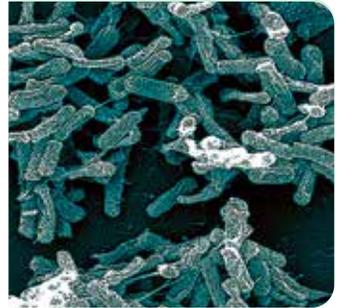




## 困難梭狀芽孢桿菌感染的診斷與治療

許盛榮<sup>1</sup> 陳英貞<sup>2</sup> 林明興<sup>2</sup>



### 臨床案例

75歲吳先生為腦中風併右側偏癱、高血壓和攝護腺肥大病患，因吞嚥困難易嘔吐，而造成吸入性肺炎住院，住院時使用鼻胃管餵食，後又診斷出泌尿道感染，住院治療長達一個月。出院回家後發現頻繁腹瀉，一天約3~4次，起初認為是飲食相關，經營養師調整管灌飲食及服用腸胃藥，情況仍不見好轉。過去並沒有類似的情形發生，無旅遊史；用藥史方面，長期服用的藥物並沒有腹瀉相關的副作用，家庭成員也沒有相關類似腹瀉之情形，醫師懷疑為腸道細菌感染，而轉介進一步檢查。經詳細評估後，發現原來是住院時抵抗力低，長期使用抗生素而造成腸道內困難梭狀芽孢桿菌感染，經治療後，病情改善。

### 流行病學

#### 困難梭狀芽孢桿菌感染(Clostridium

1 衛生福利部臺南醫院家庭醫學科住院醫師

2 衛生福利部臺南醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵字：Clostridium difficile, antibiotic-associated colitis, fecal microbiota transplantation, fidaxomicin

通訊作者：陳英貞

difficile infection, CDI)相關腹瀉(Clostridium difficile associated diarrhea, CDAD)主要是一種醫療照護相關疾病，因為發生地點大多在醫院、長期照護中心、日間照護機構。在美國每年約有250,000住院病人受到困難梭狀桿菌感染，其中14,000人死於困難梭狀桿菌感染相關腹瀉<sup>[1]</sup>。在2010年，在成大醫院針對住院病人的研究中，住院病人困難梭狀芽孢桿菌感染的發生率為每100,000位病人有42.6個個案，而加護病房的發生率更高，每100,000位病人/天就會有110.6個個案。此外近年來社區型困難芽孢桿菌感染（community-acquired Clostridium difficile infection，在診斷之前12週內未曾住過院）有增加之情況，這些病人可能是健康的成年人、過去沒有使用過抗生素或住院病史，不同以往我們所知道困難梭狀芽孢桿菌感染危險因子的情況，因此增加了腹瀉的臨床鑑別診斷困難度。

### 危險因子

臨床上容易感染困難梭狀芽孢桿菌的危險因子為：

(1)使用抗生素：通常在使用抗生素時或



表一 常見引發困難梭狀芽孢桿菌感染之抗生素

最常見	偶爾相關	少見
Fluoroquinolone (30-40% in diagnosis of CDI patient)	Macrolide (~10% in diagnosis of CDI patients)	Aminoglycoside (~5% in diagnosis of CDI patients)
Clindamycin	Trimethoprim	Tetracycline
Penicillins(廣效類) (30-40% in diagnosis of CDI patients)	Sulfonamides	Chloramphenicol
Cephalosporins(廣效類) (30-40% in diagnosis of CDI patients)		Metronidazole
		Vancomycin

資料來源：參考資料2

使用後第一個月內感染困難梭狀芽孢桿菌機會最高，其實在使用90天內，風險都會明顯增加。主要機制有兩種，第一，正常腸道內每100人中約有3~5人帶菌，盛行率約3~5%，因為腸道內有益生菌抑制其生長，所以感染困難梭狀芽孢桿菌很少造成不適；但是在年紀大或住院病患，使用「抗生素」後，會減少腸道其他正常菌叢，使得困難梭狀芽孢桿菌有機會大量繁殖而造成症狀。第二，使用抗生素而產生抗藥性且毒性更強的困難梭狀芽孢桿菌；如 hypervirulent strain NAP1/BI/027就是因fluoroquinolone抗藥性而產生的強毒性之困難梭狀芽孢桿菌(表一)。

(2) 較高的年紀：在2002年加拿大魁北克區爆發困難梭狀芽孢桿菌感染的研究中發現，年紀大於65歲以上的老人相

較於年輕人有10倍的感染率，這可能與老年人免疫力較低，或有一些其他的共病造成較多的住院與使用抗生素機會有關。

(3) 接受胃酸抑制劑治療：氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs) 和抗組織胺-2接受器拮抗劑(histamine-2 receptor antagonists)已被證實會增加困難梭狀芽孢桿菌感染率，一些實驗數據指出使用PPI的病人相較於未使用PPI的病人會有1.4~2.75倍的感染風險。

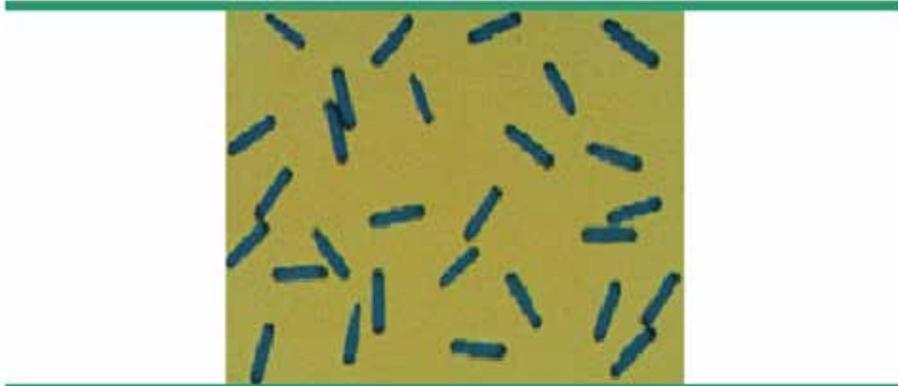
### 致病機轉

困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)是一種革蘭氏陽性會形成孢子的厭氧性桿菌(圖一)。主要的致病力來自於分泌的毒素A與毒素B，毒素會引發腸黏



圖一 困難梭狀芽孢桿菌為革蘭氏陽性菌

### *Clostridium difficile*



Gram-positive rods characteristic of *Clostridium difficile*.

資料來源：from uptodate

膜發炎及受損。控制困難梭狀芽孢桿菌分泌毒素的基因包含了tcdA, tcdB, tcdC, tcdR以及tcdE。近年來在美國及加拿大研究發現NAP1/BI/027菌株群中，類似的菌株皆會分泌一種二元毒素CDT(binary toxin CDT)，發現致病基因tcdC有缺陷(deletion)，如此的基因改變據推測可能影響毒素A與毒素B分泌增加，導致有較強致病性菌株而增加了疾病的發生率與疾病嚴重性。

### 診斷方法

一、病史：臨床上主要為胃腸道症狀，腹瀉、腹部絞痛等。症狀可分成，輕度感染，24小時內病人有大於3次以上的水瀉；中度感染，腹瀉合併有發燒、下腹部絞痛；嚴重感染，實驗數據包括白血球大於 $15 \times 10^9$

L，腎功能指標肌酸酐上升至平常標準值的1.5倍以上，血清白蛋白小於3.0 g/dl，或病人有麻痺性腸阻塞(paralytic ileus)、偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis)、毒性巨結腸症(toxic megacolon)，甚至出現腸道穿孔(bowel perforation)，有低血壓休克之情形。診斷要件為臨床出現胃腸道症狀，並在病人的糞便中驗出困難梭狀芽孢桿菌或其毒素，或在大腸鏡檢查或組織切片中證實為偽膜性大腸炎。

二、實驗室檢查：目前診斷困難梭狀芽孢桿菌感染(CDI)的檢查有：

1. 細胞毒素中和測試(cell cytotoxic neutralization assay, CCNA)。此試驗曾經為診斷CDI之黃金標準(gold standard)。方法為於組織培養皿中放入糞便檢體濾出物，若檢體中含有困



難梭狀桿菌毒素，則會產生細胞毒性；然而其敏感度隨實驗室條件、操作差異、以及使用的細胞種類不同而變化甚大。診斷所需要時間大約24~48小時，時效性較差。

2. 細菌培養暨毒素測試(toxigenic bacterial culture for *Clostridium difficile*)。將糞便檢體於厭氧環境下培養出困難梭狀桿菌菌落，再檢測其菌落是否產生毒素，然而此項檢驗雖然對於針對腸道菌叢的流行病學以及藥敏的試驗至為重要，但需要48小時以上才能得到初步結果，因此也無法即時診斷出CDI。
3. 困難梭狀桿菌毒素試驗(*Clostridium difficile* toxin test, toxin enzyme Immunoassays)。一般使用免疫螢光法偵測困難梭狀芽孢桿菌所分泌之毒素A及B。其優點為操作簡單、快速，其診斷之特異性高，但敏感性不足，因此考慮偽陰性之可能。若病人有相關之臨床症狀與曾經使用抗生素，往往需

要重複數次之檢驗以提高其敏感度。

4. 谷胺酸去氫試驗(Glutamate dehydrogenase, GDH test)<sup>[3]</sup>。GDH為困難梭狀芽孢桿菌所分解之代謝性酶，可以相當敏感且快速的偵測細菌之存在，但無法分辨此菌株是否產生毒素。GDH test有很高的敏感性以及良好的陰性預測值，因此此試驗常用來做篩檢。
5. 毒素B基因之聚合連鎖試驗(PCR test for toxin B gene, tcdB)。此試驗主要檢測毒素基因，具有高敏感性及特異性，且比細菌培養更能快速得到結果，但其缺點為價格昂貴。
6. 大腸內視鏡。在內視鏡檢查下如果看到pseudomembranes即可確診CDI，pseudomembranes對於CDI的診斷具有相當高的特異性。但有研究指出在CDI的病人中，大約只有一半的病人在內視鏡下可看到pseudomembranes(圖二)。

綜合以上的檢查，病患有腹瀉症狀

圖二 右一為正常腸道，清楚看到血管紋路；左一箭頭所指白色偽膜，左二見偽膜黃色整片環繞腸壁黏膜

Pseudomembranous colitis



Normal sigmoid colon



資料來源：from uptodate



懷疑感染時，我們可以同時試驗GDH以及毒素A及B，若GDH及毒性試驗皆為陽性者，即可診斷為CDI。若GDH及毒性試驗皆為陰性者，則排除CDI，若GDH陽性而毒素試驗陰性者。如果病臨床上還是懷疑CDI之可能性。這時我們可以再進一步使用PCR檢驗tcdB基因，或者回顧病史以及症狀來增加臨床之診斷可能性。

### 困難梭狀芽孢桿菌感染之治療

一、先停止目前所引發困難梭狀芽孢桿菌感染之抗生素，如果不停用，又合併使用新的治療抗生素，如metronidazole和vancomycin，治療感染的成功率不高，且有很高的復發率。

二、抗動力藥物(antimotility agents)如opioid antimotility drug: loperamide，因擔心造成副作用如ileus而增加疾病的嚴重度，故臨床不建議合併使用antimotility agents來輔助metronidazole or vancomycin治療CDI。

三、抗生素治療

1. 輕中度感染：口服metronidazole 500 mg，一天三次或口服vancomycin 125 mg一天四次，持續使用10天。目前研究，針對輕中度感染治療，使用metronidazole或vancomycin兩者效果並沒有差異，考量經濟成本效益以及避免vancomycin-resistant

enterococci (VRE) 抗藥性，metronidazole用於輕中度困難梭狀芽孢桿菌感染的第一線治療<sup>[4]</sup>。

fidaxomicin為一種新型抗生素，作用機制為抑制細菌的RNA聚合酶而干擾基因的轉錄，最終阻止蛋白質合成並殺死細菌；此種抗生素好處是可選擇性消滅困難梭狀芽孢桿菌，不至於影響腸胃道內其它細菌，相對於現行用於治療的藥物如metronidazole及vancomycin會消滅其它腸內菌而影響腸胃道的微生物多樣性。建議使用劑量為200 mg，一天兩次使用10天<sup>[5]</sup>。

2. 嚴重感染：建議以口服vancomycin 125 mg，一天四次投藥治療，或者給予fidaxomicin 200 mg bid，10天使用，治療其效果與oral vancomycin一樣但治療後有較低的CDI復發率。

3. 手術治療：手術治療的適應症包括大腸穿孔、毒性巨結腸症、嚴重腸阻塞、及使用內科治療情況沒有改善之病人。手術的死亡率約19~71%，危險因子包括休克、意識狀態改變、器官衰竭等。大腸切除仍是目前主要術式<sup>[6]</sup>。

4. 復發性感染：治療困難梭狀芽孢桿菌復發性感染目前仍為一項極大的挑戰，大約有22%感染病人發生治療後復發。有研究指出第一次復發後，再復發的機率提升至40%；兩次復發後，再復發的機率可達到60%。復發的危險因子包括年紀大、治療感染期間無停用抗生素治療、使用氫離子幫



浦阻斷劑(PPI)及特殊菌株群：BI/NAP1/027等<sup>[7]</sup>。病人首次復發時，可以使用和初始感染相同的治療方式<sup>[8]</sup>；兩次以上復發時，則建議使用口服 vancomycin with a tapered and/or pulsed regimen，或者使用 fidaxomicin 200 mg，一天兩次10天<sup>[9]</sup>。困難梭狀芽孢桿菌感染之抗生素治療方式詳見表二。

#### 四、其他進展治療方法

困難梭狀芽孢桿菌復發的病因為使用抗生素後，腸道內的菌叢缺乏多樣性，所以生物性療法發展，認為應增加腸道內的菌叢多樣性。使用益生菌是否可對治療有幫助一直受相關討論，2008年 Cochrance review認為在治療困難梭狀芽孢桿菌，使用益生菌在治療效果以及日後感染的復發率都沒有臨床上的效益<sup>[10]</sup>。因此使用抗生素合併益生菌來治療CDI是不被建議的。另有研究指出如果把健康者

的糞便稀釋後注入患者的直腸中，把益菌群落植入缺乏健康腸道菌的患者體內(如使用鼻胃管植入健康者之糞便)，重建患者腸道內的菌種的多樣性，可以提高治療反覆的困難梭狀桿菌感染之成功率<sup>[11]</sup>。

#### 預防與控制

許多預防措施被認為可以減少困難梭狀桿菌的感染與發生，包括接觸隔離、加強手部衛生、醫療院所環境清潔以及限制抗生素的使用。手部衛生方面，乾式酒精無法消滅困難梭狀芽孢桿菌的孢子，美國疾病管制局建議在照顧有困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的病患時，醫護人員仍採取傳統的洗手方式，建議傳統用洗手劑與清水洗手的方式以消除雙手上可能的病菌孢子。在環境消毒方面，目前尚無設計良好的對照性研究，直接比較各種消毒劑對困難梭狀芽孢桿菌之殺菌效果的優劣。

表二 困難梭狀芽孢桿菌感染之抗生素治療方式建議

<p>首次感染</p> <p>輕中度: metronidazole 500 mg orally three times daily or 250 mg four times daily for 10 to 14 days</p> <p>重度: vancomycin 125 mg orally four times daily for 10 to 14 days</p>
<p>第一次復發</p> <p>Repeat treatment as in initial episode above.</p> <p>Alternative: fidaxomicin 200 mg orally twice daily for 10 days</p>
<p>兩次以上復發</p> <p>Tapering and pulsed oral vancomycin (below)</p> <p>125 mg orally four times daily for 7 to 14 days</p> <p>125 mg orally twice daily for 7 days</p> <p>125 mg orally once daily for 7 days</p> <p>125 mg orally every other day for 7 days</p> <p>125 mg orally every 3 days for 14 days</p> <p>Alternative: fidaxomicin 200 mg orally twice daily for 10 days</p>



### 結語

目前使用抗生素治療住院病人相當普遍，困難梭狀芽孢桿菌相關疾病發生率的增加與重症個案日漸增多無法避免，監測困難梭狀芽孢桿菌的發生刻不容緩，除了限制不必要抗生素的使用，落實完善的接觸傳染預防與適當的環境清潔，才可有效的預防及控制困難梭狀芽孢桿菌的相關疾病。

### 參考資料

1. Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States; 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
2. 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.
3. Shetty N, Wren MWD, Coen PG: The role of glutamate dehydrogenase for the detection of Clostridium difficile in faecal samples: a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2011; 77:1-6.
4. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-7.
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al: Fidaxomicin ver-sus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-9.
6. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS: Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. *Ann Surg* 2011; 254:423-7, discussion 427-9.
7. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L: Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. *PLoS ONE* 2014; 9:e98400.
8. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL: Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl 2): S154-61.
9. 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.
10. McFarland LV: Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *Anaerobe* 2009; 15:274-80.
11. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.