

嚴重院內感染--困難梭狀桿菌感染再復發

張婷雅 劉人瑋

一、前言

反覆腹瀉是困難梭狀桿菌感染治療成功後再復發常見的併發症，困難梭狀桿菌感染後再復發的風險是20% [1]，但第一次復發後風險上升至45%，若有兩次以上復發的病人，其風險更高達60% [2]。加拿大魁北克在2003年有許多醫療機構爆發困難梭狀桿菌感染大流行，其高毒性菌株*C. difficile* NAP1/B1/027不但造成疾病嚴重度加重，死亡率增加，且有33%的復發率。在第一次復發的病人中，有11%的病人發生休克、必須接受結腸切除術

治療、腸穿孔、巨腸症、甚至死亡等併發症，凸顯出困難梭狀桿菌感染復發的嚴重度 [3]。治療再復發困難梭狀桿菌感染的藥物包括：vancomycin 漸減劑量式治療 (taper therapy) 和脈衝性治療 (pulse therapy) 或 metronidazole [4]。藥物治療期間病人通常對藥物治療的反應良好，但是停藥後數天到數周症狀又復發，因而延長住院時間長度與增加醫療花費。因此困難梭狀桿菌感染的再復發對於健康照護系統的影響甚鉅，成為治療困難梭狀桿菌感染的一大挑戰。

二、困難梭狀桿菌感染再復發的危險因子

造成困難梭狀桿菌感染再復發的致病機轉目前尚未完全被清楚研究，其造成再復發的菌株可能為原本菌株感染的再復發或是新的菌株感染 [5]。有研究指出，33%至75%再復發的病人是感染新的菌株。原本菌株感染的再復發時間相較於新的菌株感染時間短，Johoson等人發現原本菌株感染的再復發時間平均是14.5天，而新的菌株感染平均為42.5天 [6]。使用破壞腸道正常菌叢的抗生素是造成困難梭狀桿菌感染再復發的主要因素。健康成年人的糞便中微生物種類繁多，主要為壁厚菌門 (Firmicutes) 和

擬桿菌門 (*Bacteroidetes*)，Chang等學者分析初次感染困難梭狀桿菌病人與再復發病人的糞便，發現初次感染的病人糞便微生物組成和健康人一樣主要是壁厚菌門和擬桿菌門，但是再復發的病人糞便微生物主要菌種和健康人不同，且微生物種類也很少。學者推測腸道中的厭氧菌可能是決定抵抗困難梭狀桿菌感染的重要因子，因此抗生素破壞腸道菌叢的組成會加重困難梭狀桿菌感染。此外，連治療困難梭狀桿菌感染的抗生素 metronidazole 或 vancomycin，也會因為改變腸道的厭氧菌菌叢，成為困難梭狀

桿菌感染再復發的危險因子，再復發時間大約是停藥後4週 [7]。

其他危險因子包括宿主對於困難梭狀桿菌毒素是否產生免疫反應。Kyne等人進行一項前瞻性研究，針對63位住院病人血清的抗體 (IgM, IgG) 使用酵素結合免疫吸附分析法進行分析，結果顯示病人初次感染困難梭狀桿菌，其血清對於困難梭狀桿菌毒素A有免疫反應者，之後發生再復發的機率降低。而且初次感染的病人血清IgM, IgG濃度高於之後再復發病人的血清抗體濃度 [8]。

在危險因子的流行病學研究方面，根據加拿大魁北克的回溯性研究，困難梭狀桿菌感染再復發的獨立危險因子包括年齡大於65歲、住院期間得到困難梭狀桿菌感染、住院天數長 [9]。McFarland等學者也發現隨著年齡的增大和生活品質分數的降低，困難梭狀桿菌感染再復發的機率也較高 [10]。2008年Garey等人進行meta-analysis，評估再復發的危險因子包括持續使用非治療困難梭狀桿菌感染的抗生素、制酸劑，以及年紀大 [11]。

三、治療策略

1. 第一次復發

治療困難梭狀桿菌感染第一次復發，第一步驟就是停用可能造成復發的抗生素，並且偵測糞便中的毒素來確診。如果病人症狀輕微，可以使用支持性療法，不需使用抗生素治療，讓病人的腸道菌叢恢復正常。然而對於老年人或是體弱的病人，出現中度到重度的症狀，則需使用抗生素予以治療。困難梭狀桿菌感染再復發不是因為對於metronidazole或vancomycin產生抗藥性，故治療第一次復發的藥物可以選用和治療上次感染相同的抗生素，建議療程為14天 [12]。使用metronidazole或vancomycin治療困難梭狀桿菌感染，再復發的機率兩者相近，分別為20.2%和18.4%，沒有統計上的差異。雖然metronidazole是第一線治療藥物，

相較於vancomycin 便宜，且對於大多數病人都有效，不過近年來有研究顯示vancomycin療效優於metronidazole [13]。Zar等人的前瞻性、隨機分派、雙盲試驗，將174位受試者分成兩組，分別使用口服metronidazole 250mg一天四次、口服vancomycin 150mg一天四次，療程10天，結果顯示輕度症狀的病人，使用metronidazole或vancomycin兩組療效相近，沒有統計上的差異，不過重度症狀的病人，metronidazole或vancomycin兩組治癒率分別為76%和97% [14]，且有統計上的差異。根據2010年SHEA-IDSa治療指引，如果病人的血液中白血球數目大於15000 cells/ μ L，建議選用vancomycin治療，因為該類病人有發生併發症的高度危險 [4]。

2. 第二次復發或多次復發 - Vancomycin 漸減劑量式和脈衝性治療

針對第二次再復發或多次復發困難梭狀桿菌感染，可採用 vancomycin 漸減劑量式治療：vancomycin 125mg 一天四次，療程10至14天，然後劑量漸減為125mg 一天兩次，療程7天，接著125mg 一天一次，療程7天，最後給予脈衝性治療，其劑量為125mg 每2-3天投予一次，持續2-8週。脈衝性治療可以經由逐漸清除腸道貯存的困難梭狀桿菌孢子來達到療效。

困難梭狀桿菌孢子可抗熱、化學物質和消毒劑，在沒有使用抗生素的期間，困難梭狀桿菌孢子會萌芽，此時使用抗生素較容易殺死困難梭狀桿菌 [15]。

對於第二次再復發或多次復發困難梭狀桿菌感染，不建議使用 metronidazole 來治療，因為長期使用該藥物可能會因為累積劑量過高導致周邊神經毒性的發生 [4]。

3. 其他治療藥物

高毒性菌株 NAP1/B1/027 造成困難梭狀桿菌感染再復發比率很高，目前有許多試驗中藥物治療再復發，其中包括

益生菌、免疫球蛋白注射、rifaximin、陰離子交換樹脂。

4. 益生菌

困難梭狀桿菌易在抗生素破壞腸道正常菌叢之後發生伺機性感染，因此口服投予益生菌，讓腸道菌叢回復正常，可治療困難梭狀桿菌感染的再復發。目前臨床上被廣泛研究的益生菌為 *Saccharomyces boulardii*。有研究使用 *S. boulardii* 當輔助療法合併 vancomycin 或 metronidazole 來治療復發困難梭狀桿菌感染，不過因為該研究針對 vancomycin 和

metronidazole 作療效探討，故未對 *S. boulardii* 療效進行分析 [12]。使用 *S. boulardii* 的療效目前尚未有定論，然而 SHEA-IDSA 治療指引指出，在免疫功能不全的菌血症病人，*S. boulardii* 應該要避免使用於病情危急的病人 [16]。目前沒有研究比較 *S. boulardii* 和其他益生菌之間用於預防或治療復發困難梭狀桿菌感染的療效差異。

5. 免疫球蛋白療法

由於宿主對於困難梭狀桿菌毒素的免疫力不足是造成再復發的危險因子，因此注射免疫球蛋白

(intravenous immunoglobulin, IVIG)，使血清對抗毒素A的IgG濃度上升，成為治療困難梭狀桿菌感染再復發的輔助療法 [5]。

臨床上僅有小型研究報告使用的經驗，在5位復發困難梭狀桿菌感染的病人身上注射免疫球蛋白，劑量為300-500mg/kg 一天一次或兩次，其中一位病人劑量

高達一天六次，結果該位使用高劑量的病人死於困難梭狀桿菌感染的腹瀉，四位病人有好的療效反應。未來需要更多大型研究來證實使用免疫球蛋白的療效與安全性 [17]。

6. Rifaximin

Rifaximin是rifamycin的衍生物，體外試驗治療復發困難梭狀桿菌感染有好的療效，該藥物口服吸收率很低，在大腸與糞便中藥物濃度很高，有案例報告指出八位多次復發困難梭狀桿菌感染的病人，在vancomycin療程結束之後立即口服rifaximin (400mg 一天兩次，療程兩週)，

其中七位病人之後完全沒有再復發，一位雖然再復發，但是第二次rifaximin療程有達到療效，不過rifaximin要慎用因為可能會篩選出對rifaximin產生抗藥性的困難梭狀桿菌菌株 [18]。臨床上需要更多研究來證實rifamycin治療困難梭狀桿菌感染再復發的療效。

7. 陰離子交換樹脂

陰離子交換樹脂利用結合毒素A和毒素B的機轉，因此被研究用來治療困難梭狀桿菌感染再復發，早期研究cholestyramine當輔助藥物的療效，不過結果發現cholestyramine吸附vancomycin的比例高於困難梭狀桿菌毒素 [19]，

因此限制其應用。目前在第三階段的臨床試驗藥物是tolevamer，此藥物是大型陰離子聚合物，動物實驗顯示tolevamer療效優於vancomycin和metronidazole，且復發率也較低 [20]，其優點是沒有抗藥性，但是使用在人體仍有待研究。

四、結論

在過去十多年來，困難梭狀桿菌感染演變為最常見的院內感染，尤其近年來高毒性菌株(NAP1/B1/027)，在世界各地爆發疫情，造成疾病嚴重度、死亡率上升，醫療費用增加。困難梭狀桿菌感染再復發的比率高，且半數發生在停用metronidazole或vancomycin之後，因此

需要積極發展有效的治療藥物。對於多次再復發的病人，使用vancomycin漸減劑量式治療和脈衝性治療是目前研究顯示最有效的方法，其他藥物如益生菌、免疫球蛋白注射、rifaximin、陰離子交換樹脂仍處於試驗階段，期望未來有更大型的臨床研究找出更有效的治療藥物。

五、參考文獻

1. Johnson S, Gerding DN: *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-34.
2. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile*. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.
3. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, et al: Management and outcome of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758-64.
4. 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.
5. Johnson S: Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33 Suppl 1:S33-6.
6. Johnson S, Adelman A, Clabots CR, et al: Recurrence of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. *J Infect Dis* 1989;159:340-3.
7. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al: Decreased diversity of the faecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-8.
8. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
9. Pepin J, Alary ME, Valiquette L: Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40:1591-7.
10. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, et al: Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:43-50.
11. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al: Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008;70:298-304.
12. Maroo S, Lamont JT: Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006;130:1311-6.
13. Kelly CP, Lamont JT: *Clostridium difficile*—More difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
14. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
15. Johnson S: Recurrent *Clostridium difficile* infection: A review of risk factors, treatments and outcomes. *J Infect.* 2009;58:403-10.
16. Enache A, Hennequin C: Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41:1559-68.
17. Wilcox MH: Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *J. Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
18. Johnson S, [Schriever C](#), [Galang M](#), et al: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007;44:846-8.
19. Moncino MD, Falletta JM. Multiple relapses of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a cancer patient: successful control with long-term cholestyramine therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:361-4.
20. Kurtz CB, Cannon EP, Brezzani A, et al: GT160-246, a toxin binding polymer for treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2340-7.