

# 困難梭狀桿菌感染-醫護人員須警覺的 醫療院所相關疾病

鍾志桓<sup>1</sup> 柯文謙<sup>1,2,3,4</sup>

成功大學附設醫院<sup>1</sup> 內科部感染病科<sup>2</sup> 感染管制中心  
成功大學醫學院<sup>3</sup> 醫學系內科學科<sup>4</sup> 國家衛生研究院 臨床研究組

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是醫療機構腹瀉常見致病菌，此菌在抗生素相關腹瀉 (antibiotic-associated diarrhea; AAD) 中佔 15-20%，在抗生素相關腸炎中佔 50-75%，若病人診斷為偽膜性腸炎，困難梭狀桿菌引起機會達 90-100%。近十年來，困難梭狀桿菌相關疾病 (*Clostridium difficile*-associated disease; CDAD) 的發生率有數倍增加，許多大規模的流行在歐美都發生過；特別是高毒性菌株 (hypervirulent strain) 的出現，常造成病人較高的死亡率，住院天數延長及醫療成本增加。這篇文章將一系列介紹困難梭狀桿菌相關疾病的流行病學、致病機轉、臨床表現、診斷及治療。

## 前言

困難梭狀桿菌是革蘭氏陽性且會產生孢子的厭氧性桿菌，它在 1935 年新生兒的腸道正常菌群中發現；1977 年，Bartlett 等人在一些 clindamycin 誘發偽膜性腸炎的老鼠身上發現會產生毒素的梭狀桿菌；它和人類疾病的關係直到 1978 年由 George 等人證實，此菌產生的毒素是引起抗生素相關腹瀉的主要原因 [1]。現在，它已被證實是院內腹瀉最常見的致病菌，其引起的症狀從無症狀，輕微腹瀉，

嚴重腹瀉，偽膜性腸炎，毒性巨結腸症，腸穿孔甚至死亡 [2]。

## 流行病學

困難梭狀桿菌在早期並不視為致病菌，因在健康新生兒有 25-80% 帶原率，而健康成人約 0-3%，但住院病人可達 20% [3]。McFarland 等人分析 399 位入院前經培養證實無困難梭狀桿菌感染的病人，在住院過程中，83(21%) 位病人得到困難梭狀桿菌感染，而其中 63%(52/83) 並無腹瀉症狀，37%(31/83) 發生腹瀉情形，因

此約8%的病人在住院過程中會因困難梭狀桿菌感染而發生腹瀉的情形[4]。此外，隨著住院天數增加，困難梭狀桿菌群集 (colonization) 的風險由1% (住院天數小於一週)，增加至50% (住院超過4週)[5]。

在1990年末期，醫院裡困難梭狀桿菌感染的發生率相對穩定，在美國每100,000人口數約30-40病例；加拿大在1991年時，發生率約每100,000人口數約35.6病例；在墨西哥，發生率約每100,000人口數約14.8病例。在2000年，匹茲堡爆發嚴重困難梭狀桿菌感染，不僅造成發生率倍數增加，嚴重疾病進而導致病人必須接受結腸切除術治療，甚至死亡率也增加。加拿大魁北克在2003年在許多醫療機構也爆發大流行，使得困難梭狀桿菌感染的發生率由1991年100,000人口數約35.6病例，增加到2003年100,000人口數156.3病例，特別在大於65歲老年族群，發生率高達100,000人口數866.5病例[6]。除了發生率增加外，其所造成疾病的嚴重度也有加重，且死亡率增加。Loo等人在2004年由魁北克12所醫院發生困難梭狀桿菌相關腹瀉1,703的病人中，30天疾病相關的死亡率達6.9% (117病例)[7]。

相對於西方國家，東方國家對於困難梭狀桿菌相關疾病的研究較少。Chaudhry 等人統計一所印度北部醫學中心，2001年一月至2005年十二月院內腹瀉病人困難梭狀桿菌的比

率，約7.1% (37/524)，且比率年降低中 (11.2% 2001, 9.4% 2002, 8.6% 2003, 5% 2004, and 4% 2005) [8]。Koh等人在新加坡一所大型醫學中心於2002年10月1日至2003年2月28日利用免疫分析法對送至病理部不成形的糞便，進行困難梭狀桿菌毒素A、毒素B篩檢，在928糞便檢體中，50個呈現困難梭狀桿菌毒素A、毒素B陽性反應，推算困難梭狀桿菌相關腹瀉的發生率為每3.2病例/1,000住院人次[9]。

台大醫院於2003年9月至12月期間，針對年齡大於20歲，在兩個感染病房和六個加護病房內病人，過去前六週曾使用抗生素而發生腹瀉定義為抗生素相關性腹瀉 (AAD)，這些病人進一步分析其困難梭狀桿菌感染的情形。統計顯示抗生素相關腹瀉發生率為1/100人-日，而困難梭狀桿菌相關腹瀉 (CDAD) 約佔抗生素相關腹瀉的12.5%，發生率為1.25/1,000人-日[10]。成大醫院針對2007年一月至2008年六月期間困難梭狀桿菌毒素A & B陽性病人分析發現，盛行率為每100,000人-日約33.7病例，或是每1,000出院人次約2.2例。其盛行率逐季增加中，由2007年第一季至2008年第二季的每100,000人-日的盛行率分別為25.6, 11.2, 24.7, 36, 49.6, 53.9例。若以病房來區分，感染科病房、加護病房、腫瘤科病房、腎臟科病房的每100,000人-日盛行率相對較高，分別為105, 80, 66.7, 59.4例；普遍高

於外科加護病房的 33.9 例和外科病房的 7.1 例。病房之間盛行率的差異，可能反應各科醫師對此疾病的警覺不同；當遇到住院病人發生腹瀉時，須把困難梭狀桿菌相關疾病列入考量。

### 致病機轉

對於困難梭狀桿菌相關疾病的發生，Johnson & Gerding 提出“三次打擊理論”(three hits)。第一擊是腸道菌群被破壞，第二擊是暴露到產生毒素的困難梭狀桿菌，第三擊是宿主的免疫力降低，進而發生困難梭狀桿菌相關疾病 [11]。疾病的發生涉及許多危險因子，過去學者提出的包括：抗生素使用，氫離子幫浦抑制劑或制酸劑，免疫力差，老人，多種潛在性疾病，使用免疫抑制劑，使用鼻胃管灌食，最近接受外科手術，長期住安養機構，住加護病房，延長住院天數 [2]。數天至數月之前抗生素的使用，是發生困難梭狀桿菌相關疾病最重要的危險因子，抗生素的種類及使用的時間皆和疾病的產生有關。Kelly 等人將抗生素引起困難梭狀桿菌相關疾病的風險分為三級，Ampicillin 和 amoxicillin, cephalosporin, clindamycin 是頻率最高的 [3]。

近年來，由於氟化苯酚酮 (fluoroquinolone) 藥物使用增加和高毒性菌株的出現，困難梭狀桿菌對所有 fluoroquinolone 有抗藥性，fluoroquinolone 已成為躍升為困難梭狀桿菌感染重要的危險因子，它的使用也增

加病人因為困難梭狀桿菌相關疾病引起併發症而導致結腸切除甚至死亡的比例 [12-14]。

困難梭狀桿菌可產生二種毒素，毒素 A 是一種腸毒素 (enterotoxin)，可刺激腸道表皮細胞分泌發炎液體至腸道；毒素 B 是一種細胞毒素 (cytotoxin)，會使細胞失去細胞極性，使細胞移動功能喪失，並藉由干擾細胞機動蛋白細胞骨架而導致腸道細胞的死亡。毒素 A，毒素 B 是分別由困難梭狀桿菌內兩個基因 *tcdA*, *tcdB* 轉譯出來的蛋白，它們位於一個特別的致病基因位 (pathogenicity locus; PaLoc)，其內也包括二個調節基因 *tcdR* (正向調節基因)，*tcdC* (負向調節基因) [15,16]。近年來，在歐美、北歐爆發的困難梭狀桿菌感染菌株，利用基因分析顯示，核糖核酸分型 (ribotyping) 027，脈衝電場膠體電泳法 (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) NAP1，限制內切酶分析 (restriction-enzyme analysis, REA) B1，及毒素分型 (toxintyping) III。這種 BI/NAP1/027 菌株高毒性菌株，最早在 1980 年代末期被發現，它的特點是負向調節基因 - *tcdC* - 上有 18 核苷酸缺失，進而造成毒素 A，毒素 B 大量產生。和一般毒性菌株比較 (toxintype 0)，對於毒素 A，B 分泌分別有 16 和 23 倍增加 [17]。另外，在這種高毒性菌株致病基因位 (pathogenicity locus, PaLoc) 外，存在另一種二位毒素基因 (binary toxin gene)，是由 *cdtA*, *cdtB*

基因所合成，這種毒素具有肌動蛋白專一的ADP核糖基轉移酶功能；若無毒素A，毒素B存在下，它似乎不具致病性，目前它在致病的角色未知。

## 診 斷

困難梭狀桿菌疾病最正確的診斷方式，是進行細胞毒殺分析，偵測糞便中的毒素B；這種試驗的敏感性和特異性分別為92.7-100%，99-100%，但是試驗需要48至72小時才能得到結果，反而限制其實用性。相對於細胞毒殺試驗，利用酵素免疫吸附方法，來偵測糞便中的毒素A或毒素A&B，提供快速的診斷方式，此種分析方式特異性可達93.5-100%，但其敏感性約66-96.2%，而有一些偽陰性(false negative)產生；為了提高敏感性，有些學者建議重複進行糞便毒素分析[2]。Mohan等人發現，儘管重複利用酵素免疫吸附方法來偵測糞便中的毒素，敏感性提升不到1%，所以不符合經濟效應[18]。目前酵素免疫吸附方法可以同時測量毒素A和B，依Musher等人經驗，酵素免疫吸附方法對困難梭狀桿菌診斷，和細胞毒殺試驗比起來差異不大[19]。Planche等人做過一系統性分析，比較不同毒素A&B分析套組的敏感性及特異性，其中共收錄了28個毒素A&B套組試驗，敏感性為0.69-0.99，特異性為0.92-1.00。而在不同毒素A&B檢定套組中，Meridian Premier套組的陽性診斷力最高，而Techlab Quik

Chek陰性鑑別率最好。作者也發現，在糞便檢查盛行率低時，陽性預測值不高，所以他們建議採用二階段診斷，先使用敏感性較高的穀氨酸鹽去氫一酶(glutamate dehydrogenase)分析；若呈陽性反應，進一步在使用毒素A&B酵素免疫吸附方式來確認[20]。

電腦斷層檢查在困難梭狀桿菌相關疾病診斷上，常常是用於排除其他疾病。典型困難梭狀桿菌腸炎，是顯影劑在增厚腸壁結節皺摺處顯影，呈現“手風琴徵狀”(accordion sign)。這種特殊徵狀，Kirkpatrick等人統計54人困難梭狀桿菌陽性病人，只有2人[21]；Boland等人統計64人，只有3人出現accordion sign[22]。Ash等人，利用腸壁增厚大於4mm，作困難梭狀桿菌腸炎診斷標準，152病人中72(50%)個病人電腦斷層診斷陽性；進一步分析腸炎的特徵發現，片段(segmental involvement)腸壁侵犯的比例(66%)，高於瀰漫性(diffuse involvement)腸壁侵犯(34%)；常影響腸壁是直腸、乙狀結腸、降結腸，比例分別為82%、82%、75%[23]。

大腸鏡檢查可看出腸壁發炎現象，若出現黃色斑塊或稱偽膜(pseudomembranes)，意味嚴重困難梭狀桿菌腸炎。近年來，有些學者提出聚合酶連鎖反應(PCR)來偵測毒素B基因。利用細胞毒殺試驗當作參考，Guilbault等人研究，顯示聚合酶連鎖反應特異性可達100%，而敏感性可達91.5%[24]。Berg等人研究即時聚

合酶連鎖反應 (real-time PCR) 敏感性、特異性、陽性預測值、陰性預測值，分別為 87%、96%、57%、99% [25]。單獨糞便細菌培養，不能當作診斷參考，因為有些非產毒性菌株，不會造成疾病。

### 臨床表現

困難梭狀桿菌相關疾病的臨床表現，從無症狀、腹瀉、偽膜性腸炎、毒性巨大結腸症，都可能出現。輕度至中度感染，可出現腹瀉，下腹痛無伴隨其他系統性症狀；中度至嚴重病程，可出現嚴重腹瀉、腹脹且疼痛、腸胃道出血，通常伴隨其他系統性症狀，包括：發燒、噁心、嘔吐、食慾不好、疲勞等症狀。若侵犯腸道主要位於迴腸或升結腸，病人可能以腹痛表現，並不一定會出現腹瀉情形；甚至一些住院病人，以發燒和白血球增多症而無其他臨床症狀 [2]。Wanahita 等人進行前瞻式研究，60 位不明原因白血球增高的住院病人 ( $WBC \geq 15,000/mm^3$ )，和 26 位沒有白血球增高的住院病人大便檢體，利用酵素免疫吸附方式，偵測困難梭狀桿菌毒素。結果顯示，在不明原因白血球增高病人裡，有 35 位困難梭狀桿菌的毒素陽性 (58%)；相對於控制組，只有 3 位困難梭狀桿菌的毒素陽性 (4%) ( $p < 0.001$ )。此外大部分困難梭狀感染病人，在 metronidazole 處理後，白血球增高即改善；儘管毒素篩檢陰性，25 位 (42%) 白血球增高情

形，在經驗性 metronidazole 治療，獲得改善 [26]。近年來，高毒性困難梭狀桿菌菌株 (B1/NAP1) 感染，常造成病人嚴重併發症。Loo 等人在 2004 年 1 月 11 日至 6 月 26 日，對加拿大魁北克 12 所醫院困難梭狀桿菌感染病人，進行前瞻性研究；發現 30 天死亡率為 6.9%，在大於 90 歲老人族群，死亡率更高達 14.0% [7]。

### 治療

困難梭狀桿菌相關疾病，治療第一步是停掉引起問題抗生素。過去這種處理後，20%-25% 病人可在 48-72 小時內症狀改善。近年來，猛爆型困難梭狀桿菌相關疾病發生率增加，病人因為其他感染疾病而需持續使用抗生素時，這種處理方式只限於最輕微疾病 [27]。而對其他程度疾病，則需給予針對困難梭狀桿菌抗生素治療；其他處理方式，包括：避免使用抗蠕動和麻醉止痛劑（因會減少腸內毒素排出）、適當體液、電解質補充支持性療法。

針對困難梭狀桿菌腸炎藥物治療，依 American College of Gastroenterology (ACG) 及 American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) 所提出指引，metronidazole 是第一線藥物；vancomycin 建議用於危急疾病、metronidazole 治療失敗、不能耐受 metronidazole、孕婦、小於十歲小孩、或困難梭狀桿菌敏感性試驗證實對 metronidazole 有抗藥性 [28]。在

2000年以前，metronidazole對困難梭狀桿菌腸炎治療，在許多試驗是有效的。Teasley等人研究，顯示metronidazole治癒率和21天復發率分別為90%和5% [27]。Wenisch等人在歐洲的研究也有93%治癒率和6%的復發率 [29]。近年metronidazole治療失敗比例，有增加趨勢。Musher等人對207位病人前瞻性研究，發現在初步治療就有22%失敗率，58位(28%)初步有治療效果病人，在90天內復發。整體而言，metronidazole對困難梭狀桿菌腸炎治癒率為50% [30]。Pepin等人分析魁北克困難梭狀桿菌腸炎，經metronidazole治療後結果，失敗率由1991-2002年的9.6%，增加到2003-2004的25.7%；復發率由1991-2002年的20.8%，增加到2003至2004的47.2% [31]。

口服vancomycin，是美國食品與藥物管理局認可治療困難梭狀桿菌腸炎藥物。一方面因為價格考量，另一方面考慮vancomycin使用後增加vancomycin抗藥性腸球菌的風險(VRE) [32]，美國疾病管制局仍推薦metronidazole作為治療困難梭狀桿菌腸炎第一線藥物。那何時需考慮vancomycin為第一線藥物呢？Zar等人自1994年十月至2002年六月，收集150位困難梭狀桿菌相關腹瀉病人，將他們隨機、雙盲分配至接受口服metronidazole (250mg 每天4次)、或vancomycin (125mg 每天4次)，進行前瞻式試驗。在各組依據病情條

件，分為嚴重感染及輕微感染。嚴重感染定義為：內視鏡檢查顯示為偽膜性腸炎、住進加護病房或在下列條件中符合二項以上(年紀大於60歲、體溫大於攝氏38.3度、白蛋白小於2.5 mg/dL、48小時內白血球數目大於15,000 cells/mm<sup>3</sup>)。結果顯示，在嚴重困難梭狀桿菌感染族群裡，metronidazole和vancomycin臨床治癒率，分別為76%和97% ( $p=0.02$ )；在輕微感染病人中，metronidazole和vancomycin臨床治癒率，分別為90%和98% ( $p=0.36$ )。作者認為，在嚴重困難梭狀桿菌感染病人，vancomycin比metronidazole有較好治療效果 [33]。其他試驗中治療用藥包括：抗生素類的Nitazoxanide, Rifaximin, Ramoplanin, OPT-80 (Difimicin)；非藥物的陰離子結合樹脂，已在第二或第三階段試驗中。被動式免疫球蛋白注射，或疫苗接種，只有少數嚴重病人試驗，尚需更多試驗 [34]。

困難梭狀桿菌感染後復發風險約20%，但第一次復發後，風險上升至40%；若有二次以上復發的病人，其風險高達60% [35]。Garey等人就48篇復發困難梭狀桿菌感染相關危險因子報告，進行統合分析。總共12個研究群，共收錄1,382病人，危險因子包括：診斷後持續使用抗生素(風險率4.23)、伴隨使用制酸劑(風險率2.10)、老人(風險率1.62) [36]。病人自我免疫力不足，也是常造成復發因素，Kyne等人進行一項前瞻式試

驗，對 271 位住院病人糞便，利用細胞毒素分析及細菌培養方式來偵測困難梭狀桿菌，同時對病人血清和糞便使用酵素免疫吸附方式來測量毒素 A、毒素 B 抗體 (血清: IgA、IgG、IgM；糞便: IgA、IgG)。47 位病人住院後得到困難梭狀桿菌感染，其中 28 位病人發生腹瀉，19 位感染後依舊無症狀；比較二群病人血清中抗毒性 A 抗體效價，發現在無症狀的帶原者，其血清中抗毒素 A 效價，明顯高於腹瀉病人 [37]。對復發困難梭狀桿菌腸炎處理，若是第一次復發，可使用和第一次感染相同抗生素即可；若多次復發病人，可採用 vancomycin 漸減劑量式治療 (125mg 4 times daily for 14 days, then 125mg 2 times for 7 days, then 125mg once days for 7 days)、或脈衝性治療 (pulse therapy: 125mg once every 2 days for 8 days, then every 3 days for 15 days) [38]。McFarland 等人分析 163 位復發困難梭狀桿菌腸炎病人，漸減劑量式治療 (taper therapy) 或脈衝性治療 (pulse therapy)，和一般 metronidazole or vancomycin 治療，可減少復發率分別為 31.0%、14.3%、49.6% [35]。

## 結 論

困難梭狀桿菌已成為醫療院所，甚至社區養護機構重要致病菌。尤其近年來高毒性菌株 (NAP1/027)，在世界各地爆發疫情，病人死亡率上昇、住院天數延長、醫療成本增加。

為減少疾病發生率，許多醫院透過加強洗手，隔離病人方式來達成。依 Franziska 等人在一所 550 床醫學中心的經驗，困難梭狀桿菌感染率並無明顯改變。抗生素管理計畫 (antibiotics stewardship) 進行後，可明顯看到困難梭狀桿菌感染率，由先前 3.3 病例 / 1,000 床-天數，降低至 1.7 病例 / 1,000 床-天數，總體而言，困難梭狀桿菌感染降低 47% [39]。此外，治療失敗率、復發率、嚴重感染至猛爆性腸炎而需緊急結腸切除病人，近年來也有逐漸增加趨勢。醫護人員對院內病人發生腹瀉、不明原因之腹脹、腹痛、發燒時，須把困難梭狀桿菌相關疾病列入考量。在治療上應以病人嚴重度，在 metronidazole 和 vancomycin 間，做適當選擇。目前有許多新藥物在進行臨床試驗，也期待它們對於難治的困難梭狀桿菌相關疾病，提供更好治療效果。

## 參考文獻

1. Fordtran JS: Colitis due to *Clostridium difficile* toxin: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. Proc Bayl Univ Med Cent 2006;19: 3-12.
2. Aslam S, Musher DM: An update on diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:315-35.
3. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* infection. Ann Rev Med 1998;49:375-90.
4. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989;320:204-10.
5. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al: Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. Lancet 1990;336:97-100.

6. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004;171:466-72.
7. 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.
8. Chaudhry R, Joshy L, Kumar L, et al: Changing pattern of *Clostridium difficile* associated diarrhoea in a tertiary care hospital: A 5 year retrospective study. *Indian J Med Res* 2008;127:377-82.
9. Koh TH, Tan AL, Tan ML, et al: Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a large teaching hospital in Singapore. *Pathology* 2007;39:438-42.
10. 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.
11. Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-34.
12. 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.
13. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, et al: Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003;9:770-3
14. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al: A large break of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:273-80.
15. Adams SD, Mercer DW: Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:450-5.
16. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2433-41.
17. Warny M, Pepin J, Fang A 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.
18. Mohan SS, McDermott BP, Parchuri S, et al: Lack of value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* toxin. *Am J Med* 2006;119:356-8.
19. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, et al: *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:705-10.
20. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, et al: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008;8:777-84.
21. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Evaluating the CT diagnosis of *Clostridium difficile*: should CT guide therapy? *AJR* 2001; 176:635-9.
22. Boland GW, Lee MJ, Cats AM et al: Antibiotic-induced diarrhea: specificity of abdominal CT for the diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Radiology* 1994;191:103-6.
23. Ash L, Baker ME, Gordon SM et al: Colonic abnormalities on CT in adult hospitalized patients with *Clostridium difficile* colitis: prevalence and significance of findings. *AJR* 2006; 186:1393-400.
24. Guilbault C, Labbe AC, Poirier L et al: Development and evaluation of a PCR method for detection of the *Clostridium difficile* toxin B gene in stool specimens. *J Clin Microbiol* 2002;40:2288-90.
25. van den Berg RJ, van Coppenraet LSB, Gerritsen HJ, et al: Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2005;43:5338-40.
26. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, et al: *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003;11:543-6.
27. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al: Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
28. Fekety R: Guideline for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;



- 92:739-50.
29. Wensch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.
  30. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005;40:1586-90.
  31. 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.
  32. Gerding DN: Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? Clin Infect Dis 1997;25:206-10.
  33. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:02-7.
  34. Gerding DN, Muto CA, Owens RC: Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46:32-42.
  35. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002;97:1769-75.
  36. Garey KW, Sethi S, Yadav Y et al: Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2008; 70:298-304.
  37. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum level of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-7.
  38. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*: more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359:1932-40.
  39. Nuila F, Cadle RM, Logan N, et al: Antibiotic stewardship and *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1096-7.