

困難梭狀桿菌的治療趨勢

葉盈池¹ 劉震龍² 王春玉¹

¹ 新光吳火獅紀念醫院 藥劑部 ² 桃園榮民醫院

過去十年內，困難梭狀桿菌的預防與控制在健康照護上已經是全球公共衛生的一個挑戰。在世界各地的盛行率顯著升高，且造成許多死亡事件。因大量使用廣效性抗生素使這些病患得到這種感染的風險增加，且改變了困難梭狀桿菌的流行病學。新型態高致病性困難梭狀桿菌的出現，以及越來越多的治療失敗及再發病例，都對我們的臨床執業造成莫大威脅。自從 1970 年代，口服 metronidazole 或 vancomycin 就已經是標準治療，雖然這些抗生素可以有效抑制困難梭狀桿菌的複製並減輕症狀，但使用這些藥物並不能重建正常腸內菌叢。因此，高達 15-30% 病患最終在停藥後再次感染。除了抗生素外，科學家已經研發出可以有效對抗困難梭狀桿菌毒素 A 的單株抗體，並在初期研究中顯示可以有效降低感染再發風險。本文回顧最近困難梭狀桿菌的流行病學、藥物治療趨勢與建議。

前言

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是造成感染性腹瀉的病原菌之一，是一種革蘭氏陽性、會產生毒素的厭氧菌。因為不容易培養與分離，早期的命名為困難桿菌 (*Bacillus difficilis*)。在現今社會中，困難梭狀桿菌經常發生於住院病患，尤其是使用廣效性抗生素的高齡病患，因此對院內感染造成莫大威脅。

困難梭狀桿菌的流行病學

困難梭狀桿菌感染的盛行一直被認為與使用廣效性抗生素有關，早

期，大部分感染困難梭狀桿菌病例多與使用 clindamycin 有關，但隨著 penicillins 類藥物與 cephalosporins 類藥物的廣泛使用，這些抗生素已經被認為是困難梭狀桿菌感染的主要危險因子 [1]。2000 年後，困難梭狀桿菌感染變得更加常見且更嚴重，根據一項綜論分析，困難梭狀桿菌的流行病株在美國、加拿大與歐洲主要為 BI/NAP 1 (North American Pulsed Field type 1)/027，此菌株毒性更強，可以產生大量毒素，且對於傳統抗生素治療反應不佳，即使治癒，也更容易復發 [2]。與抗生素使用相關的危險因子，也從前述兩類藥物轉變為 fluoroquinolones

類藥物，這反映出該菌株已經產生對這些藥物的抗藥性且與抗生素使用的模式改變有關。困難梭狀桿菌引起的腹瀉在文獻中稱為 "*C. difficile*-associated diarrhea" 簡稱 CDAD，在 2000 年初，加拿大的文獻報告指出，CDAD 的發生率與嚴重度有逐漸上升的趨勢 [3] 其中住院病患發生 CDAD 的盛行率從 1991 年到 2002 年的每 1,000 人 3 至 12 人增加到 2003 年到 2004 年的 25 至 43 人 [4]。這些病例感染的菌株不易治療，對傳統抗生素抗藥性高，甚至部分病患需要進行大腸切除。另外一項回溯性分析顯示，院內感染 CDAD 病患，確認後 30 天內死亡率顯著高於控制組 (23.0% 相較於 7.0% ; $P < 0.001$)。除了死亡率增加之外，院內感染 CDAD 更顯著延長住院天數 (平均增加 10.7 天) [5]。除加拿大以外的區域，包括美國、歐洲也都有類似報告，顯示困難梭狀桿菌感染，尤其在院內，已經是不可忽視的重要問題。

困難梭狀桿菌在院內感染的角色

根據一項美國文獻報告，院內感染困難梭狀桿菌的盛行率從 1996 年的每 100,000 人 31 例增加到 2003 年的 61 例 [6]，進一步分析，高齡病患感染困難梭狀桿菌的機率更高，達每 100,000 人 228 例。據估計將近有 20% 至 50% 住院或養護機構高齡患者的糞便培養帶有困難梭狀桿菌，雖然不一定會有症狀，但是這些病患儼然成為

困難梭狀桿菌孳生的溫床，且可能傳染給其他病患 [7]。困難梭狀桿菌的院內感染有一特色，就是新感染患者發生 CDAD 的機率顯著高於帶原者，在一項研究中，比例高達 22% 比 1% [8]。

感染困難梭狀桿菌的危險因子

使用廣效性抗生素普遍地被認為是感染困難梭狀桿菌最大的危險因子 [9]，其他已確立的危險因子包括住院、高齡或多重疾病，可能的危險因子包括使用抑制胃酸分泌藥物、腸胃道手術、癌症化學治療以及血液幹細胞移植 [10]，需特別注意的是，困難梭狀桿菌感染也可能發生在沒有任何危險因子的情況下。使用抗生素增加困難梭狀桿菌感染風險的機轉主要是使用抗生素干擾正常大腸菌叢，使得困難梭狀桿菌有機會複製且分泌毒素。與困難梭狀桿菌感染有關的抗生素主要包括 clindamycin、fluoroquinolones、penicillins 與 cephalosporins 等藥物，值得注意的是，幾乎所有抗生素都可能造成困難梭狀桿菌孳生，包括用來治療困難梭狀桿菌感染的 vancomycin 與 metronidazole [11]。近年來，fluoroquinolones 類藥物的廣泛使用，造成困難梭狀桿菌對其已發生抗藥性突變，該突變菌株 NAP1/BI/027 可能是困難梭狀桿菌流行的主要原因。

困難梭狀桿菌感染的治療

自從1970年代開始，臨床上就以 metronidazole 或 vancomycin 治療困難梭狀桿菌感染，儘管困難梭狀桿菌感染發生率與嚴重度大幅上升，這兩個藥物仍然是治療首選。2000年以後，使用 metronidazole 治療困難梭狀桿菌感染失敗率顯著上升，高達18.2%[12, 13]，另一方面，在 CDAD 症狀緩解所需時間方面，接受 metronidazole 治療患者也顯著較 vancomycin 治療患者長(4.6天相較於3.0天； $P < 0.01$)[14]。國際上許多專科醫學會已經建議 vancomycin 作為第一線用藥，最近一項前瞻性隨機分派控制組研究，比較 metronidazole 與 vancomycin 使用於172位困難梭狀桿菌感染患者，結果發現這兩個藥物對輕症病患療效相當，雖然使用 vancomycin 病患反應率些微高於 metronidazole 病患(98%相較於90%)，但對於病情嚴重患者，vancomycin 的效果顯著優於 metronidazole(97%相較於76%； $P = 0.02$)[15]。綜合以上研究結果，學者建議第一線用藥仍然以 metronidazole 為主，因為價格便宜且避免篩選出 vancomycin 具抗藥性細菌(例如對萬古黴素具抗藥性腸球菌 [vancomycin-resistant enterococci])，而病況嚴重病患，應該先接受 vancomycin 治療[16]。病況嚴重的指標包括發生偽膜性腸炎、白血球數目顯著上升、發生器官衰竭以及低血壓等等，嚴重且對抗生素治療反應不佳患者應儘快轉介，評估是否需外科介入，此外，如果病患併發腸絞痛或

巨結腸症，並不適合使用口服 vancomycin，此時應該以靜脈注射 metronidazole 或以 vancomycin 灌腸取代。曾經有研究報告提議使用靜脈注射免疫球蛋白，但療效未受證實[17]。新型抗生素，例如 tigecycline，也有少數病例報告報導成功治療對治療反應不佳的困難梭狀桿菌感染，但臨床療效仍需更大型的前瞻性研究進一步釐清[18]。

如何處理困難梭狀桿菌感染復發

研究統計，以 vancomycin 或 metronidazole 治療困難梭狀桿菌感染復發比例分別為18.4%與20.2%。使用這兩種抗生素同樣可能影響腸內菌叢，加速感染再發，雖然對這兩種抗生素的抗藥性報告非常罕見，但困難梭狀桿菌復發可能肇因於不同菌株。感染復發最理想的目標還是在於停用抗生素，讓腸內菌叢自行恢復。感染復發的診斷上有幾個問題，首先是並非所有停止使用 vancomycin 或 metronidazole 治療後再度腹瀉的病患都是困難梭狀桿菌感染，可能是感染後的腸躁症、發炎性腸疾病等等其他疾病；其次，並非所有毒性檢測陽性，但症狀輕微的病患都需要再度治療。對於困難梭狀桿菌感染復發的建議詳見附表一。有部分的研究報告顯示益生菌[乳酸菌 (*Lactobacillus*) 或酵母益生菌 (*Saccharomyces boulardii*)] 可以改善抗生素引起的腹瀉，但在預防困難梭狀桿菌感染上的效果仍不一致，因此

表一 2010 美國感染醫學會 (IDSA) 與美國健康照護流行病學會 (SHEA) 困難梭狀桿菌治療原則 [16]

輕中度感染	Metronidazole 500 mg PO TID 治療 10 至 14 天
重度感染	Vancomycin 125 mg PO QID* 治療 10 至 14 天
極重度感染	vancomycin 500mg PO QID，或併用 metronidazole(500mg IV Q8H)；腸阻塞時可直腸投與 vancomycin (500mg/100mL 生理食鹽水，每 6 小時經直腸投與)
首次再發	metronidazole 500mg PO TID 治療 10 至 14 天；Vancomycin 125 mg PO QID 治療 10 至 14 天
第二次再發	Vancomycin 漸減治療，vancomycin 125 mg PO QID 治療 14 天後改為 125mg PO BID 再治療 7 天，之後 7 天再減半，再以 125mg PO 每兩天使用一次治療 4 次。125 mg PO 每三天使用一次治療 5 次

註：* 國內目前並沒有 vancomycin 口服劑型，常規上仍以靜脈注射 metronidazole 為主。

目前並未廣泛建議 [19]。對抗困難梭狀桿菌感染新生力軍—單株抗體治療隨著分子生物科技的進步，目前已經研發出對抗困難梭狀桿菌毒素的單株抗體，針對困難梭狀桿菌毒素 A (CDA1) 與 B(CDB1)，第一項前瞻性隨機分派安慰劑控制研究結果已經發表於今年的新英格蘭期刊上，這項研究使用兩種單株抗體，針對 200 位有症狀困難梭狀桿菌感染病患進行研究，分別輸注 10 mg/kg 的單株抗體或安慰劑，主要試驗終點為投予單株抗體或安慰劑 84 天後，經由實驗室確診的感染復發。結果發現，接受單株抗體治療患者，84 天後復發機率顯著低於安慰劑組 (7% 相較於 25%; $P < 0.001$)，次組分析中，即使是感染高危險菌

株 (BI/NAP1/027) 患者，感染復發機率同樣稍低 (8% 相較於 32%; $P = 0.06$) [20]。但是在住院天數上並沒有顯著差異 (單株抗體組平均為 9.5 天，安慰劑組為 9.4 天)。該單株抗體的耐受性良好，接受單株抗體組有 18 位病患發生嚴重不良反應 (包括心房顫動、心跳停止、脫水、腹瀉、低血壓、白血球過高、肺栓塞、敗血症 / 敗血性休克等)，相較於安慰劑組的 28 位 ($P = 0.09$) [20]。這項研究結果顯示，單株抗體的治療可以有效降低感染再發的機率，同時在這項研究中，並未觀察到顯著毒性，未來，單株抗體配合抗生素可能成為治療困難梭狀桿菌感染主流。

除了治療之外，許多預防措施也

被認為可以有效減少困難梭狀桿菌感染，甚至是CDAD的發生，這些措施包括接觸隔離、加強手部衛生、醫療院所環境清潔以及限制抗生素的使用。疑似或確認感染困難梭狀桿菌的患者應該接受接觸隔離，即使腹瀉停止，仍然有傳染困難梭狀桿菌的可能，因此經常需要更長的接觸隔離時間[21]。手部衛生方面，一般而言，含酒精的手部消毒產品在感染控制上比肥皂與清水有效，但酒精並不能清除困難梭狀桿菌孢子，雖然未經證實，有部份學者認為以含酒精的手部消毒產品甚至可能增加困難梭狀桿菌感染率，美國疾病管制管理局建議，在照護罹患CDAD患者時，應以肥皂與清水洗手[22]。因為困難梭狀桿菌孢子在乾燥面上可以存活數月，需要特別注意維持環境清潔，少數研究檢驗使用清潔劑殺死細菌孢子，但目前並沒有設計嚴謹的研究確認消毒對於醫療照護相關腹瀉的影響。投予抗生素被證實與困難梭狀桿菌感染或CDAD有關，限制抗生素使用與管理在研究中可以有效降低院內CDAD發生率[23]。

結 語

隨著困難梭狀桿菌的發生率與嚴重度與日俱增，除限制抗生素使用，早期診斷以及正確使用治療藥物，配合未來新技術的發展，最重要的，落時執行感染控制措施，才能降低困難梭狀桿菌在人類社會的影響力。

參考文獻

1. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al: Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999;341:1645-51.
2. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758-64.
3. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
4. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004;171:466-72.
5. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Can Med Assoc J* 2005;173:1037-42.
6. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-15.
7. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45: 992-8.
8. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al: Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351:633-6.
9. Thomas C, Stevenson M, Riley TV: Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50.
10. Bartlett JG: Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758-64.
11. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, et al: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during

- an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254-60.
12. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-90.
 13. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM: Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-57.
 14. Wilcox MH, Howe R: Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:673-9.
 15. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al: 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.
 16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
 17. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, et al: Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640-5.
 18. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1732-5.
 19. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324: 1361.
 20. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362: 197-205.
 21. 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.
 22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007 (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html).
 23. 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.

Current Management of *Clostridium difficile* infection

Ying-Chih Yeh¹, Cheng-Long Liu², Chun-Yu Wang¹

¹Department of Pharmacy, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, ²Department of Infection Control, Taoyuan Veterans Hospital, Taiwan

In the last decade, the prevention and control of *Clostridium difficile* infection in healthcare settings has become a global public health challenge. The widespread use of broad-spectrum antibiotics places patients at the risk of *C. difficile* - associated diarrhea or colitis and has changed the epidemiology of *C. difficile* infection. This change has been characterized by the emergence of a hypervirulent strain of *C. difficile* and an increasing risk of treatment failure and recurrent infection. Standard therapy for *C. difficile* infection, which involves administration of oral metronidazole or vancomycin, has not changed since the 1970s. Although antibiotic treatments are effective for inhibiting *C. difficile* infection and for treating symptoms, these drugs do not permit the reestablishment of normal bowel flora. As a result, 15-30% of patients develop recurrent *C. difficile* infection after the treatment ceases. Besides antibiotics, investigators have developed human monoclonal antibodies that target the *C. difficile* toxins A (CDA1) and B (CDB1). A preliminary study showed that the addition of these antibodies to antibiotic regimens could significantly reduce the recurrence of *C. difficile* infection. We reviewed the recent advances in the epidemiology, treatment options, and recommendations for control of *C. difficile* infection.