

1998年台灣地區之抗生素抗藥性監測

何曼德、*L. Clifford McDonald*、楊采菱、葉梁蘭蘭、陳珮琛、

蕭溢茹及參加醫院(刊載於文後)

國家衛生研究院 臨床研究組

引言

本文英文版原載於微免感誌(*J. Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:239-49)，其內容本院亦曾於1999年7月24日召開工作大會時，向參加我們監測工作的44所醫院、教學中心及區域醫院工作人員公開報告。此項報告獲得媒體廣泛的報導，並引發了監察院對抗生素抗藥性問題的關注。監察院在經歷六個月的調查後，於今年二月提出「抗生素濫用影響國人健康專案調查報告」及「抗生素濫用影響國人健康專案調查糾正案文」，促使衛生署與農委會等政府相關單位進行改善。抗生素抗藥性問題單靠政府執行或修正條文是解決不了的，改善或徹底解決之道端賴全國醫藥界與民衆充分地瞭解這個問題的本質，具體地降低抗生素之使用。希望此次監察院的糾正與媒體的報導是全國人民關切此問題的開端。

本文結論包括：台灣抗生素抗藥性問題主要發生於所謂第一線抗生素，如葡萄球菌對 oxacillin 與第一代 cephalosporin、革蘭氏陰性菌對

aminoglycosides、肺炎球菌對 penicillin(不在本文內)的抗藥性，台灣這些抗藥性居全世界之首。目前衛生署與全民健康保險之抗生素審查制度只對第二線以上抗生素(如新一代的 cephalosporins 及 vancomycin)之使用有所規範及管制，如此間接地造成了醫藥界，包括門診部門，濫用第一代抗生素的浩劫，使得 ampicillin、penicillin、cefazolin、aminoglycosides 面臨無效的危機。要減低這個危機，除了管制第二線抗生素之外，必須立即開始節用第一線抗生素的艱困工作。

摘要

第一次全國性抗生素抗藥性監測，於1998年9月至11月自台灣各地的22所醫院(醫學中心6所，區域醫院15所，地區醫院1所)收集了3,211株細菌株，每所醫院除了以隨機且連續的方法，提供自住院病人分離出的50株菌株外，還提供自陽性血液感染、院內感染、門診及小兒科病人各25株菌株。我們將收集的菌株重新鑑定，並測得其對抗生素的抗藥性

及感受性。在目前已分析完成的3,211株菌株中，最常見的細菌是Enterobacteriaceae (即*Escherichia coli*及*Klebsiella pneumoniae*)、*Staphylococcus aureus*和*Pseudomonas aeruginosa*。從院內感染分離的細菌中，*Acinetobacter* spp. 佔有10%以上。對oxacillin產生抗藥性的金黃色葡萄球菌在院內感染菌株類中佔有82%，而門診菌株類中亦有40%。在革蘭氏陰性菌中，院內感染類的*Klebsiella* spp. 與*Acinetobacter* spp. 的抗藥性比社區感染(門診)類組的要高，然*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*與*Pseudomonas aeruginosa*卻無顯著的差別。大體而言，此三種細菌不管其來源為何，都已有相當高的抗藥性。*Salmonella* spp. 有51%對ampicillin具抗藥性，然而對ciprofloxacin仍呈敏感性。以地區而言，東部的抗藥性最低。以測量抗生素感受性的直徑，我們鑑定出對某些抗生素仍具感受性，但直徑偏小的三種細菌子群；它們是*S. aureus*對vancomycin、*E. coli*對ciprofloxacin、以及*Salmonella* spp. 對ciprofloxacin。以上的發現代表了我們監測抗藥性的目的之一，而這些發展中的抗藥性是需要我們在往後密切地加以注意。

前 言

抗生素抗藥性是一個世界性的問題[1]，尤其是在開發中的國家此一問題更為嚴重[2]，而台灣也不例外[

3,4]。建立一套有效地控制方法的主要條件是要有臨床及流行病學上有關抗生素抗藥性的相關資料，這就是要考量到地理位置及醫院層級對抗藥性的影響，另一項必要性是偵測新浮現的抗藥性菌種型態及其趨勢。為能收集到全國性的這種資料，監測系統(surveillance system)是為共識的方法[5,6]。以下引用三個例子：第一是建立於1997年的SENTRY計畫，其選擇的調查範圍包括美國、加拿大、南美及歐洲[7]。所收集的菌株統一地送至位於愛荷華大學的中央實驗室作菌種分析及抗生素敏感性試驗。第二個例子為加護病房抗生素抗藥性之流行調查(Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology 簡稱 ICARE)[8]，此一計畫是由美國疾病管制中心(CDC)和位處喬治亞州的Emory大學所主持，由41家參與的醫院提供抗生素敏感性試驗及抗生素使用之數據。第三個例子是由歐洲委員會提供經費的歐洲抗生素抗藥性監測系統(European Antimicrobial Resistance Surveillance System 簡稱 EARSS)，有歐盟中18個國家參與，此計畫是收集可比較的、標準化的、及量化的抗生素抗藥性數據，其中特別針對*Streptococcus pneumoniae*及*Staphylococcus aureus*的抗藥性。

台灣於1998年在國家衛生研究院設置微生物研究諮詢實驗室(Microbial Infections Reference Laboratory, 簡稱 MIRL)，其目的在研究及協助控

制抗生素抗藥性問題，它的特定目標是建立一個全國監測系統來研究抗生素抗藥性的流行病學，而其相關的目標是：研究抗生素抗藥性的危險因子以及其作用機轉。微生物研究諮詢實驗室的最終目的則是要提供一個示範模式來控制抗生素抗藥性的散播，以及幫助醫院微生物實驗室鑑定能力的提升。

台灣抗生素抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance 簡稱 TSAR) 是微生物研究諮詢實驗室的第一個任務，就如同先前我們所提到的其他幾個監測系統，首先需要決定的事是：我們是要從醫院方面獲取微生物及抗生素的資料，或是向醫院取得菌株，然後在微生物研究諮詢實驗室從事統一性地分析研究工作。由於考量到從各家醫院收集到的資料，會因其處理程序不一致及未標準化而無法做適當地比較，所以我們就選擇了後者做為此監測計畫的研究重點。至 1998 年 11 月為止，台灣的 65 家主要醫院有 44 家加入全國性抗生素抗藥性監測計畫，總共收集到 6,254 株菌株。

我們在 1999 年 7 月完成了 3,211 筆菌株的分析工作，這些菌株來自於台灣四個地理分區的 22 家醫院 (其中包括 6 家醫學中心、15 家區域醫院、1 家地區醫院)。這些菌株皆在微生物研究諮詢實驗室被再次鑑定及進行抗生素敏感性試驗。我們並在 1999 年 7 月 24 日舉行了一次發表大會，邀請參

與此計畫之醫院人員參加，在會中除了報告所常見菌株的抗藥性摘要，我們又根據菌株的檢體來源、醫院的層級以及地理位置所呈現的抗藥性作了比較。此篇報告即是根據這些結果的總合。

材料及方法

一、病原菌株

從民國 87 年 9 月到 11 月之間，我們要求每一家醫院盡力在一至兩個月內提供從血液，院內感染，門診和小兒科等四類的 25 株病原菌株。院內感染收案的定義是指由院內感控護士採用美國疾病管制中心的模式 [9]，於病房進行例行監測時所收案到的案例。小兒科類是包括醫院內兒童病人。除此四類外，我們亦要求在菌株收集的時段裡，另外提供連續出現在檢驗室的住院病人菌株 50 株。為能對一些特殊菌株做進一步的研究，我們還設置 "特殊菌株" 類，要求提供收集以上菌株之時段內所出現的 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterococcus faecium*, *E. faecalis* and *Candida* spp.。菌株除了上述六類之外，每一株菌株亦讓醫院提供其檢體的來源是來自血液，呼吸道，尿液，傷口或其他檢體，其他的臨床資料則未要求提供。菌株保存於本組提供的 Microbank cryovials (PRO-LAB Diagnostics, Austin, TX, USA) 中，然後保藏於 -80°C 中。

有關菌株的鑑定及敏感性試驗，則是對收到的每一株菌株皆再次在適當的培養基上培養，以檢視其純度及鑑定其菌種。本實驗室的鑑定方法是採用混合式，包括標準的傳統生化試驗 [10]，Vitek Gram Negative Identification Plus (GNI+) 或 Gram Positive Identification (GPI) cards (bioMerieux Vitek, Inc. Hazelwood, MO, USA)，及 API 20E and 32GN (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)。抗生素敏感性試驗是延用 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 所制定的紙錠瓊脂擴散法 [11]。抑制環則是用 BIOMIC 讀取，如有疑問時則由實驗室研究助理再次用尺測量一次。品質管制是每天以 *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 和 *P. aeruginosa* ATCC 27853 做測試，當有需要時又增加使用 *E. coli* ATCC 35218 和 *E. faecalis* ATCC 29212 做更進一步的品質管制。

在探討一些子細菌群中所出現的定量上的不同，以 Etest (AB BIOD-

ISK, Solna, Sweden) 確定其最小抑制濃度；這些子細菌群是 56 株 *S. aureus* 對 vancomycin 以及 13 株 *E. coli* 和 14 株 *Salmonella* spp. 對 ciprofloxacin。

二、數據處理和分析

我們的數據庫包含了每一菌株的資料：醫院名、醫院所在區域和層級、菌株收集時的類別、菌株的檢體來源、屬名、種名和敏感性試驗結果。本篇報告是採用 Epi Info 6.04 來分析 88 年 7 月時資料庫中所存有的數據 [12]。頻率與比率在統計上的差異是以葉氏修正之卡方檢定 (χ^2 test with Yates' correction) 來檢視。

結 果

一、菌株的區域分佈

依據菌株的分佈情形如 (表一)，提供菌株的醫院所在地及其層級作分類，22 家醫院中包括 6 家醫學中心、15 家區域醫院、1 家地區醫院，一共是 3,211 菌株；其中超過一半 (50.9%) 的菌株來自北區，醫學中心佔 31.6% (1015/3211)。菌株的類別及出現頻率

表一 1998 年由台灣 22 家醫院所提供之菌株分佈

醫院 層級	北區		中區		南區		東區		全部	
	醫院數	菌株數	醫院數	菌株數	醫院數	菌株數	醫院數	菌株數	醫院數	菌株數
醫學中心	3	681	1	155	2	179	0	0	6	1015
區域醫院	7	952	4	551	1	154	3	441	15	2098
地區醫院	0	0	0	0	0	0	1	98	1	98
全 部	10	1633	5	706	3	333	4	539	22	3211

就如同在材料與方法中所提及的：每家醫院收集六類菌株，前三類的每一類平均菌株數是非常接近我們所要求的25株。而連續收集的菌株數也非常接近所要求的50株數；然而小兒科的平均菌株數是比要求的25株低，這是因為22家醫院中有7家未送小兒科菌株(表二)。

至於特殊菌株類，我們收到很少的 *Shigella* spp.。大部分的 *S. pneumoniae* 和 *H. influenzae* 皆因不適當的處理而無法存活。關於 *Candida* spp. 的研究我們將在不久之後發表。166株的 *Enterococcus* spp. 及132株的 *Salmonella* spp. 將在此作分析報告。

二、常見菌株的鑑定

在醫院提供的3,211株病原菌的頻率分佈情形來看，這些已被鑑定的菌株中，兩種常見的菌株是屬於同一菌科 *Enterobacteriaceae* 的 *Escherichia* spp. 及 *Klebsiella* spp.，共佔總菌株數的30%(表三)。其中 *E. coli* 及 *K.*

pneumoniae 分別各佔其菌屬的100%及94.8%(資料未示)。佔有總菌株量16%的 *Staphylococcus* spp. 中有72%是 *S. aureus* (資料未示)；*Pseudomonas* spp. 佔有總量的11%，其中96.4%是 *P. aeruginosa*(資料未示)。在所有的菌株中有680株是在已感染者的血液採集得來的(資料未示)，其分佈型態與上述大致相同，唯數量上呈現差異；其菌株數量的分佈如下：*E. coli* 有30%，*Staphylococcus* spp. 23%及 *Klebsiella* spp. 11%。

三、院內感染菌株

從院內感染病人採得的菌株數量及菌種分佈，共有491株佔總量的15.3% (491/3211) (表三)。其中5%以上(不在表中)的菌種是：*P. aeruginosa* (18%)，*S. aureus* (14%)，*E. coli* (11%)，*K. pneumoniae* (10%)，*A. baumannii* (10%)，*S. marcescens* (5%) 與 *Enterobacter cloacae* (5%)。

檢視菌株來自血液的比率可以用

表二 菌株的所屬類別及其頻率

類別	平均一家醫院之菌株數	總數	百分比
陽性血液	23	485	15
院內感染	23	491	15
門診	24	512	16
連續收集	52	1081	34
兒童	12	258	8
特殊菌株	18	381	12
未能歸類菌株	0	3	0
全部	152	3211	100

表三 22 家醫院的全部菌株和院內感染菌株的鑑定結果

菌株屬別	全部菌株		院內感染菌株	
	數目	百分比	數目	百分比
<i>Acinetobacter</i>	161	5	50	10
<i>Candida</i>	108	3	11	2
<i>Enterobacter</i>	143	5	31	7
<i>Enterococcus</i>	166	5	21	4
<i>Escherichia</i>	633	20	54	11
<i>Klebsiella</i>	306	10	54	11
<i>Proteus</i>	150	5	21	4
<i>Pseudomonas</i>	362	11	92	19
<i>Salmonella</i>	132	4	0	0
<i>Serratia</i>	79	2	26	5
<i>Staphylococcus</i>	528	16	87	18
<i>Streptococcus</i>	87	3	4	1
Others	153	5	30	6
No Growth	203	6	10	2
全 部	3211	100	491	100

來衡量菌株所具的臨床意義。在 491 株院內感染菌株中有 78 株是來自血液 (16%)，其他的來源還有呼吸道 (26%)、尿液 (24%)、傷口 (18%) 及其他 (16%)。從血液中分離出的院內感染菌株是：*S. aureus* (22%)、*K. pneumoniae* (15%)、*P. aeruginosa* (13%)、*E. cloacae* (10%)、*E. coli* (8%) 以及 *A. baumannii* (8%)。

四、不同來源的 *S. aureus* 之抗生素抗藥性

S. aureus 菌株依院內感染、門診病人、及醫學中心的病人呼吸道檢體的菌株類別所呈現的抗藥型態 (表四)。每一類是以八種抗生素中所產生 1 種以上的抗藥性來與對照組比較，至於來自呼吸道的菌株僅以來自醫學中心的菌株做比較。

很明顯地在對照組及院內感染組之間存有極大的差異。八個抗藥性試驗中有七個顯示出院內感染組的菌株抗藥性明顯地高於對照組。不論檢體來源為何，*S. aureus* 對 vancomycin 仍具敏感性。

一般來說，從門診病人的菌株相較非門診病人菌株有較低的抗藥性，而其抗藥型態亦是如此。這些差別見於 oxacillin (oxacillin 的鑑定可以推廣到第一代 cephalosporins), gentamicin, norfloxacin 及 TMP/SMX。對 clindamycin, erythromycin 及 tetracycline 的抗藥性則無統計上顯著的意義，但是不論來自門診或是對照組的菌株其抗藥率皆已超出 50%。

表四 *S. aureus* 的抗生素抗藥性

Antibiotics	抗藥性百分比								
	院內 感染 (n=62)	非院內 感染 (n=300)	P 值	門診 (n=93)	非門診 (n=277)	P 值	呼吸道 檢體 (MC)# (n=12)	非呼吸道 檢體 (MC)# (n=109)	P 值
Oxacillin*	84	45	<.001	39	56	.006	85	54	.07
Clindamycin	83	58	<.001	59	64	NS	85	60	NS
Erythromycin	87	69	.005	73	72	NS	85	70	NS
Gentamicin	77	32	<.001	24	45	<.001	84	45	.03
Norfloxacin	75	25	<.001	14	41	<.001	73	39	.06
TMP/SMX	68	26	<.001	14	40	<.001	54	55	NS
Tetracycline	81	67	.005	62	67	NS	91	65	NS
Vancomycin	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS

醫學中心 (Medical Center)

* 此抗藥性可代表對第一代 cephalosporin 的抗藥性 (見參考文獻 11)。

TMP / SMX: trimethoprim / sulfamethoxazole

醫學中心病人呼吸道檢體中的菌株對 oxacillin (cefazolin), gentamicin 及 norfloxacin 具有不尋常地抗藥性，雖然有些因個案數少而不呈統計上的意義 (表四)，然而呼吸道檢體中的 *S. aureus* 對 oxacillin 的抗藥性則是醫學中心明顯地高過區域醫院 (85% vs. 41%, $p=0.04$)。

比較各組 *S. aureus* 對 oxacillin 的抗藥性，發現區域醫院兒童病人的菌株的抗藥性較低 (17%, $n=23$)。

來自台灣四個不同地理區域 (表一) 的 *S. aureus* 菌株，其在醫學中心及區域醫院的抗藥性差異如下 (數據未示)：中區醫學中心的 *S. aureus* 對 oxacillin 的抗藥性 (25%) 明顯地低於其他三區的醫學中心 (42-64%; $p<0.05$)。

而北區的醫學中心對 gentamicin 的抗藥性，比其他三個地區的醫學中心及區域醫院菌株的抗藥性要高 (58% vs 19-44%, $p<0.05$)。又南區醫學中心對 ofloxacin 的抗藥性，比中區及東區醫院的抗藥性要高 (57% vs. 19-28%, $p<0.05$)。

總結來說，*S. aureus* 的抗藥性是在院內感染及醫學中心的呼吸道檢體類最高。對 oxacillin (oxacillin or methicillin resistant *S. aureus*, MRSA) 的抗藥率由區域醫院兒童病人的 17% 到醫學中心院內感染的 91% (數據未示)，而總體的抗藥率是 50%。對 clindamycin, erythromycin 及 tetracycline 的抗藥率皆超出 50%。而對 oxacillin, gentamicin 及 ofloxacin 的抗藥率則隨

地理位置及醫院層級的不同而異。

五、革蘭氏陰性桿菌的抗生素抗藥性

在革蘭氏陰性桿菌的抗生素抗藥性中七個常見菌株中，包括五個屬於 *Enterobacteriaceae* 的菌株及兩個屬於非發酵性革蘭氏陰性菌株 (nonfermenting gram-negative) (表五及表六)。在此列出所有來源類 ("A")，院內感染類 ("H")，以及門診類 ("O") 的 *Enterobacteriaceae* 對十一種抗生素和非發酵性革蘭氏陰性菌株對十二種抗生素的抗藥性。

由表五我們可以看出 *Enterobacteriaceae* 菌科中的四屬，除 "H" 及 "O"

兩者的抗藥率是 100% 之外，其他的抗藥性皆是 "H" 高於 "O"。這個趨勢在 *E. cloacae* 中就沒有這麼明顯，其差異亦未到達統計上的意義。而 *S. marcescens* 對 amikacin 及 TMP/SMX 的抗藥性則具統計上的差異。

K. pneumoniae 及 *E. coli* 的抗藥性，不僅 "H" 比 "O" 高亦比 "A" 要高。*K. pneumoniae* 對 amikacin, aztreonam, ceftazidime 和 TMP/SMX 的抗藥率在 "H"，"O"，"A" 之間的不同，皆具統計上的意義。而 *E. coli* 則是對 gentamicin 和 TMP/SMX 的抗藥率有統計意義的差異。

表五 所有來源類 (A)、院內感染類 (H)、和門診類 (O) 之 *Enterobacteriaceae* 的抗藥率

抗生素	抗藥性百分比												
	<i>E.coli</i>			<i>K.pneumoniae</i>			<i>E.cloacae</i>			<i>S.marcescens</i>			<i>Salmonella spp.</i>
	A	H	O	A	H	O	A	H	O	A	H	O	A
菌株數	612	52	135	282	50	47	110	23	15	73	24	10	132
Amikacin	4	6	4	8	18	2*	13	21	0	49	71	20*	**
Ampicillin	76	89	76	99	98	100	98	100	93	98	100	100	51
Aztreonam	4	8	1	9*	22	2*	32	38	20	47	67	40	**
Amoxicillin/CA	40	51	39	19	35	21	99	100	93	99	100	100	**
Ceftazidime	2	4	1	6	12	0*	31	35	29	4	8	0	**
Cefazolin	19	30	18	14	26	10	99	100	100	100	100	100	**
Ciprofloxacin	11	18	11	8	12	4	9	8	7	44	35	30	0
Cefuroxime	11	14	13	13	24	9	49	54	50	100	100	100	**
Gentamicin	33*	57	28*	14	29	9	32	38	29	72	83	40	**
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**
TMP/SMX	65	78	61*	28*	46	26	36	43	29	66	83	33*	40

* $p < .05$, 與反白字體百分比之比較
CA=clavulanic acid

** 未經 NCCLS 認可之抗敏試驗

抗生素在 *Enterobacteriaceae* 菌屬中的一般有效性是隨菌種與抗生素種類而有異。有如預期地，*E. cloacae* 及 *S. marcescens* 是較具抗藥性。Ampicillin, ampicillin/clavulanic acid 和 cefazolin 對他們兩者皆無作用。Cefuroxime 對 *S. marcescens* 亦無作用，二到四成來自 "O" 的 *S. marcescens* 已對 amikacin, aztreonam, ciprofloxacin, gentamicin 和 TMP/SMX 產生抗藥性；只有 ceftazidime 和 imipenem 仍然有效。來自 "O" 的 *E. cloacae* 抗藥性情況在整體上與 *S. marcescens* 相似，較不相同之處是對 amikacin 和 cefuroxime 抗藥性較低，而對 ceftazidime 的抗藥性較高。

相反地，*K. pneumoniae* 和 *E. coli* 則較具敏感性，如同預料地，ampicillin 已經對 *K. pneumoniae* 無作用，而對 *E. coli* 只具一般的作用。12% 到 22% 的 *K. pneumoniae* 對 aztreonam 和 ceftazidime 具抗藥性，超過 10% 的菌株對 cefazolin 和 gentamicin 已具抗藥性。來自 "H" 的 *K. pneumoniae* 菌株中，有 18% 對 amikacin 產生抗藥性，對 imipenem 卻依然有效。雖然 ceftazidime, aztreonam 和 ciprofloxacin 在整體上來說是有效，但各個抗藥性已顯然產生。

另在 22 家醫院所收集的 132 株屬於特殊菌類的 *Salmonella* spp. (表五)，其中有 56% 屬於 group B, 12% 屬於 group D, 13%, 10% 及 2% 則分別屬於 groups C2, C1 及 E。*S. typhi* 具有明

顯的生化型態，否則我們例行的作業中不會特別鑑別 *Salmonella* spp. 菌種。所有的菌株皆對 ciprofloxacin 有感受性，60% 的菌株對 TMP/SMX 敏感，一半的菌株是對 ampicillin 有感受性。在比較 *A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 的結果可看出；來自 "H" 的 *A. baumannii* 對 imipenem 以外的抗生素，皆呈現出中度到高度的抗藥性。來自 "O" 的 *P. aeruginosa* 只比來自 "H" 的菌株稍具感受性，然而對 cefoperazone 的抗藥率卻具有統計上的差異。此菌株對各種抗生素的感受性皆不同；只有少於 10% 是對 imipenem 和 ceftazidime 具抗藥性，對 ciprofloxacin 和 amikacin 的抗藥性則是在 10% 左右 (表六)。

六、革蘭氏陰性桿菌的區域間差異

細究其他革蘭氏陰性桿菌在區域之間的差異，發現只在區域醫院間有差異現象，在中區 *E. coli* 對 amikacin 及 amoxicillin/CA 有較高的抗藥性 (8% vs. 0-2%, $p=0.002$ 及 47% vs. 12-34%, $p=0.004$)。而在東區對 cefazolin 的抗藥性則為最低 (7% vs. 12-22%, $p=0.013$)。而從南區得到的 *A. baumannii* 對 amikacin 及 ceftazidime 的抗藥性是最底的 (0% vs. 55-75%, $p=0.01$ 及 0% vs. 45-75%)。

在南區 *P. aeruginosa* 對 ceftazidime 未有抗藥性發現，且與其他三區有明顯的差異 (0% vs. 4-9%, $p=0.002$)。然對 ciprofloxacin 的抗藥性 (22% vs. 0-9%, $p=0.008$) 及對 imipenem 的抗藥

表六 所有來源類 (A)、院內感染類 (H)、和門診類 (O) 之革蘭氏陰性桿菌的抗藥率

抗生素	抗藥性百分比					
	<i>A. baumannii</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	A	H	O	A	H	O
	135	41	3	330	86	54
Amikacin	53	51	0	13	13	12
Aztreonam	99	100	100	21	22	17
Ceftazidime	54	63	0	8	8	2
Cefoperazone	100	100	100	21	24	9*
Ciprofloxacin	47	54	0	11	12	9
Ceftriaxone	97	100	100	70	69	75
Gentamicin	64	73	33	30	31	24
Imipenem	5	2	0	8	9	5
Piperacillin	64	65	0	14	15	4
TMP/SMX	59	58	0	98	100	100
Ticarcillin/CA	60	50	0	22	26	14
Tobramycin	56	59	33	23	23	21

* $p < .05$, 與反白字體之百分比相比較

性 (13% vs. 3-6%, $p=0.04$) 則在東區較高。對 ceftriaxone 的抗藥性是以北部為最低 (63% vs. 70-83%, $p=0.01$)，但也已經達到 63%。

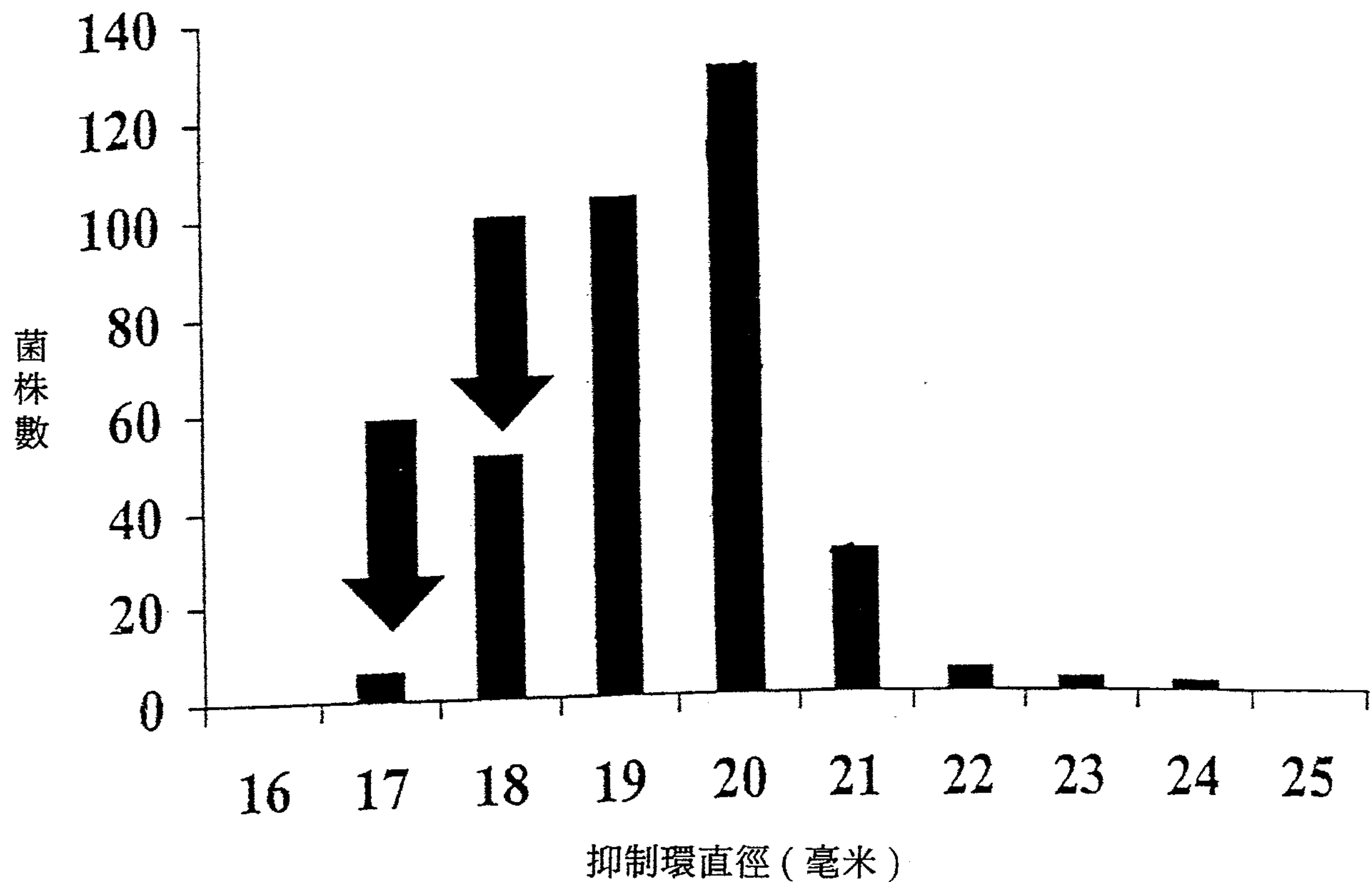
總而言之，東區的 *E. coli* 對 cefazolin 的抗藥性最低，在南區則是 *A. baumannii* 對 ceftazidime 及 amikacin 最低；然東區的 *P. aeruginosa* 對 ciprofloxacin 及 imipenem 的抗藥性則最高。

七、Vancomycin 及 ciprofloxacin 的定量抗藥性

在 334 株 *S. aureus* 對 vancomycin

所產生的抑制環直徑的分佈，很明顯地有偏向左或是偏向較小抑制環直徑的趨勢 (圖一)。對 vancomycin 敏感的菌株的抑制環直徑分界點是 15mm；其中有 56 株的直徑是等於或小於 18mm。醫學中心的 *S. aureus* 相較於非醫學中心的菌株，有較大的部分是落入此範圍 (26% vs. 15%; $p < 0.05$)。Etest 檢測前述 56 株的 MIC₅₀ 是 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而無一株對 vancomycin 有抗藥性，或是在中度的抗藥範圍內 (大於或等於 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

當 526 株 *E. coli* 和 118 株 *Salmon-*



圖一 *Staphylococcus aureus* (N=334) 對 vancomycin 抗藥性的抑制環直徑之分佈。箭頭處指出較小直徑區，分別是 17 和 18 毫米，然二者仍在敏感區內（分各點是 15 毫米）。

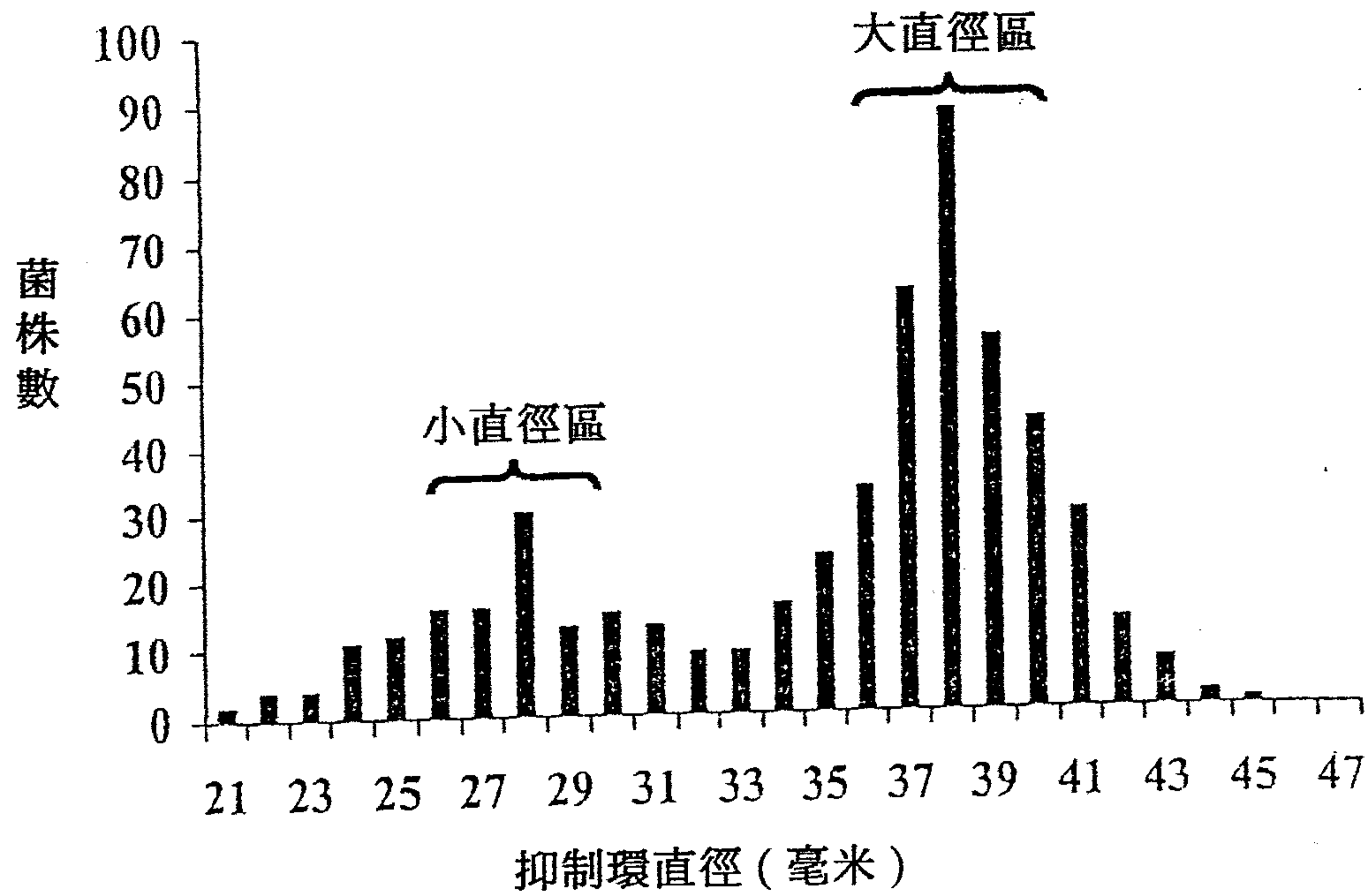
ella spp. 依 ciprofloxacin 的抑制環直徑繪圖時，呈現了兩種不同的族群（圖二，三）。由此兩族群所選出的代表菌株的 MIC 值顯示出較小直徑菌株的 MIC₅₀ 是比直徑稍大的為高 (0.25 μg/mL，範圍為 0.094-0.38 vs. 0.022 μg/mL，範圍為 0.012-0.047 μg/mL, p < 0.0001)：如個別分開分析，也仍呈統計上有意義的差異。

討 論

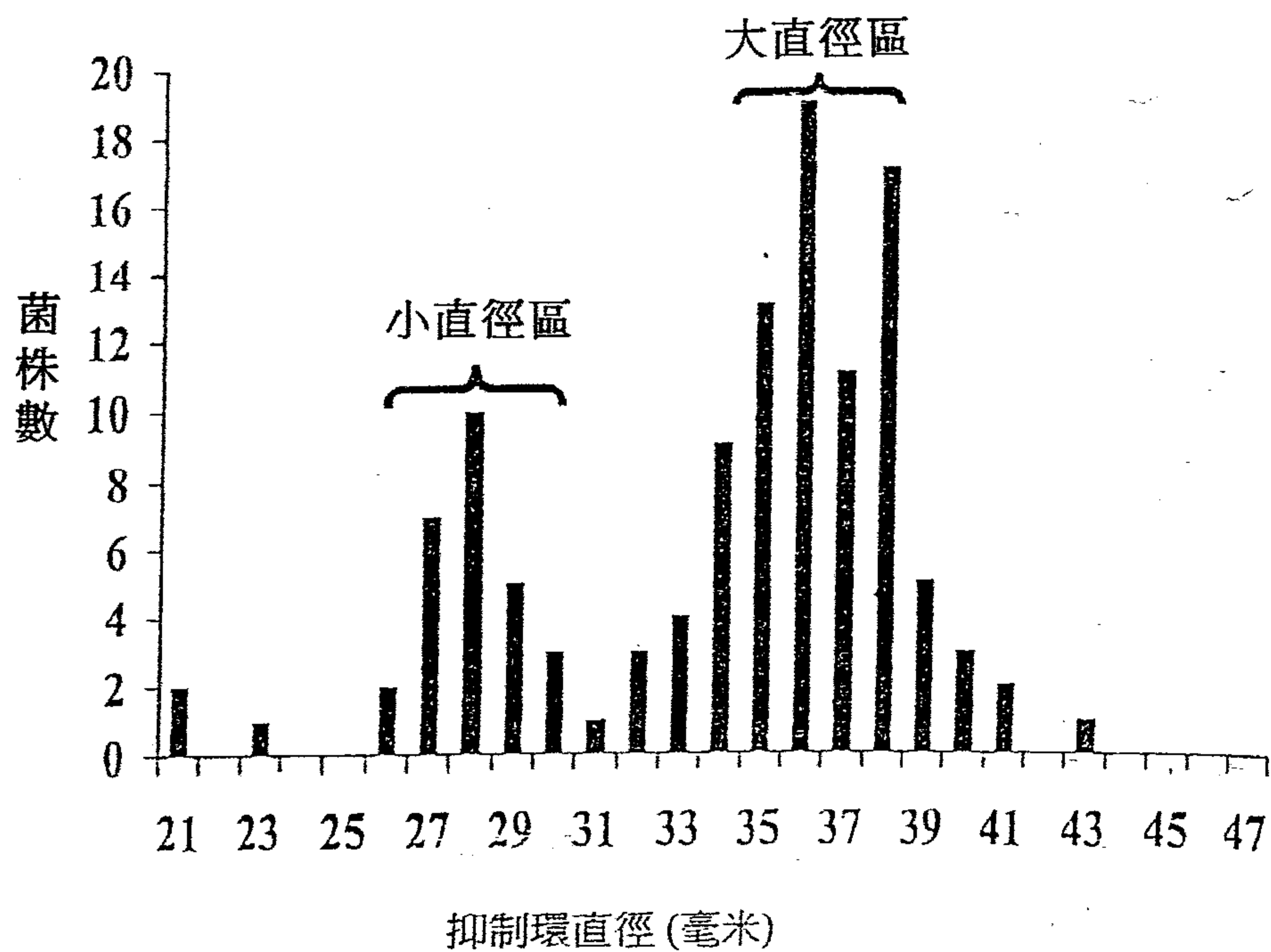
從這第一次全國抗生素抗藥性監測工作中顯示出在設計和實際進行監

測上有一些問題，我們希望往後可以將其更正。在「特別菌株」這一類中，我們是希望能收集到重要但不常出現的菌株，例如 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 和 *Shigella* spp. 然而我們卻所得有限，究其原因，可能限於當時欠缺收集這些菌株所需的經驗。

為了可以獲得導致抗生素抗藥性不同危險性的病人菌株，每家醫院在收集菌株時是依病人是否院內感染，門診病患或小兒病患而作分類；雖然每家醫院儘力釐清，這些菌株仍很可能會同時在兩類中出現。例如，在非



圖二 *E. coli* (N=526) 對 ciprofloxacin 抗藥性的抑制環直徑之分佈。顯見大小直徑兩區的菌株族群，但二者仍在敏感區內。



圖三 *Salmonella* spp. (N=118) 對 ciprofloxacin 抗藥性的抑制環直徑之分佈。顯見大小直徑兩區的菌株族群，但二者仍在敏感區內。

院內感染菌株類就有可能包含一些院內感染菌株，此可能是檢驗室中不易在有限時間與人力的壓力下分辨出院內感染菌株；因此在這種情形下，比較院內感染菌株與非院內感染菌株的抗藥性，很可能會有所偏差。然而即使如此，我們仍發現了這兩類抗藥性的不同，又進一步地做數據整理，將可提供較準確的比較。

此監測計畫所發現到最明顯的差異是在院內感染菌株類與門診菌株類之間的抗藥性。即使門診病患會涵蓋有一些回診的或才出院的院內感染病患，我們是假設這些門診病人的感染代表社區感染。

本研究是採用紙錠瓊脂擴散法鑑定，輔以 BIOMIC 來做定量抗敏試驗，雖然 BIOMIC 不是 NCCLS 建議使用的方法，但是此法所得的結果與其他業經 NCCLS 接受的方法相比是相似而可行的 [13,14]。我們考量採用此自動儀器讀取是因其具有快速、客觀、可靠、使用容易和記錄並可供分析定量值的功用。此種分析是國際衛生組織所進行的抗生素抗藥性監測計畫的主要條件 [15]。這套系統可以有潛力發展成進行各實驗室之間的數據交換和整合。一種微生物對某種抗生素產生抗藥性的過程，有極高度的特殊性，因此在研究上需要個別地考量特別的微生物與抗生素的配對，其中之一是對 vancomycin 有抗藥性的 *E. faecalis* 或 *E. faecium* 或稱 VRE。在美國此型抗藥性從 1993 年到 1998 年由

12% 增加到了 23.9% [16]。台灣於 1996 年在台中分離出首次的 VRE [17]，最近台灣的東北部也分離出此種抗藥性菌株 [18]。我們此次監測 VRE 的代表性有問題，因此未詳細報告。但無論如何，我們可以確定的是 VRE 已在台灣出現。

關於 *S. aureus* 的抗藥性，1981 年張上淳等人首先注意到在一家教學醫院出現了 MRSA [19]。從那時開始，MRSA 的院內感染病例則逐年地增加，至 1990 年與院內感染有關的 *S. aureus* 已經有 50% 是 MRSA。台灣的這種抗藥性過程與其他國家有或多或少的平行發展趨向。然而頻率因為國家的不同而有相當大的差異。例如在歐洲，斯堪的那維亞區的國家是低於 1%，而南方的西班牙，法國和義大利則高過於 39% [20]。在法、義的加護病房中，抗藥性更是高達 80% 以上 [21]；這抗藥率與我們此次研究所得與院內感染有關的 MRSA 極為相近 (82%，表四)。Archibald 等人將美國 8 家醫院 [22] 所得的 MRSA 做一比較，在加護病房是 40%，住院病人是 32.7%，門診病患是 14.6%。台灣的 MRSA 在門診、住院、或院內感染病人群中的頻率也有極大的差異，然而此種差異可能在逐漸縮小中。在表四中呈現出門診病患的 MRSA 是 39%，如這數據代表社區的抗藥頻率，則我們可說 MRSA 已穩定地在社區內竄升。社區中的此種高 MRSA 盛行率影射了數種可能現象；首先是如我們要

極力防止MRSA在醫院內擴散，將為無用之舉，即使許多門診病患中的MRSA可以被追溯到是在過去住院時所感染到的。第二個影射是MRSA常與其他抗生素抗藥性的發展過程有關[23]；這一點可從此次研究中的非門診病人的高MRSA頻率與clindamycin, erythromycin, gentamicin, norfloxacin, TMP/SMX和tetracyclin的高抗藥性關聯而得知(表四)。

在院內感染病患中所顯現的最高抗藥性菌株是革蘭陰性桿菌，而在其他住院和門診病患中則呈等級遞減。這種差異是基於8種細菌與11-12種不同抗生素的配對所分析得到的結果(表五，表六)。在*K. pneumoniae*和*E. coli*中，此差異尤為明顯，非常有趣的是這種依病人來源不同所得各種抗生素抗藥性的差別卻在*P. aeruginosa*中極小。我們不能清楚地釐出是否此種現象意謂*P. aeruginosa*的抗藥性已由醫院擴散到社區或那只是一種抗藥性表現的基礎線。區域間比較所得結果建議前者的可能性較大。對ceftazidime和imipenem的抗藥性維持在10%以下，但在南區對ceftazidime的抗藥性卻是0%。雖然在高雄已有*Salmonella* spp. 抗藥性報導，然我們所收集到的菌株卻是皆對fluoroquinolones呈敏感性[24]。

我們將台灣與院內感染有關的革蘭陰性菌的抗藥性(表五和表六)與其他四個國家做一比較。Hanberger等人[25]對歐洲的瑞典、比利時、法

國、和葡萄牙做比較，按排列順序，瑞典記錄最佳而葡萄牙最差。

台灣與歐洲四個國家相較，大多數革蘭陰性菌對aminoglycosides中的amikacin和gentamicin的抗藥性最高。

法國和葡萄牙的*Klebsiella* spp. 對ceftazidime的抗藥率是20-34%，而台灣是12%，這個數據指出台灣境內對廣效的 β -lactam抗藥性並不如醫學中心[26]或歐洲國家[27]所報導的那麼嚴重。*Enterobacter* spp. 對ceftazidime抗藥率在歐洲四國與台灣是26-41%；又*P. aeruginosa*對ceftazidime抗藥性在歐洲四國是2-16%，而台灣的抗藥率為8%。

對imipenem的抗藥性，台灣的記錄似乎比這些歐洲國家為佳。在歐洲，對*P. aeruginosa*和*A. baumannii*的抗藥性分別是16-24%和5-19%，而台灣的抗藥性分別是9%和2%。台灣四種腸內菌(*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, 和*S. marcescens*)皆具100%敏感性，然而歐洲的*Enterobacter* spp. 和*Serratia* spp. 已出現了近於5%的抗藥性。

對ciprofloxacin的抗藥性似乎也以歐洲為高。*Enterobacter* spp. 在比利時、法國、和葡萄牙已達20-21%抗藥性，在台灣僅8%。*P. aeruginosa*在法國和葡萄牙是35-37%，而台灣是12%。在美國，依據其境內的全國院內感染監測系統的數據顯示；*P. aeruginosa*對ciprofloxacin的抗藥性從

1993-97年之間的12.3%到1998年已增加到23.3%，共增加了89%。

由過去已報導的 *S. aureus* 的特性與 vancomycin 敏感度減弱的關聯 [28]，強調出此類抗藥菌株的抑制環直徑可能是在19毫米。雖然有許多的敏感菌株呈現於15-19毫米之間，我們選擇小於19毫米的菌株來檢測其顯現敏感度減低的現象。分析過程中首先找出在直徑分布區較偏和一些與醫學中心有關的直徑較小的菌株，此乃是因醫學中心較常使用 vancomycin，然後我們將這些 *S. aureus* 以含有 vancomycin (6 μ g/mL) 的篩選培養基來確認其是否存在於中間敏感性範圍內；這一分析步驟在監測台灣醫院內 *S. aureus* 的敏感性減低趨勢上有相當的重要性，因這可能預先指出 vancomycin 的絕對抗藥性。

Ogeki 等人 [29] 以 MIC 值鑑定 *E. coli* 對 fluoroquinolones 仍呈敏感的數種菌株來測出漸漸顯現的高抗藥性。有如 *S. aureus* 對 vancomycin 的定量敏感性分析，我們也發現了 *E. coli* 和 *Salmonella* spp. 對 ciprofloxacin 在抑制環直徑分佈上的移動。台灣境內所顯現的 ciprofloxacin 抗藥性之來源不是很清楚；特別是我們還沒有 fluoroquinolone 是否存在於動物飼料中的數據。*Campylobacter* spp. 對 fluoroquinolone 抗藥性已被追蹤到是家禽飼料中添加了這種抗生素 [30]。台灣亟需做此類研究，而我們正在著手進行當中。

參考文獻

1. Kunin CM: Resistance to antimicrobial drugs: a world-wide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557-61.

參加之四十四所醫院：（依筆劃順序排列）

三軍總醫院
中山醫學院附設醫院
中國醫藥學院附設醫院
台大醫院
台中仁愛綜合醫院
台中榮民總醫院
台中澄清醫院
台北市立忠孝醫院
台北市立萬芳醫院
台北市立中興醫院
台北市立陽明醫院
台北醫學院附設醫院
台安醫院
台南市立醫院
光田綜合醫院

沙鹿童綜合醫院
秀傳醫院
阮綜合醫院
和信治癌中心醫院
奇美醫院
林口長庚醫院
花蓮門諾醫院
屏東人愛醫院
振興醫院
馬偕醫院台東分院
高雄長庚醫院
高雄榮民總醫院
高雄醫學大學附設醫院
國軍松山醫院
國軍高雄總醫院

國泰綜合醫院
基隆長庚醫院
敏盛綜合醫院
華濟醫院
慈濟綜合醫院
聖馬爾定醫院
嘉義基督教醫院
彰化基督教醫院
衛生署台北醫院
衛生署花蓮醫院
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

2. Kunin CM: Use of antimicrobial drugs in developing countries. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 5: 107-13.
3. Chang SC, Hsieh WC, Luh KT: Resistance to antimicrobial agents of common bacteria isolated from Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 143-6.
4. Chang SC, Hsieh WC: Current status of bacterial antibiotic resistance in Taiwan. *J Infect Dis Soc, ROC* 1996; 7: 83-8.
5. American Society for Microbiology. Report of the ASM task force on antibiotic resistance. ASM Public and Scientific Affairs Board, Washington, D.C. 1995.
6. Monnet DL: European recommendations to respond to the threat of antimicrobial-resistant microorganisms. *ASM News* 1999; 65: 390-1.
7. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al: The SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the sentry antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Ch* 1998; 42: 1762-70.
8. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Special report: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance report, data summary from January 1996 through December 1997. *Am J Infect Control* 1999; 27: 279-84.
9. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
10. Murry PR: Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology, 6th ed. Washington, D.C. 1995.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. Approved standard. M2-A6. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1997.
12. Dean AG, Dean JA, Colulombier D: Epi Info: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. (6.04). Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 1996.
13. Korgenski EK, Daly JA: Evaluation of the BIOMIC video reader system for determining interpretive categories of isolates on the basis of disk diffusion susceptibility results. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 302-4.
14. Berke I, Tierno PM JR: Comparison of efficacy and cost-effectiveness of BIOMIC VIDEO and Vitek antimicrobial susceptibility test systems for use in the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1980-4.
15. Stelling JM, O'Brien TF: Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S157-68.
16. Centers for Disease Control and Prevention. NNIS antimicrobial resistance surveillance report. Hospital infections program. [online] 1999; [cited 1999 Oct. 27] [1 screen]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/AR-Surv1198.htm>.
17. Ben RJ, Lu JJ, Young TG, et al: Clinical isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 946-9.
18. Chang SC, Chen CH, Lu DC, Tai HM, Hsu KC, Lo SS. Vancomycin-resistant *Enterococci* in north-eastern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 63-7.
19. Chang SC, Sun CC, Yang LS, Luh KT, Hsieh WC. Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a teaching hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 8: 109-14.
20. Voss A, Milatovic D, C WS, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50-5.
21. Struelens MJ: The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ* 1998; 317: 652-4.
22. Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al: Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-5.
23. Chen ML, Chang SC, Pan HJ, et al: Longitudinal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 426-32.
24. Chen YH, Chen TP, Tsai JJ, et al: Epidemiological study of human Salmonellosis during 1991-1996 in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15: 127-36.

25. Hanberger H, Garcia-Rodrigues JA, Gobernado M, et al: French and Portuguese ICU Study Group. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European Countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
26. Jan IS, Hsueh PR, Teng LJ, et al: Antimicrobial susceptibility testing for *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to extended-spectrum beta-lactam antibiotics. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 661-6.
27. Livermore DM, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409-24.
28. Tenover FC, Lancaster MC, Hill BC, NC: Hiramatsu K. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1020-7.
29. Ozeki S, Deguchi T, Yasuda M, et al: Development of a rapid assay for detecting gyrA mutations in *Escherichia coli* and determination of incidence of gyrA mutations in clinical strains isolated from patients with complicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2315-9.
30. Smith KE, Bessel JM, Hedberg CW: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Eng J Med* 1999; 27: 109-208.