

張上淳<sup>1,2</sup> 楊采菱<sup>2</sup> 蘇益仁<sup>2</sup>

1 國立台灣大學醫學院附設醫院 感染科 2 國家衛生研究院 臨床研究組

抗生素不當使用所造成的細菌抗藥性增加是一全球性問題，台灣也不例外。為了解國內抗生素的使用及微生物抗藥性的趨勢，國家衛生研究院臨床組自 1997 年起即開始有系統的進行「全國微生物抗藥性監測計劃 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)」，並由生統組進行門診病人抗生素使用量的監測。TSAR 從 1998 年開始第一階段(TSAR I)研究計劃，從分布在台灣北中南東的醫學中心及區域醫院收集菌株進行抗藥性測試，每次計劃期間間隔兩年。目前已順利完成四期監測(TSAR I-IV,1998-2004 年)。

從 TSAR 及國內研究資料可看出，台灣抗藥菌之嚴重性與國內最常用之抗生素使用量是並行的，國內許多致病細菌對第一線非管制抗生素的抗藥性比率高達 80-90%，但自健保局於 2001 年實施限制使用抗生素治療門診急性上呼吸道感染病人政策以後，這些抗生素的抗藥性開始趨緩或下降。根據國衛院生統組利用全民健保資料庫的統計，臺灣抗生素的使用量在門診病人自 1999 年起逐年降低至 2003 年為止，平均每千人口每日之抗生素使用量分別為 29.66, 26.48, 19.83, 18.43 及 17.79 DDD (defined daily dose) / 1,000 population/day。此外，健保局的監測資料亦顯示門診上呼吸道感染病人抗生素的處方率由管制措施實施前之 50% 下降至 25%，並持續下降中。部份國內細菌抗藥性研究之結果顯示，有些致病菌的抗藥性比例有下降之趨勢，例如有報告指出 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%。TSAR I-IV 資料結果亦發現相似之趨勢，由 2000 年之 40%，下降至 2004 年之約 21%。另外 TSAR I-IV 資料結果亦顯示門診病人尿液分離之大腸桿菌(*E. coli*)對 ampicillin 之抗藥性由 1998-2000 年之大於 77%，已降低至 2002-2004 年之 70%。流行性感冒嗜血桿菌(*H. influenzae*)對 ampicillin 之抗藥性由 1999-2000 年之大於 65%，降低至 2002-2004 年之 59%。

這些數據顯示出門診病人第一線用藥減少後，第一線抗生素的抗藥性已顯著降低。此一改善乃是 2001 年起，健保政策對門診抗生素的使用採取限制措施所致。這是政府政策對於台灣公共衛生及健康問題發揮明顯功效的實例。

雖然第一線抗生素的使用及細菌抗藥性獲得改善，但臨床研究組調查住院病人抗生素使用的資料以及健保局的監測資料均顯示，各種後線抗生素包括 fluoroquinolone、後線  $\beta$ -lactams (如第三代 cephalosporins)、及  $\beta$ -lactams 與  $\beta$ -lactamase 抑制劑之合併製劑，則有明顯使用增加的傾向。此一趨勢也反應在這些抗生素抗藥性的增加，如對 fluoroquinolone 抗藥性加重之大腸桿菌(*E. coli*)自 1998-2000 年之 12% 增加到 2002 年之 19.5%，以迄至 2004 年之 24%。同樣地，克雷白氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)及肺炎雙球菌(*Streptococcus pneumoniae*)對 fluoroquinolone 藥之抗藥性也增加。

台灣住院病人抗生素的使用，第三代 cephalosporins 使用量持續增加，其他後線抗生素如 vancomycin 及 carbapenem (imipenem)之使用量亦逐年上升，這與多重性抗藥菌院內感染率之上升有關。根據 TSAR-IV 的結果顯示，鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)對 imipenem 之抗藥性已達 16%，而相對的，對適用於 A.

baumannii 之抗生素具廣泛抗性之 A. baumannii(PDRAB)，亦佔 2004 年 TSAR IV 中 A. baumannii 之 10%，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。另一個值得注意的多重抗藥菌是抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRSA)。MRSA 平均佔台灣病人金黃色葡萄球菌之一半(1998 年-49%，2004 年-56%)，加護病房的 MRSA 已高達 71%，有些醫院更高達 85%。因 MRSA 對許多其他種抗生素皆具抗性，是目前多重性抗藥菌最大隱憂之一。這些增加是一大警訊，必須採取有效的院感措施予以改善。因此，下一階段的政策重點應著重在院內感染的抗生素適當使用及有效降低院內感染率。

此外，食品動物界使用抗生素為飼料添加物亦是一大隱憂，亦造成抗藥性之產生。研究顯示，動物腸內菌對一些抗生素，如四環黴素的抗藥性已高達 90%以上。TSAR 資料亦顯示，由食品污染感染人類之沙門氏菌 (Salmonella spp.)中，對 fluoroquinolone 感受性降低之比率已高於 25%，應與食品動物界 fluoroquinolone 使用有關。

國家衛生研究院衛生政策研發中心及臨床研究組在 2005 年 5 月 21 日共同舉辦「台灣抗生素使用及細菌抗藥性」研討會，並於 2005 年 8 月 9 日在台北辦事處舉辦「台灣抗生素使用及細菌抗藥性政策建言」座談會，邀請政府官員及各專家學者將所提出的政策建言進行「優先次序」之討論，希望經由政府政策面的落實可以徹底執行，並於 2005 年 11 月出版「台灣抗生素使用及細菌抗藥性政策建言」一書，除了將政策建言列出優先次序以提供政府當作施政參考之外，也當作抗生素抗藥性監測的工作指導方針。繼上次會議後，國家衛生研究院將優先執行之政策建言函各機構，並請各機構依說明事項提出具體計劃及相關因應措施。國衛院衛生政策研發中心與臨床研究組於 2006 年 5 月 17 日再次邀請各政府部門、民間學會機構與多位專家學者參與座談會之研討，提出優先推動計劃的最後共識，經過與會各方專家意見，匯聚策略如下：

- 一、強化醫療機構院內感染監測與管控制，以改善院內感染並推動抗生素的適當使用。
- 二、制訂抗藥性病人之隔離管控制措施與照護指引，以供臨床醫護人員遵循。
- 三、健保局持續監測醫院抗生素之使用，並針對住院肺炎病患及加護病房病患監測抗生素使用，運用健保資料庫定期回饋醫院抗生素使用指標。
- 四、持續監測食品動物抗生素使用量及細菌抗藥性，並逐年停用食品添加劑中抗生素的使用。建議選擇北、中、南、東四區各一家規模較小的農場，停止含抗生素飼料添加物之使用，並對動物健康、成長、經濟成本進行評估。
- 五、由台灣感染症醫學會制訂抗生素使用指引，藉由資訊化系統輔助臨床醫師之抗生素處方開立。
- 六、持續醫學生的教育及畢業後繼續教育訓練，並推廣於各專科教育訓練中。
- 七、由衛生署成立一個常態性的「國家抗生素使用及抗藥性監測」平台，組成監測小組，有系統的定期收集各項監測指標，提出改善方針，並檢視執行狀況。