

# 困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉之 臨床與藥物治療新進展

商仕達<sup>1,2</sup> 邱勝康<sup>3</sup> 葉國明<sup>3</sup> 林德宇<sup>3</sup> 楊雅頌<sup>3</sup> 王甯祺<sup>3</sup> 林永崇<sup>3\*</sup>

國軍桃園總醫院 <sup>1</sup>內科部 <sup>2</sup>感染管制室

<sup>3</sup>三軍總醫院 感染暨熱帶醫學科

近二十年困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉在流行病學與治療方面都有顯著的改變。在醫療相關腹瀉的個案中，困難梭狀芽孢桿菌扮演著重要的致病因，且社區型感染有增加的趨勢。現今全世界廣泛探討著更具毒力之困難梭狀芽孢桿菌所引發的病情幾乎與抗生素使用有關。近幾年的文獻指出，metronidazole 在治療困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉成效上相較於萬古黴素 (vancomycin) 有減弱的趨勢。因此我們藉由文獻回顧，探討該疾病在藥物治療上的進展。（**感控雜誌 2013:23:181-190**）

**關鍵詞：** 困難梭狀芽孢桿菌、腹瀉、治療

## 前 言

西元 1935 年，Hall and O'Toole 在一健康的新生兒腸道菌叢中發現了一革蘭氏陽性厭氧菌—困難梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) [1]，由這樣的命名可以想見的是一般傳統的細菌培養基是不容易分離出困難梭狀芽孢桿菌，現今則使用特殊培養基 (cycloserine, ceftioxin, fructose, and egg

yolk medium [CCFA medium]) 來分離該菌，在螢光照射下 (Wood's lamp illumination) 會呈現金黃色的外觀[2]。過去的文獻報告指出，許多年紀大的住院病患在接受抗生素治療時，經常併發由抗生素所引起之大腸炎[3]，統計資料顯示因使用抗生素導致的腹瀉，有將近 20% 至 30% 與困難梭狀芽孢桿菌有關，嚴重者會形成偽膜性大腸炎 (pseudomembranous colitis)

民國 102 年 5 月 1 日受理  
民國 102 年 6 月 5 日接受刊載

通訊作者：林永崇  
通訊地址：台北市內湖區成功路2段325號  
連絡電話：(02) 87927257

[4]。

臨床上由困難梭狀芽孢桿菌引起的相關腹瀉 (*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD) 之定義，除了症狀表現包含腹瀉、腹痛、發燒外，須至少具備糞便培養出該菌、糞便檢測出困難梭狀芽孢桿菌毒素或是大腸鏡檢發現偽膜性大腸炎等其中一項證據便能確立診斷[4,5]。CDAD 在臨床上的表徵，可以輕微的腹瀉表現，也可以嚴重的大腸炎表現，甚至有可能危及到病患的生命[6]。過去的文獻報告中，熟為人知的影響因素是抗微生物製劑的使用，在於這些藥物改變了固有的腸道菌叢，又由於困難梭狀芽孢桿菌對多數抗微生物製劑具抗性，因此進展成值得注意的疾病 CDAD [6]。許多的文獻也證實多類的抗微生物製劑使用與衍生 CDAD 有極高的關聯性，這些抗微生物製劑包含有 cephalosporins、penicillins、fluoroquinolones、aminoglycosides、carbapenems 以及 clindamycin 等類藥物[5,7]，另外有報告指出在這些抗微生物製劑當中，與 CDAD 的成因關聯性，又以 cephalosporins 與 clindamycin 較為顯著[8]，此外形成 CDAD 的危險因素還包含有病患年齡大、本身疾病較嚴重、最近曾住院、使用管灌餵食、接受腸胃道手術、還有使用質子泵浦抑制劑 (proton-pump inhibitors) 等因素[9,10]。由於過去有文獻指出許多未及早診斷或是藥物治療失敗的 CDAD 個案，有可能進展為較嚴重且

危急生命的病況，這時為了挽救病患生命只好安排結腸切除手術[11]。我們的目的希望透過文獻回顧的方式，討論 CDAD 治療藥物的新進展，提醒大家對 CDAD 的重視。

## 流行病學

近十年間，國內外各地區有許多文獻報告指出醫療相關感染 CDAD 的致死率、死亡率、手術後併發症均有上升的趨勢，在醫療照護與支出方面均形成沉重的負擔[5,12-14]。此外亦有文獻報告指出在接觸困難梭狀芽孢桿菌之後，可能僅以無症狀帶菌狀態 (asymptomatic colonization) 來表現並未發病，且就接觸該菌後呈現帶菌狀態的比率而言，住院個案又比一般社會大眾來的高[15-17]。

依據美國疾病管制局的統計資料指出，在西元 2000~2009 年期間，出院病患被診斷有 CDAD 的個案數，由大約 13 萬 9 千人次上升至 33 萬 6 千餘人次，呈現出倍數的成長，這其中初次診斷的個案數由 3 萬 3 千人上升至 11 萬 1 千人，數據上更是呈現三倍的成長[18]，所有 CDAD 出院個案當中，比例增加最多的年齡層又以 65 歲以上的老年人為主[4]，過去的文獻報告估計，在西元 1999~2000 年期間，每年約有 3 千名病患因 CDAD 而死亡，而在西元 2006~2007 年期間，死亡人數更攀升到 1 萬 4 千人，值得注意的是總個案數中超過 9 成的比例

年齡為 65 歲以上的病患[18]。反觀台灣某醫學中心的統計資料顯示在西元 2007 年至 2008 年間，CDAD 初估發生率約為每 10 萬住院人日有 42.6 個個案，或是每 1 千個出院個案中有 3.4 個個案被診斷出有 CDAD，其中曾於加護病房接受治療的個案比率有較高的現象[14]。國外文獻報告亦指出即便在健康的產婦這類低風險族群，也可能罹患 CDAD，此外有些社區型的 CDAD 感染個案，在發病前從未接觸任何醫療處置或環境[4]。幸運的是在台灣以及英國近年的追蹤資料顯示，醫療相關感染 CDAD 的發生率有趨緩的現象[19]，然而這現象是否因此表示 CDAD 的威脅已經解除，仍需要持續的追蹤，美國疾病管制局於 2013 年發佈警訊，說明困難梭狀芽孢桿菌可藉由醫療人員雙手或醫療器具（如聽診器）而散佈給病人，而且醫療人員亦可能成為無症狀帶原者。

在臨床致病性的困難梭狀芽孢桿菌中，較為人熟知的主要的毒力來源是毒素 A 與毒素 B (Toxins A and B)，而這兩者毒素相關的染色基因分別來自於 *tcdA* 以及 *tcdB* [3]，另外有文獻指出第三個染色基因 *tcdC* 突變與否，似乎可加強困難梭狀芽孢桿菌合成毒素 A 與毒素 B [3]，近幾年的報告指出困難梭狀芽孢桿菌的菌種分型中，有一更具毒力的菌種 BI-NAP1-027 [3,5]，該菌種被認為可同時合成毒素 A 與毒素 B，並且容易造成嚴重型 CDAD [3,5,12]，也由於該菌種有較高

的發生率造成嚴重型 CDAD，相對而言也增加了被感染者的死亡風險 [5,12]，但報告表示在一些帶有 BI-NAP1-027 菌種的無症狀帶原者，會產生毒素 B 的抗體，也因此能對這具毒力的 BI-NAP1-027 菌種產生某些程度的保護力[17]。

## 檢驗與診斷

診斷 CDAD 依賴實驗室檢驗的結果幾乎是現今決定病患是否接受治療的關鍵，然而實驗室檢驗能力有限的情况下，經驗性的治療仍是一個值得考量的選擇[4]，過去利用組織培養出困難梭狀芽孢桿菌，再去檢測是否為具毒素 B 之菌種造成細胞病變 (cytotoxic) 現象，然後利用抗毒素測試是否可中和停止細胞病變，以確立 CDAD 的診斷，其中 CCFA 培養基便是專門用以培養困難梭狀芽孢桿菌的選擇性培養基，而為求確切培養出困難梭狀芽孢桿菌，培養環境需設定在厭氧的條件之下[2]，雖然利用培養與毒素檢測仍是敏感度較高的確定診斷方法，然而這樣的方法需費時兩天以上的時間才能得到結果[4]，因此近年來發展出利用免疫分析的方式 (enzyme immunoassay, EIA) 檢測困難梭狀芽孢桿菌是否具毒素 A 與毒素 B [4]，這樣的檢測方式雖然在檢測的方便性與成本方面占優勢，可惜的是相較於細胞毒素分析的檢測敏感度僅介於 63% 到 94% [4]，而有別於 EIA 的

檢測的新方式為檢測困難梭狀芽孢桿菌的共同抗原 glutamate dehydrogenase (GDH)，在研究指出這一新的檢測方式敏感度可提升至 85% 到 95%，在專一性方面更可達 89% 到 99% [4]，也因為這新檢驗方式有極高的陰性預測值 (negative predictive value)，可做為快速篩檢個案是否為 CDAD 可能個案，然後配合其他檢測毒素的方法來確立診斷[4]。而在評估疾病嚴重度時，偽膜性大腸炎是嚴重 CDAD 的重要指標，診斷的唯一依據主要透過大腸鏡檢查發現大腸黏膜病變或是切片檢查的結果，而聚合酶鏈反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 檢測困難梭狀芽孢桿菌的毒力以評估可能的嚴重型 CDAD 則是另一可用的檢測方式[4]，然而 PCR 是否能常規運用於臨床檢測嚴重型 CDAD，仍需要更多的研究數據來證實。

## 治療方式

過去病患罹患嚴重型 CDAD 時，往往需要即早會診消化外科醫師執行結腸切除手術以挽救生命[11]，也由於當時併發症與死亡率過高的因素，促使臨床研究者尋找其他非手術的治療方式來處置這類疾病[11]，在文獻報告有關藥物治療 CDAD，大概可以區分為抗生素、免疫調節劑以及其他替代療法，以下則分項論述：

### 一般原則

隨著臨床抗微生物製劑的使用頻

率、劑量、與期間的增加，相對的 CDAD 感染風險也增加[4]，一旦注意到病患發生 CDAD 時，臨床醫師應考量病患狀況儘可能停止使用抗微生物製劑，以使病患腸胃道正常菌叢得以自然恢復[3]，而即便萬古黴素 (vancomycin) 對於無症狀的困難梭狀芽孢桿菌帶菌者仍有治療的效果，現今並沒有可靠的數據來證實使用萬古黴素於無症狀帶菌者，是否能有效減少困難梭狀芽孢桿菌在院內的傳播[4]，因此針對無症狀的住院病患實施主動監測是否帶有困難梭狀芽孢桿菌，似乎並無法對治療有所幫助[3]，另一方面針對有症狀的感染病患中，即便已經接受過傳統的一線治療藥物 metronidazole 或 vancomycin 的治療，若腹瀉的狀況一直持續時，仍須讓病患接受另一療程的治療[3]，至於抑制腸胃蠕動的藥物因可能會遮掩 CDAD 的臨床症狀，甚至導致毒性巨結腸症 (toxic megacolon)，在治療 CDAD 的病患時應該避免使用[4]。

### 標準抗生素治療

過去 30 年間，一直被視為 CDAD 的標準治療用藥為 metronidazole 或口服 vancomycin [11]，即便嚴重型 CDAD 感染症在過去 10 年間的發生率有增加的現象，這兩種用藥依然是臨床起始治療 CDAD 病患的首選用藥[3]，實際上在西元 2000 年以前，臨床上觀察 CDAD 病患在使用 metronidazole 或口服

vancomycin 治療後的失敗率並無顯著的差異，然而在西元 2000 年以後，使用這兩種用藥治療 CDAD 的失敗率有增加的現象，特別是當病患感染的是較具毒力的困難梭狀芽孢桿菌[20]，早先加拿大魁北克省的研究資料顯示 CDAD 的群突發事件中，有約 26% 的病患在接受了 metronidazole 的治療是失敗的結果[20]，另一回溯性的研究在接受 metronidazole 治療的病患，臨床上緩解腹瀉的時間，顯著比接受 vancomycin 治療的病患來得長，這些報告似乎都指向口服 vancomycin 取代 metronidazole 列入 CDAD 的起始用藥選擇，此外也因報告指出些許的治療差異有可能影響嚴重型 CDAD 感染病患的治療結果，部分專家學者建議將口服 vancomycin 列入治療嚴重型個案的首選用藥，此外在最近一個針對 172 個 CDAD 病患所做的前瞻與隨機性的對照研究得到結果，亦證實口服萬古黴素使用於嚴重型病患確實治療效果比使用 metronidazole 為佳，但是雖然萬古黴素對病患的治療反應比 metronidazole 為佳，然而在輕症的病患中並沒有統計學上的差異，因此早期判斷是否為嚴重型 CDAD 於臨床上便顯得非常重要，而判斷的指標包含有發燒、偽膜性大腸炎、血液白血球指數顯著過高、急性腎衰竭、以及低血壓等[20]。

雖然在近年的文獻報告呈現 metronidazole 在治療 CDAD 的成功率有下降的趨勢，但對於輕度至中度的

CDAD 感染者，metronidazole 依然是建議使用的首選用藥，主要在於藥價低廉以及後續有報告發現對萬古黴素具抗藥性的困難梭狀芽孢桿菌，進一步追蹤台灣類似的研究報告指出，困難梭狀芽孢桿菌對於 metronidazole 仍有很好的感受性，且超過 9 成的菌株對萬古黴素的最低抑菌濃度更在 1 µg/ml 以下，也因此可以大膽的建議將萬古黴素列入嚴重型 CDAD 的治療首選用藥，除了治療效果較好之外，也比較少的治療失敗機會，然而在部分嚴重型感染的個案中，有可能合併無動性腸阻塞 (ileus) 或是毒性巨結腸症，此時口服使用萬古黴素並不是一個很好的治療選擇，也因此靜脈注射 metronidazole 或是將口服萬古黴素改採灌腸的方式投藥，則是這類感染狀況的治療處置方式[20]。

### 其他抗生素治療

美國食品衛生管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 過去核准 rifaximin 用於治療反覆性 CDAD 的替代用藥[21]，使用方式為連續兩週使用 rifaximin 之後，立即換成 vancomycin 繼續治療一個療程，如此可以降低 CDAD 的復發率，然而與日俱增的抗藥性困難梭狀芽孢桿菌，似乎也限制了 rifaximin 在臨床上的使用與治療成效[22]。值得注意的另一個藥物是 fidaxomicin，美國 FDA 在 2011 年 5 月正式核准該藥用以治療 CDAD [23]，fidaxomicin 為第一個分

類為巨環狀結構的抗微生物製劑，這重要的新藥本身對於格蘭氏陰性菌、黴菌、寄生蟲並無抗菌作用，體外試驗的結果顯示只針對嗜氧性或厭氧性的革蘭氏陽性菌有作用，這當然也包括困難梭狀芽孢桿菌。2006年5月至2008年8月在一個聯合多家醫院隨機且雙盲的對照臨床研究裡，顯示出fidaxomicin相較於vancomycin在治療CDAD有不錯的臨床效果。也由於fidaxomicin幾乎不被腸胃道吸收，在腸胃道的管腔中便能有極高的藥物濃度，這也反應出不論該藥在體外試驗或是體內治療困難梭狀芽孢桿菌時，均能呈現不錯的效果，因此可預見的是在治療CDAD的選擇中，fidaxomicin將會是一個很好的選項用藥[23]。

其他文獻上曾有報告可用於治療CDAD的抗微生物製劑包含有bacitracin、teicoplanin、fusidic acid、nitazoxanide、tigecycline、以及ramoplanin [4,11]，然而這些製劑目前仍尚未被美國FDA核准用於治療CDAD [4]，後續仍有賴更多的研究來探討這些用藥在治療CDAD的可行性。

### 免疫調節劑

近年來有許多的非抗微生物製劑被建議用以輔助治療CDAD，且部分製劑也進入臨床試驗評估治療的可行性[11]，特別考慮用於在反覆發作的CDAD病患，利用主動或被動免疫調

節作用來對抗困難梭狀芽孢桿菌毒素對病患的危害。無論如何，利用主動與被動免疫的調節機制，進一步用於治療反覆性CDAD在臨床上的應用，仍有待更多前瞻性的對照試驗研究，以確立是否具備足夠的治療成效。

### 結 論

困難梭狀芽孢桿菌感染在過去10年間其中較值得注意的是嚴重型CDAD感染的發生率、併發症與死亡率的風險均呈現增加的現象，若未及早實施藥物治療，恐需要接受結腸切除手術，本文將藥物治療CDAD的指引整理在表一。一般而言對於新診斷困難梭狀芽孢桿菌感染時，首要的處置便是停止使用可能導致該感染的抗生素[4]，另一重要的問題在於CDAD的復發比率，近年來發現在嚴重型CDAD患者在接受metronidazole治療後的復發比率比接受口服vancomycin治療的復發比率來的高。此外當病患接受metronidazole時，臨床上還需要注意是否有神經毒性的風險[4]，相形之下，若患者接受口服vancomycin的治療，由於腸胃道無法吸收vancomycin，因此不易引發全身性的不良反應，這也意味著在治療期間，腸胃道能持續保持該藥的治療濃度[4]，而美國FDA剛通過的新藥fidaxomicin在治療CDAD時，有降低疾病復發的重要優勢，也因此或許可以期待將這新藥納入治療CDAD的重

表一 治療困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉指引[建議[3,4,21]

## 補充流失的體液與電解質

若病患臨床病況許可時，停止使用抗生素

避免使用腸胃蠕動抑制劑

加上

初次發作或第一次復發

輕到中度感染

metronidazole 每日 3 次口服 500 毫克 持續 10 至 14 天

嚴重感染、對 metronidazole 反應不佳或耐受不良時

萬古黴素 每日 4 次口服 125 毫克 持續 10 至 14 天

第二次復發

階段式使用萬古黴素

每日 4 次口服 125 毫克 持續 14 天

每日 2 次口服 125 毫克 持續 7 天

每日 1 次口服 125 毫克 持續 7 天

每 2 天 1 次口服 125 毫克 持續 8 天 (共投藥 4 次)

每 3 天 1 次口服 125 毫克 持續 15 天 (共投藥 5 次)

第三次復發

萬古黴素每日 4 次口服 125 毫克 持續 14 天，

緊接著使用 rifaximin 每日 2 次口服 400 毫克 持續 14 天

其他治療反覆感染的用藥建議

靜脈注射免疫球蛋白 每公斤體重注射 400 毫克 每 3 週施打一次 共施打 2 至 3 次

將其他微生物投與至腸胃道：例如利用糞便移植的方式

萬古黴素併用益生菌：例如 *Saccharomyces boulardii*<sup>s</sup>

新核准的用藥

Fidaxomicin 每日 2 次口服 200 毫克 持續 10 天

要選項。

又由於近年來不斷的有報告強調高毒力型 (hypervirulent form) CDAD 以及嚴重型 CDAD 日益增加，有許多的研究在尋找可能的替代療法。重要的仍是提醒臨床人員對嚴重型 CDAD 的警覺心，以期做到早期診斷與早期治療，避免進一步造成嚴重的併發症，甚至導致病患須接受結腸切除手術以

挽救生命，也期許臨床人員在照護 CDAD 病患時，能嘗試文獻報告中各種可行的治療方案，以便有效治療與控制 CDAD，進一步降低併發症與死亡風險，以及降低復發的可能性。我們仍須提醒 CDAD 在院內感染管制的議題已經是越來越被重視，目前多數的感染管制專家仍認為接觸傳播是主要的傳染途徑，但空氣傳播的可能性

仍需要考慮[24]，許多措施被認為可以有效減少 CDAD 發生率，這其中包括環境表面的清潔消毒、加強手部衛生、限制抗生素的使用、以及確實接觸防護[25]，這些都有賴醫療工作人員確實配合執行，以有效預防與控制困難梭狀芽孢桿菌的傳播。

### 參考文獻

- Hall IC, Duffett ND: The Identification of von Hible's "Bacillus VI" as *Bacillus carnis* (Klein). *J bacteriol* 1935;29:269-91.
- George WL, Sutter VL, Citron D, et al: Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1979;9:214-9.
- Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
- 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.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN: *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:526-36.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254-60.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al: Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:S19-31.
- Bignardi GE: Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
- Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.
- Gerding DN, Johnson S: Management of *Clostridium difficile* infection: thinking inside and outside the box. *Clin Infect Dis* 2010;51:1306-13.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41.
- Hsu MS, Wang JT, Huang WK, et al: Prevalence and clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:242-8.
- Chung CH, Wu CJ, Lee HC, et al: *Clostridium difficile* infection at a medical center in southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:119-25.
- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992-8.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al: Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011;365:1693-703.
- Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, et al: The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007. *Clin Infect Dis* 2012;55:216-23.
- Lee YC, Wang JT, Chen AC, et al: Changing incidence and clinical manifestations of *Clostridium difficile*-associated diarrhea detected by combination of glutamate dehydrogenase and toxin assay in Northern Taiwan. *J Microbiol*



- Immunol Infect 2012;45:287-95.
20. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al: Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005;40:1591-7.
  21. Rubin DT, Sohi S, Glathar M, et al: Rifaximin is effective for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: Results of an open-label pilot study. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:106978.
  22. Gough E, Shaikh H, Manges AR: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011;53:994-1002.
  23. Blondeau JM: Macrocyclic antibiotics: a novel class of drug for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5:9-11.
  24. Roberts K, Smith CF, Snelling AM, et al: Aerial dissemination of *Clostridium difficile* spores. BMC Infect Dis 2008;8:7.
  25. 楊佳鈴，盛望徽，陳宜君，張上淳：醫療院所內困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的預防與控制。感控雜誌 2008;18:152-8.

# *Clostridium Difficile*-associated Diarrhea: An Update on Medical Treatment

Shih-Ta Shang<sup>1,2</sup>, Sheng-Kang Chiu<sup>3</sup>, Kuo-Ming Yeh<sup>3</sup>, Ya-Sung Yang<sup>3</sup>,  
Te-Yu Lin<sup>3</sup>, Ning-Chi Wang<sup>3</sup>, Jung-Chung Lin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine

<sup>2</sup>Infection Control Office, Tao-Yuan Armed Forces General Hospital, Taoyuan, Taiwan

<sup>3</sup>Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

In the past decade, the epidemiology and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) have significantly changed. *C. difficile* remains the most important cause of healthcare-associated diarrhea and is increasingly important as a community pathogen. The most virulent strain of *C. difficile* has persisted after the use of nearly all of the systemic antibacterial agents worldwide and has been responsible for the most severe cases of CDAD. In recent years, research has shown that metronidazole is less effective in treating CDAD than vancomycin. However, despite the increasing data available in the literature, controversy remains over the best treatment plans for CDAD. In the present paper, we review developments in antimicrobial therapy, including the introduction of the recently FDA-approved agent fidaxomicin, and currently available non-antimicrobial strategies for CDAD management.

**Key words:** *Clostridium difficile*, diarrhea, management