

兒童之困難梭狀桿菌相關疾病

何宗憲¹ 王世敏² 柯文謙^{3,4} 劉清泉^{1,4}

國立成功大學醫學院暨附設醫院 ¹小兒部 ²急診部 ³內科部 ⁴感染管制中心

困難梭狀桿菌是成人最常見的院內感染腹瀉與抗生素相關腹瀉的致病菌。傳統上兒童一直不被視為是困難梭狀桿菌感染高風險族群，同時由於嬰兒常有無症狀帶菌的情形，因此困難梭狀桿菌在嬰幼兒致病的角色時有爭議。但越來越多的研究結果顯示，困難梭狀桿菌相關疾病在兒科病患之盛行率與重要性有逐年上升的趨勢。困難梭狀桿菌相關疾病通常發生於抗生素治療的過程中或停藥後一週內發生，最遲可在抗生素療程結束兩個月後。臨床症狀包括發燒、腹瀉、腸絞痛、偽膜性結腸炎，有時更演變為毒性巨結腸症、腸穿孔、敗血症等嚴重的併發症甚至死亡。兒童困難梭狀桿菌相關疾病的危險因子則包括包尿布、慢性疾病與抗生素使用等。診斷主要根據用藥史、臨床表現、影像學與實驗室檢查等。其中細胞毒性試驗是最為敏感的試驗。在治療方面，除了停用抗生素與給予支持性治療外，口服 metronidazole、vancomycin 以及 cholestyramine 均相當有效，此外酵母菌、乳酸菌等益生菌也在反覆發作的病人有一定輔助治療的角色。在預防方面，抗生素使用之控管、嚴格確實的洗手政策、接觸隔離、集中隔離均為必要的措施。

前言

困難梭狀桿菌是成人最常見的院內感染腹瀉與抗生素相關腹瀉的致病菌。根據美國的統計，每年因為困難梭狀桿菌感染所增加的醫療花費約在十億美元以上。近年來的研究報告更顯示成人困難梭狀桿菌相關疾病 (*Clostridium difficile*-associated disease; CDAD) 的發生率與嚴重性有逐年上升的趨勢 [1]。這些疾病包括腹

瀉、偽膜性結腸炎 (pseudomembranous colitis)，有時更演變為毒性巨結腸症 (toxic megacolon)、腸穿孔、敗血症等嚴重的併發症甚至死亡。幾項針對兒科病人腹瀉致病菌的研究分析也顯示，困難梭狀桿菌已漸漸成為社區與院內兒童腹瀉的主因之一 [2,3]。美國最近一項針對二十二家兒童醫院住院病人的五年回溯性研究更指出，兒童 (18 歲以下) 困難梭狀桿菌相關疾病的年發生率每一萬人日約為六點五

人，其中六成以上有潛在性疾病；約四分之一的病人年紀小於一歲，百分之五是新生兒，而且發生率也和成人病患一樣逐年攀升 [1]。這和傳統上認為困難梭狀桿菌對兒童並不具致病性的看法似乎背道而馳 [4,5]。本文將並針對兒童困難梭狀桿菌相關疾病之特性、診斷、流行病學與治療做一文獻回顧。

困難梭狀桿菌之生物特性

困難梭狀桿菌是一種具有芽胞結構，普遍存在於自然界的革蘭陽性厭氧桿菌。困難梭狀桿菌在新生兒時期為人體腸道中的正常菌叢之一，之後的年齡層大概只有百分之二的腸道帶

菌率 [6]。但若大量使用廣效抗生素則會打破腸道細菌的生態平衡，困難梭狀桿菌便藉機大量繁殖以至於發病。二十世紀九十年代以來，困難梭狀桿菌已成為最重要的醫院感染的病原之一。儘管困難梭狀桿菌性感染只佔抗生素相關性腹瀉 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的 10%-20%，卻是嚴重結腸炎的主要原因 (參見表一)。隨著廣效性抗菌藥物的廣泛應用，全球困難梭狀桿菌相關性腹瀉的發生率不斷增高。它侵襲人體結腸部位，並產生一種毒素，使被感染者出現嚴重腹瀉和發燒症狀，甚至導致一些重症者的結腸最後被切除，更有患者死亡。

表一 困難梭狀桿菌相關腹瀉與其他抗生素相關腹瀉之比較

特徵	困難梭狀桿菌相關腹瀉 (CDAD)	其他抗生素相關腹瀉 (AAD)
症狀	腹瀉，常有結腸炎症狀 (腸絞痛、發燒、糞便中白血球增加)	腹瀉，但嚴重度較低，沒有結腸炎的證據。
電腦斷層或內視鏡檢查	可見到結腸炎，但無迴腸炎。	大多正常
糞便毒素檢查	陽性	陰性
流行模式	地方性、流行性	突發性
治療方式		
• 停用原有抗生素	可能緩解但多半沒改善	通常會緩解
• 口服 metronidazole 或 vancomycin	通常療效良好	非適應症

註：CDAD: *Clostridium difficile*-associated diarrhea

AAD: antibiotic-associated diarrhea

* 譯自參考文獻 [16].

困難梭狀桿菌所產生的毒素是已知主要的致病因子 (virulence factor)，主要有 Toxin A 和 B (TcdA, TcdB) 兩種，這些毒素會干擾細胞骨架之重組，造成腸黏膜的破壞與發炎。另外在北美與歐洲近年則發現有一株命名為 NAP 1 (North American pulse-field gel electrophoresis type 1) 的高致病性困難梭狀桿菌，其產生的 Toxin A 與 Toxin B 的濃度分別為其他菌株的 16 及 23 倍，這種超級困難梭狀桿菌對 gatifloxacin 和 moxifloxacin 均具抗藥性，而且還會產生第三種功能未明的毒素-binary toxin [8,9]。困難梭狀桿菌相關疾病的致病機轉相當複雜，包含各種宿主-病原間交互作用。也有學者提出所謂的“多重打擊”(multiple hits) 理論：也就是腸道正常菌叢受到破壞 (第一擊)，加上攝入產毒素的菌種 (第二擊) 以及免疫力低下與腸細胞表面毒素受體等宿主因素之存在 (第三擊) 才會造成臨床疾病症狀 [10]。在實驗動物 (兔子) 的觀察發現新生兒時期的腸細胞缺乏成熟的 toxin A 受體，或許可解釋為何嬰兒常有無症狀帶產毒菌株的情形，另外也有學者認為新生兒體內有來自母體的抗體保護也是原因之一 [11]。

罹患困難梭狀桿菌相關疾病之危險因子

成人困難梭狀桿菌相關疾病的危險因子包括高齡 (大於 65 歲)、住院、鼻胃管使用、抗潰瘍藥物和使用

抗生素 (包括 fluoroquinolones 與 cephalosporins 等，只有 aminoglycoside 較無相關性)[7]。當正在使用或最近剛使用過抗生素的患者，出現不能解釋的腹瀉時，均需考慮困難梭狀桿菌感染的可能性。困難梭狀桿菌相關疾病偶爾也可發生於接受化療的癌症患者，包括 doxorubicin、cisplatin、cyclophosphamide、5-FU、chlorambucil 及 methotrexate 等化療藥物都曾被報告與之相關 [12]。

兒童困難梭狀桿菌相關疾病的危險因子，包括：包尿布 [2]、慢性疾病 [1]、ampicillin、amoxicillin、clindamycin 與第二、三代 cephalosporin 之使用 [13]。雖然這項感染症在兒科族群的研究仍不像成人病患那麼受到重視，也因此常被兒科醫師所忽略。但它的發生率顯然比多數醫師預期高得多。傳統上兒童一直不被視為是困難梭狀桿菌感染高風險族群，同時由於嬰兒常有無症狀卻帶有產毒菌株的發現，困難梭狀桿菌在嬰幼兒致病角色仍有爭議。另一方面，如壞死性腸炎等等嚴重的兒童胃腸道病變卻又與新生兒困難梭狀桿菌感染相關 [14]。最近的文獻也報導在罹患惡性實體腫瘤兒童也有一定比例併發困難梭狀桿菌感染 [10]。困難梭狀桿菌相關疾病在兒科病人的重要性，仍然是科學家與醫師希望進一步了解的新課題。

診 斷

影像學檢查如一般 X-光攝影、電腦斷層攝影甚至內視鏡檢查用於困難梭狀桿菌相關疾病之診斷的敏感度與特異性均不高，因此目前多半作為實驗室診斷的輔助檢查。雖然在困難梭狀桿菌相關疾病之檢查並沒有所謂的“黃金標準”，但一般公認最具敏感性與特異性的檢查是組織培養細胞毒性試驗，但它的缺點是技術門檻高而且耗時。而糞便培養敏感度雖然最高，但卻無法分出產毒素菌株，特異性因無症狀帶菌者的比率越高而降低，但好處是培養結果可用於分子菌種鑑定。其他依酵素免疫反應所發展

快速檢驗方式則各有優缺點，可參考表二 [13,15,16]。

治 療

對於困難梭狀桿菌引起輕微腹瀉的兒童，一般支持性輸液治療就已經足夠。口服萬古黴素 (vancomycin) 雖然有效，但口味不佳 (影響醫囑順從性) 且昂貴，還有可能篩選出具有萬古黴素抗藥性之腸內菌。口服甲硝唑 (Metronidazole) 在輕、中度的疾病中與萬古黴素同樣有效，而且較便宜，但在上消化道會被完全吸收，造成下消化道的濃度不穩定。Cholestyra-

表二 不同困難梭狀桿菌相關疾病診斷方式之優缺點比較

	所需時間	敏感度	優 點	缺 點
內視鏡 (endoscopy)	2 小時	51%	確診偽膜性結腸炎	敏感度低
厭氧培養 (anaerobic culture)	72 小時	89-100%	結果可用於分子菌種鑑定	無法區分是否為產毒素菌株
組織細胞毒性試驗 (tissue cytotoxic assay)	48 小時	94-100%	可偵測 A-B+ 菌種 診斷之“黃金標準”	偽陽性之比率與技術員經驗有關
共同抗原 (common antigen)	15-45 分鐘	58-92%	可偵測 A-B+ 菌種 容易使用	無法區分是否為產毒素菌株；與其他厭氧菌有交叉反應
ELISA-toxin A	2 小時	80-95%	容易使用	無法偵測 A-B+ 菌種
ELISA-toxin A+B	2 小時	80-95%	可偵測 A-B+ 菌種 容易使用	可能驗出較多低產毒素菌株
免疫色層分析-toxin A (immunochromatographic)	<1 小時	60-85%	簡單、快速	無法偵測 A-B+ 菌種

註：譯自參考文獻 [15]

mine，為一種鹼性陰離子交換樹脂，可結合困難梭狀桿菌毒素，也是一項有效的替代藥物 [13]。此外酵母菌 *Saccharomyces boulardii* 與乳酸菌 *Lactobacilli* spp. 等所謂的益生菌 (probiotics) 也曾被報告在反覆發作的困難梭狀桿菌相關疾病有一定的輔助療效 [17](表三)。

預 防

在預防方面，審慎評估抗生素的使用為第一要務，特別是已知與困難梭狀桿菌相關疾病高度相關的抗生素儘量避免，而對於不必要的廣效性抗生素需加以監控。在院內感染控制方面，嚴格確實的洗手政策是最基本且有效的措施。對於確診困難梭狀桿菌感染的病人，必須予以接觸隔離、集中隔離 (cohort isolation) 等必要措施，防杜院內爆發流行。至於在內視

鏡的消毒上，目前已知可殺死困難梭狀桿菌孢子的消毒劑，包括次氯酸鈉 (sodium hypochlorite) 與戊乙醛 (glutaraldehyde)，使用這類消毒劑可避免困難梭狀桿菌經由內視鏡檢查而散播 [13,18]。

結 語

困難梭狀桿菌相關疾病在兒科病患之盛行率與重要性有逐年上升的趨勢，而且以社區型 (community-acquired) 增加比例為主 [19]。這些疾病通常發生於抗生素治療的過程中或停藥後一週內，最遲可發生在抗生素療程結束兩個月後。臨床症狀包括發燒、腹瀉、腸絞痛、偽膜性結腸炎，有時更演變為毒性巨結腸症、腸穿孔、敗血症等嚴重的併發症甚至死亡。實驗室檢查則可能有白血球增多與低白蛋白血症。診斷主要根據用藥

表三 兒童與成人困難梭狀桿菌相關疾病之比較

	成人	兒童
危險因子	大於 65 歲、住院、 抗生素曝露	包尿布、慢性疾病、 抗生素曝露
治療		
甲硝唑 (Metronidazole)	250-500mg po tid-qid x 10- 14 days Or 0.5-2g/d q6-8h x 10-14 days	30mg/kg/d po q6h x 7-10 days Maximum: 2g/day
萬古黴素 (Vancomycin)	125mg po qid x 10 days	40mg/kg/d po q6h x 7-10 days Maximum: 2g/day
輔助治療	Cholestyramine、益生菌	Cholestyramine、益生菌

註：參考文獻 [1-3,7,13,14,20]

史、臨床表現、內視鏡檢查、糞便培養、細胞毒殺試驗、檢驗毒素等。其中細胞毒殺試驗可謂診斷的黃金標準，也是最為敏感的試驗。一般的建議當大於一歲的病人出現類似症狀並有近期使用抗生素時，即可考慮送檢 [16]。在治療方面，除了停用抗生素並進行一般支持性治療外，口服 metronidazole、vancomycin 以及 cholestyramine 均相當有效，此外酵母菌、乳酸菌等益生菌也在反覆發作的病人有一定輔助的角色。在毒性巨結腸症、腸穿孔或內科治療反應不佳等少見情況則需考慮外科手術 [17]。在預防方面，除了審慎評估抗生素的使用（特別是已知與困難梭狀桿菌相關疾病高度相關者）外，在院內感控方面，嚴格確實的洗手政策、接觸隔離、集中隔離 (cohort isolation) 也是必要的措施。同時在內視鏡的消毒上，也需使用可殺死困難梭狀桿菌孢子的次氯酸鈉與戊乙醛進行消毒 [18]。越來越多的證據顯示，過去認為兒童並非困難梭狀桿菌相關疾病高危險群的想法必須調整，也需要更多的研究來釐清兒童困難梭狀桿菌相關疾病的特色。

參考文獻

1. Kim J, Smathers SA, Prasad P, et al: Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics* 2008;122:1266-70.
2. Langley JM, LeBlanc JC, Hanakowski M, et al: The role of *Clostridium difficile* and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:660-4.
3. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, et al: Diarrhea etiology in a children's hospital emergency department: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:807-13.
4. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA, et al: Diarrhea in American infants and young children in the community setting: incidence, clinical presentation and microbiology. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:2-7.
5. Thompson CM, Gilligan PH, Fisher MC, et al: *Clostridium difficile* cytotoxin in a pediatric population. *Am J Dis Child* 1983;137:271-4.
6. Correa AG: Clostridial intoxication and infection. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia USA: Saunders. 2004:1751-8.
7. Bignardi GE: Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
8. 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.
9. 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.
10. Castagnola E, Battaglia T, Bandettini R, et al: *Clostridium difficile*-associated disease in children with solid tumors. *Support Care Cancer* 2008;doi: 10.1007/s00520-008-0507-0.
11. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al: Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992;90:822-9.
12. Thielman NM, Wilson KH: Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Doolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia USA: Churchill Livingstone. 2005:1249-63.
13. Brook I: Pseudomembranous colitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:182-6.
14. Cashore WJ, Peter G, Lauerma M, et al: Clostridia colonization and clostridial toxin in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1981;98:308-11.

15. Sunenshine RH, McDonald LC: *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006;73:187-97.
16. Barlett JG, Gerding DN: Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;6:12-8.
17. Surawicz CM: Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:64-70.
18. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ: Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 1993;14:36-9.
19. Benson L, Song X, Campos J, et al: Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1233-5.
20. In Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric dosage handbook*. 11th ed. Hudson, USA: Lexi-Comp. 2004:793-5, 1199-201.