

# 困難梭狀桿菌感染的感染控制

洪元斌<sup>1,4</sup> 柯文謙<sup>1,2,3,5</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> 臨床醫學研究所<sup>5</sup> 國家衛生研究院 臨床研究組

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 常在長期使用抗生素、年紀大或是住院病患引起腹瀉，增加病患住院天數和死亡率。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，所以困難梭狀桿菌感染，被認為是醫療機構相關疾病。因此機構的感染控制措施相形重要，包括避免病原體或是孢子，經口進入人體；傳統感控措施、環境控制、個人衛生，及隔離措施；減少發病機會：避免不必要抗生素的使用、使用益生菌。另外對醫療人員的溝通及教育，亦是不可或缺的。

## 困難梭狀桿菌簡介

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 常常引起感染性大腸炎，進而造成腹瀉 (*C. difficile*-associated diarrhea)，尤其是長期使用抗生素、年紀大或是住院病患 [1]。近幾年來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，而且死亡個數也逐年增加 [1]；困難梭狀桿菌目前已經是經抗生素治療後造成腸道感染最常見的病原菌。困難梭狀桿菌感染造成腹瀉的嚴重程度可以從最輕微的腹瀉、偽膜性腸炎、毒性巨腸症 (toxic megacolon) 到腸穿孔，死亡率可能甚至高達 25-30% [2]。目前有許多的診斷方

法，包括細菌培養或是檢驗困難梭狀桿菌的毒素，可以用來診斷以及期望及早進行治療和感染控制。

## 困難梭狀桿菌所造成影響

困難梭狀桿菌感染，對於不管是醫院或是社會，所造成的經濟衝擊是非常巨大。根據美國醫院統計，困難梭狀桿菌感染，會使得病患頭幾天的住院費用增加美金 \$2,454-3,240，而 180 天的增加住院費用更是高達美金 \$5,042-7,179 [3]。且困難梭狀桿菌感染再復發機會非常高，若之前曾有過一次感染，再復發機率为 15-35%；但是如果之前曾經有過超過兩次以上的感染，則再復發機會更是高達 33-65% [4]；這樣的復發可能對病患或

是醫師都造成莫大的挫折感。

### 困難梭狀桿菌感染危險因子

使用會抑制腸道正常菌叢的抗生素，一直都是造成困難梭狀桿菌感染最重要的因素；最著名的就是 Clindamycin 使用，會使得發生困難梭狀桿菌相關腹瀉的機會增加 30 倍。不過幾乎所有的抗生素，都有可能造成困難梭狀桿菌感染相關腹瀉。目前最常被提到的是廣效性的頭孢子素 (cephalosporins，尤其是第二代和第三代)、廣效性盤尼希林 [5]。近幾年來越來越多證據顯示 fluoroquinolones 的使用也是一個危險因子。Ureidopenicillins (如 piperacillin)，不管是否有加上  $\beta$ -lactamase inhibitor，相對而言都比較不會造成困難梭狀桿菌感染相關腹瀉。至於這些盤尼希林類抗生素為何相對於頭孢子素，較不會誘發困難梭狀桿菌感染，可能是這些盤尼希林類抗生素對這些困難梭狀桿菌有抑制力，或是較不會促進困難梭狀桿菌的孢子增生。在一個腸道試驗中發現，piperacillin-tazobactam 的使用，雖然可以廣泛的破壞腸道內的菌叢，困難梭狀桿菌菌叢還是持續以孢子形式存在，並沒有進一步增生或是分泌毒素 [6]。一些不必要的抗生素使用，例如術前預防性抗生素過度使用，也可能增加困難梭狀桿菌感染的風險。氫離子阻斷劑 (proton pump inhibitor) 會改變胃中酸性環境，所以也會使得感染機率增加 [7]。在環境

方面，根據一份小兒科病房研究，與有困難梭狀桿菌感染病患的親密接觸，是唯一確定感染危險因子，可見直接人與人接觸是傳染的重要危險因子。在宿主方面，之前的研究已經確定年紀大或是住院病患等免疫力較差的病人有較高感染的風險 [1]，但是近幾年流行病學資料發現各年齡層都可能受到感染，例如在兒童感染機率就越來越高。

### 感控措施

困難梭狀桿菌感染及所造成的腹瀉，目前認為是一種醫療照顧相關疾病，因為發生地點大部分是位於醫院、長期照護中心、日間照護機構以及門診等地方 [8]。因此困難梭狀桿菌的感染控制，是醫院刻不容緩的議題。醫院都應監測困難梭狀桿菌感染的發生率及嚴重程度，當做感控措施一部份，如遇困難梭狀桿菌感染疫情爆發時，才能快速偵測及控制。困難梭狀桿菌感控措施，不外乎兩方面，第一是避免病原體或是孢子經口進入人體，包括傳統感控措施，如環境控制、個人衛生，及隔離措施。第二是減少發病機會，避免一些不必要的抗生素的使用。以下就針對這幾點分別探討。

#### 早期監測

困難梭狀桿菌在無症狀者或是正常人，帶菌率約小於 5%，但醫院病患帶菌率，卻可高達 25% [5]，尤其是困難梭狀桿菌感染造成腹瀉的病

患，更是造成環境散佈最重要因素。因此目前建議針對這些高危險群病患，定期監控困難梭狀桿菌感染率及死亡率。感染監控，可早期偵測發生率和嚴重程度，並找出感染困難梭狀桿菌高危險群病患。定期監測不單單是為了監測疫情爆發，也可提供平常狀態下感染率及發病率的波動，利於進一步制定有效感控政策，及早期找到病菌帶原者，避免互相傳播的發生。許多國外醫院甚至在每個住院超過3天的病患，都檢測糞便檢體中是否有困難梭狀桿菌，這被稱為“3天規則”(3-day rule)。

#### 環境控制

困難梭狀桿菌可形成孢子，這些孢子可抗熱、化學物質和一些消毒劑。孢子的形成能解釋為何困難梭狀桿菌可一直存在醫院環境中；且這些孢子可經由空氣散佈，增加醫院環境消毒困難度。有困難梭狀桿菌感染造成腹瀉病患待過的房間，培養出困難梭狀桿菌機會，比沒有這些病患待過的房間高，這顯示環境是一個很重要感染源，尤其是困難梭狀桿菌是經由糞便排洩的，因此任何污染到糞便的器材或是表面，都可能成為困難梭狀桿菌孢子的儲存所；甚至細菌在堅硬器具表面，可以存活長達5個月之久[10]。有研究指出在醫院病房或加護病房，住過有困難梭狀桿菌感染的病患後，約有49%的地方可培養出困難梭狀桿菌[10]，污染最嚴重的地方是地板和床欄；其他可能污染的地方，

包括窗檯、衣櫃、廁所、床單、呼叫鈴、天平、血壓計、電子溫度計、靜脈導管速度控制閥、和餵食裝置等等。因此如果能將有困難梭狀桿菌感染造成腹瀉的病患，單獨隔離照護，可減少感染的傳播[11]，但這很不符合現實醫院環境和經濟考量。所以較可行的是，加強環境清潔工作。大多數醫院用的消毒劑，雖然可以殺死困難梭狀桿菌，卻無法消除孢子。能消除孢子的只有含氯消毒劑(chlorine)，或揮發的過氧化氫(hydrogen peroxide)[10]，因此使用消毒劑(如hypochlorite solution)定期環境清潔消毒，對於控制感染具有一定效果。許多非拋棄性醫療器材，例如內視鏡，都有可能是造成病菌散播的溫床，因此在用於困難梭狀桿菌感染病患後，也應用可以消除孢子的消毒劑(如alkaline glutaraldehyde或是ethylene oxide)消毒[12]。其他醫療器材，例如聽診器或是體溫計，在使用完一床病患後，應確實消毒，再使用於下一床病患。也有研究指出，若照顧這些患者使用拋棄式溫度計，可減少傳播風險[13]。

#### 隔離措施

接觸隔離，是目前預防困難梭狀桿菌感染重要措施之一。最好當然是有單獨一間房間的隔離[14]、有獨立的照顧人員及醫療器材、與病患接觸穿隔離衣與戴隔離手套；不過這常有醫療環境及成本上考量，並非全部可行。不過當有疫情爆發時，將有困難

梭狀桿菌感染的腹瀉病患隔離，是一項很重要而且有效的感控措施；嚴重的情形，甚至可能需要關閉整個病房或是整個部門。

### 個人衛生

在一個前瞻性研究中，發現困難梭狀桿菌感染的腹瀉病患，就算腹瀉痊癒，這些病患皮膚，仍可持續培養出困難梭狀桿菌。因此病患皮膚可能成為這些細菌造成醫院感染的儲存所 [14]。研究也證實照顧這些病患的醫護人員，也是攜帶這些病菌“有效工具”。所以第一線醫護人員，確實地執行洗手政策是很重要的。酒精性洗手液，雖然可以消除困難梭狀桿菌，但無法完全去除困難梭狀桿菌孢子，平均仍有 30% 的孢子仍在手上無法洗掉 [10]，而這些孢子可能會次級傳染。所以和含有 chlorhexidine gluconate 洗手液，相比而言效果不彰。不過洗手這個簡單的動作，確實能減少困難梭狀桿菌的院內感染，因此美國 CDC 建議以肥皂和清水確實洗手，而非偏酒精洗手，來預防困難梭狀桿菌傳播 [15]。除此之外，在照顧這些病患時，使用拋棄式手套，也被證實可以減少院內感染 [16]。這些方式相對而言是比較可行的。因此一般建議在照顧這些病患時，還是盡量能夠帶手套；照顧完後，先脫除手套，再以肥皂和清水徹底洗手。若病患可以出院，但困難梭狀桿菌感染尚未完全診療時，這些感控措施應於轉診之慢性照顧機構中繼續實行，以避免病

菌在慢性照護中心散佈開來。所幸若是病患腹瀉改善，那麼汙染環境的能力，也會大幅降低。

### 益生菌使用

經由口服給予病患一些益生菌（包括細菌和黴菌），被認為可以藉著矯正腸道內不正常菌叢分布，而抑制困難梭狀桿菌孳生。目前在臨床上使用益生菌：包括 *Saccharomyces boulardii* 或 *Lactobacillus GG*。不過這些益生菌在臨床上價值，仍需大規模正式的研究來確定 [17]。

### 停止抗生素使用

治療的終極目標就是停掉所有抗生素，使得腸道正常菌落有機會自行恢復；許多研究也證實停止抗生素（如 Clindamycin），可以使得這些病患完全恢復 [1]。逐步減少一些容易造成困難梭狀桿菌感染的抗生素，已經被證實可以減少困難梭狀桿菌的感染 [18]。減少術前不必要的預防性抗生素，就可能對於控制困難梭狀桿菌感染有幫忙 [19]。雖然嚴格控管抗生素使用，確實可以有效減少困難梭狀桿菌感染，但是應該如何控管，卻是要因時因地制宜。因此持續訓練醫療人員，導正抗生素使用觀念；讓臨床醫師了解，針對病灶使用正確抗生素、降階使用抗生素、停掉不需要藥物，仍能治癒病患。

### 教育及溝通

確實運作感控監測系統，疫情爆發時有效且確實的介入，這就需要感控人員和臨床醫護人員有效的教育和

溝通。最有名的例子，就是在美國賓洲匹茲堡的疫情[20]。當時因為醫療照護者遵從感控政策意願較低，再加上環境消毒不足，使得疫情一度大爆發，無法控制；所幸當時緊急做了一些感控措施：安排感控教育訓練課程、確實執行疫情監控、有效隔離感染病患，加上緊急環境消毒。這些感控措施，使得困難梭狀桿菌感染率降低50%以上，才使得疫情受到控制。可以見得醫療人員教育，是件非常重要議題；教育內容可以包括：基本致病機轉、病菌可能宿主、傳染途徑、環境汙染、正確清潔手部、器材清潔消毒方式，及感控基本觀念重申（如手套使用等）。教育內容不單是針對醫護人員，甚至可能需要針對非醫護人員，如醫院清潔人員。此外，對於訪客教育，也是避免病菌孢子重要一環，尤其應該強調洗手重要性，有腹瀉病患也不適合接觸其他病患。

### 結 論

大部分的困難梭狀桿菌感染，是因為抗生素使用及機構內病原散播造成。要能有效的控制困難梭狀桿菌感染，不管對感染專家、流行病學專家、感染控制人員、第一線臨床醫師、環境消毒人員，或醫院經營者，都是一大挑戰。有效感控措施，確實能夠減少感染的發生和傳播，不過最重要的是醫護人員能夠了解及遵守感控措施。唯有整體醫療系統的配合，才能確實控制或減少困難梭狀桿菌感

染的發生。

### 參考文獻

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*: more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359:1932-40.
2. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, et al: Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:137-40.
3. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al: Short-and long-term attributable costs of *Clostridium difficile* - associated disease in non-surgical inpatients. *Clin Infect Dis* 2008;46: 497-504.
4. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr: Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:32-42.
5. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al: Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:2-20.
6. Baines SD, Freeman J, Wilcox MH: Effects of piperacillin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:974-82.
7. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ: Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2883-7.
8. McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, et al: Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. *Am J Infect Control* 2007;35:237-53.
9. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004;56:1-38.
10. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr: Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:43-9.
11. Boone N, Eagan JA, Gillen P, et al: Evaluation of an interdisciplinary re-isolation policy for patients with previous *Clostridium difficile* diar-

- rhea. *Am J Infect Control* 1998;26:584-7.
12. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
  13. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, et al: A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;9:494-9.
  14. Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, et al: *Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C. difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2008;46:447-50.
  15. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id\\_Cdiff\\_FAQ\\_HCP.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_Cdiff_FAQ_HCP.html). Accessed at 5 Dec. 2008.
  16. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, et al: Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990;88:137-40.
  17. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Br Med J* 2007;335:80.
  18. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, et al: Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007;45:112-21.
  19. DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, et al: New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:500-7.
  20. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al: A large outbreak 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.