

分子檢驗世代困難梭狀桿菌 感染的過度診斷

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*，簡稱困難梭菌) 感染為常見的醫療照護相關感染之一。目前有多種糞便檢驗方式，協助困難梭菌感染的臨床診斷例如免疫酵素分析 (Enzyme immunoassay) 檢測困難梭菌毒素 A/B 或谷氨酸去氫酶 (glutamate dehydrogenase, GDH) 或以聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 檢測毒素基因。由於臨床上有無症狀帶菌的患者，一般建議要有「雙階檢驗流程 (two-step algorithm)」，加上有相關的臨床症狀，才能診斷困難梭菌感染。近來有研究指出困難梭菌感染比例上升，可能和採用分子檢驗方式有關。PCR 分子檢驗較毒素檢測敏感，但是否真實反應臨床疾病，仍有爭議。本篇節錄 JAMA Intern Med 一篇文章，對困難梭菌毒素檢測陰性但 PCR 陽性病人，是否需要治療，做進一步探討。

本研究族群是 University of California Davis Medical Center 住院病人。研究檢體來自住院超過 72 小時以上有腹瀉病人的糞便，對其進行毒素免疫測試 (*C. difficile*

Premier toxins A and B; Meridian Biosciences)，及至少一種的分子檢驗 (Xpert *C. difficile*/Epi; Cepheid 或 Illumigene *C. difficile*; Meridian Biosciences)。每位病人依其毒素與 PCR 檢測結果分組：Tox+/PCR+，Tox-/PCR+ 或 Tox-/PCR-，且每個 PCR 陽性檢體做毒素定量分析。研究定義腹瀉為 24 小時內有 3 次以上不成形便，或經腸造口流出 600 ml 以上；若未達上述標準，則視為沒有腹瀉，據此分析腹瀉天數。腹瀉天數從收集檢體第一天算起，腹瀉最後一天的算法是之後至少 2 天沒有腹瀉，才視為腹瀉終止。

最後共納入 1,416 人，含 131 人 (9.3%) Tox+/PCR+，162 人 (11.4%) Tox-/PCR+，及 1,123 人 (79.3%) Tox-/PCR-。結果顯示 Tox+/PCR+ 病人較 Tox-/PCR+ 病人有較高菌量、較高毒素濃度及較高比例由高毒性菌株 (ribotype 027/078) 引起。腹瀉天數而言，Tox+/PCR+ 病人比 Tox-/PCR+ 或 Tox-/PCR- 病人腹瀉時間長。檢視困難梭菌感染併發症 (巨結腸症、因猛爆性腸炎接受結腸切除或入住加

護病房)，Tox+/PCR+ 病人比起 Tox-/PCT+ 或 Tox-/PCR- 病人，有更多併發症 (7.6%, 10/131 vs. 0%, 0/162 vs. 0.3%, 3/1,123)。其中值得注意的是，Tox-/PCR+ 與 Tox-/PCR- 病人，發生併發症情形與困梭菌感染相關死亡，皆無顯著差別。此研究亦統計 14 天內重覆檢測困梭菌情形，因為可能持續懷疑有感染的病人，結果顯示 Tox-/PCR+ 有 37.7% (61/162) 重新檢測，毒素轉為陽性者 8.0% (13/162)。同一期間多數人 (96, 59.3%) 未接受治療，只有 21 人 (13.0%) 接受完整治療 (10 天以上)。為確立推論準確性，再以 cell cytotoxin assay 進行毒素測試，發現若用此方法檢測原本是 Tox-/PCR+ 病人中，48 (29.6%) 位會是毒素陽性。然而此一群族毒素濃度低，且其臨床預後和毒素陰性的人，沒有差別。

綜合上列所述，此研究發現 293 位困梭菌 PCR 檢測陽性病人，55.3% (162 人) 毒素免疫測試為陰性；但毒素檢測陰性病人，臨床結果和測不到困梭菌 (Tox-/PCR-) 病人相似。就困梭菌相關併發症或死亡而言 (共 19 人)，只有 1 人是毒素檢測陰性但 PCR 陽性患者 (Tox-/PCR+)；其他 18 人 (94.7%) 皆 Tox+/PCR+。這些結果意味著多數毒素檢測陰性但 PCR 檢

測陽性者，不需要困梭菌感染治療。再者約一半 PCR 檢測陽性患者，實為困梭菌感染過度診斷，將導致後續不必要的治療及醫療支出。

【譯者評】本研究指出只依靠困梭菌 PCR 檢測，將造成困梭菌感染過度診斷，這種情形將引發後續不必要的抗生素治療。而不當抗生素使用和困梭菌感染發生，密不可分，也和醫療照護相關感染有關聯性。因此提醒臨床醫師需留意現行多種檢驗工具的實質診斷意涵。另外臨床上腹瀉有諸多原因，過度將腹瀉歸因於困梭菌感染，也可能延遲找尋病因時間。這些資訊提供臨床醫療人員在照護及處理困梭菌感染症時，重要的臨床考量與思維。【成功大學附設醫院 感染病科 李明吉/柯文謙】

參考文獻

1. Lucado J, Gould C, Elixhauser A: *Clostridium difficile* infection (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; 2006-2012. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.
2. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, et al: Overdiagnosis of *Clostridium difficile* infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med* 2015;175:1792-801.