

全國微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)

政令宣導

全國微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)

楊采菱

國家衛生研究院 臨床研究組

如何改善台灣醫藥界微生物之抗藥性，是國內學術界、研究機構、與政府機關過去幾年來持續地在探討及研究的問題。國家衛生研究院臨床研究組之創任主任何曼德院士，在1997年回台灣時，即將解決微生物的抗藥問題列為臨床研究組之一主要工作的目標，為了瞭解國內微生物對抗生素的抗藥趨勢與變化，成立了全國微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)，偵測由醫院的住院病人及門急診病人所分離出之細菌病原之抗藥性[1-3]。

TSAR 從1998年開始(TSAR I)，從分佈在台灣北中南東四個地區的醫學中心及區域醫院收集菌株，由臨床組的微生物諮詢實驗室進行抗敏性測試，每次計畫期間間隔兩年。何院士於2002年初退休回美後，TSAR 在代理主任黃崑巖教授與現任組主任蘇益仁教授之領導、及微生物諮詢實驗室諮詢委員之指導下，已順利完成四期之監測(TSAR I - IV, 1998年- 2004年)。非常感謝所有參與TSAR 的醫院(謹附上 TSAR 醫院名單於文後)，TSAR III 及 IV 參與醫院分佈如圖一。我們希望利用此專欄，做一系列的TSAR 結果及相關數據報告及討論，並將持續邀請國內抗藥菌監測及研究專家，在此專欄於不同期提供相關文章，做為與國內對此題目有興趣者之交流平台。

影響細菌抗藥程度之主要因素之一為抗生素之使用，抗生素使用越多，細菌抗藥性越高，台灣的情形亦是一例子。故要討論國內細菌抗藥之演變，需先了解國內抗生素之使用情況。國家衛生研究院何曼德院士及生物統計組熊昭主任與前建保局長張鴻仁教授主持之抗生素使用調查顯示，國內門診病人最常使用之抗生素為：胺青黴素(amoxicillin 及 ampicillin)、第一代頭孢子菌素(cephalosporins)、四環黴素類(tetracyclines)、大分子類(macrolides)、及葉酸抑制類(磺胺複方劑)(trimethoprim/sulfa.)，共佔了所有門診病人抗生素使用量之約75%。此五種抗生素皆為第一線抗生素，因其作用較窄。全民健保局於2001年二月實施限制使用抗生素治療門診病人急性上呼吸道感染政策以後，全國2001年門診病人抗生素使用總量降低了超過20%，降低比率為: aminopenicillins (降低>35%)、第一代頭孢子菌素(降低>25%)、四環黴素(>13%)、大分子類(降低>35%)、複方磺胺類(>15%)[4]。而由我們實驗室所做的醫院住院病人抗生素使用調查，則顯示國內住院病人在過去幾年(1997 - 2003)最常使用之前五類抗生素則為：頭孢子菌素類，胺基糖甘類、青黴素類、恩蔴類、及大分子類，共佔約80%。在頭孢子菌素類中，以第一代頭孢子菌素藥類佔最高比率高過85%。在胺基糖甘類中，以第一線之 gentamicin 使用最多，每年佔大於80%。而在青黴素類中，第一線之 aminopenicillins (amoxicillin 及 ampicillin)則佔一半以上。在恩蔴類中，舊的恩蔴類，因作用範圍狹窄，其使用由1997年逐漸降低，相對的新的氟化恩蔴類(fluoroquinolones)則由1997年逐漸增加。而其它之後線抗生素，如 glycopeptide 中之萬古黴素(vancomycin)及 carbapenem 之 imipenem，各因多重抗藥革蘭氏陽性球菌及多重抗藥革蘭氏陰性桿菌之增加，其使用量也逐年上升。

前國內紅黴素使用量降低後對 A 型溶血鏈球菌(*Gr. A Streptococci*)之抗藥性影響

A型溶血鏈球菌為主要引起喉嚨炎之細菌，最近台大醫院薛博仁醫師及其合作者，在文獻中報告其研究國內三家醫學中心病人所分離出之A型溶血鏈球菌對紅黴素之抗藥性，由1998年之61%，下降至2000年之39%，至2003年之17%[5]。我們結合TSAR醫院之年度統計資料及TSAR之結果，亦發現相似之趨勢，由2000年之40%，下降至2004年之約21%。此抗藥性之下降，雖然在2000年以前就已開始，但其持續之下降，應與2001年起紅黴素使用量之降低有關聯。

由TSAR~IV看其他抗藥性之演變

由「全國微生物抗藥性監測計畫(TSAR)」資料顯示，台灣細菌之嚴重抗藥性不只是在醫院內，亦在於門診病人中。TSAR I - IV所收集的菌種中，國內臨床最常見之前五名致病細菌為：大腸桿菌(*Escherichia coli*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)及鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)；而雖排序不同，此五種菌仍是加護病房、非加護病房、及門診與急診室病人最常分離出之細菌；亦是造成院內感染最常見之細菌。以TSAR監測計畫結果看來，國內抗藥細菌對以上所列之常用第一線抗生素之比率非常高，但自全民健保局於2001年二月開始限制門診病人急性上呼吸道感染抗生素使用後，抗藥性開始有些趨緩或下降之趨勢；可是對後線抗生素抗藥性有增加的趨勢，我們將持續在此專欄將TSAR之結果分期詳細報告，TSAR I至TSAR IV之幾項主要結果，先在此扼要報告：

一 門診病人尿道檢體所分離出之大腸桿菌(*E. coli*)抗藥性之演變大腸桿菌(*E. coli*)為臨床最常見之致病細菌，TSAR四期所收集之*E. coli*，每期約40%是來自門診病人，而大部份之檢體為尿液，因*E. coli*是引起社區尿道感染最常見之菌。我們比較四期TSAR中由門診病人尿道檢體所分離出之*E. coli*抗藥性，發現其對ampicillin之抗性由2000年前大於77%，降低至2002-2004年後之70%，對tetracycline之抗性亦由2000年前之75%降低至2004年之61%。

一 抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(Methicillin resistant *S. aureus*; MRSA)

金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)是全世界醫院及社區中最重要的人類致病菌之一，可引起皮膚、傷口、肺炎和菌血症等各種感染。在四期的TSAR計畫中，金黃色葡萄球菌為第二項最常見致病菌，僅次於大腸桿菌。在TSAR I至IV中，對甲氧苯青黴素(methicillin)具抗性的金黃色葡萄球菌(MRSA)，佔金黃色葡萄球菌的比率分別是49%、60%、55%及56%，而由加護病房、非加護病房及門診病人分離出之金黃色葡萄球菌中，MRSA的比率則各為71%、58%及42%。MRSA除對所有β-lactam類抗生素皆可具抗性，對許多種非β-lactam之抗生素亦具多重抗藥性，包含：紅黴素(erythromycin)、四環黴素(tetracycline)、胺基醣甘類之gentamicin、氟化恩芐類之ciprofloxacin、及複方磺胺類SXT。因過去幾年來，日本及美國已發現對萬古黴素(vancomycin)具抗性之MRSA[6,7]，故微生物實驗室需使用最敏感及準確的測試準則來偵測金黃色葡萄球菌對此最後一線抗生素之抗藥性[8]，以便迅速即時採取適當之感控措施。

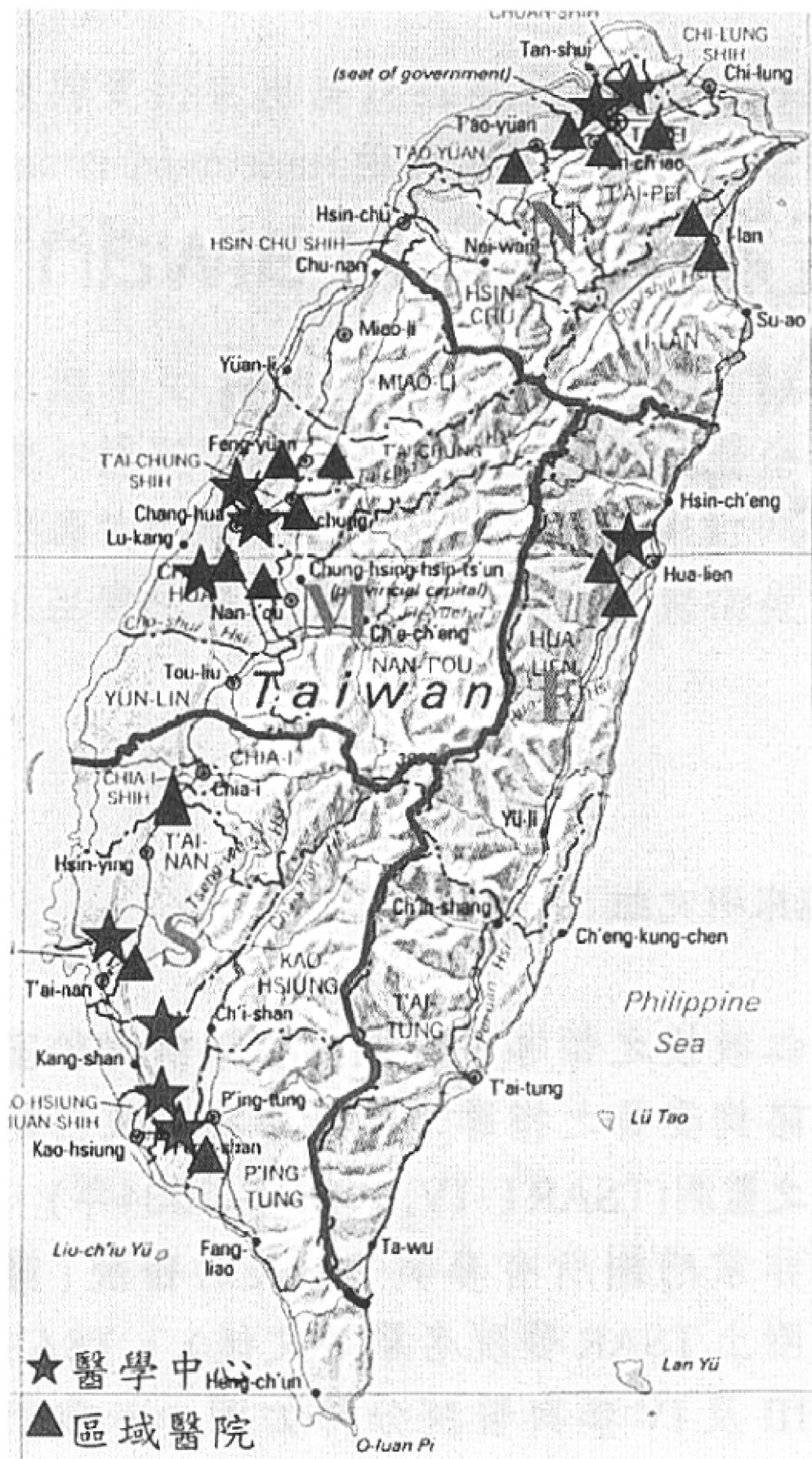
一 對imipenem具抗性及全抗性(pan-drug resistant)之鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)

鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)依不同醫院之院內感染控率，會有相當大之抗藥性差別。由TSAR I至IV之資料顯示，*A. baumannii*對許多後線藥之抗性早幾年前就已高過50%，以全國平均，其對amikacin(後線之胺基醣甘類)、ceftazidime(第三代頭孢子菌素類)之抗性為60%，而對ciprofloxacin(氟化恩芐類)之抗性已達約70%。而在後線抗生素中，imipenem是在2002年前還維持於5%以下之後線藥，可是由TSAR IV(2004)之結果顯示，

對 imipenem 具抗性之鮑氏不動桿菌已增加到 16%，這是非常大幅度的增加。而相對的，對適用於 *A. baumannii* 之抗生素都具抗性之 *A. baumannii* 「全抗性鮑氏不動桿菌，pan-drug resistant *A. baumannii* (PDRAB)」，亦佔 2004 年 TSARIIV 中 *A. baumannii* 之 7%，這些菌株是從多家醫學中心及區域醫院病人之不同檢體所分離出的，表示全抗性之 PDRAB 已經不限於國內一家醫學中心，而是已擴散到國內各區了。防止 PDRAB 的進一步散播是國內各醫療機構及政府相關單位所需控管之重點。

總結

從以上資料看出，自從全民健保局於 2001 年二月開始限制使用抗生素治療門診病人急性上呼吸道感染政策，使抗生素之使用量大幅度降低後，一些細菌對台灣常用之第一線抗生素之抗藥性，開始有些趨緩或下降之趨勢。但有些細菌對後線抗生素之抗藥性持續在增加。因多重抗藥菌不止可在醫院內傳染，亦可在社區擴散，所以不止院內感染控制措施需加強，社區中聚群環境中之公衛措施也需注意，以防止其擴散。而抗生素之適當及正確使用，是防止抗藥菌衍生之最前步驟。根據台大張上淳教授等的研究報告顯示，「人用抗生素」與「動物用抗生素」的 1997 年至 1999 年度使用量各佔台灣全部抗生素使用量的 24-30% 及 70-76%[9]，故不止人類醫界需注意抗生素之適當使用，動物界亦需注意此重要一環。我們希望利用此專欄，持續探討國內抗藥菌的問題。



圖一 TSAR III 與 IV 醫院之分佈

感謝 TSAR 醫院

TSAR I (1998):

北區：

三軍總醫院、台大醫學院附設醫院、台北市立中興醫院、台北市立忠孝醫院、台北市立萬芳醫院、台北市立陽明醫院、台北醫學大學附設醫院、台安醫院、和信癌症中心醫院、林口長庚醫院、振興醫院、國泰綜合醫院、基隆長庚醫院、衛生署台北醫院、衛生署桃園醫院、衛生署新竹醫院、羅東博愛醫院、羅東聖母醫院、敏盛綜合醫院、國軍松山醫院。

中區：

中山醫學大學附設醫院、中國醫藥大學附設醫院、台中仁愛綜合醫院、台中榮民總醫院、台中澄清醫院中港分院、光田綜合醫院、童綜合醫院、秀傳醫院、彰化基督教醫院。

南區：

人愛綜合醫院、天主教聖馬爾定醫院、臺南市立醫院、阮綜合醫院、奇美醫院、高雄長庚醫院、高雄榮民總醫院、高雄醫學大學附設醫院、國軍高雄總院、嘉義基督教醫院、華濟醫院。

東區：

花蓮慈濟醫院、門諾醫院、馬偕醫院台東分院、衛生署花蓮醫院。

TSAR II (2000) :

北區：

三軍總醫院、台北市立忠孝醫院、台北市立和平醫院、台北醫學大學附設醫院、林口長庚醫院、敏盛綜合醫院、國泰綜合醫院、羅東博愛醫院。

中區：

中山醫學大學附設醫院、台中榮民總醫院、光田綜合醫院、彰化基督教醫院、衛生署台中醫院。

南區：

高雄長庚醫院、高雄榮民總醫院、高雄醫學大學附設醫院、國軍高雄總院、嘉義基督教醫院、新樓醫院。

東區：

門諾醫院、衛生署花蓮醫院。

TSAR III(2002)及 TSAR IV(2004):

北區：

三軍總醫院、台北市立忠孝醫院、台北市立和平醫院、亞東紀念醫院、國泰綜合醫院、羅東博愛醫院、羅東聖母醫院、敏盛綜合醫院。

中區：

中山醫學大學附設醫院、台中榮民總醫院、台中澄清醫院中港分院、童綜合醫院、秀傳醫院、彰化基督教醫院、台中仁愛綜合醫院、光田綜合醫院。

南區：

成功大學醫學院附設醫院、高雄長庚醫院、高雄榮民總醫院、高雄醫學大學附設醫院、國軍高雄總院、嘉義基督教醫院、新樓醫院。

東區：

花蓮慈濟醫院、門諾醫院、衛生署花蓮醫院。

參考文獻

- 1.何曼德，LC McDonald，楊采菱等：1998 年台灣地區之抗生素抗藥性監測。感控雜誌 2000;10:277-93。
- 2.McDonald LC, Lauderdale TL, Shiau 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.
- 3.Lauderdale TL, McDonald LC, Shiau YR, et al: The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-negative pathogens: <I2>the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program, 2000. Diag Microbiol Infect Dis 2004;48:211-9.
- 4.Ho M, Hsiung CA, Yu HT, et al: Changes before and after a policy to restrict antimicrobial usage in upper respiratory infections in Taiwan. Int J Antimicrob Agents 2004;23:438-45.
- 5.Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ: Decreased erythromycin use after antimicrobial reimbursement restriction for undocumented bacterial upper respiratory tract infections significantly reduced erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes in Taiwan. Clin Infect Dis 2005;40:903-5.
- 6.Hiramatsu K: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2001;1:147-55.
- 7.Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:275-80.
- 8.Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 15th Informational Supplement. M100-S15. Wayne, Pennsylvania. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- 9.張上淳，陳美文，林美智等：台灣人用抗生素與動物用抗生素使用量之調查研究。感控雜誌 2003;13:334-45。

