

1	2	2	1	1
1	1	1	1	1
2	2	2	2	
1.				
2.				

(*Clostridium difficile* NAP1/B1/027)

metronidazole

5

2007

225

1.6 1

66

clindamycin

48%

ampicillin

42%

(2003 2007)

5.6

73%

65

2008 5 6 2008 6 30

e-mail: changsc@ntu.edu.tw



主要流行於高年齡族群的感染也與國外研究有相同的趨勢。本文為藉由台灣院內感染監視系統資料庫初步分析困難腸梭菌結果，期望能提供未來院內感染防治之參考。

關鍵字：院內感染、困難腸梭菌、抗藥性

第 47 屆抗微生物製劑與化學療法年會(Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC)於 2007 年 9 月在美國芝加哥舉行，這是美國微生物學會與傳染病學會的聯合年會，會中針對困難腸梭菌(*Clostridium difficile*)引發的疫情有多則報導；研究指出近年在北美與歐洲國家感染困難腸梭菌流行株(NAP1/B1/027)的發生率有增加的情形，此一流行株因會產生較大量的毒素導致感染個案疾病嚴重度增加，且其以常用抗生素 metronidazole 治療失效的比例也較高，這項警訊引發了國際間高度的關注[1]。

困難腸梭菌是一種厭氧性的革蘭氏陽性梭狀桿菌，其種名源於拉丁文 *difficile*，表困難的意思，此菌於環境惡劣時可以產生無法用一般消毒方式消滅的芽胞，於實驗室中也較難培養，所以在研究和防治上都比較困難[2]。困難腸梭菌可於自然界哺乳類腸道、糞便及土壤中發現，是人體腸道中的正常菌叢之一。一般情況下，困難腸梭菌與其他腸道菌於生存空間交互競爭下達腸道內生態平衡，使其不易致病，但若生態平衡遭受破壞，例如院內感染外來困難腸梭菌或抗生素不當使用，都會導致腸道內其他正常菌叢生存抑制，困難腸梭菌伺機大量繁殖並產生毒素，造成腸炎和腹瀉，這種因感染困難腸梭菌造成的疾病又稱為困難腸梭菌相關疾病(*C. difficile*-associated disease, CDAD)，感染者中約有 3%會出現偽膜性腸炎、腸穿孔、敗血症或死亡等嚴重合

併症[3]。根據研究調查，CDAD 是造成院內感染腹瀉最常見的原因之一，在美國每年約造成超過 30 萬人的感染[4-6]，而且近年來有越來越多困難腸梭菌引發院內感染和聚集事件的發生[7]，估計每 1,000 住院的人中有 20 人遭受感染[8]。

在台灣，對於困難腸梭菌的調查研究僅有 2 篇，其中一研究為回溯收集 1994 至 1996 年間，北部某醫學中心病人之糞便檢體培養為困難腸梭菌陽性之個案，調查結果發現 213 名培養陽性個案中有 126 名為 CDAD，其餘 87 人(41%)是無症狀帶菌者，也就是移生(colonization)。這些 CDAD 個案經停止抗生素並給予支持性治療後，有 59%病人症狀改善，研究建議對於疑似 CDAD 的病人應視採集糞便進行培養並停止抗生素治療為標準程序[9]。另一研究是針對北部某醫學中心於 2003 年 9-12 月間入住該院 2 個感染科病房及 6 個內科加護病房且年齡大於 20 歲的病人為研究對象，回溯觀察其 6 個星期內是否曾經使用抗生素且導致無法歸因其他病因之腹瀉個案，並將此種個案稱為抗生素相關腹瀉(antibiotic-associated diarrhea, AAD)，收集其臨床表徵及糞便檢體進行檢驗。研究期間共收集到 48 名符合之個案，其中 6 名為 CDAD，結果估計每 100 個使用抗生素的住院人日中，有 1 人會發生抗生素相關腹瀉；發生抗生素相關腹瀉的人中有 12.5%為 CDAD[10]。

過去台灣困難腸梭菌研究多侷限於單一醫院或部分病房之調查研究，其外在效度較為受限，且 CDAD 之樣本數較少，統計檢力亦有受限，且目前未有其抗藥性結果之分析。本研究藉由疾病管制局 2007 年建置之台灣院內感染監視系統(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS)資料庫，分析困難腸梭菌於台灣之流行病學概況，期據以評估國內醫院院內感染困難腸梭菌之現況。



一、研究對象

台灣院內感染監視系統資料庫中醫學中心及區域醫院通報困難腸梭菌院內感染個案為研究對象。

二、研究時間

感染日期介於 2003 年 1 月至 2007 年 9 月。因醫院院內感染收案作業主要仰賴病歷紀錄及實驗室檢驗結果，多為回溯性收案。本研究考量醫院收案及通報時效，2007 年僅納入較完整的 1-9 月。

三、研究方法

(一)台灣院內感染監視系統：為一全國性院內感染通報系統，主要目的為監視院內感染發生之情形，並建立台灣本土院內感染之資料庫。該系統邀集自願參加之地區級以上醫院，回溯收集 2003 年迄今之院內感染資料，包括個案基本人口學變項、感染相關危險因子、實驗室菌株培養結果及抗生素感受性等資料[11,12]。

(二)收案條件：院內感染收案定義主要參照美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention; CDC)於 1988 年公佈的院內感染定義[13]，再配合國內現況進行編修，以腸胃系統感染(gastrointestinal system infection)為例，其包括腸胃炎、肝炎、壞死性腸炎、腸胃道感染及其它未定義之腹腔內感染。其中腸胃炎(gastroenteritis)為具有下列條件任一項者：1 急性發生之腹瀉(水便超過十二小時)，無論是否併發嘔吐或發燒，且不似其他非感染之因素所引起者(例如：診斷性檢查、治療性措施、慢性病之急劇惡化、心理壓力等)。2 非其它可認知之原因所引起之噁心、嘔吐、腹部疼痛或頭痛等臨床症狀任兩項,且有下列條件任一項者：①糞便培養或直腸拭子(rectal

swab)檢查分離出腸道致病菌者。②一般或電子顯微鏡檢查,顯示有腸道致病菌者。③糞便或血液之抗原或抗體檢查,顯示有腸道致病菌者。④偵測組織培養之細胞病變(毒素分析),顯示有腸道致病菌者。⑤血清學檢查測得陽性 IgM 抗體或者四倍效價上升之 IgG 抗體[14]。

(三)年齡變項:分組為 ≤ 14 歲、15-44 歲、45-64 歲及 ≥ 65 歲,共 4 組。

(四)抗藥性:加總抗生素感受性試驗結果為中度抗藥(intermediate)及抗藥(resistant)者稱之。

四、資料分析

本研究以 SigmaPlot 10 軟體進行不同年代之各年齡層感染困難腸梭菌個案數繪圖,另以 SAS 9.1 版軟體進行描述統計及檢定。本研究利用卡方檢定(χ^2 test),分析不同性別在困難腸梭菌院內感染比例是否不同,並以波以松檢定(Poisson test),分析 2006 及 2007 年感染人數是否較往年多。

台灣院內感染監視資訊系統於 2007 年正式上線,邀集自願參加之醫院回溯通報 2003 年迄今之院內感染資料。以至少曾通報過一個月院內感染資料的醫學中心及區域醫院家數計算通報情形,累計參與之醫學中心為 22 家,區域醫院參與醫院家數為 68 家,分別佔所有醫學中心及區域醫院之 92%(22/24)及 94%(68/72)。

2003 年 1 月至 2007 年 9 月間院內感染通報系統共計接獲通報困難腸梭菌院內感染 225 人,主要來自於醫學中心通報,約佔 98%(220 人)。感染個案中男性有 137 人(61%),女性有 88 人(39%),卡方檢定(χ^2 test)結果顯示感染個案中男性顯著多於女性($p < 0.05$)。感染個案平均



年齡 66.1 歲、標準差 18.5(全距：1-94 歲)。倘將年齡分為 4 組，分別為 ≤ 14 、15-44、45-64 及 ≥ 65 歲，其中佔最多個案分佈的年齡層為 ≥ 65 歲，佔全部感染人數之 67%(150 人)，其次為 45-64 歲，佔 21%(48 人)(表一)。

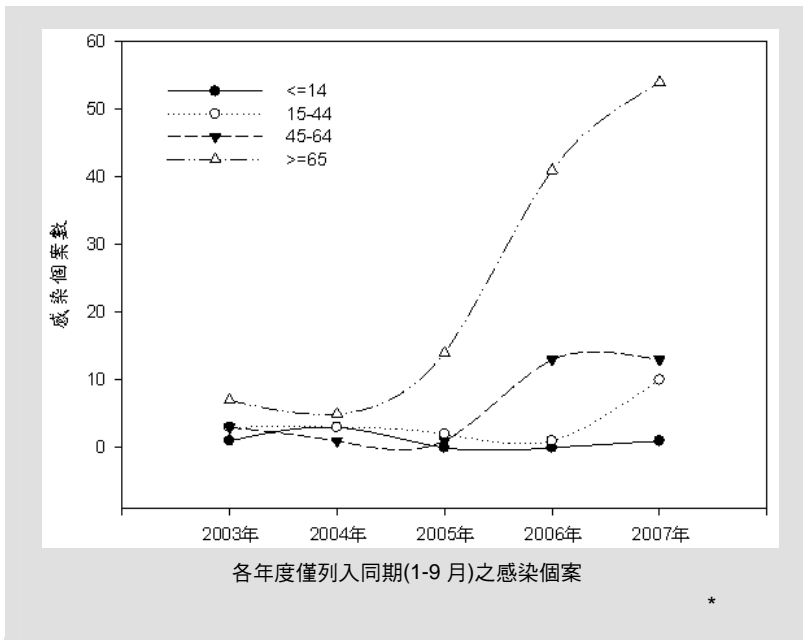
	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年 [#]	合計
個案數	17	17	26	87	78	225
同期個案數*	14	12	17	55	78	176
性別						
女	4(23.5)	7(41.2)	10(38.5)	37(42.5)	30(38.5)	88(38.9)
男	13(76.5)	10(58.8)	16(61.5)	50(57.5)	48(61.5)	137(61.1)
年齡						
≥ 65	8(47.1)	7(41.2)	19(73.1)	62(71.3)	54(69.2)	150(66.7)
45-64	4(23.5)	3(17.6)	6(23.1)	21(24.1)	14(17.9)	48(21.3)
15-44	3(17.6)	4(23.5)	1(3.8)	4(4.6)	9(11.5)	21(9.3)
≤ 14	2(11.8)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	6(2.7)
醫院層級						
醫學中心	15(88.2)	17(100.0)	25(96.2)	87(100.0)	76(97.4)	220(97.8)
區域醫院	2(11.8)	0(0.0)	1(3.8)	0(0.0)	2(2.6)	5(2.2)

[#] 2007 年僅統計至 9 月

* 考量醫院通報時效之限制，各年度統一計算 1-9 月之感染個案

年度別困難腸梭菌感染人數 2003 年至 2007 年分別為 17 人、17 人、26 人、87 人、78 人(2007 年計算至 9 月)，為求時間統計之一致性，本研究計算歷年之同期(1-9 月)感染人數分別為 14 人、12 人、17 人、55 人、78 人。假定 2003 年至 2005 年感染人數符合波以松分布

(Poisson distribution)(期望值=14 人)，檢定 2006 年及 2007 年感染人數是否較往年來的多(觀察值=67 人)，結果顯示 2006 及 2007 年感染人數顯著較過去多($p<0.05$)。本研究進一步分析不同年齡組困難腸梭菌院內感染之年代趨勢，結果可見 2007 年相較 2003 年同期(1-9 月)個案增加 5.6 倍(78/14)， ≤ 14 及 15-44 歲此 2 個年齡組於不同年代並無明顯感染個案增加之趨勢，主要感染個案增加之來源為 ≥ 65 歲者，其次為 45-64 歲，分別佔增加百分比的 73%及 16%，男性及女性均可觀察到此種增加的現象，可見 ≥ 65 歲之感染為年代趨勢增加之主因(圖一)。



困難腸梭菌抗生素感受性結果中，抗生素 metronidazole 抗藥性之比例較低，約為 2%(59 株受檢驗的菌株中，有 1 株檢驗結果為抗藥性)。抗生素 clindamycin 抗藥性由 2003 年 38%(16 株受檢驗的菌株中，有 6 株檢驗結果為抗藥性)至 2006 年 67%(6 株受檢驗的菌株中，有 4 株檢



驗結果為抗藥性)。不分年度整體而言，抗藥性最高之抗生素為 clindamycin，抗藥性達 48%(45 株受檢驗的菌株中，有 28 株檢驗結果為抗藥性)，其次為 ampicillin，抗藥性達 42%(19 株受檢驗的菌株中，有 8 株檢驗結果為抗藥性)。

本研究為台灣地區困難腸梭菌院內感染之流行病學特徵及抗生素抗藥性描述性研究，收集困難腸梭菌院內感染個案共 225 人，是近年來台灣地區首次以跨醫院院感通報個案資料進行之分析。結果顯示男女之比例為 1.6 : 1、平均之感染年齡為 66 歲，與國內外調查男性感染困難腸梭菌人數較女性多，且多數平均年齡 ≥ 65 歲的結果一致 [9,10,15-17]。本研究並發現於資料庫中困難腸梭菌院內感染人數近年來有明顯增加的趨勢，研究期間(2003 與 2007 年同期)個案增加達 5.6 倍，其中 73%可歸因於 ≥ 65 歲感染者的增加，顯示老年人口感染為主要危險族群，且其感染危險性於近年有增加的情形，此種主要流行於高年齡族群的感染也與國外研究有相同的趨勢 [15]。本研究收案個案中，困難腸梭菌產生抗藥性百分比最高之抗生素為 clindamycin，抗藥性達 48%，其次為 ampicillin，抗藥性為 42%；許多國外研究資料顯示，使用 clindamycin、第三代頭孢子類或 penicillin 和引發 CDAD 相關 [18-20]，值得醫療院所及一般就醫民眾多加留意。

困難腸梭菌感染典型的臨床表現有發燒、腹部絞痛及水樣性的腹瀉，然而在過去台灣的研究發現，在出現腹瀉的染病個案中，少於一半的個案同時有上述其他的典型症狀出現。因此當病患近期有使用抗生素並出現腹瀉時，即使未出現其他典型的發燒或腹部疼痛症狀時，CDAD 都應被視為一個可能的原因 [10]。染病的危險因子包括院內感染控制措施的不足(例如：院內感染困難腸梭菌)、抗生素不當使用(例

如：使用廣效性抗生素)、宿主感受性增加(例如：老年人口、伴隨有嚴重的慢性疾病、長期住院等)、進行潰瘍治療(例如：使用質子泵抑制劑(proton pump inhibitors)抑制胃酸產生)、及較強毒力型之困難腸梭菌有關[1,21-23]。目前在北美與歐洲國家困難腸梭菌感染流行株(NAP1/B1/027)的發生率有增加的情形，此一流行株因會產生較大量的毒素，被認為是造成近年來多起醫療機構群突發事件，及導致感染個案疾病嚴重度增加的重要因素[1]；此一新流行菌株的抗生素抗藥性型態改變，其以常用抗生素 metronidazole 治療失效的比例也較高[1,24]。本研究未有菌株基因分型及個案先前抗生素使用資料，無法確認台灣是否因出現新興強毒力型困難腸梭菌導致個案增加；然而在本研究中，整體菌株對 metronidazole 的抗藥性僅 2%，主要仍以對 clindamycin 抗藥性最高，因此推論菌株 027 尚未對台灣產生嚴重影響，在日本與新加坡的研究報告也未發現菌株 027 造成的院感群突發事件或對 metronidazole 抗藥性增加的情形[16,25]。但根據英、日、義的研究，分析 5-13 年間的困難腸梭菌的基因型別發現，流行菌株的主要型別是會隨時間演進而被取代改變的[25]，因此為防範強毒力菌株入侵導致社會成本增加，未來仍應加強菌株型別的監測，俾及早偵測因應。

雖然困難腸梭菌對於一般民眾較不具威脅，但經常侵襲老人及免疫功能不全的病人，除了抗生素不當使用可能會引起困難腸梭菌大量繁殖，其他經由醫護人員的手接觸傳染，也是可能的傳染途徑，所以病人服用抗生素後出現腹瀉時醫師應高度懷疑困難腸梭菌感染，並進行糞便困難腸梭菌培養和其毒素分析，以利早期診斷早期治療。臨床經驗顯示，在治療 CDAD 的初始階段，停止使用引發 CDAD 的抗生素是很重要的一個步驟[23]；而確實檢討並調整醫院的抗生素使用政策，也證明能有效降低院內感染困難腸梭菌的發生情形[26]。為了避免院內感染的發生與散播，完整的院內感染控制措施是有必要的[7]，



其主要原則不外乎遵循標準與接觸感染防護措施，尤其是手部衛生與環境消毒，來阻斷傳染與減少暴露機會。其中手部衛生是預防與控制院內感染的最重要措施，能有效降低因不安全的醫療照護行為導致的感染。但須注意的是，為清除手部的困難腸梭菌汙染，使用含酒精成分的乾洗手液是不夠的，因為酒精無法破壞困難腸梭菌的芽孢，所以必須仰賴肥皂與清水沖洗，以物理性方式除去手部表面的污染[27]。衛生署疾病管制局現階段也透過檢討與抗生素和醫院感染控制有關的醫院評鑑與院感查核項目，積極推廣手部衛生，推動醫療機構加強抗生素合理使用，並特別呼籲國人落實抗生素管制，切忌濫用抗生素，落實醫院感染控制，以因應困難腸梭菌防治。

本研究分析之限制包括：困難腸梭菌不屬於指定通報的法定傳染病；且該菌為一厭氧菌，若無適當之採檢送驗流程及實驗室培養技術，較難有正確培養結果；CDAD 的實驗室診斷基準係基於糞便中檢出之毒素 A(toxin A)或毒素 B(toxin B)[28]，而現階段多數醫院基於檢驗設備或經費來源等限制，將其列為病人自費檢驗項目，並未常規進行該項檢驗。爰此，雖然院內感染個案之收案定義主要參照國際間之標準，然而受限於醫院間並未視困難腸梭菌培養或毒素檢驗為服用抗生素後出現腹瀉個案之常規檢驗項目，因此極可能造成 CDAD 在台灣地區之流行情形於本研究中被低估；此外，部分醫院除依據臨床表現及實驗室培養外，並未能同時配合毒素分析結果進行收案作業，且厭氧菌之抗藥性的檢驗作法於各醫院間並不一致，前揭因素均有可能造成院際間之收案嚴謹度、或抗藥性檢驗結果變異增加。因台灣院內感染監視系統甫於 2007 年上線，參與醫院於資料庫中通報情形不盡完整，其正確性及完整性仍待改進，所有參與台灣院內感染監視系統通報的醫院在 5 年間總計僅有 10 家醫院(6 家醫學中心、4 家區域醫院)通報有困難腸梭菌檢驗陽性的院內感染個案，且因抗生素感受性試驗結果對於

臨床診療較無及時性之幫助，於近 2 年檢驗陽性個案中執行的比例也明顯下降許多，所以難以推論全台灣的發生率，亦無法進一步與國際間研究進行比較。根據 Muto 等人的研究報告指出[7]，監測資料在他們得以成功控制 CDAD 的過程中，扮演著相當重要的角色。因為回饋監測數據可以及時提供機構做為防治措施執行成效的評估依據，所以美國疾病管制中心目前除了針對日益增高的需要提出 CDAD 監測指引建議[28]，也已經開始在該國的院感監測系統(NHSN)中，規劃建置 CDAD 通報模組[29]。雖然現階段困難腸梭菌在台灣造成的問題可能不及歐美國家嚴重，但我們由有限的監測資料中，仍然發現有與歐美國家一樣高年齡層病患感染困難腸梭菌增加的情形。至於台灣地區通報個案數的增加是否代表重症個案的增多、未來發生率是否持續上升、是否有地理區域上的差異、或流行菌株是否改變等，都需要持續有效的監測或相關研究提供解答。台灣院內感染監視系統資料庫目前並未擁有完整之參與醫院院內感染資料，但是公共衛生的政策並無法等待完善之資料庫，有效院內感染的介入措施是刻不容緩的。有鑒於此，本報告就系統現有資料初步統計台灣地區困難腸梭菌現況，期能提供現行感染控制措施檢討及改進時之參考。

本文之作者中張上淳、呂學重、王振泰、周明淵、莊銀清、黃高彬、王復德、王立信等人為疾病管制局「院內感染資料分析小組」之成員(張上淳醫師兼召集人)。感謝所有支持及參與院內感染通報系統之醫院同仁，提供院內感染個案資料，以建立台灣本土之院內感染監測。



1. McConnell J, Tillotson G. Highlights from the 47th ICAAC. *Lancet Infect Dis* 2007;7:703.
2. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. The genus *Clostridium*-Nonmedical, The genus *Clostridium*-medical. *Manual of Clinical Microbiology* 6th edition 1999:1801-39.
3. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:725-30.
4. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990;336:97-100.
5. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986;146:95-100.
6. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
7. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007;45:1266-73.
8. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
9. Wei SC, Wong JM, Hsueh PR, et al. Diagnostic role of endoscopy, stool culture, and toxin A in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Formos Med Assoc* 1997;96:879-83.
10. Hsu MS, Wang JT, Huang WK, et al. Prevalence and clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:242-8.
11. Taiwan CDC. Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System Annual Report Available at:
<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=7747&ctNode=1711&mp=1>. Taipei, 2007
12. Taiwan CDC. TNIS implementation update. Available at:
<http://tnis.cdc.gov.tw/DownloadMaster.aspx>. Taipei, 2007

13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
14. Yeh MY. Gastrointestinal system infection. *Infection Control Journal* 1993;3:24-6.
15. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004;171:466-72.
16. Koh TH, Tan AL, Tan ML, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a large teaching hospital in Singapore. *Pathology* 2007;39:438-42.
17. Wang W, Liu HK. A case series report of *Clostridium difficile* -associated colitis. *Chin J Med* 2004;39:32-3.
18. Samore MH. Epidemiology of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 1999;43 Suppl:S183-90.
19. McDonald LC. *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:672-5.
20. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S19-31.
21. 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.
22. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J* 2004;171:33-8.
23. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile* -associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006;73:187-97.
24. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile* -associated disease. *Cleve Clin J Med* 2008;5:40-8.
25. Sawabe E, Kato H, Osawa K, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:695-703.
26. O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, et al. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *Q J Med* 2004;97:423-9.
27. Boyce JM, Pittet D and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the

