

台灣醫學中心及區域醫院 2001 年-2003 年金黃色葡萄球菌之抗藥性情形

某區域教學醫院中院內感染 ESBL *Klebsiella pneumoniae* 的分子流行病學及藥物感受性探討

王宗曦¹ 張上淳² 陳主慈³ 楊采菱⁴ 施秀³ 王華恭³ 周志浩⁵ 暨疾病管制局院內感染資料分析小組

疾病管制局 新興傳染病組¹ 台大醫院 感染科² 疾病管制局 感染控制組³ 國家衛生研究院 臨床研究組⁴ 疾病管制局 副局長室⁵

為瞭解近年來台灣醫學中心及區域醫院金黃色葡萄球菌菌株之抗藥性情形，因而利用疾病管制局所收集台灣 17 家醫學中心及 69 家區域醫院 2001 年至 2003 年臨床分離菌株及院內感染菌株抗生素敏感性試驗結果之資料，截取其中金黃色葡萄球菌之數據匯整分析。結果醫學中心之金黃色葡萄球菌全部臨床分離菌株對 oxacillin 之抗藥性比例（即 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA）在 2001 年、2002 年、2003 年分別為 63.9%、64.5%、63.8%，區域醫院則分別為 58.0%、56.1%、59.3%；院內感染金黃色葡萄球菌菌株中（僅 9 家醫學中心及 41 家區域醫院提供資料），醫學中心 MRSA 所佔比例三年中分別為 80.0%、84.5%及 81.1%，區域醫院則為 79.7%、74.5%及 78.0%。不論是臨床分離菌株或院內感染菌株對於其他抗生素，除 vancomycin 和 teicoplanin 100%有效，對 fusidic acid 僅 10%以下之抗藥性外，大多數都有 50%至 90%之高抗藥性比例。綜合而言，在台灣不論是醫學中心或區域醫院的金黃色葡萄球菌都有很高的 MRSA 比例，對於大多數其他抗生素也都有很高的抗藥性比例，對臨床醫師或感控人員而言，在處理上是一個很大的挑戰。（感控雜誌 2006;16:1-8）

關鍵詞：金黃色葡萄球菌、抗藥性、醫學中心、區域醫院

前 言

金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是造成人體感染最常見的革蘭氏陽性球菌。它可造成人體各部位的感染，不但是院內感染重要而常見的致病菌，也是社區感染中常見的致病菌。自 1940 年代人類開始使用 penicillin 以來，金黃色葡萄球菌很快就有對 penicillin 抗藥性之菌株出現，爾後對各種抗生素具抗藥性之菌株都隨著各該類抗生素的普遍使用而出現，其中尤以 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA) 最受到注意(台灣並未引進 methicillin，各醫院均是以 oxacillin 作敏感性試驗，oxacillin 抗藥性金黃色葡萄球菌—ORSA 即等同於 MRSA)。MRSA 菌株不只對 methicillin 類抗生素 (penicillinase-resistant penicillins 類) 具有抗藥性，對其他 β -lactam 及很多非 β -lactam 抗生素也同時具有抗藥性，臨床上對於 MRSA 感染之治療過去幾乎只有 vancomycin 類的抗生素可供選擇（近年來才有一些新的對 MRSA 有效的抗生素被開發出來），因此是臨床上極受重視的抗藥性菌種。台灣自從 1981 年開始發現有 MRSA 菌株以來，逐年有愈來愈高比例的 MRSA 菌株，特別是在 1990 年以後，各大醫院的 MRSA 菌株佔金黃色葡萄球菌菌株的比例均快速增加[1,2,3]，在 1995 年及 1996 年由台灣北中南 8 家醫學中心臨床分離菌株的抗藥性統計分析中可見到 MRSA 所佔比例分別為 60%及 62%[4]，在全世界排名已屬於名列前茅的高抗藥性比例。為了瞭解近年來台灣醫學中心以及區域醫院金黃色葡萄球菌菌株之抗藥性情形，因而利用疾病管制局所收集台灣地區

醫學中心及區域醫院臨床分離菌株及院內感染菌株抗生素敏感性試驗結果之資料，截取其中金黃色葡萄球菌之數據進行統計分析。

材料及方法

本研究乃利用疾病管制局所收集全台各地 17 家醫學中心及 69 家區域醫院所提供之 2001 年、2002 年及 2003 年抗生素感受性測試統計結果進行統計分析，各家醫院所提供之資料分別包括 2001 年、2002 年及 2003 年各該院全年全院常見臨床分離菌株之抗生素感受性測試統計結果，以及這三年各醫院該院全年院內感染菌株之抗生素感受性測試統計結果；但提供院內感染菌株統計資料之醫院僅有 9 家醫學中心及 41 家區域醫院。各院資料可以年報、半年報或季報統計結果提供。本研究針對不同層級醫院分別累加金黃色葡萄球菌受測試之菌株數及對各種抗生素具感受性之菌株數，而後分別計算醫學中心、區域醫院金黃色葡萄球菌臨床分離菌株、院內感染菌株對各種抗生素具感受性之比例，其餘之菌株即認定為抗藥性菌株（對某些抗生素而言即包括報告為 resistant 及 intermediate 兩類之菌株）。

結果

臨床分離菌株之抗藥性情形

醫學中心之金黃色葡萄球菌全部臨床分離菌株對 oxacillin 之抗藥性比例在 2001 年、2002 年及 2003 年分別為 63.9%、64.5% 及 63.8%，區域醫院則分別為 58.0%、56.1% 及 59.3%（表一）。醫學中心之 oxacillin 抗藥性菌株（也就是 MRSA）比例雖然比區域醫院略為高一些，但卻也沒有很大的差異，相差僅大約 4-8%。對於 vancomycin 及 teicoplanin，醫學中心之菌株幾乎都是 100% 有效，但區域醫院之累加資料顯示有大約 1-2% 之抗藥性比例。對於 fusidic acid，醫學中心之菌株有大約 3.8% 之抗藥性比例，區域醫院則有 8% 之抗藥性比例。對於其他抗生素僅有 chloramphenicol 及 minocycline 之抗藥性比例較低一些，其他抗生素均有約 40% 至 90% 之抗藥性比例（表一）。

院內感染菌株之抗藥性比例

醫學中心之院內感染金黃色葡萄球菌菌株對 oxacillin 之抗藥性比例在 2001 年、2002 年、2003 年分別為 80%、84.5% 及 81.1%。區域醫院則分別為 79.7%、74.5% 及 78.0%（表二）。醫學中心造成院內感染菌株之 MRSA 比例也是較區域醫院略為高一些，但也沒有很大的差異。與臨床分離菌株所見結果相似的，不論是醫學中心或區域醫院院內感染的菌株對於 vancomycin、teicoplanin 幾乎都是 100% 有效；對於 fusidic acid 則僅有約 7% 之抗藥性。對於其他的抗生素，僅有 chloramphenicol 及 minocycline 之抗藥性情形略好一些，chloramphenicol 之抗藥性比例約為 28% 至 43%，minocycline 抗藥性比例約為 42% 至 63%；其餘被測試的藥物，包括 penicillin, ampicillin, erythromycin, clindamycin, gentamicin, ciprofloxacin 都有約 70% 以上的抗藥性比例（表二）。

討論

正如各醫院感管工作人員或感染科醫師日常工作上的經驗，以及各醫院平常自己的統計資料所見到的結果一樣，MRSA 在台灣各醫院之金黃色葡萄球菌菌株中所佔比例很高。由本研究所得結果可看到，不論是醫學中心或區域醫院，不論是全部臨床分離菌株或是院內感染菌株，MRSA 所佔比例都在 50% 以上，其中醫

學中心的菌株比區域醫院的菌株，MRSA 所佔比例略高一些，而院內感染的金黃色葡萄球菌菌株中，MRSA 所佔比例又比全部臨床分離菌株來得更高一些。

相較於 1995 年及 1996 年台灣八家醫學中心於的統計資料[4]，可發現醫學中心當年臨床分離菌株即已有 60% 及 62% 之 MRSA 比例，因此在過去的 7、8 年間，台灣醫學中心之 MRSA 比例似乎並無大幅的變化，至 2003 年 MRSA 仍然維持為 63.8%。若與一些醫學中心更早期的資料比較 [3,5]，當然可看到比起 1992 年以前，MRSA 在 1995 至 2003 年間所佔比例已是較之前有大幅度的成長，尤其是醫學中心造成院內感染的金黃色葡萄球菌菌株中 MRSA 所佔比例持續成長至 2002 年的 84.5%，已是全球屬一屬二的高了[6,7]。

因為 MRSA 的盛行，連帶使得台灣金黃色葡萄球菌菌株對各種藥物的抗藥性比例都很高。先前已有一些研究結果清楚顯示，台灣的 MRSA 菌株大多為多重抗藥性菌株，對於各種抗生素包括 erythromycin, clindamycin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, chloramphenicol, fluoroquinolone 等都具有抗藥性[8,9]，由本研究的統計結果，再次間接證明台灣的金黃色葡萄球菌菌株因為 MRSA 的比例很高，因此對上述各種抗生素的抗藥性比例也都是很高。

本調查研究並未另外收集菌株，集中進行抗生素敏感性測試，而是以各醫院各自測試的結果來進行統計分析，這些醫院大多是以紙錠擴散法進行抗生素敏感性測試，本研究雖未能直接檢測各醫院測試結果的正確性，但依據國家衛生研究院 1998 年進行第一期「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)」研究時，收集全台四十多家醫院之菌株進行研究，發現台灣地區醫學中心及區域醫院臨床微生物實驗室檢測結果的正確性相當的高[10]，因此我們相信經由統計各醫院原測試結果所得之資料，仍然是相當正確，而可供參考的。在已有高比例 MRSA 的年代，臨床醫師最擔心的當然就是 vancomycin 無效的金黃色葡萄球菌感染。自從 1997 年日本報告首例 vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) 以來[11]，世界已有許多國家也都發現有 VISA 的出現，後來美國甚至有真正的 vancomycin-resistant *S. aureus*(VRSA)的出現[12,13]。在本研究中，雖有極少量的菌株被報告為 vancomycin nonsusceptible 的情形，且比較多出現在區域醫院，然而這些結果只是紙錠擴散法測試所得的結果，所有菌株並未經 MIC 檢測之確認測試，再加上過去部份醫學中心曾特別去調查研究台灣是否有 VISA 或 VRSA，但均無真正 VISA 及 VRSA 現象。因此，相信這些少數登錄為 vancomycin nonsusceptible 之菌株可能是實驗室判讀或報告時的誤差、或是資料輸入電腦記錄時的錯誤所導致的，基本上 glycopeptide 還是台灣地區對 MRSA 最確定有效的藥物。然而，因為 vancomycin nonsusceptible 之金黃色葡萄球菌菌株目前在世界上仍屬罕見且具有公共衛生上嚴重後果的菌株，故在此提醒所有相關人員，一旦發現 vancomycin nonsusceptible 之金黃色葡萄球菌應審慎經由參考實驗室加以確實鑑定，並最好通報疾病管制局。

綜合而論，經由調查統計全國 17 家醫學中心，68 家區域醫院所分離之金黃色葡萄球菌的抗生素敏感性試驗結果，可以知道台灣的金黃色葡萄球菌在 2001 年至 2003 年間，不論是醫學中心或區域醫院，MRSA 所佔比例非常高，尤其是造成院內感染的金黃色葡萄球菌菌株，在醫學中心 MRSA 所佔比例高達 80% 以上，在區域醫院 MRSA 也有約 75% 以上的比例，對於臨床醫師及感控人員而言，將是愈來愈困難處理的挑戰。

表一 2001-2003 醫學中心及區域醫院全院金黃色葡萄球菌對各種抗生素之抗藥性百分比

抗生素種類	醫學中心			區域醫院		
	2001 (n=61,517)	2002 (n=62,116)	2003 (n=63,116)	2001 (n=49,629)	2002 (n=58,520)	2003 (n=60,838)
Ampicillin	96.2	96.7	95.2	95.4	95.7	96.0
Chloramphenicol	26.9	24.0	32.1	38.4	31.2	26.0
Ciprofloxacin	46.2	51.1	44.7	51.5	51.4	46.0
Clindamycin	64.4	66.7	64.6	64.0	62.9	63.1
Erythromycin	72.0	74.7	71.3	71.8	69.9	67.5
Fusidic acid	-	3.2	3.7	-	10.8	8.2
Gentamicin	54.9	59.3	57.2	51.9	48.7	50.0
Minocycline	29.4	32.1	39.6	28.9	28.4	28.6
Oxacillin	63.9	64.5	63.8	58.0	56.1	59.3
Penicillin	97.3	97.6	97.2	96.7	96.7	96.8
SXT *	45.3	48.2	43.2	43.4	40.9	36.2
Teicoplanin	-	0.1	0.1	-	2.1	1.0
Tetracycline	68.3	64.0	60.8	70.2	65.3	63.6
Vancomycin	0.0	0.0	0.0	2.2	1.0	1.3

*SXT : trimethoprim-sulfamethoxazole

** n 為各該年度所有醫學中心或區域醫院所分離之菌株總數，並非所有菌株均有測試表列之各種藥物，各百分比為實際有測試之菌株所計算出來之結果。

表二 2001-2003 醫學中心及區域醫院院內感染金黃色葡萄球菌對各種抗生素之抗藥性百分比

抗生素種類	醫學中心			區域醫院		
	2001 (n=2,190)	2002 (n=2,734)	2003 (n=2,330)	2001 (n=2,258)	2002 (n=2,546)	2003 (n=2,099)
Ampicillin	99.3	99.3	99.6	97.9	97.5	97.2
Chloramphenicol	28.1	36.1	36.8	43.3	41.5	33.3
Ciprofloxacin	77.1	79.1	78.6	72.5	77.2	71.3
Clindamycin	77.2	82.0	77.7	79.6	74.5	69.8
Erythromycin	86.8	88.8	83.7	84.7	80.7	77.3
Fusidic acid	-	7.2	2.6	-	10.2	8.8
Gentamicin	76.4	79.0	75.5	79.2	75.9	74.9
Minocycline	51.5	63.5	57.3	50.8	54.1	42.6
Oxacillin	80.0	84.5	81.1	79.7	74.5	78.0
Penicillin	98.5	98.6	99.5	96.8	98.7	97.6
SXT *	72.1	68.2	62.9	71.1	63.9	54.8
Teicoplanin	-	0.0	0.0	-	0.4	0.2
Tetracycline	-	-	-	86.2	73.3	63.1
Vancomycin	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1	0.0

* SXT : trimethoprim-sulfamethoxazole

** n 為各該年度所有醫學中心或區域醫院造成院內感染之菌株總數，並非所有菌株均有測試表列之各種藥物，各百分比為實際有測試之菌株所計算出來之結果。

誌 謝

感謝陳嘉珮小姐協助資料整理及張欣薇小姐協助文稿繕打的工作，使本論文得以完成。疾病管制局院內感染資料分析小組成員包括：張上淳、王立信、王振泰、王復德、呂學重、周明淵、莊銀清、黃高彬、劉有增、劉清泉等人。此外，感謝提供資料之 17 家醫學中心及 69 家區域醫院，由於它們的提供資料，才能整理出此匯整的資料以供大家參考。

參考文獻

- 1.Chang SC, Hsu LY, Luh KT, et al: Methicillinresistant Staphylococcus aureus infections. J Formos Med Assoc 1988;87:157-63.

- 2.Chang SC, Hsieh WC: Current status of bacterial antibiotic resistance in Taiwan. *J Infect Dis Society, R.O.C.* 1996;7: 83-8.
- 3.Chang SC, Sun CC, Yang LS, et al: Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a teaching hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1997;8:109-14.
- 4.Chang SC, Hsieh WC, Liu CY, the Antibiotic Resistance Study Group of the Infectious Disease Society of the Republic of China: High prevalence of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:107-12.
- 5.Chang SC, Chen YC, Hsu LY, et al: Epidemiologic study of pathogens causing nosocomial infections. *J Formos Med Assoc* 1990;89:1023-30.
- 6.Chamber HF: The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-82.
- 7.Voss A, Doebbeling BN: The worldwide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 1995;5:101-6.
- 8.Wang JT, Chen YC, Yang TL, et al: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:199-203.
- 9.McDonald LC, Lauderdale TL, Shiao YR, et al: The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-positive pathogens: the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program, 2000. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:362-70.
- 10.Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:239-49.
- 11.Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
- 12.Centers for Disease Control: *Staphylococcus aureus* resistance to vancomycin-Pennsylvania, 2002. *MMWR* 2002;40:902.
- 13.Centers for Disease Control: *Staphylococcus aureus* resistance to vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565-7.

Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus* from Medical Centers and Regional Hospitals in Taiwan: 2001-2003

Tsung-Hsi Wang¹, Shan-Chwen Chang², Chu-Tzu Chen³, Tsai-Ling Yang⁴, Hsiu Shih³, Hwa-Kung Wang³, Jih-Haw Chou⁵ and the Working Group for Analysis of Nosocomial Infection Data, Taiwan CDC

¹Division of Emerging Infectious Diseases, Taiwan CDC, ²Division of Infectious Diseases, National Taiwan University Hospital, ³Division of Infection Control, Taiwan CDC, ⁴Division of Clinical Research, National Health Research Institutes, ⁵Office of Deputy Director-General, Taiwan CDC

In order to understand the recent status of antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolates in Taiwan, we collected and analyzed the antimicrobial susceptibility data of *S. aureus* from 17 medical centers and 69 regional hospitals in Taiwan during 2001-2003. Among all clinical isolates of *S. aureus* from medical centers, the methicillin resistance rate was 63.9%, 64.5%, and 63.8% in 2001, 2002, and 2003, respectively. For regional hospitals, the methicillin resistance rate of all clinical isolates was 58.0%, 56.1%, and 59.3%, in 2001, 2002, and 2003, respectively. In nosocomial strains, the methicillin resistance rate in these three years was 80%, 84.5%, and 81.1% for medical centers, and 79.7%, 74.5%, and 78.0% for regional hospitals. Regardless of the strains were from all clinical isolates combined or from those causing nosocomial infections, *S. aureus* isolates from both medical centers and regional hospitals had high rates of resistance (usually 50% - 90%) to other antimicrobial agents except vancomycin, teicoplanin, and fusidic acid. Rate of resistance to fusidic acid was less than 10% and almost all isolates were susceptible to vancomycin and teicoplanin. In summary, *S. aureus* isolates from medical centers and regional hospitals in Taiwan had high rates of resistance to methicillin and many other antimicrobial agents. Such high rates of antimicrobial resistance pose a big challenge to the medical personnel not only in treatment of patients but also in infection control. (*Infect Control J* 2006;16:1-8)

Key words: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, medical center, regional hospital