

## 文獻回顧

## 困難梭狀桿菌腹瀉：治療困難之處

洪元斌<sup>1,2</sup> 李致毅<sup>1,2</sup> 柯文謙<sup>3,4</sup>行政院衛生署台南醫院<sup>1</sup> 內科部感染科<sup>2</sup> 感染控制室  
國立成功大學附設醫院<sup>3</sup> 內科部感染病科<sup>4</sup> 感染管制中心

## 摘要

困難梭狀桿菌，是造成住院病人抗生素相關腹瀉主要原因，症狀從輕微腹瀉到偽膜性腸炎、或是毒性巨腸症，都有可能。困難梭狀桿菌常經由醫療照顧人員雙手而傳播。治療困難梭狀桿菌感染，首要是停止不必要的抗生素使用。甲硝唑和萬古黴素，被認為是治療困難梭狀桿菌感染首選藥物；藥物選擇可視疾病嚴重程度而有不同。甲硝唑可口服或是注射使用，用來治療多數輕到中度的感染。萬古黴素只有口服才有效，用來治療嚴重感染病患。口服萬古黴素，可能造成萬古黴素抗藥性腸球菌的腸道移生。然而，不管是甲硝唑或是萬古黴素治療，都有復發機會；少數復發病患，不容易被治癒。益生菌和注射免疫球蛋白，在治療少數個案時有正面療效，但實際的臨床療效，仍需大規模研究證實。目前有些研究中的藥物，包括 ramoplanin、rifaximin、nitazoxanide、fidaxomicin，或是舊藥，例如 fusidic acid、teicoplanin，或 rifampin，治療困難梭狀桿菌的角色，仍需進一步研究。部分嚴重患者需要開刀，時機包括治療失敗、發生毒性巨腸症，或是腸穿孔。加強洗手及避免不需要的抗生素使用，是常被建議的感染控制措施。總結來說，困難梭狀桿菌感染，在醫療機構有越來越多趨勢，需要即時診斷，及投予適當藥物治療，才能有好的預後。

關鍵字：困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*)  
 抗生素相關腹瀉 (Antibiotics associated diarrhea)  
 甲硝唑 (Metronidazole)  
 萬古黴素 (Vancomycin)  
 益生菌 (Probiotics)

## 前言

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是一種厭氧性革蘭陽性桿菌，在體外環境中（尤其是在醫療環境中）常常形成孢子體，會透過醫療

照護行為而傳播。困難梭狀桿菌感染相關腹瀉，目前認為是一種醫療照護相關疾病，因為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。因此對於困難梭狀桿菌的感染控制，是醫院刻不容緩的議題。國外

許多醫院都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>1</sup>。

## 流病學以及重要性

困難梭狀桿菌可經由口腔進入腸胃道中移生繁殖。正常人體腸道內，因有益生菌抑制其生長，所以顯少造成不適；但年紀大或住院病患在長期使用抗生素後，這些抗生素可能殺死一些腸道內益生菌，使得困難梭狀桿菌大量增生，造成感染性大腸炎，病人因而發生腹瀉，稱為“困難梭狀桿菌相關腹瀉”(C. difficile-associated diarrhea)，也有人稱“抗生素相關腹瀉”(antibiotic-associated diarrhea)。近年來，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年的3倍，死亡個數也逐年增加<sup>2</sup>。困難梭狀桿菌，目前已經是經抗生素治療後，腸道感染最常見的病原菌<sup>2</sup>。困難梭狀桿菌感染後會造成腸道嚴重發炎，會有許多發炎細胞浸潤，腸道細胞發炎壞死，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，死亡率可高達25-30%<sup>2</sup>。根據成大醫院回顧性研究發現，院內困難梭狀桿菌感染發生率約為0.426個案/1,000人-日，或是0.34病人/100住院病人；感染情況在加護病房更是明顯，達1.106個案/1,000人-日。36.4%的感染病患，治療後仍有腹瀉問題，而復發率約8.1%。初估困難梭狀桿菌感染病患，30天粗死亡率約為23.3%<sup>3</sup>。跟文獻報告相比，國外若是沒有困難梭狀桿菌流行時，醫療機構困難梭狀桿菌感染發生率約為0-15個案/100病人；有發生流行時，發生率約16-20個案/100病人<sup>4</sup>。台灣現有資料顯示困難梭狀桿菌感染發生率不高，是否真是如此，或者與困難梭狀桿菌不易培養，國內醫院沒有常規檢驗糞便困難梭狀桿菌毒素，因此低估實際個案數，還有待更多研究來釐清。

## 首選治療方式

臨床上針對困難梭狀桿菌感染病患的處理原則，首要是停止不必要抗生素的使用，使腸道內益生菌有機會恢復。病患如有嚴重腹瀉而

有脫水及電解質不平衡現象，須適度補充水分及電解質。過度止瀉可能使病情惡化，所以止瀉藥要小心使用。目前認為治療困難梭狀桿菌桿菌感染，首選抗生素是metronidazole(甲硝唑)及口服vancomycin(萬古黴素)。不過根據美國食品及藥物管理局(FDA)公告，可治療困難梭狀桿菌感染藥物，只有口服萬古黴素<sup>5</sup>。以下針對metronidazole及vancomycin做個別介紹。

Metronidazole口服方式給予時，幾乎可快速完全吸收，之後在腸道再被分泌出來。metronidazole腸道分泌量，視病患是否有腹瀉而有不同；水瀉病患糞便中metronidazole濃度，可達9.3μg/g，若是成形糞便濃度較低，約有1.2μg/g<sup>6</sup>。當metronidazole以針劑方式給予時，糞便濃度幾乎是等同或是高於口服方式給予<sup>6</sup>。一般metronidazole治療療程為10-14天，常見副作用是腸胃道不適，不過在這類病患難以判斷是疾病或藥物因素造成。

Vancomycin因無法通透腸胃道，只能口服給予；靜脈注射vancomycin，治療困難梭狀桿菌造成的腹瀉是無效的。當一天口服vancomycin 125 mg四次，糞便濃度可高達1,000 μg/g，且這樣高濃度不受到病人腹瀉而有影響<sup>7</sup>。因口服vancomycin幾乎不會被腸道吸收，所以罕有腎或耳神經毒性。口服vancomycin的使用，還是有缺點：一是價格較貴，二是擔心造成革蘭氏陽性菌抗藥性。一些研究認為口服vancomycin治療困難梭狀桿菌，會促成萬古黴素抗藥性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci, VRE)產生<sup>8</sup>，但其他研究則持相反觀點<sup>9</sup>，這部份仍有爭議。

目前發現困難梭狀桿菌，不管是對metronidazole或vancomycin，抗藥性都非常低<sup>10</sup>。何時該選用metronidazole還是口服vancomycin，根據美國感染症協會(IDSA)建議，視病人嚴重程度，選擇不同抗生素。病人嚴重程度，根據以下幾點評分：1.年紀是否大於60歲、2.體溫是否大於38.3°C、3.血清白蛋白是否小於2.5 mg/dL、4.血液白血球是否大於15,000 cells/mm<sup>3</sup>，以上四點符合任何一點，得到一分。若大腸鏡

檢發現有偽膜性腸炎，或需要住加護病房，則各得兩分。以上加總，若病人得兩分以上，稱為嚴重困難梭狀桿菌感染<sup>11</sup>。非嚴重病患，metronidazole 或口服 vancomycin 治療，效果相當。但考慮價格因素及避免革蘭氏陽性菌抗藥性的產生，建議使用 metronidazole。針對嚴重病患，口服 vancomycin 效果優於 metronidazole，所以建議 vancomycin 治療<sup>11</sup>。

## 治療效果及困難處

就算能即時診斷困難梭狀桿菌感染，並給予適當治療，高達 20-30% 病人仍有復發現象；且不管 metronidazole 或 vancomycin 治療，都有相當程度復發機會<sup>12</sup>。雖然復發原因不是很明確，一般認為與病人腸道正常菌叢無法生長回來，腸道仍有困難梭狀桿菌孢子存在，及病人免疫力較差，無法有效抵抗菌體或毒素有關<sup>5,12</sup>。當病人有第一次困難梭狀桿菌復發時，以後再復發機會高達 15-35%；若發生兩次復發，以後復發機會高達 33-65%<sup>5</sup>。治療上，當病人六個月內有第一次復發，通常致病菌株與首次感染相同，致病株未產生抗藥性，可使用與前次治療相同方法；但若發生嚴重感染，需使用口服 vancomycin。當發生超過兩次以上復發時，建議直接使用口服 vancomycin 治療<sup>5</sup>。儘管如此，這些病人還是常常反覆住院及抗生素治療，常併發其他嚴重感染，增加治療困難度。許多研究找尋是否有其它方式，能加強治療效果並減少復發，包括益生菌使用、施打免疫球蛋白、新藥物研發（例如 fidaxomicin）等等。

## 其他治療方式

許多研究證實補充益生菌，如酵母菌、*Saccharomyces boulardii*、或乳酸菌（*Lactobacillus*），可抑制困難梭狀桿菌生長。小規模實驗發現，同時口服 vancomycin 及補充 *S. boulardii*，可預防困難梭狀桿菌感染復發<sup>13</sup>。大規模研究亦證實，曾發生過困難梭狀桿菌感染病患，治療過程中加入 *S. boulardii*，可避免日後復發<sup>14</sup>。但其他研究卻持相反觀點，認為益生菌使用，對困難梭狀桿菌感染或預防上，並無

效果<sup>15</sup>。因此美國食品及藥物管理局，尚未核准益生菌在困難桿菌感染方面的使用。

靜脈注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin）治療困難梭狀桿菌感染，亦是目前熱門議題。研究發現在困難梭狀桿菌移生階段，人體免疫反應能力，會決定日後發生感染時嚴重程度：困難梭狀桿菌毒素 A 抗體效價越高的病患，發生感染嚴重度較輕微<sup>16</sup>。之後陸續有許多研究給予免疫球蛋白治療困難梭狀桿菌感染<sup>17</sup>。雖有動物實驗證實免疫球蛋白可有效治療困難梭狀桿菌感染，但人體實驗資料卻不多。除非有大規模人體實驗，能證實給予免疫球蛋白在嚴重個案真有療效，否則目前它在臨床治療上，僅是輔助性角色<sup>18</sup>。

Fidaxomicin（先稱 OPT-80），是種巨環類（macrocyclic）抗生素。它的特性包括：口服時較不會吸收到血液中、糞便濃度高、及對正常腸道益生菌少有影響，被用於治療困難梭狀桿菌感染。據最近臨床第 3 期研究，使用 fidaxomicin 治療效果不輸 vancomycin，但復發機會顯著降低，這項藥品可望未來在治療困難梭狀桿菌感染上，佔一席之地<sup>19</sup>。除了 fidaxomicin，目前還有許多針對困難梭狀桿菌感染治療新藥，陸續研發中，包括 ramoplanin、rifaximin 和 nitazoxanide 等等；另有可吸附困難梭狀桿菌毒素藥物，例如 cholestyramine / colestipol 和 tolevamer，但這些都仍只是在臨床試驗階段，尚無法正式在臨床使用<sup>20</sup>。此外，有些已經在臨床使用藥物，被考慮是否可治療困難梭狀桿菌感染，包括 fusidic acid、teicoplanin 和 rifampin。不過這些藥物缺乏大規模研究證實效果。有個案報告將正常人糞便植入患者腸道，以常人腸道菌種抑制患者腸道中困難梭狀桿菌。這類作法僅止於少數報告，其確實效果，仍有爭議<sup>21</sup>。最後針對治療失敗、不斷感染病患，或發生毒性巨腸症或腸穿孔病患，則需選擇開刀<sup>5</sup>，但術後死亡率很高。

困難梭狀桿菌所形成孢子能抵抗熱、化學藥劑、酒精及抗生素，是它能在醫療環境中持續存在的重要原因<sup>22</sup>。以 10% 次氯酸鈉（hypochlorite sodium）可有效清除環境中困難

梭狀桿菌及孢子<sup>23</sup>。病人、家屬或醫護人員以 chlorhexidine 或肥皂洗手，可避免院內傳播<sup>23</sup>。此外，加強對醫護人員感控教育、避免不需要的抗生素濫用，及針對感染病患進行接觸隔離措施，可減少困難梭狀桿菌感染發生<sup>23</sup>。

## 結 論

總結來說，metronidazole 和 vancomycin 仍是治療首選：輕症病患，可用 metronidazole；但重症病患，則需使用 vancomycin。即使以 vancomycin 治療，復發率還是很高，而其他療法目前仍需進一步研究證實療效，所以臨床上對困難梭狀桿菌治療，仍是個困難課題。不過預防重於治療，應避免非必要之抗生素使用，及落實感染控制措施避免醫療機構內傳播。台灣目前醫療人員臨床經驗有限，加上診斷工具使用限制，使得困難梭狀桿菌感染不易確定診斷，增加治療困難性。故加強教育宣導，和落實感控觀念，是刻不容緩事情。

## 參考文獻

- Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14: S2-20.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932-40.
- 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.
- McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, Raugi GJ. Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. Am J Infect Control 2007; 35: 237-53.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46: S32-42.
- Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. Gut 1986; 27: 1169-72.
- Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992; 117: 297-302.
- Gerding DN. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? Clin Infect Dis 1997; 25: S206-10.
- Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 802-7.
- Aspevall O, Lundberg A, Burman LG, Akerlund T, Svenungsson B. Antimicrobial susceptibility pattern of *Clostridium difficile* and its relation to PCR ribotypes in a Swedish university hospital. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1890-2.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, 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.
- DuPont HL. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011; 364: 473-5.
- Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 1285-7.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994; 271: 1913-8.
- Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. CMAJ 2005; 173: 167-70.
- Johnson S, Gerding DN, Janoff EN. Systemic and mucosal antibody responses to toxin A in patients infected with *Clostridium difficile*. J Infect Dis 1992; 166: 1287-94.
- Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. J Pediatr 1991; 118: 633-7.
- Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. Dig Dis Sci 2011; 56: 19-26.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011; 364: 422-31.
- Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 949-64.
- Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. Clin Infect Dis 2003; 36: 580-5.
- DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 500-7.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46: S43-9.

# ***Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea: The Difficulties in Therapy**

Yuan-Pin Hung<sup>1,2</sup>, Chih-I Lee<sup>1,2</sup>, Wen-Chien Ko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>*Divisions of Infectious Diseases, <sup>2</sup>Center for Infection Control, Tainan Hospital, Department of Health, Executive Yuan;*  
<sup>3</sup>*Divisions of Infectious Diseases; <sup>4</sup>Center for Infection Control, National Cheng Kung University Hospital*

*Clostridium difficile* is a major cause of nosocomial antibiotic-associated diarrhea, with clinical features range from mild diarrhea to pseudomembrane colitis or toxic megacolon. *C. difficile* is frequently transmitted in healthcare setting via health medical care workers. The first step in treating patients with *C. difficile* infection (CDI) is discontinuing unnecessary antibiotics. Metronidazole and vancomycin have been regarded as the primary therapy options for CDI. However the choice of initial therapy depends on the severity of disease. Metronidazole is regarded as the agent of choice for most patients with mild to moderate CDI and can be administered via oral or intravenous form. Vancomycin use is recommended for those with severe CDI but can only be used via oral route. Facilitating vancomycin-resistant enterococci colonization is a potential drawback of oral vancomycin use. However, recurrent CDI was noted under either metronidazole or vancomycin use, and it is sometimes difficult to cure recurrent CDI. Probiotics and intravenous immunoglobulin are effective in some studies, but their clinic efficacy still warrants large trials. Use of some new medications, such as ramoplanin, rifaximin, nitazoxanide, fidaxomicin, or some old medications, such as fusidic acid, teicoplanin, or rifampin, in treating CDI is still under investigation. Indications for surgery include treatment failure, development of toxic megacolon or bowel perforation. Enhancement of handwashing and avoidance of unnecessary antibiotic use are commonly recommended infection control strategies. In conclusion, as CDI is increasing in health care settings, prompt recognition of cases and optimal management of infections are essential for a favorable outcome. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 133-137)