

2019–2022年COVID-19疫情期間

台灣多重抗藥性細菌抗生素抗藥性監測分析

壹、前言

被世界衛生組織視為“無聲的大流行”之抗生素抗藥性，對全球的病患照護安全、經濟成長、公共衛生、農業和國家安全均造成重大威脅，估計至2050年若未採取持續性的作為，抗生素抗藥性將成為全球死亡之主要原因。然而自2020年起造成7.6億確診病例以及695萬死亡病例的COVID-19疫情，復與抗生素抗藥性以及醫療照護相關感染產生許多交互影響，對抗生素抗藥性之管理造成許多不同面向之衝擊。

有文獻指出於COVID-19疫情期間，一般民眾與醫療照護相關人員對於衛生清潔與感染管制之相關知能與遵從性提升，而民眾之就醫習慣改變致使非必要就醫情形下降，以及醫療量能因疫情衝擊導致醫療可近性降低等因素，可能使得抗生素處方開立之機率降低，上述種種情形均有利於抗生素抗藥性之下降[1, 2]。然而，亦有研究顯示COVID-19感染與一般細菌性感染之症狀相似，可能增加臨床醫師經驗性抗生素的使用；而部分COVID-19高危險群及發展為中重症之患者，發生續發性細菌性感染的機會較高，亦有可能導致抗生素藥物的廣泛使用，而增加抗藥性細菌的流行[3]。此外，由於COVID-19疫情對全球各國之公共衛生與醫療體系造成沉重負擔，因而衝擊抗生素抗藥性相關監測通報之量能。依據美國抗藥性相關監測資料顯示，美國疾病管制預防中心建置之抗生素抗藥性實驗室網絡(Antimicrobial Resistance Laboratory Network)於2020年接收到之檢體或菌株總數較2019年下降了23%，有9種多重抗藥菌監測資料闕如或延遲接收到監測資料，且COVID-19疫情期間，多種抗藥性細菌比例均有上升，幅度介於13%–78%之間[3]。

衛生福利部疾病管制署(以下簡稱疾管署)自2009年起即針對國內醫療機構培養出之菌種抗藥性進行系統性監測，以掌握國內抗生素抗藥性趨勢與現況。為瞭解國內COVID-19疫情對抗生素抗藥性監測及管理之衝擊，本報告利用國內抗生素抗藥性監測系統資料分析COVID-19疫情期間醫療機構抗藥性監測資料之通報情形與抗藥性變化，做為後疫情時期

擬定及落實抗生素抗藥性管理防治策略之參考依據。

貳、資料分析

(一)資料來源：自疾管署台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理(Taiwan Healthcare-associated Infection and Antimicrobial Resistance Surveillance, THAS)系統抗生素抗藥性(Antimicrobial Resistance, AR)模組中[4]，擷取2019年1月至2022年12月住院病人所有類別之檢體培養出之菌種抗生素抗藥性通報資料，資料下載日期為2023年6月13日。

(二)分析期間：考量COVID-19全球流行疫情自2020年開始，而國內嚴重特殊傳染性肺炎中央流行疫情指揮中心於2020年4月開始加強社區防疫及醫療機構感染管制相關措施，至2022年4月開始逐步放寬相關防治策略，如放寬確定病例住院期間隔離條件等相關疫情防治時間軸，因此於本報告中將2019年1月至2020年3月間定義為「疫情前期」、2020年4月至2022年3月定義為「圍堵期」、以及2022年4月至2022年12月定義為「減災期」三個時期。

(三)分析內容：

1. 抗生素抗藥性監測資料通報完整率：按醫院層級別及有無接受疾管署補助經費建置抗生素抗藥性自動化監測進行分層分析，以參與THAS通報醫院於資料分析期間之「 $\frac{\text{實際通報月數}}{\text{應通報月數}} \times 100\%$ 」計算。參與通報醫院之「應通報月數」為資料分析期間總月份，若為研究期間新增參與通報醫院，則以各醫院首次通報之採檢年月開始計算至2022年12月。
2. 抗藥性百分比與感染密度：依醫院層級別分析5種多重抗藥菌，包含 vancomycin-resistant Enterococci (VRE), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)與carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)，分析COVID-19疫情期間不同時期之抗藥性百分比與感染密度，並以疫情前期作為基期進行增降幅比較。
3. 統計檢定方法：以線性回歸模型(Linear Regression model)分析5種多重抗藥菌於疫情期間之抗藥性百分比與感染密度變化趨勢，並

針對各醫療層級別建立迴歸模型及信賴區間分佈情形。

參、分析結果

(一) 醫院層級別抗生素抗藥性監測資料通報完整率

分析期間，全國共219間醫院參與AR模組通報抗生素抗藥性監測資料，平均通報完整率為92.12%。各級醫院抗生素抗藥性監測資料平均通報完整率，以醫學中心99.81%最高且穩定，區域醫院95.77%次之，而以地區醫院87.86%為最低。以疫情分期進行資料分析，則全國抗生素抗藥性平均通報完整率於疫情前期95.43%為最高，圍堵期91.85%次之，減災期87.36%最低（圖1A）。

針對醫院層級別的通報率資料進一步以醫院是否曾接受疾管署補助經費開發自動化抗生素抗藥性監測通報系統進行次族群分析，92.21% (71/77)曾獲補助經費之醫院於圍堵期與減災期，均能維持100%持續通報；而未獲補助經費之醫院，除醫學中心仍能維持穩定之通報率外，區域醫院及地區醫院之通報率則有低於曾獲補助同層級醫院之情形（圖1B）。

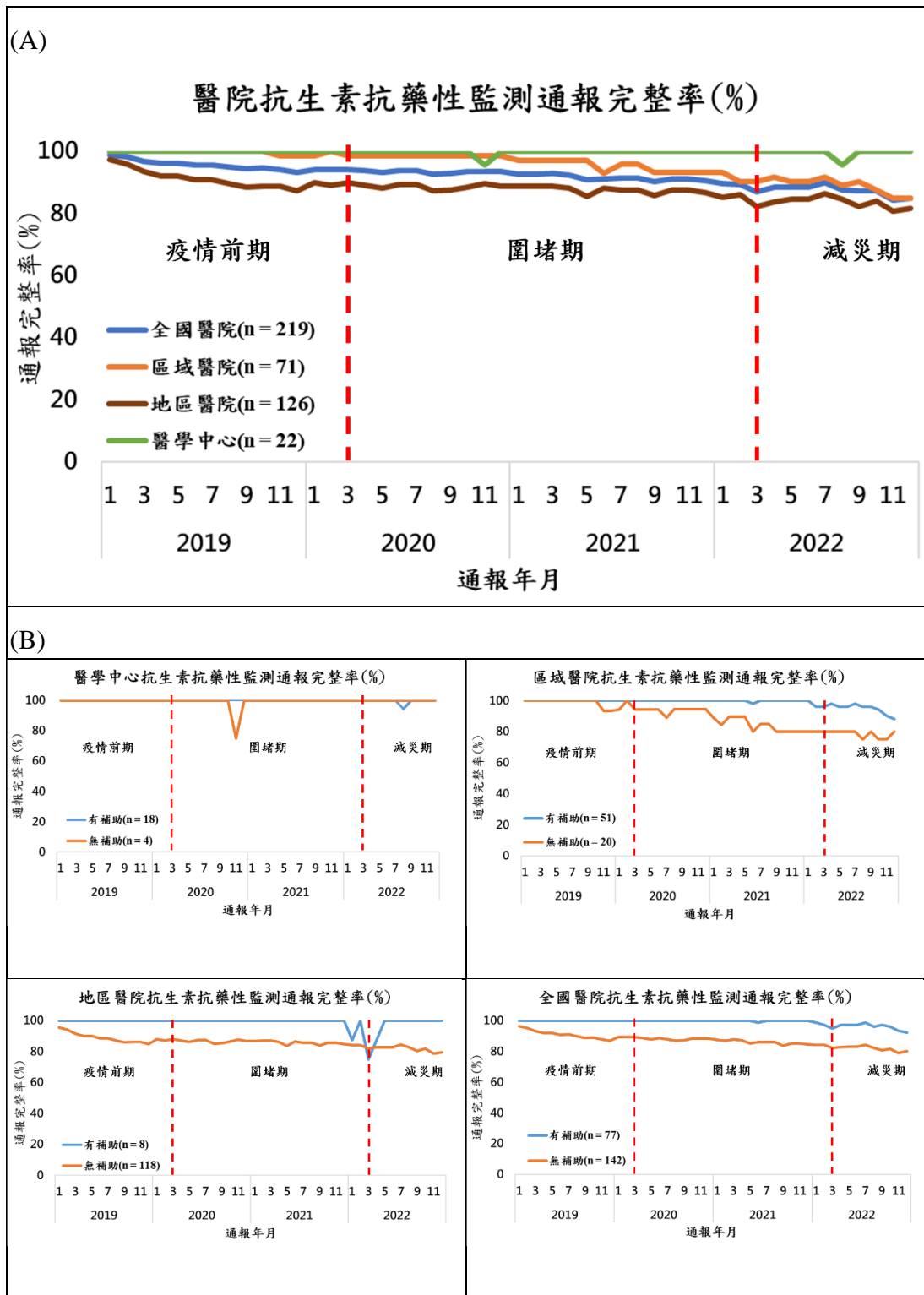


圖 1：COVID-19 疫情期間醫院層級別抗生素抗藥性監測通報完整率分析。

(二)醫院層級別多重抗藥菌抗藥性分析

5種多重抗藥菌種其抗藥性變化隨著COVID-19疫情分期及醫院層級之不同而略有差異(表1至2、圖2至11)，個別菌種概要說明如下：

1. VRE：

(1) 抗藥性百分比：全國疫情前期的抗藥性百分比為28.44%，於圍堵期(30.13%)及減災期(31.23%)之抗藥性百分比則均呈顯著上升。以醫院層級別分析，各層級之抗藥性百分比同樣亦呈現上升趨勢，惟僅醫學中心於減災期及地區醫院於圍堵期時之增加幅度達顯著差異。

(2) 感染密度：全國疫情前期的VRE感染密度為0.69/千住院人日，於圍堵期保持持平，至減災期時顯著上升達0.77/千住院人日；以醫院層級別分析，地區醫院之感染密度於疫情後即持續顯著增加，上升幅度達58%，而醫學中心之感染密度則於圍堵期時曾顯著下降，惟於減災期時回升至與疫情前期相近。

2. CRAB：

(1) 抗藥性百分比：全國疫情前期的抗藥性百分比為65.42%，於疫情後各期間無顯著變化。以醫院層級別分析，則醫學中心於減災期及地區醫院於圍堵期時之增加幅度達顯著差異。

(2) 感染密度：全國疫情前期感染密度為0.79/千住院人日，於圍堵期時曾顯著下降至0.69/千住院人日，惟於減災期時回升至與疫情前期相近。以醫院層級別分析，則醫學中心之感染密度變化趨勢與全國一致，區域醫院及地區醫院之感染密度則均持平。

3. CRPA：

(1) 抗藥性百分比：全國疫情前期的抗藥性百分比為16.12%，疫情後逐漸上升，至減災期(17.93%)時則達顯著增加。以醫院層級別分析，則區域醫院於減災期及地區醫院於圍堵期時之增加幅度達顯著差異。

(2) 感染密度：全國疫情前期感染密度為0.51/千住院人日，於圍堵期時曾顯著下降至0.47/千住院人日，惟於減災期時回升至與疫情前期相近。以醫院層級別分析，則醫學中心疫情後之感染密

度均呈顯著下降，惟地區醫院疫情後之感染密度則均呈顯著上升。

4. CRE：

(1) 抗藥性百分比：全國疫情前期的抗藥性百分比為11.30%，疫情後逐漸上升，至圍堵期(12.63%)與減災期(13.10%)時均達顯著增加。以醫院層級別分析，各層級醫院於圍堵期與減災期之增加幅度均達顯著差異。

(2) 感染密度：全國疫情前期感染密度為1.06/千住院人日，於疫情後之期間無顯著變化。然以醫院層級別分析，則可發現醫學中心於疫情後之感染密度均呈顯著下降，區域醫院及地區醫院於疫情期間之感染密度則均呈顯著上升。

5. MRSA：

(1) 抗藥性百分比：全國疫情前期的抗藥性百分比為53.80%，疫情後逐漸下降，至圍堵期(50.14%)與減災期(48.60%)時均達顯著降低。以醫院層級別分析，各層級醫院於圍堵期與減災期之降低幅度均達顯著差異。

(2) 感染密度：全國疫情前期感染密度為1.06/千住院人日，且於疫情後持續顯著下降。以醫院層級別分析，則各層級醫院之感染密度變化趨勢與全國一致。

表1：2019年至2022年台灣醫院層級別多重抗藥菌百分比。

| 菌種別 | 醫院層級 ¹ | 疫情前期 ² | | 圍堵期 ² | | 減災期 ² | |
|------|-------------------|-------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|--|
| | | % | % | 變化幅度% ³ | % | 變化幅度% ³ | |
| VRE | 全國 | 28.44 | 30.13 | 5.94 ↑ | 31.23 | 9.81 ↑ | |
| | 醫學中心 | 28.60 | 30.65 | 7.17 | 32.73 | 14.44 ↑ | |
| | 區域醫院 | 28.18 | 28.75 | 2.02 | 28.43 | 0.89 | |
| | 地區醫院 | 27.92 | 33.89 | 21.38 ↑ | 32.20 | 15.33 | |
| CRAB | 全國 | 65.42 | 67.75 | 3.56 | 69.77 | 6.65 | |
| | 醫學中心 | 60.30 | 59.69 | -1.01 | 65.67 | 8.91 ↑ | |
| | 區域醫院 | 67.48 | 70.96 | 5.16 | 71.23 | 5.56 | |
| | 地區醫院 | 80.54 | 83.89 | 4.16 ↑ | 81.57 | 1.28 | |
| CRPA | 全國 | 16.12 | 17.30 | 7.32 | 17.93 | 11.23 ↑ | |
| | 醫學中心 | 15.62 | 15.81 | 1.22 | 16.63 | 6.47 | |
| | 區域醫院 | 14.84 | 15.60 | 5.12 | 16.10 | 8.49 ↑ | |
| | 地區醫院 | 26.92 | 30.58 | 13.60 ↑ | 29.77 | 10.59 | |
| CRE | 全國 | 11.30 | 12.63 | 11.77 ↑ | 13.10 | 15.93 ↑ | |
| | 醫學中心 | 11.16 | 11.80 | 5.73 ↑ | 12.23 | 9.59 ↑ | |
| | 區域醫院 | 10.86 | 12.39 | 14.09 ↑ | 13.23 | 21.82 ↑ | |
| | 地區醫院 | 15.04 | 17.95 | 19.35 ↑ | 16.80 | 11.70 ↑ | |
| MRSA | 全國 | 53.80 | 50.14 | -6.80 ↓ | 48.60 | -9.67 ↓ | |
| | 醫學中心 | 47.72 | 43.50 | -8.84 ↓ | 41.90 | -12.20 ↓ | |
| | 區域醫院 | 57.16 | 53.94 | -5.63 ↓ | 52.90 | -7.45 ↓ | |
| | 地區醫院 | 70.46 | 62.52 | -11.27 ↓ | 59.63 | -15.37 ↓ | |

CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant Enterococci.

1. 醫學中心共22間，區域醫院共71間，地區醫院共126間，全國醫院總計219間。
2. 疫情前期：2019年1月至2020年3月；圍堵期：2020年4月至2022年3月定義；減災期：以及2022年4月至2022年12月。
3. 以疫情前期為基期。

↓抗藥百分比較基期有顯著下降 (P value < 0.05)；↑抗藥百分比較基期有顯著上升 (P value < 0.05)。

表2：2019年至2022年台灣醫院層級別多重抗藥菌感染密度。

| 菌種別 | 醫院層級 ¹ | 疫情前期 ² | | 圍堵期 ² | | 減災期 ² | |
|------|-------------------|-------------------|------|--------------------|------|--------------------|--|
| | | 感染密度 | 感染密度 | 變化幅度% ³ | 感染密度 | 變化幅度% ³ | |
| VRE | 全國 | 0.69 | 0.66 | -4.35 | 0.77 | 11.59 ↑ | |
| | 醫學中心 | 0.93 | 0.83 | -10.75 ↓ | 1.01 | 7.53 | |
| | 區域醫院 | 0.57 | 0.53 | -7.02 | 0.57 | 0 | |
| | 地區醫院 | 0.26 | 0.36 | 38.46 ↑ | 0.41 | 57.69 ↑ | |
| CRAB | 全國 | 0.79 | 0.69 | -12.66 ↓ | 0.80 | 1.27 | |
| | 醫學中心 | 0.80 | 0.56 | -30.00 ↓ | 0.79 | -1.25 | |
| | 區域醫院 | 0.79 | 0.79 | 0 | 0.81 | 2.53 | |
| | 地區醫院 | 0.77 | 0.81 | 5.19 | 0.81 | 5.19 | |
| CRPA | 全國 | 0.51 | 0.47 | -7.84 ↓ | 0.50 | -1.96 | |
| | 醫學中心 | 0.59 | 0.45 | -23.73 ↓ | 0.49 | -16.95 ↓ | |
| | 區域醫院 | 0.44 | 0.43 | -2.27 | 0.46 | 4.55 | |
| | 地區醫院 | 0.58 | 0.70 | 20.69 ↑ | 0.72 | 24.14 ↑ | |
| CRE | 全國 | 1.06 | 1.02 | -3.77 | 1.09 | 2.83 | |
| | 醫學中心 | 1.24 | 1.02 | -17.74 ↓ | 1.10 | -11.29 ↓ | |
| | 區域醫院 | 0.94 | 1.02 | 8.51 ↑ | 1.08 | 14.89 ↑ | |
| | 地區醫院 | 0.90 | 1.05 | 16.67 ↑ | 1.06 | 17.78 ↑ | |
| MRSA | 全國 | 1.06 | 0.80 | -24.53 ↓ | 0.77 | -27.36 ↓ | |
| | 醫學中心 | 1.04 | 0.67 | -35.58 ↓ | 0.65 | -37.57 ↓ | |
| | 區域醫院 | 1.11 | 0.96 | -13.51 ↓ | 0.92 | -17.12 ↓ | |
| | 地區醫院 | 0.92 | 0.75 | -18.48 ↓ | 0.77 | -16.30 ↓ | |

CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant Enterococci.

1. 醫學中心共22間，區域醫院共71間，地區醫院共126間，全國醫院總計219間。
2. 疫情前期：2019年1月至2020年3月；圍堵期：2020年4月至2022年3月定義；減災期：以及2022年4月至2022年12月。
3. 以疫情前期為基期。

↓感染密度較基期有顯著下降 (P value < 0.05); ↑感染密度較基期有顯著上升 (P value < 0.05)。

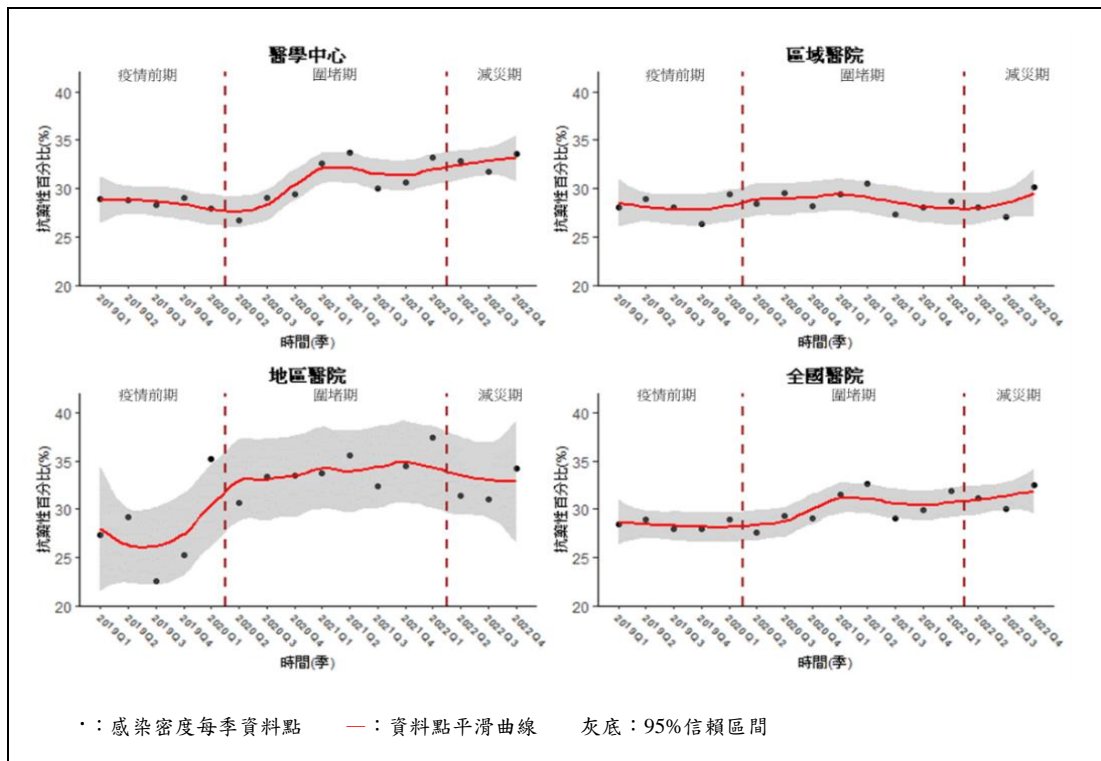


圖2：COVID-19疫情分期之醫院層級別Vancomycin-resistant Enterococci抗藥性百分比變化趨勢。

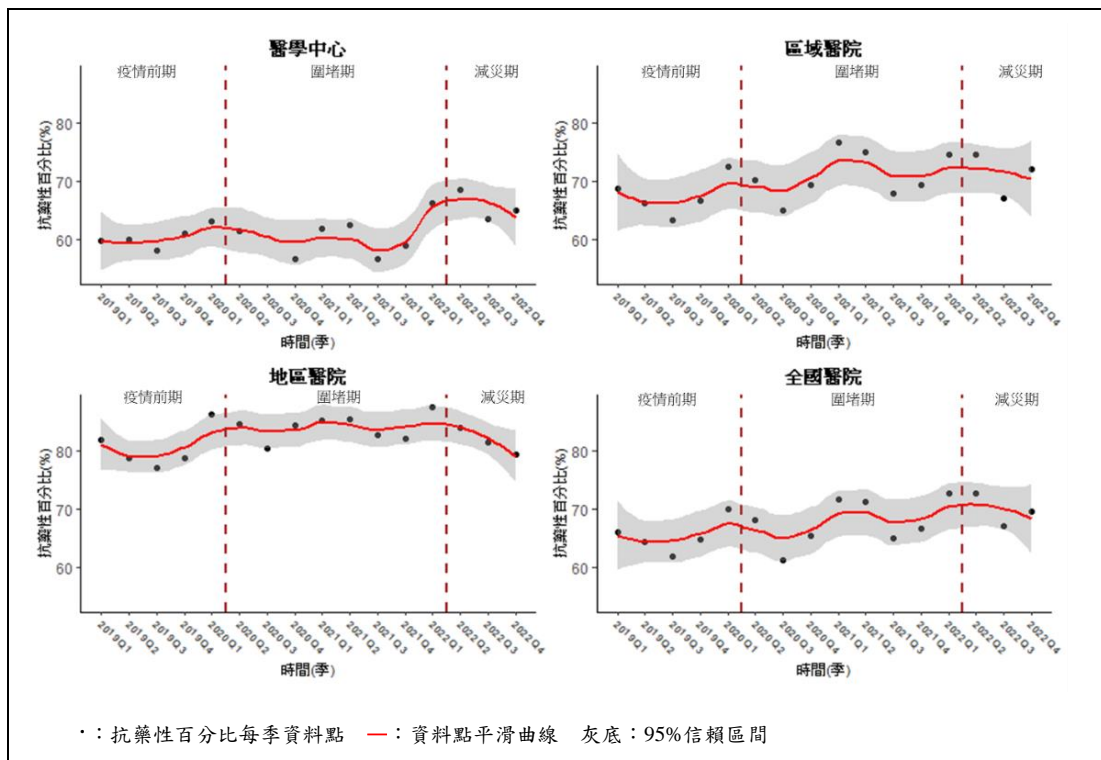


圖3：COVID-19疫情分期之醫院層級別Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*抗藥性百分比變化趨勢。

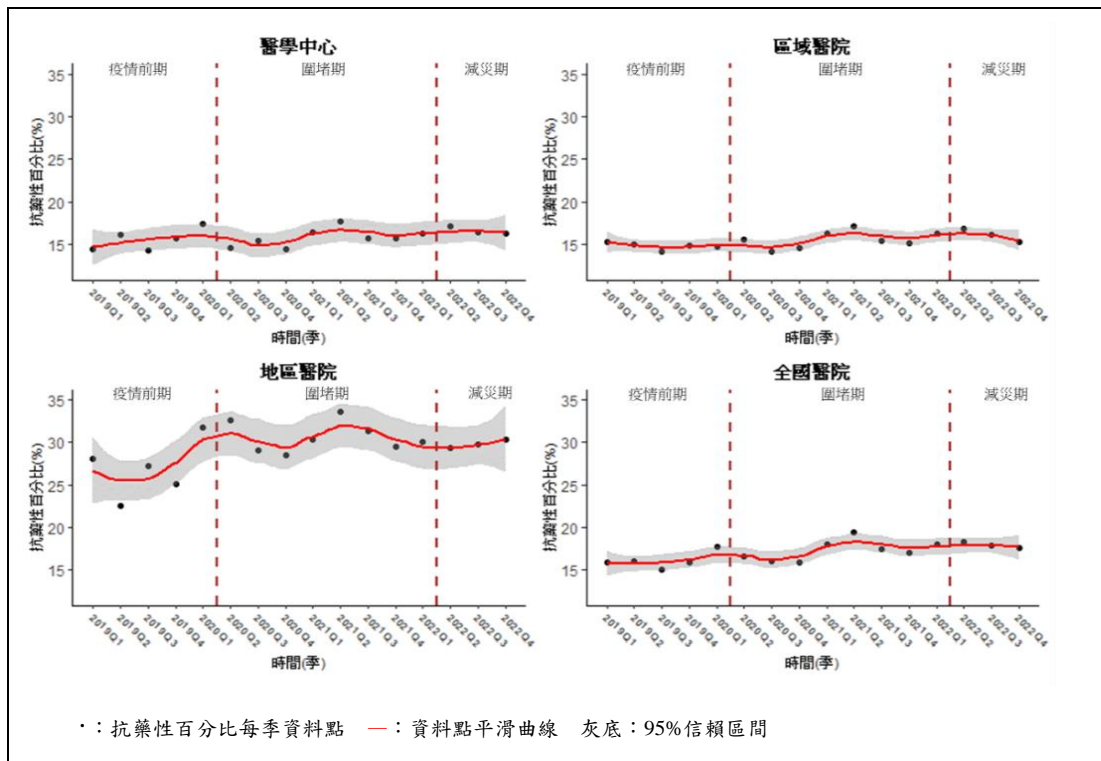


圖4：COVID-19疫情分期之醫院層級別Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*抗藥性百分比變化趨勢。

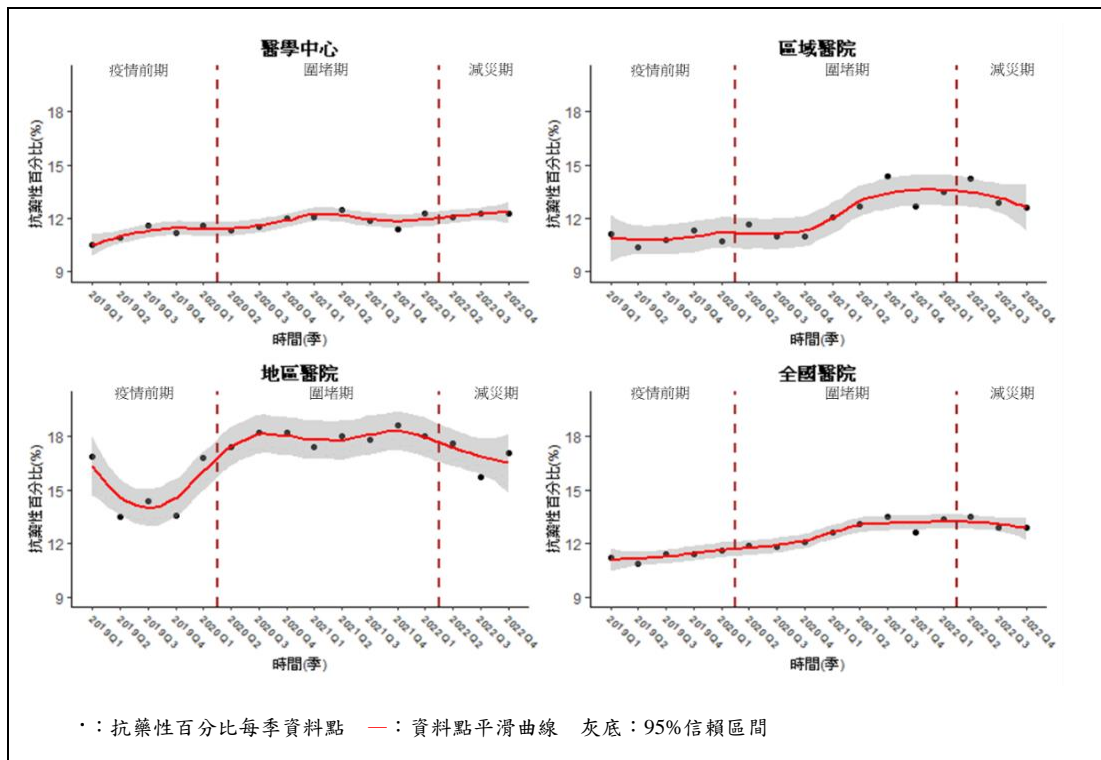


圖5：COVID-19疫情分期之醫院層級別Carbapenem-resistant Enterobacterales抗藥性百分比變化趨勢。

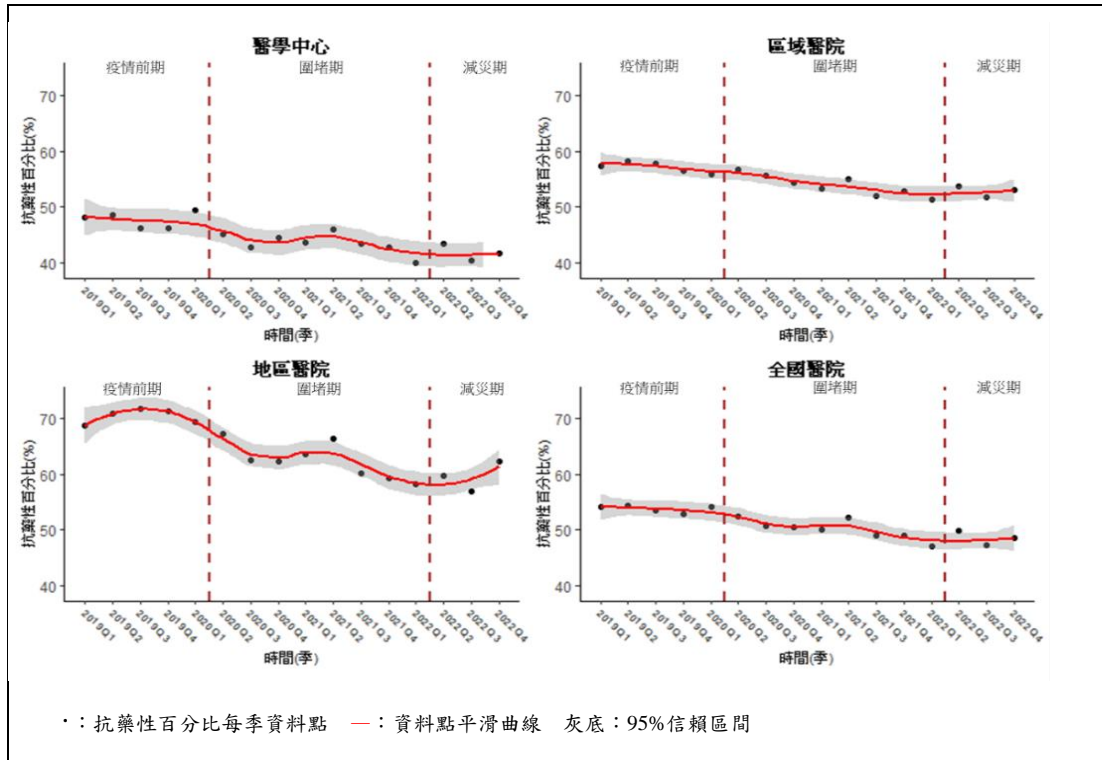


圖 6：COVID-19 疫情分期之醫院層級別 *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* 抗藥性百分比變化趨勢。

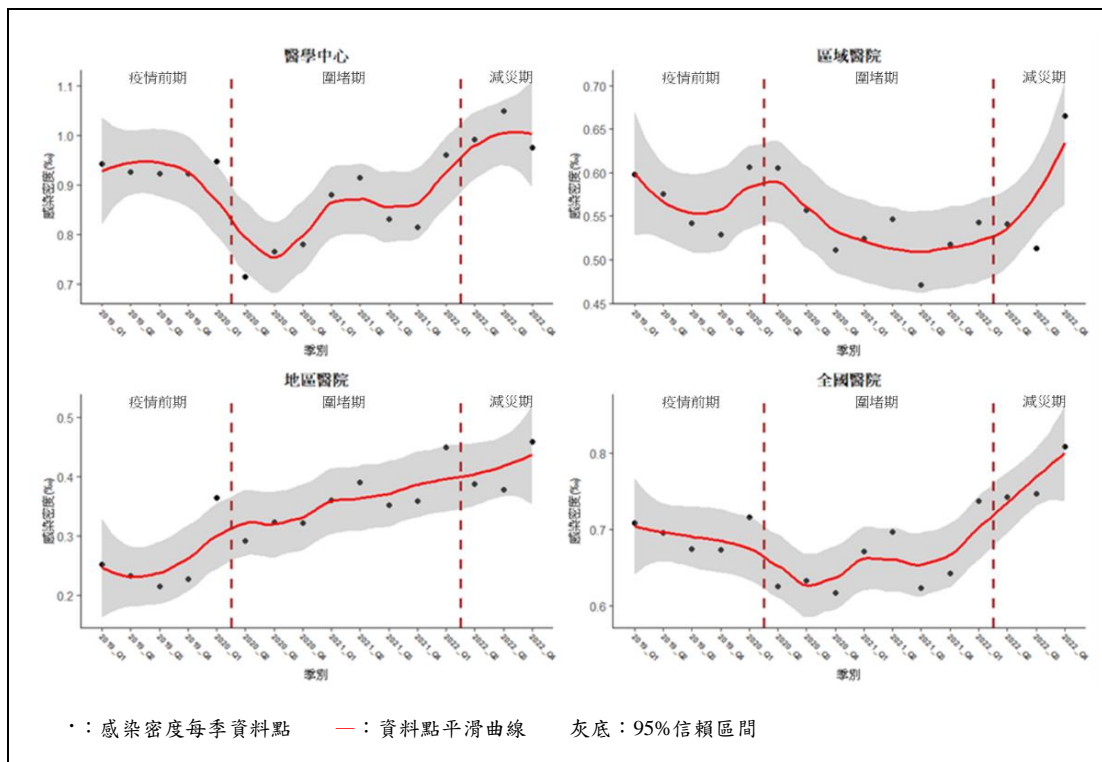


圖 7：COVID-19 疫情分期之醫院層級別 Vancomycin-resistant Enterococci 感染密度變化趨勢。

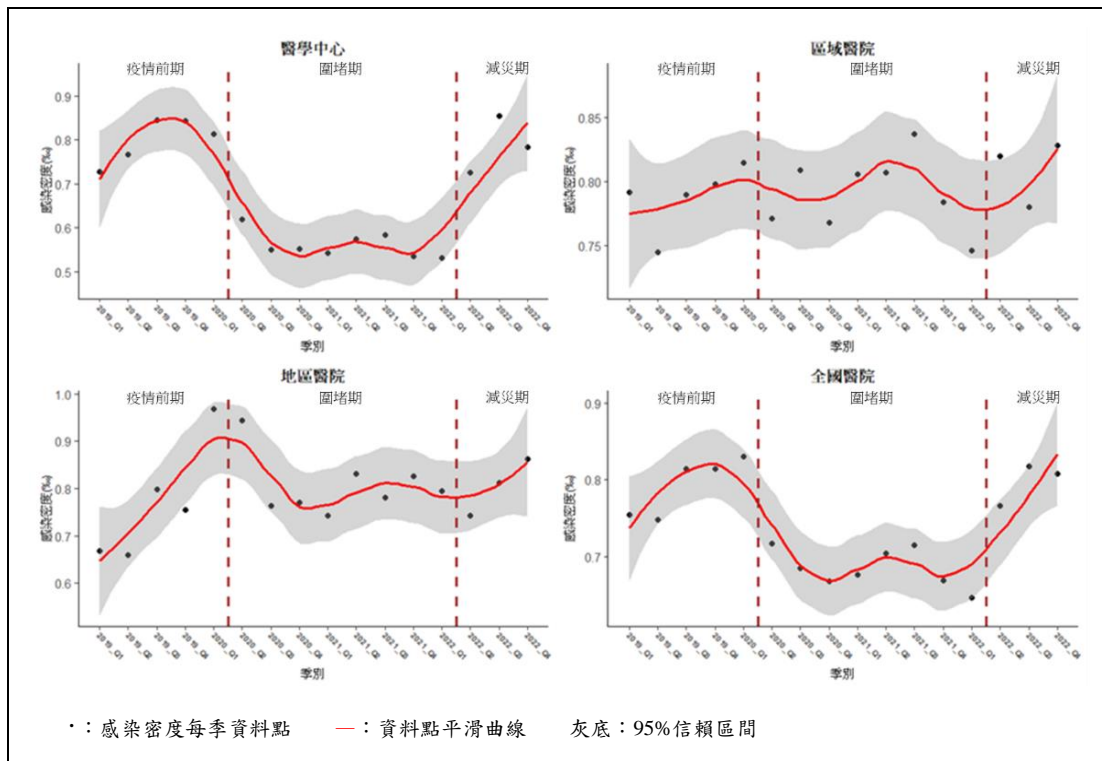


圖 8：COVID-19 疫情分期之醫院層級別 Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* 感染密度變化趨勢。

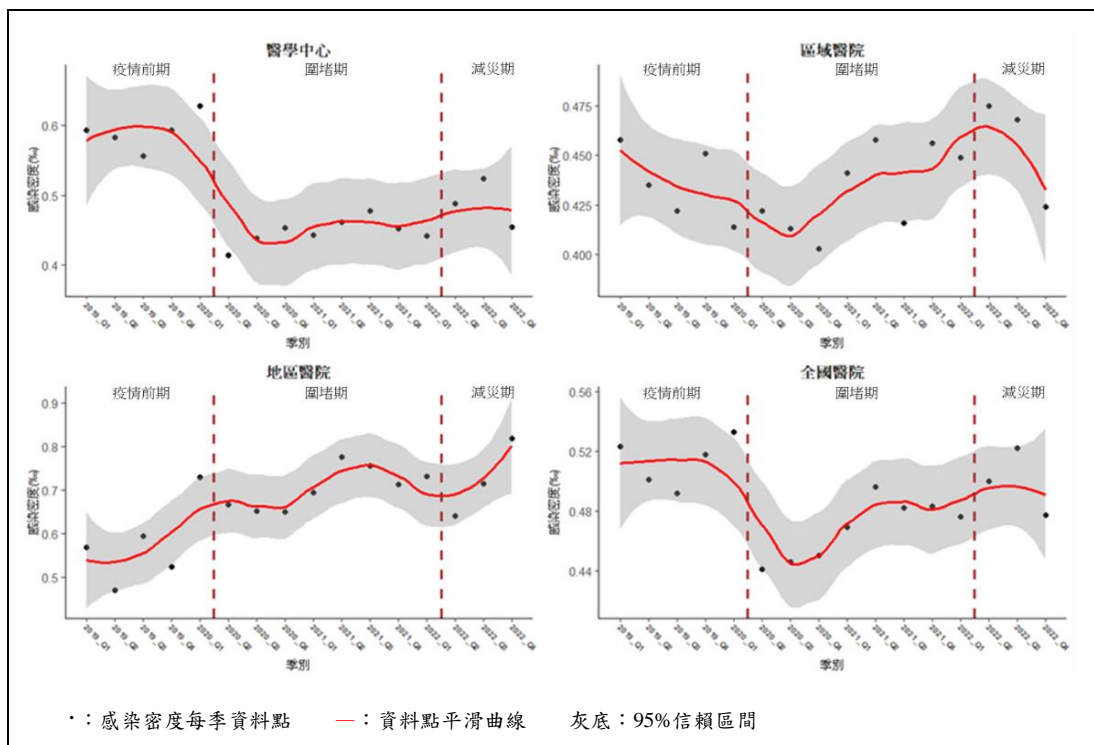


圖 9：COVID-19 疫情分期之醫院層級別 Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 感染密度變化趨勢。

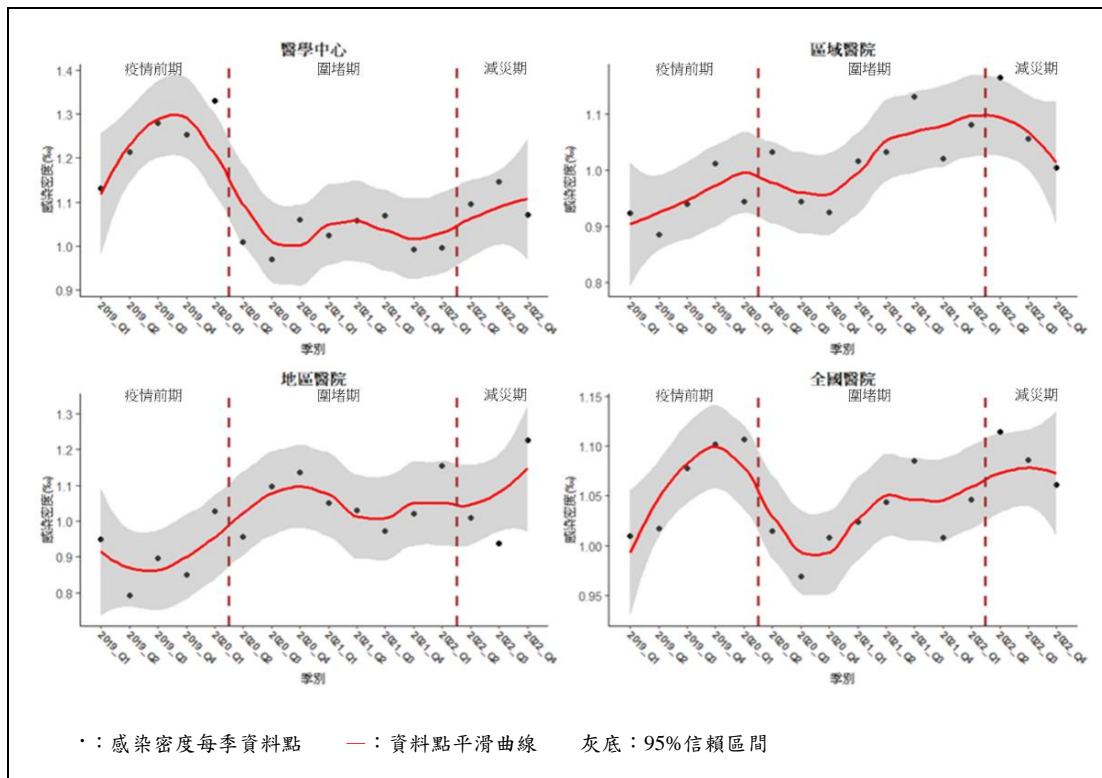


圖10：COVID-19疫情分期之醫院層級別Carbapenem-resistant Enterobacterales 感染密度變化趨勢。

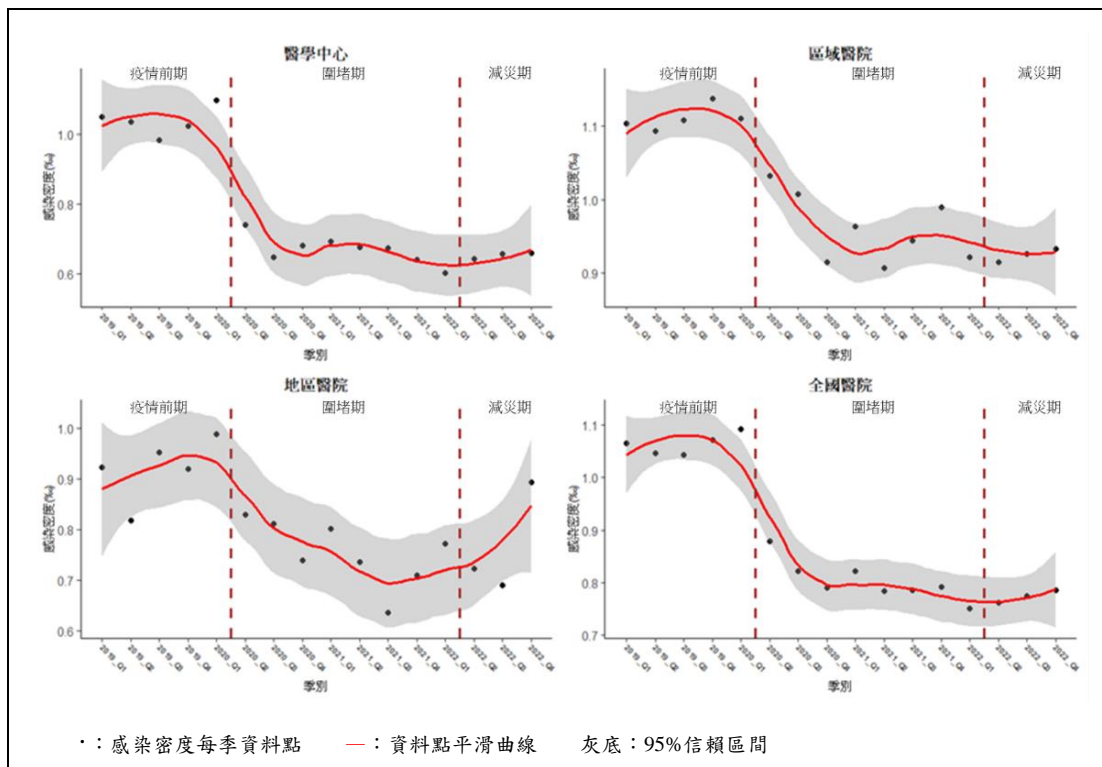


圖11：COVID-19疫情分期之醫院層級別Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 感染密度變化趨勢。

肆、討論

整體而言，國內抗生素抗藥性監測完整性於COVID-19疫情圍堵期及減災期有降低之情形，以地區醫院及未曾受補捐助經費開發系統之醫院較為明顯。而所分析之5類多重抗藥菌種中，MRSA之百分比與感染密度於疫情後仍均呈顯著下降，與我國自2016年起該抗藥菌種即持續下降之趨勢相符，而其他4類多重抗藥菌種於疫情後所佔之百分比則多呈持平或上升趨勢，惟感染密度則視菌種類別、醫院層級、以及疫情分期等因子而呈現不同之趨勢變化。

COVID-19疫情期間，各層級別醫院之抗生素抗藥性監測持續通報完整率下降程度不一，可能導因於在COVID-19疫情衝擊下，公共衛生及醫療原本負責相關抗藥性監測通報之資源與人力轉而投入於因應COVID-19疫情相關防治措施所致，其中以地區醫院及未曾接受補捐助經費開發系統之醫院通報完整性較低。地區醫院之抗藥性管理以及資訊系統等資源一般而言常與醫學中心及區域醫院有所差距，而未曾接受補捐助經費開發系統之醫院較曾接受補捐助經費之醫院所受到之行政管制強度較低，且較無自動化監測機制，因此推論兩者之監測通報量能較可能受醫院因應疫情而調整相關行政資源分配進而導致影響監測通報之情形。前述雖僅屬推論，本報告並無進一步進行相關的訪視剖析詳細原因，應仍可部分佐證持續投入相關資源協助醫療院所建置自動通報系統對於抗生素抗藥性監測資料穩定之重要性與成效。

本分析結果中呈現部份菌種抗藥性百分比於COVID-19疫情期間顯著增加之趨勢，亦有國際相關監測有類似結果，顯示COVID-19疫情期對菌種抗藥性造成影響。依據美國疾病管制預防中心監測資料顯示，2019至2020年由住院病人培養出之數種具高度重要性之菌種其抗生素抗藥性均較2019年有顯著增加，如CRAB增加幅度達78%、CRE達35%、而VRE則達14%。報告中指出細菌抗藥性增加的可能原因與COVID-19大流行期間，醫院中重症患者增加以致於延長治療和住院時間，以及照護人力及個人防護裝備短缺等因素有關[3]。而歐洲疾病預防控制中心於2023年發布之監測報告中亦顯示carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*、carbapenem-resistant *Escherichia coli*、以及carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*等抗藥性

菌種自2017年起至2021年間亦呈顯著上升趨勢[5]。

然觀察感染密度之分析結果，除VRE呈增加趨勢外，其餘3類多重抗藥菌種(CRAB, CRPA, CRE)於疫情期間之感染密度均為持平，而MRSA則顯著低於基期。進一步分析醫療層級別之感染密度資料，可發現醫學中心於疫情後之各類多重抗藥菌種感染密度多呈顯著下降，尤其是在國內防疫與感染管制措施施行較為嚴格之圍堵期，而地區醫院之VRE、CRPA、以及CRE等3類多重抗藥菌種於疫情後之發生率則均呈顯著上升。推測可能原因仍是與前述不同醫院層級別監測資料完整性有所差距之原因類似，醫學中心之醫療與行政資源，以及工作人員對於抗生素管理與感染管制措施的知能與遵從性可能相較於其他層級別之醫院為高，因此於圍堵期較能遵守與落實嚴格之感染管制措施，進而於疫情流行期間仍能有效降低多重抗藥菌之感染密度。然由於醫學中心仍可能收治較多容易併發續發性細菌感染之中重症COVID-19患者，因此使用廣效性抗生素之機會可能亦較高，因此仍有可能造成多重抗藥性菌種之佔比增加，此推論與感染密度下降之分析結果並無衝突，亦與前段數種多重抗藥菌抗藥性百分比上升之觀察結果相符。

進一步探討抗藥菌種百分比變化的可能因素，抗藥菌種百分比上升有可能是因為分子增加(如抗藥菌株數目增加)，也有可能是因為分母減少(如醫院降載導致留院病人數減少，但抗藥菌株數目實際上並無增加)等所導致。研究指出COVID-19期間選擇性手術、慢性病患者住院和門診患者數量減少、以及加護病房住院人數增加等因素，這些情形皆可能導致抗生素抗藥性數據產生變化[6]。此外，雖然COVID-19會增加菌種抗藥性的產生與傳播，然落實感染管制措施及抗生素管理可有效降低革蘭氏陰性菌之抗藥性；惟本分析報告並未分析分子與分母之變化，亦無蒐集各醫院之相關防治措施實行情形與落實度等資訊，且未與國內抗生素耗用量變化趨勢進行交叉分析，因此對於相關抗藥性變化之分析結果仍須保守推論。

伍、 結論

綜上所述，COVID-19疫期對國內醫院之抗生素抗藥性監測通報量能以及菌種抗藥性之變化趨勢均有造成部分影響，後續仍需進行系統性之監測分析，且國家應持續投入相關資源以確保國內抗生素抗藥性之監測

量能穩定發展及抗生素抗藥性管制政策可順利推動。

陸、致謝

感謝所有於疫情期間仍持續通報抗生素抗藥性監測資料之醫療機構與相關人員，以及堅守崗位照護患者的每一位醫療工作人員。

柒、參考文獻

1. Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, et al. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;5(1):dlac130.
2. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(3):302-309
3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. Last access date July 26, 2023.
4. 施昱宏、胡孟凱、李佩勳等：台灣抗生素抗藥性管理通報系統簡介。疫情報導 2019；35(3)；1-37。
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>. Last access date July 26, 2023.
6. Tomczyk S, Taylor A, Brown A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: a global survey. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(11):3045-3058.