

บทความพิเศษ

ความสำคัญของคลอสทริเดียม เซฟติคัม ในทางแพทย์

นราทร ธรรมบุตร*

Dhamabutra N. Clostridium septicum in clinical significance. Chula Med J 1984 Aug ; 28(8) : 857-865

The natural inhabitat, the characteristics morphology, the medical importance of Clostridium septicum were reviewed. The medical records of patients with Clostridium septicum bacteremia, 71 percent of these patients had malignancies. Among these patients, the cecum was the most frequent site of malignancy. The cecum and distal ileum were the most probable portals of entry for Clostridium septicum bacteremia. They usually developed fulminating clinical courses and, unless the appropriate antibiotics are administered soon after admission, the outcome is fatal.

The results of this study demonstrate the high association of Clostridium septicum bacteremia and malignancy, and the need for early recognition and therapy.

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แอนแอโรบัส^๕นี้มีรายงานก่อโรคก๊าซแกงกรีนได้เช่นเดียวกับ *Cl. perfringens* ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1949 มีรายงานหลายแห่ง^๕ให้เห็นความสำคัญของแอนแอโรบิก *Cl. septicum* ในทางที่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งใน colon

ค.ศ. 1969 Alpern และ Dowell รายงานการพบ *Cl. septicum* infection ในผู้ป่วยมะเร็งถึง 23 ราย ในจำนวนผู้ป่วย cancer 27 ราย (ร้อยละ 85) นอกจากนั้นยังได้เน้นให้เห็นความสำคัญในการรักษา *Cl. septicum* -bacteremia อย่างรีบด่วน มีความสำคัญในการ "prolonged-life"

ค.ศ. 1976 มีผู้รายงานมะเร็ง 5 รายที่มี *Cl. septicum* bacteremia

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1969 เป็นต้นมา หน่วยแอนแอโรบัสของ Center for Disease Control (CDC) แอตแลนต้า มลรัฐจอร์เจียอเมริกา รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มี *Cl. septicum* สัมพันธ์กับโรคมะเร็งทางพยาธิสภาพ พยาธิกำเนิดและตำแหน่งอื่น ๆ ที่น่าสนใจมาก

1. นิเวศวิทยา :

แอนแอโรบัส^๕นี้อาศัยอยู่ในดินทั่วไป ใน dung* ในลำไส้สัตว์ประเภท herbivorous เกือบจะเข้าใจว่ากลีสตริเดียมนี้เป็นนอร์มัล ฟลอรา

ในลำไส้คน ในระยะต่อมา Finegold และ Drasar พิสูจน์ให้เห็นว่า *Cl. septicum* น่าจะไม่ใช่นอร์มัล ฟลอราในลำไส้

แอนแอโรบัส^๕ อาจพบในแผลผู้ป่วยโรคก๊าซแกงกรีนในหลอดเลือด (bacteremia) ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งลำไส้

Lanz เคยรายงานว่าพบ *Cl. septicum* มี habitat อยู่ใน appendix Weinberg พิสูจน์ภายหลังว่า *Cl. septicum* มีได้เป็นนอร์มัล ฟลอราในไส้ติ่ง

อย่างไรก็ตาม ในกรณีนี้ การศึกษา anatomical sites ต่าง ๆ ในลำไส้ให้ละเอียดต่อไป จะช่วยให้พิสูจน์ว่า *Cl. septicum* เป็นนอร์มัล ฟลอราในลำไส้จริงหรือไม่

2. สัณฐานวิทยา :

ก. จุลสัณฐาน : เป็นแกรมบวก บาซิลไล ทรงแท่ง (spindle shape) มี oval subterminal spores เคลื่อนไหวได้ดีโดยมี peritrichous flagella แอนแอโรบัส^๕นี้มีขนาด $0.6-0.8 \times 3-5$ ไมโครเมตร

ข. มหาสัณฐาน : โคโลนีใน blood agar มี spreading characteristics คล้าย *Cl. tetani* ไม่มีลักษณะของ lecithinase ใน egg

* มูลสัตว์หรือปุ๋ย

yolk media (ต่างกับ *Cl. perfringens*) ลักษณะโคโลนีอาจเป็น "grenade-like" หรือ arborescent deep colonies*

3. ลักษณะทางชีวเคมี :

Cl. septicum เป็น strict anaerobes, ชอบอุณหภูมิ 37°ซ., spores ทน 80°ซ. ได้ 3-4 นาทีเท่านั้น

ก. สามารถ ferments คาร์โบไฮเดรตหลายชนิด เช่น glucose, fructose, maltose, lactose เกิดกรด butyric, acidify และ coagulated, นม, slow liquefy gelatin

ข. ไม่สามารถ ferments sucrose ไม่ก่อก๊าซ H₂S จาก brain medium

4. Biological products :

Cl. septicum ขับสารพิษ exotoxins ที่สำคัญ 4 ชนิดคือ

ก.-Alpha toxin ซึ่งเป็น necrotic และ lethal ต่อสัตว์ทดลอง

ข.-Beta toxin ซึ่งเป็น necrotising, lethal lecithinolytic และ hemolytic toxins

ค.-Gamma toxin - necrotising, hemolytic และ lecithinolytic toxins

ง.-Delta toxin - oxygen labile hemolysin

5. พยาธิกำเนิด :

ก. ก๊าซแก๊งกรีน ลักษณะของพยาธิกำเนิดคล้ายกับโรคก๊าซแก๊งกรีนที่ก่อโดยคลอสทริเดียม เพอร์ฟริงเจนส์

ข. การเกิดสภาวะ bacteremia

ข.1 Predisposing factor ผู้ป่วย compromised host มีโรคเบาหวานหรือโรค arteriosclerotic cardiovascular disease มักจะมีสภาวะ ischemia และ tissue necrosis ซึ่งเป็น predisposing factors สำหรับ clostridial-growth ฉะนั้น สภาวะแบคทีเรียจึงเกิดกับผู้เป็นโรคเหล่านั้นง่าย

ผู้ป่วยมะเร็งที่เม็ดเลือดหรือที่ไตก็ตาม มักเป็น predisposing factors โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี cancer ที่ colon (โดยเฉพาะที่ cecum) เป็น underlying disease ที่มีสภาวะ *Cl. septicum*-bacteremia ได้ง่ายและพบได้เสมอ (ตารางที่ 1)

ข.2 Portal of entry ผู้ป่วยที่มีสภาวะ *Cl. septicum*-bacteremia และมี cancer ที่บริเวณ colon (distal ileum หรือ cecum) เมื่อได้ตรวจศพผู้ตายเหล่านั้นพบว่า บริเวณดังกล่าวมีการอักเสบ และมีผู้พบว่า มีค่า pH, electrolytes และ osmotic differences ที่พอที่จะทำให้ promote การเจริญของ *Cl. septicum* ที่เข้าไปอยู่บริเวณนั้นมากกว่าที่อื่น (ตารางที่ 2)

* branching-like-atree

ตารางที่ 1

แสดงการวินิจฉัยเบื้องต้นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง 42 ราย กับ *Cl. septicum* bacteremia

Diagnosis	Patients	
	No.	Total No.
Hematologic malignancy		21
Granulocytic leukemia	10	
Lymphocytic leukemia	5	
Monocytic leukemia	1	
Lymphoma or Sarcoma	5	
Solid tumor malignancy		21
Outside colon	7	
Colon cancer	14	
-Cancer of cecum	8	
-Outside cecum*	7	

* One patient had two primary colon cancers. (Koransky และคณะ 1979)

ตารางที่ 2

แสดงทางเข้าสู่ร่างกายจากทางเดินอาหาร (portal of entry) ของ *Cl. septicum* จากผู้ป่วยที่ตายด้วย *Cl. septicum bacteremia*

Probable Portal of Entry or Autopsy findings	Patients	
	No.	Total No.
1. Distal ileum of cecum		17
Distal ileitis or cecitis	11	
Cancer of cecum	2	
Perforation of cecum	1	
Ileocecal intussusception	1	
Leukemic infiltration of cecum	1	
Air filled cysts distal ileum	1	
2. Bowel infarction		3
3. Perforation, transverse colon cancer		2
4. Unknown		6

(Koransky และคณะ 1979)

6. ลักษณะทางคลินิก :

ก. โรคก๊ากซ์แกงกรีน มีลักษณะเช่นเดียวกับ *Cl. perfringens gas gangrene* แต่ความรุนแรงของโรคอาจน้อยกว่า

ข. สภาวะ **bacteremia** อาการแสดงและที่ตรวจพบได้จากผู้ป่วยหลายแห่งในอเมริกาที่ส่ง blood specimens มาตรวจที่ CDC ผู้ป่วยที่มีสภาวะ *Cl. septicum bacteremia*

- ทุกราย acutely ill และ toxic มาก
- มีไข้สูงระหว่าง 37° ซ.-42° ซ. และมีลักษณะ toxemia

- หลายรายมี abdominal pain (ร้อยละ 64)

- บางรายมี intravascular hemolysis

- บางรายมี gas formation ในขณะที่มีชีวิตอยู่

- บางรายพบมีลมในลำไส้ pneumotosis cystoides intestinalis

หลายรายมี distant "metastatic" infections (eye shoulder, leg) และมี cancer ใน colon ผู้ป่วยไม่มี jaundice

จำนวนเม็ดเลือดขาว ระหว่าง 4,700–25,000/mm.³ (ยกเว้นผู้ป่วยที่มี underlying diseases เช่น leukemia หรือ leukopenia).

ประวัติผู้ป่วยดังกล่าว (59 ราย) มีโรคมะเร็งร่วมด้วยถึง 42 ราย (ร้อยละ 71)

หนึ่ง ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ถึงแก่กรรม เพราะแอนแอโรบัสต์ถึงร้อยละ 68 (apparent cause of death)

การพบ distant “metastatic” infections ประกอบกับการพบโรค suppurative thyroiditis ที่เกิดจาก *Cl. septicum* ในผู้ป่วยที่เป็นโรค carcinoma ของ ascending colon ทำให้เห็นว่า :-

ก. การพบสถานะ *Cl. septicum* bacteremia เมื่อใดไม่ควร overemphasized ควรเห็นเป็นกรณีสำคัญมากที่จะต้องให้การรักษาย่างรีบด่วน แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งมีเพียงอาการแสดงของสถานะ septicemia ควรให้การรักษาโดยไม่ต้องคอยผลการเพาะเชื้อหาแอนแอโรบิก *Cl. septicum*

ข. สถานะ *Cl. septicum* bacteremia น่าจะเป็นครรชน (index) ให้เห็นว่าผู้ป่วยอาจมีมะเร็งร่วมด้วย โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้

7. การวินิจฉัยโรคทางห้องปฏิบัติการ :

ก. จากจุดเริ่มต้น ลักษณะสปอร์ หรือใน vegetative form เป็นบาซิลไล ท้วโต และมีลักษณะ spindle shape

ข. การทดสอบทางชีววิทยาและ fermentation และ egg yolk media ช่วยแยก *Cl. septicum* ออกจาก *Cl. perfringens* และใช้วิธี animal toxin neutralization test ซึ่ง alpha toxin ของแอนแอโรบัสต์จะถูก neutralized โดย antitoxin เฉพาะ ฉะนั้น จึงใช้วิธีนี้แยก *Cl. septicum* จาก *Cl. chauvoei* ซึ่งมีจุดเริ่มต้นและโคโลนีคล้าย *Cl. septicum* มาก

8. การรักษาคด้วยยาต้านจุลินทรีย์และความ “ไว” ของแอนแอโรบัสต์ :

ก. การรักษาสถานะ *Cl. septicum* sepsis

สำหรับยาต้านจุลินทรีย์ที่ดีที่สุด คือ เพ็นนิซิลลิน ยา alterative drug คือ คลอแรมเฟนินิคอล, carbenicillin หรือ cephalothin ใช้ได้ผลเช่นกัน ตารางจาก CDC* ทำให้เห็นว่า การใช้ยาต้านจุลินทรีย์ภายใน 12 ชั่วโมง เมื่อมี onset ของสถานะ sepsis ช่วยชีวิตผู้ป่วยได้มาก

* Center for disease control, Atlanta, U.S.A.

ตารางที่ 3
 แสดงผลของการรักษากับอัตราการตายจากผู้ป่วยที่เป็น

Cl. septicum bacteremia

Therapy Group *	Survived (no.)	Died (no.)
1	18	22
2	1	6
3	0	1
4	0	11
Totals	19	40

* Therapy group

(Koransky และคณะจาก CDC 1979)

Gr. 1 รักษาด้วย penicillin, cephalothin, chloramphenicol หรือ carbenicillin ภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากมีอาการ sepsis

Gr. 2 ใช้ยาในกลุ่มที่ 1 แต่การรักษาล่าช้าไป คือ เริ่มรักษาหลัง 24 ชั่วโมงภายหลังมี sepsis

Gr. 3 ใช้แอนติไบโอติกอื่น ๆ ที่ไม่ได้ อยู่ในกลุ่ม 1

Gr. 4 ไม่ได้ให้ปฏิชีวนะเลย

ข. Radical surgery

ในบางกรณี การทำผ่าตัดเพื่อ remove gangrenous tissues ในก๊าซแกงกรีนหรือจาก

gangrenous bowel อาจช่วยป้องกัน fulminating nature ของ Cl. septicum infections ได้

ค. การรักษา Cl. septicum ก๊าซแกงกรีน

– Hyperbaric oxygen therapy ไม่ได้ผลดีเหมือนโรคก๊าซแกงกรีน ที่เกิดจาก Cl. perfringens

การให้ยาต้านจุลินทรีย์ การ intensive care ผู้ป่วยใช้วิธีการเช่นเดียวกับโรคก๊าซแกงกรีน ที่คลีโอสตรีเดียม เพอร์ฟรินเจนส์ เป็นผู้ก่อ

9. วิจารณ์

สำหรับประเทศไทย หน่วยแอนแอโรบัสต์ ภาควิชาจุลชีววิทยา ร.พ. จุฬาลงกรณ์เคยแยก ได้ *Cl. septicum* จาก blood specimens ของ ผู้ป่วยอายุ 71 ปี ที่ admitted ที่ ร.พ. นี้ด้วย โรค Cardiac insufficiency และ Carcinoma rectum ต่อมาภายหลัง developed อาการของ Chronic persistent diarrhoeae ที่หาสาเหตุไม่พบ แพทย์ผู้รักษาได้ส่งเลือดมาเพื่อหา Anaerobic isolation เมื่อ 10 ตุลาคม 2526

และ 17 ตุลาคม 2526 รวม 2 ครั้ง ผลของ anaerobic isolation แยกได้ anaerobic *Cl. septicum* ทั้ง 2 ครั้ง วันที่ 20 ตุลาคม 2526 ผู้ป่วย expired โดยที่ไม่ได้ทำ autopsy confirmed

อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรให้ความสนใจ เมื่อพบรายงานแยกได้ *Cl. septicum* จากเลือด ของผู้ป่วย เพราะอาจเป็นทางทำให้พบมะเร็ง ลำไส้ได้เร็วขึ้นทางหนึ่ง และ *Cl. septicum* ก็ ยังทำให้ผู้ป่วย expired ไปก่อนเวลาอันควรได้

อ้างอิง

1. Alpern RJ, Dowell VR, Jr. Clostridium septicum infections and malignancy. J A M A 1969 Jul 21 ; 209 (3) : 385-395
2. Boggs DR, Frei E, Thomas LB. Clostridial gas gangrene and septicemia in four patients with leukemia. N Engl J Med 1958 Dec 25 ; 259 (26) : 1255-1260
3. Drasar BS, Goddard P, Heaton S, Peach S, West B. Clostridia isolated from faeces. J Med Microbiol 1976 Feb ; 9 (1) : 63-69
4. Dowell VR Jr, Hawkins TM. Laboratory Method in Anaerobic Bacteriology, Washington : Department of Health, Education, and Welfare No. (CDC) 74-8272, 1974
5. Epidemiology. Clostridium septicum bacteremia. Br Med J 1976 Apr 17 ; 1 (6015) : 969
6. Finegold SM, Attebery HR, Sutter VL. Effect of diet on human fecal flora : comparison of Japanese and American diets. Am J Clin Nutr 1974 Dec ; 27 (12) : 1456-1460
7. Finegold SM. Antimicrobial therapy of anaerobic infections. Postgrad Med J 1975 Sep ; 58 (3) : 72-78
8. Gazzaniga AB. Nontraumatic, clostridial, gas gangrene of the right arm and adenocarcinoma of the cecum : report of a case. Dis Colon Rectum 1967 Jul ; 10 (4) : 298-302

9. Gorbach SL, Thadepalli H. Isolation of Clostridium in human infections : evaluation of 114 cases. J Infect Dis 1975 ; 131 Suppl : S 81-85
10. Hill GB, Osterhout S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I In-vitro studies. J Infect Dis 1972 Jan ; 125 : 17-25
11. Koransky JR, Stargel MD, Dowell VR Jr. Clostridium septicum bacteremia : its clinical significance. Am J Med 1979 Jan ; 66 (1) : 63-66
12. Lanz O, Tavel E. Bacteriologic de l' appendicite. Rev Chir 1904 ; 30 : 43-48
13. MacLennan JD. The histotoxic clostridial infections of man. Bacteriol Rev 1962 Jun ; 26 (2 pt 2) : 177-182
14. Mzabi R, Himal HS, Macleam LD. Gas gangrene of the extremity : the presenting clinical picture in perforating carcinoma of the caecum. Br J Surg 1975 May ; 62 (5) : 373-382
15. Prèvoť AR. Manual for the classification and Determination of the Anaerobic bacteria. 1 ed. Translated by V Fredette. Philadelphia : Lea and Febiger 1966, 254
16. Smith LD. The Pathogenic Anaerobic Bacteria. Springfield Illinois : Charles C Thomas, 1975
17. Third National Cancer Survey, Incidence Data. Washington : Department of Health, Education, and Welfare Publication No. (NIH) 75-789, 1975, p 22
18. Valentine JC. Gas gangrene septicemia due to carcinoma of the cecum and muscular trauma. Br J Surg 1957 May ; 44 (188) : 630-634
19. Warren CPW, Mason BJ. Clostridium septicum infection of the thyroid gland. Postgrad Med J 1970 Sep ; 46 (539) : 586-590
20. Weinberg M, Prèvoť AR, Davesne J. Recherches sur la bacteriologic et la scrotherapie des appendicites aiguës. Ann Inst Pasteur 1982 ; Suppl 42 : 1167-1172
21. Weinstein L, Barza MA. Gas gangrene-current concepts. N Engl J Med 1973 Nov 22 ; 289 (21) : 1129-1133
22. Weinstein L. Chemotherapy of microbial diseases. In : Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5 ed. New York : MacMillan, 1975
23. Werner H, Gott U, Rintelen G. Zur kasuistik der enterogenen nichttraumatischen gasodeminfektionen durch Clostridium septicum. Z Med Microbiol Immunol 1971 ; 156 : 265-271
24. Wilson WR, Martin WJ, Wilkowske CJ, Washington JA Anaerobic bacteremia. Mayo Clin Proc 1972 Sep ; 47 (9) : 639-644
25. Wyman AL. Endogeneous gas gangrene complicating carcinoma of the colon : report of case. Br Med J 1949 Feb 12 ; 1 : 266-267