

困難梭狀桿菌無症狀帶菌者的盛行率與危險因子的

困難梭狀桿菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 在過去十年間於歐洲及北美國家的發生率與疾病嚴重度均增加。而近期於數個美國社區型醫院的統計中指出，困難梭狀桿菌是醫護機構相關感染中最常見的致病菌，已經勝過了 MRSA。在 2008 年，CDI 導致美國 48 億美元的財務支出，並且造成一年超過一萬四千人的死亡。CDI 的盛行率及嚴重度增加，使得人們更加專注於研究 CDI 的預防，目前主要的研究聚焦在如何預防困難梭狀桿菌的傳播 (transmission)。但不幸的是，這些研究的證據力仍然不足，在 16 個建議 (recommendations) 中只有 2 個的強度標示為「A」。

而目前預防困難梭狀桿菌傳播的著力點主要聚集在有症狀的 CDI 患者，這是因為有症狀的病患比起無症狀的人，其糞便中會有更多量的困難梭狀桿菌，因而造成更多皮膚及環境的污染，藉由污染醫護人員的雙手，進一步造成院內病患間的傳播。然而無症狀的帶原者已知是困難梭狀桿菌的傳播的來源之一，在數個近期的

研究中指出，許多住院新感染的 CDI 個案並非由其他已知感染 CDI 的個案傳播而來，這些新個案的菌株來源可能是來自無症狀的帶原者；利用分子生物學方法及流行病學資料分析，發現只有小於 30% 的新感染 CDI 個案與已知感染 CDI 的個案相關，顯示出有一大部分的 CDI 是由無症狀帶原者傳播而來。

本文節錄一篇來自於美國華盛頓大學的前瞻性研究論文，此篇論文目的在找出無症狀帶原者危險因子及盛行率，並比較有症狀與無症狀患者的困難梭狀桿菌 (分離出的菌株) 之差異。總共收集了 259 位 18 歲以上且住院超過 48 小時的患者 (2010 年 6 月至 2011 年 10 月間)。為了排除住院時即發生腹瀉者，他們收集病人住院後第一次的糞便檢體，若住院後 48 小時仍無法收集到糞便，則改採集直腸拭子。而採用的培養方法具有高度敏感性，即使 1 克糞便中少於 10 個菌落數 (colony-forming units) 仍能被偵測出來：先在特殊肉湯培養基中增菌，再於厭氧環境下培養。除了鑑定菌落是否為困難梭狀桿菌外，

也測試是否具產毒性 (toxogenic)。所有分離出來的困難梭狀桿菌均會進行聚合酶鏈鎖反應核糖分型 (PCR ribotyping)，如若 ribotyping banding pattern 有 $\geq 95\%$ 相似度，即被認定為同型菌株 (identical)。所有分離出的獨特菌株 (unique strains) 皆會與 Cardiff-EDEC collection 的 30 株菌 (unique ribotype) 進行比對，與其不符者會給予一個編號—Washington University (WU) strain number。而從無症狀帶菌者分離出的困難梭狀桿菌，會與從 CDI 病患糞便檢體分離出的菌株做比對 (這些 CDI 菌株是在 2010 年的 2 個不同 protocol 分離出來的，分別為 protocol A 及 protocol B)。

總共 259 位病人被列入此研究，且他們的糞便檢體或直腸拭子均在住院後 48 小時內收集到。其中 204 位病患並沒有分離出困難梭狀桿菌 (78.8%; 95% CI 73.4~83.3%)，40 位病患分離出產毒性困難梭狀桿菌 (toxigenic *C. difficile*, TCD) (15.4%; 95% CI 11.6~20.3%)，15 位分離出非產毒性困難梭狀桿菌 (NTCD) (5.8%; 95% CI 3.5~9.3%)。比較 TCD 帶菌者及非帶菌者這兩組，不論是年紀、伴隨疾病或過往病史、住院前是否曾住過其他醫療相關機構、住院的原因，均無統計上的顯著的差異。在非帶菌組中有 2 位 (1.0%) 及 TCD 帶菌組中 1 位 (2.5%) 在接下來的住院期間被診斷為困難梭狀桿菌感染 ($p = 0.43$)。

這結論表示在 TCD 帶菌者中，並沒有找到顯著的危險因子。

住院起始時無症狀 TCD 帶原者的盛行率是 15%，這比率是相對高的，因為住院時無症狀帶原者的盛行率已在先前數篇研究中被發表，大約是 0.6~13%，但這些文章並沒有特別區分 TCD 及 NTCD 的差異。而住院時及感染 CDI 時的菌株盛行率是不同的，這顯示出我們目前仍無適當方法來預防住院病人發生 CDI。

另一個引人注意的是：帶菌者與醫療機構的暴露或抗生素的使用並沒有相關。關於醫療機構的暴露，在 TCD 帶菌者與非帶菌者這兩組之間很常見，分別為非帶菌組 85.3% 及 TCD 組 90.0% ($p = 0.43$)，但兩組別在住院天數、急診比例、住在長期照護機構、住院病人的復健比例等，在統計上均無顯著差異。此發現雖然與之前數篇類似研究的結果不同，但之前的研究發現，帶菌盛行率在住院前暴露過醫療機構的病患 (7~17%) 較高，至少比未暴露者 (3~7%; $p \leq 0.013$) 多了兩倍的盛行率。而相較於本篇的結論，在住院前暴露過醫療機構的病患帶菌盛行率為 19.6%，未暴露者為 12.7% ($p = 0.135$)。關於抗生素的使用上，114 位 (55.9%) 非帶菌組患者在住院前曾使用抗生素，TCD 組則有 22 位 (55.0%)，但這兩個組別在使用的抗生素種類及其他可能與 CDI 相關的用藥，包括 proton pump inhibitors、 H_2 blocker、止瀉藥

及緩瀉劑，則無明顯差異。

整體而言，困難梭狀桿菌菌株的異質性 (heterogeneity) 是大的。PCR ribotyping 014/020 是無症狀帶菌者中最常見的 (35%)，也是 protocol A 中第三常見的 (9%, $p < 0.001$)，在 protocol B 中也是第三常見的 (12%, $P = 0.01$)；PCR ribotyping 012 是無症狀帶菌者中次常見的 (25%)，在 protocol A 及 protocol B 中則屬罕見；PCR ribotyping 027 在 protocol A 及 protocol B 中是最常見的菌株，在無症狀帶菌者中則只有 1 株 (3%)。此研究對菌種型別的分析與之前其他研究的結論類似，即菌種具有極大的多樣性。Loo 等人發現 NAP1 在無症狀帶菌者中的比例只有 13%，而發生 CDI 的病患中則有 63% ($p < 0.001$)。這些研究發現 027 在無症狀帶菌者中占的比例很少；另外也發現只有 19% 在醫院發生 (hospital-onset) 的 CDI 可以追循到已知感染的 CDI 個案，其中 027 菌株造成的 CDI 有 63% 可追循到已知感染的 CDI 個案；而在剛住院病患 (on admission) 中分離出 014/020 的比例則增加，顯示出 014/020 菌株對於剛住院病患為一新興的菌株 (emerging strain)。

為何本篇研究的帶菌盛行率較其他研究高，且帶菌者與醫療機構或抗生素的使用並沒有相關？可能的解釋之一為本篇用來偵測帶菌者 (colonization) 的方法，即 culture-based method，有較高的敏感度

(sensitivity)；Leekha 等人使用的 PCR 方法，敏感度只有 86% (他們蒐集病患住院後的第一次糞便檢體，直接以 PCR 偵測產毒性基因 *tcdC*)。另一可能的解釋為地區盛行率不同，在本篇研究所處的醫院 (St Louis) 地區盛行率可能較其他地區為高；有數篇研究發現社區來源的 CDI (community-onset CDI) 之發生率比我們之前所想的還高，且社區來源的發生率與醫院來源的發生率相關，這個結論可能也是因為當地社區的帶菌盛行率較高所致。因此在研究這些高盛行率社區的無症狀困難梭狀桿菌帶菌者其流行病學時，使用高敏感度方法是必要的，因為帶有極低菌量的帶原者，雖然傳播給其他人的機率很低，但隨著住院日數增加，此傳播機率不會一直是低的，且無症狀帶菌者仍有可能發展成 CDI。

本篇的研究有一些限制：儘管 259 位病患被納入研究且 15.4% 帶有 TCD，樣本數仍稍嫌不足，這有可能是造成帶菌者與醫療機構或抗生素的使用並沒有相關的原因。當校正許多因子後，penicillin 及 macrolide 暴露與困難梭狀桿菌的移生並無顯著統計上的差異，換句話說，菌種移生與暴露抗生素種類間的差異可能產生第一型錯誤 (type 1 error)。在美國及其他國家的研究發現，困難梭狀桿菌的菌株型別分布與 CDI 發生率在不同地區會有差異，因此在本篇研究中帶菌者的高盛行率及菌株型別分布可能無

法適用到其他地區。

無症狀帶菌者是常見的，但我們無法對此資訊做出適當反應及處理；無症狀帶菌者可能是新發生 CDI 的來源。無症狀帶菌者可能釋放 (shed) 困難梭狀桿菌並污染其週遭環境，造成傳播疾病的隱憂；儘管過去數個研究指出，無症狀帶菌者相對於非帶菌者有較少發展成 CDI 的危險，但並非所有的研究均同意此一結論。在本研究中，有 3 人 (1%) 發展成 CDI，其中 1 人帶有 TCD。近期的一個多中心研究收納 1,256 位病患，其中 82 人 (6.5%) 為無症狀帶菌者，20 位發展成 CDI 的患者中，9 人 (45%) 在住院當時即為帶菌者。而食物則是另一個困難梭狀桿菌可能的來源，但在作者尚未發表的研究中發現，醫院中食物被困難梭狀桿菌污染的比例是很少的 (<1%)。

綜合上述的結果，這篇研究使用高敏感度的方法來偵測無症狀困難梭狀桿菌的移生，發現無症狀帶菌者的比例較先前文獻發表的更高，並且沒有找到明確的危險因子，也發現無症狀帶菌者的菌株型別與 CDI 患者的不同。我們仍需要進一步的研究來探討無症狀帶菌者在 hospital-onset CDI 的角色，是否需要篩檢移生者，如何增加篩檢率，以及對於篩檢出移生者後該如何處置。

【譯者評】 偽膜性腸炎為住院病

患常見的併發症。為了預防困難梭狀桿菌的傳播，我們嚴格遵守感染管制準則，包含洗手、接觸隔離措施、環境清潔及限制不必要的抗生素使用，但仍不見發生率減少或嚴重度下降，因此許多研究都在探討其原因。在臨床上，無症狀困難梭狀桿菌的帶菌者因為沒有症狀而不易被發現或診斷出來，成為醫院中的儲存窩，是感染管制上的一大漏洞。之前的數篇研究提出 CDI 較容易發生在新暴露的病患 (也就是未帶菌者)，而非發生在此菌帶原的患者，但也有其他研究不支持此論點，包含本文章的結論也是發現有較高比例的 CDI 患者在住院時即為 TCD 帶菌者。儘管此研究仍有樣本數不足的缺點，但是仍可突顯無症狀帶菌者的重要性，對於未來在預防 CDI 的規劃及研究提供方向，但對於是否全面篩檢無症狀帶原者的必要性仍有待研究與觀察。【中國附醫曾婷玉醫師/黃高彬醫師 摘評】

參考文獻

1. Alasmari F, Seiler SM, et al: Prevalence and risk factors for asymptomatic *Clostridium difficile* carriage. *Clin Infect Dis* 2014;59:216-22.
2. Clabots CR, Johnson S, 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.
3. Leekha S, Aronhalt KC, et al: Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a tertiary care hospital: admission prevalence and risk factors. *Am J Infect Control* 2013;41:390-3.