

馮長風¹ 蕭樑基²

¹ 國立陽明大學醫學系暨竹東榮民醫院 ² 國家衛生研究院臨床研究組

從人類開始使用抗生素治療細菌感染性疾病之後，細菌本身亦相對發展出各種對抗抗生素的機制。許多研究報告指出新發展的抗生素在很短的時間內就失去效用，因為細菌很快就產生抗藥性菌株。無論是在社區或院內的感染，抗藥性菌株的傳遞是一個非常重要的議題。近年來，在台灣抗藥性菌株的傳遞可從國家到國家、醫院到醫院、醫院到社區、社區到社區、或社區到醫院都常被討論，從其他國家的研究報告裡去看台灣的情況並不完全符合，因為抗藥性的發生率並不盡然相同。我們針對近年來台灣自己的研究資料作一綜合的整理及敘述，對於抗藥性的影響以及其傳播的方式仔細歸納，作出控制抗藥性菌株傳播的一些建言。我們希望最終目的能使抗生素被正確使用以降低抗藥性菌的產生。

前 言

自從 1940 年代人類開始使用抗生素成功地治療細菌感染性疾病之後，細菌本身亦發展出各種對抗抗生素藥物的機制。雖然有些細菌的抗藥性基因早已存在，但並不顯著，隨著抗生素的過度使用，時間一久，細菌就會產生選擇性壓力 (selective pressure) 篩選出了抗生素無法消滅的抗藥性菌株。這些菌株經過適當的環境繼續生長繁殖，伺機反撲，再度感染人類，造成無藥可治的困境。更嚴重的是這些抗藥性基因不但可存在細菌的染色體 (chromosome) 上，亦可存在細菌的質體 (plasmid) 上，而存在質體上的抗藥性基因大都是具有多重抗藥性的基因，可經由接合作用 (conjugation) 的方式將這些基因傳遞至其他不同種類的細菌上，使得原本無抗藥性的細菌也變成具抗藥性的菌株。尤有甚者，有些抗藥性基因可存在更小的 DNA 片段上稱為轉位子或跳躍子 (transposon)，可在質體與染色體之間互相跳躍，將抗藥性基因到處傳遞，而另外一種被命名為嵌入子 (integron) 的基因則提供一個適當的位置，讓外來的抗藥性基因嵌入質體或染色體內，這些基因被認為是導致多重抗藥性菌株興起的主要元凶，嚴重威脅到人類的生存。

毫無疑問，在台灣抗藥性菌株最常出現的地方就是醫院，尤其是醫學中心的加護病房 (intensive care unit; ICU) 內，這些病人身上插滿了各種延續生命的管線，早已無法防禦任何致病菌的侵襲，自然成為使用抗生素最多的單位，亦是最容易引起選擇性壓力促成多重抗藥性菌株感染的地方，幾乎所有的後線抗生素皆在 ICU 內被使用過，最終導致全抗藥性菌株的出現而棄守。

另外一種抗藥性菌株的傳遞途徑乃是經由醫療工作人員與病患之間的相互傳遞，主要是經由受到污染者的手或經由受到污染的醫療器具直接或間接地被使用到病人的身上造成感染。這些抗藥性菌株可由 ICU 散播至一般病房，再至社區，或經由台灣地區的頻繁的轉院醫療行為再傳遞至其他的醫療院所。近年來社區抗藥性菌株的感染在台灣已有逐年增高的趨勢，茲就台灣院內及社區抗藥性菌株的傳遞作一探討，以便找出一些可行的策略來延緩抗藥性菌株的快速增高。

現況分析

茲將台灣最常見且具代表性的抗藥性菌株之流行現況分析如下：

一、抗青黴素金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)

MRSA 於 1980 年代首次在台灣發現，到了 1990 年代，據國衛院的統計台灣地區從院內感染分離出來的菌種已有高達 84% 的菌株為 MRSA，而從非院內感染分離出來的菌種亦有 45% 為 MRSA [1]。長庚醫院利用脈場電泳法 (pulsed-field gel electrophoresis; PFGE) 作分型研究，發現有高達 73% 的 MRSA 的菌株同屬一個主要的基因型 (type A)，分佈於參與研究的 6 家大型醫院 [2]，這意味著同一基因型的菌株正在各大醫院之間相互傳遞。1998 年台北榮總重新開張的心臟外科加護病房不到三個月即爆發 MRSA 的院內感染，調查顯示有一位病人的傷口受 MRSA 感染後，傳遞同一基因型的菌株 (type Ia) 至緊鄰及其他的病人，包括空氣採樣及點滴注射器採樣等皆屬於同一基因型的菌株 [3]。社區 MRSA 感染的病例亦在持續增加之中，2004 年台北榮總的報告已有 33.7% 的社區金黃色葡萄球菌血症的病人為 MRSA [4]，PFGE 初步顯示某些基因型與同一時間院內感染的基因型完全相同，也就是說社區型的抗藥性菌株亦可傳遞至醫學中心。2005 年高醫的研究顯示已有 3.5% 的 MRSA 移生 (colonization) 在社區健康住民的鼻腔內，而在社區從事醫療照護的員工的 MRSA 移生率則高達 7.6% [5]，這些數據將是未來社區 MRSA 感染的隱憂。

二、抗萬古黴素腸球菌(Vancomycin-resistant enterococci; VRE)

Vancomycin 於 1983 年被引進台灣以治療抗藥性強的革蘭氏陽性細菌，包括 MRSA，抗 ampicillin 的腸球菌或對青黴素過敏的病人遭受革蘭氏陽性細菌感染等。VRE 於 1995 年首次在台灣被發現，但不到 7 年的時間院內 VRE 的感染已上升到 8%，而 ICU 的感染更高至 10% [6]。根據國衛院的研究報告，台北近郊的養雞場大都已有抗萬古黴素腸球菌的菌株，從屠宰後售出的雞隻可分離出抗萬古黴素腸球菌的基因(vanA)，它們的表現型 (phenotype VanB) 與從醫院病人分離出來的表現型相同[7]，意謂著部份 VRE 菌株很可能是由動物傳遞給人的，而這些養雞場大都有使用過 avoparcin，咸信是該藥過度使用所造成的結果。

三、抗青黴素肺炎球菌 (penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PRSP)

台灣地區首次發現抗青黴素肺炎球菌的時間為 1991 年，之後即有陸續的相關報告。2000 年台北榮總作了一次大規模的全島性調查，發現抗青黴素的菌株已高達 56.4%，而高抗藥性菌株 (MIC > 2 μ g/mL) 亦佔了 13%，其中又以血清型 19F 及 23F 為最多，又大都具有多重抗藥性 [8]。這些高抗藥性菌株中有 16 株 23F clone 與西班牙流行的 23F 型相同 [9]，顯示台灣的社區抗藥性菌株有一部份是從國外的社區輸入的。2005 年日本的研究報告指出 38% 的日本 19F 型菌株與台灣的 19F 型菌株的基因型相同，部份 23F 的基因型 erm(B) 亦相同 [10]，這些研究結果證明了社區型的抗藥性菌株可在國與國之間相互傳遞。

四、抗氟奎林之沙門氏菌(fluoroquinolone-resistant *Salmonella*)

在人畜共通的細菌裡，沙門氏菌之抗藥性最能點出濫用抗生素的問題。根據長庚醫院 2002 年之研究顯示，人畜共通之沙門氏菌對氟奎林之抗藥性從 1991 年開始就不斷上升，在豬與人身上分離出來的沙門氏菌，其

基因突變的位置皆相同，從 PFGE 的分型顯示許多台灣地區的病人所感染到的沙門氏菌與從豬身上分離出來的細菌為同一基因型 [11]。在台灣，畜牧業不當使用抗生素早已是一個非常普遍的現象，從台大等醫院的報告中再一次證實沙門氏菌的抗藥性與人豬相互傳染有著密切的關係 [12]。所以抗生素之使用不但在治療病人時要特別謹慎，即使用在動物身上亦不可大意，否則將來人畜都發生全抗藥細菌感染時，大家同歸於盡。

五、產生廣譜性乙型單環醯胺^β-內酰胺酶之腸內菌 [extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae]

根據國衛院與其他醫院合作的研究發現抗第三代頭孢子素 (third generation cephalosporins) 的腸內菌已經成為治療失敗致死的重要原因之一，在 2002 年的報告中指出以核糖體分型 (ribotyping) 比對相同之抗藥性大腸桿菌 (*E. coli*) 可從不同的醫院病人身上分離出來，其中更有不同的核糖體分型之大腸桿菌擁有相同的抗藥性質體 [13]。上述現象證明抗藥性菌株可從各醫院間相互傳遞，並且從一種帶有抗藥性基因的細菌傳播至沒有帶有抗藥性基因的細菌裡。除了以上的證據之外，最近在 2004 年的報告裡也發現腸內菌 (包括 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*) 發生不同型之抗藥性基因混合的情形，其中一些腸內菌更有多達三個以上功能相似但不同基因型的抗藥性基因 [14]。這些數據證實抗藥性菌株的傳遞在台灣地區已是非常普遍存在的現象。

六、多重抗藥性包曼氏不動桿菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; MDRAB)

多重抗藥性之包曼氏不動桿菌，不僅是一台灣本土問題，已是全世界知名。台大醫院在 1998 年以前，尚無多重抗藥性菌株，但到 2000 年已有高達 6.5% 的多重抗藥性菌株，且同一 pulstotype MDRAB，在多個不同的 ICU 與一般病房出現 [15]。2004 年長庚醫院的研究顯示同一基因型的包氏菌在不同的分離時段可以有不同的抗藥性表現，從基因分析中，這些包氏菌非常容易接受外來的基因 [16]，加上包氏菌在惡劣的環境下亦能生長，以致包氏菌能在醫院裡長時間流竄，尤其是在抗生素使用較多的 ICU 裡，這些包氏菌比其他的細菌特別容易存活下來，由於其具有全抗藥性的關係，治療非常棘手，甚至達到無藥可治的困境。包氏菌的傳播，醫護人員扮演的角色尤其重要，許多學者專家咸認為醫護人員在碰觸病人之後未立即洗手，是一個最重要的傳播因素。

討 論

綜合上述幾種最能代表台灣抗藥性的菌株的流行分析研究，我們可以歸納出幾點台灣院內及社區抗藥性菌株最可能的傳遞方式：

一、由醫學中心到社區

(1) 經由醫院的工作人員：院內本身就有許多抗藥性菌株存在，包括病房、醫護人員的手、制服、及各項使用中的器具等，下班後如未徹底洗手或將受抗藥性菌株污染的工作服及其他用具攜回家，皆可能將抗藥性菌株傳遞至社區。(2) 經由醫院出院的病人：住院病人因感染性疾病接受抗生素的治療，治療期間，具有抗藥性基因的腸內菌或皮膚上的常在菌就會被篩選出來，出院後就成為抗藥性菌株的傳播者。如果這些抗藥

性基因存在於質體，還可經由接合作用轉送給其他同類似的細菌。非感染性疾病的病人則因外科手術後接受預防性抗生素的治療者亦有相同的現象。(3)經由醫院探病的家屬：一般家屬因不具醫學知識，進出醫院後受到抗藥性菌株的污染而沒有洗手，亦可將抗藥性菌株的傳遞至社區。

(4)經由醫學中心轉至地區醫院的病人：這些病人在醫學中心接受治療後，本身早已帶有各種多重抗藥性的菌株，轉至地區醫院繼續治療時，即成爲地區醫院抗藥性菌株的轉播者。(5)由醫學中心到另一醫學中心：國人常有看遍各大醫院的陋習，在某一醫學中心治療幾天，病況未見好轉即要求或自動出院轉至另一醫學中心，增加多重抗藥性菌株在各大醫學中心互相傳遞的機會，前年從北到南爆發 SARS 的經驗足資證明。

二、由社區到地區醫院

(1)經由社區感染病人：社區帶有抗藥性菌株病患至地區醫院求診時，將抗藥性菌株傳遞至地區醫院，這些病人包括曾在醫學中心住院回家的病人；曾在國外地區旅遊、看病或住院治療後回國本身帶有國外抗藥性菌株的病人或曾在畜產養殖場工作受到抗藥性菌株感染的病人。(2)經由社區內的安養院的長期患者到醫院求診：安養院的長期患者經常進出各大醫院，所感染的抗藥性菌株亦較複雜，到地區醫院求診或住院，增加各種抗藥性菌株傳遞的機會。(3)病患未按醫囑服用抗生素，造成細菌抗藥性菌株的產生：病患常未按醫囑服用抗生素，或自行購買抗生素服用，以致本身成爲抗藥性菌株的製造者，到地區醫院看病時，亦可將抗藥性菌株傳遞至地區醫院。

建 議

一、全民教育

(1)如何降低抗藥性菌株的傳遞並非只是醫護人員單方面的責任，實乃一全民運動，每個國民皆應知曉，衛生署應與教育部協商廣設"如何避免抗藥性產生"的相關課程，自小學至高中將這些教材分別編入自然科學或與公共衛生相關的課程，從根救起。一般民眾則可由衛生署委託專家製作的電視或其他媒體的廣告找高知名度人代言，務期使民眾認識細菌抗藥性問題的嚴重性，鼓勵民眾只有在真正需要時才使用抗生素，且服用劑量與時間的長短必須遵照醫師的指示，勿自行購買服用，同時鼓勵民眾勤於洗手，避免社區傳染病的擴散，以降低感染的機會從而降低抗生素的使用量。(2)各大中小型醫院之出入口如空間許可的話，應廣設洗手台及置放清潔劑，勸導進出院之民眾或看病之病人於進院及離院時皆須洗手以避免抗藥性菌株之傳播。(3)加強醫護人員之再教育，包括正確使用抗生素及預防院內感染，同時衛生署應鼓勵措施，協助醫院廣設隔離病室，以安置感染多重抗藥性菌株的病人，目前各大醫學中心的隔離病室早已被 AIDS 或 TB 患者佔據，安置感染多重抗藥性菌株的患者的隔離措施大都因陋就簡，聊備一格，應付醫院評鑑而矣，一旦爆發大量的院內感染，其誰之過？

二、重新檢討抗生素之使用政策

(1)修改治療的 guidelines，儘量減少使用已產生高抗藥性抗生素：目前健保局抗生素使用規定，須從窄效性抗生素用起。若細菌培養發現有抗藥性，才能使用寬效性或廣效性抗生素；此種規定會導致窄效性抗生素提早出局，因其大量使用之後，對窄效性抗生素的抗藥性菌株紛紛呈現。(2)健保局嚴格的行政審查過程，常使醫師處方抗生素的劑量及天數時，多有所顧忌，造成治療天數或治療劑量不足，如此將增加抗藥性菌株

出現機會; 因此建議健保局應邀請學者專家，擬定抗生素使用正確的劑量及天數。

(3)疾病管制局宜採取獎勵措施鼓勵研發各種多重抗藥性菌株的疫苗，及早阻絕抗藥性菌株之感染，同時研發其他非抗生素的代用品如 defensin 或 antibacterial peptide 等以便減少抗生素之使用。

三、全面禁止對畜牧養殖業使用非治療性抗生素

使用非治療性的抗生素的目的，若只是為了促進畜禽之生長，所付出的代價就太大了，所導致抗藥性細菌產生的苦果變成了全民的負擔。台灣目前由畜牧養殖業者消耗的抗生素總量幾乎佔了三分之二，由畜禽所篩選出來的抗藥性菌株經由糞便排出污染了河川及環境，這些抗藥性菌株經由不同的管道傳遞給人類，亦是造成台灣地區抗藥性增加的原因之一，因此衛生署與農委會宜儘速協調召開會議，達成共識，全面禁止對畜牧養殖業使用非治療性的抗生素。

參考文獻

- 1.Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:239-49.
- 2.Huang YC, Su LH, Wu TL, et al: Molecular epidemiology of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2004;42:307-10.
- 3.Fung CP, Ho MW, Wang FD, et al: Investigation of an outbreak caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cardiovascular surgery unit by ribotyping, randomly amplified polymorphic DNA and pulsed-field gel electrophoresis. *APMIS* 2001;109:474-80.
- 4.Chi CY, Wong WW, Fung CP, et al: Epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:16-23.
- 5.Lu PL, Chin LC, Peng CF, et al: Risk factors and molecular analysis of community

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage.

J Clin Microbiol

2005;43:132-9.

6. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al: Vancomycin-resistant

enterococcus (VRE)

carriage and infection in intensive care units. Microb Drug Resist 2004;10:177-83.

7. Lauderdale TL, McDonald LC, Shiao YR, et al:

Vancomycin-resistant enterococci

from humans and retail chickens in Taiwan with unique

VanB phenotype-vanA

genotype incongruence. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:

525-7.

8. Fung CP, Hu BS, Lee SC, et al: Antimicrobial

resistance of

Streptococcus

pneumoniae isolated in Taiwan: an island-wide surveillance

study between 1996

and 1997. J Antimicrob

Chemother 2000;45:49-55.

9. Shi ZY, Enright MC, Wilkinson P, et al:

Identification of three

major clones of multiply antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*

in

Taiwanese hospitals by multilocus sequence typing. J Clin Microbiol

1998;36:3514-9.

10. Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, et al: Clonal

dissemination

of macrolide-resistant

and penicillin-susceptible serotype 3 and penicillin-resistant Taiwan 19F-14

and

23F-15 *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan: a pilot surveillance

study. J

Clin Microbiol 2005;43:1640-5.

11. Chiu CH, Wu TL, Su LH, et al: The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med* 2002;346:413-9.
12. Hsueh PR, Teng LJ, Tseng SP, et al: Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from pigs to humans, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2004;10:60-8.
13. Ma L, Ishii Y, Chang FY, et al: CTX-M-14, a plasmid-mediated CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1985-8.
14. Ma L, Chang FY, Fung CP, et al: Variety of TEM-, SHV-, and CTX-M-type beta-lactamases present in recent clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* from Taiwan. *Microb Drug Resist* 2005;11:31-9.
15. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al: Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-32.
16. Wu TL, Ma L, Chang JC, et al: Variable resistance patterns of integron-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a surgical intensive care unit. *Microb Drug Resist* 2004;10:292-9.