

Clostridium difficile：院內感染重要的腸內菌

鄭舒倖 王志堅¹

省立桃園醫院實驗診斷科 ¹三軍總醫院感染管制委員會

歷史回顧

偽膜性腸炎 (pseudomembranous colitis) 最原始的描述始於1893年，Finney醫師敘述一位二十二歲年輕女孩接受胃腫瘤切除後，發生嚴重的腹瀉而死亡。死後解剖發現其小腸佈滿『白喉膜』狀的東西。自此之後有關偽膜性腸炎的描述寥寥可數[2]。八十年之後，Tedesco[8]前瞻性的研究200位使用clindamycin的病患，竟然高達21%發生腹瀉，10%可在大腸鏡檢發現偽膜性腸炎。Tedesco的報告震驚了當時的醫學界，一方面clindamycin是當時被廣泛使用的抗生素；另一方面偽膜性腸炎咸認為是致命重症。

偽膜性腸炎之致病菌在五十年代認為是金黃色葡萄球菌。直到七十年代，先是有關毒素的描述出爐，爾後才知道困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是真正元兇[1]。困難梭狀桿菌為一革蘭氏陽性厭氧菌，早在1935年由Hall及O'Toole提出，發現於新生兒的腸道中，當時命名為困難桿菌 (*Bacillus difficile*)。七十年代末期其引起偽膜性腸炎之事實被確定。至今天二十世紀末，由於抗生素的濫用，有關抗生素引起之腹瀉 (antibiotic-associated

diarrhea) 及困難梭狀桿菌等研究論文的數目仍然很多。

近年來的發現及研究

困難梭狀桿菌的感染，前題是必須有抗生素的暴露。原來人類腸內正常菌叢有屏障效應 (barrier effect)，又稱移生抗性，(colonization resistance)，可抵禦困難梭狀桿菌的入侵。一旦使用抗生素，殺死了許多腸內菌叢，屏障遭破壞，困難梭狀桿菌便乘機而入。幾乎每一種抗生素，甚至某些抗癌製劑，都會造成困難梭狀桿菌的感染。最常提起的是clindamycin、ampicillin或amoxicillin，和cephalosporins。[1]

除了抗生素的暴露之外，尚有以下危險因子容易造成感染：大於65歲，住在加護病房，接受腸胃道檢查或手術等。[7]

其感染後所造成的症狀，從無症狀的帶原者，到程度不等的腹瀉均有之。最嚴重的偽膜性腸炎，病人流失大量蛋白質和電解質，並可能發生巨大結腸症。其致病機轉，均認為是困難梭狀桿菌在營養體時期會釋出毒素。主要的毒素有A和B兩種，毒素A使水份釋出、黏膜破壞，及組織發炎，是最主要造成疾病的原因。毒素B的

效能雖千倍於A，卻非腸毒素，它在組織培養中造成嚴重的細胞病理變化 (cytopathic effect)，是實驗室中用來偵測毒素存在與否的標準方法。[2]

健康成人僅有3%帶有此菌，但住院病患的帶菌率卻可高達21%。病患在使用抗生素又發生腹瀉的情況下，大便檢體的陽性率更高達30%[3,6]。近十年來有關困難梭狀桿菌引起的院內感染群突發的報導不斷，更使人相信困難梭狀桿菌根本就是院內感染的菌種。至於它的傳播方式，可來自環境、或由醫護人員的手交互感染。華盛頓大學McFarland博士的研究中，病床的欄杆、衣櫥、地板、呼叫鈕、窗檯，都有30%以上的帶菌率，尤其以罹患困難梭狀桿菌腹瀉的病患所居住的房間污染尤甚。而護理人員在觸碰這類病人之後，居然高達59%手上會帶有此菌。[5]

瞭解其傳染途徑之後，不難明白其防治之道應為：避免非必要抗生素之使用，環境要勤於消毒，醫護人員應勤洗手和更換手套。對於患有困難梭狀桿菌腹瀉的病患，固然應留意其排泄物之處理，以免污染環境；但也不要忽略醫院裡約有五分之一的帶原者，他們自身可能毫無症狀，卻是散佈病菌的來源。

治療困難梭狀桿菌腹瀉，首先停止使用可能引起此病之抗生素，給予支持性療法，避免使用止瀉劑。如果病人原來的抗生素無法停止、或停了持續腹瀉、或病人病情嚴重，則直接給予vancomycin 125毫克一日四次，或metronidazole 250毫克一日四次口服共十至十四天。一般而言4~5天症狀會逐漸緩解。但不幸的是約有25%

病患在停藥5~10天後會再度復發，必須再度治療。[3]

未來尚待解決的問題

困難梭狀桿菌引起之腸胃道疾患雖已被廣泛研究了近二十年，仍有以下幾點是懸而未決，有待繼續研究的問題：

困難梭狀桿菌的毒素如何造成疾病，其原理至今撲朔迷離。新生兒的帶菌率高達70%，這些菌也大多帶有毒素，但新生兒卻不會發生症狀。住院病患帶菌率達21%，但也僅部份病人產生腹瀉。為何有如此不同的表現？有人推測與腸黏膜之接受器 (receptor) 之存在與否有關，有人以為菌體本身具有不同的吸附能力，有人研究腸內抗體的抵抗能力，還有人主張是另有主宰的未知毒素。總之眾說紛云，尚未定論。[1]

另一個有多派說法的問題是如何治療復發。雖然大多數病人初次治療都會緩解，但停藥之後將近四分之一的病患面臨復發的威脅。第二次使用抗生素治療雖然多半仍會成功，但再次復發的機會仍不低。亞特蘭大有一位病患復發次數竟高達26次。處理這類病患的方法無奇不有，有人使用vancomycin脈衝療法，有人注射球蛋白，有人將生菌給予病人服用，有人拿健康成人的糞便灌腸……，總之找不到好的辦法。還有一個治療上的難題，是遇到偽膜性腸炎病患併發腸阻塞或巨大結腸症時，一切口服藥物包括治療用的抗生素便得停止，而靜脈注射metronidazole或vancomycin可到達腸內的濃度很低，這時如何治療病患呢？有人使用灌腸方式，有

人插一條很長的「鼻腸管」，有人則建議結腸或大腸造瘻以灌注藥物，無論是上述何種病人都十分受苦。[2]

最後是一個診斷上的難題。傳統用來偵測毒素的方法需用到細胞培養，除了少數醫學中心，少有醫院有能力提供此項服務。替代方法直至近年才較為大家所肯定及接受，是利用酵素免疫反應（enzyme immunoassay），特異性很好，敏感性稍遜於細胞培養，好處是節省十倍的時間，可在2~4小時完成。[2,3]

結 論

院內感染的腹瀉，在美、英兩國約佔院內感染的第五位至第七位，而主因就是困難梭狀桿菌引起的腹瀉。反觀國內各院的資料，腹瀉幾乎無法排上前十名（小兒病房除外），顯見在監測及診斷上還有很多不足，留待我們更加努力。

參考文獻

1. Borriello SP: *Clostridium* disease of the gut. Clin Infect Dis 1995; 20 (Suppl 2): S242-50.
2. Bartlett JG: *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994; 18 (Suppl 4): S265-72.
3. Bartlett JG: Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992; 15: 573-81.
4. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al: Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. Lancet 1990; 336: 97-100.
5. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, et al: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. New Engl J Med 1989; 320: 204-10.
6. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al: Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166: 561-7.
7. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al: Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 283-90.
8. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: Clindamycin-associated colitis: an prospective study. Ann Intern Med 1974; 81: 429-35.