

治療困難梭狀桿菌感染之復發

新光吳火獅紀念醫院藥劑部藥師 張婷雅、王春玉

摘要

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 感染的發生率自2000年開始上升，其復發率和死亡率高而且不易治療成功，造成復發可能的機轉是腸道正常菌叢的破壞，以及宿主對於困難梭狀桿菌毒素的免疫力低下。其他危險因子包括年紀大、住院天數過長、長期使用抗生素。目前治療指引建議使用 metronidazole 或 vancomycin 治療第一次復發，對於第二次或多次復發的病人可以使用 vancomycin 漸減劑量式和脈衝性治療。其他藥品如益生菌、免疫球蛋白注射、rifaximin，尚待進一步的臨床研究。本文將探討頑固性困難梭狀桿菌感染復發的原因與治療。

關鍵字：困難梭狀桿菌、頑固性困難梭狀桿菌感染、*Clostridium difficile*、反覆腹瀉、vancomycin、metronidazole

壹、前言

反覆腹瀉是困難梭狀桿菌感染治療成功後復發常見的併發症，困難梭狀桿菌感染後復發的風險是20%¹，但第一次復發後再復發風險上升至45%，若有兩次以上復發的病人，其再復發風險更高達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。藥品治療期間病人通常對藥品治療的反應良好，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。

貳、困難梭狀桿菌感染再復發的危險因子

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)，初次感染的病人糞便微生物組成和健康人一樣，但是復發的病人糞便微生物的主要菌種和健康人不同，且微生物種類也很少，故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，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復發的危險因子，復發時間大約是停藥後4週⁴。

在流行病學研究方面，困難梭狀桿菌感染復發的獨立危險因子包括年齡大於65歲、住院期間感染困難梭狀桿菌、住院天數長⁵。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⁶。

參、治療策略

一、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品可以選用和治療上次感染相同的抗生素，療程為14天⁷。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 是第一線治療藥品，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 metronidazole⁸。一個前瞻性、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 250 mg 一天四次、口服 vancomycin 150 mg 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%，且有統計上的差異⁹。根據2010年 SHEA-IDSA 治療指引，如果病人的血中白血球數目大於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¹⁰。

二、第二次復發或多次復發

(一) Vancomycin 漸減劑量式和脈衝性治療

針對第二次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 125 mg 一天四次，療程10至14天，然後劑量漸減為125 mg 一天兩次，療程7天，接著125 mg 一天一次，療程7天，最後給予脈衝性治療，其劑量為125 mg 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¹¹。

對於第二次復發或多次復發困難梭狀桿菌感染，不建議使用 metronidazole 治療，因為長期使用該藥品可能會因為累積劑量過高導致周邊神經毒性的發生¹⁰。

(二) 其他治療藥品

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品治療再復發，其中包括益生菌、免疫球蛋白注射、rifaximin 等。

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。臨床上被廣泛研究的益

生菌 *Saccharomyces boulardii* 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¹²。

此外，由於宿主對於困難梭狀桿菌毒素的免疫力不足是造成復發的危險因子，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復發的輔助療法。臨床上僅有小型研究報告使用的經驗，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¹³。

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，該藥品口服吸收率很低，在大腸與糞便中藥品濃度很高，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 (400 mg 一天兩次，療程兩週)，其中七位病人之後完全沒有復發，一位雖然復發，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¹⁴。臨床上需要更多研究來證實 rifamycin 治療困難梭狀桿菌感染復發的療效。

肆、結論

在過去十多年來，困難梭狀桿菌感染演變為常見嚴重的院內感染，尤其高毒性菌株造成疾病嚴重度、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品。對於多次復發的病人，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，其他藥品如益生菌、免疫球

蛋白注射、rifaximin 仍處於試驗階段，期望未來有更多的臨床研究找出更有效的治療藥品。

參考資料：

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Maroo S, Lamont JT: Recurrent Clostridium difficile. Gastroenterology 2006;130:1311-6.
8. Kelly CP, Lamont JT: Clostridium difficile—More difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
9. 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.
10. 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.
11. Johnson S: Recurrent Clostridium difficile infection: A review of risk factors, treatments and outcomes. J Infect. 2009;58:403-10.
12. Enache A, Hennequin C: Invasive Saccharomyces infection: a comprehensive review. Clin Infect Dis 2005;41:1559-68.
13. Wilcox MH: Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhea. J. Antimicrob Chemother 2004;53:882-4.
14. 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.

Treatment of Recurrent *Clostridium Difficile* Infection

Ting-Ya Chang, Chun-Yu Wang

Department of Pharmacy, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital

Abstract

The incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) has been increasing in the world since 2000, recurrence and mortality rates are high and it is difficult to be treated successfully. There is strong evidence favoring alteration of the fecal microbiota and poor immunization to toxoids as major contributors to the recurrence of CDI. Other risk factors include old age, prolonged hospital course and antibiotic use. Current guidelines recommend that patients with first time recurrence to receive metronidazole or vancomycin. Vancomycin tapered therapy or pulse therapy are recommended as first-line therapy for second time recurrence or more recurrences. Other treatments include adjunct probiotics, IVIg, rifaximin are needed to be proved. Recurrent CDI is a challenge to treat. This review discusses the various therapeutic approaches used for the treatment of refractory and recurrent CDI.

