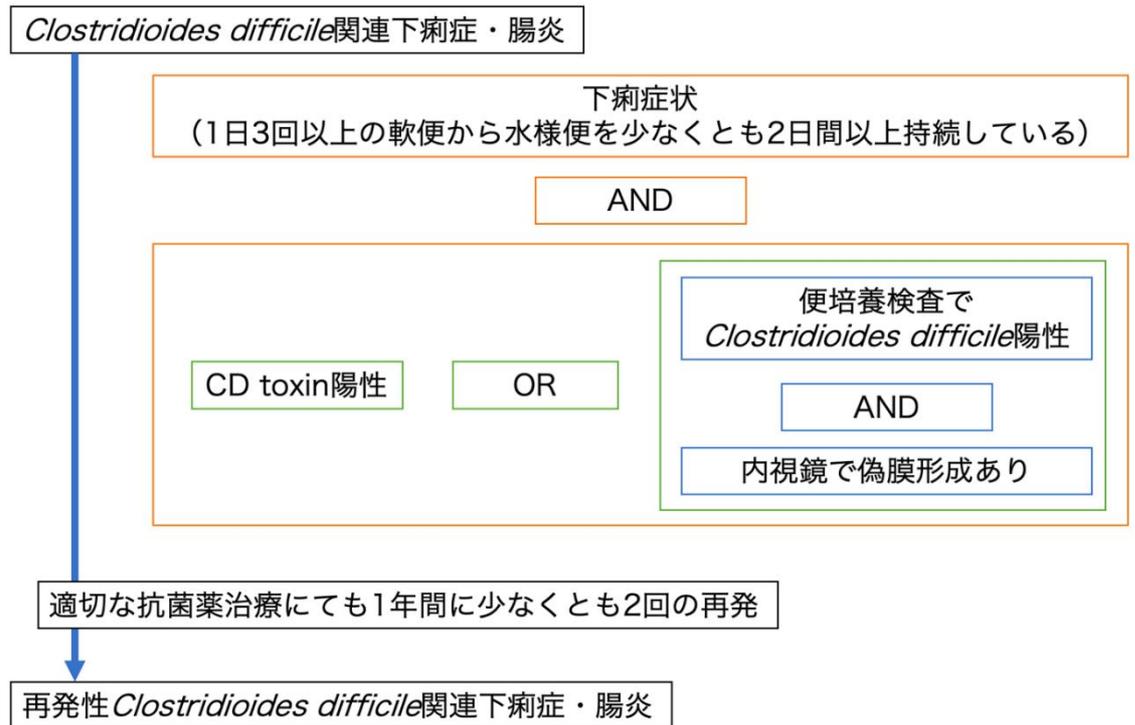


図 3. 本研究の患者（レシピエント）の選択基準（一部）

- ② 以下の疾患が除外できたものとします。細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、放射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管ベーチェット病、過敏性腸症候群
- ③ 患者（レシピエント）は16歳以上
- ④ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な者とします。未成年の患者（レシピエント）の場合は本人に加え代諾者の同意も取得します。代諾者は、親権者（父母）を基本とし、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる祖父母、同居の親族も選定されます。

<ドナーの選択基準>

- ① 16歳以上で60歳以下の健常人
- ② FMT当日に糞便の提供が可能なもの
- ③ 患者（レシピエント）が食物アレルギーを有する場合、その食物をFMTの少なくとも5日前から摂取しないことが可能であるもの
- ④ 患者（レシピエント）とドナーのスクリーニング検査の結果、適格と判断されたもの
- ⑤ ドナーの適格性とは年齢を満たし、スクリーニング検査でドナーの除外基準（下

記) を満たさず、サイトメガロウイルスと EB ウイルス以外の感染が否定され、かつ診察時の問診の内容で適格と判断されたものになります。

- ⑥ サイトメガロウイルスと EB ウイルスに関しては患者(レシピエント)が未感染、ドナーが既感染であれば不適格と判断します。
- ⑦ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な者。未成年のドナーの場合は本人に加え代諾者の同意も取得します。代諾者は、親権者(父母)を基本とし、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる祖父母、同居の親族も選定されます。ただし、レシピエントはドナーの代諾者にはなれません。

5. 除外基準

<患者(レシピエント)の除外基準>

- ① 適切なドナー候補が得られないもの
- ② 抗癌剤、高用量のステロイド(15mg/日以上)、カルシニューリン阻害剤、mTOR 阻害剤、抗 TNF- α 抗体製剤、リンパ球減少を来す生物学的製剤(リツキシマブ、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンなど)などで免疫抑制状態が予測される場合
- ③ HIV ウイルス感染
- ④ 非代償性肝硬変
- ⑤ 妊婦
- ⑥ 再発性 *Clostridioides difficile* 関連下痢症・腸炎以外の目的の抗生剤投与
- ⑦ 大腸内視鏡検査が施行不能と判断したもの
- ⑧ リンパ球数 (<750 /mm³)
- ⑨ IgG (<500 mg/dL)
- ⑩ その他、医師が不適と判断した場合

<ドナーの除外基準>

- ① スクリーニング検査にて A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV、HTLV-1、梅毒、結核菌、寄生虫、病原性大腸菌、*Clostridioides difficile*、サルモネラ菌、腸炎ビブリオ、ウエルシュ菌、カンピロバクタ菌、コレラ菌、赤痢菌、チフス菌、黄色ブドウ球菌、エルシニア菌、リステリア、エロモナス、ボツリヌス菌、セレウス菌、アデノウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム、赤痢アメーバ、多剤耐性菌など病原性を有する細菌・ウイルスの感染・保菌が疑われる症例
- ② リンパ球数 (<750 /mm³)
- ③ IgG (<500 mg/dL)
- ④ その他、医師が不適と判断した場合

6. 介入の内容

- ① ドナーから得られた糞便は性状を確認し、重量を測定した後、デイスポ採便容器に直接、生理食塩水を適宜加えながらマッシャーを用いて均一になるように攪拌します。最終的に 300~500mL の生理食塩水を加えます。
- ② 均一になった時点で、攪拌液をガーゼをのせた漏斗を通して、500mL の広口ストレージボトルに濾過液を抽出します。
- ③ 患者（レシピエント）の大腸内視鏡検査は可能であれば盲腸まで挿入し FMT を実施することが望ましいが、挿入が難しい場合は無理なく挿入可能であった部位から FMT を実施します（図 4）。
- ④ 3 ヶ月以内に再発が認められた場合は、2 回目の FMT を受けることができます（ただし、2 回目が限度）

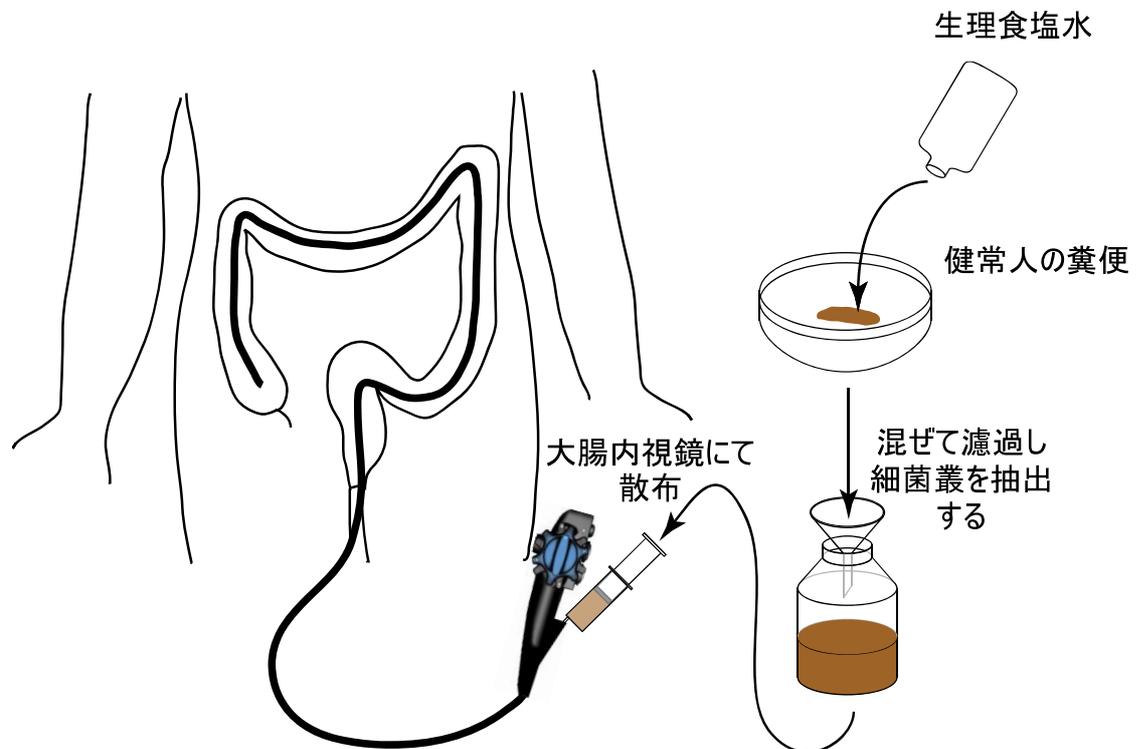


図 4. 糞便微生物叢移植の実際

7. 評価項目

< 主要評価項目 >

再発性 CDI に対する単回の FMT の奏効*率

*奏効とは再発を認めない状態を指す。再発とは FMT 施行後少なくとも 1 週間以降に臨床所見として 下痢症状（1 日 3 回以上の軟便から水様便を少なくとも 2 日間以上持続している）があり、かつ便中の CD toxin が陽性もしくは便培養検査で

Clostridioides difficile が陽性でかつ内視鏡的に偽膜の形成を認める状態を FMT 後 3 か月以内に認めることと定義します。

<副次評価項目>

- ① 再発性 CDI に対する初回と 2 回目の FMT による奏効率
- ② 2 回の FMT を要する症例や不成功例の頻度や症例の特徴
- ③ 患者（レシピエント）とドナーの糞便細菌叢解析
- ④ 患者（レシピエント）から分離培養された *Clostridioides difficile* の菌株解析

8. 観察・検査・報告スケジュール

<レシピエント>

項目	スクリーニング (受診)	FMT (受診)	FMT 直後	FMT 1ヶ月	FMT 2ヶ月	FMT 3ヶ月 (受診)	FMT 52週後
時期	0~6週前	0週	0~2週	4週	8週	12週	52週
同意取得	●						
患者背景 (投薬内容含む)	●						
FMT		●					
大腸内視鏡検査		●					
安全性評価		●					
自覚症状(症状記載シート)	●		●	●	●	●	
血清スクリーニング検査	●						
糞便中細菌叢解析用 サンプル採取	●					●	
CD toxin・便培養	●					●	
転帰						●	
有害事象調査	●	●	●	●	●	●	●

<ドナー>

項目	スクリーニング (来院)	FMT	FMT 直後	FMT 1ヶ月	FMT 2ヶ月	FMT 3ヶ月
時期	0~6週前	0週	0~2週	4週	8週	12週
同意取得	●					
ドナー背景	●					

糞便採取		●				
ドナー問診表	●					
血清スクリーニング検査	●					
糞便中細菌叢解析用 サンプル採取	●					
CD toxin・便培養	●					
有害事象調査	●	●				

9. 先進医療にかかる費用

本臨床研究ではドナーに費用負担はありませんが、レシピエントに以下の費用を負担していただきます。*滋賀医大の場合（施設毎に費用は変動します）

初回糞便微生物叢移植：131,300 円（FMT 実施費用＋ドナースクリーニング費用＋患者（レシピエント）スクリーニング・解析費用＋初診時人件費）

ドナー不適格によるドナー変更の場合、ドナーのスクリーニング費用追加：79,600 円（ドナースクリーニング費用）

2 回目の糞便微生物叢移植（同一ドナー）：9,200 円（FMT 実施費用）

2 回目の糞便微生物叢移植（ドナー変更）：93,800 円（FMT 実施費用＋ドナースクリーニング費用＋初診人件費）

なお、先進医療の費用とは別途、保険診療の範囲で行われる診察・検査・投薬の費用が必要となります。

10. 新型コロナウイルス対応につきまして

ドナーの方には糞便移植実施前日に当院で PCR 検査を実施いたします。その際の PCR 検査費用（16,995 円）については、患者さん（レシピエント）に上記の料金に追加してご負担いただくこととなります。

【今後の予定】

CDI に対する FMT は、高い有用性は明らかになっていますが、欧米を中心に実施されている治療法であり、日本では有効性や安全性を確認する目的で症例を蓄積する研究段階にあります。既に、当院では研究を開始しており、更に症例を蓄積することで、先進医療として多施設共同研究にて本医療技術の有用性や安全性を検証し、最終的には保険承認を目指して研究を進めて参ります。

【引用文献】

[1] Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child. 1935;49:390-402.

- [2] Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95-9.
- [3] Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366:1079-84.
- [4] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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). *Infection control and hospital epidemiology*. 2010;31:431-55.
- [5] McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterology clinics of North America*. 1993;22:563-77.
- [6] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine*. 2002;346:334-9.
- [7] Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infection control and hospital epidemiology*. 1994;15:371-81.
- [8] Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189-93.
- [9] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *The New England journal of medicine*. 2015;372:825-34.
- [10] Mori N, Aoki Y. Clinical characteristics and risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection: A retrospective, case-control study in a tertiary care hospital in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015;21:864-7.
- [11] Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62:388-96.
- [12] Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *The New England journal of medicine*. 2005;353:2442-9.
- [13] Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2007;12:E070111 3.
- [14] Senoh M, Kato H, Fukuda T, Niikawa A, Hori Y, Hagiya H, et al. Predominance of PCR-ribotypes, 018 (smz) and 369 (trf) of *Clostridium difficile* in Japan: a potential relationship with

other global circulating strains? *Journal of medical microbiology*. 2015;64:1226-36.

[15] 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会. Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドライン. *日本化学療法学会雑誌*. 2018;66:645-90.

[16] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;66:987-94.

[17] Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *The New England journal of medicine*. 2017;376:305-17.

[18] Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr MB, Yoshinari T. The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection (CDI) in Japanese patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2018;24:123-9.

[19] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *The New England journal of medicine*. 2013;368:407-15.

[20] Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbo S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41:835-43.

[21] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364:422-31.

[22] Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2018;24:744-52.

[23] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *The New England journal of medicine*. 2008;359:1932-40.

[24] Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *Jama*. 2015;313:398-408.

[25] Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaikat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2015;162:630-8.

[26] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66:569-80.

[27] Asonuma K, Kuroki Y, Ino S, Hamamura S, Takano Y, Yamamura E, et al. Severe refractory *Clostridium difficile* infection with good response to fecal microbiota transplantation: a case report. *Journal of Japanese Society of Gastroenterology*. 2015;113:55.

[28] Tanaka T, Kato H, Fujimoto T. Successful Fecal Microbiota Transplantation as an Initial Therapy for *Clostridium difficile* Infection on an Outpatient Basis. *Intern Med*. 2016;55:999-1000.

[29] Bamba S, Nishida A, Imaeda H, Inatomi O, Sasaki M, Sugimoto M, et al. Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory *Clostridium difficile* infection: A prospective case series. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:663-6.