



衛生署疾病管制局

# 醫療照護相關感染微生物與 常見抗藥性細菌介紹

台大醫院感染控制中心 陳宜君主任



## 主講人簡介

- 國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所博士
- 臺大醫院內科部感染科主治醫師
- 國立臺灣大學醫學院內科教授
- 臺大醫院感染控制中心主任
- 臺灣感染症醫學會理事



# 課程大綱

- 疾病及防治基本概念
- 監測及防治重點微生物
- 流行病學監測資料
- 流行病學重要微生物特性
- 微生物檢驗室或感管醫檢師在醫院流行病學及感染管制扮演的角色



衛生署疾病管制局

# 疾病及防治基本概念



# 傳染性疾病不同於其他人類疾病的特徵

## 傳染病永恆的挑戰

1. 具有變幻莫測的特性以及對全球爆炸性影響的潛力
2. 即使對恢復後的再感染具有持久的免疫力的宿主仍頻繁在感染
3. 疾病依賴單一病原，不需多種輔助因子
4. 有加乘效應，且可傳播性
5. 可預防的潛力，且有治療的可能性
6. 可根除的潛力
7. 病原體因複製和突變的能力，適應性強，相對於人類宿主的有進化優勢
8. 人類行為的複雜性，以及對大自然的密切依賴
9. 經常淵源於其他動物或在其他動物協同演化
10. 治療的影響不僅侷限於罹病者本身，且對於其接觸之人類社群，微生物和動物生態系統有加乘效應，包括正向的影響(預防感染)或負向的影響(抗藥性)



## 有利於傳染性病原崛起的因素

1. 微生物適應與演變
2. 人類易感性
3. 氣候變化
4. 生態改變
5. 人類性質及行為
6. 經濟發展及土地利用
7. 國際旅行和貿易
8. 科技和產業
9. 公共衛生措施瓦解
10. 貧困和社會不平等
11. 戰爭和飢荒
12. 缺乏政治意願
13. 意圖傷害

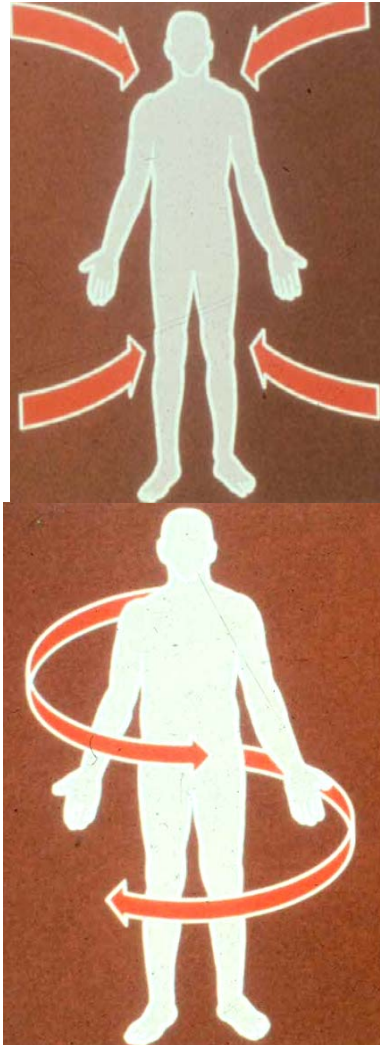


# 傳染病大分類

類型疾病	描述
既定感染病	地方流行疾病已盛行一段時間，有相對穩定和可預測的發病率和死亡率。例如，病毒和細菌的呼吸道和腹瀉疾病，藥物敏感的肺結核和瘧疾，寄生蟲病等熱帶疾病，醫療照護相關感染
新興感染病	第一次確認在人類宿主產生疾病。例如，愛滋病毒/愛滋病，Nipah病毒，嚴重急性呼吸道症候群(SARS)
再現的感染病	在歷史上已確認在人類宿主產生疾病，但出現在新的地理分布位置（例如，西尼羅河病毒(West Nile virus)在美國），或具有抗藥性（如流感，methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ，抗藥性瘧疾），或具有新的致病力(新型流感)，或明顯控制後或絕跡後再次出現（例如，在非洲部分地區脊髓灰質炎 (polio)，霍亂在海地，登革熱(dengus)在美國佛羅里達州），或在特殊情況下（例如，2001年故意釋放的炭疽）



## 病原菌的來源



外因性（交叉性）感染：

**Exogenous infection, cross or horizontal infection**

**Microorganisms originate from other patients or healthcare personnel (e.g., *S. aureus*) or from inanimate objects (e.g., *Acinetobacter baumannii*)**

內因性（自身或潛在性）感染：

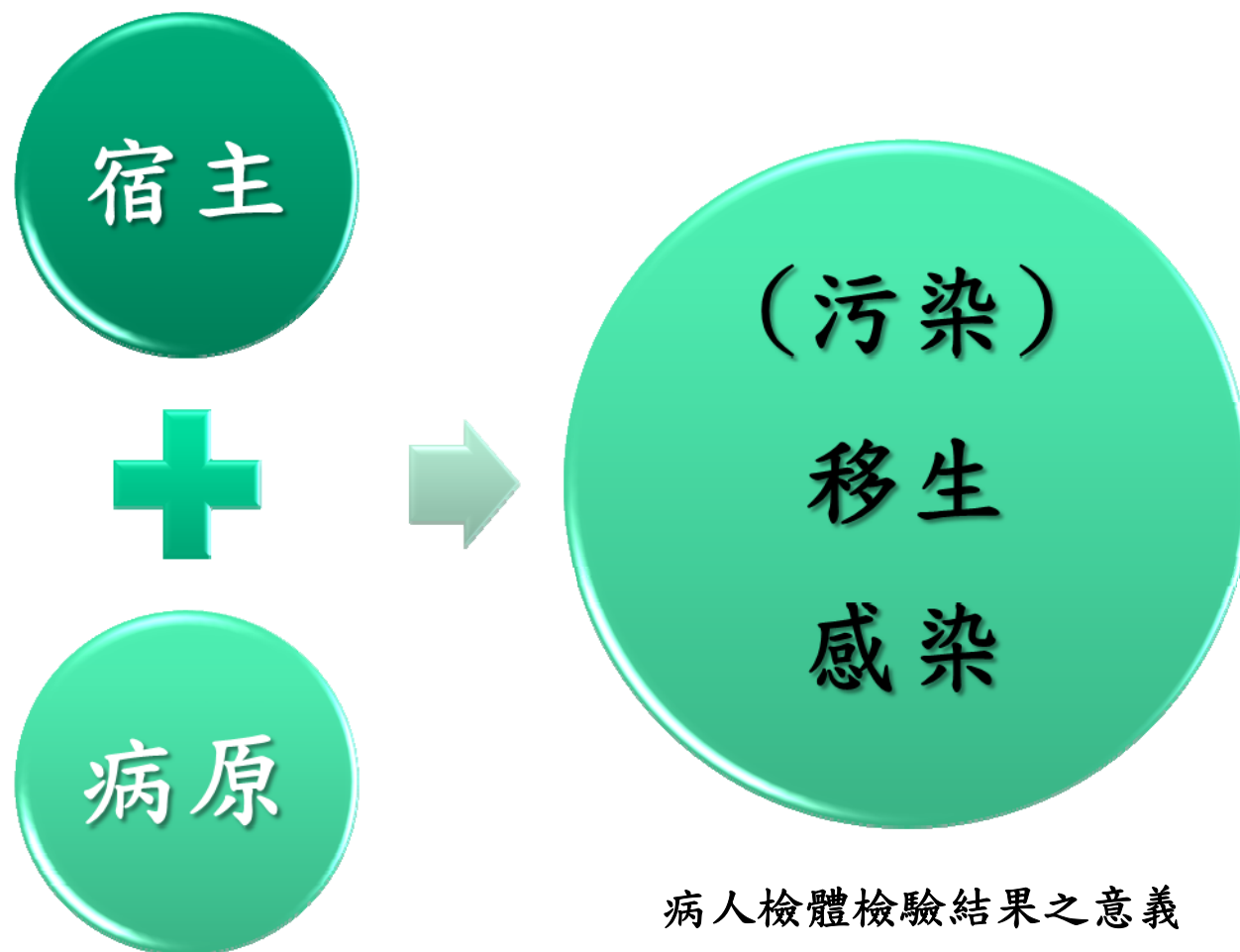
**Endogenous infection (e.g., *E. coli*), self infection, latent infection (e.g., TB)**

**Microorganisms originate from the patient's own body**



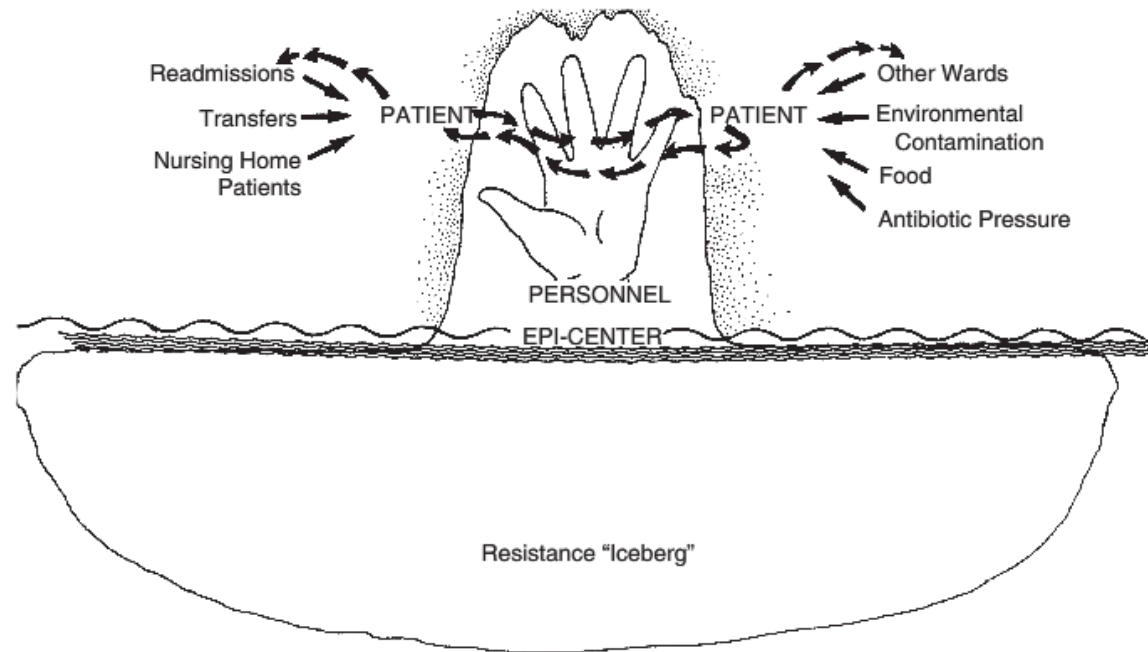


## 宿主與病原的互動結果



## 感染管制冰山現象

- 帶菌者只有一部份會產生感染的徵象，而在醫療常規下進行採檢送驗，而被發現有帶菌
- 不論臨床上是否有感染，帶菌者皆可能成為傳播源頭，其身上之流行病學重要微生物藉由不同的方式或途徑交叉散播影響環境及其他人。



# 感染傳播鏈

- ✓ 接觸：直接接觸病人及其血體液分泌物，或接觸被污染之環境（含儀器、設施）
- ✓ 呼吸道：空氣傳播、飛沫傳播
- ✓ 共同媒介
- ✓ 蟲媒

傳播

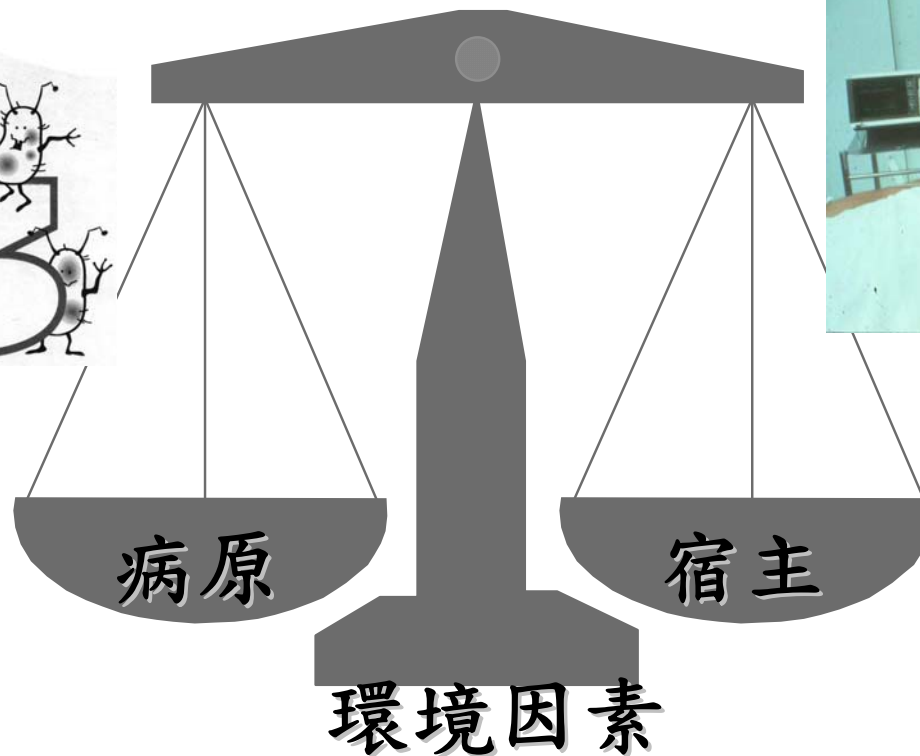
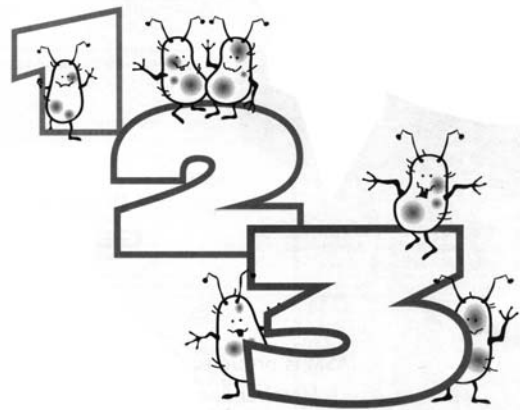
病原

易感宿主

病人（感染或移生）  
醫療工作人員、家屬  
環境：食物，水，設備

慢性疾病等生理狀態  
侵入性醫療處置  
免疫抑制藥物  
抗微生物制劑

感染的發生及疾病嚴重度是宿主因素與病原因素的  
互動平衡結果，其結果會因環境因素而異





# 病原

## 主要病原 **“Principal”** pathogens

經常性在一定比例的免疫防禦系統顯然是完整的宿主導致疾病

如肺炎鏈球菌，金黃色葡萄球菌，結核菌，SARS冠狀病毒，高致病禽流感病毒A/H5N1

## 伺機病原 **Opportunistic** pathogens

通常不會在完整免疫防禦系統的宿主導致疾病，但在住院和免疫功能低下的病人造成破壞性的疾病

如綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)



衛生署疾病管制局

# 監測及防治重點微生物



## 醫療院所監測及防治重點微生物

類型疾病	重點微生物	防治重點
既定感染病	地方流行疾病，例如結核病、流感、醫療照護相關感染	落實標準防護措施， 提高警覺發現或診斷， 適當安置病人， 及實施特殊防護措施
異常事件（包括群突發）	多重抗藥性細菌、困難梭菌、百日咳；疥瘡；結核病；諾羅病毒、流感病毒、麻疹、水痘、parvovirus	
新興或再現的感染病	愛滋病、SARS冠狀病毒、登革熱、H5N1)禽流感	



## 醫療照護相關感染監測及防治重點微生物

微生物	縮寫	描述
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	對oxacillin具抗藥性之金黃色葡萄球菌
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	CRAB	對carbapenem (imipenem, meropenem)具抗藥性之 <i>Acinetobacter baumannii</i>
Vancomycin-resistant enterococci	VRE	對vancomycin具抗藥性之腸球菌
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	CRE	對carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem)具抗藥性之腸道菌屬 Enterobacteriaceae，包括NDM-1 (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1)腸道菌感染症，以克雷白氏肺炎桿菌 ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) 及大腸桿菌 ( <i>Escherichia coli</i> ) 最常見
<i>Clostridium difficile</i>		困難梭狀桿菌
<i>Candida</i>		念珠菌





## 醫療院所監測及防治重點微生物 為什麼是這些微生物？

- ✓ 在過去的三十年中，這些微生物已經在美國醫院的盛行率增加
- ✓ 這些微生物病人的安全具有重要意義
- ✓ 治療這些感染的選項往往極其有限
- ✓ 這些微生物感染增加住院時間，費用，以及死亡





衛生署疾病管制局

# 流行病學監測資料

# 多重抗藥性細菌因地區略有不同

## North America

<b>VRE (<i>E. faecium</i>)</b>	<b>66.9%</b>
<b>MRSA</b>	<b>53.2%</b>
<b>ESBL-<i>K. pneumoniae</i></b>	<b>9.8%</b>
<b><i>A. baumannii</i> (IMP-R)</b>	<b>13.5%</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> (IMP-R)</b>	<b>15.0%</b>
<b><i>Enterobacter</i> spp. (Caz-R)</b>	<b>35.7%</b>

## Europe

<b>VRE (<i>E. faecium</i>)</b>	<b>15.1%</b>
<b>MRSA</b>	<b>25.4%</b>
<b>ESBL-<i>K. pneumoniae</i></b>	<b>16.4%</b>
<b><i>A. baumannii</i> (IMP-R)</b>	<b>15.0%</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> (IMP-R)</b>	<b>17.4%</b>
<b><i>Enterobacter</i> spp. (Caz-R)</b>	<b>42.8%</b>



## Latin America

<b>VRE (<i>E. faecium</i>)</b>	<b>49.6%</b>
<b>MRSA</b>	<b>46.2%</b>
<b>ESBL-<i>K. pneumoniae</i></b>	<b>38.6%</b>
<b><i>A. baumannii</i> (IMP-R)</b>	<b>37.5%</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> (IMP-R)</b>	<b>33.2%</b>
<b><i>Enterobacter</i> spp. (Caz-R)</b>	<b>33.3%</b>

## Asia Pacific

<b>VRE (<i>E. faecium</i>)</b>	<b>23.6%</b>
<b>MRSA</b>	<b>41.2%</b>
<b>ESBL-<i>K. pneumoniae</i></b>	<b>20.9%</b>
<b><i>A. baumannii</i> (IMP-R)</b>	<b>35.5%</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> (IMP-R)</b>	<b>18.1%</b>
<b><i>Enterobacter</i> spp. (Caz-R)</b>	<b>60.0%</b>



# 多重抗藥性細菌因醫院性質略有不同

## 加護病房醫療照護感染病原菌排名

### 醫學中心

菌株	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年Q1
<i>Candida</i> species ✦	8	8	7	5	1	1	1	1	1	1
✦ <i>Acinetobacter baumannii</i>	3	3	2	3	2	2	2	2	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1	1	3	3	3	3	4	3
<i>Escherichia coli</i>	4	4	3	2	4	4	4	4	3	4
✦ <i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	4	6	6	5	7	7	6	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5	5	4	5	6	5	5	5	6
✦ Yeast-like	10	9	9	7	7	7	6	6	7	5
<i>Enterobacter</i> species	6	6	6	9	8	8	8	8	8	9
✦ <i>Coagulase negative staphylococci</i>	7	7	8	8	9	9	9	9	9	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10

### 區域醫院



皮膚菌叢

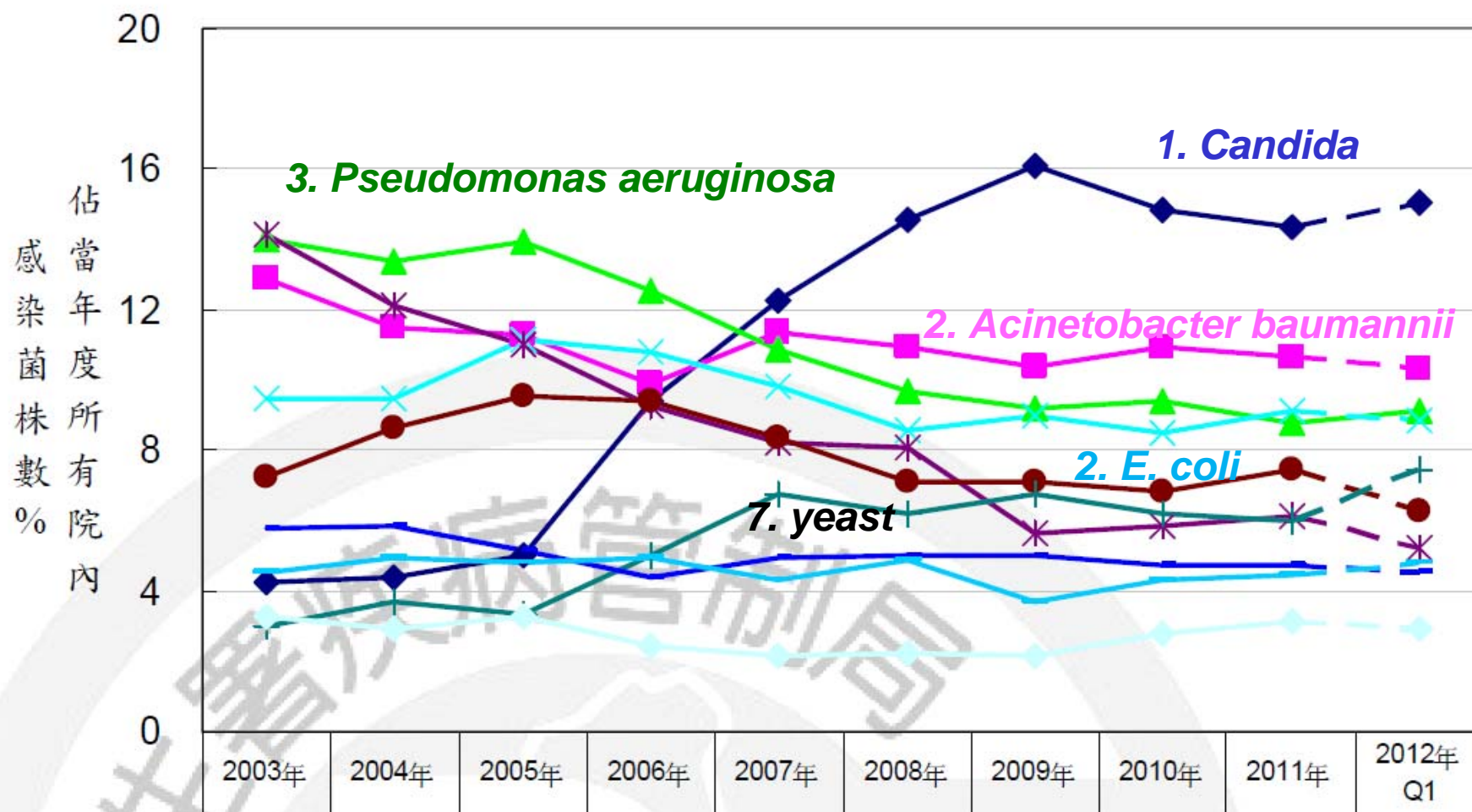


抗生素壓力為主

菌株	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年Q1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	1	2	5	4	5	4
✦ <i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2	3	4	2	1	1	1	2	3
<i>Escherichia coli</i>	4	4	2	3	5	4	3	5	3	2
✦ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5	4	2	4	5	4	3	4	5
✦ <i>Staphylococcus aureus</i>	2	3	5	5	6	6	6	6	6	6
✦ <i>Candida</i> species	11	10	9	6	3	3	2	2	1	1
<i>Enterobacter</i> species	6	6	6	7	7	7	7	8	7	8
✦ <i>Coagulase negative staphylococci</i>	7	7	7	8	9	8	8	7	8	7
✦ Yeast-like	12	12	12	9	8	9	9	9	9	9
<i>Proteus</i> species	8	8	8	10	12	10	11	10	10	12

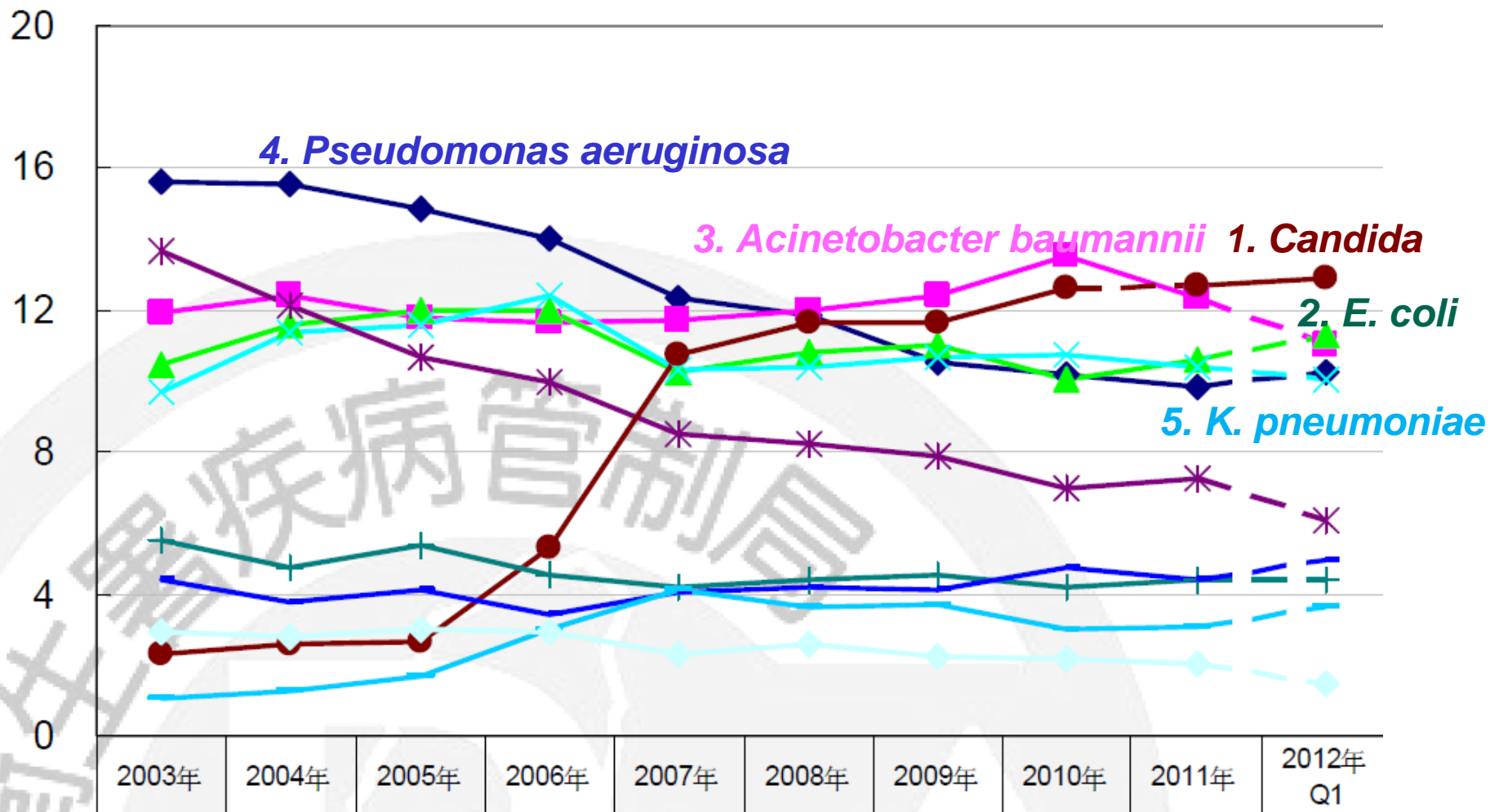


## 醫學中心加護病房醫療照護相關感染常見菌株變遷



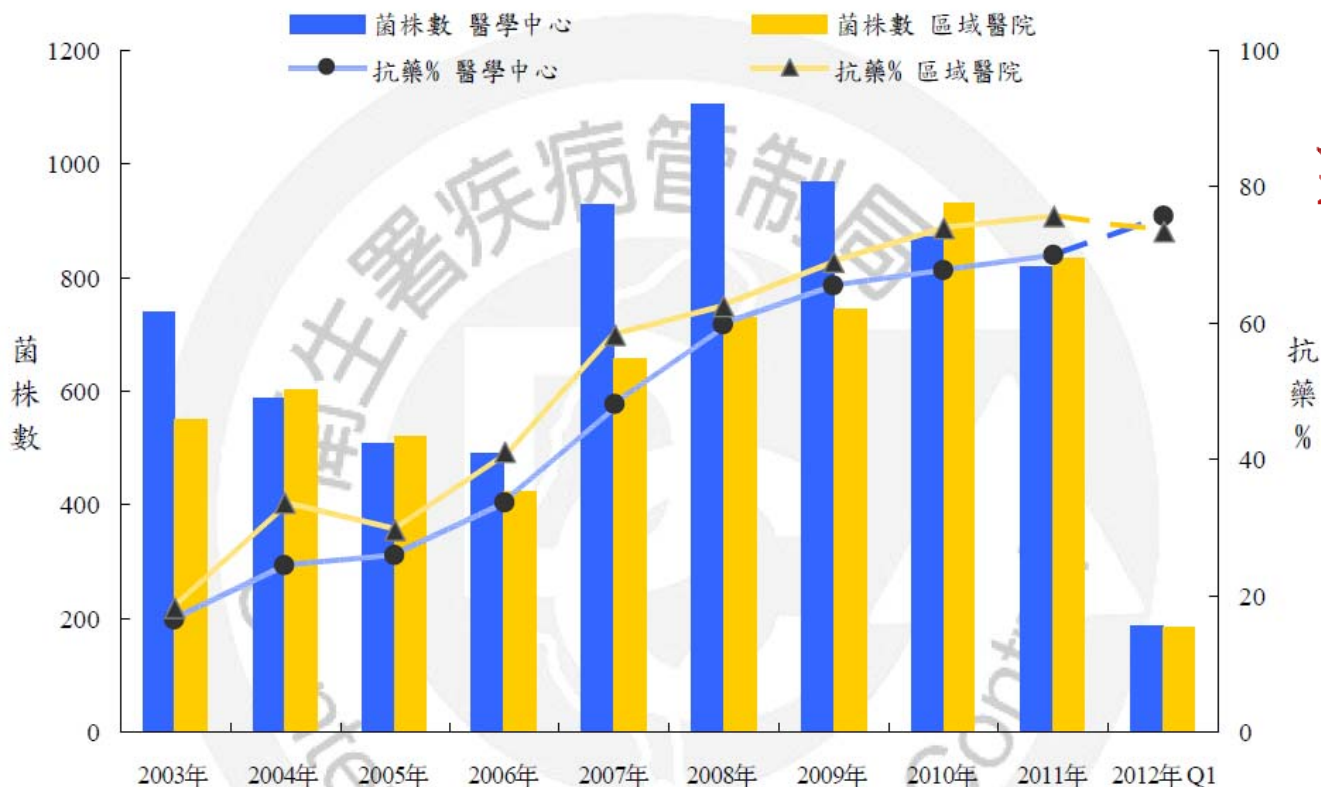


### 區域醫院加護病房醫療照護相關感染常見菌株變遷





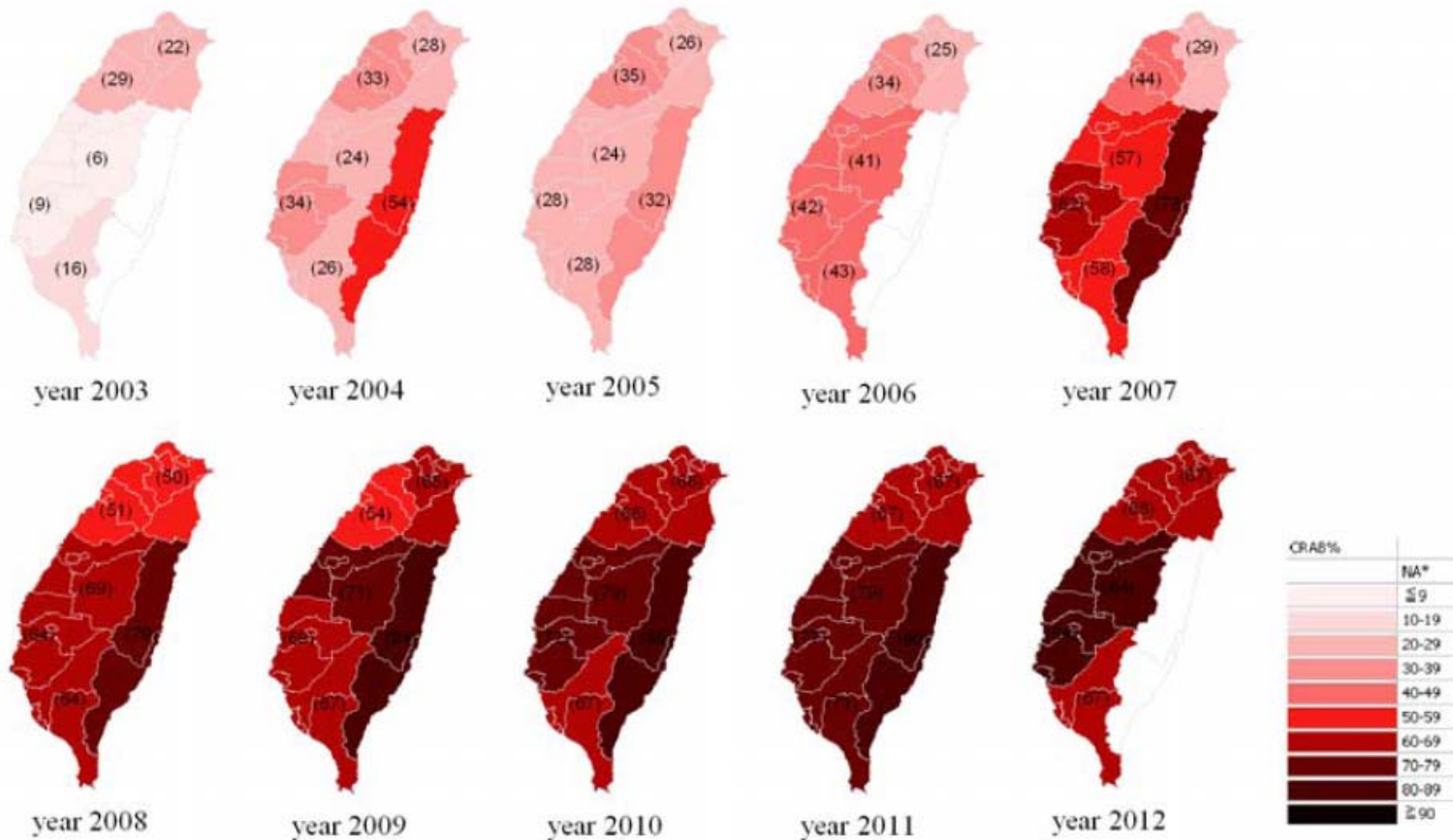
## 加護病房醫療照護相關 Carbapenem-Resistant *A. baumannii* 感染



- 註：1 抗藥%：加總抗藥性測試為 intermediate 及 resistant 二類；  
2. AB(*Acinetobacter baumannii*)包含 TNIS 通報菌株 *Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus* 及 *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex；  
3. CRAB：對 carbapenem 類中的 imipenem 或 meropenem 任一抗生素具抗藥性之 AB。



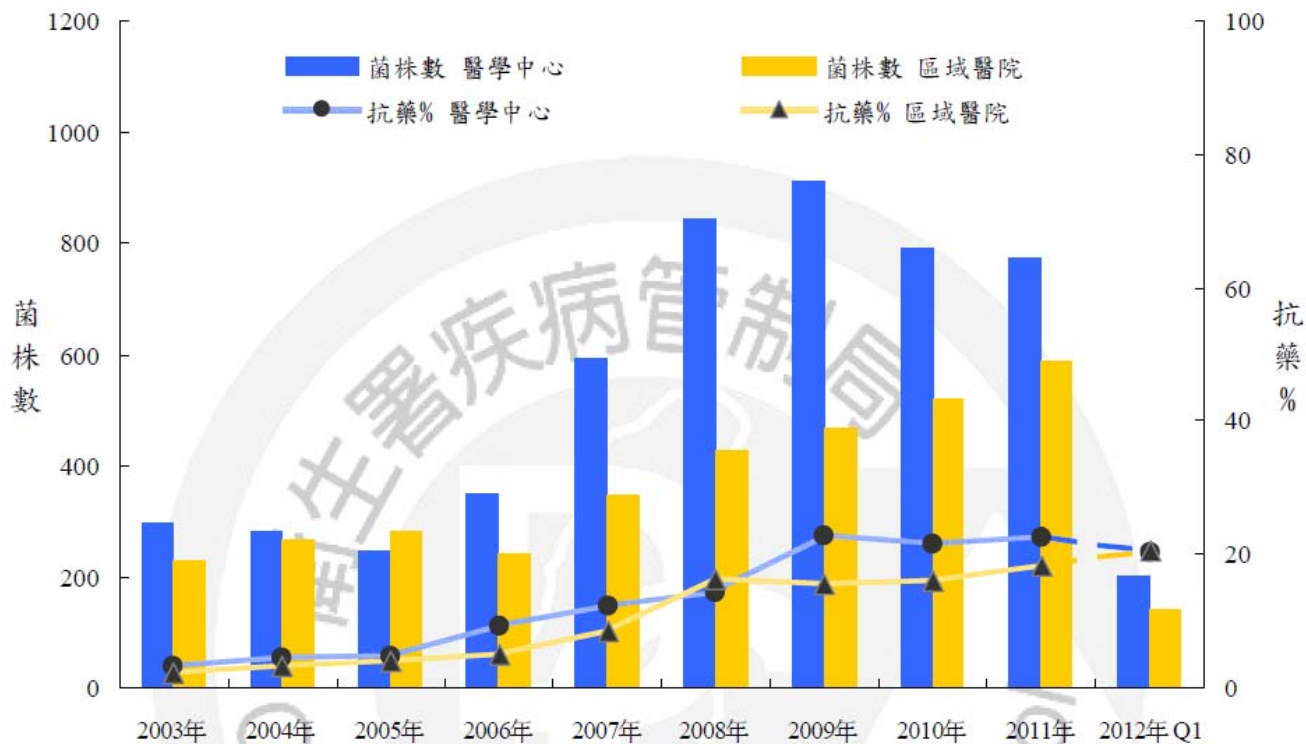
加護病房醫療照護相關Carbapenem-Resistant *A. baumannii*感染因地區及年度略有不同







## 加護病房醫療照護相關 Vancomycin-Resistant Enterococci 感染



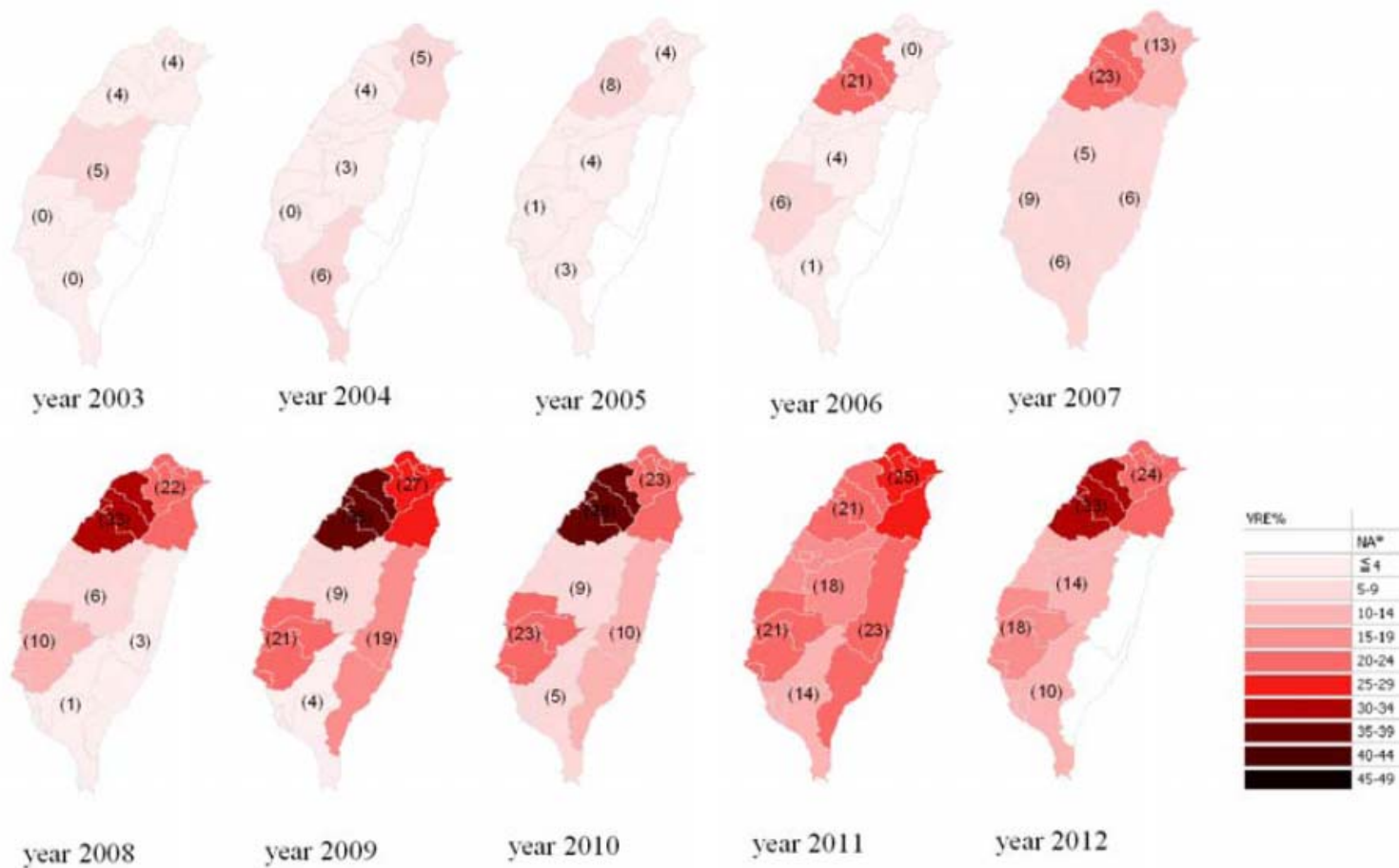
註：1 抗藥%：加總抗藥性測試為 intermediate 及 resistant 二類；

2. VRE 之 Enterococci 分析包含 TNIS 通報菌株 *Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium*、*Enterococcus durans*、*Enterococcus hirae*、*Enterococcus malodoratus*、*Enterococcus mundtii*、*Enterococcus spp.* 和 *Enterococcus raffinosus*；而 *Enterococcus casseliflavus* 和 *Enterococcus gallinarum* 因菌株特性，通常不被認為是真的 VRE；

3. VRE：對 vancomycin 具抗藥性之 Enterococci。



# 加護病房醫療照護相關Vancomycin-Resistant Enterococci感染 因地區及年度略有不同





## 由醫療院所監測資料瞭解防治重點

### 醫療照顧相關血流感染發生率的時間趨勢

Pathogen	Incidence (per 100 discharges)		
	1981	2007	Average annual percent change (95% confidence interval)
Gram-positive aerobic bacteria	0.092	0.617	8.4 (7.0 - 9.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.024	0.203	10.3 (8.1 - 12.5)
<b>Methicillin-resistant</b>	0.000	0.138	23.4 (16.9 - 30.2)
Gram-negative aerobic bacteria	0.291	1.137	5.4 (4.7 - 6.1)
<i>Acinetobacter species</i>	0.040	0.217	7.7 (6.3 - 9.1)
<b>Extensively drug-resistant</b>	0.000	0.045	62.1 (37.7 - 90.8)
Fungi	0.008	0.213	15.0 (9.9 - 20.4)
<i>Candida albicans</i>	0.000	0.105	13.5 (8.7 - 18.4)



衛生署疾病管制局

# 流行病學重要微生物特性



## Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

特性	敘述
細菌分類	革蘭氏陽性球菌
儲存窩	金黃色葡萄球菌是人體皮膚、鼻腔、口腔、腸道之正常菌群
環境污染	病人住過環境—69~73%，護佐衣物—65%，醫護人員的手套上—42% 藥車盒、血壓監視器、3M膠台、電動門按鍵、敷料剪、鑷子、棉球蓋、病歷、護理站桌面、床旁桌、呼吸器表面、急救車、灌食器、洗手台、工作人員的手、保溫箱等
環境存活	床圍簾可達數日~數月，制服及實驗衣至少1日
臨床重要性	對大部分抗生素都具抵抗性，只有少數抗生素，如Vancomycin有效---但2002年已有VRSA出現



## Vancomycin-resistant enterococci

特性	敘述
細菌分類	革蘭氏陽性球菌
儲存窩	常見菌株 <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> ，為正常腸道菌叢的一部份
環境污染	醫院環境可被廣泛污染，包括門把、床欄、床單、馬桶蓋、便盆，尿壺，備用床、血壓計，聽診器，監控設備、呼吸器潮濕瓶、護理站桌、電腦鍵盤及滑鼠、3M膠台、換藥車、換藥車上的優紗盒、呼吸器潮濕瓶的水、飲水機按鈕、工作車、磅秤等
環境存活	可存活於惡劣環境
臨床重要性	引起泌尿道感染、敗血症、骨盆感染及傷口感染，引起群突發



# 鮑氏不動(靜止)桿菌

## *Acinetobacter baumannii*

特性	敘述	Mandell 7 <sup>th</sup> ed. Chap 222,
細菌分類	葡萄糖非發酵性格蘭氏陰性球桿菌	
儲存窩	<p>不動桿菌生長條件簡單，廣泛存於自然環境中(泥土與水)，包括有機或乾燥無生命的物體上。曾在巴斯德滅菌奶、冷凍食品、冰鮮家禽、蒸發霧、水龍頭及自來水等被培養出</p> <p>人類正常菌叢之一，可能存在於皮膚(25%)、呼吸道(7%短暫的咽喉移生)及腸胃道。是醫院工作人員的皮膚上最常見的持續存在革蘭氏陰性桿菌移生菌叢</p>	



## 鮑氏不動(靜止)桿菌 *Acinetobacter baumannii*

特性	敘述
環境污染	醫院環境可被廣泛污染，包括病床墊、床欄、床旁桌等病人區，此外儀器或設備(包括呼吸器、監視器)表面、蒸餾水、靜脈輸液、潮濕瓶、治療車、換藥車、灌食器、多劑量藥物、X光機、喉鏡、皂液器、醫院的空氣、工作人員的手、病歷、電腦鍵盤等，交叉散播，造成院內群突發
環境存活	乾燥環境可存活數月，媲美 <i>S. aureus</i>
臨床重要性	抗藥性菌株造成院內群突發，尤其是在加護病房、呼吸照護中心，容易受影響之病人包括長期住院與低抵抗力病人。困難治療。





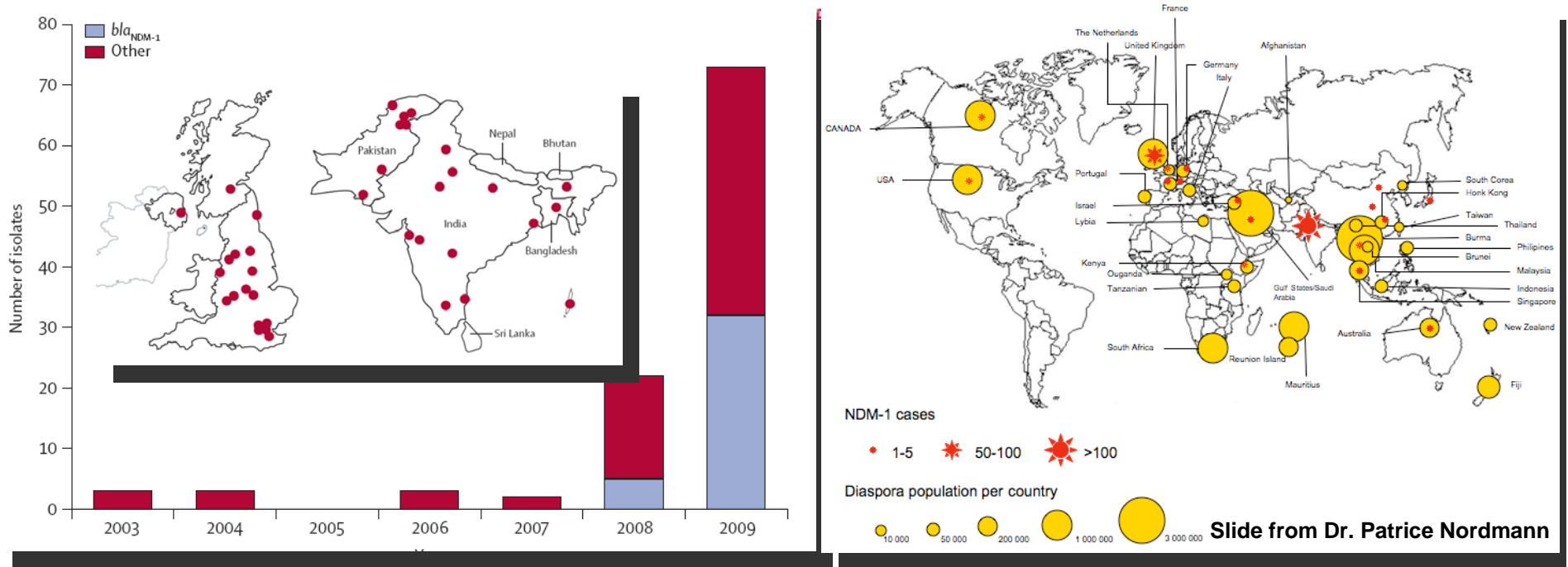
# NDM-1 腸道菌感染症

99年9月9日列入第四類法定傳染病

- **NDM-1**：New-Delhi metallo beta-lactamase 1，一種可以產生酵素而破壞抗生素作用的細菌基因，帶有這種基因的細菌通常對fluoroquinolones、aminoglycosides 和  $\beta$ -lactams (特別是carbapenem)等多種抗生素具有抗藥性
- 目前帶有NDM-1 基因的細菌以腸道菌科 (Enterobacteriaceae)為主，其中以克雷白氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及大腸桿菌 (*E. coli*) 最常見
- 醫師懷疑病人為「**NDM-1 腸道菌感染症**」者，或曾接受侵入性或外科手術而出現感染症狀者，其臨床檢體分離出具 carbapenem 抗藥性的腸道菌(CRE)，且曾有國外旅遊史、醫療史或接觸史者，應於二十四小時內完成通報，並將菌株送疾病管制局確認

# Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

## 抗藥性細菌掘起並快速散播



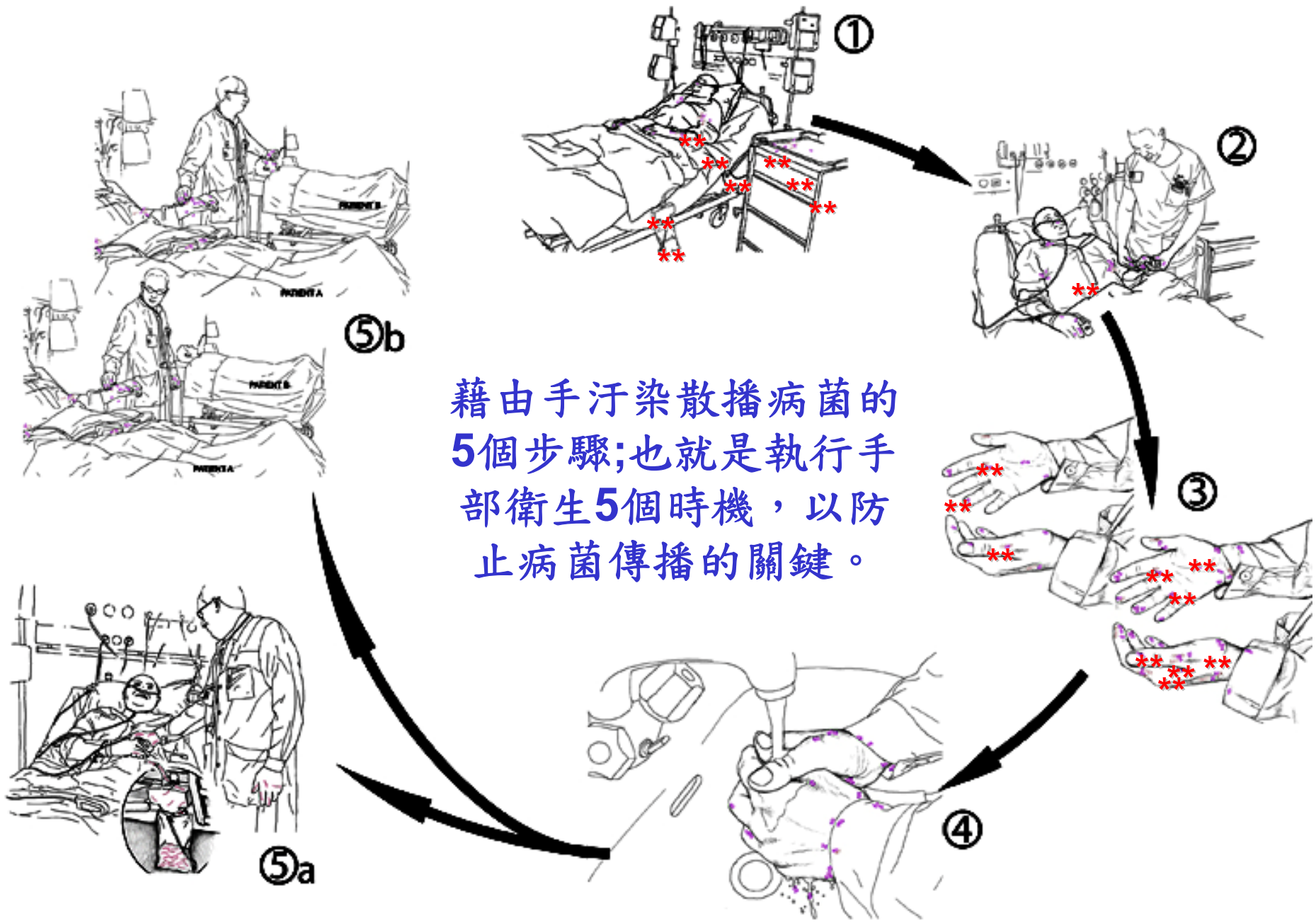
**Findings** We identified 44 isolates with NDM-1 in Chennai, 26 in Haryana, 37 in the UK, and 73 in other sites in India and Pakistan. NDM-1 was mostly found among *Escherichia coli* (36) and *Klebsiella pneumoniae* (111), which were highly resistant to all antibiotics except to tigecycline and colistin. *K pneumoniae* isolates from Haryana were clonal but NDM-1 producers from the UK and Chennai were clonally diverse. Most isolates carried the NDM-1 gene on plasmids: those from UK and Chennai were readily transferable whereas those from Haryana were not conjugative. Many of the UK NDM-1 positive patients had travelled to India or Pakistan within the past year, or had links with these countries.

**Interpretation** The potential of NDM-1 to be a worldwide public health problem is great, and co-ordinated international surveillance is needed. Kumarasamy et al; *Lancet Infect Dis* 2010;10: 597–602



## 抗藥性菌株的傳播途徑

- 主要藉由人與人之間或已污染的環境及器械等之接觸傳播。
- 接觸傳播方式包括
  - (1) 直接接觸：藉由接觸到有抗藥性菌株移生 (colonization) 或感染 (infection) 之病患，如擦澡、翻身、換衣服時，未清潔手再直接接觸到易感受宿主而產生交互傳播。
  - (2) 間接接觸：藉由接觸到被抗藥性菌株污染之器械、環境、醫療儀器及隔離衣...等而產生交互傳播。

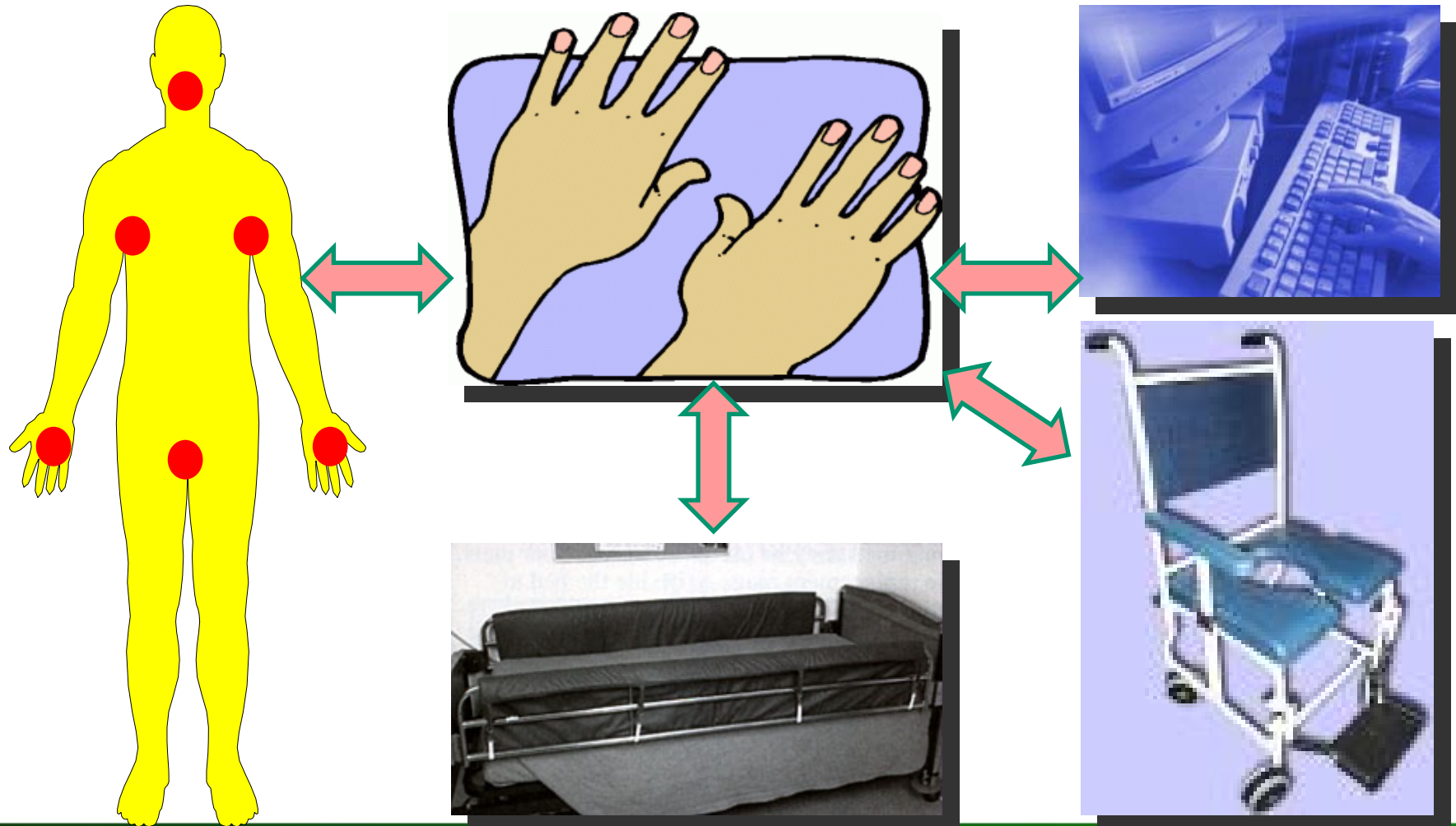




## 病菌污染醫療工作人員的手

微生物	污染比例	持久性
<i>Staphylococcus aureus</i>	10-78%	$\geq 150$ min
Vancomycin-resistant enterococci	~41%	~60 min
<i>Acinetobacter</i>	3-15 %	$\geq 150$ min
<i>Klebsiella</i>	17%	~120 min
<i>Serratia marcescens</i>	15-24%	$\geq 30$ min
<i>Candida</i>	23-81%	60 min

# 交叉傳播的途徑是多元





## 藉由人的雙手污染環境

**X** 為VRE培養陽性部位



~ 污染的環境表面增加交叉感染的機會 ~

The Risk of Hand and Glove Contamination after Contact with a VRE (+) Patient Environment. Hayden M, ICAAC, 2001, Chicago, IL.  
VRE: vancomycin-resistant enterococci



## 病菌污染物體表面

微生物	持久性
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 wk-7 mo
Vancomycin-resistant enterococci	5 d- 4 mo
<i>Acinetobacter</i>	3 d- 5 mo
<i>Klebsiella</i>	2 h-30 mo
<i>Serratia marcescens</i>	3 d – 2 mo
<i>Candida</i>	1 d – 5 mo

***Acinetobacter* may survive on dry inanimate objects for months, comparable to *S. aureus***

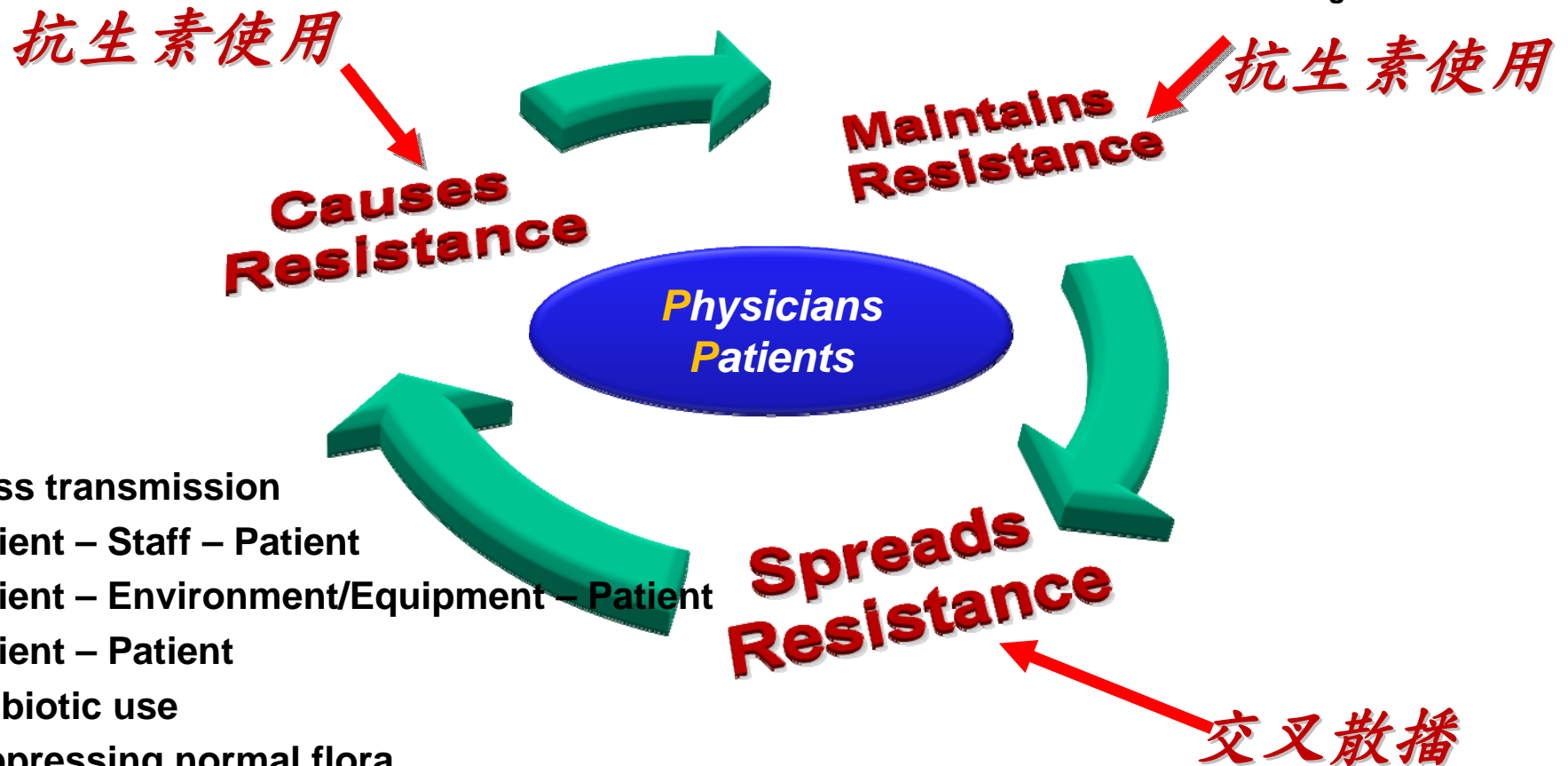




# 醫療機構內抗藥性的助長

- ✓ Hospital hygiene
- ✓ Selective pressure of antibiotics
- ✓ Spread of mobile genetic element

Weinstein RA. Emerg Infect Dis 2001



By cross transmission

Patient – Staff – Patient

Patient – Environment/Equipment – Patient

Patient – Patient

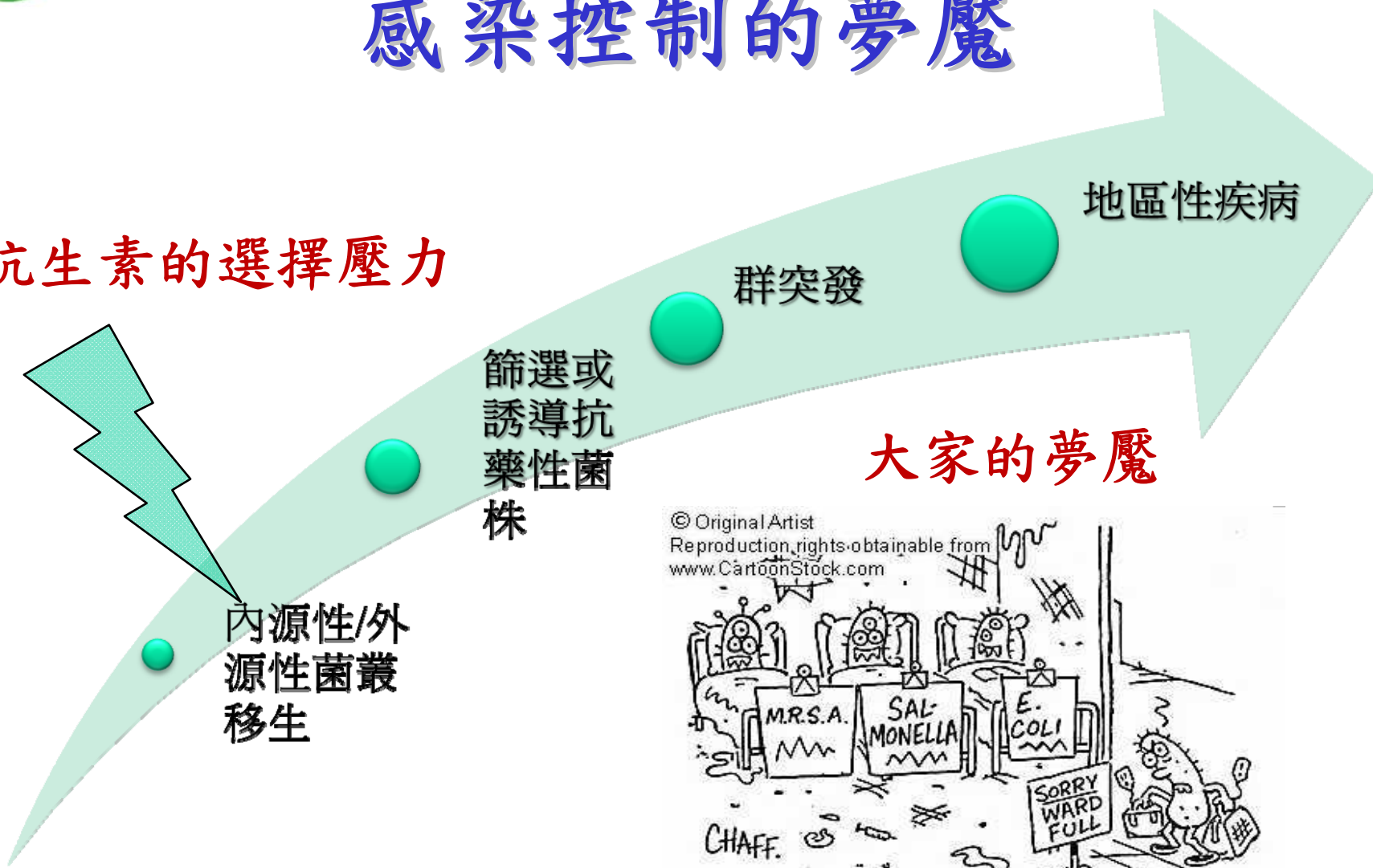
By antibiotic use

suppressing normal flora

increasing adherence / pathogenicity

# 感染控制的夢魘

抗生素的選擇壓力



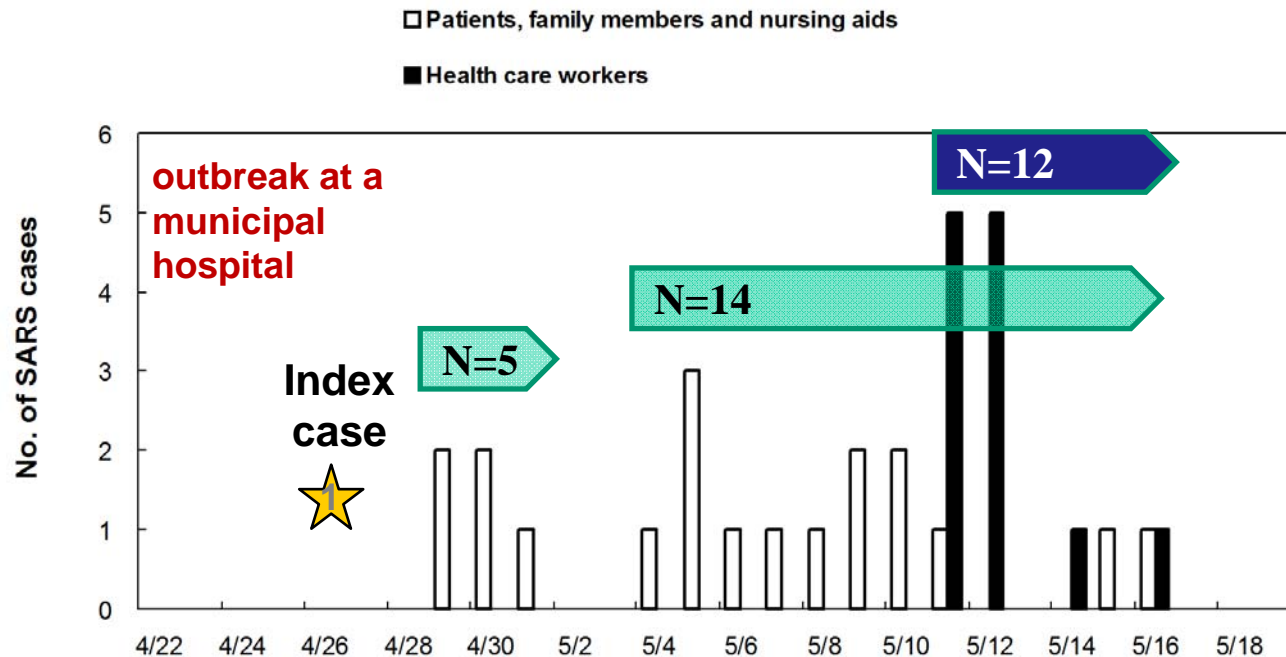
大家的夢魘





# 環境污染與急診SARS群突發

## 工作人員在醫療區域全程配戴N-95口罩仍感染SARS



6個醫療工作人員與SARS病人有密切接觸。六人沒有與SARS病人接觸，且工作區域不同

- Environmental surveys found 9 of 119 samples of inanimate objects (including a bookshelf and bedding in the clean area) to be positive for SARS coronavirus RNA.
- SARS virus is stable in the environment at room temperature for 1~2 days
- Overloaded medical staff may breach preventive procedures and take inadequate precautions.



# 微生物檢驗室或感管醫檢師在醫院流行病學及感染管制扮演的角色



## 感管醫檢師或微生物檢驗室在醫院流行病學 及感染管制扮演的角色

### 醫療常規下的臨床檢驗

- 有醫療必要性（針對感染的病人）
- 菌株鑑定
- 及時報告，必要時搭配異常值通知及預警系統
- 進一步培養和血清學試驗

### 其他

- 分離菌株的保存、菌株微生物關聯性分析
- 數據分析及存儲

### 主動微生物監測

- 因監測對象、目的不同，採檢及處理方法不同，常與處理臨床檢體不同，因此感管醫檢師編制及訓練有其必要性
- 病人：彌補醫療常規之不足及健保的限制
- 工作人員，環境



## 主動微生物監測應檢測哪些微生物？

微生物	篩選範圍
<b>MRSA</b>	強烈建議在有地方性交叉感染的單位，和感染的高風險單位（例如加護病房）
<b>VRE</b>	根據當地的流行病學和群聚感染的情況。 高風險單位即使只有零星發生個案，年度點盛行率的研究，可能有助於決策。
<b>Multiresistant <i>Acinetobacter</i> spp</b>	強烈建議在有地方性交叉感染的單位，和感染的高風險單位（例如呼吸照護單位）
<b><i>C. difficile</i></b>	根據季節變化，群聚感染的情況，或當地的流行病學
<b>ESBL</b>	強烈建議在有地方性交叉感染的單位，和感染的高風險單位

- ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae
- VRE: Vancomycin-resistant *Enterococcus*



## 流行病學調查中實驗室可能伴隨 的潛在問題

- 過多不必要之培養，微生物鑑定，及藥敏試驗
- 鑑定，藥敏及分型品質控制不足
- 群突發的誤診（“偽爆發”）
- 分型方法的過度使用或過度詮釋



衛生署疾病管制局

課程結束

**Thank You for Your Attention!**