

衛生福利部疾病管制署 105 年研究發展計畫 成果報告

國內醫療機構困難梭狀桿菌感染流行病學調查

計畫編號: MOHW105-CDC-C-114-122113

執行機構：國立成功大學

計畫主持人：柯文謙/ 主任

協同主持人：洪元斌/ 主治醫師

執行期間：105 年 01 月 01 日至 105 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本部意見

目錄

	頁碼
105 年研究發展計畫重要研究成果摘要	3
一、緒論.....	5
二、文獻探討.....	6
三、研究方法.....	7
四、菌株收集及研究結果.....	7
五、臨床研究結果與分析.....	11
六、結論與建議.....	14
105 年計畫重要研究成果及具體建議.....	15
參考文獻.....	16

105 年研究發展計畫重要研究成果摘要

醫院困難梭狀桿菌感染發生率監測： 105 年五家醫院共培養出 584 株困難梭狀桿菌，431 株為 *tcdB* (+) 菌株。當中 42 (9.7%) 株有 *tcdC* deletion，包括 7 株 18-bp deletion (ribotype 027) 和 35 株 39-bp deletion (RT 078: 9 株; RT126: 15 株; RT127: 11 株)。約有 0-4% 的 metronidazole 或 vancomycin 抗藥性。

困難梭狀桿菌感染管制措施及成效評估： 瞭解國內醫療院所對困難梭狀桿菌感染診斷、治療或感管措施認知，作問卷調查。441 位專業人員接受問卷，280 (63.5%) 表示機構定期調查感染盛行率，347 (78.7%) 機構有感控措施，採用接觸隔離 (75.7%)，戴手套 (88.9%) 或隔離衣 (80.8%)，單獨房間隔離 (49.7%)，肥皂或清潔液作濕洗手 (83.2%)，避免酒精洗手 (63.3%)，及 1,000 ppm 漂白水 (87.1%) 環境清潔。

結論： 國內醫學中心醫院困難梭狀桿菌感染發生率不低，所幸對治療用藥抗藥性低；感管措施及認知還有推廣與加強空間。

關鍵詞： 困難梭狀桿菌、核糖核酸型、抗藥性、感染管制

ABSTRACT:

***C. difficile* infections in medical settings in Taiwan:** We harvested 584 *C. difficile* isolates, including 431 toxigenic isolates. Of the latter, 42 isolates had *tcdC* deletion, and there were 7 isolates with 18-bp deletion (RT 027) and 35 with 39-bp deletion (RT 078, 9 isolates; RT 126, 15; RT 127, 11) °. There was 0-4% metronidazole or vancomycin resistance rate.

Infection control bundles of CDIs and their efficacy assessment: A 24-item survey questionnaire for the diagnosis, therapy, or infection control policies toward CDI was distributed. Totally 441 individuals responded, and 280 (63.5%) participants reported routine monitoring of CDI prevalence and 347 (78.7%) reported the formulation of CDI infection control policies in hospital, including contact precaution (75.7%), wearing gloves (88.9%) or dressing (80.0%) at patient care, single room isolation (49.7%), preference of soap or disinfectant-based sanitizer (83.2%) and avoidance of alcohol-based sanitizer (63.3%), and environmental disinfection with 1,000 ppm bleach (87.1%).

Conclusion: CDI is not rare in medical centers in Taiwan, and antimicrobial resistance to metronidazole or vancomycin is low. However, hypervirulent *C. difficile* isolates were found. The perceptions of infection control measures should be reinforced.

Keywords: *Clostridium difficile*, ribotype, antimicrobial resistance, infection control.

一、緒論：

困難梭狀桿菌 (*Clostridium difficile*) 是厭氧性革蘭陽性桿菌，體外環境常形成孢子體，透過醫療照護行為而傳播。困難梭狀桿菌感染相關腹瀉，發生地點多位於醫院、長期照護中心、或日間照護機構等地方，常被歸屬醫療照護相關疾病。因此對困難梭狀桿菌感染，是醫院刻不容緩議題。近年歐美困難梭狀桿菌感染個案數逐年增加。根據美國統計，2005 年感染率幾乎是 1996 年 3 倍，死亡個數也增加。困難梭狀桿菌感染後造成腸道嚴重發炎細胞浸潤，腸道細胞壞死，嚴重程度可從最輕微腹瀉、偽膜性腸炎、毒性巨腸症 (toxic megacolon) 到腸穿孔，死亡率達 25-30%。成大醫院研究，困難梭狀桿菌感染發生率，約為 42.6 例/100,000 人日或 3.4 例/1,000 出院人次，加護病房更是明顯 (110.6 例/100,000 人日)。國外醫院將監測困難梭狀桿菌感染發生率及嚴重程度，做為感染控制重點工作之一。困難梭狀桿菌孢子能抵抗熱、化學藥劑、酒精及抗生素，這些是它能在醫療環境中持續存在重要原因之一。除病人、家屬或醫護人員以 chlorhexidine 或肥皂洗手、對醫護人員感控教育、避免不需要抗生素使用，及感染病患進行接觸隔離措施外，以 10% 次氯酸鈉做環境清潔，清除環境困難梭狀桿菌及孢子。

本年度進行以下三方向工作 -

方向 1: 國內醫療機構困難梭狀桿菌感染發生率監測: 經國內幾家醫院進行前瞻性持續收菌。

方向 2: 台灣困難梭狀桿菌基因分型: 持續分析毒性基因、核糖核酸基因型和高毒性菌株及臨床評估。

方向 3: 困難梭狀桿菌感染管制措施遵從性及成效評估: 進行問卷評估管制措施的認知。

二、文獻探討

回溯性研究發現加護病房病人發生困難梭狀桿菌感染機會 1.5-4.8%²。另困難梭狀桿菌相關腹瀉 (*C. difficile*-associated diarrhea) 病患，30 天粗死亡率 36.7%³，延長加護病房住院天數 2.2 天及所有住院天數 4.5 天³。另一美國研究中，困難梭狀桿菌相關腹瀉病患比沒有感染病患，加護病房住院費用增加 (\$11,353 vs. \$6,028; $P < 0.001$)⁴。困難梭狀桿菌糞便移生，亦被認為是加護病房發生困難梭狀桿菌相關腹瀉的獨立危險因子⁴。

據成大醫院研究困難梭狀桿菌感染 36.4% 病患治療後仍有腹瀉問題，復發率約 8.1%。初估 30 天粗死亡率 23.3%。這些屬回溯性研究資料，實際發生率可能更高⁵。台灣有高毒性菌株: 核糖核酸體分型 (ribotype) 126，此為類似 ribotype 78 菌株，帶有國際公認高毒性菌株特徵: *tcdC* 剔除，雙極毒素，fluoroquinolone 抗藥性等。這些病患有疾病復發及偽膜型腸炎情形⁶。另也發現毒性巨腸症及腸穿孔的台灣首例 ribotype 027 案例⁷。雖然國外研究認為這些高毒性菌株，常造成嚴重疾病或死亡，不過這些菌株對台灣病患影響，仍需證實。

困難梭狀桿菌可形成孢子，在惡劣環境生存，汙染醫療環境。接觸到被細菌汙染醫療儀器（如肛溫計）或病患常接觸物品（如電燈開關），則可能被傳染^{8,9}。洗手是減少汙染最有效方法，使用手套也可減少微生物在病患間散播。環境被困難梭狀桿菌孢子汙染程度，取決於感染病患數目，但移生病患也是汙染源⁶。使用含氯化合物消毒，能減少環境困難梭狀桿菌汙染率⁸。

三、研究方法

1. 收案條件：五家醫院：成大醫院、奇美醫院、部立台南醫院（南區）、臺大醫院（北區）及中山醫藥大學附設醫院（中區），臨床疑似個案：包括**年齡超過 20 歲**、住院病人、預期住院時間超過 5 天、腹瀉（超過兩天的至少三次不成形大便）、糞便有 *tcdB* 或毒素。
2. 資料收集：收集基本資料、ICD 診斷碼、入/出院日期、疾病診斷、病情進展、理學檢查、檢驗報告、內視鏡或影像學報告、最近兩個月及目前用藥、糞便採檢日期、侵入性醫療裝置使用、防護隔離措施與疾病嚴重度、入院前是否為長照機構住民等。
3. 困難桿菌培養及鑑定：糞便收集在-20 °C 冰箱；菌株在-80 °C 冰箱保存。糞便送到部南醫院做培養。針對懷疑菌落，生化鑑定確認後，PCR 檢測毒素 A 或 B 基因。再檢測 *tcdC*、*cdtA*、*cdtB*。

四、菌株收集及研究結果

1. 105 年醫院收案情形：

醫院	檢體數	養出菌株	<i>tcdB</i> (+)	<i>tcdB</i> (-)	<i>tcdC</i> deletion	Truncated <i>tcdA</i>
台大	202	202	139	63	13	4
中山	114	109	55	54	4	0
成大	147	113	102	11	16	7
奇美	134	102	99	3	8	19
署南	58	58	36	22	1	17

- 五家醫院總共 655 個案，培養出 584 株困難梭狀桿菌，其中 431 株為 *tcdB* (+) 菌株，42 株有 *tcdC* deletion，包括 7 株 RT 027 和 35 株是 RT 078 family (9 株為 RT 078; 15 株為 RT 126; 11 株 RT 127)。

- 成大 16 株有 *tcdC* deletion, 包括 3 株 RT 027 和 13 株 RT 078 family (1 株為 RT 078; 3 株為 RT126; 9 株為 RT127)。
- 台大 13 株有 *tcdC* deletion, 包括 2 株 RT 027 和 11 株 RT 078 family (1 株為 RT 078; 9 株為 RT 126; 1 株為 RT 127)。
- 中山 4 株有 *tcdC* deletion, 皆是 RT 078 family (2 株為 RT 078; 2 株為 RT 126)。
- 奇美 8 株有 *tcdC* deletion, 包括 2 株 RT 027 和 6 株 RT 078 family (5 株為 RT 078; 1 株為 RT 126)。
- 台南醫院 1 株有 *tcdC* deletion 菌株, 為 RT 078 family (RT 127)。

2. 2015 北(台大)中(中山)南(成大)三家醫院, 檢測陽性率為 14.0-23.6%

- 北: Cd PCR 檢驗率 194.4 tests/100,000 人日; Cd PCR 陽性發生率 45.8 tests/100,000 人日; 陽性率為 23.6%.
- 中: Cd PCR 檢驗率 52.3 tests/100,000 人日; Cd PCR 陽性發生率 7.3 tests/100,000 人日; 陽性率為 14.0%.
- 南: Cd PCR 檢驗率 260.5 tests/100,000 人日; Cd PCR 陽性發生率 48.2 tests/100,000 人日; 陽性率為 18.5%.

3. 抗藥性分析:

醫院	metronidazole				vancomycin			
	MIC range	MI ₅₀ C	MIC ₉₀	抗藥%	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	抗藥%
成大	≤0.125 - 2	0.5	0.5	0	≤0.0625 - 4	0.5	1	1.8
台大	≤0.125 - >32	0.5	1	0.5	≤0.0625 - >8	0.5	0.5	1.5
中山	≤0.125 - 2	0.25	0.5	0	≤0.0625 - 4	0.5	0.5	0.9
奇美	≤0.125 - >32	0.25	0.5	4	≤0.0625 - >8	0.25	1	4
署南	≤0.125 - >32	0.25	1	1.7	≤0.0625 - >8	0.5	1	1.7

MIC, mg/L

- 北中南各醫院約有 0-4% metronidazole 或 vancomycin 抗藥性。

4. 抗藥性困難梭狀桿菌個案臨床分析.

醫院	性別	年紀	潛在疾病	曾使用抗生素種類	CDAD發生處	WBC, $\times 10^3$ / mm^3	<i>tcdC</i> deletion	MET MIC, mg/L	VAN MIC, mg/L	治療藥物	治療天數	腹瀉天數	住院天數	VRE移生	癒後
成大	男	79	冠狀動脈心臟病	Penicillin	社區	7.4	No	>32 (R)	>8 (R)	MET 500 mg po tid	6	14	18	NO	出院
成大	女	87	糖尿病,血液透析,膀胱癌	3 rd ,4 th GC Quinolone, Penicillin, Carbapenem	普通病房	17.2	No	>32 (R)	>8 (R)	MET 500 mg ivd tid MET 500 mg po tid VAN 125 mg po qid	14	33	64	YES	死亡
成大	女	89	糖尿病,慢性腎臟病,肝硬化,腫瘤,失智	1 st ,2 nd ,4 th GC, Quinolone, Penicillin, Carbapenem	普通病房	10.6	No	>32 (R)	2 (S)	MET 500 mg po tid	14	9	21	NO	出院
中山	男	67	糖尿病,高血壓,舌癌	Penicillin	ICU	23.56	No	16 (I)	0.5 (S)	無治療			61	YES	死亡
中山	男	75	慢性心衰竭	Penicillin	ICU	9.79	No	>32 (R)	1 (S)	無治療			48	YES	出院
中山	女	73	SCC	Penicillin	ICU	6.95	No	>32 (R)	2 (S)	無治療			21	NO	出院
中山	男	78	糖尿病,冠狀動脈心臟病,陳舊腦血管病變	Cephalosporin	社區	0.99	No	>32 (R)	2 (S)	無治療			1	NO	出院
中山	男	31	B肝,愛滋病	無	普通病房	8.19	No	≤0.125 (S)	4 (R)	無治療			5	NO	死亡

MET = metronidazole; VAN = vancomycin.

*8例抗藥性個案中,3例接受困難梭狀桿菌治療,一例死亡而兩例出院。另五例沒有治療,兩例死亡而三例出院。

5. RT 027 困難梭狀桿菌菌株感染個案.

醫院	性別	年紀	潛在疾病	CDAD 發生地點	WBC, x10 ³ /m m ³	偽膜型 腸炎	MET MIC, mg/L	VAN MIC, mg/L	治療藥物	住院 天數	確診至死亡 天數	確診至復發 天數
台大	女	78	糖尿病,高血壓,肺癌	ICU	14.21	無	1	0.5	Oral MET	31	Yes, 16 天	Yes, 12 天
台大	女	76	糖尿病,冠狀動脈心臟病	普通病房	7.97	無	0.5	0.5	無治療	20	No	No
成大	男	88	高血壓,陳舊型腦血管病變	普通病房	22.1	無	0.25	0.5	Oral MET	9	No	Yes, 25 天
奇美	女	93	高血壓,中風,失智	普通病房	36.2	無	1	0.5	Oral MET	14	Yes	No
奇美	女	63	糖尿病,腎衰竭	普通病房	-	無	0.5	0.125	Oral MET	43	No	No
奇美	女	91	高血壓,糖尿病	普通病房	13.3	無	0.5	0.25	Oral MET	15	No	No

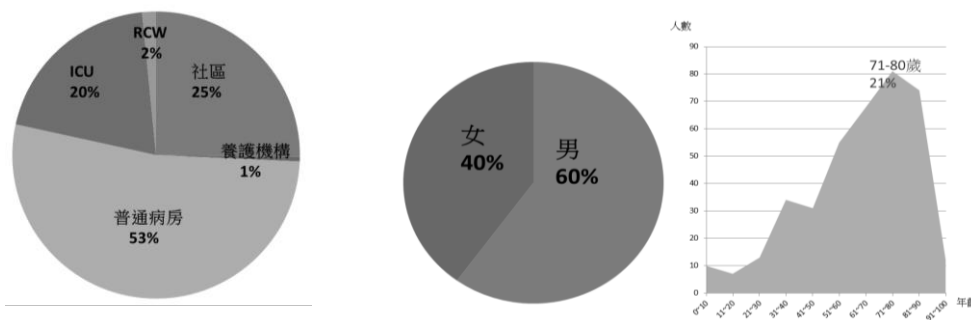
- 六例都接受治療，兩例死亡及兩例復發。

五. 臨床研究成果與分析

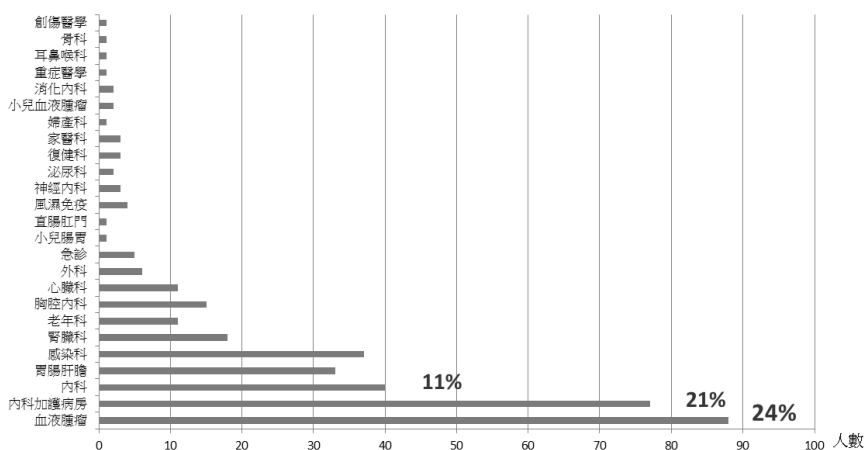
1. 三家醫院 2016.01-2016.11，385 例感染個案做臨床分析：

A. 發病地點：一般病房(53%)，社區(25%)，加護病房(20%)，及養護機構(2%)。

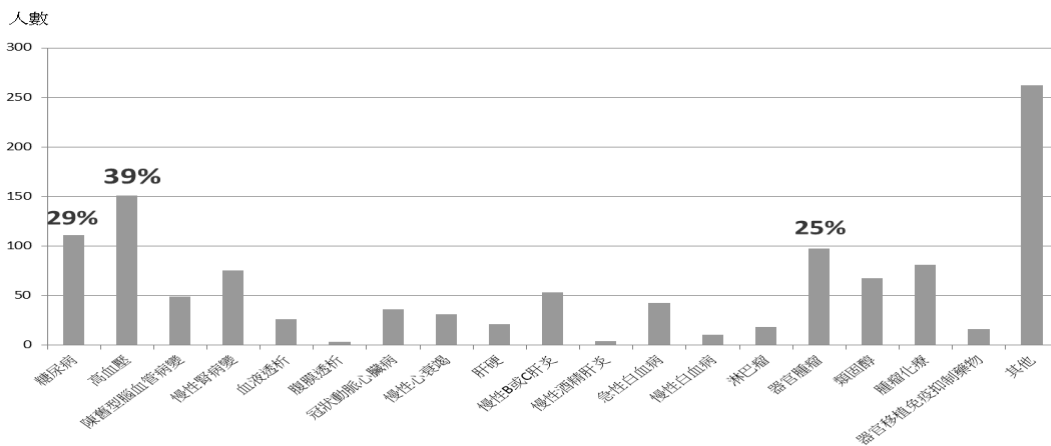
B. 男性 60%，年齡分佈以 71-80 歲比率最多(21%)。



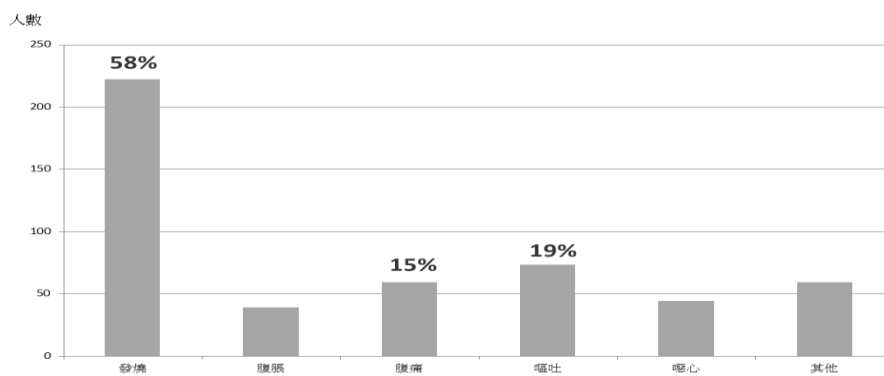
C. 住院病人科別：血液腫瘤科最多(24%)，ICU(21%)及內科(11%)。



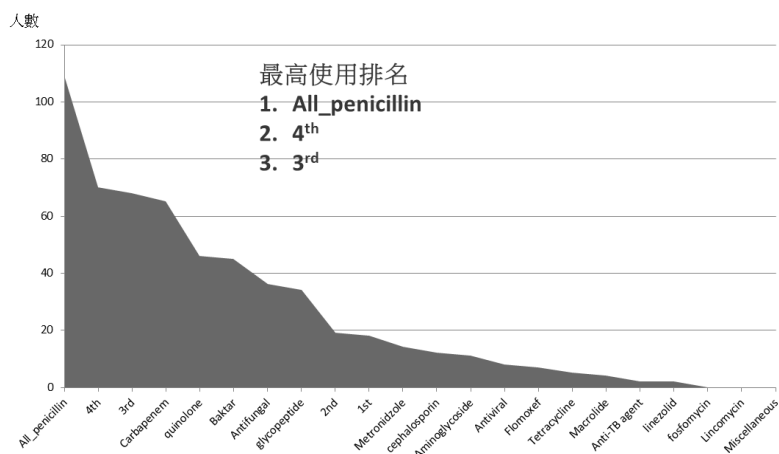
D. 病人潛在疾病：高血壓(39%)，糖尿病(29%)實體器官腫瘤(25%)



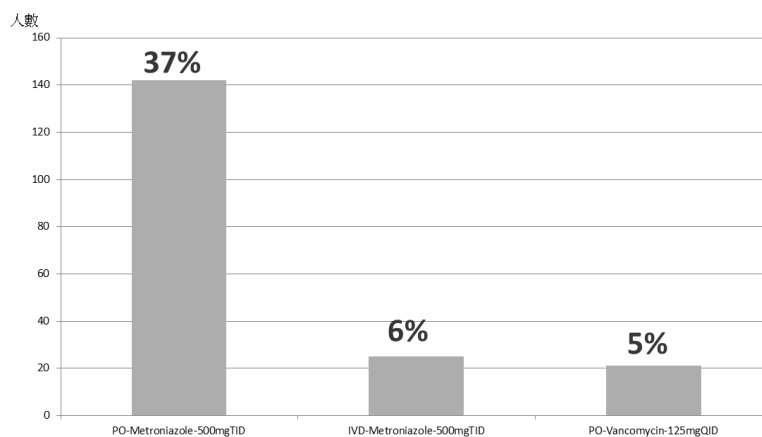
E. 除腹瀉外，病人常見發燒(58%)、嘔吐(19%)及腹痛(15%)。



F. 腹瀉前一個月內曾用過抗生素：**盤尼西林 (25%)**，**第四代頭孢子素 (18%)**或**第三代頭孢子素 (14%)**。



G. 治療最常啟用口服 metronidazole (37%, 142)



H. 當次住院死亡率: 18% (70).

2. 171 位病人困難梭狀桿菌感染，菌株有無 binary toxin 做臨床比較：
白血病患者較常受 binary toxin 菌株感染。

Characteristics	Case number (%)		P values
	Binary toxin, n=15	No binary toxin, n=156	
男性	8 (53.3)	78 (50)	0.91
年齡, 歲	62±8.0	60±14.9	0.28
發病地點			
加護病房	3 (20.0)	34 (21.8)	1.00
病房	10 (66.7)	93 (59.6)	0.78
社區	2 (13.3)	27 (17.3)	1.00
潛在疾病			
高血壓	5 (33.3)	61 (39.1)	0.57
糖尿病	4 (26.7)	31 (19.8)	0.99
中風病史	2 (13.3)	17 (10.9)	0.82
慢性腎病變 (Ccr< 60)	1 (6.7)	33 (21.1)	0.19
洗腎	1 (6.7)	13 (8.3)	0.84
急性白血病	4 (26.7)	14 (8.9)	0.02
淋巴瘤	1 (6.7)	12 (7.7)	0.88
器官腫瘤	4 (26.7)	38 (24.3)	0.77
預後			
嚴重 CDI [#]	3 (20.0)	28 (18.0)	0.85
VRE 移生	1 (6.7)	38 (24.2)	0.20
死亡	5 (33.3)	37 (23.7)	0.53

個案(%)代表, 除非特別提及.

*住院前 3 個月使用過抗生素

[#]白血球 >15,000/ μ L 或血液 creatinine 比住院前上升 150%

3. 成大醫院 104 與 105 年間, 各隨機挑選 100 位糞便有或沒有產毒性困難梭狀桿菌患者, 排除門診或住院超長個案 (住院超過 100 天), 有 91 位困難梭狀桿菌感染者與 95 位住院中未曾發生困難梭狀桿菌感染患者, 做分析比較。

變項	CDI(+), n=91	CDI(-), n=95
男性	49, 54%	53, 56%
平均年齡, 歲	67	62
年齡(最低-最高), 歲	2-93	2-95
平均住院費用, 元(新台幣)	8523	11,353
住院費用(最低-最高), 元(新台幣)	11,629 - 1,408,035	23,290 - 1,857,816
住院天數(平均), 天	27	31
Cd 送檢後至出院天數(平均)	14	16
Cd 送檢後至死亡天數(平均)	7	19
當次住院死亡	10, 11%	29, 30%

分析結果發現困難梭狀桿菌感染病人平均年齡大於未感染者，但卻有較少的住院花費、住院天數與住院死亡率。推測可能與病患選樣或潛在疾病有關，將再做詳細臨床選樣和統計分析。

4. 醫療院所醫師、感染管制師或檢驗師，問卷詢問；共 441 位接受問卷，280 (63.5%) 表示機構定期調查感染盛行率，347 (78.7%) 機構有感控措施，採用接觸隔離 (75.7%)，戴手套 (88.9%) 或隔離衣 (80.8%)，單獨房間隔離 (49.7%)，肥皂或清潔液作濕洗手 (83.2%)，避免酒精洗手 (63.3%)，及 1,000 ppm 漂白水 (87.1%) 環境清潔。

六、結論與建議

1. 台灣醫院困難梭狀桿菌感染有一定**發生率**，北中南醫院發現高毒性菌株及抗藥性菌株存在。
2. 台灣醫院困難梭狀桿菌感染管制措施不一，部分感染管制議題認知不同，建議加強感染管制教育。

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫 105年計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

第二年度計畫中，持續收集北中南醫院個案及菌株，發現北中南醫院持續有困難梭狀桿菌感染個案，經檢驗藥物敏感性，各醫院都有少數抗藥性細菌，值得繼續注意。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

困難梭狀桿菌感染是種院內感染細菌，在住院天數過長或持續使用抗生素時發生。建議一般大眾減少必要住院時間或不必要抗生素使用，能減少困難梭狀桿菌感染風險。

3. 計畫對醫藥技術、品質提昇或衛生政策之具體建議

困難梭狀桿菌感染持續在醫療院所存在，有少數高毒性菌株及抗藥性菌株。建議培養民眾正確用藥知識及住院觀念，擴大困難梭狀桿菌監測，了解困難梭狀桿菌盛行狀況。

參考文獻

1. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359: 1932-40.
2. Chung CH, Wu CJ, Lee HC, et al. *Clostridium difficile* infection at a medical center in southern Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. J Microbiol Immunol Infect 2010;43:119-25.
3. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 5:2-20.
4. DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. Curr Opin Infect Dis 2008;21:500-7.
5. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46 Suppl 1:S43-9.
6. Hung YP, Lin HJ, Tsai BY, Liu HC, Liu HC, Lee JC, Wu YH, Wilcox MH, Fawley WN, Hsueh PR, Tsai PJ, Ko WC. *Clostridium difficile* ribotype 126 in southern Taiwan: A cluster of three symptomatic cases. Anaerobe. 2014 Jun 21.
7. Hung YP, Cia CT, Tsai BY, Chen PC, Lin HJ, Liu HC, Lee JC, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC. The first case of severe *Clostridium difficile* ribotype 027 infection in Taiwan. J Infect. 2014 Aug 21.
8. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. Am J Epidemiol 1988;127:1289-94.
9. Cohen SH, Tang YJ, Muenzer J, Gumerlock PH, Silva J, Jr. Isolation of various genotypes of *Clostridium difficile* from patients and the environment in an oncology ward. Clin Infect Dis 1997;24:889-93.