

計畫編號：DOH98-DC-1007

行政院衛生署疾病管制局 98 年度科技研究發展計畫

院內感染監測收案自動化之可行性評估與規劃

研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：賴飛羆

研究人員：賴飛羆、陳宜君、陳銘憲、王凡、尚榮基、林慧姬、
陳明源、孫春轉、吳榮軒、沈之涯、陳意儒、祈恆昱

執行期間：98 年 01 月 01 日至 98 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目錄

摘要.....	(2)
本文.....	(05)
(1)前言	(05)
(2)材料與方法	(05)
(3)結果	(11)
(4)討論	(15)
(5)結論與建議	(15)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(17)
(7)參考文獻	(18)

摘要

(1) 中文摘要

我們建立自動化即時多重抗藥性微生物(MDRO)監測系統，並且設計 4 種指標評估本系統。藉由醫療資訊系統抗微生物製劑抗藥性檢驗之線上資料庫，本系統所使用群對應的技術依據邏輯運算可以偵測出符合監測條件者之多重抗藥性微生物，經不同時間軸定義、個案定義統計運算製成報表，並依過去數年資料庫之生物統計運算結果，設定危險閾值，產生警示訊息，經由視覺化的呈現，繪製時間趨勢圖(Time Trend)。更進一步的運用聚類分析技術(Cluster analysis)來探討抗藥性微生物對抗微生物製劑抗藥性的差異性，呈現其相似矩陣圖(Cluster Tree)，以協助感染控制人員更精確、有效的研判異常現象。並且以數種技術包括了 web service、電子郵件及網頁來提醒、通知感染控制人員，讓感控人員明瞭單位中各項監測對象的現況，以掌握全局，迅速有效地進行介入措施。藉此可以自動化的進行 MDRO(Multidrug-resistant organisms)的監測。由於本系統採用了服務導向架構(Service Oriented Architecture)，所以也可以很簡單的應用到其他的醫療資訊系統之中。系統偵測結果比對微生物實驗室 PFGE, 脈衝式電泳檢驗結果，顯示，在時效上也比傳統的人工 MDRO 監測方式更為正確，有效率，並且節省了 10%的感控人力。

中文關鍵詞(至少三個)：抗藥性、感染控制、監測、品質改善、服務導向架構

(2)英文摘要

Abstract: A web-based hospital-wide automated Multidrug- Resistant Organisms (MDRO) surveillance system was implemented in a 2200-beds medical center in Taiwan. Raw data (text) from clinical microbiology laboratory (external data provider) were evaluated using group mapping techniques to detect specimen reports positive of 28 patterns of defined MDRO. The time trends of the numbers were monitored by the threshold limits generated based on historical data in a defined period.

As per the concept of Service-Oriented Architecture (SOA), we used web services techniques, which are suitable for integrating heterogeneous platforms, protocols, and applications. The sub-components include Data Collection, Data Detection (candidate detector, conflict merger), Data Analysis (germ criterion, patient criterion, patient in each day criterion) and Report Presentation (visualization, notification).

The performance was evaluated by 2 direct indicators (time cost and accuracy of MDRO detection) and 2 indirect indicators (proportion and time lag of contact isolation). The performance based on 3 of the 4 indicators evaluated in the presence of MDRO system is better than those without and achieve statistically different (p value <0.05, t-test). Automatic surveillance saves up to 10% of infection control man power. In conclusion, this system facilitates medical staff for their operations in controlling MDRO, and improves patient safety. This successful experience of developing the MDRO system can be seamless applied to other medical information systems.

Keyword:Resistance, infection control, surveillance, quality improvement, service-oriented architecture

本文

(1)前言

醫療進步明顯延長人的壽命，抗生素的發明有效的控制感染症，但伴隨著是抗生素抗藥性控制的挑戰。抗生素使用的有效控管為首要工作，同時強化即時偵測系統及平日落實標準防護原則是兩大基石。目前國內抗藥性微生物相關的監測系統，依賴專業人員的經驗及警覺，資料收集常需耗費大量的人力查閱相關資料逐例檢視，時效性仍有相當大的努力空間。尤其疫病流行期間，感控有限的人力不足以同時兼顧疫情監控及院內感染監控，也無法進行各單位感染管制措施例行性定期監測，如標準防護之執行狀況。加上許多醫院床數逐年增加，且增設特殊醫療單位，以有限的感控人力，感染管制的監測之完整性，面臨嚴重挑戰。目前各醫院作業系統逐漸資訊化，可考量規劃全國性抗微生物製劑抗藥性檢驗之實驗室監測機制。透過疾病管制局現有 TNIS 平台，進行訊息傳送連結，建立有效的監測模式、早期偵測可疑個案（表一），及時介入感染控制措施，以阻絕疫情的擴散為本研究欲探討之重點。另外，若本系統拓殖於各醫院資訊作業系統，可逐步建立醫療相關感染控制指標。但判讀時仍需謹慎考慮各醫院間差異性，譬如資料庫定義一致性、完整性，方可建立醫院管理及政策單位所期待的具體、實用而可比較性的醫療相關感染控制指標。

本系統運用醫療資訊系統的實驗室抗微生物製劑抗藥性檢驗資

料庫建立全國性監測機制，每日進行資料監測及異常警示運算，進行系統分析後，經由視覺化的呈現，讓感控人員明瞭單位中各項監測對象的現況，並掌握全局，能迅速有效地進行介入措施。並提供科學證據，做為相關決策之依據。並與人工偵測結果進行分析比較、效益評估。

(2)材料與方法

透過 web service，系統先從外部取得相關的檢驗資料，並存放在內部的空間，接著根據感控人員訂定監測微生物，建立流行病學重要的抗藥性細菌的操作型定義，建立系統作業流程，設定篩選條件（表一），交由資訊室設計線上資料庫搜尋程式，資料輸出格式，建立自動化篩選個案的運算邏輯，偵測出符合定義的細菌與病毒檢驗資料，透過「Conflict merger」來比對早先與現在所發現的問題資料，以確保有符合定義的檢驗資料都是最即時的，然後把這些最即時的問題資料存放在資料庫內，供 Data Presentation 層做問題資料的呈現與通知。初期程式篩出的結果交由資料分析及生物統計人員測試，以檢核程式的正確性及記錄執行效率，以進一步修訂程式。並評估對全院資訊系統的負載影響程度。

本系統分為三部分，第一部份從系統外部所提供的檢驗報告中，偵測具有多重抗藥性的報告；第二部份用三種面向來分析具多重抗藥性的報告；第三部份將所分析過的多重抗藥性報告，以系統化的方式作呈現以及通知。接下來我們針對這三個部份，以三個次章節進行報告。

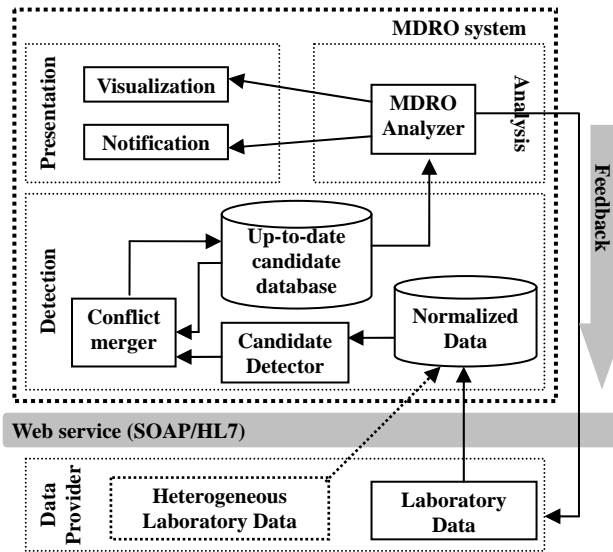


圖 1: System architecture of web-based MDRO system

第一部份：資料偵測(MDRO Detection)

我們針對檢驗報告進行多重抗藥性的自動偵測，並且由於檢驗報告的結果在結案以前，都有可能持續的變更之中，我們還設計了衝突解決機制，使得當前所偵測出來的結果都是最即時的。藉由這樣的一個方法，本系統可以在初期便偵測出可能的多重抗藥性案例，並隨時保持最正確的偵測結果。

所有送檢驗室進行微生物培養的臨床檢體，都可能產生一個以上的報告，這些報告包括：陰性反應，無藥物敏感性的菌，具藥物敏感性的菌以及多菌。藥物敏感性反應藉由藥物紙錠擴散法(disc diffusion method)而得，而某些菌像是 *Escherichia coli* 的菌株，則是經由特殊的酵素來培養及檢驗而得知。

我們根據流行病學以及相關的文獻[1-5]，整理了 28 種多重抗藥性的特徵，建立多重抗藥細菌監測之操作型定義來偵測具多重抗藥性的檢驗報告。

表 2 列出了這 28 種特徵。以特徵 1.01 來說，如果再檢體的細菌培養中，檢測出「*Staphylococcus aureus*」這隻菌的話，而且抗藥性呈現

R(resistant)或是 I(intermediate)的反應，則此筆檢驗報告便符合特徵 1.01。

表 1、Uses of Information Technology in Infection Control and Performance Improvement

Acquire, integrate, store, analyze. and display information

Facilitate data collection and case-mix adjustment

Assist with calculations

Continuous, real-time monitoring

Provide reminders

Examine large amounts of data for meaningful patterns

(modified from Bates et al. 2003; Garland A. Chest 2005)

表 2. Types of MDRO patterns and their definition

Pattern No	Surveillance target	Antimicrobial disc	Reaction
1.01	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Oxacillin	R or I
1.02	<i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)	Vancomycin	R or I
1.03	<i>Staphylococcus aureus</i> (TRSA)	Teicoplanin	R or I
1.04	<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	Vancomycin	R or I
1.05	<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	Vancomycin	R or I
1.06	Carbapenem-resistant <i>Escherichia coli</i> (CREC)	Ertapenem or mipenem or Meropenem	R or I
1.07	Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> (CRKP)	Ertapenem or Imipenem or Meropenem	R or I
1.08	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CRPA)	Imipenem or Meropenem	R or I
1.09	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)	Imipenem or Meropenem	R or I
1.10	Multidrug-resistance <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid and Rifampin	R or I
1.11	Fluoroquinolone -resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin or Levofloxacin	R or I
1.12	Fluoroquinolone-resistant <i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacin or Levofloxacin	R or I

1.13	Fluoroquinolone-resistant <i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacin or Levofloxacin	R or I
1.14	Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS)	Oxacillin	R or I
1.15	Vancomycin -resistant coagulase-negative staphylococci (VRCNS)	Vancomycin	R or I
1.16	Teicoplanin -resistant coagulase-negative staphylococci (TRCNS)	Teicoplanin	R or I
2.01	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)		
2.02	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)		
2.03	<i>Klebsiella oxytoca</i> (ESBL)		
2.04	<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)		
3.01	<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDRAB)	≥ 3 classes	R or I
3.02	<i>Acinetobacter baumannii</i> (XDRAB)	≥ 5 classes	R or I
3.03	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDRPA)	≥ 3 classes	R or I
3.04	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (XDRPA)	≥ 5 classes	R or I
4.01	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
4.02	<i>Burkholderia cepacia</i>		
4.03	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>		
4.04	<i>Chryseobacterium indologenes</i>		

在衝突解決機制部分，本系統用以下的規則來解決同筆檢驗報告，前後不同偵測結果的衝突。給定同一時間區間前後兩次而得的多重抗藥性檢驗報告，讓 A 代表前一次偵測而得的檢驗報告(已儲存於資料庫之中)，讓 B 代表後一次偵測而得的檢驗報告，若：

1. 針對(A∩B)中的那些檢驗報告，若前後兩次結果不同，更新資料庫中的資料。
2. 針對(A-B)中的那些檢驗報告，便在資料庫中註記這些檢驗報告已經不再具多重抗藥性。
3. 針對(B-A)中的那些檢驗報告，便將這些新增加的檢驗報告，儲存到資料庫。

第二部份：資料分析(MDRO Analysis)

一、 時間-空間趨勢：

使用者點選欲查詢的單位後，以下三種標準來分析多重抗藥性的檢驗報告。依據以下三種標準回溯微生物檢驗資料庫，建立每個單位流行病學基礎值。以此基礎值進一步研展測試異常警示的統計方法。

菌 Germ Criterion：

在分析上，不管多重抗藥性的檢驗報告是否是由同一個病人身上檢驗而來，一個報告，即被視為一個案例。

人 Patient in Each Day Criterion：

在分析上，數個從同一個病人身上檢驗而得的多重抗藥性的檢驗報告，只能被視為一個案例，而且前 3 個月內並沒有被檢測出相同的多重抗藥性。

人/天 New Patient Criterion：

在分析上，數個從同一個病人身上檢驗而得的多重抗藥性的檢驗報告，在同一天只能被視為一個案例。

二、 異常警示的統計設定

流程控制方法(process control charts)：運用最近一段時間平均個案數作為監測的觀測值，加上兩倍或三倍標準差設定為該多重抗藥性菌株的警戒極限值。屬於具有記憶性的管制方法，其概念是將過去序列的資料變異量累積，藉以偵測較小的變化。

運用時空掃描統計法 (space-time scan statistics)研展測試

異常警示的統計方法。例如將收治空間的資料與細菌抗敏性的相似度資料進行程式比對。以 PFGE 分型結果評估本系統自動化異常監測的效度。

三、 抗微生物製劑抗藥性檢驗資料聚類分析

依抗微生物製劑抗藥性檢驗結果，以聚類分析技術、統計運算圖示距離。

公式：

$$d = (\#(X1 \neq X2) / n)$$

例如：

$$\text{SSSRRRR and SISRRRR} \rightarrow d=1/7=0.14$$

第三部份：資料呈現(MDRO Presentation)

有了前面兩部分的多重抗藥性檢驗報告的偵測與分析，我們在這部份以 email 以及網頁來通知，監測這些案例，並且可以透過 web service，將這些資料回傳給一開始的檢驗報告提供者，讓他們可以進行內部的感染控制。

Email 通知：根據每天執行一次自動偵測的頻率，系統可以寄出每天最即時的多重抗藥性的案例，這包括新增加的案例、前後偵測結果不同的案例和不再具多重抗藥性的案例。這使得感染控制人員，可以對個案例即時採取隔離和停止隔離等措施。

效益評估

為檢視本系統效能、適用性，我們設計直接指標，兩個間接指標。

兩個直接指標中，一個衡量偵測多重抗藥性報告的時間，一個衡量多重抗藥性報告的正確率。由感控人員擔任對照組，採用現行人工作業方式，針對同樣的檢驗資料來源，進行人工判讀符合監測定義之抗藥性細菌。分別對實驗組與對照組進行時間上的計時，比較前後的差距之效率評估。

(3) 結果

本系統以網頁的方式，繪製符合各種多重抗藥性特徵的案例，藉此觀察整間醫院或是各個病房的多重抗藥性案例的成長趨勢圖，並且根據前3周、3個月、1年及3年來計算平均值以及標準差，以供警戒參考。譬如圖二，顯示了 VRSA 在整間醫院的成長趨勢，藉由點選 10/21~10/27，圖的下方會列出詳細的案例，以供感控人員快速採取相關措施，避免感染的散播。

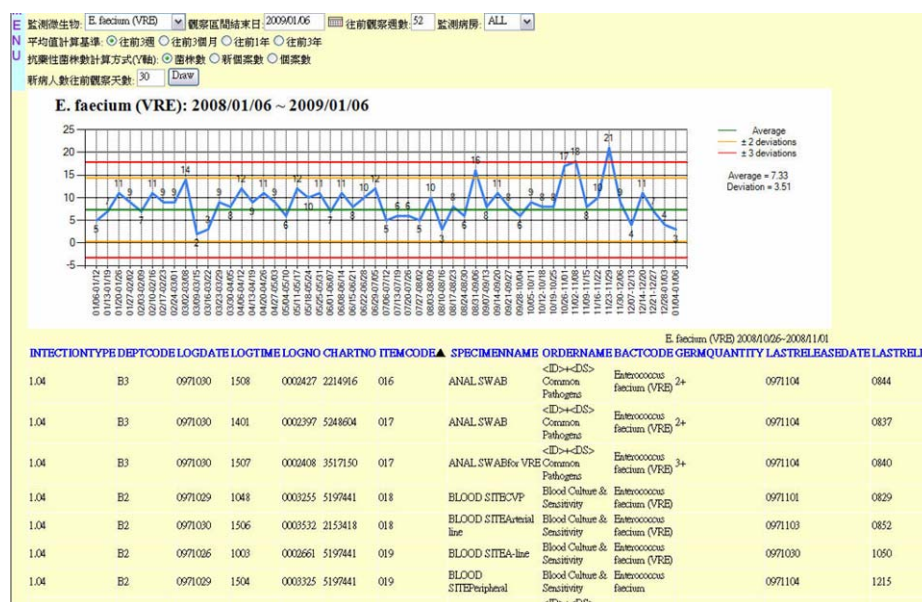


圖 2: the trend of infection spread and the details of each number

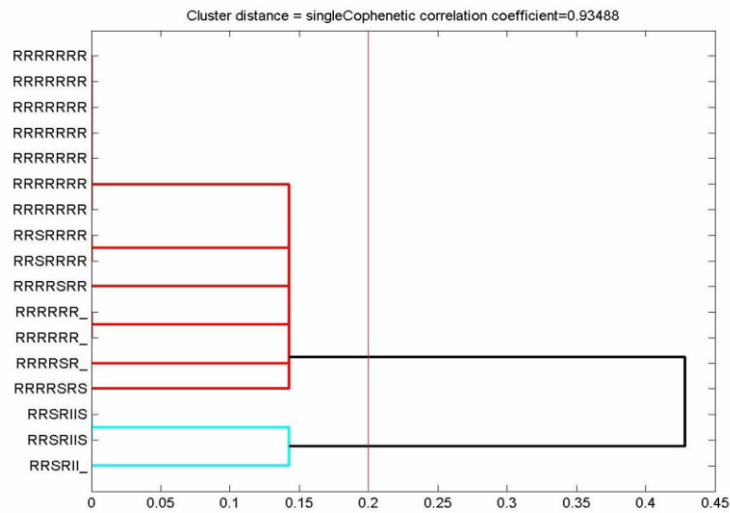


圖 3: Group data by creating a cluster tree

表 3 列了我們的實驗數據。數據顯示，本系統每天大約節省了 8 個感控人員的工作人時來偵測多重抗藥性檢驗報告，而且也讓偵測的正確率由 63% 提升到 100%，而被這些案例中，明確遭到隔離的比例也由 16% 提升到 25%。

進一步比對微生物實驗室 PFGE 脈衝式電泳檢驗結果，檢測本系統之敏感度與特異性。

以其中 *E. faecium* (VRE) 為例：

表 3: 系統執行 VRE 之警示顯示與臨床實際調查結果

MDRO	Units	Month	Confirmed by PFGE	2 SD+80%	3 SD+80%	Increase of three points
E. faecium (VRE)	A	10	Y	Y	Y	N
		12	Y	Y	Y	N
	B	6	NA	Y	N	N
		9	Y	Y	N	N
		11	Y	Y	Y	N
	C	4	Y	Y	N	Y
		5	Y	Y	Y	Y
		6	Y	Y	Y	Y

		9	Y	Y	N	Y
		10	NA	Y	N	Y
		11	NA	Y	Y	Y
	D	1	NA	Y	Y	N
		3	NA	Y	Y	Y
		4	Y	Y	Y	Y
	E	1	NA	Y	Y	N
		3	Y	Y	Y	N
		4	Y	Y	Y	N
		6	Y	Y	Y	N
		9	NA	Y	Y	N
	F	2	NA	Y	N	N
		6	N	N	N	N
		10	Y	Y	Y	Y
		11	Y	Y	Y	Y
	G	2	NA	Y	Y	N
		3	NA	Y	Y	N
		8	NA	Y	Y	N
		9	NA	Y	Y	N
	H	3	NA	Y	Y	N
		5	NA	Y	N	N
		9	Y	Y	Y	N
	TOTAL			29	22	10

敏感度與特異性結果：

表 4:系統執行 VRE 之警示設定值與臨床實際調查結果

		程式執行結果			
		2 SD +80% criteria		3 SD +80% criteria	
		符合	未符合	符合	未符合
脈衝電泳	群聚	15(TP)	0(FN)	12	3
檢驗結果	非群聚	0(FP)	1(TN)	0	1

TP(True positive)：臨床群聚事件被程式警示者

FP(false positive)：非臨床群聚事件被程式警示者

TN (True negative)：非臨床群聚事件未被程式警示者

FN(False negative)：非臨床群聚事件被程式警示者

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{TN}}{\text{FP} + \text{TN}}$$

$$\text{Positive predictive value} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}}$$

$$\text{Negative predictive value} = \frac{\text{TN}}{\text{FN} + \text{TN}}$$

表 5: 程式執行之精確度統計值

	敏感性	特異性	正期望值	負期望值
2SD+80% (15)	100%	100%	100%	100%
3SD+80% (12)	80%	100%	100%	25%
三個值連續上升狀態	46.7%	100%	100%	11.1%

兩個間接指標中，一個衡量最後有遭隔離的病人比例，一個衡量發現到被隔離的時間差。我們藉由比較有無本系統前後的差別，來顯示本系統的成效。

表 6. 系統執行效能評估

	Without MDRO		With MDRO		P value*
	System		System		
	Mean	S.D	Mean	S.D	
Time cost of MDRO					
detection per day (mins)	450	192.19	0	0	<.0001
Accuracy of MDRO					
detection (%)	63.889	26.414	100	0	<.0001
Proportion of contact					
isolation (%)	16.525	16.466	25.447	22.126	0.0014
Time lag of contact					
isolation (hours)	307.81	581.88	297.42	487.12	0.8912

(4) 討論

我們希望本系統偵測到的真正感染案例，佔其所發現的所有感染案例的比例，可以高過某一個門檻，以減少假警報的發生，避免感控人員的負擔；同時，本系統可以偵測到的感染案例，希望可以到達實際上真正發生感染的案例數目，以提高此系統的可靠度。因此，我們將以感控人員的經驗與文獻上所描述的感染案例特徵，設計本系統的偵測規則，並以感控人員所發現的感染案例來驗證和評估本系統，使之趨於完善。

由表 5 程式執行之精確度統計值來看警示值設定，2 個 SD+80% 較與 3 個 SD+80%、三個值連續上升狀態之精確度更佳。

(5) 結論與建議

在資料處理方面：

1. 截取線上資料，相同 login No. 以「最終報告」(Final report) 優先、其次為「初步報告」(Preliminary report)，以避免臨床醫檢師更新資料時，系統未同步更新造成訊息紊亂。
2. 因為約 30 至 40% 的藥敏結果是由從重複分離菌株所貢獻，導致藥敏結果偏頗[6-7]，故呈現或分析藥敏資料應先去除該重複之資料。
3. 容許一病人 30 天內一微生物或一菌株（定義為相同微生物且藥敏結果差異不超過兩個）[8]。
4. 為提高系統的可靠度，以感控人員的經驗與文獻上所描述的感染案例特徵，設計本系統的偵測規則，並以感控人員所發現的感染案例、比對微生物實驗室 PFGE 脈衝式電泳檢驗結

在使用方面：除了效能評估，建議進行便利性評估，將設計問卷，進行訪談，並套用統計分析，來數量化使用便利性，以後續研修發展更便利於使用者的系統功能。

在系統規劃建構推廣方面：應強調安全性、擴充性、界面親和性、即時性與行動性。

1. 安全性：病患隱私一直是非常重要的事情，本系統不僅在資料庫上有嚴格的權限控管，亦使用了認證伺服器來控管系統使用者權限，在輸出時，亦盡全力保護病患的隱私。
2. 擴充性：本系統使用網頁界面，所有的程式皆存放在院感監測伺服器，每當要修正錯誤或提供新功能時，只要上傳至院感監測伺服器即可。使用者不需要安裝、更新或是下載任何驅動程式即可執行新版本的程式。減少因為更新新版本程式所浪費的時間。
3. 界面親和性：因為感控中心人員可能不熟悉命令列的指令，故本系統採用圖型化介面（GUI），讓感控中心人員只要需要最少的時間即可上手。本系統中大量使用下拉式選單與輸入欄位，讓因輸入格式錯誤而造成查詢失敗的機率降到最低，進而增進感控中心人員的工作效率。
4. 即時性：在系統中，除了病患醫療資訊部份需要由醫護人員輸入相關資料外，其他所有步驟全部自動化，當病房輸入完成後，即時就能由院感監測系統取得最新的感染資料，大幅增加對感染個案的即時反應能力。
5. 行動性：系統中的院感監測系統可由桌上型電腦或筆記型電腦登入，傳輸媒介可為有線網路、無線網路或是 3G 行動網

6. 移植性：由於系統以 HL7(Health Level Seven 伺服器)與院內其他系統如醫令系統、檢驗系統交換資料，系統開發時，已明確的定訂了資料交換之格式與介面。日後系統若需移植至其他單位或醫療院所，只需要該單位依所訂之介面，提供所需之服務，即可介接完成。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

本系統自動且即時的偵測由流行病學及文獻上所整理出的 28 種具多重抗藥性特徵的檢驗報告，節省了大量的感染控制人力，並且避免了人為不經意，經驗不足造成的錯誤。並且由於本系統採用了服務導向架構，因此可以很簡單的提供相同的服務給其他的醫療資訊系統。再未來，本系統將朝向後續的資訊整合方向進行，以提高病人的隔離率與反應時間。

本系統未來可進階應用微生物代碼資料庫中增設維護對應之法定傳染病代碼欄位(例如 Mycobacterium tuberculosis、Neisseria meningitides 等)，建置主動偵測系統，強化傳染病通報網絡系統。

本研究仍將採用漸近式調整分析的方式，定期進行結果確認。並以前次所建立的預測模型為基礎，在調整其對新進資料的鑑別度及適應度，提出精確、可行的方案，未來供政府政策參考。

(7) 參考資料

- [1] Nicolle LE. Infection Control Programmes to Control Antimicrobial Resistance. World Health Organization. 2001.
- [2] Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2003;5:363-386.
- [3] CDC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance recommendations of the hospital infection control practices advisory committee (HICPAC). *MMWR* 1995 ; 44 : 1-13.
- [4] Guidelines for the management of patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) colonisation/ Infection. Part 3: Guidelines for the management of patients in long-term care facilities (LTCF) and rehabilitation units. *Human Services* 1999 ; 11-14.
- [5] CDC. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin- United States, 1989-1993. *MMWR* 1993;42:597-599.
- [6] NCCLS. 2000. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; proposed guideline. NCCLS document M39-P. National Committee for Laboratory Standards, Wayne, Pa
- [7] Brossette, S. E., A. P. Sprague, W. T. Jones, and S. A. Moser. 2000. A data mining system for infection control surveillance. *Methods Inf. Med.* 39:303–310.