

台灣細菌多重抗藥性問題嚴重 —多重抗藥菌之流行病學及感控國際 研討會紀實

楊采菱¹ 陳宜君^{1,2}

¹國家衛生研究院感染症與疫苗研究所 ²台灣大學醫學院內科

背 景

抗生素抗藥性已是全球性的重大公衛問題，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 及國內外專家皆呼籲大家重視[1]，WHO 並將抗生素抗藥性列為2011年4月7日世界健康日的主題。為了解國內微生物抗藥性的普遍性及趨勢變化，何曼德院士在1997年回台主持國家衛生研究院臨床研究組時(臨床研究組於2011年併入感染症與疫苗研究所 (National Institute of Infectious Diseases and Vaccinology)，首先成立「微生物感染症諮詢實驗室 (Microbial Infections Reference Laboratory, MIRL)」，執行微生物抗藥性相關研究計畫，其目標除了研究，還含括「倡導」實驗室相關的科學教育，與科學家、醫師及技術

人員的互動，更包含與政府官員的互動。何院士並於隔年成立了「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)」，此計畫主要目的為定期監測國內不同細菌對各種抗生素感受性的變化，並偵測新興或正在浮現的抗藥菌。

TSAR 計畫1998年開始第一期 (TSAR I) [2]，自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，由國衛院微生物研究諮詢實驗室進行藥敏性測試，每次計畫期間間隔兩年，執行迄今已完成八期之監測。監測結果除整理發表於感控雜誌、微生物及感染症國際期刊，並於每一期的第二年與疾病管制署、學會或醫療院所共同辦理研討會，邀請國內外領域專家演講，除分享該期監測

結果，提供近期的抗生素抗藥新知，也是各醫院相關人員交流經驗的機會[3]。TSAR VIII 於 2013 年完成，國衛院為強化與其他單位交流，並藉此機會與第一線的醫事從業人員、領域專家、相關研究人員及政府機關共同研議出可行的抗生素抗藥性感控政策方案，特與疾病管制署自 2012 年開始委託執行之「國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集與流行病學研究」科技研究計畫，共同辦理 2013 年的 MIRL 研討會，並以此計畫之研究目標，也就是微生物抗藥性目前最為重要「多重抗藥性細菌」問題為研討會主題，8 月 3 日及 4 日分別假台北三軍總醫院及台南奇美醫院辦理兩場「多重抗藥菌之流行病學及感控國際研討會」。

演 講

本次會議特別邀請英國 Dr. Neil Woodford 及新加坡 Dr. Dale Fisher 各針對多重抗藥性之革蘭氏陰性菌及陽性菌進行主題演講。近年來，因為革蘭氏陰性菌對廣效性頭孢子素抗藥性的增加，造成最後線抗生素碳氫黴烯抗生素(carbapenems)使用的增加。Dr. Woodford 是英國公共衛生機構抗藥性及院內感染諮詢實驗室的主任，他的演講著重在會產生碳氫黴烯酶的腸科桿菌(carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*, CPE)。英國 2003~2007 年期間，每年只分離出

2~4 株 CPE，但 2012 年已大幅增加至近 800 株，其中以克雷伯氏肺炎菌(*K. pneumoniae*, KP) 佔最大數量。碳氫黴烯酶中以 KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)、OXA-48 (oxacillin-48)、IMP (Imipenem)、VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase) 與 NDM (New Delhi metallo- β -lactamase) 這五類威脅最大[4]。根據其實驗室資料顯示，目前以會產生 KPC 的菌種數量最大，這是因英國西北方目前有群突發而造成的偏差。許多國家 KPC 的問題是因一 KP 菌群基因型 ST258 擴散所造成的，但英國此區域性 KPC 的擴散，是經抗藥質體在不同菌種及菌屬間的傳播所造成。英國其它地方也有些 VIM 及 OXA-48 的問題，但 IMP 仍然不普遍。跟其它歐洲國家比較，英國仍有較多帶 NDM 的菌種。Dr. Woodford 認為各國國內與國際間的監測，對於控制 CPE 菌之傳播具迫切的重要性。因現在只剩下克痢黴素(colistin) 還對 85% 以上的 CPE 有抑制效果，而 CPE 可經由醫療、旅遊、貿易等多種途徑傳播至不同國家，除了研究抗藥細菌的流行病學及抗藥機制，我們急需快速的鑑定方法及掌握高風險病人在醫療院所間的動向，以即時採取適當的介入管制措施加以防治。

新加坡國立大學醫院感染科主任 Dr. Dale Fisher，則報告抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 在亞洲

的趨勢及演變。雖然 MRSA 仍是大多亞太國家院內感染的主要病原體 [healthcare-associated (HA) MRSA]，近年來許多國家包含亞洲之社區相關 (community-associated MRSA) 和動物相關的 MRSA (livestock-associated MRSA) 在不同國家增加，而新加坡和台灣經由感控和抗生素使用管制的介入，HA-MRSA 感染率已逐漸降低，如果此介入措施可維持及擴展，應也可降低社區 MRSA 的感染。

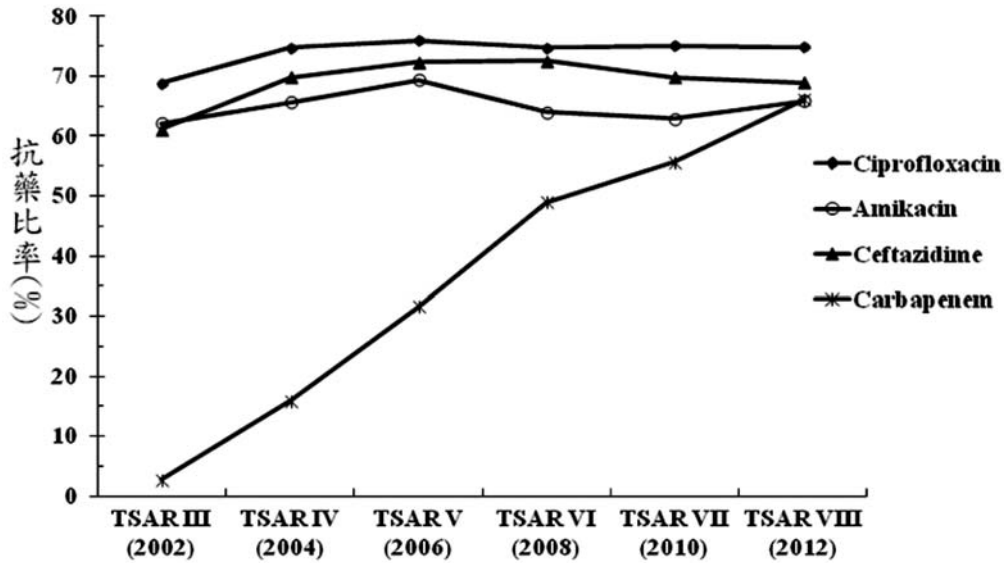
筆者之一 (國衛院感染症與疫苗研究所陳宜君代理所長)，引用「世界經濟論壇」的結論[5]，指出人類的健康最大的威脅極可能來自於抗藥性微生物引起的感染。過去 70 年人類高度依賴抗生素，而輕忽審慎使用抗生素的重要性及感染管制等介入措施的必要性，加上藥物研發停滯，目前已面臨因抗生素抗藥性將無藥可用的窘境。需大家攜手共同努力以控制抗藥性問題的日益加遽；而抗藥性監測可以提供抗生素使用狀況、抗藥菌的出現和蔓延之訊息，是評估情勢、排定優先順序、應採取之介入性措施等決策之必須，也是評估介入措施成效的重要工具。但是，若只有監測資料而無改善措施，則其價值是被質疑的。然而資源是有限的，如何適當分配在有限資源下進行抗藥性監測，及時回饋，並兼顧介入措施，也是重要議題[6]。陳代所長提出多重抗藥性菌株 (包括異常事件) 的偵測和管理現況之不足及面臨的挑戰，並分享進行抗生

素抗藥性監測時之注意事項。

筆者(楊采菱)則報告國內多重抗藥菌的盛行率，TSAR 資料顯示，國內多重抗藥性問題不只於住院或高年齡群病人，門診及小兒病人也盛行[7,8]，如：來自小兒、成人及年長病人之大腸桿菌，對廣效性頭孢子素的抗藥性已各高至 20%、35% 及 43%，而 MRSA 在加護病房、住院病人及門診病人之盛行率亦各維持於 63%、58% 及 48%。另外值得關注的是抗藥性明顯增加的菌，包括抗萬古黴素的腸球菌[7]及抗氟喹諾酮類的不同菌種，我們需進一步研究這些抗藥性增加的原因，以採取特定介入措施增加防治效果。

TSAR VIII 資料顯示，抗碳氫黴烯的鮑氏不動桿菌混合體 (carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex, CRAB) 由 2002 年的 < 3% 急遽上升至 2010 的 55% 後，2012 年又增高至 66% (圖一)，ACB 混合體中以 *A. baumannii* (AB) 最常見。郭書辰醫師針對 CRAB 的相關因子及其分子流行病學做詳細報告。多變數分析顯示，來自於年長的病人、非血液的檢體來源、及來自於加護病房或地理區域，是 CRAB 的相關獨立因子[8]。帶有不同抗藥基因的 CRAB 盛行於台灣不同地區，但有些抗藥菌可能是經由轉位子在不同 AB 菌株間傳播，而非單一菌株的擴散。

對碳氫黴烯具抗藥性的腸科桿菌



圖一 台灣鮑氏不動桿菌混合體 (carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex) 之抗藥性

(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 在全球的傳播及增加導致治療上的困難及高致死率，是一個重要的全球健康威脅，此研討會下午有三場 CRE 相關的演講。首先由國衛院蕭樑基研究員報告疾管署對 CR 肺炎克雷伯氏菌 (CRKP) 及大腸桿菌 (CREC) 2010 年及 2012 年的研究，發現於台灣地區，外膜蛋白通孔突變導致藥物無法穿透且帶有 AmpC 乙內醯胺酶或 ESBL 廣效性乙內醯胺酶，是 CRE 對 carbapenem 類藥物具抗藥性的主要機制，但 2012 年曾發生帶有 KPC-2-CRKP 群突發。CRE 菌除了在人與人之間傳播外，CRE 的抗藥基因也很容易在細菌間傳播，是目前國內 CRE 抗藥性亟需高度關注的課題[9]。

奇美醫院感控專員陳郁慧強調，因大部分的 CRE 感染發生在重症病患，而 CRE 感染是難以治療的，有些病人甚至於無法治療，半數血液感染 CRE 的病人會導致死亡，CRE 的感染管制非常重要，除了手部衛生、接觸感染的預防措施、醫護人員的教育、抗生素使用管理等，還有「檢測及保護」策略，包括高危險群病人 CRE 的主動篩檢、病人和工作人員集中照顧、及嚴謹的環境衛生清潔[10]。這些感染管制措施的落實，是控制 CRE 擴散的主要關鍵，遏止這些致命的感染，即時行動是必要性。

台北榮總林邑璵醫師及奇美醫院湯宏仁醫師分別在台北及台南場報告國外 CRE 治療之現況，也分享他們治療 CRE 的經驗。因為在可預見的未來

還沒有新藥供臨床使用。此兩位感染症專家的報告，除提供這些不同藥物組合療效及限制的最新資訊，也進一步顯示 CRE 治療的高難度及 CRE 管制的挑戰與急迫性。

結論及建言

多重抗藥菌的問題，需要不同相關機構的介入及合作，從多層面夾攻及探討解緩方案。目前世界衛生組織及美國疾病管制局建議改善多重抗藥菌問題的介入措施，主要以預防感染及抗藥菌傳播、追蹤抗藥性、改善抗生素使用、及研發新抗生素與診斷方法的四個層面著手[1,11]。

1. 預防感染及抗藥菌傳播：除加強現有院內感染預防計畫的執行，也需在社區及診所推動手部衛生運動、鼓勵醫療機構對高風險患者進行主動監測、鼓勵實驗室使用快速診斷方法偵測多重抗藥菌、及建立追蹤多重抗藥菌高風險病患在醫療機構間移動的系統。

2. 抗藥性的追蹤：建議探討如何增加藥敏測試結果準確度和及時性報告、持續現有的抗藥性監測計畫(包括長期多中心監測及特定的監測)，並加入長期醫療照顧機構為監測對象、及調查社區和環境多重抗藥菌的來源。

3. 改善抗生素的使用：除持續並擴大抗生素管理方案，建議增加農業界抗生素使用資料的透明度，亦可利

用健保資料庫追蹤特定族群抗生素的使用。

4. 建議相關單位提供資源支持新抗生素和診斷方法的研發。

本研討會由衛生福利部疾病管制署、奇美醫療財團法人奇美醫院、三軍總醫院及本院共同辦理，台北與台南場共計有 380 位國內感染科醫師專家及研究學者、醫療院所相關從業人員及工作人員參加，感謝與會講員與專家的無私分享，三軍總醫院及奇美醫院提供設備完善的研討會場地，以及疾病管制署與本院經費之支持，使研討會圓滿落幕。抗生素抗藥性控制仍有長遠的道路要走，冀望透過醫界、學研單位與政府機關協力合作，克服此堪稱世紀醫療的難題，共創健康的生活環境。

參考文獻

1. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf.
2. Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:239-49.
3. 楊采菱、張上淳、蘇益仁：台灣抗生素抗藥性問題日益嚴重，應加強院內感染控制及抗生素適當使用-MIRL 研討會後記。感控雜誌 2008;18:56-59.
4. UK Health Protection Agency. Advice on Carbapenemase Producers: Recognition, infection control and treatment. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1294740725984
5. Howell L, ed. Global risks 2013, eighth edition: An initiative of the Risk Response Network.

- World Economic Forum, 2013.
6. Tseng YJ, Wu JH, Ping XO, et al: A web-based multidrug-resistant organism surveillance and outbreak detection system with rule-based classification and clustering. *J Med Internet Res* 2012;14:e131
 7. Wang JT, Chang SC, Wang HY, et al: High rates of multidrug resistance in *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:406-11.
 8. Kuo SC, Chang SC, Wang HY, et al: Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: Nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 2012;12:200.
 9. Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al: National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: the emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. *PLoS One*. 2013;8:e69428.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. CRE Toolkit-Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). 2012. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/2013>.