

楊佳鈴¹ 盛望徽¹ 陳宜君^{1,2} 張上淳¹

台大醫學院附設醫院 1 感染科 2 感染控制中心

近年來在歐美各地，困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)導致疾病的病例數逐年上升，疾病嚴重度也有加重的趨勢，同時也耗費越來越多的醫療成本。這些現象引發許多學者的探究，發現與抗生素使用型態的改變、致病力較強與抗藥性的菌株出現、宿主因素與免疫狀態的改變等相關。因此，國外各醫療機構開始積極規劃完善的感染管制措施，以避免此現象繼續惡化，已有一些不錯的成績。目前被證實有效的感染管制措施，包括完善的接觸隔離措施、適當的環境清潔、限制不必要抗生素的使用等。目前國內並無針對困難梭狀芽孢桿菌發生率的監測，應建議對此疾病保持警覺，並且藉由學習國外預防與控制此疾病的方法，應用在我們日常的臨床工作、以及處理未來可能發生的群突發。

前 言

困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)是一種革蘭氏染色陽性且會形成孢子的厭氧性桿菌。此菌在臨床上主要是造成胃腸道的感染，涵蓋範圍可從無症狀的移生或輕微無併發症的腹瀉，到嚴重的腹瀉、偽膜性大腸炎(pseudomembranous colitis)、毒性巨結腸症(toxic megacolon)等，並可能造成病人的敗血症，甚至死亡[1]。

流行病學的改變

據美國院內感染監視系統(National Nosocomial Infection Surveillance System; NNIS)的統計，在1987年到2001年期間，在大型醫院之加護病房內所發生的困難梭狀芽孢桿菌相關疾病數逐年增加[2]。美國CDC也指出，出院時被診斷有困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的患者，從1996年每十萬名住院病人有31人，於2003年增加到每十萬名住院病人有61人[3]。除了發生率增加之外，其所引發的疾病嚴重程度也有加重的趨勢。據美國匹茲堡大學的報導，困難梭狀芽孢桿菌所造成重症的比率從1.6%增加到3.2%。共26位病患的疾病嚴重到需要切除大腸，其中18位最後死亡[4]。在加拿大魁北克地區也指出當地流行的高致病性菌株所造成三十天的相關死亡率為6.9%，十二個月的相關死亡率更高達16.7%[5]。目前在台灣並沒有大規模流行病學的調查，僅有在各醫院內小段時間內的報告。據台大醫院於2003年九月到十二月間在其院內兩個感染科病房及六個加護病房的調查顯示，接受抗生素治療的病人中，發生抗生素相關的腹瀉(antibiotic-associated diarrhea)的比率為每一百個抗生素使用的人日有一例。其中困難梭狀芽孢桿菌相關的疾病占了12.5%，發生率為千分之一點二。同時期全院與抗生素使用相關之腹瀉的發生率約為千分之八[6]。而此疾病的嚴重度是否隨著不同年代有增加的趨勢，有待其他流行病學調查。

增加的可能因素

然而，是哪些因素導致困難梭狀芽孢桿菌相關疾病發生率的增加以及嚴重度加重？是否為宿主因素的改變造成更易出現困難梭狀芽孢桿菌的移生或感染？或是抗生素使用型態的改變，使得出現後續感染的機會增

加？還是有新的致病力較強的菌株出現？亦或起因於感染控制措施的改變？許多國外的研究都在積極探討中。

一、抗生素使用型態的改變

罹患困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的危險因子包括：近期內曾經接受廣效性抗生素治療、原本就移生有困難梭狀芽孢桿菌的病患、年紀大之老人家、帶有其他嚴重疾病的患者、住院天數較長者、以及接受胃腸道侵入性治療者[7]。其中又以抗生素的使用為最主要的因素。較早的世代研究指出接受抗生素治療之患者比沒有接受抗生素治療者發生困難梭狀芽孢桿菌相關疾病相對危險為 2.48 倍[8]。其他兩個橫斷面病例對照研究則顯示有接受抗生素後出現困難梭狀芽孢桿菌的機會是沒接受抗生素的 2.86 到 6.92 倍[9]。但由於這些研究有其不足之處，也有學者認為受抗生素治療後發生困難梭狀芽孢桿菌的感染確實的相對危險性目前並不清楚。然而在醫療機構內發生的困難梭狀芽孢桿菌感染當中，約有九成的患者是發生在使用抗生素的期間或近期內剛接受過抗生素治療[10]。因此抗生素的使用仍可能有一定程度的影響，除了靜脈注射的 aminoglycoside 之外，幾乎各種抗生素都會報導與之相關。至於哪些抗生素之關聯性又特別高？學者 Bignardi[10]的統合分析指出廣效性的抗生素最會抑制胃腸道內正常菌叢而導致後續的困難梭狀芽孢桿菌相關疾病，包括了 penicillins、penicillins 合併 β -lactamase inhibitors、cephalosp-orins、clindamycin 等。近年來 fluoroquinolones 的使用在兩起 NAP1/BI/027 菌株群突發中，經分析顯示與困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的發生有關，據推測可能是此類抗生素廣泛使用所致[11]，進一步在加拿大魁北克地區進行的前瞻性研究也證實了 fluoroquin-olones 及 cephalosporins 兩類抗生素的確和困難梭狀芽孢桿菌相關疾病發生有關，其中發生困難梭狀芽孢桿菌疾病的病人較對照組的病人接受 fluoroquinolones 的機會是 3.9 倍，而接受 cephalosporins 的機會為 3.8 倍[12]。這些資料都暗示著抗生素使用型態的改變可以導致困難梭狀芽孢桿菌相關疾病發生率增加。

二、菌株的改變

是否出現了致病力較強的菌株導致越來越多的困難梭狀芽孢桿菌相關疾病？困難梭狀芽孢桿菌主要的致病力來自於分泌的毒素 A 與毒素 B，毒素會引發腸黏膜發炎及受損。學者 McDonald 等[11]針對 2001 到 2004 年間於美國六個州內之八家急性醫療機構中所爆發困難梭狀芽孢桿菌相關疾病群突發的臨床菌株進行分析。結果發現其中五家機構內一半左右的臨床菌株為相同限制性內切酶分析群 BI(restriction-endonuclease analysis; REA group BI)，及相同的脈衝式電泳型 North American PFGE type 1(NAP1)，合起來稱為 BI/NAP1 株，其毒素分型也同為第三型(toxintype III)。此種 NAP1 菌株在加拿大魁北克地區的群突發中也被發現。此外，這些類似的菌株皆會分泌一種二元毒素 CDT(binary toxin CDT)，且在致病基因 tcdC 上都有缺失(deletion)，如此的基因改變據推測可能與毒素 A 與毒素 B 分泌增加相關。NAP1 株被發現所分泌的毒素 A 是其他非流行株的 16 倍，而分泌的毒素 B 則為其他非流行株的 23 倍，致病力自然增強[13]。至於二元毒素的致病力目前尚未明確，以及是否有毒素 A 與毒素 B 之外的致病機轉在這些致病力較強的菌株當中，有待更多的研究證明。因此，的確存在有致病力較強的菌株增加了困難梭狀芽孢桿菌的發生率及疾病嚴重度。

三、宿主因素的改變

臨床上只有會產生毒素的菌株可造成疾病，但毒素的產生並不一定加劇疾病的嚴重程度。疾病的表現仍受到許多宿主因素的影響，包括是否移生有困難梭狀芽孢桿菌及體液免疫功能的高低(humoral immunity)。

研究顯示困難梭狀芽孢桿菌較容易發生在新受到暴露的病患，而非發生在已經移生有此病菌的患者。即使得到同樣的菌株，原本移生有此菌的患者通常不會發生症狀，但後來才得到的病人就容易出現疾病[9,14]。其中可能解釋的原因為腸道內如果原本就移生有困難梭狀芽孢桿菌，沒有更多的空間可容下其他菌株的增生，因此不容易造成後續的感染。也有些學者認為已移生有困難梭狀芽孢桿菌的患者，因為有產生對抗毒素的抗體，可能可以避免後續的疾病發生[14,15]。在臨床上，這些移生帶有困難梭狀芽孢桿菌的病人因為沒有症狀而不會被診斷出來，很容易就成為醫院中此種細菌的源頭。學者 McFarland 等的研究正顯示了此種現象。他們針對 428 名住進普通病房的病人進行調查，結果發現約 7% 的患者在入住時即有困難梭狀芽孢桿菌的移生或感染。經過 11 個月後，原先不帶有此菌的病患中，有 19% 發生了移生或感染，而其中 35 到 40% 的病人出現症狀，其餘則為無症狀的帶菌者[16]。由此可衍生出後續的討論，是否因為醫院中或甚至社區中帶有困難梭狀芽孢桿菌無症狀移生的患者日漸增加，更有機會在防護不當的情況下往外擴散？這個假設也有賴大規模的流行病學調查才可回答。

如何預防與控制困難梭狀芽孢桿菌相關疾病

在瞭解了困難梭狀芽孢桿菌流行病學上的變遷以及探討可能造成此現象的因素之後，接下來要討論的就是各醫院甚至整個社區如何來預防其發生，一旦出現群突發又該如何控制其散布。

移生或是受到此菌感染的宿主若有機會將病菌傳給另外的宿主。新得到此菌移生的宿主就會有後續出現困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的風險。於是預防與控制困難梭狀芽孢桿菌的要點就著重在：第一，避免遭到此病菌的移生，以及第二，避免已經移生有此病菌的病人發生後續的疾病。

在探討預防與控制的方法之前，應先瞭解困難梭狀芽孢桿菌是如何傳播的。在一般狀態下，它是屬於營養苛求性細菌(fastidious bacteria)，但在環境中的養分無法再提供其養分時就會轉變成孢子的形態，有利於困難梭狀芽孢桿菌可存活在乾燥物體的表面或土壤當中幾個月之久。環境遭到困難梭狀芽孢桿菌的污染的可能性已被證實，尤其是受到帶有此菌之糞便所污染的醫療設備表面或環境。常見的是照護病人的用物，如肛表，以及帶菌病人的浴室內常被接觸的地方，如電燈開關。這些設備表面及環境中的病菌可能被其他病患直接接觸而傳給該病患，但是更有可能的是透過醫療工作人員的手傳播出去[17]。此種人傳人的模式，已在群突發中利用分子生物學的方式得到證實[18]。因此，完善的接觸傳染預防措施與適當的環境清潔就是困難梭狀芽孢桿菌感染管制的重點。

接觸傳染防護措施 (contact precautions)

對此疾病持續地保持警覺以及正確地及時診斷是避免傳播的關鍵。臨床上，對於若有疑似或已證實感染的病患儘快採取接觸傳染預防措施。其中最重要且最有效的措施為藉由洗手嚴格地維持手部衛生。此外，需要接觸病患及其環境或照護之用物時須戴手套、穿隔離衣，處理完之後即脫掉手套並確實洗手。若空間允許，將病人安排在單獨房間並且使用單獨衛浴是較合適的。口罩一般是建議配戴，護目鏡、面罩則在執行極可能遭體液、血液、與分泌物噴濺或污染的醫療行為時配戴，如抽痰、氣管內管置入術或氣管切開術等。臥床病患應每天擦澡以清潔全身，可自行活動之病患僅量每天淋浴，以減少體表移生的菌落，上廁所後或手有污染後應立即洗手。病患應減少外出，尤其是避免出入擁擠場所，如餐廳，以減少污染公共用物或場所的機會。此外，關於維持手部衛生，有些學者認為針對困難梭狀芽孢桿菌所該採用的措施不同其他病菌。

主要是目前酒精性洗手液對大部分種類的病菌的殺菌效果優於肥皂洗手，在加上製成爲乾洗手液的形式，可增加人員洗手的順從性[19]。然而酒精無法消滅困難梭狀芽孢桿菌的孢子，反而是傳統用洗手形式可藉由雙手摩擦以及自來水沖滌的物理方式移除手上的孢子。如今酒精性乾洗手廣泛使用之後，是否對於困難梭狀芽孢桿菌群突發的增加有推波助瀾的作用？許多學者都關心這個議題。初步有一些研究顯示在酒精性乾洗手液成爲該醫院主要的洗手方式之後，整體的困難梭狀芽孢桿菌的感染率並沒有增加的現象[20]。不過美國疾病管制局建議在照顧有困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的病患時，醫護人員仍採取傳統的洗手方式[19]，並且當在醫療機構內發生困難梭狀芽孢桿菌的群突發時，除了酒精性乾洗手外，建議加上傳統用洗手劑與清水洗手的方式以消除雙手上可能的病菌孢子[21]。

環境清潔(environmental cleaning)

由於困難梭狀芽孢桿菌的孢子能在乾燥的物體表面存在數個月之久，環境的清潔自然成爲感染控制的措施中重要的一環。目前尚無設計良好的對照性研究直接比較各種消毒劑對困難梭狀芽孢桿菌之殺菌效果的優劣。但有報導指出次氯化物(hypochlorite)，如次氯化鈉或次氯化鈣等具氧化功能的消毒劑，較某些消毒劑對於控制困難梭狀芽孢桿菌的發生有較好的效果[22]。因此美國(Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC)建議在仔細的用清潔劑清潔物體表面及環境之後，再使用含次氯化物的消毒劑消毒[23]。消毒的時機包括病人住院中每天清潔及消毒一次，且在明顯染污時再加強清潔與消毒；當病人出院後要進行終期消毒，先單次使用即丟棄的布巾對所有物體表面及環境進行清潔的步驟。包括所有家具表面、特別是床架及床墊、窗沿、門把、空調通風口邊緣等，並將床單及隔簾拆下後送洗，牆壁擦拭後自然陰乾，地面則用免產生灰塵的拖把擦拭，最後再用消毒劑採同樣的步驟消毒一次。

限制抗生素的使用

既然困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的發生和抗生素的使用有關，是否減少抗生素使用就可以降低病患得病的風險？在1990年代美國所爆發的群突發中，發現到限制 clindamycin 的使用快速減少困難梭狀芽孢桿菌感染的病例數[24]。而 fluoroquinolones 的使用在兩起 NAP1/BI/027 菌株群突發中，經分析顯示與困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的發生有關[11]，因此有學者認爲限制 fluoroquinolone 的使用可能對此病菌的感染控制有所助益。許多文獻也提出限制第三代頭芽孢菌素的使用可減少困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的發生。此外，全面減少不必要的抗生素使用也可以降低此病的發生。

早期預防性治療

在一些高危險群病患，例如移生有困難梭狀芽孢桿菌、入住困難梭狀芽孢桿菌盛行率較高的醫療機構的老年患者、或短期內患有此菌相關疾病者，在接受一些必要的抗生素治療時因爲發生後續困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的機會相當高。於是有些醫師會在病患接受抗生素治療的同時，使用口服的 metronidazole 或 vancomycin 以避免出現困難梭狀芽孢桿菌相關疾病，使用的時間爲接受抗生素治療結束後額外加上七天。不過這些都是基於臨床經驗並非大規模前瞻性的研究，且可能造成藥物抗藥性與增加費用，因此仍需更進一步的資料證實此種作法的有效性[25]。

結語

困難梭狀芽孢桿菌大多造成無症狀的移生或輕微的腹瀉，少數會引發較嚴重的併發症甚至導致病人死亡。在全球多個國家困難梭狀芽孢桿菌相關疾病的發生率增加，重症個案數也增多的同時，是否需要在國內開始監測困難梭狀芽孢桿菌的發生，是值得探討的議題。不過仍建議應落實完善的接觸傳染預防與適當的環境清潔，並且限制不必要抗生素的使用，以有效預防及控制困難梭狀芽孢桿菌相關疾病。

參考文獻

1. Bartlett JG. Clinical practice: Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
2. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR: Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004;189:1585-9.
3. 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.
4. 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.
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. *CMAJ* 2005;173:1037-41.
6. Hsu MS, Wang JT, Huang WK, et al: Prevalence and clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:242-8.
7. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al: Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:346.
8. Keighley MR, Burdon DW, Alexander-Williams J, et al: Diarrhoea and pseudomembranous colitis after gastrointestinal operations. A prospective study. *Lancet* 1978;2:1165-7.
9. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al: Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990;336:97-100.
10. Bignardi GE: Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
11. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41.

12. 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.
13. Warny M, Pepin J, Fang A, et al: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-84.
14. 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.
15. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
16. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
17. 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.
18. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996;100:32-40.
19. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al: Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee* 2007.
20. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, et al: Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:479-83.
21. Boyce JM, Pittet D: Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:3-40.
22. Mayfield JL, Leet T, Miller J, et al: Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000;31:995-1000.
23. Schulster L, Chinn RY: Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-42.

24.Climo MW, Israel DS, Wong ES, et al: Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989-95.

25.Miller MA: Clinical management of Clostridium difficile-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007;45:122-8.