

# 衛生福利部疾病管制署 104 年研究發展計畫 成果報告

國內醫療機構困難梭狀桿菌感染流行病學調查  
計畫編號: MOHW104-CDC-C-114-112403

執行機構：國立成功大學

計畫主持人：柯文謙/ 主任

協同主持人：洪元斌/ 主治醫師

執行期間：104 年 01 月 01 日至 104 年 12 月 31 日

\*\*\*本研究報告僅供參考，不代表本部意見\*\*\*

# 目錄

	頁碼
104 年研究發展計畫重要研究成果摘要 .....	3
一、緒論.....	5
二、文獻探討.....	6
三、研究方法.....	7
四、研究結果與分析.....	8
五、結論與建議.....	11
104 年計畫重要研究成果及具體建議.....	12
參考文獻.....	13

## 104 年研究發展計畫重要研究成果摘要

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是種厭氧性革蘭陽性桿菌，在體外環境常形成孢子，能抵抗熱、化學藥劑、酒精及抗生素，可能透過醫療照護行為傳播。困難梭狀桿菌感染相關腹瀉，發生地點大部分位於醫院、長期照護中心、及日間照護機構等地方，是種醫療照護相關疾病。國外許多醫院將監測困難梭狀桿菌感染發生率及嚴重度，做為感染控制重點工作之一，強調手部衛生、加強感控教育、避免不需要抗生素，及感染病患接觸隔離措施。

### 成果：

**國內醫療機構困難梭狀桿菌感染盛行率監測：**在多家醫院進行前瞻性流行病學研究，藉此了解台灣困難梭狀桿菌盛行率及臨床影響。總共有 690 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現有 156 株為非毒性菌株和 534 株帶有 *tcdB*；後者其中 47 (8.8%) 株有 *tcdC* deletion 和 binary toxin，可視為高毒性菌株；其他 487 株菌株沒 *tcdC* deletion 或 binary toxin，其中 35 (7.2%) 株為 *tcdA*-。

**困難梭狀桿菌感染管制措施遵從性及成效評估：**針對臨床照顧過困難梭狀桿菌醫護人員做手部採檢，比較乾洗手及濕洗手預防困難梭狀桿菌菌株傳播成效。

**全程計畫總目標：**瞭解並監測國內醫療機構困難梭狀桿菌感染流行現況。

**關鍵詞：**困難梭狀桿菌、核糖核酸型、毒性基因型、感染管制

**ABSTRACT:**

**Background:** Of the etiology of nosocomial infectious diarrhea, *Clostridium difficile* infection (CDI), related to the production of at least toxin A and B, is a well-known disease. Changing epidemiology of CDIs is noted worldwide. However, the epidemiology of CDIs, including the ribotype and toxinotype distribution of *C. difficile* strains in medical centers in Taiwan, is not clear because of the lack of prospective studies. In confronting the difficult-to-treat antimicrobial-resistant pathogens, we should prevent the spread of these pathogens. So infection control measurements, including antibiotic control, disease monitoring, and hand hygiene, should be emphasized.

**Methods:**

**C. difficile infections in medical settings in Taiwan:** A prospective study was conducted in three medical centers, National Cheng Kung University Hospital, National Taiwan University Hospital, and Chung Shan Medical University Hospital, from January 2015 to December 2016. We surveyed the epidemiology and clinical impact of CDIs. We harvested 690 *C. difficile* isolates, and 156 were non-toxigenic and 534 toxigenic. Of the latter, 47 (8.8%) isolates had *tcdC* deletion and binary toxin, which rendered them regarded as being hypervirulent. The other 487 isolates had no *tcdC* deletion nor binary toxin, but of them 35 (7.2%) isolates had *tcdA* deletion.

**Infection control bundles of CDIs and their efficacy assessment:** We assessed the overall efficacy of the effect of hand washing in removal of *C. difficile* isolates from the hands of healthcare workers caring for the patients with CDI.

**Significance:** The epidemiological information would be summarized, clinical impact of CDIs in Taiwan revealed, and preventive efficacy of infection control bundles evaluated.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, ribotype, toxinotype, infection control

## 一、緒論：包括研究問題之背景與現況、研究目的等。

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是厭氧性革蘭陽性桿菌，體外環境常形成孢子體，透過醫療照護行為而傳播。困難梭狀桿菌感染相關腹瀉，發生地點多位於醫院、長期照護中心、或日間照護機構等地方，常被歸屬醫療照護相關疾病。因此對困難梭狀桿菌感染，是醫院刻不容緩議題。近年歐美困難梭狀桿菌感染個案數逐年增加。根據美國統計，2005 年感染率幾乎是 1996 年 3 倍，死亡個數也增加<sup>1</sup>。困難梭狀桿菌感染後造成腸道嚴重發炎細胞浸潤，腸道細胞壞死，嚴重程度可從最輕微腹瀉、偽膜性腸炎、毒性巨腸症 (toxic megacolon) 到腸穿孔，死亡率達 25-30%<sup>1</sup>。成大醫院研究，困難梭狀桿菌感染發生率，約為 42.6 例/100,000 人日或 3.4 例/1,000 出院人次，加護病房更是明顯 (110.6 例/100,000 人日)<sup>2</sup>。國外醫院將監測困難梭狀桿菌感染發生率及嚴重程度，做為感染控制重點工作之一<sup>3</sup>。困難梭狀桿菌孢子能抵抗熱、化學藥劑、酒精及抗生素，這些是它能在醫療環境中持續存在重要原因之一<sup>4</sup>。除病人、家屬或醫護人員以 chlorhexidine 或肥皂洗手、對醫護人員感控教育、避免不需要抗生素使用，及感染病患進行接觸隔離措施外，以 10% 次氯酸鈉 (hypochlorite sodium) 做環境清潔，可清除環境困難梭狀桿菌及孢子<sup>5</sup>。

本計畫由以下三方向著手進行研究 -

**方向 1: 國內醫療機構困難梭狀桿菌感染盛行率監測:** 經國內幾家醫院進行前瞻性流行病學研究，藉此了解台灣困難梭狀桿菌盛行率及病患臨床影響。

**方向 2: 台灣困難梭狀桿菌基因分型:** 收集臨床菌株，分析毒性基因和核糖核酸基因型，檢視台灣是否存在高毒性菌株及其臨床疾病影響。

**方向 3: 困難梭狀桿菌感染管制措施遵從性及成效評估:** 審視醫療機構內困難梭狀桿菌感染管制措施的遵從性與可行性，評估管制措施對困難梭狀桿菌感染的防範散播成效。

**計畫全程計畫總目標:** 瞭解並監測國內醫療機構困難梭狀桿菌感染流行現況。

## 二、文獻探討

回溯性研究發現加護病房病人發生困難梭狀桿菌感染機會 1.5-4.8%<sup>2</sup>。另困難梭狀桿菌相關腹瀉 (*C. difficile*-associated diarrhea) 病患，30 天粗死亡率 36.7%<sup>3</sup>，延長加護病房住院天數 2.2 天及所有住院天數 4.5 天<sup>3</sup>。另一美國研究中，困難梭狀桿菌相關腹瀉病患比沒有感染病患，加護病房住院費用增加 (\$11,353 vs. \$6,028;  $P < 0.001$ )<sup>4</sup>。困難梭狀桿菌糞便移生，亦被認為是加護病房發生困難梭狀桿菌相關腹瀉的獨立危險因子<sup>4</sup>。

據成大醫院研究困難梭狀桿菌感染 36.4% 病患治療後仍有腹瀉問題，復發率約 8.1%。初估 30 天粗死亡率 23.3%。這些屬回溯性研究資料，實際發生率可能更高<sup>5</sup>。

我們亦發現台灣有高毒性菌株：核糖核酸體分型 (ribotype) 126，此為類似 ribotype 78 菌株，帶有國際公認高毒性菌株特徵：*tcdC* 剔除，雙極毒素，fluoroquinolone 抗藥性等。這些病患疾病復發及偽膜型腸炎情形<sup>6</sup>。另也發現毒性巨腸症及腸穿孔的台灣首例 ribotype 027 案例<sup>7</sup>。雖然國外研究認為這些高毒性菌株，常造成嚴重疾病或死亡，不過這些菌株對台灣病患影響，仍需證實。

困難梭狀桿菌感染，與抗生素使用、住院天數過長及醫療行為有關。困難梭狀桿菌可形成孢子，在惡劣環境生存，汙染醫療環境。接觸到被細菌汙染醫療儀器(如肛溫計)或病患常接觸物品(如電燈開關)，則可能被傳染<sup>8,9</sup>。經醫護人員手部，是最可能傳染途徑。因此需採隔離措施，避免病人或醫護人員手部、照顧病患之物品或環境，被腸道出的菌株或孢子汙染<sup>9</sup>。洗手是減少汙染最有效方法，使用手套也可減少微生物在病患間散播。環境被困難梭狀桿菌孢子汙染程度，取決於存在困難梭狀桿菌感染病患數目，但移生病患也可能是汙染源<sup>6</sup>。使用含氯化合物(如稀釋次氯酸鹽 1000 ppm、次氯酸鈉【1:10 v/v 稀釋】 5000 ppm、1:100 v/v 未中和次氯酸鹽，及磷鹽中和的次氯酸鹽【1600 ppm】) 消毒，能使環境困難梭狀桿菌汙染率減半，或減少醫療相關困難梭狀感染率<sup>8</sup>。

### 三、研究方法

1. **收案條件：**北中南區共邀五家醫院：成大醫院、奇美醫院、部立台南醫院（南區）、臺大醫院（北區）及中山醫藥大學附設醫院（中區），臨床疑似困難梭狀桿菌相關腹瀉個案；納入條件：包括年齡超過 18 歲、住院病人、預期住院時間超過 5 天、腹瀉情形（大便習慣改變，且超過兩天的至少三次不成形大便）、real-time PCR 驗有困難梭桿菌毒素基因（*tcdB*）或糞便有困難梭桿菌毒素。
2. **資料收集：**收集病臨床資料，包括基本資料（如性別、生日）、住院資料（如 ICD 診斷碼、入/出院日期、疾病診斷、病情進展、理學檢查、檢驗報告、內視鏡或影像學報告、最近兩個月及目前用藥（包括抗生素使用）、糞便採檢日期、侵入性醫療裝置使用、防護隔離措施與疾病嚴重度等、入院前是否為長照機構住民等。
3. **困難梭桿菌培養及鑑定：**糞便檢體收集在 $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱；臨床菌株在 $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冷凍保存。糞便檢體送到衛生福利部台南醫院做厭氧菌培養。培養步驟如下：先將檢體與 95% 酒精以 1:1 比率混合，將檢體塗抹於 CCFA 培養皿，置於厭氧培養箱培養，每日觀察菌落生長狀況。困難梭狀桿菌菌落約在 3~5 天長出；針對懷疑菌落，以生化方式鑒定困難梭狀桿菌，確認後以 PCR 檢測毒素 A 或 B 基因。確認菌株再檢測毒性基因，包括 *tcdC*、*cdtA*、*cdtB*。初步發現較多 ribotype 078 家族菌株，因此設計相關 PCR 引子，同時以 16S rRNA 及 *C. difficile*-specific 引子作為 internal control。

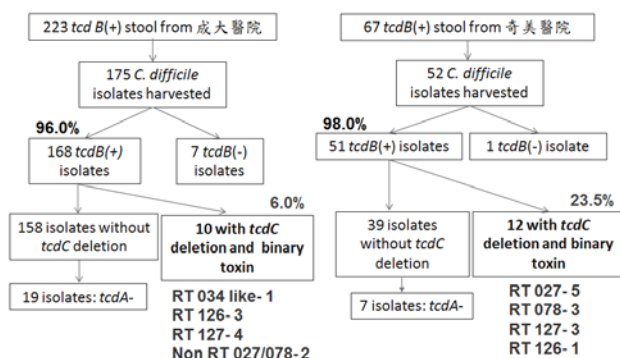
#### 四、研究結果與分析

##### 試驗成果:

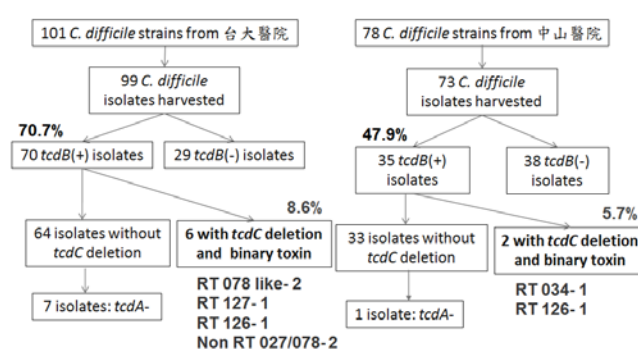
1. 截至 12 月 09 日，成大醫 223 個糞便檢體，臺大醫院 101 株菌株，中山醫院 78 株菌株，台南醫院 291 個糞便檢體，奇美醫院 67 個糞便檢體。其中成大醫院、奇美醫院及台南醫院是將臨床糞便做培養，臺大醫院和中山醫院則是直接細菌做次培養。
2. 成大 223 個糞便檢體做細菌培養，得到 175 株困難梭狀桿菌。做毒性基因型分析，發現 10 株有 *tcdC* deletion 且有 binary toxin，因此屬高毒性菌株；其他 158 株菌株無 *tcdC* deletion 或 binary toxin；19 株有 *tcdA* deletion，屬 ribotype 017。
3. 臺大醫院 101 個細菌檢體做次培養，得到 99 株困難梭狀桿菌。其中 6 株有 *tcdC* deletion 且有 binary toxin，是高毒性菌株；其他 93 株菌株無 *tcdC* deletion 或 binary toxin，其中 7 株 *tcdA*-。
4. 中山醫院 78 個細菌檢體次培養，得到 73 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現其中 2 株有 *tcdC* deletion 和 binary toxin；其他 71 株菌株無 *tcdC* deletion 或 binary toxin，其中 1 株 *tcdA*-。
5. 台南醫院 291 個糞便檢體做培養，得到 291 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現 17 株有 *tcdC* deletion 和 binary toxin；其他 193 株菌株沒有 *tcdC* deletion 或 binary toxin。
6. 奇美醫院 67 個糞便檢體培養，得到 52 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現 12 株具 *tcdC* deletion 和 binary toxin；其他 40 株菌株沒有 *tcdC* deletion 或 binary toxin，其中 7 株 *tcdA* -。
7. 本研究在成大醫院分離出 175 株，臺大醫院 99 株，中山醫院 73 株，奇美醫院 52 株，台南醫院 291 株，總共有 690 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現有 156 株為非毒性菌株和 534 株帶有 *tcdB*；後者其中 47 (8.8%) 株有 *tcdC* deletion 和 binary toxin，可視為高毒性菌株；其他 487 株菌株沒 *tcdC* deletion 或 binary toxin；35 (7.2%) 株為 *tcdA* -。



## 成大醫院及奇美醫院



## 台大醫院及中山醫院



## 抗藥性分析:

	metronidazole				vancomycin			
	MIC range	MIC50	MIC90	抗藥比率 %	MIC range	MIC50	MIC90	抗藥比率 %
成大	<0.125 - >32	0.5	1	5.0	0.25 - > 8	1	4	3.8
台大	<0.125 - >4	0.5	2	0	0.25 - 4	0.5	1	3.6
中山	<0.125 - >32	0.5	1	8.7	0.125 - 4	1	2	2.2
奇美	<0.125 - 0.5	0.5	0.5	0	0.25 - 2	0.5	2	0

目前初步測試各醫院菌株 metronidazole 及 vancomycin MIC 抗藥性，少數菌株 MIC 稍高，將再作確認。

Ribotype 分析: 目前 *tcdB*+/*tcdC* deletion 有 30 菌株完成 ribotyping，其中以 ribotype 078 家族 (包括 ribotype 078, 126 和 127) 為主，佔 63.3%

。

## 8. 臨床方面研究成果

A. 成大醫院 2007.01-2015.07 之間，共有 393 例困難梭狀桿菌感染個案：

- 男性占 59%，年齡分佈以 71-80 歲間比率最多，占 27%。
- 發病地點最多在一般病房發生(58%)，接著依序在社區 (27%)及加護病房發生(10%)。也有 4%發生於養護機構。
- 住院病人裡面，病人所屬科別以血液腫瘤科最多(27%)，其次依序是一般內科(13%) 及肝膽腸胃科(10%)。
- 病人潛在疾病，常見前 3 名依序是高血壓 (47%)，實體器官腫瘤

- (37%)及糖尿病 (34%)
- e. 除腹瀉外，病人常見症狀表現:發燒 (47%) 及腹痛 (23%)。
- f. 曾暴露過抗生素依序是盤尼西林 (42%)，第三代頭孢子素(30%) 及第四代頭孢子素 (30%)。
- g. 治療方面，最常啟用藥物為口服 metronidazole (75.6%, 300/397)。
- h. In-hospital mortality rate: 17% (67/393)

B. 171 位病人符合臨床診斷 CDI(糞便中分離 *tcdB*+困難梭狀桿菌且臨床有腹瀉)，完成病歷資料收集。感染菌株帶有 binary toxin 與沒有 binary toxin 做臨床比較分析: 發現白血病患者叫常受帶有 binary toxin 菌株感染。

Characteristics	Case (%)		P values
	Binary toxin, n=15	No binary toxin, n=156	
男性	8 (53.3)	78 (50)	0.91
年齡, 歲	62±8.0	60±14.9	0.28
發病地點			
加護病房	3 (20.0)	34 (21.8)	1.00
病房	10 (66.7)	93 (59.6)	0.78
社區	2 (13.3)	27 (17.3)	1.00
潛在疾病			
高血壓	5 (33.3)	61 (39.1)	0.57
糖尿病	4 (26.7)	31 (19.8)	0.99
中風病史	2 (13.3)	17 (10.9)	0.82
慢性腎病變 (Ccr< 60)	1 (6.7)	33 (21.1)	0.19
洗腎	1 (6.7)	13 (8.3)	0.84
<b>急性白血病</b>	<b>4 (26.7)</b>	<b>14 (8.9)</b>	<b>0.02</b>
淋巴瘤	1 (6.7)	12 (7.7)	0.88
器官腫瘤	4 (26.7)	38 (24.3)	0.77
預後			
嚴重 CDI <sup>#</sup>	3 (20.0)	28 (18.0)	0.85
VRE 移生	1 (6.7)	38 (24.2)	0.20
死亡	5 (33.3)	37 (23.7)	0.53

Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

\*Antibiotic therapy within three months before admission.

<sup>#</sup>white blood cell (WBC) count of >15,000/ $\mu$ L or rise in serum creatinine 150% of the premorbid level

1. 感染管制方面，針對糞便困難梭狀桿菌檢驗陽性個案做採檢：第一，接觸困難梭狀桿菌感染患者的醫護同仁，接觸病患後及執行手部衛生後〔包括濕洗手及乾洗手〕，做手部採檢，評估不同手部衛生方式對移除手部困難梭狀桿菌成效；再者，採檢困難梭狀桿菌感染患者身上〔腹部、大腿、肛門〕及環境〔床欄〕。目前收案 46 位患者，其中兩位患者不同時間點執行兩次，共有 48 次採檢。分別執行乾洗手 24 次和濕洗手 24 次。因收案過程中，依序加入病患身體部位及環境採檢，身體部位採檢 45 次，環境採檢 42 次。

有 7 位醫護同仁在接觸病患後，有 4 位執行乾洗手及 3 位執行乾洗手後，手上還有困難梭狀桿菌。多數情形不管執行何種手部衛生，手部菌落量都會減少；但有 2 位醫護同仁乾洗手後，手部帶菌量無減少。因樣本數少，醫護同仁接觸病患後手部帶菌量不多，無法區分乾溼洗手除菌優劣。

7 位醫護同仁接觸病患後手部陽性列表：

<u>洗手介入措施</u>	<u>洗手前菌落數</u>	<u>洗手後菌落數</u>
<u>乾洗手</u>	<u>77</u>	<u>36</u>
	<u>5</u>	<u>0</u>
	<u>1</u>	<u>4</u>
	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>濕洗手</u>	<u>26</u>	<u>15</u>
	<u>2</u>	<u>0</u>
	<u>≥ 100</u>	<u>5</u>

感染困難梭狀桿菌患者，身上帶菌量最多為肛門 (23/42)，接著大腿 (7/45)。42 個床欄環境採檢，僅 4 (~ 10%) 個測到困難梭狀桿菌，但菌落數不多 (1~10 CFU)；幾乎所有個案肛門(75%)，可測到困難梭狀桿菌。當患者肛門測到困難梭狀桿菌時，較常汙染醫護同仁手部 (5/23 vs. 2/19)。

2. 為瞭解國內醫療院所對困難梭狀桿菌感染診斷、治療或感染管制措施的認知，製作相關問卷，計畫針對醫療院所醫師、感染管制師或檢驗師，詢問國內各醫療院所對困難梭狀桿菌的臨床處置，已獲人體試驗委員會同意。

## 五、結論與建議

1. 困難梭狀桿菌感染在台灣醫院盛行率資料有限，對此議題進行流病監測，刻不容緩。
2. 此研究發現台灣有高毒性菌株存在，如何有效偵測且加強防治，是臨床重要議題。
3. 台灣醫院困難梭狀桿菌感染管制措施不一，亦是研究重點。
4. 本計畫持續收集菌株與臨床資料、分析毒性基因和感染管制議題探討。

## 衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

### 104年計畫重要研究成果及具體建議

#### 1. 計畫之新發現或新發明

目前台灣困難梭狀桿菌感染相關資料不多，尤其是缺少前瞻性資料，針對此細菌做流行病學探討是刻不容緩。本研究在成大醫院分離出 175 株，臺大醫院 99 株，中山醫院 73 株，奇美醫院 52 株，台南醫院 291 株。總共有 690 株困難梭狀桿菌。毒性基因型分析發現有 156 株為非毒性菌株和 534 株帶有 *tcdB*；後者其中 47 (8.8%) 株有 *tcdC* deletion 和 binary toxin，可視為高毒性菌株；其他 487 株菌株沒 *tcdC* deletion 或 binary toxin，其中 35 (7.2%) 株為 *tcdA*-。此研究發現台灣有高毒性菌株存在，如何有效地偵測且加強防治，將是臨床重要議題。

#### 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

困難梭狀桿菌所造成腹瀉，是種醫療照顧相關疾病，因發生地點大部分是位於醫院、長期照護中心、日間照護機構及門診等地方。因此困難梭狀桿菌感染控制，是醫院刻不容緩議題。透過本研究了解困難梭狀桿菌在台灣流行病學狀況，喚醒醫護人員及民眾關心及了解。

#### 3. 計畫對醫藥技術、品質提昇或衛生政策之具體建議

針對困難梭狀桿菌威脅，醫療人員應考慮如何避免這細菌傳撥，落實感染控制成為重要議題。感染控制包括多層次，如抗生素管制、抗藥性菌株監控、洗手政策推行等等。醫療環境或醫療器材，容易躲藏各種抗藥性細菌，可能藉由醫護人員雙手散佈。目前台灣感染控制或環境清潔政策，多針對一般抗藥性細菌制定，這些感管或環境清潔政策，如酒精性乾洗手液洗手，是否能用於困難梭狀桿菌防治，將在後續研究探討。

## (7) 參考文獻

1. **Bartlett, J. G., N. Moon, T. W. Chang, N. Taylor, and A. B. Onderdonk.** 1978. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* **75**:778-782.
2. **Chen, X., K. Katchar, J. D. Goldsmith, N. Nanthakumar, A. Cheknis, D. N. Gerding, and C. P. Kelly.** 2008. A mouse model of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* **135**:1984-1992.
3. **Choi, J. H., A. S. Banks, J. L. Estall, S. Kajimura, P. Bostrom, D. Laznik, J. L. Ruas, M. J. Chalmers, T. M. Kamenecka, M. Bluher, P. R. Griffin, and B. M. Spiegelman.** 2010. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. *Nature* **466**:451-456.
4. **Chung, C. H., C. J. Wu, H. C. Lee, J. J. Yan, C. M. Chang, N. Y. Lee, P. L. Chen, C. C. Lee, Y. P. Hung, and W. C. Ko.** 2010. *Clostridium difficile* infection at a medical center in southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. *J Microbiol Immunol Infect* **43**:119-125.
5. **Clayburgh, D. R., L. Shen, and J. R. Turner.** 2004. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest* **84**:282-291.
6. **Dubuquoy, L., E. A. Jansson, S. Deeb, S. Rakotobe, M. Karoui, J. F. Colombel, J. Auwerx, S. Pettersson, and P. Desreumaux.** 2003. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **124**:1265-1276.
7. **Eun, C. S., D. S. Han, S. H. Lee, Y. C. Jeon, J. H. Sohn, Y. S. Kim, and J. Lee.** 2007. [Probiotics may reduce inflammation by enhancing peroxisome proliferator activated receptor gamma activation in HT-29 cells]. *Korean J Gastroenterol* **49**:139-146.
8. **Fiorentini, C., and M. Thelestam.** 1991. *Clostridium difficile* toxin A and its effects on cells. *Toxicon* **29**:543-567.
9. **Gerding, D. N., C. A. Muto, and R. C. Owens, Jr.** 2008. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* **46 Suppl 1**:S32-42.
10. **Hu, E., J. B. Kim, P. Sarraf, and B. M. Spiegelman.** 1996. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of PPARgamma. *Science* **274**:2100-2103.
11. **Hung, Y. P., N. Y. Lee, S. H. Lin, H. C. Chang, C. J. Wu, C. M. Chang, P. L. Chen, H. J. Lin, Y. H. Wu, P. J. Tsai, Y. S. Tsai, and W. C. Ko.** 2012. Effects of PPARgamma and RBP4 Gene Variants on Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients with Anti-Retroviral Therapy. *PLoS One* **7**:e49102.
12. **Hung, Y. P., H. J. Lin, T. C. Wu, H. C. Liu, J. C. Lee, C. I. Lee, Y.**

- H. Wu, L. Wan, P. J. Tsai, and W. C. Ko.** 2013. Risk factors of fecal toxigenic or non-toxigenic *Clostridium difficile* colonization: impact of Toll-like receptor polymorphisms and prior antibiotic exposure. *PLoS One* **8**:e69577.
13. **Hung, Y. P., P. J. Tsai, K. H. Hung, H. C. Liu, C. I. Lee, H. J. Lin, Y. H. Wu, J. J. Wu, and W. C. Ko.** 2012. Impact of toxigenic *Clostridium difficile* colonization and infection among hospitalized adults at a district hospital in southern Taiwan. *PLoS One* **7**:e42415.
  14. **Jiang, C., A. T. Ting, and B. Seed.** 1998. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* **391**:82-86.
  15. **Kelly, C. P., and J. T. LaMont.** 2008. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* **359**:1932-1940.
  16. **Kinoshita, M., Y. Suzuki, and Y. Saito.** 2002. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPARgamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* **293**:827-831.
  17. **Kuijper, E. J., B. Coignard, J. S. Brazier, C. Suetens, D. Drudy, C. Wiuff, H. Pituch, P. Reichert, F. Schneider, A. F. Widmer, K. E. Olsen, F. Allerberger, D. W. Notermans, F. Barbut, M. Delmee, M. Wilcox, A. Pearson, B. C. Patel, D. J. Brown, R. Frei, T. Akerlund, I. R. Poxton, and P. Tull.** 2007. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* **12**:E1-2.
  18. **Larson, H. E., A. B. Price, P. Honour, and S. P. Borriello.** 1978. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* **1**:1063-1066.
  19. **Lee, N. Y., Y. T. Huang, P. R. Hsueh, and W. C. Ko.** 2010. *Clostridium difficile* bacteremia, Taiwan. *Emerg Infect Dis* **16**:1204-1210.
  20. **Lefebvre, M., B. Paulweber, L. Fajas, J. Woods, C. McCrary, J. F. Colombel, J. Najib, J. C. Fruchart, C. Datz, H. Vidal, P. Desreumaux, and J. Auwerx.** 1999. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is induced during differentiation of colon epithelium cells. *J Endocrinol* **162**:331-340.
  21. **Lewis, J. D., G. R. Lichtenstein, J. J. Deren, B. E. Sands, S. B. Hanauer, J. A. Katz, B. Lashner, D. H. Present, S. Chuai, J. H. Ellenberg, L. Nessel, and G. D. Wu.** 2008. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* **134**:688-695.
  22. **Lewis, J. D., G. R. Lichtenstein, R. B. Stein, J. J. Deren, T. A. Judge, F. Fogt, E. E. Furth, E. J. Demissie, L. B. Hurd, C. G. Su, S. A. Keilbaugh, M. A. Lazar, and G. D. Wu.** 2001. An open-label trial of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone for active ulcerative

- colitis. *Am J Gastroenterol* **96**:3323-3328.
23. **Liao, C. H., W. C. Ko, J. J. Lu, and P. R. Hsueh.** 2012. Characterizations of clinical isolates of *Clostridium difficile* by toxin genotypes and by susceptibility to 12 antimicrobial agents, including fidaxomicin (OPT-80) and rifaximin: a multicenter study in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:3943-3949.
  24. **Lin, Y. C., Y. T. Huang, T. F. Lee, N. Y. Lee, C. H. Liao, S. Y. Lin, W. C. Ko, and P. R. Hsueh.** 2012. Characteristics of patients with *Clostridium difficile* infection in Taiwan. *Epidemiol Infect*:1-8.
  25. **Lin, Y. C., Y. T. Huang, P. J. Tsai, T. F. Lee, N. Y. Lee, C. H. Liao, S. Y. Lin, W. C. Ko, and P. R. Hsueh.** 2011. Antimicrobial Susceptibilities and Molecular Epidemiology of Clinical Isolates of *Clostridium difficile* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*.
  26. **Loo, V. G., L. Poirier, M. A. Miller, M. Oughton, M. D. Libman, S. Michaud, A. M. Bourgault, T. Nguyen, C. Frenette, M. Kelly, A. Vibien, P. Brassard, S. Fenn, K. Dewar, T. J. Hudson, R. Horn, P. Rene, Y. Monczak, and A. Dascal.** 2005. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* **353**:2442-2449.
  27. **MacCannell, D. R., T. J. Louie, D. B. Gregson, M. Laverdiere, A. C. Labbe, F. Laing, and S. Henwick.** 2006. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada. *J Clin Microbiol* **44**:2147-2152.
  28. **Martin, H., B. Willey, D. E. Low, H. R. Staempfli, A. McGeer, P. Boerlin, M. Mulvey, and J. S. Weese.** 2008. Characterization of *Clostridium difficile* strains isolated from patients in Ontario, Canada, from 2004 to 2006. *J Clin Microbiol* **46**:2999-3004.
  29. **Mohapatra, S. K., A. J. Guri, M. Climent, C. Vives, A. Carbo, W. T. Horne, R. Hontecillas, and J. Bassaganya-Riera.** 2010. Immunoregulatory actions of epithelial cell PPAR gamma at the colonic mucosa of mice with experimental inflammatory bowel disease. *PLoS One* **5**:e10215.
  30. **Pascual, G., A. L. Fong, S. Ogawa, A. Gamliel, A. C. Li, V. Perissi, D. W. Rose, T. M. Willson, M. G. Rosenfeld, and C. K. Glass.** 2005. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-gamma. *Nature* **437**:759-763.
  31. **Pepin, J., L. Valiquette, and B. Cossette.** 2005. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* **173**:1037-1042.
  32. **Pothoulakis, C.** 2009. Review article: anti-inflammatory



- mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* **30**:826-833.
33. **Reddy, S., S. Taori, and I. R. Poxton.** 2009. Changes in laboratory and clinical workload for *Clostridium difficile* infection from 2003-2007. *Clin Microbiol Infect*.
  34. **Ricote, M., A. C. Li, T. M. Willson, C. J. Kelly, and C. K. Glass.** 1998. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* **391**:79-82.
  35. **Sawabe, E., H. Kato, K. Osawa, T. Chida, N. Tojo, Y. Arakawa, and N. Okamura.** 2007. Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **26**:695-703.
  36. **Schoonjans, K., G. Martin, B. Staels, and J. Auwerx.** 1997. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* **8**:159-166.
  37. **Shah, Y. M., K. Morimura, and F. J. Gonzalez.** 2007. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in macrophage suppresses experimentally induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **292**:G657-666.
  38. **Shen, L., E. D. Black, E. D. Witkowski, W. I. Lencer, V. Guerriero, E. E. Schneeberger, and J. R. Turner.** 2006. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *J Cell Sci* **119**:2095-2106.
  39. **Spigaglia, P., and P. Mastrantonio.** 2002. Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol* **40**:3470-3475.
  40. **Straus, D. S., and C. K. Glass.** 2007. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol* **28**:551-558.
  41. **Su, C. G., X. Wen, S. T. Bailey, W. Jiang, S. M. Rangwala, S. A. Keilbaugh, A. Flanigan, S. Murthy, M. A. Lazar, and G. D. Wu.** 1999. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* **104**:383-389.
  42. **Torres, J. F., D. M. Lyerly, J. E. Hill, and T. P. Monath.** 1995. Evaluation of formalin-inactivated *Clostridium difficile* vaccines administered by parenteral and mucosal routes of immunization in hamsters. *Infect Immun* **63**:4619-4627.
  43. **Toy, L. S., X. Y. Yio, A. Lin, S. Honig, and L. Mayer.** 1997. Defective expression of gp180, a novel CD8 ligand on intestinal epithelial cells, in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*

- 100:2062-2071.**
44. **Tsai, Y. S., P. J. Tsai, M. J. Jiang, T. Y. Chou, A. Pendse, H. S. Kim, and N. Maeda.** 2009. Decreased PPAR gamma expression compromises perigonadal-specific fat deposition and insulin sensitivity. *Mol Endocrinol* **23:1787-1798.**
  45. **Tsai, Y. S., L. Xu, O. Smithies, and N. Maeda.** 2009. Genetic variations in peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression affect blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106:19084-19089.**
  46. **Ubeda, C., Y. Taur, R. R. Jenq, M. J. Equinda, T. Son, M. Samstein, A. Viale, N. D. Socci, M. R. van den Brink, M. Kamboj, and E. G. Pamer.** 2010. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* **120:4332-4341.**
  47. **Viladomiu, M., R. Hontecillas, M. Pedragosa, A. Carbo, S. Hoops, P. Michalak, K. Michalak, R. L. Guerrant, J. K. Roche, C. A. Warren, and J. Bassaganya-Riera.** 2012. Modeling the Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma and MicroRNA-146 in Mucosal Immune Responses to *Clostridium difficile*. *PLoS One* **7:e47525.**
  48. **Voltan, S., D. Martines, M. Elli, P. Brun, S. Longo, A. Porzionato, V. Macchi, R. D'Inca, M. Scarpa, G. Palu, G. C. Sturniolo, L. Morelli, and I. Castagliuolo.** 2008. *Lactobacillus crispatus* M247-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acts as a signal transducing molecule activating peroxisome proliferator activated receptor-gamma in the intestinal mucosa. *Gastroenterology* **135:1216-1227.**
  49. **Warny, M., J. Pepin, A. Fang, G. Killgore, A. Thompson, J. Brazier, E. Frost, and L. C. McDonald.** 2005. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* **366:1079-1084.**
  50. **Zar, F. A., S. R. Bakkanagari, K. M. Moorthi, and M. B. Davis.** 2007. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* **45:302-307.**

