

ภาวะท้องร่วงและลำไส้ใหญ่อักเสบจากเชื้อ *Clostridium difficile*

สมชาย เหลืองजारุ พ.บ.*

บทคัดย่อ: ภาวะท้องร่วงและลำไส้ใหญ่อักเสบจากเชื้อ *Clostridium difficile* เป็นปัญหาแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ มักเกิดตามหลังการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม clindamycin, ampicillin, amoxycillin และ cephalosporin รุ่นที่ 2 หรือ 3 อาการแสดงทางคลินิกมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ ท้องร่วง ลำไส้อักเสบทั้งไม่รุนแรงและรุนแรง ภาวะท้องร่วงมักเกิดใน 2-3 วันหลังได้ยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล อาจพบได้หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะไปแล้วนานถึง 6-8 สัปดาห์ กลไกการเกิดโรคเชื่อว่ายาปฏิชีวนะที่ได้รับไปทำลายเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้ ทำให้เชื้อ *Clostridium difficile* นี้เพิ่มจำนวนมากขึ้นและสร้างสารพิษก่อให้เกิดพยาธิสภาพตามมา วิถีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคต้องอาศัยการตรวจหาสารพิษชนิดบีในอุจจาระ ซึ่งสารพิษนี้มีฤทธิ์ต่อเซลล์ที่คลอง เมื่อตรวจด้วยกล้องส่องตรวจลำไส้ใหญ่จะพบลักษณะตั้งแต่ปกติ เชื้อบุลำไส้บวมแดงเล็กน้อย ตะปุ่มตะป่ำ มีเลือดออกหรือมีแผ่นเยื่อสีขาวเหลืองปกคลุมอยู่ การรักษาประกอบด้วย การหยุดยาปฏิชีวนะที่สงสัยจะทำให้เกิดภาวะนี้ ให้การรักษาตามอาการหรือประคับประคองเรื่องอุจจาระร่วงและการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อ *Clostridium difficile* นี้ เช่น metronidazole หรือ vancomycin เป็นเวลา 10-14 วัน ส่วนใหญ่อาการต่าง ๆ จะดีขึ้นภายใน 3-5 วัน แต่สามารถเกิดการติดเชื้อซ้ำได้ร้อยละ 20 โดยเฉพาะภายใน 2-3 วันหลังหยุดยาปฏิชีวนะที่ฆ่าเชื้อนี้ การรักษาด้วยยาสูตรเดิมและระยะเวลาเท่าเดิมมักจะได้ผลดี การป้องกันการเกิดภาวะนี้ต้องอาศัยการใช้ยาปฏิชีวนะเมื่อมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ไม่พร่ำเพรื่อ การล้างมือทุกครั้งหลังสัมผัสผู้ป่วยทุกรายและให้ผู้ป่วยกลับบ้านโดยไว ถ้าไม่มีความจำเป็นต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

Abstract: *Clostridium difficile* Associated Diarrhea and Colitis

Somchai Luangjaru, M.D.

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital,

Nakhon Ratchasima Province, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 1999;23:169-83.

Clostridium difficile associated diarrhea and colitis are important complications of antibiotic use. They are caused by *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection (*Clostridium difficile* associated diarrhea). *C. difficile* is an

anaerobic gram positive bacilli. Clinical spectrum of diseases varies from asymptomatic, diarrhea without colitis, nonpseudomembranous colitis, pseudomembranous colitis and fulminant colitis. Most common responsible antibiotics are clindamycin, ampicillin, amoxycillin and cephalosporins especially second and third generations. Diarrhea occurs in few days after antibiotic use, usually in hospital setting, or 6-8 weeks after stopping antibiotic. The mechanism is that the antibiotic destroys the gut flora so *C. difficile* increase in number and producing toxins (toxin A and B) responsible for clinical symptoms. Gold standard in the diagnosis of antibiotic associated colitis (AAC) is toxin B assay in the stool. This toxin has cytopathic effect to tissue culture. Endoscopic findings vary from normal, mild erythema with some edema, granular, friable or hemorrhagic mucosa, ulcer, and sludge of inflammatory cells (pseudomembrane). Treatment include cessation of antibiotic, symptomatic treatment for diarrhea and eradication of *C. difficile* with oral metronidazole or vancomycin for 10-14 days. Cholestyramine or cholestipol is the alternative drug to absorb the *C. difficile* toxin. Most cases improve within 3-5 days. Recurrence of symptoms occurs in 20% of cases especially within a few days after completing therapy and repeated regimen with the same duration can be effective. The regimens for patients with multiple symptomatic recurrences of AAC remain unclear. Unnecessary usage of antibiotics must be stopped and hospital stay should be short. Careful hand washing and environmental decontamination are necessary to prevent epidemics.

1. บทนำ

Clostridium difficile associated diarrhea and colitis เป็นภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารที่สำคัญหลังการใช้ยาปฏิชีวนะ เดิมทีมีรายงานน้อยมากจนกระทั่งในช่วงปีทศวรรษ 1950 ซึ่งเริ่มมีการใช้ยาปฏิชีวนะกันอย่างแพร่หลายก็เริ่มมีรายงานภาวะนี้มากขึ้น โดยในขณะนั้นเข้าใจว่าเกิดจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* และเรียกภาวะนี้ว่า Staphylococcal enterocolitis⁽¹⁾ จนในปี ค.ศ. 1978 จึงได้เกิด breakthrough discovery โดยพบว่าภาวะนี้เกิดจาก *Clostridium difficile* (*C. difficile*) และ toxin⁽²⁻⁴⁾ ซึ่งสัมพันธ์กับยาปฏิชีวนะอย่างมากจึงอาจเรียกภาวะนี้ว่า antibiotic associated colitis (AAC) ก็ได้

2. ลักษณะของเชื้อแบคทีเรีย *C. difficile* และ toxin

C. difficile เป็น gram-positive, spore-bearing anaerobic bacillus เริ่มมีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1935

โดย Hall และ O'Toole โดยพบเชื้อจาก meconium และ feces ในเด็กแรกเกิดและคิดว่าเป็น normal flora⁽⁵⁾ ต่อมาพบว่าเชือนี้มี toxin ซึ่งสามารถทำให้สัตว์ทดลองเสียชีวิตได้หลังจากฉีด toxin นี้เข้าไป และการเพาะเชื้อมีความยุ่งยากจึงได้ชื่อ "difficult *Clostridium*"

เชือนี้สามารถอยู่ในสิ่งแวดล้อมในสภาพสปอร์ได้นานเป็นสัปดาห์ถึงเดือน และสามารถทนความร้อนหรือกรดในกระเพาะอาหารได้ เมื่อมีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมก็มีการเจริญเติบโตเป็น vegetative form สภาพแวดล้อมที่พบสปอร์มักอยู่ในโรงพยาบาลโดยสามารถเพาะเชื้อได้จาก หองน้ำ กระโถนปัสสาวะ พื้น ไม้ถูพื้น ถุงมือ และยังสามารถเพาะเชื้อได้จากมือ เสื้อผ้า stethoscope ของบุคลากร ส่วนในอาหาร อากาศ หรือผนัง ไม่พบเชือนี้^(6,8)

ในเด็กทารกแรกเกิด (newborn) สามารถเพาะเชื้อและพบ toxin ได้จากอุจจาระในอัตราค่อนข้างสูง (จากการศึกษาของประเทศอังกฤษพบร้อยละ 52)⁽²²⁾ โดย

ที่ไม่มีอาการเป็นเพียงแค่พาหะ สาเหตุที่เด็กเหล่านี้ไม่เกิดอาการเชื่อว่าในลำไส้ของเด็กทารกจะไม่มี specific binding receptor ต่อ toxin ซึ่งพบหลักฐานนี้จาก newborn rabbit⁽²³⁾ เมื่อเด็กโตขึ้นโดยเฉพาะหลังอายุได้ 12 เดือนจนถึงเป็นผู้ใหญ่ จะเริ่มมี serum และ secretory immunoglobulin โดยพบว่าร้อยละ 50-60 ของประชากรจะมี serum และ intestinal immunoglobulin ต่อ toxin A และ B⁽²⁴⁾ ซึ่งอัตราของการ colonization ของเชื้อจะลดลงในขณะเดียวกันในลำไส้ก็จะเริ่มมี mature receptor ที่ susceptible ต่อ toxin หลังอายุได้ 1 ปี⁽²⁵⁾

การแพร่กระจาย (transmission) พบว่ามีการแพร่กระจายระหว่างผู้ป่วยทาง feco-oral route⁽⁶⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่นอนพักในห้อง หรือ ward เดียวกัน และได้รับอาหารทางสายให้อาหาร^(9,10) โดยติดต่อในรูปแบบของสปอร์

ชนิดของเชื้อ (strain) มีการแยกสายพันธุ์ของเชื้อ โดยอาศัยคุณสมบัติต่าง ๆ เช่น bacteriophage, electrophoretic profiles of bacterial proteins, serotype และ polymerase chain reaction (PCR) แต่การแยกชนิดไม่มีความสำคัญทางคลินิก จะใช้ในกรณีของการเฝ้าดู hospital outbreak มากกว่า⁽¹¹⁾

C. difficile toxins เป็นสิ่งที่มีความสำคัญทางคลินิก⁽²⁷⁾ แต่ *C. difficile* ในแต่ละสายพันธุ์ไม่จำเป็นต้องผลิต toxin และสายพันธุ์ที่สร้าง toxin สามารถแบ่งตามปริมาณ toxin ที่สร้างเป็น low, medium และ high toxin producers แต่ความรุนแรงของโรคไม่ได้ขึ้นกับระดับหรือความเข้มข้นของ toxin ในอุจจาระ⁽¹²⁾ เนื่องจากพบว่าความเข้มข้นของ toxin เพียงแค่ 0.1 µg/ml ก็สามารทำให้เกิดภาวะนี้ได้^(13,14)

C. difficile toxins มี 2 ชนิดคือ toxin A และ toxin B ซึ่งเป็น large-molecular weight heat-labile proteins ที่ถูก neutralized ได้โดย *Clostridium difficile* หรือ *sordellii* antitoxin การแยกแยะระหว่าง toxin A และ toxin

B จะอาศัยความแตกต่างของ anion exchange chromatography, antigenic differences and variations in biologic properties⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Toxin A เป็น enterotoxin มีขนาด 308 kD มีผล 2 อย่างคือ 1) cytoskeletal changes ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ actin microfilaments 2) inflammation โดยพบว่า การสัมผัสกับ toxin A ที่ความเข้มข้น 0.1 µg/ml ในระยะเวลา 4 ชั่วโมง จะทำให้เกิด fluid flux, intense mucosal inflammation ใน small bowel และ colon, increased myoelectric activity, significant neutrophils infiltration, increased production of PGE₂ and leukotrienes⁽¹⁸⁾

Toxin B เป็น cytotoxin มีขนาด 270-279 kD มีฤทธิ์ cytoskeletal changes เหมือน toxin A แต่แรงกว่าถึง 1,000 เท่า โดยเกิดผลเมื่อ toxin มีปริมาณเพียงแค่ 0.2 pg⁽¹⁹⁾

8. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค

3.1 ขาปฏิชีวนะ

พบว่าขาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุที่สำคัญถึงร้อยละ 96 โดยที่ขาปฏิชีวนะทุกชนิดสามารถทำให้เกิดภาวะนี้ได้ ซึ่งรวมถึง metronidazole และ vancomycin แต่ชนิดที่พบบ่อยคือ clindamycin, ampicillin, amoxycillin และ cephalosporins โดยเฉพาะรุ่นที่ 2 และ 3 (ตารางที่ 1) มีการศึกษาโดยทำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ส่วนปลายในผู้ที่ใช้ขาปฏิชีวนะแล้วพบว่า pseudomembrane จากการใช้ clindamycin ร้อยละ 2 และ ampicillin ร้อยละ 0.3⁽⁵¹⁾ ภาวะนี้สามารถพบได้ในการบริหารยาทุกวิธีแม้กระทั่ง topical form⁽²⁰⁾ แต่ที่พบได้บ่อยคือวิธีบริหารยาแบบรับประทาน ส่วนใหญ่มักเริ่มเกิดภาวะนี้ 2-3 วันหลังเริ่มใช้ขาปฏิชีวนะและอาจพบได้หลังหยุดยาปฏิชีวนะไปแล้ว 6-8 สัปดาห์หรืออาจเกิดหลังการให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันก่อนผ่าตัด (prophylactic antibiotic) เพียง 1 ครั้ง⁽²¹⁾ และมีรายงานว่าสามารถพบภาวะนี้ได้ในการได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็ง

ตารางที่ 1 ยาปฏิชีวนะที่ทำให้เกิด antibiotic associated colitis (AAC)

พบได้บ่อย	พบได้บางครั้ง	ไม่พบหรือพบน้อยมาก
Clindamycin	Penicillins other than ampicillin	Parenteral aminoglycosides
Ampicillin	Sulfonamides/trimethoprim	Tetracyclines
Amoxicillin	Erythromycin/macrolides	Chloramphenicol
Cephalosporins especially second and third generation	Quinolones	Metronidazole
	Imipenem/Meropenem	Vancomycin

3.2 ภาวะสูงอายุ

ภาวะสูงอายุ จะทำให้ปริมาณและการทำงานของ T cell ลดลง ส่งผลให้การสร้าง secretory IgA ลดลง นอกจากนั้นภาวะสูงอายุยังลดการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็น vital self-sterilizing function ลดการบีบตัวของลำไส้ ทำให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียง่าย⁽²⁶⁾

3.3 โรคพื้นฐานเดิม (underlying systemic diseases)

Cancer หรือ hematologic malignancy พบอัตราการ colonization และ symptomatic diarrhea ได้บ่อย⁽²²⁾ โดยพบประมาณร้อยละ 2-6 ในภาวะทั่วไป และร้อยละ 21.5 ในช่วง outbreak⁽³⁸⁾

Malnutrition พบว่าภาวะ albumin ในเลือดต่ำ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค และมักเป็นชนิดรุนแรง⁽²⁸⁾

Immune status พบว่าในพาหะมีระดับ serum level ของ IgM, IgA และ polyvalent antibodies ต่อ *C. difficile* มากกว่า symptomatic patients⁽²⁹⁾ การที่มีระดับต่ำ จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อ *C. difficile* diarrhea และ relapse rate⁽³⁰⁾ โดยเชื่อว่า effective mucosal host defense ต่อ *C. difficile* นั้น จำเป็นต้องอาศัยทั้ง IgG และ IgA⁽³¹⁾

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการติดเชื้อเอชไอวี พบว่ามีอุบัติการณ์ของ *C. difficile* diarrhea ของผู้ป่วย HIV ที่อยู่ในโรงพยาบาลถึงร้อยละ 1.7-6.4 โดยมีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ CD₄ cell counts < 50/mm³ การใช้ clindamycin และ

penicillin⁽³²⁾

นอกจากนั้นยังพบมากในผู้ป่วย renal failure, bed ridden^(27,33-36) ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ เกิดจาก multifactorial factor จาก immune status ที่ลดลง การนอนโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน ตลอดจนการ expose ต่อ antibiotics จึงทำให้พบโรคนี้ได้บ่อยในผู้ป่วยเหล่านี้

3.4 การพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (hospitalization)

มีการพบเชื้อ *C. difficile* ในอุจจาระโดยเป็น nosocomial acquisition ถึงร้อยละ 95 ในขณะที่เป็น community acquired เพียงแค่ร้อยละ 5 นอกจากนั้นเมื่อออกจากโรงพยาบาลยังคงพบเชื้อได้อีกถึงร้อยละ 82⁽³⁷⁾

3.5 การได้รับอาหารทางสายให้อาหาร (tube feeding)

มีการศึกษาพบว่า การให้อาหารทางสายให้อาหาร โดยเฉพาะ postpyloric tube feeding จะเสี่ยงต่อภาวะนี้ถึงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งได้ยาปฏิชีวนะไม่แตกต่างกันโดยพบเพียงร้อยละ 8^(10, 33-36)

4. อุบัติการณ์ของการพบ *C. difficile* ^(27,37,38)

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาพบเชื้อ *C. difficile* ในผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานเกิน 2 วันขึ้นไปถึงร้อยละ 10 โดยที่การพบเชื้อในอุจจาระเป็น nosocomial acquired ถึงร้อยละ 95 และสามารถเพาะเชื้อขึ้นในผู้ป่วยลักษณะ

ต่าง ๆ ดังนี้ healthy neonates พบได้ร้อยละ 35-65 healthy adults พบได้ร้อยละ 2-3 ผู้ป่วยที่พักรักษาในโรงพยาบาลพบได้ร้อยละ 15-30 ผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะโดยไม่มีอาการท้องร่วงพบได้ร้อยละ 5-15 ผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะและมีอาการท้องร่วงพบได้ร้อยละ 20 ผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะและมีอาการท้องร่วงร่วมกับตรวจพบ *C. difficile* toxin พบได้ร้อยละ 90-100 โดยที่สัดส่วนของพาหะต่อผู้ติดเชื้อที่มีอาการคิดเป็น 1.6:1

5. กลไกการเกิดโรค (pathogenesis)

การได้ยาปฏิชีวนะจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ normal flora ในลำไส้ร่วมกับกลไกการปกป้องของร่างกายที่เสียไป ทำให้สปอร์ของ *C. difficile* ซึ่งได้รับการโดยการกลืน เปลี่ยนรูปร่างเป็น vegetative form ได้ใน colon⁽³⁸⁾ หลังจากนั้นจะเริ่มมี colonization และผลิต toxin ออกมา โดยทั้ง toxin A และ B จับกับ receptor บน human colonocyte brush border หลังจากนั้น toxin A จะถูก internalization เข้าใน cell จับกับ Rho family proteins ซึ่งควบคุม actin filament ใน cell ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cell rounding) และเกิดการหลั่ง inflammatory mediators⁽³⁹⁾ ทำให้มีอุจจาระร่วงและมีการ infiltration ของ neutrophils, activated macrophages และ mast cells มีผลให้เกิดการสร้าง inflammatory mediators เช่น PGE, leukotrienes, platelet activating factor, IL-1, IL-8 และ histamine เพิ่มขึ้น⁽³⁴⁾ โดยที่ toxin B มีฤทธิ์แรงกว่า toxin A ถึง 1,000 เท่าในแง่ของ cytotoxin จะมีผลเมื่อ toxin A ทำให้เกิด inflammation ก่อนแล้ว toxin B จึงเข้าไปในเซลล์และออกฤทธิ์ที่ Rho family proteins เช่นเดียวกัน ทำให้ cell เกิด apoptosis เกิดการหลุดลอกของเซลล์เป็นแผลเล็ก ๆ⁽⁴⁰⁾ toxin บาง ส่วนอาจผ่านเยื่อเมือกของลำไส้ที่ถูกทำลายเข้าสู่ระบบหลอดเลือดพอร์ทาลและถูกทำลายโดย hepatic macrophages มีผลเกิดการสร้าง tumor necrosis factor, IL-1 และ IL-6 ทำให้เกิด

systemic sepsis response⁽³⁴⁾

6. ลักษณะทางพยาธิวิทยา (pathology)

ตำแหน่งที่พบรอยโรค พบได้ทั้งในลำไส้ใหญ่และ/หรือลำไส้เล็ก โดยพบว่าส่วนใหญ่มักพบอยู่ในลำไส้ใหญ่ โดยตลอดและมักไม่เป็นช่วง ๆ แต่มีร้อยละ 10-20 จะพบรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ด้านขวาอย่างเดียว

ลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อดูด้วยตาเปล่า (gross pathology) การที่เซลล์เยื่อเมือกของลำไส้เกิดการสูญเสีย actin filament จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และมีการหลุดลอกของเซลล์จาก basement membranes เกิดเป็น shallow ulcer⁽⁴¹⁾ และบนแผลจะมี serum proteins, mucus และ inflammatory cells เกิดเป็นลักษณะที่ถือว่าเป็นลักษณะจำเพาะคือ pseudomembrane โดยเป็นปื้นนูนสีขาวอมเหลืองขนาด 0.2-2.0 เซนติเมตรแทรกอยู่ตามเยื่อเมือกของลำไส้ที่ปกติหรือมี hyperemia หรือ edema ได้เล็กน้อย โดยที่ขนาดของแผ่น pseudomembrane นี้เชื่อว่าอาจมีส่วนสัมพันธ์กับปริมาณของ toxin B⁽⁴¹⁾

ลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ (histology) ของ pseudomembranous colitis (PMC) สามารถแยกได้เป็น 3 form^(27,42)

Type 1 PMC เป็นชนิดไม่รุนแรง จะพบมีการอักเสบอยู่เฉพาะ superficial epithelium และชั้น lamina propria ส่วนบนเท่านั้น มักเห็นลักษณะจำเพาะของ pseudomembrane และ volcano lesion อาจพบ crypt abscess ได้บ้าง

Type 2 PMC มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ glands ที่รุนแรง มี mucin secretion มากและมี inflammation ลงไปถึง basal lamina

Type 3 PMC จะมีลักษณะ severe, intense necrosis ตลอดชั้นของ mucosa และ pseudomembrane จะรวมตัวกัน

7. ลักษณะทางคลินิก (clinical manifestations)

การมีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกันนี้ ไม่ขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อ แต่ขึ้นอยู่กับ host และการมี toxin มากกว่า⁽⁴³⁾ สามารถแบ่งลักษณะทางคลินิกได้ดังนี้

7.1 Carrier state

พบได้ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่มี *C. difficile* จะไม่มีอาการผิดปกติ แต่จะมีปัญหาในการเป็นแหล่งโรคเพื่อการแพร่กระจายของ *C. difficile* ต่อไป เมื่อติดตามไปพบว่าเกิด *C. difficile* diarrhea เพียงแค่ร้อยละ 1.0 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มี colonization มาก่อนจะเป็น *C. difficile* diarrhea ได้ถึงร้อยละ 3.6 จึงเชื่อว่าการเป็นพาหะจะลดโอกาสในการเกิด *C. difficile* diarrhea⁽⁴³⁾

ในกลุ่มนี้ไม่แนะนำให้รักษา ยกเว้นกรณีเกิดปัญหา hospital outbreak⁽⁴⁴⁾ เนื่องจากพบว่าการใช้ vancomycin ในกลุ่มเหล่านี้จะสามารถลดเชื้อได้ แต่เมื่อหยุดยาในกลุ่มเหล่านี้ก็จะพบเชื้อได้อีก ส่วนยา metronidazole จะไม่ได้ผลเนื่องจากไม่สามารถฆ่าสปอร์ได้ จึงลดเพียงปริมาณ toxin แต่ไม่สามารถลดปริมาณเชื้อได้

7.2 Antibiotic-associated diarrhea without colitis

ลักษณะของอุจจาระร่วงไม่รุนแรง โดยถ่ายประมาณ 3-4 ครั้งต่อวัน ลักษณะเป็นน้ำ อาจมีปวดท้องได้บ้าง ตรวจร่างกายมักปกติ อาจมีแค่ปวดท้องเล็กน้อยในตำแหน่งท้องน้อย อาจมีไข้ต่ำ ๆ มักไม่มีภาวะการขาดน้ำ และ sigmoidoscope อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้สัมพันธ์กับ *C. difficile* เพียงร้อยละ 20 ส่วนใหญ่มักไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ โดยที่กลไกการเกิดอุจจาระร่วงเกิดจาก osmotic diarrhea เนื่องมาจากในภาวะปกติ colonic microflora จะย่อยคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ถูกย่อยและดูดซึมโดยลำไส้เล็ก ไปเป็นกรดไขมันสายสั้น ๆ เมื่อมีการใช้ยาปฏิชีวนะทำให้ปริมาณ microflora ลดลง ทำให้มีคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ย่อยเหลือมาก ก่อให้เกิดการเพิ่มของน้ำในลำไส้เกิดเป็น

osmotic diarrhea⁽⁴⁵⁾

การรักษาเพียงแค่หยุดยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุ และลดอาหารคาร์โบไฮเดรต อาการอุจจาระร่วงจะดีขึ้นโดยไม่ต้องให้ vancomycin หรือ metronidazole

การแยกผู้ป่วยในกลุ่มนี้ว่าเป็น *C. difficile* infection หรือ osmotic diarrhea ก่อนข้างแยกกันยาก อาจดูจาก

- stool leukocyte โดยพบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี infection จะมี leukocytes ในอุจจาระ ในขณะที่กลุ่ม osmotic diarrhea ไม่พบมี leukocyte

- fever and leukocytosis ปังถึง infection มากกว่า osmotic diarrhea

- cessation of oral feedings จะทำให้ osmotic diarrhea หายไป แต่ไม่มีผลกับภาวะ infection

7.3 Antibiotic-associated colitis without pseudomembrane formation

ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *C. difficile* หรือเชื้ออื่นที่อาจเป็นสาเหตุได้ เช่น *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida species* และ *Salmonella species*⁽⁴⁶⁾

ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรง อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง cramp อุจจาระเป็นลักษณะน้ำและปริมาณมาก วันละ 5-15 ครั้ง ตรวจร่างกาย พบ lower abdominal tenderness มักมีภาวะขาดสารน้ำ มีไข้ต่ำ ๆ 37.2-38.3°C พบมี leukocytosis 10,000-20,000 cell/mm³ การตรวจอุจจาระมักไม่พบลักษณะ gross blood แต่ stool occult blood positive มีเม็ดเลือดขาวในอุจจาระได้ร้อยละ 50 sigmoidoscope จะเห็นเป็นลักษณะ nonspecific diffuse or patchy erythematous colitis without pseudomembranes

การรักษามีความจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย

7.4 Pseudomembranous colitis

ผู้ป่วยมีอาการเหมือนกลุ่ม 7.3 ซึ่งสามารถแยกจากกันโดย sigmoidoscope จะพบลักษณะ classic pseudomembranes

การทำ sigmoidoscopy มักเพียงพอในการวินิจฉัย แต่ในบางรายพบว่ารอยโรคอยู่เฉพาะ proximal colon ในกรณีนี้ sigmoidoscopy อาจไม่ได้คำตอบ⁽⁴⁷⁾ จำเป็นต้องใช้ colonoscopy แทน⁽⁴⁸⁾

การรักษามีความจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย
7.5 Atypical or rare presentation of *C. difficile* colitis

Long latent period มีการติดเชื้อ *C. difficile* หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะไปแล้วกว่า 1 เดือน

Fulminant colitis มักพบเป็นปัญหาแทรกซ้อนของ *C. difficile* infection ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 2-3 เกิดจากการอักเสบมีมากจนถึงขั้น transmural ของผนังลำไส้ ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้องรุนแรงในบริเวณท้องน้อยหรือทั่วท้อง ท้องอืด ถ่ายเหลว ถ้าเกิด ileus มากจนเกิดภาวะ toxic megacolon ไข้สูง หนาวสั่น มี leukocytosis อาจสูงถึง 40,000 cell/mm³ ได้

Pseudomembranous colitis with protein-losing enteropathy มักเป็นผู้ป่วยที่เป็น subacute หรือ indolent infection ลักษณะของอุจจาระร่วงเป็น ๆ หาย ๆ หรือไม่รุนแรงนานประมาณ 1-4 สัปดาห์ อาจมีไข้ต่ำ ๆ ปวดท้องเมื่ออาหาร เนื่องจากภาวะ pancolitis จะทำให้เกิดการสูญเสีย albumin ไปทางอุจจาระ ทำให้เกิดอัลบูมินในเลือดต่ำ มักมีระดับน้อยกว่า 2g/dL, ascites และ peripheral edema⁽⁴⁹⁾ ซึ่งภาวะนี้จะตอบสนองต่อการรักษาการติดเชื้อ

Relapsing infection ประมาณร้อยละ 15-20 ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาแล้วจะเกิดอาการซ้ำหลังหยุดยา metronidazole หรือ vancomycin โดยมักเกิดภายใน 3-5 วันหลังจากหยุดยา (รายละเอียดจะได้กล่าวต่อไป)

C. difficile infection in chronic inflammatory bowel disease (IBD) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแยกแยะระหว่างการเกิด *C. difficile* infection หรือ underlying disease เกิด exacerbation เนื่องจากให้อาการและอาการแสดง

คล้ายกัน นอกจากนี้มักไม่พบลักษณะ pseudomembrane formation เนื่องจาก colon จะมีพยาธิสภาพจาก IBD ไปแล้ว ดังนั้น การวินิจฉัยจึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจหา toxin ในอุจจาระ⁽⁵⁰⁾

Absence of antibiotic exposure ปัจจุบันพบเป็นส่วนน้อยประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วย

Ileus without or minimal diarrhea อาจทำให้วินิจฉัยผิดได้ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีอุจจาระร่วงซึ่งเป็นอาการที่สำคัญของ antibiotic associated colitis

8. การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

ควรสงสัยและนึกถึงภาวะนี้เสมอในผู้ป่วยที่เกิดอุจจาระร่วงระหว่างหรือหลังจากได้ยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะเมื่อเกิดปัญหานี้ในโรงพยาบาล โดยการวินิจฉัยโรคขึ้นอยู่กับลักษณะอาการทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลจากการส่องกล้องตรวจ

8.1 Anatomic diagnosis

8.1.1 Imaging studies โดยทั่วไปสิ่งที่ตรวจพบทางรังสีวิทยาจะไม่มีลักษณะเฉพาะ แต่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

ก. Plain film of abdomen ผลการตรวจปกติได้ในกรณีที่โรคไม่รุนแรง ในกรณีที่โรครุนแรงจะพบ colonic dilatation, haustral thickening, thumbprinting, ascites และ megacolon^(52,53) การใช้ air-contrast studies จะทำให้การวินิจฉัยแม่นยำขึ้น แต่ต้องทำด้วยความระมัดระวัง เพราะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากลำไส้ใหญ่ทะลุได้

ข. Computerized tomography of abdomen เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีผลการตรวจปกติ ในรายที่มีความผิดปกติจะพบลักษณะลำไส้ใหญ่บวมและหนา (wall thickening and nodular mucosa) ร้อยละ 58 โดยเฉลี่ยประมาณ 10-15 มิลลิเมตร thumbprinting, pancolitis ร้อยละ 50, pericolic inflammation ร้อยละ 35 อาจพบ ascites โดยไม่พบว่ามีผลผิดปกติของลำไส้เล็กร่วม

ด้วย อาจพบสารทึบแสงเกาะอยู่ในระหว่าง haustra ที่บวมเรียกว่า "accordion sign" ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ PMC^(54,55)

แม้ว่าการตรวจนี้จะไม่พบความผิดปกติและไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก แต่การตรวจนี้อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ปวดท้อง และมีลักษณะ sepsis^(53,54) โดยในกรณีนี้ที่โรครุนแรงการติดตามด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้อง และพบว่ามีผนังลำไส้หนาอย่างมากร่วมกับท้องมานบ่งว่าโรคไม่ติมาก ๆ⁽⁵⁶⁾

8.1.2 การส่องกล้องตรวจ (endoscopy)

ควรทำในราย 1) ต้องการวินิจฉัยที่บริเวณและผลทางห้องปฏิบัติการได้ชัดหรือมีความไวต่ำ 2) ผู้ป่วยมี ileus และไม่สามารถเก็บอุจจาระได้ 3) สงสัยโรคอื่น ๆ ของลำไส้ใหญ่^(25,56,57)

การส่องตรวจด้วยกล้องควรพิจารณาทำ sigmoidoscopy ก่อนเพราะส่วนใหญ่จะพบความผิดปกติที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย⁽⁵⁸⁾ ส่วนการทำ colonoscopy มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่ทำ sigmoidoscopy แล้วปกติแต่ยังสงสัยลำไส้ใหญ่อีกเสกจาก *C. difficile* อยู่เนื่องจากจะพบรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ทางขวาได้ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วย หรือสงสัยว่าจะวินิจฉัยเป็นอย่างอื่นและจะมีผลต่อการตัดสินใจรักษา⁽⁵⁸⁾ แต่ต้องระวังปัญหาแทรกซ้อนเกี่ยวกับลำไส้ทะลุ

ในรายที่โรคไม่รุนแรงอาจตรวจไม่พบความผิดปกติ⁽⁵⁹⁾ หรือพบลักษณะ non-specific colitis ซึ่งเป็นได้ทั่วไปหรือเฉพาะที่ ในราย PMC จะพบลักษณะ pseudo-membrane โดยที่ mucosa รอบ ๆ อาจปกติหรือแดงเล็กน้อย⁽⁵⁹⁾

8.2 Laboratory diagnosis of *C. difficile* infection

8.2.1 Culture of *C. difficile*

ต้องใช้ selective media เช่น cefoxitin-cycloserine-fructose agar (CCFA), fastidious anaerobe agar (FAA)

เพื่อช่วยเพิ่ม fluorescence of *C. difficile* colony⁽⁶⁰⁾ ข้อดีคือ sensitivity สูงและสามารถดูสายพันธุ์ในการระบาดได้ ข้อเสียคือใช้เวลานาน 24-72 ชั่วโมง ต้องใช้ห้องปฏิบัติการและผู้ตรวจสอบที่มีความชำนาญ specificity ต่ำ⁽⁶¹⁾ ค่าใช้จ่ายในการทดสอบครั้งละ 22.5 เหรียญสหรัฐ (Seattle lab.)

8.2.2 Demonstration of *C. difficile* toxins

ก. Tissue culture assay

ถือเป็น gold standard⁽⁶²⁾ ในการวินิจฉัยโรค เป็นการตรวจหา toxin B วิธีที่แนะนำคือ ใช้ undiluted watery stool หรือเจือจาง 1:4 ของ solid stool มากรองผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมครอน แล้วนำมาทดสอบโดยดู cytopathic ของ toxin ต่อ cultured cell (fibroblast) ซึ่งถูก neutralized โดย *C. sordellii* หรือ *C. difficile* antitoxin ได้^(63,64) โดยที่ระดับของ toxin titer จะไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

ใช้ระยะเวลาในการทดสอบ 24-48 ชั่วโมง^(25,27) มีข้อดี sensitivity ดี ร้อยละ 95-100 ถ้าใช้ dilution ที่เหมาะสมและ specificity ดี ร้อยละ 99⁽⁵⁸⁾ ข้อเสียเนื่องจากห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ไม่สามารถทำได้ ไม่สามารถได้ผลภายใน 24 ชั่วโมง เกิดผลลบลงจากการเก็บส่งตรวจไม่เหมาะสม หรือการเจือจางอุจจาระไม่ดี⁽⁶⁵⁾ และค่าใช้จ่ายในการทดสอบครั้งละ 33 เหรียญสหรัฐ (Seattle lab.)

ข. Latex particle agglutination

เป็นการตรวจหา glutamate dehydrogenase ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่มีบทบาทในกลไกการเกิดโรค⁽⁶⁵⁾ ที่สร้างโดย *C. difficile* แต่โปรตีนนี้สามารถสร้างจากแบคทีเรียชนิดอื่นได้ และวิธีนี้ไม่สามารถแยก *C. difficile* ทั้ง toxigenic และ nontoxigenic ออกจากกัน⁽⁶⁶⁾ ข้อดีคือใช้ระยะเวลาสั้น 30 นาที ทำง่าย ไม่แพง และมีข้อเสียคือ มี sensitivity และ specificity ต่ำที่สุด ร้อยละ 48-59 และ 95-96 ตามลำดับ⁽³⁴⁾ และมีผลบวกลงร้อยละ 1-30⁽⁵⁸⁾

ก. Enzyme immunoassay (EIA)

เป็นการตรวจหา Toxin A และ/หรือ Toxin B แต่ส่วนใหญ่จะตรวจหา Toxin A ในบางสายพันธุ์จะผลิต Toxin B โดยที่ไม่ผลิต Toxin A ดังนั้นการตรวจหาเฉพาะ Toxin A อย่างเดียว เกิดผลลบลงได้⁽⁶⁷⁾ ข้อดีสามารถทำได้รวดเร็ว ใช้เวลา 1-2 ชั่วโมง ทำงานง่าย specificity ดีร้อยละ 99-100⁽³⁴⁾ ข้อเสีย sensitivity ปานกลางร้อยละ 69-87 ในกรณีที่สงสัยคงต้องทำซ้ำบ่อย ๆ⁽³⁴⁾

ง. Dot immunoblotting assay

เป็นการตรวจหา Toxin A ซึ่งใช้ระยะเวลาสั้น 30 นาที แต่อยู่ระหว่างการศึกษา⁽⁶⁷⁾

จ. Polymerase chain reaction (PCR)

เป็นการตรวจหา Toxin A และ/หรือ B gene ใช้ระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง พบว่ามี sensitivity ดีแต่ specificity ปานกลาง จะมีประโยชน์ในการศึกษาการระบาดเพราะสามารถพบแบคทีเรียในปริมาณน้อยได้

9. การรักษา

จุดประสงค์ เพื่อรักษาและควบคุมการแพร่กระจายการติดเชื้อ⁽⁵⁹⁾ ประกอบไปด้วย nonspecific และ specific treatment

9.1 Nonspecific treatment

- การหยุดยาปฏิชีวนะที่ใช้อยู่หรือเปลี่ยนไปใช้ตัวยาอื่นที่โอกาสเกิดน้อยกว่า โดยพบว่าร้อยละ 15-25 ของผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงจะมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะ^(34,59)

- การแก้ไขภาวะไม่สมดุลของสารน้ำและเกลือแร่

- หลีกเลี่ยง antiperistaltic agents และ narcotics เพราะอาจบดบังอาการของผู้ป่วย และทำให้เกิด toxic megacolon ได้^(31,68)

9.2 Specific treatment

ก. Antimicrobial agents

- จะใช้ยาปฏิชีวนะเมื่อไร: จะให้เมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อ *C. difficile* เช่น หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะที่คิดว่าเป็นสาเหตุแล้ว 48 ชั่วโมงยังไม่ดีขึ้น อาการแย่ลง มีลักษณะของลำไส้ใหญ่อักเสบหรือเคยมีประวัติของการติดเชื้อ *C. difficile* มาก่อน⁽⁵⁸⁾

- จะเลือกใช้ยากลุ่มไหน: จะเลือกใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและการผลิต toxin โดย *C. difficile* เช่น metronidazole, vancomycin, teicoplanin, bacitracin ซึ่งแต่ละตัวจะมีข้อดีข้อเสียต่าง ๆ กัน⁽⁶⁵⁾

- จะใช้นานเท่าไร: การให้ metronidazole หรือ vancomycin ด้วยการรับประทาน มักให้ยาวนาน 10-14 วัน

- การตอบสนองต่อยาจะเป็นอย่างไร: พบว่าร้อยละ 95-98 ของผู้ป่วยอาการจะดีขึ้นภายใน 72 ชั่วโมง และมักจะหายภายใน 10 วัน ยกเว้นถ้าอาการรุนแรง^(56,57,69,70)

โดยผู้ป่วยที่ต้องการรักษานานกว่า 10 วัน มักมี severe colitis หรือได้รับการวินิจฉัยและรักษาซ้ำ หรือมีภาวะที่จะทำให้เกิดอาการท้องร่วงอยู่แล้ว เช่น lactose intolerance, irritable bowel disease, diabetic enteropathy, adverse reaction to medications or diet⁽⁶⁵⁾ ในกรณีที่ยังต้องให้ยาปฏิชีวนะชนิดเดิมอยู่ อาจต้องให้ metronidazole หรือ vancomycin ค่อยจนกว่าจะหยุดยาปฏิชีวนะนั้นแล้วให้ metronidazole หรือ vancomycin ต่ออีก 1 สัปดาห์ ร่วมกับการทดสอบทางห้องปฏิบัติการหา *C. difficile* toxin หลังจากให้ยา 10-14 วัน

Metronidazole

- แนะนำให้นำมาใช้ก่อนเป็นลำดับแรกเนื่องจากต้องการเลี่ยงการเกิด vancomycin-resistant enterococci (VRE) และ vancomycin-resistant staphylococci ราคาถูกกว่าและมีประสิทธิภาพในการรักษาพอ ๆ กับ vancomycin ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ซึ่งมีอาการไม่รุนแรง⁽⁷⁰⁾

- ถูกดูดซึมได้จากลำไส้เล็กและถูกขับออกทางน้ำดีมาในลำไส้ใหญ่ที่มีการอักเสบ ทำให้มีผลต่อการรักษา⁽⁷¹⁾

- ผลข้างเคียง เช่น metallic taste คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง ปวดท้อง คัน ผื่นแดง ปวดศีรษะ สับสน เวียนศีรษะ reversible neutropenia, peripheral neuropathy แพ้ยา และถ้าดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของ alcohol จะเกิด disulfiram (antabuse)-like reactions ได้⁽⁶⁵⁾

- ส่วนใหญ่จะให้ด้วยการรับประทาน จะให้ทางหลอดเลือดดำเมื่อผู้ป่วย critically illled หรือไม่สามารถจะรับประทานยาได้⁽⁶⁶⁾ โดยพบว่าร้อยละ 14 ของ การให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะถูกขับออกมาทางอุจจาระ โดยผ่านทาง gastric และ hepatobiliary tract ดังนั้นยาจะไม่ค่อยได้ผลในผู้ป่วยที่มี ileus^(25,72)

- ข้อเสีย: การให้รับประทานจะมีระดับยาในอุจจาระต่ำเนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมหมด⁽⁶⁵⁾ เป็น carcinogen และเกิด mutagenic ในสัตว์ทดลอง ผ่านรกและทำให้เกิด fetotoxic ในหนูได้ ดังนั้นไม่ควรใช้ในสตรีมีครรภ์ ความปลอดภัยในเด็กยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ⁽⁶⁵⁾

- ขนาดยาที่ใช้ 250 mg รับประทานวันละ 4 ครั้ง หรือ 500 mg ให้ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง⁽²⁷⁾

Vancomycin

- จะให้รับประทานยาเมื่อ⁽⁶⁵⁾ ไม่ตอบสนองหรือเชื้อคือต่อยา metronidazole ไม่สามารถทนหรือแพ้ยา หรือได้รับยาที่มี alcohol เป็นส่วนผสม หญิงตั้งครรภ์หรือเด็กอายุน้อยกว่า 10 ขวบ critically illled จาก *C. difficile* associated diarrhea หรือ colitis มีหลักฐานว่าอุจจาระร่วงจาก *Staphylococcus aureus*

- การตอบสนองสูงถึงร้อยละ 95-100 และพบว่า *C. difficile* มากกว่า 200 สายพันธุ์ ไวต่อยาที่ความเข้มข้นของยาที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 16 µg/ml⁽⁷³⁾

- ถูกดูดซึมได้ไม่ดีจากทางเดินอาหาร ดังนั้นถ้าให้รับประทานจะมีระดับยาในลำไส้สูงกว่าค่า MIC หลายเท่า โดยถ้าได้รับยาในขนาด 125 mg จะมีระดับยาเฉลี่ยในอุจจาระ 350-500 µg/g และเชื้อ *C. difficile* ไม่ invade mucosa ทำให้ระดับยาใน lumen เพียงพอต่อการรักษา⁽⁷⁴⁾

และมีระดับยาในเลือดต่ำ ไม่ทำให้เกิด systemic toxicity

- ข้อเสีย: ราคาแพง อาจเกิดการติดเชื้อซ้ำ vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ไม่ควรให้ทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากระดับยาใน colonic lumen ไม่แน่นอน

- ความล้มเหลวของการรักษาขึ้นกับมีสาเหตุอื่นร่วมด้วย ซึ่งทำให้มีอาการรุนแรง poor compliance, ileus, ลำไส้ทะลุ และที่ผ่านมามีมีรายงานเชื้อนี้คือยาต่อทั้ง vancomycin และ metronidazole

- ขนาดที่ใช้ 125 mg รับประทานวันละ 4 ครั้ง ใน critically ill, impending ileus, colonic dilatation อาจให้ขนาด 500 mg รับประทานวันละ 4 ครั้ง^(10,57) ในผู้ป่วยที่ให้การรับประทานไม่ได้หรือมี paralytic ileus และต้องได้รับการรักษา มีการให้ยาโดยใส่ทางสายยางหรือ pigtail catheter เข้าสู่ cecum หรือ ileostomy หรืออาจให้ metronidazole ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย

Bacitracin

- ขนาดที่ใช้ 80,000 units ต่อวัน แต่ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลมากพอ ที่ผ่านมามีพบว่าการตอบสนองต่ำ ไม่แน่นอน ราคาแพงและประสิทธิภาพไม่ดีเท่า vancomycin หรือ metronidazole^(38,74)

Teicoplanin

- เป็น glycopeptide antibiotic like vancomycin และการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่า vancomycin ราคาแพง อาจเกิด enterococcus-resistant ได้^(65,75)

ข. Non-antimicrobial agents

1. Non-absorbable anion binding resin

ได้แก่ cholestyramine, colestipol อาจให้รับประทานในรายที่อาการไม่รุนแรง ยานี้สามารถจับกับ toxin A และ B และยังจับกับ vancomycin ด้วย ทำให้ประสิทธิภาพลดลงและเกิด severe constipation, intestinal destruction ได้⁽⁷⁶⁾

2. Experimental studies

A. Alter fecal flora โดยใช้ fecal enema จาก healthy donors แต่อาจเกิดปัญหา transmission ของ hepatitis virus และ retrovirus ได้⁽⁷⁷⁾

B. Passive immunotherapy with IV immunoglobulin against *C. difficile* toxin⁽⁷⁹⁾ เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่อาการรุนแรงหรือดื้อต่อ vancomycin หรือ metronidazole จะมีระดับ IgA และ IgG antitoxin antibody ที่ต่ำหรือไม่มีเลย และการรักษาด้วย IV pooled human immunoglobulin 200-300 mg/kg พบว่าอาจช่วยให้ abdominal distention, diarrhea และไข้ลดลงใน 24-36 ชั่วโมง

C. อื่นๆ เช่น rectal instillation of bacterial mixtures from broth culture in sterile saline, oral of *Saccharomyces bowlandii*⁽⁷⁸⁾, oral *Lactobacilli* GG

ก. Operative intervention

ข้อบ่งชี้ได้แก่ colonic perforation, toxic megacolon, fulminant colitis, refractory to medical therapy⁽⁸⁰⁾ โดยพบว่าร้อยละ 1-3 ของ symptomatic AAC จะมีอาการรุนแรงจนต้องผ่าตัด ซึ่งมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 30⁽⁸¹⁾ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ผู้ที่มีโรคประจำตัวอยู่เดิม ผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะนานมากกว่า 7 วัน และผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยช้า หักผลการทำเป็นหลักได้แก่ subtotal colectomy หรือ total colectomy ร่วมกับ ileostomy⁽⁵⁸⁾

10. Relapses

สามารถพบได้บ่อยประมาณร้อยละ 15-20^(69, 74, 82) พบว่าการกลับเป็นซ้ำ ไม่มีความสัมพันธ์กับยาปฏิชีวนะที่เลือกใช้ ขนาดยา ระยะเวลาของการรักษา⁽⁸³⁾ จากการศึกษาเกี่ยวกับ biotyping พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เป็นซ้ำเป็น second primary infection โดย different strain of *C. difficile* อาจเกี่ยวเนื่องจากระดับ intestinal IgA antibody ที่ต่ำ การติดเชื้อ *C. difficile* ซ้ำโดย strain

เดิมหรือต่างกัน การเปลี่ยนจาก residual colonic spores ไปเป็น vegetative state⁽³⁸⁾

Fakery และคณะ⁽⁸³⁾ พบ 5 ปัจจัยที่เพิ่มอัตราเสี่ยงในการเกิด recurrent infection with *C. difficile* ได้แก่ จำนวนของ previous episodes ความจำเป็นในการรักษา โรคติดเชื้ออื่นด้วยยาปฏิชีวนะหลังจากที่รักษา *C. difficile* diarrhea แล้ว immunoblot 1 and 2 Strains of *C. difficile* เพศหญิงและฤดูใบไม้ผลิ⁽⁸³⁾

อาการมาด้วย recurrence of diarrhea, ไข้, cramps, leukocytosis มักเป็น 3-10 วัน หลังจากหยุดการรักษา

การรักษา: single relapses รักษาใหม่โดยใช้ vancomycin หรือ metronidazole

Multiple relapses: vancomycin หรือ metronidazole รับประทาน 10-14 วัน ตามด้วย cholestyramine ร่วมกับ lactobacillus 3-4 สัปดาห์ โดยให้ vancomycin 125 mg รับประทานวันละ 4 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ หรือให้ vancomycin ร่วมกับ rifampicin นาน 7-14 วัน

11. การป้องกัน *C. difficile* infection

มีการศึกษาถึงมาตรการจำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะ ใน Virginia University-Affiliated Veterans Affairs Medical Center โดยจำกัดการใช้ clindamycin พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด *C. difficile* associated diarrhea ได้จาก 11.5 รายต่อเดือน เหลือเพียง 3.33 รายต่อเดือน⁽⁸⁴⁾ มาตรการต่าง ๆ ที่แนะนำมีดังนี้

1. จำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะ
2. ล้างมือทุกครั้งก่อนและหลังสัมผัสผู้ป่วย ด้วย ordinary disinfectant เช่น สบู่หรือใช้ chlorhexidine
3. ให้ความรู้กับบุคลากรเกี่ยวกับโรคและการระบาด
4. ในอนาคตควรมีการพัฒนาวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน
5. กรณีที่มีเชื้อ *C. difficile*

- ควรแยกห้องและมีห้องน้ำส่วนตัวและไม่ต้อง
ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อ

- ใช้ enteric precaution เพื่อป้องกัน fecal-oral
route contamination

- ใส่ถุงมือทุกครั้งที่สัมผัสกับผู้ป่วย *C. difficile*
diarrhea/colitis หรือสัมผัส จับของใช้ สิ่งแวดล้อม

- ทำความสะอาดเครื่องใช้หรือสิ่งของที่ปนเปื้อน
C. difficile ด้วย sodium hypochlorite, alkaline glutaraldehyde หรือ ethylene oxide โดยพบว่ามีประสิทธิภาพ
ในการทำลายสปอร์เท่ากับ vegetative form of *C. difficile* (12, 37, 57)

References

1. Khan MY, Hall WH. Staphylococcal enterocolitis: treatment with oral vancomycin. *Ann Intern Med* 1966;65:1-8.
2. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:429-33.
3. Green RH. The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. *Yale J Biol Med* 1974;47:166-81.
4. Larson HE, Parry JV, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrell DA. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ* 1977;1:1246-8.
5. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49:390-402.
6. Samore MH, Venkataraman L, De Girolami PC, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996;100:32-40.
7. Fekety R, Kim KH, Brown D. Epidemiology of antibiotic-associated colitis: isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Med* 1981;60:906-8.
8. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981;143:42-50.
9. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88:91-3.
10. Donna ZB, Stuart J, Kay S, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.
11. Tabaqchali S. Epidemiological markers of *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 2):S192-9.
12. McFarland LV, Elmer GW, Stamm WE, Mulligan ME. Correlation of immunoblot type, enterotoxin production and cytotoxin production with clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a cohort of hospitalized patients. *Infect Immun* 1991;59:2456-62.
13. Rocha MF, Maia ME, Bezerra LR, et al. *Clostridium difficile* toxin A induces the release of neutrophil chemotactic factors from rat peritoneal macrophages: role of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and leukotrienes. *Infect Immun* 1997;65:2740-6.
14. Calderon GM, Torres-Lopez J, Lin TJ, et al. Effects of toxin A from *Clostridium difficile* on mast cell activation and survival. *Infect Immun* 1998;66:2755-61.
15. Taylor NS, Thorne G, Bartlett JG. Comparison of two toxins produced by *Clostridium difficile*. *Infect Immun* 1981;34:1036.
16. Sullivan NM, Pettett S, Wilkins TD. Purification and characterization of toxins A and B of *Clostridium difficile*. *Infect Immun* 1982;35:1032-40.
17. Lima AM, Lysterly DM, Wilkins TD, Innos DJ, Guerrant RL. Effects of *Clostridium difficile* toxin A and B in rabbit small and large intestine in vivo and on cultured cells in vitro. *Infect Immun* 1988;56:582-8.
18. Burakoff R, Zhao L, Celifarco AJ, et al. Effects of purified *Clostridium difficile* toxin A on rabbit distal colon. *Gastroenterology* 1995;190:348-54.
19. Just I, Selzer J, Wilm M, Von Eichol-Streiber C, Mann M, Aktories K. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. *Nature* 1995;375: 500-3.

20. Vikennes K, Lund-Tonnesen S, Schreiner A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea after short term vaginal administration of clindamycin. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1969-70.
21. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg* 1999; 65:507-11.
22. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 1982;146: 727-33.
23. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in new born rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992;90:822-9.
24. Kelly CP, Pothoulakis C, Orellana J, elamont JT. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to *Clostridium difficile* toxin A inhibit toxin A receptor binding. *Gastroenterology* 1992;102:35-40.
25. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1992;330:257-62.
26. Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhea in the elderly. *Drugs Aging* 1998;13:245-53.
27. John GB. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;1998. p. 1633-47.
28. Nair S, Yadav D, Corpuz M, et al. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse-a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1873-6.
29. Mulligan ME, Miller SD, McFarland LV, et al. Elevated levels of serum immunoglobulins in asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 1993;16(Suppl 4): S239-44.
30. Warny M, Vaerman JP, Avessani V, et al. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin in relation to clinical course of infection. *Infect Immun* 1994;62:384-9.
31. Samuel M. *Clostridium difficile* Colitis. [Letters to the Editor] *AJG* 1999;94:1115-6.
32. Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:176-81.
33. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
34. Robert K., Cleary A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1435-49.
35. Viswanath YKS, Griffiths CDM. The role of surgery in pseudomembranous enterocolitis. *Postgrad Med J* 1998;74: 216-9.
36. McFarland LV. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. A review of the literature. *Ann Med Intern* 1998;149:261-6.
37. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
38. Tabaqchali S, Jumaa P. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 1995;310:1375-80.
39. Castagliuolo I, Riegler M, Pasha A, et al. Neurokinin-1 (NK-1) receptor is required in *Clostridium difficile*-induced enteritis. *J Clin Invest* 1998;101:1547-50.
40. Fiorentini C, Fabbri A, Falzano L, et al. *Clostridium difficile* toxin B induces apoptosis in intestinal cultured cells. *Infect Immun* 1998;66:2660-5.
41. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *J Clin Invest* 1995;95: 2004-11.
42. Price AB, Davies DR. Pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol* 1977;30:1-12.
43. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhea. *Lancet* 1998; 351:633-6.
44. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors)

- with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.
45. Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, Bruce C, Read NW. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology* 1988;94:928-32.
 46. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;27:702-10.
 47. Gerding DN, Brazier JS. Optimal methods for identifying *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis* 1993;16 (Suppl 4):439-42.
 48. Seppala K, Hjelt L, Supponen P. Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-associated colitis. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:465-8.
 49. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, Thomas DR, Greenough WS, Bartlett JG. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1989;1:1353-5.
 50. Greenfield C, Aguilar Rainzer Jr, Pounder RE, et al. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gut* 1983;24:713-7.
 51. Gurwith MJ, Rabin HR, Love K, et al. Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy. Preliminary results of a cooperative study. *J Infect Dis* 1977;135:S104-10.
 52. Stanley RJ, Melson GL, Tedes Co FJ, Seylos JL. Plain-film finding in severe pseudomembranous colitis. *Radiology* 1976;188:7-11.
 53. Ros PR, Beutow PC, Pantecrag - Brown L, Forsmark CE, Soliun LH. Pseudomembranous Colitis. *Radiology* 1996;198:1-9.
 54. Fishman E, Kaveeru M, Kuhlman JE, Merine DS, Lillmoie KD. CT of pseudomembranous colitis: radiology, clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1991;180:57-60.
 55. Boland GW, Lee MJ, Cats AM, Goa JA, Saini S, Mueller PR. Antibiotic-induced diarrhea: specificity of abdominal CT for the diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Radiology* 1994;191:103-6.
 56. Fekety R, Shoh A. Diagnosis and treatment of *C. difficile* colitis. *JAMA* 1993;269:71-5.
 57. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell G, Beru nett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infection diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 978-86.
 58. Christina MS. Clinical gastroenterology in the new millennium/board review 1999, IC 105-113.
 59. Tabaqchali S, Jumoo P. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 1995;310:1375-80.
 60. Brazier JS. Role of the laboratory in investigation of *Clostridium difficile* diarrhea. *Clin Infect Dis* 1993;16 (Suppl 4):S43-51.
 61. Willey SH, Bartlett JG. Cultures for *Clostridium difficile* in stools containing a cytotoxin neutralized by *Clostridium sonnellii* antitoxin. *J Clin Microbiol* 1979;10:880.
 62. Bartlett JG, Chang TW, Gureeicth M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.
 63. Chang TW, Lauermarn M, Bartlett JG. Cytotoxicity assay in antibiotic-associated. *J Infect Dis* 1979;140:765-70.
 64. Bartlett JG. Laboratory diagnosis of antibiotic-associated colitis. *Lab Med* 1981;12:347-50.
 65. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *AJG* 1997;92:739-50.
 66. Lysterly DM, Barrasa LA, Wilkins TD. Identification of the latex test reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol* 1991;29:2639-42.
 67. Woods GL, Iurn PC. Comparison of a dot immunobinding assay, latex agglutination and cytotoxin assay for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 1990;28:855-7.
 68. Wallery T, Milson D. Loperamide-related toxic megacolon on *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med J* 1990;66:582-4.
 69. Bartlett TG. Treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1192-5.
 70. Teasley DG, Gerding DN, Olson MN, et al. Prospective ran-

- domized trial of metronidazole versus vancomycin for the treatment of *C. difficile* associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
71. Schweitzer MA, Swiss I, Silver DL, Stellato TA. The clinical spectrum of *Clostridium difficile* colitis in immunocompromised patients. *Am Surg* 1996;62:603-8.
72. Oliva SL, Guglielma BJ, Jacobs R, Pons VG. Failures of intravenous vancomycin and intravenous metronidazole to prevent or treat antibiotic associated pseudomembranous colitis. *J Infect Dis* 1989;153:1154-5.
73. Shuttleworth R, Taylor M, Jones DM. Antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile*. *J Clin Pathol* 1980; 33:1002-5.
74. Young GP, Ward PB, Bayley N. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology* 1985; 89: 1038-45.
75. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundi M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
76. De Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated. *Antimicrob Agent Chemother* 1992;36:2192-6.
77. Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of normal feces. *Scand J Infect Dis* 1984;16:211-5.
78. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981-8.
79. Salcedo J, Keates S, Pathoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.
80. Holmes NJ. *Clostridium difficile* colitis. *Curr Surg* 1996; 53:16-9.
81. Rubin MS, Badenstein LE, Kent KC. Seven *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:350-4.
82. Bartlett JG, Tedesco FJ, Shull S, Lowe B, Chaug T. Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1980;78:431-4.
83. Fekety R, McFarland LV, Secrawicz CM, Greenberg RN, Elmyr GW, Mulligan MI. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea; characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997;24:324-33.
84. Micheal WC, Debra SI, Edward SW, 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.