

專欄 院內感染與細菌抗藥性的監測

余文良¹ 張文瀚² 莊銀清³

奇美醫院¹ 加護醫學部³ 感染管制委員會

²台南市立醫院內科部感染科

院內感染是一個嚴重的問題，它的致病性與致死率都高，所以儘可能減低院內感染的發生，已經是目前全體院內感染團隊的共識；此外，如果有辦法找到可以預測院內感染的指標，將會對於院內感染的預防與治療，很有價值。近年來，國外有關院內感染的研究，指向院內感染的發生可能跟 integron 有關。筆者收集 integron 與院內感染可能有關係的資料，做進一步的整理，與讀者分享研究。期待未來有機會找到可以準確預測院內感染指標。

前言

台灣各醫院應持續做好院內感染個案監控系統與群突發之調查和控制能力。現行院內感染防治方法主要以建立感染率監測方式，達到控制群突發之目的。對於院內經常性之固有感染率(endemic rate)，一般均認為難以避免而無進一步之要求。但造成群突發之細菌本身可能有其容易傳播之能力，而非單純醫護人員感控措施鬆散之結果。故院內感染監控系統除了感染個案監控外，也應融入病原菌之監控。應用分子生物科技方法，以細菌為監控對象，早期偵測流行菌株(epidemic strain)之出現，再以此流行菌株去監控人(帶菌者或感染者)，加強感控措施或隔離，避免感染之擴散，應可進一步降低或避免群突發之發生。我們建議的實施方法是建立院內感染分子生物流行病學中心(Centre for Molecular Epidemiology; CME)，並統合醫院分子流行病學與抗藥性機轉之研究。長期追蹤常見院際與院內感染之抗藥性流行菌株，研究新興抗藥機轉，建立其基因指紋(DNA fingerprinting)資料庫，以能隨時輔導醫院菌株流行之鑑定。特別是抗藥性流行菌株，應當是醫院要進一步控制的對象。其他對感控措施之改善建議包括：加強各級醫院加護中心之抗生素使用管制、強化或建立以抗藥性流行菌株為主之隔離政策和洗手效率之監測等。

問題與背景分析

據美國研究以 1985 年之幣值估算，平均每一次院內感染額外支出 1,833 美元[1,2]。但依美國 diagnosis related group (DRG)制度，平均每一次院內感染案件，醫院實際上只能額外申報不到 93 美元，也就是說醫院需自己吸收 95%院內感染醫療負擔[3]，因此美國各醫院對院內感染之防治，均投以相當大之心力。

吾人思索以民眾"個人"醫療費用之構成，最大部分在於死亡前之急救與照護，包括加護病房與呼吸照護病房等特殊單位，其中院內感染之醫療負擔相當沉重。如果能適當控制院內感染之發生，特別是群突發之調查、控制與預防，不但能降低醫療費用，而且是增進民眾健康之福祉，對醫院、民眾(病人)、和健保局實在是"三贏"的措施。但事實上，除了明顯群突發之控制，醫院很難藉由進一步控制院內感染之發生來達到節制醫療成本的目的。因為這個目的並不容易達成，也不是一蹴可及，需要更科學的方法與有效率的作為來統合多家醫院，共同來執行管控意志。特別是流行菌株是會在不同醫院間不斷重複感染病人的。醫院"各人自掃門前雪"的作法是不太可能成功的。

醫院內是產生抗藥性細菌及傳播抗藥性細菌或基因的大本營，部份病人一來醫院時身上就帶有抗藥性的細菌，更多病人因接受抗生素治療而變成身上帶有抗藥性細菌，這些抗藥性細菌藉著接觸傳播而傳染給其他住院病人，尤其是免疫低下或正接受侵入性檢查治療之病人。台灣各層級醫院過去對此問題並不是很重視，大多數醫院對於防止抗藥性細菌傳播之接觸隔離做得並不理想，而抗生素的使用在中、大型醫院的使用仍然非常廣泛。雖有健保抗生素給付的規定，但在醫學中心，特別是加護病房內，後線藥物已被廣泛使用，因此造成台灣中、大型醫院，特別是醫學中心裡，抗藥性細菌的感染極為普通，甚至經常有全抗藥性細菌出現。民國九十二年，嚴重急性呼吸道症候(severe acute respiratory syndrome; SARS)在台北市和平醫院造成嚴重的院內感染後，醫院感染管制之重要性才再次受到重視。若要決心改革，現在或許是民氣可用之時。

一、國內與感控經驗相關研究之文獻探討

台灣各醫院(區域醫院級以上)現行已建立很好之院內感染監控系統與群突發之控制能力。但對於各醫院之固有感染率(endemic rate)，只要在合理範圍內[2]，各醫院並無能力再作更進一步的改善。衛生署主管單位或感控學會亦無此要求。但群突發只是院內感染之冰山一角，醫院經常性之固有感染才是院內感染之大本營，因此，醫院之固有感染率縱使不高，仍造成龐大之額外花費。但各醫院病患疾病的嚴重度不同，醫院固有感染率之高低並不能直接反應出醫院感控品質之良窳。健保總額預算制對於平時較高感染率的醫院也會造成不利醫院的醫療資源排擠效應，故考慮如何進一步降低院內感染所造成之醫療額外花費時，應先深思這些還在一般可接受範圍內的固有感染率是否有進一步合理之下降空間。現行也沒有醫院對細菌進行長期之監控，醫護人員對於辨識是否面臨具有特殊傳播能力之細菌，也渾然不知。

依過去研究發現，醫院在未達群突發標準前(感控人員未認知有群突發)之固有院內感染，仍有具相同 DNA 指紋之細菌在傳播[9,10]。如從台灣 24 家醫院收集到 211 株確認產生乙內醯氨酶(extended-spectrum β -lactamase; ESBL)之 *Klebsiella pneumoniae* 中，有 115 株(55%)與不同醫院間(inter-hospital)之傳播有關，而另有 42 株(20%)與自己醫院內(intra-hospital)之傳播有關[9]，也就是說有 75%之菌株屬於流行株，而這些有流行株分佈之醫院內並無群突發之發現，因為這些醫院多半聘有多年感控經驗之專職人員，並非無力偵測；故這現象已被推論為這些流行株早已建立其勢力範圍，並融入固有感染個案不易被察覺，但細菌仍持續散播中[9-11]。因為群突發之認定，可追溯時間上(一段時日)與空間上(發生於同一病房或單位)之流行病學證據，同時必需是感染個案的增加具有統計學上的意義($p < 0.05$)，其判定條件採嚴格之認定，主要也是考量並控制醫院投入感控之成本，有其成本效益之問題。

二、美國與感控經驗相關研究之文獻探討

依美國 DRG 制度，由醫院負擔大部份院內感染額外花費，對醫院並不公平，因此醫院必需收取高額之住院病房費(約台灣之十倍)，以反應醫院維護(或提昇)醫療品質之成本。因為即使有很好的院內感染監測與管制，也只能預防 32%的感染機會[4]。而一部份的感染源是內源性(病人自己的腸胃道或皮膚的細菌)，不應由醫院承擔責任，醫院為了舉證部份院內感染是源自內源性的，所以開始與大學醫學中心合作，發展分子生物流病中心(CEM)，以建立各醫院分離病菌之 DNA 指紋資料庫，若證實該次院內感染病菌 DNA 指紋不會出現過該醫院，醫院便可將該次住院改為 higher-paying DRG 申報院內感染之額外花費。若早期監測到兩株具相同 DNA 指紋型態的細菌醫院便能提前投入感控人力，以預防細菌進一步擴散導致感染或產生群突發，以減少醫院之損失。如 Iowa 州立大學醫學中心成立 Emerging Infectious and the Epidemiology of Iowa

Organisms (EIEIO)區域性計畫[5]及 Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic (SCOPE)全國性整合計畫[6]。Rockefeller 大學更結合 CEM 與抗藥性基因研究，成立區域科學中心(regional science center)，進一步強化區域醫療網之細菌監測能力與密切追蹤抗藥性菌種之散播[7,8]。但臨床上，使用 DNA 指紋技術追蹤病原，仍屬昂貴且非一般醫院的實驗室人員所熟悉；加上醫院間病人的轉診，使得感染原更易傳播，被轉診醫院又將轉診病人視為社區性感染，成為院內感染防治上的漏洞。因此由一個專責性與統合性的區域科學中心來負責 DNA 指紋的判定與統合病原菌的追蹤，是符合經濟效益的，而以「科學辦案」之精神追查致病菌的來源，利用細菌 DNA 指紋資料庫與鑑定技術，對於高流行菌株出現時，由負責中心及時通知相關醫院，加強實施感控措施，以預防群突發產生。依據美國醫院防治院內感染或預防群突發的經驗[5-8]，最好的方法實無捷徑，仍是務實地、腳踏實地和持之以恆地做監控，包括病人之收案與細菌流行株之偵測，藉以反應給醫院，及時(real time)做好感控措施。

三、德國與感控經驗相關研究之文獻探討

在德國也有類似的報導，某泌尿科病房在研究期間並無群突發事件，但從其中 144 個泌尿道感染病人中，以 RAPD(randomly amplified polymorphic; DNAs)及 PFGE(Pulsed Field Gel Electrophoresis)之 DNA 指紋技術判定，有 70%感染多來自醫院內其他病人之尿液或糞便的細菌，結論是該醫院泌尿科病房的衛生控制方法宜再加強與改善[12]。可見雖無明顯群突發之認定，仍有菌種傳播等交叉感染之事實。

四、英國已有研究流行株具特殊傳播能力之文獻報告

目前文獻少有具特殊傳播能力流行株之研究報告，在英國曾針對 *Burkholderia cepacia* 流行株與非流行株比較其傳播因子，發現流行株之傳播能力與攜帶 *cblA* gene (encoding giant cable pilli)有關，因此，建議以 PCR 聚合鏈式反應(polymerase chain reaction)方式偵測 *B. cepacia* 是否攜帶 *cblA* gene，藉以提供感控措施之參考[13]。他們也試圖用更精確基因分型方法幫忙鑑定有傳播能力之 *Acinetobacter baumannii*[14]。

建 議

一、建立台灣常態型區域性院內感染分子生物流行病學中心

台灣過去群突發之感控經驗偏向僅以 DNA 指紋分析為輔助性工具，協助判定那些是符合流行病學上相關之菌株，或是否確定為相同 DNA 分型，以佐證群突發之存在。如此感控成本較低但屬於被動性質，不能提早防範於未然，最多僅有助於避免群突發之進一步擴散。今日吾人應探討如何更主動的利用 DNA 分子生物技術來監測與預防群突發，因此只要能偵測出流行株，即使醫院院內感染率仍在合理範圍(<5%)內，吾人認為院內感染率仍有進一步改善之空間但這樣，感控成本較高不是一般醫院所能負擔的。故建議適當劃分責任區域，建立一區域性院內感染分子生物流行病學中心，以常設型態之實驗室與專職檢驗人員(或研究助理)，幫助責任區內的醫院建立病菌 DNA 指紋資料庫，並能隨時鑑定該責任區內醫院送檢之細菌 DNA 分型，早日判定菌種傳播之潛能或現象，以便及時將結果回傳醫院及早因應，以期提早終止流行菌種傳播感染，不必等到群突發產生，才投入感染控制人力。有別於過去醫院傳統之感控監測流程著重"以人查菌"(先收案→有群突發→再收菌[經常收集不全]→retrospective: PFGE→有流行株→加強感控→終止群突發)，我們應另外輔

以預防方法，"以菌查人"，再達到"以人控菌"之目的(先收案→有相同菌種→先收菌→prospective: PFGE→有流行株→加強感控→終止細菌擴散)。

區域性院內感染分子生物流行病學中心另一重要任務是細菌抗藥性監測與抗藥機轉研究，特別是針對具有多重抗藥基因之流行株(epidemic strain)。吾人過去研究已發現台灣已有產生 ESBL 之 *K. pneumoniae* 流行株 [9,10]。疾病管制局 91 年研究計畫也針對產生 ESBL 之 *Serratia marcescens* 進行分子生物特徵之探討，發現 *S. marcescens* 產生之 ESBL 以 TX-M-3(cefotaximase)為主[15]。94 年衛生署疾管局已通過輔助計畫---建立院內感染管制分子生物流行病學中心，其任務為統合分子流行病學於特殊單位之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測等；並已有實際協助醫院群突發偵查經驗(表一)。此計畫同時支援疾病管制局醫院感染管制南區區域輔導計劃之參與醫院(包括各分區所有區域醫院和多家地區醫院)，幫忙這些醫院當發生群突發時病原菌之 DNA 指紋鑑定。在防治角色上，當醫院同一特殊單位(如，加護病房、呼吸照護中心與病房、安養中心等)出現兩株相同抗藥型態之細菌時，即可視為群突發之臨床警訊，鼓勵醫院提前送檢，若發現 DNA 指紋分型相同或與之前建檔之流行株相同，即由本中心之感控人員立即通知該送檢醫院，如此醫院才能早期投入管制人力與隔離措施，避免群突發產生。例如某區域醫院在兩週內發現六株相同抗藥型之大腸桿菌，同步調查是否有抗藥性大腸桿菌之流行經驗，且完成其抗藥性基因之分析(表一)，PFGE 結果雖非單一基因分型(圖一)，可以佐證無相同基因型之群突發，但 PFGE-A 型(A1, A2)者可能具有流行株之潛能，宜多加注意。諸如此類，吾人可以逐步建立責任區裡醫院之菌株流病資料。

二、加護病房應聘有專任專職之感控醫師

假設以醫學中心為例，若有 60 床內、外科成人加護病房(ICU)加上 20 床呼吸照護中心，每月約有 250-300 人次之感染會診工作量，若聘有專任專職之感染科醫師負責 ICU 與 RCC 所有二線以上抗生素使用審查管制和感染症之治療，並針對抗藥性細菌能持續監測與深入研究。應可減緩抗生素使用所造成篩選抗藥性細菌之壓力。故建議在一合理量下，加護病房每 60-80 床或每 250 感染會診人次(在嚴格管控下)，應該聘足有專任專職感染科醫師，而未達此標準量之區域或地區醫院，也應於同責任區內聯合其他醫院聘請專任專職感染科醫師協助。這也可以當做醫院與區域性院內感染分子生物流行病學中心間之對口單位，來積極主動參與抗藥性細菌之監控。衛生署也應開放相關法令之限制，鼓勵醫院聯合聘任醫師。因為這些感染會診量都是短期內重覆會診(如病情惡化或好轉、培養結果知曉等)，健保局並無給付所有費用；故，醫院不能只憑目前健保給付制度來支薪。專任專職感染科醫師之支薪應衡以實際工作量與功能，否則制度難以推展與落實(即使聯合招聘也聘不到感染科醫師)。依疾病管制局醫院感染管制南區區域輔導計劃之輔導經驗，多數參與之醫院均表示無力也無意聘任專任感染科醫師，他們只能指定他科醫師負責抗生素或感染管制，但這些醫師多數對此業務缺乏興趣，只是應付醫院評鑑而已。如果從嚴評鑑，也只是強人所難。

三、持續研發或引進高科技抗感染之醫療材質

加護病房之院內感染均與侵入性醫療行為有關(device-related)，如 foley catheter, CVP catheter, endotracheal tube 等。雖然有很多抗菌醫療材質之新產品，但仍缺乏有意義之預防或降低感染之科學報告，所以持續之研發與測試仍屬必要。是故，建議衛生署整合國內材料科技之發展，持續研發高科技抗感染之醫療材質。醫院也應從醫療行為本身改變鼓勵持續改善發展感控措施，達到預防院內感染之目的。如南部某醫學中心麻醉科研發於氣管插管時，以保險套套上喉頭鏡葉片(blade)，如此可降低呼吸道感染率。

四、持續加強抗生素的合理使用

(1)對於各級醫師加強抗生素使用之教育。明訂加護病房照護醫師每年應接受完成抗生素教育之基本時數，特別是未聘有加護病房感染科醫師之醫院。(2)各級醫院應有抗生素使用管制措施，包括明訂抗生素處方集與治療指引，每個抗微生物製劑均有其適應症，若有新藥物引進或刪除，應同步更新治療指引，並確實施行。(3)進行抗生素使用統計分析，監測抗生素使用之合理性。對於用量異常增加之抗生素，應作原因分析與管制對策並有追蹤報告。(4)持續檢討各項抗生素使用管制措施之合理性及有效性，包括門診抗生素之使用，手術預防性抗生素之使用、後線抗生素之使用等。(5)對於各級細菌室檢驗人員應加強抗生素新知、抗藥性與敏感性試驗之教育。明訂其每年應接受完成抗生素相關教育之基本時數，特別是未聘感染科醫師之醫院或接受醫院檢體之獨立檢驗單位。因為不適當的敏感性試驗報告會引導醫師用藥傾向。(6)建立各級醫院自己院內細菌抗藥性分佈之資料統計分析。

五、加強院內感控措施

(1)加強院內感控之教育宣導，包括抗生素使用與抗藥性問題以及各種隔離措施之內容。(2)加強對於抗藥性細菌之隔離作為，主要為接觸隔離及成組(cohort)隔離照顧。(3)監測第一線工作人員之洗手及接觸隔離之執行情形。(4)醫院應訂定針對那些抗藥性細菌要如何快速偵測及通知(細菌檢驗單位快速通知第一線人員)，以便儘速進行隔離。(5)制定及執行各項侵入性醫療措施之標準流程：包括中心靜脈導管放置、肺動脈導管放置、周邊導管放置、導尿管放置、呼吸器放置、內視鏡檢查、等。(6)院內感染率之監測與群突發之調查。(7)環境的清潔：地面、桌面等每天至少一次，並隨時保持乾淨。(8)對於上述各項作為，醫院可考慮訂定明確之賞罰規定。

六、感染管制護理師與感染管制醫檢師之薪資、訓練或制度再檢討

依疾病管制局醫院感染管制南區區域輔導計劃之輔導經驗，多數參與之地區醫院均無法長期聘任專職負責感染管制業務之護理人員，即使指定其他人員兼任負責，其取得感染管制護理師之訓練過程相當冗長且有一定的難度，一旦取得證書後，又多不願留任原地區醫院，人員更動頻繁使得輔導期間，經常面臨該院新手上任感控業務完全無法上軌道之困境。

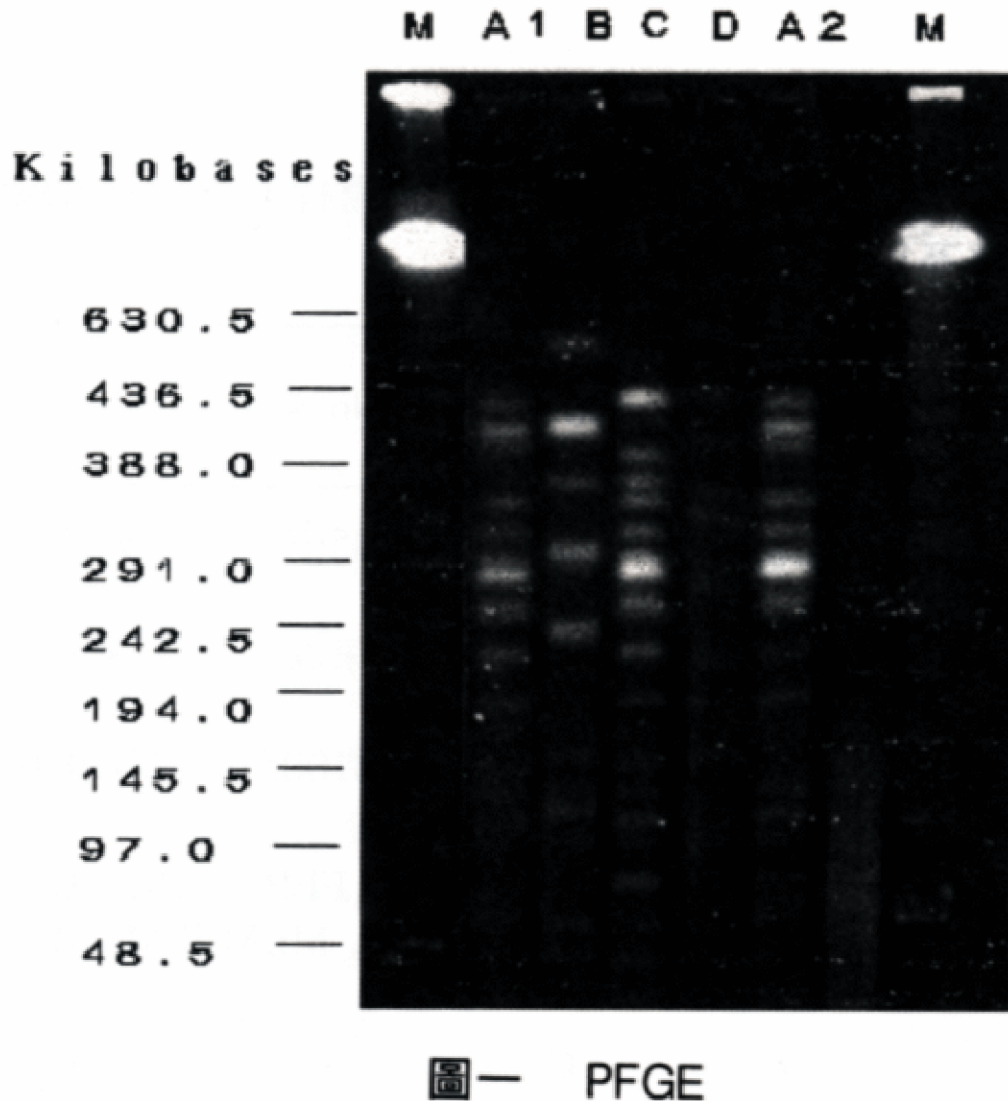
七、預防傳染病的院內散佈

(1)加強傳染病快速的診斷，藉由各級醫師的專業知識、對於國內外疫情的了解以及適當使用各項檢驗，快速而正確的診斷病患的傳染病。根據病情的嚴重度及傳染力，對病患提供適當的治療以及隔離措施，並且要求相關醫護人員採行適當的防護措施，避免引起院內感染。(2)定期舉行全院性感控管制教育(含傳染病通報)，預防工作人員之感染。(3)建立全院工作人員的感染監控系統。(4)工作人員罹患傳染病時，應暫停工作接受治療至無傳染性時再恢復工作。

八、經由主管機關或醫院評鑑制度，訂定明確之規範或評鑑內容，以要求各級醫院確實執行。

表一 台南市某區域醫院六株相同多重抗藥型大腸桿菌之乙內醯氨酶 (beta-lactamase) 之基因型

Strain no	No 1	No 2	No 3	No 4	No 5	No 6
Age/sex	71/F	89/F	73/F	85/F	92/F	58/F
檢體	尿液	尿液	尿液	尿液	尿液	尿液
採檢日期	930927	930928	930928	931005	931010	931012
Susceptible*	AN, FEP, IPM, MEM	AN, FEP, IPM, MEM	AN, FEP, IPM, MEM	AN, FEP, IPM, MEM	AN, FEP, IPM, MEM	AN, FEP, IPM, MEM
PFGE(圖)	nontypeable	D	C	A1	B	A2
ESBL表現型	-	-	-	-	+	-
CTX-M-3	-	-	-	-	-	+
CTX-M-14	-	-	-	-	+	-
SHV-12	-	-	-	-	-	-
CMY-2	+	+	+	+	-	+



參考文獻

- 1.Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, et al:
 Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections:
 a prospective interhospital comparison.
 Am J Med 1981;70:51-8.
- 2.Haley RW, Culver DH, White JW, et al: The nationwide nosocomial infection rate
 : a new need for vital statistics.
 Am J Epidemiol 1985;121:159-67.
- 3.Haley RW, White JW, Culver DH, et al: The financial incentive for hospitals to
 prevent nosocomial infections under the prospective payment system:

an empirical determination from a nationally representative sample.

JAMA 1987;257:1611-4.

4.Haley RW, Culver DH, White JW, et al: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals.

Am J Epidemiol 1985;121:182-205.

5.Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al: Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002;40:1298-302.

6.Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, et al: Inducible amp C beta-lactamase producing gramnegative bacilli from blood stream infections: frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). Diagn Microbiol Infect Dis 1997;28:211-9.

7.de Lencastre H, Severina EP, Roberts RB, et al: Testing the efficacy of a molecular surveillance network: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) genotypes in six hospitals in the metropolitan New York City area. The BARG Initiative Pilot Study Group. Bacterial Antibiotic Resistance Group. Microb Drug Resist 1996;2:343-51.

8.Roberts RB, de Lencastre A, Eisner W, et al: Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. MRSA Collaborative Study Group. J Infect Dis 1998;178:164-71.

9.Yu WL, Winokur PL, Jones RN, et al: Surveillance in Taiwan using molecular epidemiology for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:812-8.

10.Yu WL, Winokur PL, Von Stein DL, et al: First description of *Klebsiella pneumoniae* harboring CTX-M beta-lactamases (CTX-M-14 and CTX-M-3) in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1098-100.

11.Joseph R., DiPersio, Lalitagauri M., et al: Evolution and dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Epidemiology and molecular report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2003). Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:1-7.

12. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, et al: Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters.
Int J Antimicrob Agents 2002;19:583-91.
13. Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H, et al: Distribution of genes encoding putative transmissibility factors among epidemic and nonepidemic strains of *Burkholderia cepacia* from cystic fibrosis patients in the United Kingdom.
J Clin Microbiol 2000;38:1763-6.
14. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, et al: Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods.
J Clin Microbiol 1996;34:1519-25.
15. Wu LT, Tsou MF, Wu HJ, et al: Survey of CTX-M-3 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) among cefotaxime-resistant *Serratia marcescens* at a medical center in middle Taiwan.
Diagn Microbiol Infect Dis 2004;49:125-9.