

計畫編號：DOH97-DC-1005

行政院衛生署疾病管制局 97 年度科技研究發展計畫

**醫療相關感染及抗藥性微生物嚴重度之監測  
及介入整合型計畫**

研究報告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：陳宜君

研究人員：張上淳、陳宜君、陳堯生、王復德、朱芳業、廖俊星、  
彭銘業、林鴻銓、莊銀清、張藏能、陳世英、余文良、  
盛望徽、施長慶、詹明錦、陳瑛瑛、孫春轉、張瑛瑛、  
陳美伶、潘惠如、楊馥霞、徐麗茵、張淑美、劉子仲、  
林裕翔、林子婕、吳明穎、陳莉芳、曾一峻、吳榮軒

執行期間：97 年 6 月 1 日 至 97 年 12 月 31 日

計畫總期程：97 年 6 月 1 日 至 98 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見\*

## 目錄

壹、摘要 .....	(2)
貳、本文 .....	(23)
一、前言 .....	(23)
二、材料與方法 .....	(47)
三、結果 .....	(67)
四、討論 .....	(88)
五、結論與建議 .....	(104)
六、計畫重要研究成果及具體建議 .....	(110)
七、參考文獻 .....	(116)
八、圖、表 .....	(143)
子計畫 1 .....	(143)
子計畫 2 .....	(149)
子計畫 4 .....	(152)
子計畫 7 .....	(158)
子計畫 8 .....	(163)

共(165)頁

## 壹、摘要

### (1) 中文摘要

#### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

**目的：**醫療相關感染的來源，包括外因性(因交叉傳播由其他病人或污染的醫療環境獲得的病菌)，以及內因性(因病人生理的改變而由自身的移生菌發生感染)，它們的相對重要性對不同的抗藥性細菌物種可能不同。因為 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(簡稱 MRSA)及 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (簡稱 MDRAB) 是本院近年來院內群突發的主要致病菌，因此，我們假設 MDRAB 或 MRSA 以交叉傳播為決定因素，而宿主本身疾病嚴重度及抗生素篩選壓力屬強化因素。半年之計畫針對 MRSA 及 XDRAB 分析全院手部衛生運動等感控措施之影響。

**方法：**針對台大醫院 1981 至 2007 年全院前瞻性院內感染監測資料，進行多重抗藥性細菌醫療相關感染年發生率回溯性分析主要感染管制措施之引進或改變或群突發之發生及調查，對全院或加護病房 MRSA 及 MDRAB 院內感染率之影響。研究期間主要感染管制措施包含全院手部衛生運動、多重抗藥性細菌之接觸隔離，推動中央靜脈導管置入時最大無菌面積及查核等。以 1981-2003 年年感染率資料進行 Poisson regression analysis 分析，以建立 2004-2007 年之預測值，與觀察值比較。

**結果：**台大醫院 1981 至 2003 年，MRSA 引起的院內感染增加幅度明顯(平均每年 10.9%，範圍 10.1-11.7%)，至 2000 年達高峰，而 2004-2006 年的觀察值皆低於預期值。至於 MSSA 在 1989 年達到高峰，爾後逐漸下降，且 2004-2006 年無明顯改變。為避免醫療相關感染監測低估 MRSA 嚴重度，進一步針對 1993-2006 年全院門診、急診、及住院病人所有臨床菌株資料分

析，每月 MRSA 盛行率及盛行密度持續增加，至 2003 年 5 月達高峰。將 MRSA 依體外抗生素感受性分類為第一類(典型的社區型 MRSA)，第二類，及第三類(典型的院內感染型 MRSA)。第一類很少，但 2003 年 9 月之後病人數增加。針對 2002-2006 年全院住院病人分析，雖然全院 MRSA 移生或感染病人數呈現穩定狀態，住院 2 天後 MRSA 新增個案數逐漸減少。XDRAB 自 1998 年發現第一例，1999 年-2003 年間月感染密度快速增加，而 2004 年開始的全院手部衛生運動改變了 XDRAB 的趨勢及程度。分析 2002 年至 2007 年臨床分離微生物資料顯示，住院病人中 CRAB 及 XDRAB 帶菌密度逐年增加，2006 年-2007 年明顯改善，且在加護病房及其他單位皆有明顯改善。2005 年之後 CRAB 新增個案及之前帶菌者有明顯減少，但輸入個案(社區或轉院個案)微幅增加，應持續監控。初步分析 2004 年-2005 *A. baumannii* 帶菌者藥物使用情形顯示，ciprofloxacin/levofloxacin /moxifloxacin 及 imipenem/meropenem 之使用與 XDRAB 或 MDRAB 之發生(相對於其他的 AB)有關。

**結論：**本研究分析顯示，在一個 MRSA 高盛行率醫院，雖然 MRSA 輸入個案數呈現穩定狀態，MRSA 院內感染發生率在全院手部衛生運動推行期間有明顯的影響。

**建議：**多重抗藥性細菌增加之時程快但感控措施之成效慢，應長期觀察並持續落實。就醫院層級強調介入時機及資源投入，是多重抗藥性細菌是否成功控制的重要因素。多重抗藥性細菌輸入個案增加，應持續監控，並加強急診單位之感控措施。醫療環境清潔品質控管如何把關，也值得注意。

**中文關鍵詞：**醫療相關感染、細菌抗藥性、手部衛生運動、抗青黴素金黃色葡萄球菌、鮑氏不動桿菌、抗生素之使用、感染控制、介入措施、加護病房、多重抗藥性細菌

## **子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析**

**目的：**研究醫院內抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類差異是否會對各醫院內院內感染細菌種類、抗藥性特性造成衝擊。

**方法：**收集多家醫院之抗生素使用及各項院內感染率資料。

**結果：**分析三家醫學中心靜脈注射用後線抗生素之使用量以及各項院內感染率數據，各醫學中心之後線抗生素使用負荷量有很大的差異，以 2007 年為例，各院 carbapenems 使用量由 16.84-27.01 DDD/1,000 人日(高低比為 1:1.6)，quinolones 為 17.09-45.97 DDD/1,000 人日(高低比為 1:2.7)，glycopeptides 為 19.78-45.01 DDD/1,000 人日(高低比為 1:2.3)，抗黴菌藥為 14.27-46.12 DDD/1,000 人日(高低比為 1:3.2)。整體而言，除 glycopeptides 外，A 醫院各類抗生素及抗黴菌藥都有最高的使用量；而 B 醫院各類抗生素及抗黴菌藥的使用量相對都是較低的。而反映在各項院內感染率數據為 A 醫院有最高之總院內感染率、血流感染率、及黴菌菌血症感染率。

**結論：**各醫學中心之後線抗生素使用之種類及使用負荷量存有很大的差異。而後線抗生素使用負荷量與總院內感染率及黴菌菌血症感染率有正向關係；然而，在本項研究的初步分析中尚無釐清各醫院病患的特性及疾病嚴重度是否影響其院內感染率及後續相關後線抗生素使用的差異。

**建議：**各醫院收集之抗生素使用之種類及使用量與各項院內感染率細部資料項次各具差異性，造成醫院間資料比較的困難。因此，可規畫前瞻性格式化短期資料收集，以釐清回溯性研究無法回答的疑問。

**中文關鍵詞：**抗生素之使用、院內感染率、細菌抗藥性

### **子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響**

**研究目的：**（1）了解醫院特性和感染管制政策實施現況，（2）了解醫院抗生素使用現況，（3）了解醫院抗藥性菌種比率與分離菌種分佈，（4）分析醫院感染管制政策與抗生素使用對抗藥性之影響。

**研究方法：**本研究係採問卷調查法，問卷通過人體試驗委員會審查，調查期間為 97 年 9 月~12 月，問卷內容分為三個部份，內容涵蓋醫院基本資料、人力結構、院內感染管制、抗生素使用等面向；研究以方便選樣之方式，透過郵寄及電子郵遞方式對 11 家醫院進行調查。

**研究結果：**目前本研究已將第一部份問卷寄給參與研究之 11 家醫院，並已完成回收 6 份問卷；本年度期末成果報告就回收的 6 份問卷的結果呈現如下：50.0%的醫院有全職的感染管制醫師（25.0%醫學中心及 100%區域級以下醫院）、全數受訪醫院皆有全職的感染管制護理師、50.0%有全職感染管制醫檢師（僅醫學中心有）。經檢視各醫院感染管制護理師人數及病床數發現，醫院的感染管制護理師平均需負責 219.5 床以上（最高為 226.7 床，最低為 169.3 床）。各醫院目前所採取之院內感染監測方法包含全院（100%）、加護病房（83.3%）、特定病房(如呼吸照護病房)（16.7%）、侵入性導管（100%）與特殊病原菌（VRE、MRSA 等）（83.3%）監測等。此外，在收集院內感染資料時，全數醫院表示收集院感資料時曾面臨困難，包括醫院缺乏電腦化蒐集資料(100%)、電腦軟體使用的訓練不足(50.0%)、缺乏資料分析的能力(33.3%)、資料無法說服各相關單位進行改善(50.0%)、人力不足(33.3%)、院方對院內感染資料不重視(16.7%)或院方無意整合各相關單位合作進行改善(16.7%)等問題。

**結論與建議：**（1）國內外醫院在感染管制護理師的需求上有不小的落差，增加感染管制人力應是當務之急，並且應該區分醫院層級或病房單位特性

（如：重症單位、洗腎室等），而有不同感控人力配置。（2）加強感染管制人員的教育訓練，尤其是流行病學、生物統計學等可應用在各項感染監測之資料分析與改善成效分析。（3）醫院普遍缺乏電腦化搜集院感資料，若能建立主動監測電腦資訊系統，將可節省下不少人工監測時間，如此感染管制護理師將更有時間對感控資料進行更詳細的統計分析，進一步根據統計分析結果提出更準確的報告，以提高感染控制業務的品質。

**中文關鍵詞：**感染管制、抗藥性、問卷調查。

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

**目的：**利用資訊系統監測分離菌種資料，建立自動化即時偵測並警示醫療相關感染異常事件之發生。

**方法：**擷取醫院資訊系統及實驗室資訊系統之資料，建立運算邏輯監測參數，以偵測全院性或單位別的特定菌種菌株醫療相關感染異常情形，並與現行院感護士監測並行，以分析偵測機制的敏感性、特異性，陽性預測值及陰性預測值。

**主要發現：**2007 年 8 月至 2008 年 10 月共計有三件紀錄有案之群突發調查報告。結果發現除開刀房群聚(Outbreak 2)無法測得外，其餘兩個群突發(Outbreak 1 and 3)皆可測得，而且可能可提早警示，或可能有其他未被發現之群突發。

**結論建議：**本計畫運用本院之微生物資料庫分析探討運用微生物監測以發生群突發之價值，以近期之群突發案件來驗證，結果發現除開刀房群聚(Outbreak 2)無法測得外，其餘兩個群突發(Outbreak 1 and 3)皆可測得，而且可能可提早警示，或可能有其他未被發現之群突發。目前以 2 個標準差為判定標準，初步獲得不錯的效果，預計 2009 年將繼續進行前瞻性監測，將此系統與現行院感護士監測並行，進一步分析此系統對群突發監測之效能。

**中文關鍵詞：**院內感染、群突發、電腦監控



## 子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估

自從 1940 年代人類開始使用抗生素成功地治療細菌感染性疾病之後，細菌本身在抗生素選擇壓力(selection pressure)下亦發展出對抗生素無法消滅的抗藥性菌株。現在幾乎各類的細菌都已演化出抗藥性的菌株，也是現今世界各地院內感染(nosocomial infection)主要的元兇，在台灣抗藥性菌株最常出現的地方就是醫院，尤其是醫學中心的加護病房(intensive care unit; ICU)內，這些病人身上插滿了各種延續生命的管線，不易防禦致病菌的感染，而成為使用抗生素最多的單位，亦是最容易引起選擇性壓力促成多重抗藥性菌株感染的地方，幾乎所有的後線抗生素皆在 ICU 內被使用過；此次實驗重點為對於加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染的評估，由實驗結果初步可以看到對於 Vancomycin resistant *Enterococcus*(VRE)主動監測並採隔離措施，可以看出 VRE 移生率約 10%以下，而院內 VRE 感染個案數每個月約 1 例左右；而 MRSA 主動早期偵測，97 年 7 月至 10 月共收集 100 位病人，MRSA 陽性比率為 31%，同時期病人培養出 MRSA 比率為 91.7%，與 96 年 7 月至 97 年 6 月整體 MRSA 比率 93.4%，可以初步看出早期偵測 MRSA 帶菌者要求醫護人員落實接觸隔離措施的成效。

## 子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估

抗藥性菌種的衍生，已經是全球性的問題。在整體的醫療費用上，抗藥性菌種佔著重要的角色。台灣抗藥性菌種的出現，原因乃在於抗生素的使用程度以及管理制度的疏失。另外、台灣的醫療體系，近年來，隨著衛生署及健保局IDS的長期呼吸照護醫療制度下，病患會在急性病床、加護病房、呼吸照護中心及慢性呼吸病房間動態性的移轉，也因此，抗藥性菌種也隨之散佈，也導致醫療上極大的負擔。所以如何研究抗藥性菌種在這些單位的盛行率及致死率，乃至如何適當使用抗生素、避免抗藥性菌種產生及散播、將抗藥性菌種危害的程度減至最低，實為刻不容緩之議題。在疾管局研究計劃的支持下，過去六個月，我們針對與林口長庚醫院之呼吸照護中心(RCC)之抗藥性菌株做一回溯性與前瞻性的調查與研究；我們發現：抗藥性菌株，在過去9年，抗藥性菌株之盛行率逐年上升，包括*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*各種常見之抗藥性菌種皆然。而且，呼吸照護中心(RCC)之這些抗藥性菌株之盛行率遠高於急性病床與加護病房之病患。另外、針對許多個別抗生素之抗藥性也是逐年升高。我們發現對*Acinetobacter baumannii*而言，對Imipenem, Meropenem抗藥性逐年升高；而對於一些新的抗生素，如Salbactam、Tigecycline則還維持不錯的敏感性。對*Pseudomonas aeruginosa*而言：對Ciprofloxacin抗藥性約30%，對Ceftazidium抗藥性約20~30%，反而對Aminoglycosides(Amikacin)抗藥性逐年降低之趨勢，近兩年之抗藥性不到10%。同時，我們最近的資料也顯示，對呼吸照護中心(RCC)之*Pseudomonas aeruginosa*感染而言：下呼吸道感染仍是最常見之原因，約占70.9%，死亡率可達37.9%。在所有*Pseudomonas aeruginosa*感染患者，有59.2% 是抗藥性菌株。也影響到病患的加護病房與呼吸照護中心(RCC)之住院天數、甚至最後的死亡率。其中重

要的是，我們發現：抗生素使用的天數與*Pseudomonas aeruginosa*是否在加護病房感染，是關係是否產生抗藥性菌株的最主要因素。針對這些初步的結果、未來一年前瞻性的切入研究是必要的：包括(1)如何與感控單位及護理單位協調有效之感控措施；利用感控的角度介入(包括醫護人員衛教及確實洗手及隔離)；(2)進一步探討各種抗藥性菌株在急性病床、加護病房、呼吸照護中心之轉移關聯性；(3)感控措施之介入時機？加護病房之感控措施是否影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生；(4)如何使用適當的抗生素？如Salbactam、Tigecycline介入時機為何？(5)如何引進新的抗生素使用技術：如針對呼吸道感染使用吸入型抗生素(如：Aminoglycosides [Amikacin or Gentamicin]或Colistin)？這都是現在及未來持續在呼吸照護中心(RCC)要調查及實行之要點。也希望疾管局能繼續支持，讓慢性呼吸衰竭病患之照護更完善、讓醫療能更趨完整。進一步減少抗藥性菌株的產生，避免不適當抗生素的使用。

**中文關鍵詞：**多重抗藥性細菌，院內感染，呼吸照護中心，抗生素，感控措施

## **子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查**

經由依照台大醫院急診部病患的臨床檢體檢驗結果，所進行的配對病例對照研究，在民國九十七年九月十五日到十月三十日間，針對 132 位移生高抗藥性細菌之急診病患，比對 132 位沒有高抗藥性細菌移生的病患發現，主要發生高抗藥性格蘭氏陰性菌的分離部位，以痰液與尿液檢土為主；流行病學上的分析，則發現移生高抗藥性格蘭氏染色陰性菌之病患，以曾經於三個月內住院、腦血管疾病病患有發生吸入性肺炎之情況、或最後一次住院中曾經有感染相關之診斷而須接受抗生素治療之病患，為臨床上重要之獨立預測因子。另一方面，移生抗藥性格蘭氏染色陽性菌(以 MRSA 為代表)之病患，其發生部位以傷口或痰液檢體為主；流行病學危險因子分析上則發現，安養中心病患、半年內曾經住過加護病房、以及一年內曾經被證實培養過有 MRSA 移生或感染之病患，為重要之獨立預測因子。這些容易經由病史詢問或病歷回顧上取的的流行病學特徵，有助於提供後續建立臨床上具實用性的預測模式。

**中文關鍵詞：**多重抗藥性格蘭氏陰性菌，抗藥性金黃色葡萄球菌，移生，危險因子，預測模式

## **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

**目的：**輔導各醫院菌株流行之鑑定，特別是多重抗藥性流行菌株。建立 DNA 指紋資料庫，提供與已發生群突發之細菌 DNA 指紋比對，適時分析判斷其流行情況。

**方法：**脈衝電泳法

**主要發現：**已完成協助調查台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 確認有 6 株同一基因型(A)之群突發。協助調查台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 與嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii* 是否群突發，發現兩院檢送之細菌非相同基因型，故不屬於群突發之流行菌株。但有些菌株屬於相同亞型，判斷該菌株已長期存在於醫院內，並已進行基因演化，故仍需持續觀察與注意。

已收集若干院內感染之多重抗藥性菌株如MRSA、VRE、MDRAB、多重抗藥性*Pseudomonas aeruginosa*，產生ESBL之Enterobacteriaceae等重要菌種，將陸續完成其DNA指紋比對。

**結論建議：**建立分子生物流行病學中心，可有效率的統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測，防止院內感染流行株之持續散播。

**中文關鍵詞：**多重抗藥性、群突發、流行菌株

## (2) 英文摘要

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

The sources of healthcare-associated infection (HAI) include exogenous and endogenous. The relative impact might vary by resistant bacteria, patient population and healthcare settings. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) were the most common two pathogens causing outbreaks at this 2200-bed teaching hospital in Taiwan in recent years. We assumed that cross transmission was the dominant route of transmission and might be prevented by the hospital-wide hand hygiene program promoted annually since April 2004 through 2007. The hospital-wide prospective nosocomial infection surveillance data from 1981 through 2007 were retrospectively analyzed. Poisson regression analysis was performed for annual cumulated incidence rate during 1981-2003. Observed data during 2004-2007 were compared with those predicted. This study demonstrated that overall HAI due to MRSA increased gradually with an average of 10.9% per year during 1981-2003 (range, 10.1%-11.7%) and reached the peak in 2000. The observed MRSA infection rate during 2004-2007 were lower than those predicted. The level of MRSA nosocomial bacteremia was changed by hand hygiene program as well. However, number of patients with susceptible MRSA (typical community-acquired) increased gradually. Hand hygiene program changed the time trends of HAI due to extended-drug resistant *A. baumannii* (XDRAB) or carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB). Since 2005, the numbers of patients with new acquisition of CRAB during hospital stay were decreased. However, numbers of imported cases increased. Prior use of systemic antibacterial agents in patients with CRAB carriage during 2004-2005 showed that anti-Pseudomonas fluoroquinolones and

anti-Pseudomonas carbapenems were the only two classes of agents related to the acquisition of CRAB in either patients stayed in the intensive care units or general wards. In conclusion, this study confirmed the impact of hand hygiene program on the acquisition of MRSA, CRAB or XDRAB despite high prevalence rate. However, prior antibacterial use also contributed.

Key words: healthcare-associated infection 、 hand hygiene 、 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 、 carbapenem-resistant *A. baumannii* 、 fluoroquinolones 、 carbapenems 、 intensive care units

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

**Object:** To study the correlation between the management of antimicrobial agents and the nosocomial infection rate and impact on the antimicrobial resistance in the hospital.

**Methods:** By retrospectively collection of information on use of antimicrobial agents and nosocomial infection rates and patterns of antimicrobial resistance.

**Results:** Preliminary data from three medical centers were analyzed. There were obvious variation in the use of antimicrobial agents by load of defined daily doses/1,000 patient-days (DDD/1,000 PD). In 2007, the amounts of use of carbapenems ranged from 16.84 – 27.01 DDD/1,000 PD (the low to high ratio, 1:1.6); quinolone, 17.09 – 45.97 DDD/1,000 PD(the low to high ratio,1:2.7) ; glycopeptides, 19.78 – 45.01 DDD/1,000 PD(the low to high ratio, 1:2.3); and antifungals, 14.27 – 46.12 DDD/1,000 PD(the low to high ratio,1:3.2). Overall, except the glycopeptides, Hospital A had the highest amounts in use of parental advanced broad-spectrum antibiotics and antifungals; in contrary, Hospital B had the lowest amount of antibiotics and antifungals. In reflection the use of antibiotics, Hospital A had the highest rates of total nosocomial infections, bloodstream infection, and fungemia.

**Conclusion:** Remarkable variation existed in use of antibiotics by category and amount and amount of antifungals in three medical centers. There were high correlation between amounts of use of parental advanced broad-spectrum antibiotics and incidence of total nosocomial infection and fungemia. However, it remains unclear whether the characteristics and underlying diseases of patients resulted into the high nosocomial infection rates and the relevant high amounts of use of parental advanced broad-spectrum antibiotics in Hospital A

**Keyword:** Use of antibiotic, nosocomial infection rate, antimicrobial resistance

### 子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響

**Purpose:** (1)To understand the situation of hospital characteristic and infection control policies. (2)To understand the hospital use of antibiotics. (3)To understand the nosocomial bacteria and antibiotic resistance. (4)To analyze the impact of hospital infection control policies and use of antibiotics on the resistance.

**Method:** This research uses the questionnaire which including the hospital basic data, manpower structure, nosocomial infection control, and the antibiotics usage etc. The study uses the convenient sampling, and investigates 11 hospitals through E-mail and posting.

**Results:** There are 6 survey respondents. Sixty point seven percent have full-time infection control doctor, 83.3% have full-time infection control registered nurse, 50.0% have full-time infection control medical technologists. There are 66.7% in nosocomial infection control staffs need to be responsible for more than 300 beds. In collecting the nosocomial infection data, all hospitals was lack of computerizing on collecting data.

**Conclusion:** (1)The requirement of infection control registered nurse in Taiwan has a large drop with abroad, so the infection control manpower should be increased. (2)The hospital can strengthen the education and training for infection



control staffs. (3)If the hospital lack of computerization collecting institute, it should be established by the demand of database.

**Keywords:** infection control, antibiotic resistance, questionnaire investigation.

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

**Purpose:**This study aims to develop a computer-based tracking system using microbiologic data as an aid in detecting potential outbreaks of healthcare-associated infections on a hospital setting.

**Methods:**All bacterial culture results are obtainable from the laboratory information system. A computerized program was developed to systemically monitor the weekly cultured isolates of selected major nosocomial pathogens. Selected documented previous major outbreaks in clinical settings would be evaluated with the parameters from the preliminary model of this microbiological surveillance. After such verification process, the system will be run concurrently and compared with regular nosocomial infection surveillance conducted by infection control nurses in regular basis. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value would be evaluated for standard infection control surveillance and selected alarming computerized parameters.

**Major Findings :** Two of three documented nosocomial outbreaks between August 2007 and October 2008 were successfully detected by the 2 SD alarming threshold either in hospital-wide or ward-wide monitoring. The only one unable to be detected by present system was an outbreak in operation room, and the patients involved was classified to 4 wards. This system potentially could either detect nosocomial outbreak earlier or find more potential outbreaks.

**Conclusion:**We successfully developed a computer-based tracking system using microbiologic data as an aid in detecting potential outbreaks of

healthcare-associated infections on a hospital setting. Results of initial testing with recent documented outbreaks were favorable.

The system will be run concurrently and compared with regular nosocomial infection surveillance conducted by infection control nurses in regular basis. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value would be evaluated for standard infection control surveillance and selected alarming computerized parameters. Rates of alarming true outbreaks and false-alarming will be also evaluated.

**Key words:** nosocomial infection, outbreak, computer-assisted surveillance

### 子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估

Since 1940, bacterial infection has been successfully treated by introduction of antibiotics, and resistant species have evolved through the selection pressure of antibiotics too. Most of bacteria have developed drug resistance and become the major pathogens of nosocomial infections all over the world. Resistant strains are commonly found in Intensive care unit (ICU) of medical centers in Taiwan. Patients in ICU are more susceptible to multiresistant bacterial infections due to various invasive manipulations, and the increased usage of antibiotics has sped up the process of bacterial resistance. Many antibiotics are used in ICU for various severe infections. In this study, the primary objective is to evaluate the improvement of nosocomial infection control with active microbiologic surveillance in ICU. According to the study results, active monitoring and patient isolation can reduce the spread rate by 10% in Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE); in fact, there is only 1 VRE nosocomial infection case per month. From July to October 2008, 100 ICU patients were collected, the MRSA carrier rate is 31% and 91.7% of SA strains were MRSA during the same period. Compared with the previous data from July 2007 to June 2008, there are 93.4% of SA strains were MRSA. There is the

preliminary effect for the active microbiologic surveillance and patient isolation efforts.

### **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

The deriving of multiple-drug resistant bacteria is a global question. On the hospitalization cost of the whole, the multiple-drug resistant bacteria is still playing an important role. The appearance of the multiple-drug resistant bacteria in Taiwan, the reason is the careless mistake of using antibiotics and management system of lying in the antibiotics. In addition, in recent years, under the IDS system, a medical system of Taiwan, supported by National Health Administration, the patient will be looked after and be dynamic transferred among the acute sick bed, intensive care unit (ICU), respiratory care center (RCC) and respiratory care ward (RCW), thus leading to a nosocomial infection in the courtyard. Therefore, the multiple-drug resistant bacteria cause the great burden on medical treatment. In fact, it is a very urgent topic to study the prevailing rate and causing death rate of these multiple-drug resistant bacteria in these units, and even how to use the antibiotic, avoid the resistant bacterial production and disseminate, minimising the degree of the bacterial danger of these multiple-drug resistant bacteria properly. Under the support of the CDC project, in the past six months, we conduct a retrospective and perspective investigation on the multiple-drug resistant bacteria in a respiratory care center (RCC) of Chang Gung memorial hospital, LinKuo. We find: The multiple-drug resistant bacteria, in the past 9 years, the prevailing rate rose year by year, including various kinds of common multiple-drug resistant bacteria, including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. The prevail rate of these multiple-drug resistant bacteria is higher than that in acute sick bed, and intensive care unit (ICU). In addition, the resistance against a lot of specific antibiotic is also rising year by year too. We find it as for

*Acinetobacter baumannii*: To Imipenem, Meropenem resistance rate rises year by year; And to some new antibiotics, it maintain a good sensitiveness, such as Salbactam, Tigecycline. As for *Pseudomonas aeruginosa*: To Ciprofloxacin about 30% of resistance, to Ceftazidium about 20~30% of resistance, to Aminoglycosides (Amikacin) the resistance rate reduces year by year instead, the resistance of the past two years is less than 10%. Meanwhile, we also focus on the infection of *Pseudomonas aeruginosa* in RCC: It is still the most common etiology of lower respiratory tract infection, account for 70.9%, death rate can be up to 37.9%. Infecting a patient in all *Pseudomonas aeruginosa*, 59.2% is multiple-drug resistant *pseudomonas*, that will cause a longer duration of hospital stay and finally a higher in-hospital mortality in RCC. Among them an important one is, we find: The period of the antibiotic uses and whether patients infected *Pseudomonas aeruginosa* in ICU were the main factors of the emerging of multiple-drug resistant *pseudomonas*. To these preliminary results, perspective cutting and studying is essential in the following one years: Including (1)How to coordinate the infection control system and nursing system? How to utilize the infection control system (Including the medical personnel teaches. And really wash hands and isolate)? (2) The relationship of the emerging of these multiple-drug resistant bacteria and the dynamic transfer of these patients among the acute sick bed, intensive care unit (ICU), respiratory care center (RCC) and respiratory care ward (RCW), (3) The timing of the infection control system should be introduced? Does the adequate infection control in ICU influence the emerging of multiple-drug resistant bacteria in RCC? (4) How to use the proper antibiotic? If why do Salbactam, Tigecycline get involved in the opportunity? (5) How to introduce the new antibiotic operation technique: the use of aerosolized antibiotics for the bacterial infection or colonization of the respiratory tract (for instance: Aminoglycosides [Amikacin or Gentamicin] or Colistin)? These are the main points that we will

investigate and implement continuously in RCC now and in the future. We hope CDC can support it to continue. Under the CDC's continuing supporting, our medical treatment can be more intact for these chronic respiratory failure patients. Finally, we can reduce the production of multiple-drug resistant bacteria further, and avoid the use of the inappropriate antibiotics.

**Keyword:** Multiple-drug resistant bacteria, Nosocomial infection, Respiratory care center (RCC), Antibiotics, Infection control

### 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查

#### **Project Title:**

Assessing the prevalence and risk factors for multi-drug resistant bacteria colonization among hospitalized patients admitted from emergency department: focusing on the active surveillance efficacy and prediction model establishment

#### **Abstract:**

From September 15, 2008 to October 30, 2008, a total of 132 emergency department (ED) patients were identified to have positive culture for antimicrobial-resistant bacteria (75 multi-drug resistant gram-negative bacterial (MDR-GNB) isolates and 57 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates). Main culture sites of MDR-GNB isolates were respiratory tract and genitourinary tract. Main culture sites for MRSA isolates were wound or catheter-site and respiratory tract. Conditional logistic regression models reveal different independent risk factors for MDR-GNB or MRSA colonization. For MDR-GNB colonization, previous hospital discharge within 3 months, previous hospitalization with infection-related discharge diagnosis, and cerebrovascular accident history were independent epidemiological risk factors. In regard to MRSA colonization, nursing home residence, prior intensive care unit admission in the past one year, and prior carriage of MRSA were independent risk factors. Base on different epidemiological pattern between

MDR-GNB and MRSA colonization, we will create two different prediction models, one for predicting MDR-GNB colonization and one for predicting MRSA colonization, for the best prediction power and clinical utility.

**Keyword:** multi-drug resistant gram-negative bacteria, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, colonization, risk factor, prediction model

### 子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測

**Goals:** To investigate the epidemic behavior of multi-drug resistance strains isolated from hospitals and to set up DNA finger printing data base to compare the target isolates with those of confirmed outbreak strains.

**Methods:** Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

**Results:** There was one epidemic clone (A) of *Chryseobacterium meningosepticum* disseminated in Tainan municipal Hospital. The PFGE patterns of *Chryseobacterium indologenes* isolated from Tainan municipal Hospital and those of *Acinetobacter baumannii* isolated from Cha-Yi Veterans Hospital did not reveal identical DNA finger patterns. Although no outbreak strain was confirmed, some isolates of both species have similar PFGE patterns (subtypes), suggesting long-term existence of the isolates in each hospital and undergoing genetic evolution. Continuous monitoring of these subtype strains is warranted.

We has collected a bunch of multi-drug resistance isolates, such as MRSA, VRE, MDRAB, MDR-*seudomonas aeruginosa*, SBL-producing Enterobacteriaceae. The PFGE and resistance mechanisms will be investigated by the schedule of the project.

**Conclusion and suggestion:** The molecular epidemiology center is efficient to integrate molecular epidemiology with outbreak investigation, prevention and

surveillance of antibiotic resistance strains, thus preventing further dissemination of hospital-acquired epidemic strains.

**Key words:** multi-drug resistance, outbreak, epidemic strain

## 貳、本文

### 一、前言

#### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

抗藥性細菌是一個新興的全球性問題，伴隨併發症和死亡率。醫院內抗藥性細菌發生率繼續增加。美國疾病控制和預防局(Centers for Disease Control and Prevention)國家醫療保健安全網絡(National Healthcare Safety Network)收集大批醫院的數據顯示，抗藥性細菌包括 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(簡稱 MRSA)，vancomycin-resistant enterococci(簡稱 VRE)，multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*(簡稱 MDRAB)，carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*(簡稱 CRPA)，cephalosporin-resistant *Escherichia coli* 及 *Klebsiella* species 發生率繼續增加 [1-6]。儘管許多單位多元的努力，包括美國疾病控制和預防局、退伍軍人衛生部門、公共利益團體、品質促進部門、抗菌藥物管理團隊和醫院流行病學家，這些抗藥性細菌發生率繼續增加。

圖一是一個理論模型，顯示一些潛在的變數可導致病人得到抗藥性細菌[30]。這些變因分為個人層次因素和系統層次因素。對大多數抗藥性細菌，這些變因(如抗生素選擇性壓力和病人間交叉傳播)的相對重要性並不確知。此外，它們的相對重要性對不同的抗藥性細菌物種可能不同[31,32]。抗藥性細菌如 MRSA，VRE 及 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria，藉由醫療人員的手在病人間傳播，被認為是這些抗藥性細菌發生率增加的一個重要原因[12,33,34]。近年來針對醫療相關感染或多重抗藥性微生物的感染控制指引逐一建立或更新[7-15]，包括推廣酒精性乾洗手液以全面提高手部衛生的遵從性[7,8]，針對有多重抗藥性微生物移生或感染的



病人進行接觸隔離[9,12,13,14]，中央靜脈導管置放時無菌操作強調最大無菌操作面[10,11]，以及針對高危險住院病人進行 MRSA 及 VRE 例行性主動微生物篩檢[12,14]。

多年來感染控制介入措施的實證醫學面臨許多的困難，包含醫療給付面的經濟因素[16]，以及研究方法論[17,18]。醫療給付面的經濟因素是非常複雜的議題，牽涉資源分配、決策以及政治考慮。因此，本研究嘗試由感染控制研究方法的提昇來切入。從研究設計的觀點來看，首先，由於混淆變數(confounding variables)眾多，和罕見事件結果的特性，感染控制相關研究是很難執行的。其次，感染控制與醫療品質的研究一樣，隨機分組、安慰劑對照—雙盲之臨之臨床研究並不適合應用於感控相關的研究，不僅不符合道德，也違背醫療常規。此外，依照醫療常態，醫療院所常常同時推動或加強多種感染控制措施，加上臨床的複雜性，因此以傳統的流行病學研究設計及生物統計方法常無法回答某一特定感染控制介入措施之成效，或是無法呈現其影響[17,18]。在強調實證醫學及成本效益的二十一世紀，不諳是一大阻礙。近年來流行病學研究設計及生物統計方法的進步，使得感染控制實證醫學快速累積。

本研究擬以 interrupted time series design[19]，回溯性分析台大醫院 1999-2007 年期間，主要感染控制介入措施之的引進或強化，或群突發之發生及調查，對全院或重點單位(如，成人加護病房)MRSA 及 MDRAB 等多重抗藥性細菌院內感染發生密度之影響。研究期間主要感染控制介入措施之引進、強化或改變包含(1)多重抗藥性微生物移生或感染的病人無法進行單人病房之接觸隔離防護措施；(2)推動中央靜脈導管置入時最大無菌面積及查核表；(3)全院手部衛生運動；(4)感染科醫師協助內科加護病房之抗生素使用及感染控制。擬以 segmented regression analyses 評估研究期間每月

MRSA 及 MDRAB 等多重抗藥性細菌院內感染發生密度(incidence density) 及 MRSA 及 MDRAB 移生或感染盛行率(prevalence rate)之變遷。同時分析 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*(簡稱 MSSA)及敏感的鮑氏不動桿菌院內感染發生密度及移生或感染盛行率做為控制。

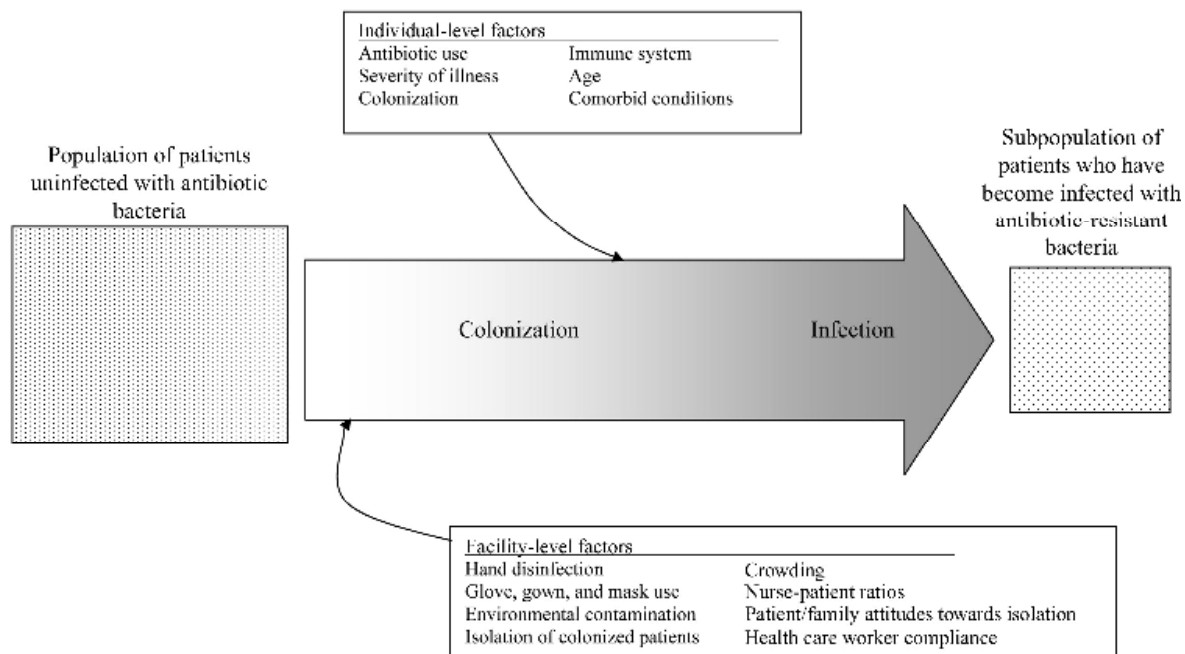
延續前一年之研究，本研究也嘗試由醫療經濟學切入分析。儘管院內感染構成病人安全的重大危險，針對防止這些院內感染的資源是有限的。雖然，感染控制一直站在改善病人安全的最前線。當社會將受益於院內感染之減少，目前還沒有以感染控制為目的的直接補償(reimbursement)給醫院。甚至，目前的看法是，投資這些改善措施以改善醫療品質包括感染控制實際上可能會在經濟上懲罰醫院。因為感染控制單位或計畫往往被視為成本中心而不是營收單位，而成為預算削減的優先領域。實際上，在近幾年，美國許多感染控制單位或計畫已面臨縮編。因為各醫院決策主管(administrator)都面臨著許多的需求和緊縮的財務預算，而迫使醫療保健機構在考慮是否編列預算支應感染控制活動時，以經濟角度進行決策。因此醫院的感染控制專業人員(infection control professional)向決策主管呈現感染控制的價值，是一個日益重要的功能。為了使政府相關單位或醫院的決策主管作出適當決策，以從事更多的投資來推動感染控制介入措施、或修改醫療給付或補償的做法，感染控制專業人員必須完成並發表更多優質的醫療經濟分析。

醫療決策使用的經濟分析包括成本效益分析(cost-effectiveness analysis)，成本效用分析(cost-utility analysis)，成本效益分析(cost-benefit analysis)。成本效益分析(cost-effectiveness analysis)比較計畫或產品有不同的成本和不同程度的成效。然後從每單位成本(如預防每人次感染的美元)進行計畫或專案比較。成本效益分析(cost-benefit analysis)是一個全方面的分析，

包括介入後果，而以貨幣衡量的價值。如果介入的效益以貨幣來衡量超過其成本，那麼這種分析認為值得的。在醫療保健的決策使用成本效益分析(cost-benefit analysis)的主要障礙是，必須以貨幣價值訂定人類的生命或健康的好處，如設置一個人的生命-年等於 25 萬美元。

因瞭解醫療保健機構的感染控制計劃所面對的困境，美國醫療流行病學學會(the Society for Healthcare Epidemiology of America(簡稱 SHEA))委任一個專責小組(task force)，建立以實證為基礎的指引，以協助醫院的感染控制專業人員呈現感染控制的價值，以利感染控制計劃推動[16]。因此本研究也將由醫療經濟學切入分析。首先，我們進行文獻回顧，了解個別醫院完成一個醫療經濟分析基本的必要步驟。其次，以一個代表性感染控制介入措施(全院手部衛生運動)為基礎，以醫療保險(醫療資源提供者)觀點進行分析。依據本土研究資料及文獻中之特定醫療相關感染(healthcare-associated infections，簡稱 HAI)的歸因成本(attributable costs)，以評估感染介入措施對財務影響。此外，並以社會觀點進行醫療相關感染或感染控制介入措施的結果研究(outcome study)。

本研究結果期望能結合本院醫療相關感染長期監測資料及生物統計方法，以建立感染控制測量性指標，提供 MRSA 及 MDRAB 移生或感染控制計畫之建言，提供感染控制計劃之經濟誘因。以供國內醫療相關感染及抗藥性細菌感染控制措施之決策參考。



圖一、得到抗藥性細菌潛在變數的理論模型[30]。

包氏不動桿菌是不動桿菌最常分離的菌種，也是最可能常有多重抗藥性，也是引起院內群突發最重要的致病菌之一。之前的命名為 *Acinetobacter calcoaceticus var anitratus*。院內感染源於污染的環境或由帶菌者的手散播。此病菌可以在乾燥的表面存活很久[49]，也是健康人手上呈現帶菌狀態的唯一格蘭氏陰性桿菌[50]。許多臨床分離菌呈現移生狀態而不一定是該疾病之致病菌，但是此菌可以引起嚴重、甚至致命的感染[51,52]。1970 年代早期不動桿菌對許多當時的抗微生物製劑是敏感的，但是，抗藥性逐漸被發現。基於上述的微生物特性，多重抗藥性包氏不動桿菌(MDRAB)，甚至高度抗藥性包氏不動桿菌(XDRAB)已成為感染管制及臨床治療上的重大挑戰。

多重抗藥性細菌發生率與下列因素有關[30]：

- (1)細菌來源：該單位之帶菌者(carrier)，包括原帶菌者(prior carrier, chronic carrier)、院外輸入個案(imported case)及該單位之新增個案(incident case)，形成之移生壓力(colorization pressure)。移生壓力代表病患週遭環

境中 MDRO 盛行情形。移生壓力大的情形下較可能造成環境污染，及藉由醫療人員的手暫時帶菌，因此而交叉傳播出去[33]。

- (2) 帶菌者入該單位至進行接觸隔離的間隔。
- (3) 接觸隔離及標準防護措施(採行接觸隔離之前)的落實情形。
- (4) Undetected ratio，也就是臨床檢體未發現的帶菌者之比率[30]。此因素影響依據臨床檢體分離結果決定感控措施(採行接觸隔離)以控制多重抗藥性細菌散播的潛力。預期 undetected ratio 愈高，病人主動篩檢之成效愈好。Undetected ratio 操作型定義為“主動篩檢發現的個案數/臨床檢體及主動篩檢發現的個案數比率”。Undetected ratio 與該菌主要移生部位有關，譬如 VRE 主要移生部位在腸道，臨床上除非病人有腹瀉且懷疑感染性腹瀉，否則鮮少進行糞便培養，故常低估或延遲發現 VRE 帶菌狀況。先前研究顯示 VRE 的 undetected ratio 約 90%，MRSA 約 30~90%。ESBL-producing *E. coli* 及 *Klebsiella* 為 69%。綠膿桿菌為 55%。
- (5) 該多重抗藥性細菌潛在的散播能力：以 basic reproductive number， $R_0$ ，表示，定義為一原發個案在易感宿主群可以傳播的平均續發個案數 [53,54]。與該多重抗藥性細菌特性，包括該多重抗藥性細菌在手上帶菌及環境存活時間長短有關。以及病人帶菌期間長短有關[30]。
- (6) 疾病產生時間：代表原發個案與續發個案感染(或移生，或疾病被偵測到)的間隔。

醫療相關感染的來源，包括外因性(因交叉傳播由其他病人或污染的醫療環境獲得的病菌)，以及內因性(因病人生理的改變而由自身的移生菌發生感染)。我們首先選擇 MRSA 及 XDRAB 做為指標病菌，因為他們是本院近年來院內群突發的主要致病菌[21-23]。此外，我們之前的觀察顯示，MDRAB 或 MRSA 帶菌者之前鮮少有敏感的 AB 或 MSSA 帶菌情形。因此，我們假

設本院 MDRAB 或 MRSA 以交叉傳播為決定因素，而宿主本身疾病嚴重度及抗生素篩選壓力屬強化因素。此半年之計畫針對 MRSA 及 XDRAB 分析全院手部衛生運動等感控措施之影響。

## **子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析**

近二十年來抗藥性細菌遽起，並在醫院及社區廣泛散播。此問題產生原因是多源性且錯綜複雜的；但抗生素的過度被使用對細菌所造成的選擇性壓力，咸認是細菌抗藥性產生最主要之原因。因此，如何在醫院管控抗生素的適當使用，已成為台灣地區各醫院之院內感染管制部門之重要課題。而各醫院內抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類的差異是否會對各醫院內院內感染細菌種類、抗藥性特性及嚴重性造成衝擊，是台灣地區一值得研究的重要課題，以結果並提供促進抗生素適當使用的重要契機。本研究目的在比較代表性醫院抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類的差異對各醫院院內感染細菌種類、抗藥性特性及嚴重性的變遷進行比較研究。

## **子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響**

### **一、台灣的細菌抗藥性情形**

國衛院在民國 87 年所執行的「全國微生物抗藥性監測計畫」(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)，第一期的監測計畫結果發現：葡萄球菌在院內感染的抗藥性為 84%，而在門診感染較低為 39%[1]；民國 89 年的第二期的監測結果，更發現對甲氧苯青黴菌 (methicillin) 具抗性的金黃色葡萄球菌 (MRSA)，佔金黃色葡萄球菌的比率由第一期的 49% 上升至 60%[9]。

張依同（2000）調查台灣社區 *Staphylococci* 對 oxacillin 的抗藥性高達 39%，*Haemophilus influenza* 對 ampicillin 的抗藥性比率在 50% 以上，均高於其他各國[7]。民國 88 年 10 月，三軍總醫院發表「台灣地區兒童肺炎鏈球菌抗藥性調查報告」中顯示：台灣抗藥性肺炎鏈球菌的分離率，名列世界第一；肺炎鏈球菌對盤尼西林的抗藥性是七成六；對其他種類抗生素的抗藥性從二成到九成不等[6]。

台灣近年來常見致病菌的抗藥性問題有愈趨嚴重的現象：以 MRSA 來看，加護病房的金黃色葡萄球菌中，MRSA 占高達 71%，有些醫院更高達 85%；另外，對碳青黴烯類具抗藥性的鮑氏不動桿菌（*Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*, 簡稱 CRAB），由 2002 年占鮑氏不動桿菌之低於 3%，於 2004 年已增加至約 16%，2006 年更增加至約 32%，而這些 CRAB 雖大多來自住院（包含院內感染）病人菌株，但也可從門診病人菌株中找到，問題日益嚴重[4]。而目前國內醫學中心加護病房內 MRSA 及 CRAB 的盛行率則分別為 82.6% 及 58.1%[2]。

## 二、院內感染及抗生素使用所引發的額外醫療支出

提到「院內感染」，大多數人都會聯想到 2003 年嚴重急性呼吸道症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）肆虐，帶給台灣地區醫療院所的衝擊，造成醫療照護及社會經濟的耗費。然而院內感染至今仍是台灣醫療照護中長期被忽略的嚴重問題，翻開報章雜誌的醫療新聞或是健康專題中，因人為疏忽造成的院內感染群突發事件時有所聞。院內感染帶來的不僅是住院病患生理、心理上的傷害，對於國家社會的醫療成本耗費亦是一項無以估計的損失。在醫院評鑑制度下院內感染控制等相關項目的評分比重逐年增加並成為醫院健保給付的指標，院內感染的管控遂成為醫療照護體系中醫藥品質保證的重要課題。

在所有住院病人中約有 3%至 5%的病人會發生院內感染，導致病人住院天數延長、耗費有限的醫療資源、增加罹病率和死亡率、及危急醫療品質和病人安全[22]。而亦有研究發現，感染部位分離出具有抗藥性之微生物者的醫療照護費用增加，且使得死亡率提高[11,21]。因此，過去 30 年間，院內感染的監視、預防及管制計畫已融入醫院及其他健康照護機構，以確保病人、工作人員、探病者及其他人員的安全[20]。早在 1958 年，美國醫院協會院內感染諮詢委員會為反映全國性院內金黃色葡萄球菌的流行，並即時釐清院內感染問題，建議各醫院都能定期地監視院內感染的情形；1970 年，美國疾病管制中心建議醫院應設立感染管制護士及流行病學家等職位；1974 年至 1983 年間，院內感染管制研究計畫(SENIC)則建立以科學為基礎的計畫內容，結果顯示有 32%的院內感染是可以透過監視及管控加以預防[20]。

國內某醫學中心加護病房調查則發現，當病人因發生院內感染而每多待有加護病房一天時，成本增加約新台幣 12,000 元，估算若該院加護病房能成功預防院內感染，則節省醫療成本高達新台幣 2,300 萬元/年[25]。在美國，每年至少有 200 萬人發生院內感染，處理這些院內感染每年費用超過 45 億美元。

在抗生素使用方面，依據台灣健保局資料顯示，民國 89 年抗生素藥品費用高達新台幣 108 億，佔健保藥品費用支出的 13%，高居健保藥品費用支出的第二名。

眾所周知，抗生素只對細菌感染的病症有治療的效果，但醫療本身就具有其不確定性，多數情況無法一眼辨視是否是細菌感染的病症，故難免會在處方決定時產生失誤，就抗生素而言，這種情況有多嚴重呢？以美國來說，每年用掉的口服用抗生素中，85%以上是由門診開出，在這些獲得抗



生素處方的病患中：51%是感冒病人，52%有上呼吸道感染的症狀，66%被診斷為支氣管炎，但這些病人是否適用抗生素來治療？以一般的感冒病患來看，再次檢驗結果發現，只有不到 2%的病人被確診為細菌感染，使用抗生素治療是有效的，其餘的多是不必要的處方[10]。

在 1997 年的另一項監測中發現，美國用在抗生素處方其中有 60%是用於治療呼吸道感染方面的疾病；以支氣管炎的病患而言，其中只有 5%至 10%是屬於 *M. pneumoniae* 感染，抗生素的治療或許有效，但卻有 75%的支氣管炎病患都使用抗生素[16]，由其可見許多抗生素處方對病情沒有幫助且反而形成浪費。

由此可見，藥費快速增加除了是科技進步致使大量高單價新研發藥品引進市場外，院內感染的發生及抗生素被過度使用也明顯的提高醫療費用的負擔。

### 三、抗生素管制措施的執行效益

有關醫院管理中對抗生素之管制措施係由各醫院院內感染小組進行並監測品質，而各院感控小組也應聘有感染科專科醫師擔任召集人。醫策會所執行之醫院評鑑已把抗生素使用之辦理情形納入評鑑項目，對於各院所執行情形作質與量之評核，希望各院能合理使用抗生素以提昇醫療品質。

國內有學者曾針對門診上呼吸道感染及手術預防性的抗生素使用率提出改善政策，再利用健保局的抽樣資料分析全國醫療院所門診病人抗生素使用率，結果發現在民國 88 年底至 89 年初時全國不分等級醫療院所之門診抗生素使用率高達 37%-38%，而後漸漸下降，至民國 90 年 1 月時為 32%，而 90 年 2 月即遽降至 24%（90 年 2 月 1 日健保之上呼吸道感染抗生素給付規定生效），而後緩慢下降至 21-22%[5]。

### 四、影響院內抗藥性菌種感染的因子

影響院內抗藥性菌種感染的因素眾多，除病人本身因素之外，還包括感染管制人力配置、感染管制政策及教育訓練等，國外的研究也指出，若能針對人力配置、感管政策內容與遵從度、教育訓練與抗生素使用等進行改善，並輔以查核、回饋機制以及研究與資訊化等方面切入，將可能降低院內感染率與抗藥性菌種感染發生的比率[15,17]，故本研究的目的即為了解上述因素對抗藥性之影響。以下針對幾點重要的影響因素進行討論：在感染管制人力配置方面，所謂感染管制專家係指感染管制專業人員和健康照護流行病學家[19]。感染管制專家的職責為收集並分析感染資料、發展政策、提供感染風險評估、預防與控制策略諮詢、教育訓練等；其中，感染管制醫師的職責包括：降低操作環境中的感染事件、滅菌程序的控制、監督與管理感染病人之隔離、偵測感染源、全院與急重症照護區的微生物監視以及提出抗生素使用的建議等；而感染管制護理師則是致力於參與感染管制指引的發展與決策、參與感染管制教育訓練、監督感染管制相關護理技巧以及計算教育訓練之效益等[20]。由此可知，感染管制專家的責任重大，對感控業務的推動與貢獻不容小覷。

感染管制政策方面，許多國家（例如美國、加拿大、澳洲等）都認為院內感染是達成病人安全目標最需先解決的問題。而美國醫療機構評鑑聯合會於 2004 年所設定的病人安全目標中，其一便為降低因健康照護而發生之感染的風險。為達成病人安全的目標，醫院的領導者有責任確保院內醫護人員都能接受感染管制的教育訓練。而在進行感染監視的同時，必須依據標準進行品質改善。研究指出，透過將全面品質管理（TQM）引進日常工作中，可大幅減少院內感染[8,12,14]。以瑞士日內瓦大學醫院的手部衛生推行運動為例，其藉由持續提昇工作人員手部衛生的遵從性，降低了院內感染及多重抗藥性金黃色葡萄球菌的交叉感染率。而探就此推行運動的成

功要素，主要是該院運用多模式的行動策略，包括反覆監測遵從性及手部衛生操作的回饋、溝通與教育方式、工作環境中常設的提醒標語、個人及組織層級的積極參與及回饋、高階主管的支持、機構領導人的加入、及乾洗手液使用等。而總計介入措施的直接成本及醫事人員時間的間接成本，還不到因院內感染所耗的成本的 1%，足見此推行此運動是具成本效益的 [23]。

而在教育訓練方面，醫院員工的教育訓練是感染管制活動中相當重要的一環，院內抗藥性預防需仰賴有組織條理的教育訓練計畫。為評估教育介入的效果，必須對病人照護作業進行持續監視。透過院內感染監視計畫，獲得院內抗藥性資訊並告知醫院工作人員機構內發生感染的問題。此外，持續的抗藥性監視可提供感染管制人員與在處理感染問題時，有更多可參考的資訊。另提供健康照護工作者有關感染風險的特定資訊（如公告抗藥性比率給醫師），對降低抗藥性比率有所助益。如此回饋機制可被視為一項教育工具，以刺激人員改變病人照護的實務操作內容[20]。

因此，本研究首先希望藉由了解醫院特性、感染管制政策和醫院抗生素的使用現況後，進一步得到醫院抗藥性菌種比率與分離菌種分佈資料，最後再分析醫院的感染管制政策與抗生素使用對抗藥性之影響，以建立影響醫院抗藥性菌種盛行率的評估模式，做為台灣地區各層級醫院間比較之加權指標參考；最後，將結果呈送疾病管制局，做為抗藥性預防政策增訂與執行的參考。

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

感染管制是醫療品質及病人安全重要的一環。就醫療經濟而言亦有重要的影響，因為院內感染會導致延長住院，額外的醫療支出[1-3]。更重要的是，感染症也可能由社區藉由病人、家屬、訪客或醫療人員帶到醫療院所，而影響到病人、陪病人，甚至醫療人員。2003 年 SARS 全球疫情中，發生醫療人員罹病甚至死亡的悲劇，應記取教訓，時時警醒。台灣地區建立由感染管制護士進行院內感染監測系統已超過 20 年[4]。但是，收案之判定[5]受制於許多因素，包括醫療品質(如是否進行診斷，病歷記錄是否完整)以及感控護士之專業素養及人力、時間等。加上資料之處理大多依賴人工輸入及處理，不僅延遲且可能產生錯誤。綜合上述因素皆可能導致醫療院所延誤或未發現感染異常事件(包括群突發)之發生[6]。2003 年 SARS 全球疫情，各國包括台灣，醫療院所內 SARS 之群聚感染，不僅影響其他病人、陪病人、訪客、醫療人員，並重創社會經濟，殷鑑不遠。因此如何利用微生物資料，即時、客觀地發現可能之感控異常事件是值得努力的方向，以彌補現行監測系統之弱點。此研究因著醫療資訊科學(Information technology)的發展而愈來愈重到重視[7-10]。

國內大多數醫院的檢驗部門或感控單位每半年彙整所有臨床或院內細菌分離菌株的抗生素感受性表，以供該院醫師用藥之參考，也供長期監測抗藥性之參考。但是鮮少進行即時之監控分析並回饋臨床。因此本計畫擬利用本院之微生物資料庫，分析探討運用微生物監測以發生群突發之價值。

#### **子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估**

自從 1940 年代人類開始使用抗生素成功地治療細菌感染性疾病之後，細菌本身在抗生素選擇壓力(selection pressure)下亦發展出對抗抗生素無法

消滅的抗藥性菌株。現在幾乎各類的細菌都已演化出抗藥性的菌株，也是現今世界各地院內感染(nosocomial infection)主要的元兇。目前臨床上較常見的抗藥性細菌，包括革蘭氏陽性菌(gram-positive bacteria)的葡萄球菌(*Staphylococcus*)、鏈球菌(*Streptococcus*)、腸球菌(*Enterococcus*)等；革蘭氏陰性菌(gram-negative bacteria)的大腸桿菌(*E. coli*)、克雷白氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等。在台灣抗藥性菌株最常出現的地方就是醫院，尤其是醫學中心的加護病房(intensive care unit; ICU)內[1]，這些病人身上插滿了各種延續生命的管線，不易防禦致病菌的感染，而成為使用抗生素最多的單位，亦是最容易引起選擇性壓力促成多重抗藥性菌株感染的地方，幾乎所有的後線抗生素皆在 ICU 內被使用過；另外一種抗藥性菌株的傳遞途徑乃是經由醫療工作人員與病患之間的相互傳遞，主要是經由受到污染者的手或經由受到污染的醫療器具直接或間接地被使用到病人的身上造成感染。這些抗藥性菌株可由 ICU 散播至一般病房再至社區，或經由台灣地區的頻繁的轉院醫療行為再傳遞至其他的醫療院所。

依據 1998 年國家衛生研究院「台灣地區抗生素抗藥性之監測計畫」(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)之研究報告顯示，台灣院內 Methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌感染(hospital-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, HA-MRSA)的盛行率從 1993 年的 16.3% 增加到 1998 年的 82.0%，其中以醫學中心最為明顯[3]。根據在歐洲所作的多國調查顯示[2]，ICU 內的院內感染發生率高達 20%，其中 60%-70% 的致病菌種為抗藥性菌種。肺部是主要的感染部位，抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及不動桿菌(*Acinetobacter* spp.)則是主要的肺部感染致病菌。其中 MRSA 也是目前院內感染最常見的

抗藥性細菌，約佔 52.3%ICU 內院內感染致病菌的數目。在美國主動篩檢被認為可以降低 VRE，馬里蘭州立大學醫學中心對十床加護病房的研究，認為主動篩檢比起無篩檢，每年可減少 39%移生率；若一開始將所有剛入住加護病房病患先隔離，直到 VRE 陰性才解除隔離，則每年可減少 65%VRE 移生率。而被動篩檢及隔離僅能減少 4.2%的移生率[7]。

台灣最常見且具代表性的抗藥性菌株之流行現況分析如下：

(一) 抗青黴素金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

MRSA 於 1980 年代首次在台灣發現，到了 1990 年代，據國衛院的統計台灣地區從院內感染分離出來的菌種已有高達 84%的菌株為 MRSA，而從非院內感染分離出來的菌種亦有 45%為 MRSA[3]。長庚醫院利用脈場電泳法(pulsed-field gel electrophoresis, PFGE)作分型研究，發現有高達 73%的 MRSA 的菌株同屬一個主要的基因型(type A)，分佈於參與研究的 6 家大型醫院[4]，這意謂著同一基因型的菌株正在各大醫院之間相互傳遞。1998 年台北榮總重新開張的心臟外科加護病房不到三個月即爆發 MRSA 的院內感染，調查顯示有一位病人的傷口受 MRSA 感染後，傳遞同一基因型的菌株(type Ia)至緊鄰及其他的病人，包括空氣採樣及點滴注射器採樣等皆屬於同一基因型的菌株[4]。

(二) 抗萬古黴素腸球菌(Vancomycin-resistant enterococci, VRE)

自 1988 年萬古黴素抗藥性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci, VRE)被發現後，VRE 已成為最重要的抗藥性菌種之一，Vancomycin 於 1983 年被引進台灣以治療抗藥性強的革蘭氏陽性細菌，包括 MRSA、抗 ampicillin 的腸球菌或對青黴素過敏的病人遭受革蘭氏陽性細菌感染等。VRE 於 1995 年首次在台灣被發現，但不到 7 年的時間院內 VRE 的感染已上升到 8%，而 ICU 的感染更高至 10%[5]。在目前尚無適當的藥物以消除 VRE 移生的

情形時，感控措施是降低 VRE 移生及感染的唯一方式，台大醫院比較 1997 至 2000 年有執行，及 2001 年後沒有執行 VRE 感控，發現若有執行 VRE 感控措施時，VRE 盛行率較低(出院每千人 0.03-0.09 次)，而 2001 年後沒有執行 VRE 感控時，VRE 盛行率暴增(出院每千人 0.2 次)[6]。

### (三) 抗青黴素肺炎球菌(*penicillin-non-susceptible Streptococcus pneumoniae*, PRSP)

台灣地區首次發現抗青黴素肺炎球菌的時間為 1991 年，之後即有陸續的相關報告。2000 年台北榮總作了一次大規模的全島性調查，發現抗青黴素的菌株已高達 56.4%，而高抗藥性菌株(MIC>2 $\mu$ g/mL)亦佔了 13%，其中又以血清型 19F 及 23F 為最多，又大都具有多重抗藥性[8]。這些高抗藥性菌株中有 16 株 23F clone 與西班牙流行的 23F 型相同[9]，顯示台灣的社區抗藥性菌株有一部份是從國外的社區輸入的。2005 年日本的研究報告指出 38% 的日本 19F 型菌株與台灣的 19F 型菌株的基因型相同，部份 23F 的基因型 *erm*(B) 亦相同[10]，這些研究結果證明了社區型的抗藥性菌株可在國與國之間相互傳遞。

### (四) 產生廣譜性乙型單環醯胺之腸內菌[*extended spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae*]

根據國衛院與其他醫院合作的研究發現抗第三代頭孢子素(*third-generation cephalosporins*)的腸內菌已經成為治療失敗致死的重要原因之一，在 2002 年的報告中指出以核糖體分型(*ribotyping*)比對相同之抗藥性大腸桿菌(*E. coli*)可從不同的醫院病人身上分離出來，其中更有不同的核糖體分型之大腸桿菌擁有相同的抗藥性質體[11]。上述現象證明抗藥性菌株可從各醫院間相互傳遞，並且從一種帶有抗藥性基因的細菌傳播至沒有帶有抗藥性基因的細菌裡。除了以上的證據之外，最近在 2004 年的報告裡也發現腸內菌(包括 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*)發生不

同型之抗藥性基因混合的情形，其中一些腸內菌更有多達三個以上功能相似但不同基因型的抗藥性基因[12]。這些數據證實抗藥性菌株的傳遞在台灣地區已是非常普遍存在的現象。

(五) 多重抗藥性鮑氏不動桿菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)

多重抗藥性之鮑氏不動桿菌，不僅是一台灣本土問題，已是全世界知名。台大醫院在 1998 年以前，尚無多重抗藥性菌株，但到 2000 年已有高達 6.5% 的多重抗藥性菌株，且同一 pulstyping MDRAB，在多個不同的 ICU 與一般病房出現[13]。2004 年長庚醫院的研究顯示同一基因型的包氏菌在不同的分離時段可以有不同的抗藥性表現，從基因分析中，這些包氏菌非常容易接受外來的基因[14]，加上包氏菌在惡劣的環境下亦能生長，以致包氏菌能在醫院裡長時間流竄，尤其是在抗生素使用較多的 ICU 裡，這些鮑氏菌比其他的細菌特別容易存活下來，由於其具有全抗藥性的關係，治療非常棘手，甚致達到無藥可治的困境。鮑氏菌的傳播，醫護人員扮演的角色尤其重要，許多學者專家咸認為醫護人員在碰觸病人之後未立即洗手，是一個最重要的傳播因素。

### 子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估

台灣老年人口不斷增加，慢性病合併器官衰竭病患相對遽增，使得加護病房出現一床難求的困境。為有效利用加護病房資源，提升重症病患照護品質，健保局於 1998 年建立「呼吸器依賴患者整合性照護」之機制，將呼吸器使用滿 21 天以上仍然無法脫離而生命徵象穩定者，轉入下一個照護階段-呼吸照護中心，將依賴呼吸器患者集中照護，並以協助病患積極脫離呼吸器為首要目標。也因此、台灣成立之呼吸照護中心，也因供應需求，相對的越來越多。多重抗藥性之問題一直存在，且有日益嚴重之趨勢。因



此對於臨床之治療常造成嚴重困擾。然而，過去有關這些呼吸治療中心院內感染之研究極少，或研究方向僅侷限單一菌株抗藥性或其對於部分醫院內感染之影響，較少全面性院內感染控制之研究。可是、這些呼吸治療中心之患者，往往會因為急性惡化、包括呼吸情況惡化、呼吸或其他器官急性感染、營養或電解質不平衡等等狀況，又被轉送回區域醫院或醫學中心之加護病房或一般病房，導致院內和院際間之相互感染。所以，對這些慢性呼吸治療中心之院內感染控制介入評估，應是刻不容緩。因此、本研究初期乃針對這些呼吸治療中心之院內抗藥性微生物的傳播狀況與嚴重程度切入，進一步則提升院內感染偵測技術與研擬介入措施，最後，當然希望藉由此研究，能改善醫院呼吸治療中心之院內感染。

#### **子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查**

近年來國內外感染監測資料皆顯示多重抗藥性細菌的盛行率 (prevalence) 或發生率 (incidence)，無論是在醫院內或在社區間，均有逐年增加的情形 [1-5]。由於多重抗藥性細菌感染往往造成住院病患住院天數的延長、整體醫療費用的增加及相關併發症與死亡率的增加，加上臨床上可以用來治療多重抗藥性細菌的藥物有限，因此減少多重抗藥性細菌在醫院環境中傳播甚至造成病患後續的感染，無論是就病患安全的考量或是醫療經濟效益的觀點，便成為現今院內感染管制首要的工作重點。然而以往感染管制措施的施行與研究有其侷限性：(一) 以往院內感染管制多著重於抗藥性格蘭氏陽性菌的研究與防治，包括如抗青黴素金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，簡稱 MRSA) 以及 vancomycin-resistant enterococci (VRE)。至於多重抗藥性格蘭氏陰性細菌 (multi-drug resistant gram-negative bacteria，簡稱 MDR-GNB)，包括如多重抗藥性鮑氏不動桿菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*，簡稱

MDRAB)、多重抗藥性綠膿桿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, 簡稱 MDRPA) 等, 其感染控制措施的相關實證研究則相對有限, 對於主動微生物篩檢是否應該實施以即早發現移生個案、或是發現移生個案是否皆應採取接觸隔離等感控措施, 並未有結論而須待進一步研究來釐清[6]。(二)現行的院內感染監測系統並不涵蓋急診部門, 感染管制措施的對象, 無論是主動監測或是實驗室發現報告, 均以住院病患為主, 而對於急診後住院病患則未有相關的研究與規劃, 使得感染控制措施是否適用於急診更是缺乏相關文獻。由於社區病患帶有抗藥性細菌的比率近年來有明顯的上升[7,8], 特別是近年來源自於社區的抗藥性金黃色葡萄球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 簡稱 CA-MRSA), 研究証據顯示此抗藥性菌株已經經由住院病患進入醫療院所, 於醫院內交叉傳播, 甚至取代原有醫院內的抗藥性金黃色葡萄球菌菌株 [9,10], 甚至可能引起病人更高的死亡率。這些來自於社區卻帶有多重抗藥性細菌的病患, 可能因為預期上的低估, 使得醫護人員未能早期採取必要感染的管控措施, 因而造成抗藥性細菌在醫院內環境的進一步擴散, 其潛在影響力當不容輕忽。由於抗藥性病菌的傳播並無疆界, 因此感染管制措施不應僅強調重症加護病房, 更應早期發現帶有高抗藥性細菌的急診病患, 並採取適當的感染管制措施, 以減少這些抗藥性菌株進一步在醫院內傳播的可能性。

另一方面, 就影響病患於醫療機構中得到多重抗藥性細菌移生或感染的發生因子來分析, 無論是系統因素包括手部衛生等標準防護措施的遵從度、空間擁擠情形、護士/病人比、環境清潔程度、病人是否適當隔離等, 或是個人因素包括抗微生物製劑的使用需要、基本疾病型態、免疫力程度、以及病患年齡等[11], 醫學中心的急診醫療環境及所收治病患特性便同時包

含了上述多個危險因子。由於國內急診服務量並無法實施流量管制，因此在人滿為患下造成病患需要滯留於擁塞的急診暫留區等待住院，再加上大量看診病患相對壓縮醫護人員對於個別病患的平均處置時間，在此情形下的感控措施的無法完全落實其實是可以預見的。回顧 2003 年 SARS 疫情中，在前述諸多因素累積下，本院急診爆發了病人及醫療人員的群聚感染。由以往的經驗檢視現行各個醫院尤其是醫學中心的急診醫療，上述諸多因子並未有完全之改善，因此多重抗藥性細菌也可能在同樣的模式下於急診發生交叉傳播，著實為所有醫學中心急診所共同面對的嚴肅挑戰。而檢視本院多重抗藥性細菌，確實有相當比例是屬於急診病患之檢體而由急診部採檢所送出的(估計平均每天有 1~2 個檢體屬於多重抗藥性細菌)。到底這些病患身上帶有的多重抗藥性細菌是源自於之前的醫療相關接觸，或是因為急診感染控制措施的未落實所導致的交叉傳播，更需要加以釐清。

在國內先前的研究發現，主動監測比起一般臨床例行措施可以多發現四倍的 MRSA 帶菌者、一倍的 MDRAB 帶菌。雖然愈來愈多的研究支持主動篩檢在 MRSA 及 VRE 的防治[12-17]，但是仍未有一致性的研究結論[18]，諸多未解決的議題，特別是是否針對高危險群病患實施主動篩檢的適切性(appropriateness)，可行性(feasibility)，實用性(utility)及成本效益最佳化，仍然需要進一步的研究與探討。

## **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

院內感染之發生，對病人來說不但要付出昂貴的醫療費用、加重身心的痛苦、延長住院天數，甚至會面臨到死亡的威脅；多年來，感染症醫學界前輩有鑑於醫療人員與民眾，針對感染性疾病的預防及治療，過度依賴

抗生素，而輕忽感染控制的重要，呼籲應監測國內抗藥性菌種的嚴重度，以為國人之警惕。但過去三十年，國內外抗藥性問題已得人類再度面臨細菌感染無藥可醫的窘狀。因此，院內感染控制的重要性不言而喻。台灣各醫院現行已建立很好之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。但對醫療支出而言，每一個院內感染個案都是醫療財務沉重的負擔。況且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。本研究將以長遠之觀點，探討如何應用分子生物科技方法，以細菌為監控對象，早期偵測群突發或流行菌株(epidemic strain)之傳播現象，以期進一步降低院內感染所造成之額外醫療支出。

我們的實施方法是建立院內感染分子生物流行病學中心(Molecular Epidemiology Center)，並統合醫院分子流行病學與抗藥性機轉之研究。追蹤常見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。最終目的是只要醫院相同單位同一月內出現兩株以上之相同菌種，縱使未達到群突發之標準，我們均能協助判定每一件感染株是否流行菌株。特別是抗藥性流行菌株，應當是醫院要進一步控制的對象，以預防其進一步傳播時造成之病人傷害與沉重醫療負擔。

(1) 政策或法令依據—因應健保總額制度，醫院需有效控制醫療成本

根據美國研究以 1985 年之幣值換算，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

內感染醫院只能額外申報不到 93 美元，也就是說醫院需自己吸收 95% 的院內感染醫療負擔[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。依台大研究以 2001 年之幣值換算，平均每一次院內感染額外花費台幣 224,573 元[4]，但醫院如果申報費用超出原先設定之總額，醫院將自己吸收超額部分。因此，醫院需有效率地自我控制醫療成本。

## (2) 國內相關感控經驗

台灣各醫院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]，各醫院並無能力再進一步改善。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。但各醫院病患嚴重度不同，醫院固有感染率之高低並不能反應醫院感控品質之良窳。故考慮如何進一步降低院內感染額外花費時，應先深思這些還在合理範圍內之固有感染率是否有合理之下降空間。現行也沒有醫院對細菌進行長期之監控，醫護人員對於是否面臨具特殊傳播力之細菌，也混然不知。

## (3) 美國相關研究之文獻探討與感控經驗分享

美國醫院與大學醫學中心合作，發展分子生物流病中心(center for molecular epidemiology, CEM)，以建立各醫院分離病菌之 DNA 指紋(fingerprinting)資料庫，若早期監測到兩株細菌為相同 DNA 指紋型態，便提前投入感控人力，以預防群突發產生，減少醫院更進一步之損失。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[6]及 Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) 全國性整合計畫[7]。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監測能力與密切追蹤抗藥性菌種之散播[8-9]。因此由一個專責性與統合性的區域科學中心來負責統合病原菌的追蹤與 DNA 指紋的判定，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[6-9]，最好的方法並無捷徑，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，做好感控措施。

#### (4)吾人相關研究之文獻探討

吾人過去研究發現，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[10-11]。吾人從台灣 24 家醫院收集到 211 株確認生產廣譜性酵素(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)之 *Klebsiella pneumoniae*，有 115 株(55%)與醫院間之傳播有關，而另有 42 株(20%)與醫院內之傳播有關[10]。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並無群突發之發現，這現象已被推論為這些流行株早已建立其勢力範圍，已經融入固有感染個案中，不易被察覺，但細菌仍持續散播中[10,12]。

故本研究計畫希望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，幫助區域內醫院建立病菌 DNA 指紋資料庫，並能隨時鑑定區域內醫院送檢之細菌 DNA 分型，早日判定菌種傳播之潛能或現象，不必等到群突發產生，才投入感染控制人力，以期提早終止流行菌種傳播感染。

#### (5)吾人已有實際協助醫院群突發偵查經驗

已有實際協助台南市立醫院調查是否有抗藥性大腸桿菌流行之經驗，且完成其抗藥性基因之分析，可以佐證無相同基因型之群途發，但 PFGE-A 型(A1, A2)者可能有流行株之潛能，宜多加注意。另外協助鑑定大林慈濟醫院是否有 *Actinobacter baumannii* 院內感染之疑慮。諸如此類，吾人可以持續建立台灣各醫院之菌株流病資料。

## 二、材料與方法

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

#### 研究假說

醫療相關感染的來源，包括外因性(因交叉傳播由其他病人或污染的醫療環境獲得的病菌)，以及內因性(因病人生理的改變而由自身的移生菌發生感染)。我們首先選擇 MRSA 及 XDRAB 做為指標病菌，分析全院手護神運動之影響，因為他們是本院近年來院內群突發的主要致病菌[21-23]。我們擬針對高感染單位，加護病房、血液病房、腫瘤病房，分析單位別 MRSA 及 XDRAB 感染密度的變遷。由於血液病房及腫瘤病房在研究期間並無院內群突發事件，且文獻顯示，此等病人之感染以內因性為主，故預期前述之感染控制措施，如手部衛生運動將沒有影響。

#### 研究單位

感染控制小組於 1981 年成立編制隸屬於護理部之下。於 2004 年 4 月升格為感染控制中心，直接隸屬於院長室，感控護理師員額依照規定補足。上述之感控措施或重大事件之發生可能序列性，也可能同時，但是推動的範圍可能是全院同步，也可能由重點單位加強。我們依照感控工作紀錄以決定推動的時間。

#### 資料收集

依據台大醫院 1981 年開始實施的前瞻性全院院內感染監測系統資料，進行回溯性分析。

#### 感染控制措施

全院感染控制計畫自 1981 年起推行，並因應流行病學重要微生物或感控事件，增訂或修訂相關之感染控制措施。包括 MRSA 感控措施[21]，



PDRAB 感控措施[22,23]，VRE 感控措施[24]。MRSA 感控措施自 1990 年建立，1993 年強力推動。

全院手部衛生運動自 2003 年底規劃，於 2004-2007 年之間每年推動，並進行稽核，包括遵從率。重點單位之感控措施之強化，包括 2004 年內科加護病房中央靜脈導管置入最大無菌操作面，感染科醫師協助內科加護病房抗微生物製劑之使用及感控措施之推動。

## 定義

院內感染收案定義依照美國疾病管制局 1988 年定義[20]。我們同時分析多重抗藥性細菌醫療相關感染月發生密度(incidence density)及多重抗藥性細菌移生或感染的月盛行率(prevalence rates)。發生率測量第一次發生事件之病人百分比，而盛行率測量所有發生事件之病人百分比。其計算方式如下。譬如，MRSA 醫療相關感染密度等於該月份發生醫療相關 MRSA 感染(不限感染部位)人次除以該月份住院人天。MRSA 移生或感染的月盛行率等於該月份有臨床檢體培養有 MRSA(不限檢體部位)的病人數除以該月份的所有出院病人數。該月份某病人若有多個臨床檢體有 MRSA，只能計算一次。

For every *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, in vitro susceptibility testing of 7 classes of the following antibacterial agents were determined by disc diffusion method in routine microbiology laboratory: cephalosporins (ceftazidime, cefepime), extended-spectrum penicillin (ticarcillin-clavulanic acid, piperacillin-tazobactam), carbapenems (meropenem, imipenem), aminoglycosides (gentamicin, amikacin), fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin), sulbactam, and colistin. In vitro susceptibility testing of colistin was initiated since July 2006. Multidrug-resistant *A. baumannii* (MDRAB) was defined for *A. baumannii* isolates which were resistant or intermediate to three or more classes of

antibacterial agents. Extended spectrum resistant *A. baumannii* (XDRAB) was defined for *A. baumannii* isolates which were resistant or intermediate to five or more classes of antibacterial agents.所有臨床檢體分離出來的不動桿菌，依照抗生素感受性型態分類為三組：高度抗藥性(XDRAB)，其他的多重抗藥性(MDRAB)，其他的不動桿菌(AB)。依 carbapenem (imipenem 或 meropenem) 感受性分為 carbapenem 敏感及抗藥性菌株(CRAB)。

分析 2002 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間分離之包氏不動桿菌帶菌者(每一個案只針對第一次分離出包氏不動桿菌分析)，檢體採檢日之前 14 天或 30 天所使用抗微生物製劑情形，依加護病房、非加護病房分析。並以 *E. coli* 為對照。以是否使用某抗微生物製劑，及使用天數來分析。本研究未分析 defined daily dose (DDD) 因為研究病人群包含兒科病人、肝腎功能衰竭需調整劑量者，有些抗微生物製劑無 DDD，有些臨床建議劑量與 DDD 不一致[55, 76]。

### 資料分析

針對台大醫院 1981 至 2007 年全院前瞻性院內感染監測資料，進行多重抗藥性細菌醫療相關感染年發生率回溯性分析。以 1981-2003 年資料進行 Poisson regression analysis 分析，以建立 2004-2007 年之預測值，與觀察值比較。針對多重抗藥性細菌的分析，我們同時分析 *E. coli* 的變遷，以做為內部控制。

針對台大醫院 1999 至 2007 年全院前瞻性院內感染監測資料，多重抗藥性細菌醫療相關感染月發生密度，以 interrupted time series design 分析醫院重要感控措施之推動或強化對於抗藥性細菌醫療相關感染變遷之影響。針對 MRSA 的分析，我們同時分析 MSSA 的變遷，以做為內部控制。

分析多重抗藥性細菌，包括 MRSA、MDRAB/XDRAB (CRAB/CSAB)、ESBL-producing *E. coli*、ESBL-producing *K. pneumoniae*、VRE、

MDRPA/XDRPA(CRPA/CSPA)移生及感染之相關性，以瞭解例行院內感染監測系統可能低估之程度。依資料、依該菌種常見分離部位之分布情形探討其低估的程度。此外，臨床送檢之頻率亦可能影響風險評估。譬如，包氏不動桿菌最常由呼吸道檢體分離出來，比較臨床檢體中呼吸道檢體分布比例，預期包氏不動桿菌低估情形較不明顯。至於 VRE 移生部位以肛門最常見，臨床檢體之分布偏低，很容易低估。

## **統計分析**

Population-level 研究擬應用間斷時間序列設計(interrupted time series design)[19]，此研究設計適合分析時序變遷中多元介入的影響[17,18]。分段回歸模型(Segmented regression models)已應用於 MRSA 菌血症院內感染密度之變遷[25]。Time series analyses 提供相依變量(dependent variables)程度(level)的改變以及趨勢(trend)的改變。為了控制大環境的改變，當我們分析 MRSA 時，同時分析 MSSA 的趨勢變化及門、急診 MRSA 盛行率。分析 MDRAB 時，同時分析敏感的包氏不動桿菌及門急診 MDRAB 盛行率[26]以作為控制。

Patient-level 研究擬使用 Cox 比例風險分析(Cox proportional hazards analysis)，控制了一些重要的混淆變數(confounding factor)，包括移生壓力(colonization pressure)，抗生素的使用，和疾病嚴重度。

## **子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析**

以不同地區不同層級代表性醫院機構之院感資料庫與醫院內抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類資料庫進行分析，進而比較院內感染率及院內感染細菌種類、抗藥性特性及嚴重性之地理變異與長期趨勢。

### 子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響

#### 一、研究醫院

本研究係採問卷調查法，於 97 年 9 月~ 12 月期間進行調查，共 11 家台灣地區不同層級醫院參與，包括 7 家醫學中心及 4 家區域醫院，皆採郵寄及電子郵件方式進行調查，每間醫院發放三份問卷。本研究已通過人體試驗委員會（IRB）審查。

#### 二、問卷內容

本研究工具採用自擬問卷，參酌疾病管制局 96、97 年醫院感染管制查核作業及新制醫院評鑑基準等內容，包括前次查核建議事項改善程度、院內感染管制組織、醫院感染管制教育訓練、危機處理等項目。亦參考相關國內外文獻，並與數位臨床及學界之感染管制專家進行數次的研討會議，始完成問卷草稿，問卷內容分為三個部份，第一部分為基本資料、人力結構及院內感染管制政策；第二部份為抗生素使用及手術預防性抗生素使用；第三部份為醫療裝置使用及防護措施問題。

#### 三、內容效度

問卷內容效度測量係邀請五位經驗豐富之感染管制專家（兩位感染控制醫師及三位資深感染管制護理師）進行專家內容效度檢測，針對問卷各題項之可用性與適切性評分並提供修改意見。問卷內容效度測量採用 4 等級計分，若專家勾選「非常不適用」，表示該題與研究目的不相關；若勾選「不適用」，表示該題需做修正；勾選「適用」，表示該題與研究目的雖有相關，但仍須稍適修改；「非常適用」，表示題目與研究目的非常相關，無須做修正[24]。專家效度測驗結果顯示，本問卷內容效度指標為 0.94。

#### 四、統計資料分析

本研究於問卷回收後，使用電腦套裝軟體 SPSS 15.0 for MS windows，將問卷調查蒐集所得之資料譯碼輸入電腦，經檢誤後進行統計分析。描述性統計方面，以頻率、百分比、平均值等方法呈現各醫院基本資料、人力結構及感染管制政策執行現況。推論性統計方面分為類別及連續性資料，類別資料以 Pearson's Chi square test 或 Fisher's exact test 檢定類別資料間有無關聯性，例如，醫院層級不同與是否進行院內感染管制資訊回饋有無關聯。連續性資料以 Student's test 或 Mann-Whitney U test 分別檢定連續變項的平均值或中位數，如不同醫院層級其發生群突發之次數或人次數是否有顯著差異。執行推論性統計分析時，所有的統計量 p 值小於 0.05 判定達統計顯著差異。

#### 子計畫 4 建立微生物監測／警示系統

本研究植基於本院已建構之醫院資料系統(Hospital Information System, HIS)與實驗室資訊系統(Laboratory Informatory System, LIS)。運用 Microsoft® Office Access 2003 軟體建立關聯式資料庫(Relational Database, RDB)，藉由開放式資料庫連結(Open Database Connectivity, ODBC)驅動程式建立與本院醫院資料系統與實驗室資訊系統之連結。第一期擷取的資料欄位包括：[PATNUMBER](病歷號碼)、[NAME](姓名)、[SEX](性別)、[BENNUMBER](身份證字號或護照號碼)、[BIRTHDATE](出生年月日)、[LOCCODE](送檢單位)、[ACCESSNUMBER](檢體唯一編碼)、[REQDATE](申請日期)、[COLLECTIONDATE](採檢簽收日期)、[RESUPDDATE](報告日期)、[LASTUPDTESTDATE](最後更新日期)、[TESTCODE](檢驗碼)、[TEXTCODE](檢驗結果)等欄位。資料擷取以[採檢簽收日期]2006/01/01 為起點。擷取之流行病學重要細菌，包括 *Acinetobacter baumannii*, *Burholderia cepacia*, *Chryseobacterium species*, *Enterococcus*

species, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and coagulase-negative *Staphylococcus*)。另為加速程式處理速度及避免長時間佔用資料庫伺服器資源而影響日常作業，擷取之資料以新增查詢之方式將資料以[最後更新日期]為切點依時序新增轉入 MDB 資料表。

各菌種培養菌株數及比率將依單位別分析比較。依每週、每月分析資料，計算可能之統計指標，如：平均數±標準差，中位數(範圍)，95%信賴區間等。計算上述資料時，將分別以全部微生物資料，或全部微生物資料刪除已知群突發之期間，進行資料分析。建立基礎的、所謂的固有(endemic)移生(colonization)／感染(infection)型態，並訂定警示標準。並回溯性分析已確定之群突發，以確認警示系統之可用性。一旦確認可用後，再進行前瞻性監測，以發現可能之群突發。此即時監測／警示系統將與現行院感護士監測並行，以分析此系統之敏感性、特異性，陽性預測值及陰性預測值。

## **子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估**

一、針對加護病房實施 VRE 抗藥性細菌主動篩檢偵測及隔離措施：

- (1)依美國臨床及實驗室標準研究院(簡稱 CLSI)建議進行抗微生物劑感受性報告，針對每個進入加護中心之新病人均做一次 rectal swab。
- (2)每個月對加護病房所有病人作一次 rectal swab，一旦出現陽性個案，立刻執行隔離措施，並每週追蹤，直到連續 3 次陰性才能解除隔離。
- (3)分析 VRE 移生率與院內感染比率，並與其它家未實施 VRE 主動篩檢醫學中心比較實施成效。

二、早期偵測MRSA帶菌者，及早實施隔離措施，以降低抗藥性細菌散播：

- (1)選定內科加護病房為實驗對象，對所有住進加護病房的病患，經由護士或醫師取得受試者同意書後，以 BD GeneOhm™ MSSA assay 進行 MRSA nasal colonization 主動監測培養，目標收集 200 個病人。
- (2)針對 MRSA nasal colonization 主動監測培養陽性病人採取接觸隔離措施，實驗結束後分析該病房院內感染 MRSA 比率。

### **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

本研究為一回溯性資料分析與前瞻性介入措施之研究。以立意取樣方式，針對北部地區一符合中央健保局照護呼吸器依賴病患之呼吸照護中心(RCC)，初期進行內科加護病房致病微生物之資料分析，包括抗生素之有效性、抗藥性微生物(*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*、*oxacillin-resistant S. aureus(ORSA)*、*Acinetobacter baumannii*、*Klebsiella pneumoniae*、*Candida*)之分析等等。接著前瞻性採檢取樣，以了解與比較內科加護病房醫院院內感染狀況，包括院內微生物的傳播狀況與嚴重程度；抗生素之有效性、抗藥性微生物之分析等等。本研究對象包括呼吸照護中心(RCC)之 24 位呼吸照護病房病患為對象。

### **子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查**

#### **研究設計：**

前瞻性，介入性，前後比較性研究。(prospective、quasi-experimental、uncontrolled before-and-after study design)

#### **研究單位與研究族群：**

位於北部地區 2200 床醫學中心，此子研究之研究單位為急診部，研究對象為急診後等後住院之暫留區病患。此暫留區床數共 41 床，屬於急診等候內科病房住院之病患留置區域，此區域為一半開放性空間，病患與病患

之間僅於夜間以簾幕區隔。每月平均暫留人數為 450~500 位，平均暫留日數約為 2.8 日。

## **研究方式：**

### 第一階段—監測期(期間：97 年 6 月-11 月(6 個月))

藉由監測急診部臨床培養之痰液、尿液及其他體液，了解急診病患致病菌之菌種種類及分布、抗生素之有效性。監測菌株包括 MRSA、VRE、MDRGNB 等三大類菌株。同時配合結構性病史詢問，記錄其一年內之醫療相關接觸史，主要包含四大類：

- 一、是否為其他醫院住院後之轉診病患、轉診前於該醫院之住院天數、當次住院之主要原因、有無接受抗微生物製劑、有無接受加護病房治療、住院期間有無培養出抗藥性細菌等。
- 二、一年內之住院病史、每次住院之住院天數與主要原因、有無接受抗微生物製劑、有無接受加護病房治療、一年內有無曾經培養出抗藥性細菌等。
- 三、一年內有無接受門診侵入性治療，包括門診化學治療、血液透析、常規輸血、居家靜脈營養注射、門診手術等。
- 四、病患是否居住於長期照護中心，包括安養中心、護理之家、或呼吸照護中心。

監測所得之資料可用於建立急診病患發生抗藥性感染或移生之背景數據，並利用上述流行病學資料建立急診病患發生多重抗藥性細菌感染之危險因子分析，以釐清高危險群病患之流行病學特徵，並作為修定急診暫留區之感染控制防護措施之參考。

### 第二階段—介入期(期間：97 年 12 月-98 年 9 月(10 月))



方法：

- (1) 簽署病患接受主動微生物篩檢同意書，同時提供感控衛教資料。
- (2) 自收案日至離開急診暫留區，每三天進行主動微生物篩檢，採檢部位及方式於後述。
- (3) 受試病患同樣配合結構性病史詢問，記錄其一年內之醫療相關接觸史。
- (4) 海報宣導標準防護措施。

本階段預期每個月每週收案 6 人，10 個月約共收案 240 人。若考慮主動偵測及隔離措施的臨床效力(effectiveness)，並依照第一階段所得之多重抗藥性感染或移生之危險因子分析結果，於第二階段針對高危險群進行重點主動篩檢(targeted active surveillance)。高危險群及低危險群一旦住院，即進入前瞻性全院院內感染監測系統。一旦經由此主動篩檢培養發現病患有多重抗藥性細菌移生之現象，即主動通知病房單位進行進一步之感染管制措施。

#### **主動微生物篩檢項目與採檢部位：**

多重抗藥性細菌的控制指引大同小異，其中 SHEA 指引建議針對高危險群病患進行 targeted ABC 且贊成忽略 ABC 等同 malpractice。而 HICPAC 指引建議，當基本的感染管制措施無法減少病菌傳播時，才實施加強措施，包括 ABC。然而美國伊利諾州及馬利蘭州直接立法要求所有住院病患皆要針對 MRSA 及 VRE 進行主動篩檢培養(universal surveillance)。

採檢部位包括咽喉或呼吸道分泌物、鼻腔、及腋下、表皮傷口、留置導管處、以及尿液進行篩檢性培養。前鼻腔被認為金黃葡萄球菌主要的 reservoir，且鼻腔移生是金黃葡萄球菌菌血症的主要來源[19]。雖然鼻腔拭子培養陽性率最高，但是最近研究顯示，安養中心住民尤其是有留置導管者，鼻腔外之移升是常見的[20]。此外，社區感染 MRSA 鼻咽移生比例較

低[21]。故本研究擬針對口咽、腋下(比鼠蹊部 groin 容易執行)、留置導管處(如 PEG tube)、傷口(如壓瘡)採檢。至於 MDRAB，依據院內群聚事件調查結果顯示，咽喉或呼吸道分泌物、傷口是成人移生/感染的主要部位。由於研究顯示，藉由主動篩檢所發現之 VRE 病患數不多，加上執行肛門拭子培養之病患遵從性差，故本研究採檢部位將不包括肛門拭子，因此，預期會低估 VRE 及 ESBL-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 盛行率，但是可減少錯誤分類(misclassification)以及 MRSA incident carriage。

監測多重抗藥性細菌，包括 VRE、MRSA、MDRGNB(包含 MDRAB、MDRPA、ESBL-producing *Escherichia coli* 與 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*)。自收案日至離開急診暫留區，每三天進行主動微生物篩檢。相對於其他多重抗藥性細菌(MRSA, VRE, MDRAB), ESBL-producing *E. coli* 及 *Klebsiella pneumoniae* 的重要 reservoir 可能來自社區[22]。加上研究顯示，ESBL-producing *E. coli* 及 *Klebsiella pneumoniae* 腸道移生時間經常超過三個月[23]，再逐漸由社區進入醫院[24]，且在病人之間交叉傳播[25]。因此 ESBL-producing *E. coli* 及 *Klebsiella pneumoniae* 增加的資料越來越多，但是相關感染管制措施的實證很少[6]。

有效的主動篩檢計畫的必要元素包括(1)篩檢方法必須即時，負擔得起且可靠；(2)臨床功效(clinical efficacy)包括降低傳播到其他病患及醫療人員，藉由降低獲得而降低感染；(3)執行面包括醫院及主管單位預算支持，系統及醫療人員進行篩檢，教育病人、家屬及醫療人員足夠的物資供應(單人病室、手套、隔離衣、及抗微生物製劑)，處理接觸隔離中病患的社會孤立及病人安全問題的計畫[18]。

**抗藥性菌種實驗室微生物檢驗方式：**

MRSA：棉棒接種於 mannitol salt agar，維持在 35°C 恆溫下培養 48 小時，並將可能成為金黃色葡萄球菌的菌落選出後，再接種到含 5% 綿羊血的 trypticase soy agar(Becton Dickinson, Inc)並放置在 35°C 恆溫下持續 24 小時培養。接著以 Staphaureux test(Murex Inc., Toronto, Ontario, Canada)的 latex agglutination 確定為金黃色葡萄球菌後，再以 oxacillin 紙錠篩選出 MRSA，最後以 Microscan 確定(Analog Devices, Inc., Norwood, MA)。

ESBL：主要鑑定二種菌種，*K. pneumoniae* 及 *E. coli*。首先將肛門拭紙接種於加有 10-mg/ml ceftazidime 的 MacConkey agar(Difco, Inc., Livonia, MI),長出的菌落接著以 API strips(bioMereux, St.Louis, MO)及 spot indole testing 鑑定所有 *K. pneumoniae* 及 *E. coli*，並依美國臨床實驗室標準(CLSI)以抗生素紙錠檢測其敏感性。檢測之抗生素包括 ceftazidime 及 ceftazidime/clavulanic acid 的 E-test(AB Biodisk, Inc., Solna, Sweden)檢測 ESBL 的產生。

VRE：肛門拭紙接種至含有 6µg/ml Vancomycin 的 Enterococcosel agar(Becton Dickinson Inc.)，在 35°C 恆溫下培養 48 小時。分離出的菌株再以 L-pyroglutamic acid-β-naphthylamide 檢測。菌株均需鑑定其菌種名稱，並以 E-test(AB Biodisk, Inc)確定其對 Vancomycin 抗藥性。

因考慮成本及可推廣性，以及現有之實證，本計劃主動篩檢以傳統微生物培養方式。但是，有研究顯示傳統培養需要 2-4 天，且敏感度不及分子偵測方法。若加上標準防護措施遵從度不高，則可能多重抗藥性細菌已經散播出去，而影響主動偵測及隔離措施的臨床功效。近年來以 real-time PCR 快速並敏感地偵測 MRSA 引起相當多的關注，故本計畫擬選擇部分檢體進行分子偵測方法。譬如每位病患收案日的咽喉拭子，比例則依經費是否足

夠決定。Real-time PCR 分子偵測方法成本效益(cost benefit)將因研究族群 MRSA 移生或感染發生率、PCR 預測能力及感染管制措施遵從性而異[26]。

### **資料收集：**

收集年齡、性別、基本疾病、過去一年內之醫療暴露相關病史(就醫/住院/服用抗微生物製劑/門診侵入性醫療處置或手術/安養中心或呼吸照護中心居民等)、此次急診就醫之主訴與診斷、急診暫留期間醫療處置(包括微生物製劑、尿管、中心靜脈導管、鼻胃管等)。

臨床微生物資料將包括此次急診就醫前一年內本院之所有培養報告，與病患此次至離開急診暫留區每 3 天內之主動篩檢培養結果。

### **感染管制措施：**

持續推動醫療人員落實標準防護措施及接觸防護措施，並進行手部衛生的實地稽核。在介入期引入「主動偵測及隔離(Active detection and isolation, 簡稱 ADI)」措施實施主動微生物篩檢，並回顧一年內本院所有細菌培養資料，若有多重抗藥性細菌 MRSA、MDRAB 等即立即進行接觸隔離防護措施。然而，急診暫留區之醫療作業屬性特殊，本院既有指引的不易遵循[27]，故擬用此計劃重新檢討修定，以求因地制宜實際可行。首要面對的議題，是台灣區醫療系統普遍的問題，急診暫留區內能適當與其他病患區隔(一公尺)的空相當有限。單人病室隔離有助於減少 MRSA 的散播[28]。本計畫擬針對急診部同仁召開共識會議，也擬設計民眾版的多重抗藥性細菌的衛教單張給病患及陪病家屬，以共同營造維護乾淨的醫療環境。

回顧 2003 年 SARS 疫情，隱形 SARS 病患因腹瀉加上陪病者及醫療人員未落實標準防護措施，而導致急診暫留區環境被 SARS 冠狀病毒污染。最近研究再度證實 MRSA 帶菌者有腹瀉與環境 MRSA 污染有關[29]。因此，

若病患有腹瀉且依賴他人照顧者，篩檢應落實標準防護措施，也可以考慮進行主動篩檢。

### **生物統計分析：**

以臨床送檢培養結果，依最近就醫史以 interrupted time series 分析多重抗藥性細菌移生的盛行率及發生率。

以收案日主動篩檢結果分析三個採檢部位 MRSA、MDRAB 及 MDRPA 的移生率，並依年齡、性別、流行病暴露史及基本疾病分層分析。

針對超過一天的主動篩檢病人群，分析一系列培養結果，急診暫留超過 48 小時新產生的多重抗藥性細菌發生率，並依年齡、性別、流行病學暴露史、基本疾病及急診暫留區的醫療處置進行分層分析。

針對主動篩檢結果有多重抗藥性細菌移生，與前瞻性全院院內感染監測資料比對，分析不同體位主動篩檢對後續院內感染的預測。

兩個階段 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*、susceptible *Acinetobacter baumannii* 及 *Pseudomonas aeruginosa* 的移生盛行率及感染率將同時比較，以控制病人及病嚴重度，送檢量穩定。

### **成本效益(cost-effectiveness)：**

我們將針對急診暫留病人住院後發生的多重抗藥性細菌院內感染或移生，依照高危險群/低危險群，第一階段/第二階段分層分析。其中高危險群可能包括一年內重複住院，他院轉入，血液透析，長期照護機構(包括呼吸照護中心、安養中心)(CDC 2006 指引)，病史上曾經有過多重抗藥性細菌感染或移生等因子。

本研究預期低危險群的多重抗藥性細菌感染或移生發生率在第一階段及第二階段皆較低。若高危險群第二階段若比第一階段有下降趨勢，則表示介入措施有效。但是由於考慮急診暫留區手部衛生遵從性及接觸隔離防

護措施困難實施，有可能影響 ADI 的臨床功效。此外目前也不清楚實施 ADI 所需之感控措施遵從性閾值為何？因此這些因素將列入本研究分析之中。

## **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

### **(一)實驗菌株的保存**

#### **1.實驗菌株的來源**

收集南區醫院感染輔導計畫送檢之細菌，特別是相同特殊單位同一個月內有兩株以上相同種類之院內感染菌株；這些菌株先經過一般細菌室生化檢驗 API-20E(bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)等方法鑑定。所有收集菌種再經 VITEK 系統檢視。

#### **2.菌種的培養與保存**

菌種之保存是將由單一菌落接種於 3ml Luria-Bertani(LB)培養液中於 37°C 以 250 rpm 震盪培養隔夜後，取 0.9ml 的菌液加入 0.3ml 的甘油(glycerol)，使菌液與甘油的比例是 3:1，直接置於-70°C 冷氣櫃中保存。欲培養細菌時，從-70°C 冷凍櫃中直接取出保存的菌株，將其接種在 LB 培養盤上，37°C 培養箱中培養隔夜後，將長出的菌落次培養於 LB 培養液中做新鮮培養(fresh culture)。

### **(二)抗生素敏感感受性試驗**

#### **1.抗生素稀釋試驗**

單一菌落取得的細菌先以 3ml LB 培養液培養隔夜後，取適當 PBS 溶液(PBS:137mM NaCl, 2.7mM KCl, 4.3mM Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)加以稀釋，以 spectrophotometer (Beekman)於 OD<sub>600nm</sub> 測量數值為 0.3，即為標準濃度。每一組試驗準備 6 支的 3ml LB 培養液，依序配置 8、16、32、64、128

和 256 mg/L 不同的抗生素濃度。最後於每根試管中加入 200 $\mu$ l 的標準菌液於抗生素溶液中，混合均勻後置於 37°C 培養箱，16-20 小時後觀察記錄結果。

## 2. 瓊脂稀釋試驗

將 LB 培養基滅菌後，放於 55°C 水浴鍋(Kansin onstrument)中，待溫度平衡，加入適量上述不同濃度的抗生素混合均勻後，倒入培養皿中待冷卻成型。最後將欲篩檢之菌株接種於培養皿上，待隔日觀察。

## 3. E-test

首先取菌落接種於 3ml LB 培養液中，隔夜後將菌液利用 PBS 溶液將菌液濃度調整至 OD<sub>600nm</sub> 為 0.3。以無菌棉花棒沾濕標準細菌懸浮液，將棉花棒於液面上方的試管壁內輕輕擠壓轉動，以除去過多的接種原。沾濕的棉棒均勻塗抹在 Mueller-Hinton(M-H)培養基(DIFCO)上，將所需的 E strip(AB BIODISK)貼於培養基的表面即可。E strip 是一條含累進性抗生素濃度的紙條，可利用來偵測抗生素對細菌的 MIC。一般 Estrip 可分為兩種，一是兩頭都含有抗生素主要用來偵測超廣效性乙內醯胺酶，另一種是含單一抗生素只要用來做一般 MIC 的偵測(NCCLS, 2002)。

## 4. Double-disc test

首先塗菌於 M-H 培養基上，方法如上述 E-test，將所需的抗生素紙錠貼於瓊脂培養基表面，此實驗是比較兩種不同紙錠的抑菌圈，判斷是否產生超廣效性乙內醯胺酶。一種紙錠為 cefotaxime 或 eftazidime，另種紙錠則同時含有 cefotaxime 或 ceftazidime 和乙內醯胺酶抑制劑 clavulanic acid，相距 30mm。Cefepime 與 amoxicillin-clavulanic acid 需分別放置相隔 20 mm 與 30mm[17]。

### (三)質體的抽取與分析

取培養隔夜的 *E. coli* 於 eppendorff 中，離心 10,000Xg，1min，收集沈澱的細菌，移除上清液後，加入 solution I (50mM glucose/ 10mM EDTA/ 2mg/ml lysozyme),使 pellet 再懸浮，加入 solution II (0.2M NaOH/ 1%SDS) 混合均勻，冰上反應 10mins，再加入 solution III (5M potassium acetate, pH4.8)，經冰上反應 5mins，離心 10,000Xg，15mins，避免接觸到底部的蛋白質沈澱，盡量吸取上清液至新 eppendorff 中，加入等量體積的 phenol/chloroform (1:1) (vol/vol)，劇烈 vortex 後，離心 10000Xg，5min，待溶液分層將上清液移至新 eppendorff 中，重覆上述步驟兩次，再以兩倍體積的絕對酒精於-20°C，30mins 沈澱 DNA。離心 10,000Xg，15mins 後，去除酒精並乾燥 DNA pellet，以 TE<sub>80</sub> buffer(10mM Tris-HCl, pH8.0/ 1mM EDTA) 溶解 DNA pellet，經 *Bam*HI 切開 plasmid，37°C 水浴隔夜，再用 0.8% agarose gel/ TBE system 來跑電泳分離 DNA，以 EtBr (Ethidium Bromide) 染色後觀察 [18]。

### (四)完整染色體製備

取培養隔夜的菌株以 PettIV(10mM Tris-HCl, pH 8.0, 1M NaCl) 清洗 2-3 次使菌液濃度為  $1 \times 10^9$ ，置於 40 保熱裝置中保溫。另一方面把 1% low melting temperature agarose (LMP agarose) 於 70 溶解後置於 40 保熱裝置中保溫。待二者溫度恆定後各取 500 均勻混合取 100 注入模型中置-205 使凝固後之塊狀放入 10ml EC lysis (6mM Tris-HCl, pH 8.0, 1M NaCl, 100mM EDTA 0.5% Brij-58, 0.2% deoxycholate, 0.5% lauroyl sarcosine, 1mg/ml lysozyme 20mg/ml Rnase) 中於 37°C 作用 24 小時去除細胞壁和 RNA 為完成後，將塊狀置於 10ml ESP(0.5M EDTA, 1% lauroyl sarcosine, 1mg/ml proteinase K) 50°C 作用 24 小時二次去除蛋白質以 PMSF buffer(10mM Tris-HCl, pH 8.0, 100mM EDTA,



1mM phenylmethylsulfonyl fluoride)清洗一小時以抑制 EPS proteinase K 再以 TE buffer(10mM Tris-HCl, pH 8.0, 100mM EDTA)清洗三次各一小時於 4°C 和 0.5M EDTA 中保存。

#### (五)限制酵素反應

將製備完整染色體之塊狀以適當酵素緩衝液清洗三-四次使之達酵素反應最佳狀況加入 10-20unit 之酵素於適當溫度中作用過夜。

#### (六)脈衝電泳法 (PFGE)

Size marker 和限制酵素反應染色體之塊狀以 0.5 倍 TBE 緩衝液清洗三、四次，使之和電泳緩衝液達平衡，放入 agarose gel 樣品槽再以 1%LMP agarose 將之填滿置於 4°C 十分鐘。另一方面把適量 0.5xTBE 緩衝液注入電泳槽中並與冷卻系統連接使緩衝液保持 15°C 把 agarose gel 放入電泳槽中設定電壓 running time 和 pulse time 後啟動電源電泳完畢以 EtBr 染色後 UV 燈觀察並拍照。

#### (七)等電點電泳分析(Isoelectric focusing)

取培養隔夜的菌株置於 eppendorff 中，離心 10,000Xg，1min，收集沈澱的細菌，移除上清液後，加入 0.1M phosphate buffer (PH7.0)使 pellet 再懸浮，以超音波及低溫急速冷凍及解凍技術使細菌破裂獲得粗抽取含  $\beta$ -lactamase 樣品以 polyacrylamide gels pH3.5-9.5(Pharmacia Biotech)進行等電點電泳分析 2.5-3 小時以 TEM-1 TEM-15 SHV-2 SHV-5 為 standard[19]。

#### (八)聚合酵素連鎖反應 (PCR)

抗藥性質體 DNA 抽取後以 TEM、SHV 或 CTX-M 專一性的引子 (primer)TEM: T1(5'ATAAAATTCTTGAAGACGAAA), T2(GACAGTTACCAATGCTTAATC), SHV:

S1(5'-TGGTTATGCGTTATATTCGCC), S2(5'GGTTAGCGTTGCCAGTGC)  
(Pai1999) Integron: P1 (5'- CGG ATG AAG GCA ACC CA -3'), P2 (5'- AAG  
CAG ACT TGA CCT GAT AGT -3') CTX-M1(5'- TGT TGT TAG GAA GTG  
TGC CGC -3'), CTX-M2(5'- TCG TTG GTG GTG CCA TAG TC -3')進行聚合  
酵素連鎖反應，反應條件 94°C 5 分鐘，94°C 1 分鐘，55°C 1 分鐘 10 秒，72°C 1  
分鐘 20 秒，5 循環，94°C 2 分鐘，55°C 1 分鐘 10 秒，72°C 1 分鐘 20 秒，25  
循環，最後 72°C 3 分鐘。反應後的產物取 5µl 做電泳分析，並在紫外線照  
射下觀察及照相[11, 13]。

## (九) DNA 核酸之定序

### 1. 回收膠體上的 DNA 片段

將電泳膠體上所欲分離的 DNA 片段切下，置於微量離心管中，以 Gel  
Extraction Miniprep Kit(Viogene)藉由親和性層析法回收。首先將膠體於  
微量離心管中壓碎，加入 500µl Buffer GEX 於 60°C 作用 10 分鐘使膠體  
完全溶解，全部吸取至 700µl column 中，將整根 column 置於乾淨 2ml  
微量離心管中，以 13000 rpm 離心 1 分鐘，使 DNA 滯留於 column 中  
的樹脂(resin)。去除下面離心管中的液體，再加入 500µL wash I 到  
column 中，重複上述離心步驟。再加入 500µl wash II 到 column 中，  
重複上述離心步驟。將 column 放置於新的微離心管，置於室溫 2 分鐘  
使 wash II 中酒精完全揮發，再加入 20 至 50 µl TE 緩衝液於 column  
中，置於室溫 2 分鐘使 DNA 溶解，以 12,000 rpm 離心 2 分鐘，離心後  
所得液體即為回收的 DNA。

### 2. 定序前的聚合酶連鎖反應

首先取適量回收的 DNA(200-500ng)，加入 4µl 的 5X sequencing buffer  
(PE Biosystems Foster City)，3.2µl (1 pmole) 的適當引子，4µl terminator  
ready reaction mix (PE Biosystems Foster City)，最後補水到 20µl。將上

述材料放入超微量離心管中，混合均勻後，置於 Perkin-Elmer (model 2400, Norwalk, Connecticut, U.S.A) 中進行反應。96°C 10 秒、50°C 5 秒、60°C 4 分鐘共 25 個循環。準備將 PCR 完產物回收。

### 3. PCR 產物回收

PCR 產物的回收最主要是把引子去掉。將欲回收的 PCR 產物，置於微量離心管中，以 PCR Clean up Purification Kit (Viogene) 藉由親和性層析法回收。首先加入 500 $\mu$ l Buffer PX 於放有 PCR 產物的微量離心管中，待完全混合均勻後吸取放入 700  $\mu$ l column 中，將整根 column 置於乾淨 2ml 微量離心管中，以 13000 rpm 離心 1 分鐘，使 DNA 留於 column 中的樹脂(resin)。去除下面離心管中的液體，再加入 500 $\mu$ l wash I 到 column 中，重複上述離心步驟。再加入 500  $\mu$ l wash II 到 column 中，重複上述離心步驟。將 column 放置於新的微離心管，置於室溫 2 分鐘使 wash II 中酒精完全揮發，再加入 20 至 50 $\mu$ l TE 緩衝液於 column，置於室溫 2 分鐘使 DNA 溶解，以 12,000 rpm 離心 2 分鐘，離心後下面液體即為回收的 PCR 產物。

### 4. DNA 定序

將回收的 PCR 產物，利用真空抽取乾燥後，由 ABI PRISM 310 Genetic Analyzer 進行 DNA 定序。

### 三、結果

#### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

##### 第一部份(MRSA)

台大醫院 1981 至 2003 年，年度全院金黃葡萄球菌引起的院內感染持續增加，平均每年 4.1%(範圍 3.6-4.6%)，發生率在 2000 年達到高峰。而 2004-2006 年的觀察值皆低於預期值(圖一)。其中，MRSA 增加幅度明顯(平均每年 10.9%，範圍 10.1-11.7%)，至 2000 年達高峰，而 2004-2006 年的觀察值皆低於預期值。至於 MSSA 在 1989 年達到高峰，整體而言逐漸下降(每年平均 2.5%，範圍 1.9%-3.1%)，且 2004-2006 年無明顯改變。金黃葡萄球菌院內血流感染逐年增加(平均每年 11.1%，範圍 10.1%-12.2%)，至 2000 年達高峰。其中 MRSA 增加幅度更大(平均每年 18.6%，範圍 16.8-20.3%)，至 2000 年達高峰。而 2004-2006 年觀察值皆明顯低於預測值。MSSA 血液感染發生率也增加(每年平均 3.0%，範圍 2.7-5.3%)，1995 年達高峰。

針對 1993-2006 年全院門診、急診、及住院病人所有臨床菌株資料分析，MSSA 病人數持續增加，而 MRSA 病人數至 2003 年 12 月達高峰，爾後明顯減少。每月 MRSA 盛行率及盛行密度持續增加，至 2003 年 5 月達高峰。將 MRSA 依體外抗生素感受性分類為第一類(典型的社區型 MRSA)，第二類，及第三類(典型的院內感染型 MRSA)(圖二)。平均而言，第一類很少，但 2003 年 9 月之後病人數增加。第二類病人數居次，但持續增加，至 2006 年 9 月達高峰。第三類病人數最多，1993 年至 2001 年 1 月之間病人數快速增加，2004 年 1 月之後明顯減少，在加護病房及一般病房趨勢一致。且與院內感染個案資料趨勢一致。MRSA 移生或感染個案依照流行病學資料分為院內 MRSA(入院 2 天之後新獲得的 MRSA，且符合其他院內感染收案定義)，及社區 MRSA(住院前或入院 2 天內培養出 MRSA)。社區 MRSA

個案數在 2005 年 4 月達到高峰，MRSA 個案數至 2006 年 3 月達高峰，無減少趨勢。社區 MRSA 血流感染個案數增加快速，在 1994 年 4 月至 2001 年 4 月間超過 MSSA 血流感染個案數，近年來個案數穩定，略低於 MSSA 個案數。

針對 2002-2006 年全院住院病人分析，雖然全院 MRSA 移生或感染病人數呈現穩定狀態，住院 2 天後 MRSA 新增個案數逐漸減少(圖三)。

## 第二部份(MDRAB)

台大醫院自 1998 年發現第一例 PDRAB(現稱 XDRAB)，1999 年-2003 年間月感染密度快速增加，而 2004 年開始的全院手部衛生運動改變了 XDRAB 的趨勢及程度(圖四)。

為避免醫療相關感染監測低估 MDRAB 嚴重度，本計劃進一步分析 2002 年至 2007 年臨床分離微生物資料(圖五)。顯示住院病人中 CRAB 及 XDRAB 帶菌密度逐年增加，2006 年-2007 年明顯改善(圖六、七)。CSAB 帶菌密度改善以加護病房為主，但病房持續上升，值得警惕。至於 CRAB 在加護病房及其他單位皆有明顯改善(圖八)。CRAB 帶菌者新增個案及之前帶菌者 2005 年之後有明顯減少，但輸入個案(社區或轉院個案)微幅增加(圖九)，應持續監控，並加強急診單位同仁之警覺，以避免在急診暫留區散播。故本計劃子計劃七強調急診之多重抗藥性微生物之感染控制措施。

分析 2004 年-2005 年藥物使用情形顯示，下列藥物之使用與 XDRAB 或 MDRAB 之發生(相對於其他的 AB)有關：  
ciprofloxacin/levofloxacin/moxifloxacin 及 imipenem/meropenem。

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

分析三家醫學中心靜脈注射用後線抗生素之使用量以及各項院內感染率數據，各醫學中心之後線抗生素使用負荷量有很大的差異，以 2007 年為例，各院 carbapenems 使用量由 16.84-27.01 DDD/1,000 人日(高低比為 1:1.6)，quinolones 為 17.09-45.97 DDD/1,000 人日(高低比為 1:2.7)，glycopeptides 為 19.78-45.01 DDD/1,000 人日(高低比為 1:2.3)，抗黴菌藥為 14.27-46.12 DDD/1,000 人日(高低比為 1:3.2)(附表一)。整體而言，除 glycopeptides 外，A 醫院各類抗生素及抗黴菌藥都有最高的使用量；而 B 醫院各類抗生素及抗黴菌藥的使用量相對都是較低的。而反映在各項院內感染率數據為 A 醫院有最高之總院內感染率、血流感染率、及黴菌菌血症感染率(附表二)。

## 子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響

目前本研究已將第一部份問卷寄給參與研究之 11 家醫院，並已完成回收 6 份問卷，後續問卷的回收與發放正持續進行中，進度符合研究期程；本年度期末成果報告就回收的 6 份問卷彙整後，經初步的統計分析，將第一部份結果呈現如下：

### 一、醫院基本資料

本研究目前共回收 6 家不同層級醫院問卷，所有醫院 (N=6, 4 家醫學中心；2 家區域醫院) 的全院病床平均數為 1255 床，佔最多數者為急性一般病床 (1061 床)，最少者為隔離病床 (20 床)；全院病床、急性一般病床及加護病床數在醫學中心平均為 1555 床、1365 床及 100 床；而在區域級以下醫院則為 653 床、454 床及 60 床。在病人平均住院天數方面，所有醫院以內科加護病房平均住院天數最高為 9.2 天，兒科加護病房平均住院天數

最低為 6.5 天，醫學中心與區域級以下醫院病人平均住院天數的比較上，兩者並無達到統計上顯著差異。

## 二、感染管制人力

受訪醫院中，50.0%的醫院有全職的感染管制醫師（25.0%醫學中心及100%區域級以下醫院）、全數受訪醫院皆有全職的感染管制護理師、50.0%有全職感染管制醫檢師（僅醫學中心有）。如此的人力配置，50.0%的填答者（50.0%醫學中心及50.0%區域級以下醫院）感到該院的感染管制人力不足。

## 三、感染管制政策

各醫院目前所採取之院內感染監測方法包含全院（100%）、加護病房（83.3%）、侵入性導管（100%）與特殊病原菌（VRE、MRSA 等）（83.3%）監測等。感控監測資料回饋醫院內各單位分佈，包括給全院（33.3%）、所有醫療單位（50.0%）、急診（16.7%）、一般病房（50.0%）、加護病房（50.0%）精神病房（33.3%）、特殊病房（33.3%）、護理部（66.7%）、企劃室（16.7%）、醫療品質委員會（16.7%）。

在收集院內感染資料時，全數醫院表示收集院感資料時曾面臨困難，包括醫院缺乏電腦化蒐集資料(100%)、電腦軟體使用的訓練不足(50.0%)、缺乏資料分析的能力(33.3%)、資料無法說服各相關單位進行改善(50.0%)、人力不足(33.3%)、院方對院內感染資料不重視(16.7%)或院方無意整合各相關單位合作進行改善(16.7%)等問題。

### 子計畫 4 建立微生物監測／警示系統

#### 1. 建立電腦化自動分析、監測／警示系統資料庫

已成功運用 Microsoft® Office Access 2003 軟體建立關聯式資料庫 (Relational Database, RDB)，藉由開放式資料庫連結 (Open Database

Connectivity, ODBC)驅動程式建立與本院醫院資料系統與實驗室資訊系統之連結，並運用新增查詢之方式以將擷取之資料以[最後更新日期]為切點依時序新增轉入 MDB 資料表。程式執行之效能如預期未對臨床日常作業造成影響(遲滯)。

## 2. 建立可行之監控參數

已成功將所擷取流行病學重要細菌，包括 *Acinetobacter baumannii*, *Burholderia cepacia*, *Chryseobacterium species*, *Enterococcus species*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus (methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, and coagulase-negative Staphylococcus)*，資料以單位別及不同時間區間(週、月、年)交叉分析，並計算其平均數、標準偏差、中位數。

## 3. 驗證電腦化警示參數之可行性

利用已經感控調查之群突發案件來驗證預定警示參數之偵測效力，以確認警示系統之可用性。2007 年 8 月至 2008 年 10 月共計有三件紀錄有案之群突發調查報告，分別為：2007 年 07~08 月 4E 病房 *Enterobacter cloacae* 群突發事件(Outbreak 1)、2008 年 02 月泌尿科病患輸尿管鏡檢術後疑似 *Pseudomonas aeruginosa* 感染(Outbreak 2)、2008 年 03 月 5D1 加護病房 *Vancomycin-resistant enterococci (VRE)* 疑似群聚(Outbreak 3)。

以 2 個標準差為判定標準，Outbreak 1 從月全院分離菌株數無法發現(圖一)，但從月單位分離菌株數來看，其與整體之平均值及標準差相比，可發現 2008 年 08 月之分離數超過 2 個標準差(圖二)；若以 2006 年 1~12 月之平均數加 2 個標準差為判定標準，除可發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發，並可發現 2007 年 4~6 月均已超過 2 個標準差(圖三)。Outbreak 2 無法由月全院分離菌株數(圖四)或月單位(06B、09A、09D、11D 病房)分離菌株



數偵測到(圖五)。Outbreak 3 可由月全院及單位分離菌株數發現(圖六)，且由單為別月分離數可看出 2007 年 4~5 月可能有群聚。

### 子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估

對於加護病房 VRE 主動監測及隔離措施，6 月主動監測個案為 287 例，移生個案為 27 例，移生率為 9.4%，VRE 院內感染個案為 1；7 月主動監測個案為 305 例，移生個案為 34 例，移生率為 11.1%，VRE 院內感染個案為 2 例，8 月主動監測個案為 260 例，移生個案為 36 例，移生率為 13.9%，VRE 院內感染個案為 1 例，9 月主動監測個案為 270 例，移生個案為 22 例，VRE 院內感染個案為 0 例，移生率為 8.2%，10 月主動監測個案為 288 例，移生個案為 19 例，移生率為 6.6%，VRE 院內感染個案為 1 例，如表一。

表一 加護中心 Vancomycin resistant *Enterococcus*(VRE)移生率

	9706	9707	9708	9709	9710
VRE 監測個數	287	305	260	270	288
VRE 移生個數	27	34	36	22	19
VRE 移生率(%)	9.4	11.1	13.9	8.2	6.6

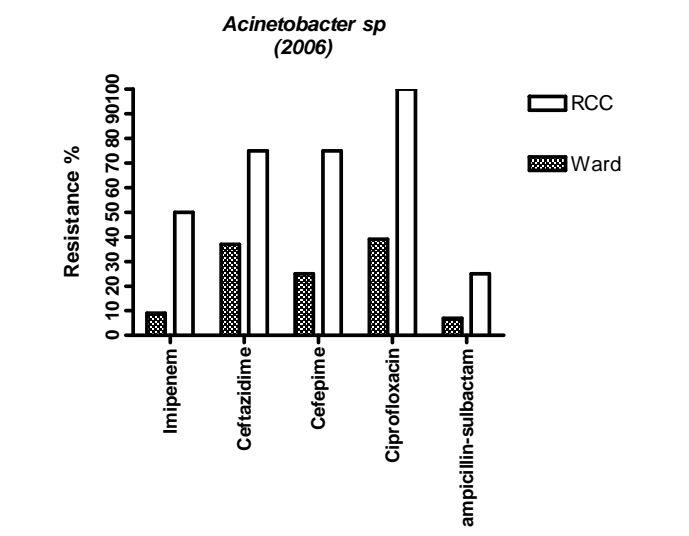
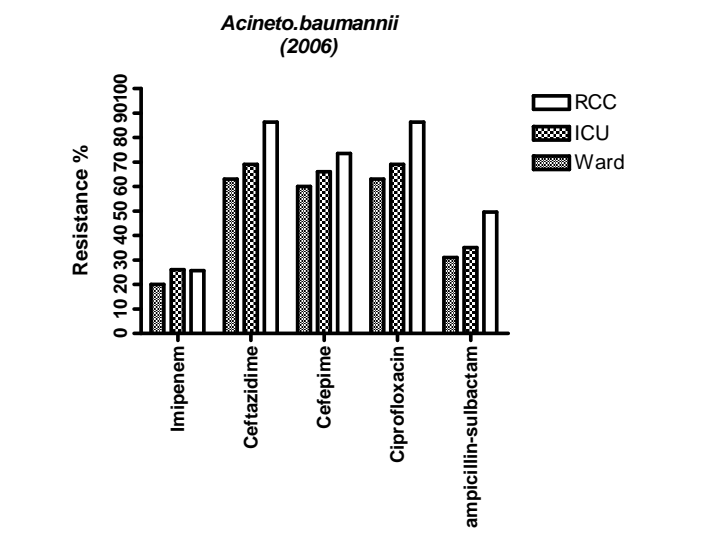
對於早期偵測 MRSA 帶菌者，及早實施隔離措施，以 96 年 7 月至 97 年 6 月為實施主動監測前之對照組，總計 *S.aureus* 總數為 366 例，MRSA 總數為 342 例，MRSA 比率為 93.4%，而 97 年 7 月開始進行早期偵測 MRSA 帶菌者，病人入住內科加護病房則嚴格要求醫護人員採行接觸隔離措施，若為 MRSA 陽性個案則嚴格要求持續以上措施，從 97 年 7 月至 97 年 10 月共計監測 100 位入住內科加護中心之新病人，共有 31 位病人被測出帶有 MRSA，比率為 31%，對於這些 MRSA 陽性病人依照前述要求確實做到接觸隔離措施，由表二可見，在這段時間內科加護病房 MRSA 的比例從 93.4% 降低至 91.7%，雖然無法武斷的表示 MRSA 比率降低原因為早期偵測成效，

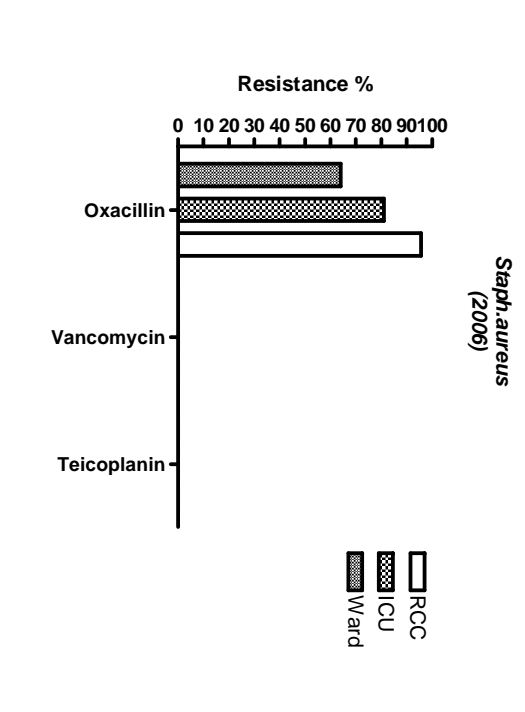
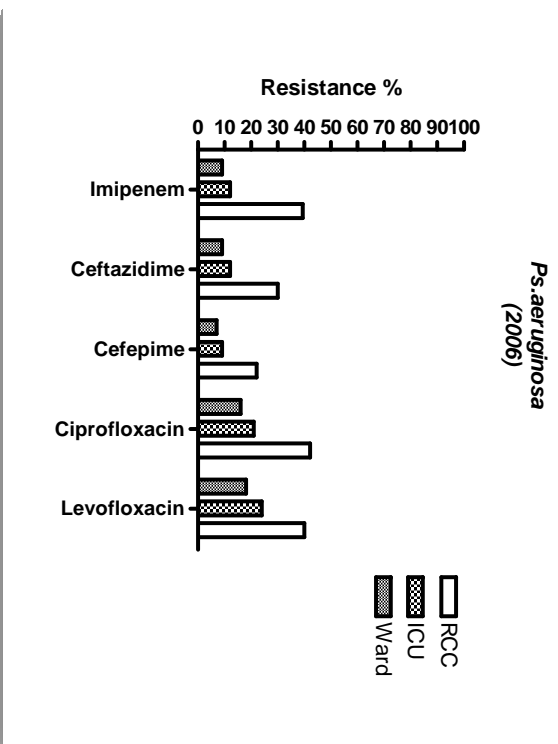
但是有一定的影響因素，待此實驗再持續進行一段時間更可看出此項措施成效。

表二 內科加護病房 Methicillin resistant *S.aureus*(MRSA)

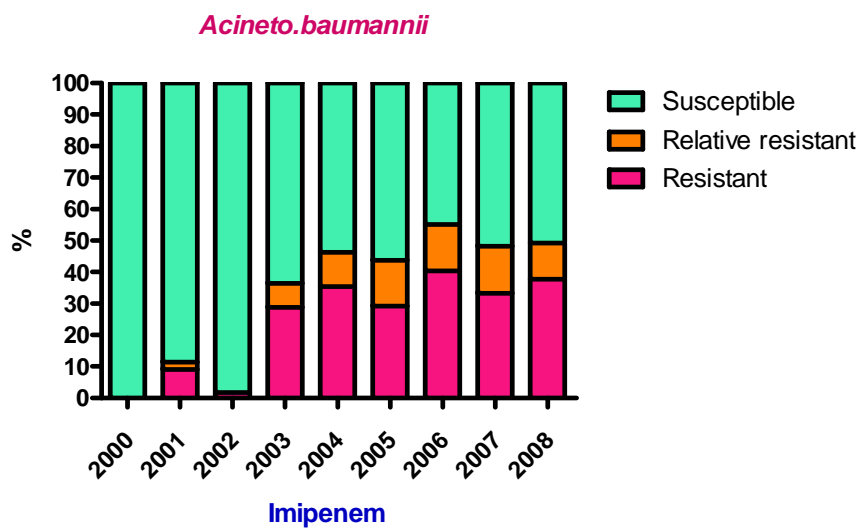
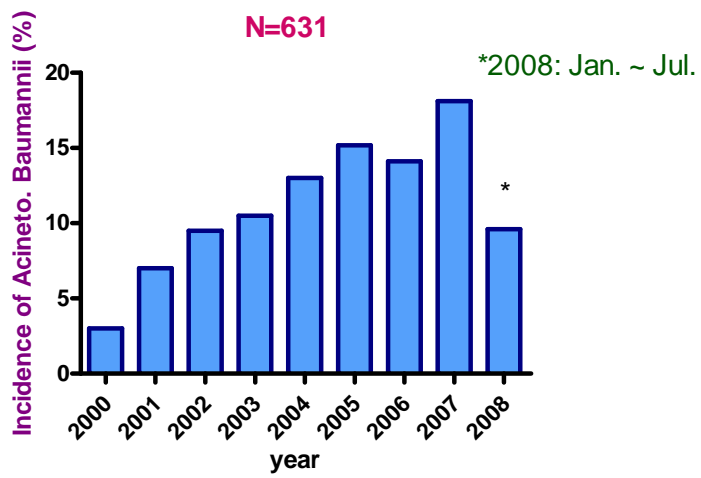
	9607-9706	9707-9710
<i>S.aureus</i> 總數	366	120
MRSA 總數	342	110
MRSA 比率(%)	93.4	91.7

## 子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估

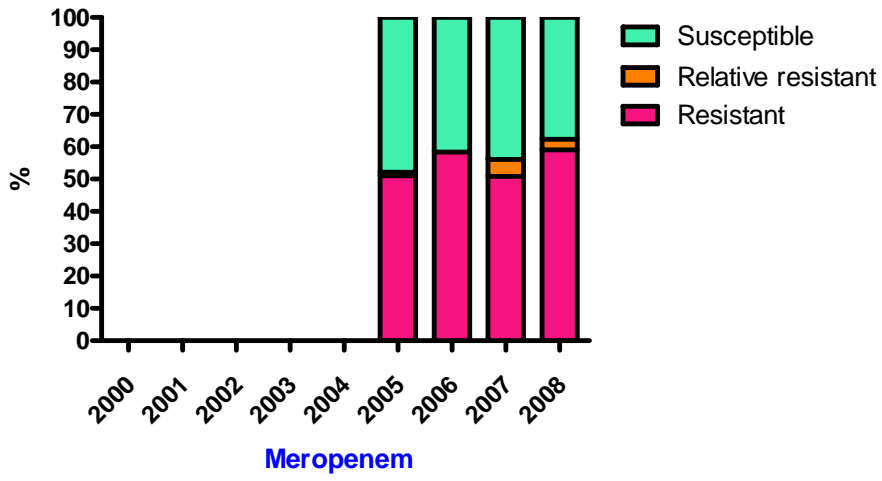




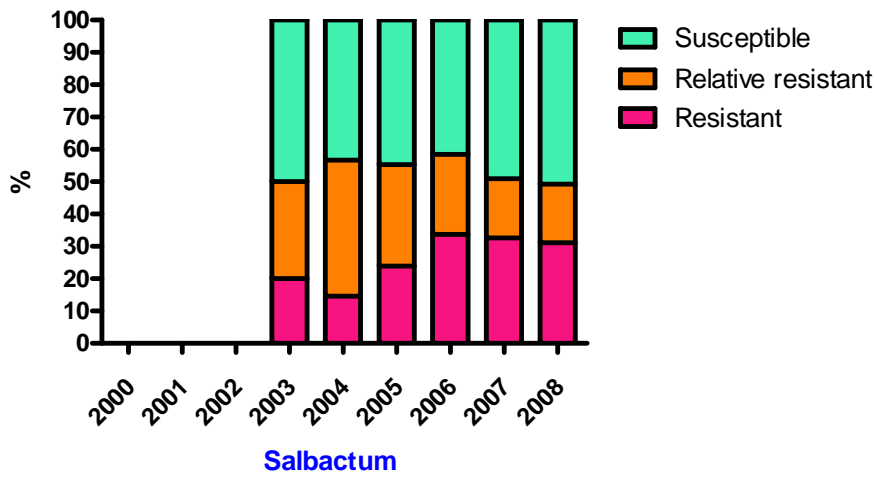
Drug-resistant bacteria in the Ward, ICU and RCC in 2006 (CGMH)

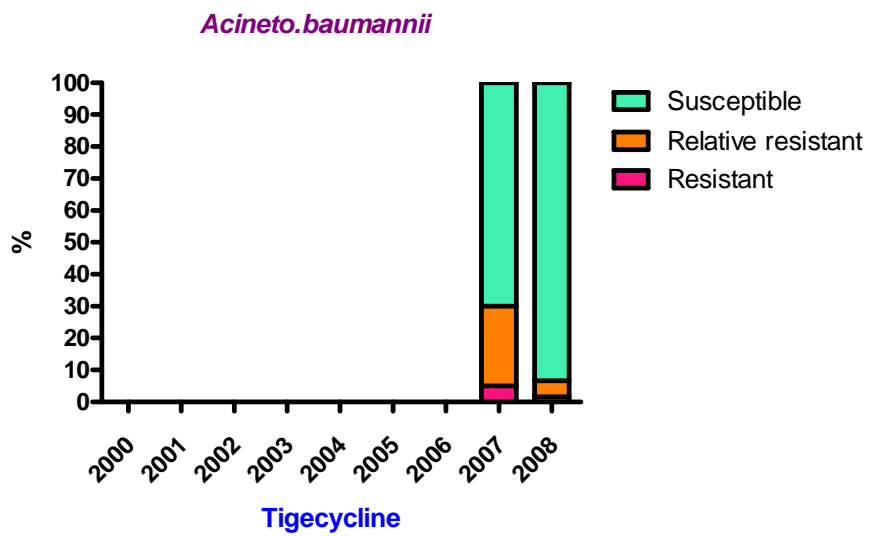


*Acineto.baumannii*



*Acineto.baumannii*





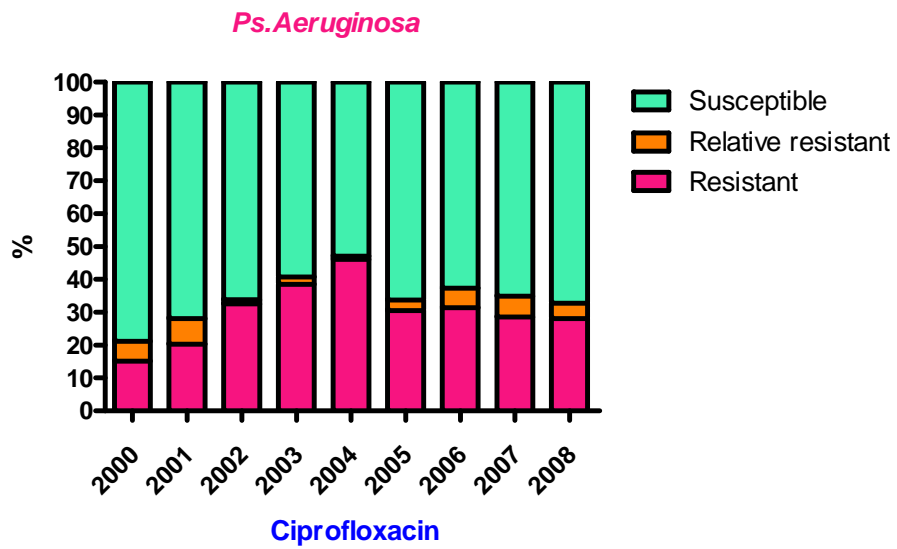
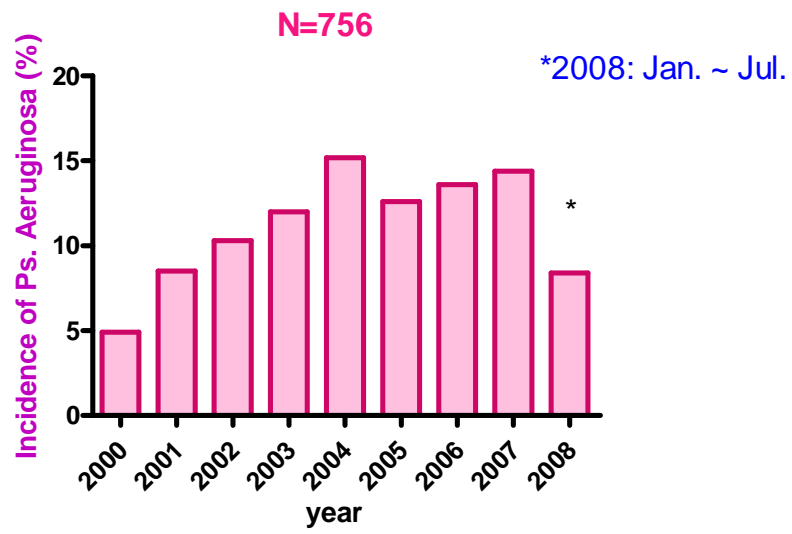
**The incidence of *Acinetobacter baumannii* infection in RCC**

**Site: RCC**

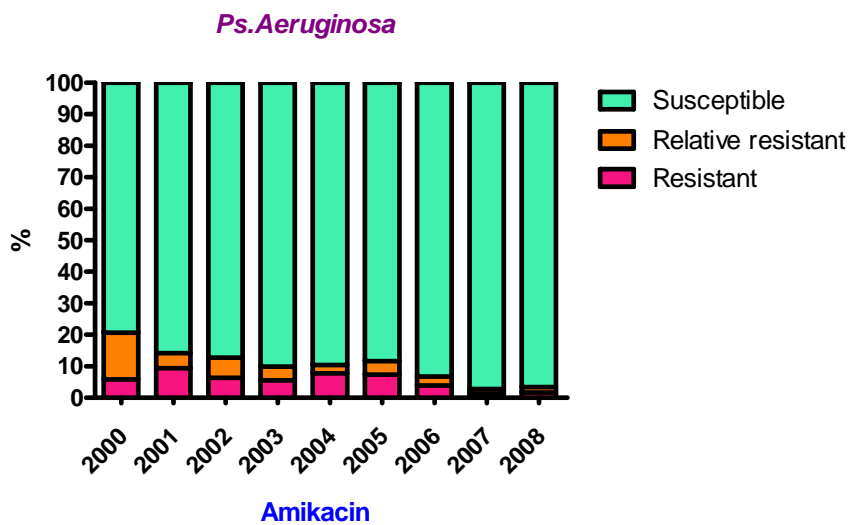
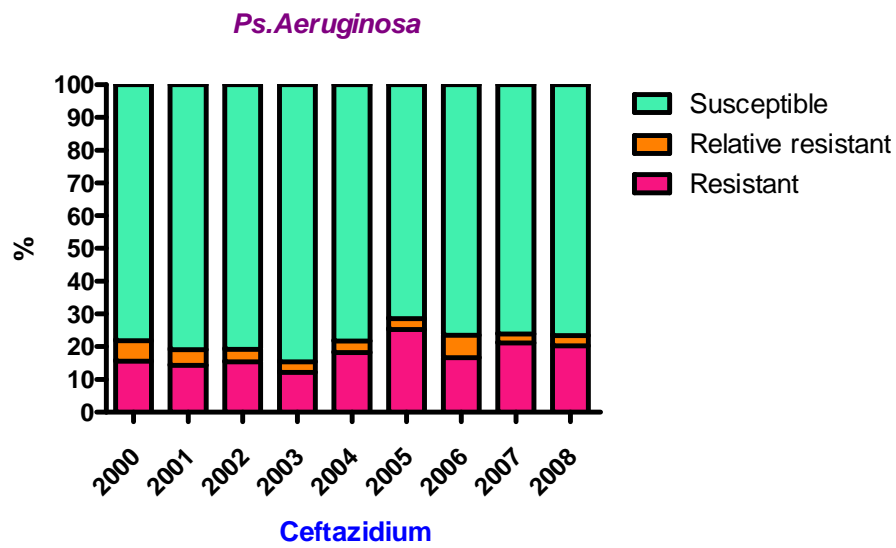
**Duration: January, 2000~ July, 2008**

**Total numbers of patients with *Acinetobacter baumannii*: 631**

**Total numbers of cultures with *Acinetobacter baumannii*: 1373**







**The incidence of *Pseudomonas aeruginosa* infection in RCC**

- **Site: RCC**
- **Duration: January, 2000~ July, 2008**
- **Total numbers of patients with *Ps.Aeruginosa*: 756**
- **Total numbers of cultures with *Ps.Aeruginosa*: 1442**

The emerging of multiple-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1.

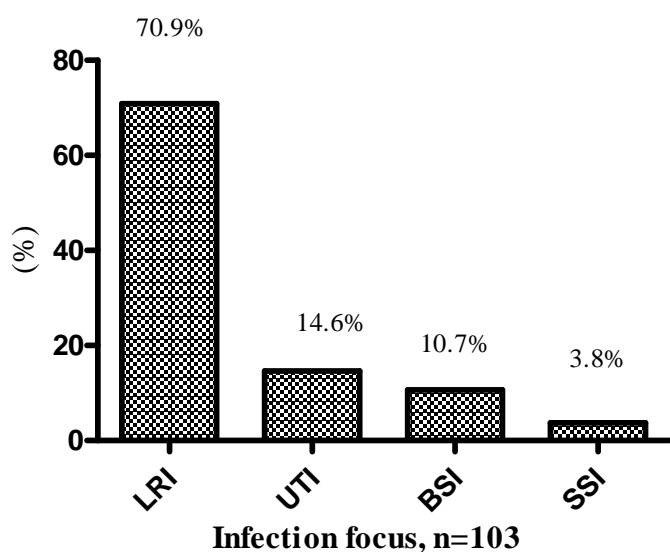
**Table 1. Demography of patients with nosocomial *Ps. Aeruginosa* infection, n=103**

Variables	Total, n=103
<b>Baseline characters</b>	
Age (years)	72.8 ± 1.3
Male, n(%)	52 (50.5)
Chronic lung disease, n(%)	39 (37.9)
Cardiovascular disease, n(%)	63 (61.2)
ESRD, n(%)	27 (26.2)
Liver cirrhosis, n(%)	9 (8.7)
DM, n(%)	37 (35.9)
Coma, n(%)	46 (44.7)
Ventilated days when <i>Ps. Aeruginosa</i> infection	48.5 ± 2.2
Antibiotics treatment duration, days	13.7 ± 0.7
<b>Initial ventilation indication</b>	
Pneumonia, n(%)	69 (67)
Pulmonary edema, n(%)	11 (10.7)
Status after CPR, n(%)	4 (3.9)
Airway protect, n(%)	7 (6.8)
Neuromuscular disease, n(%)	12 (11.6)
<b>Outcome</b>	
Resistance after antibiotic treatment, n(%)	61 (59.2)
Cure of <i>Ps. Aeruginosa</i> infection, n(%)	83 (80.6)
Mortality by <i>Ps. Aeruginosa</i> infection, n (%)	24 (23.3)
In-hospital mortality, n (%)	39 (37.9)

ESRD, End stage renal disease; DM, Diabetes mellitus; CPR, Cardiopulmonary cerebral resuscitation;

ICU, Intensive care unit.

Continuous variables expressed as mean ± SEM



**Figure 1.**

**Table 2.** Factors leading to resistance of *Ps. Aeruginosa* after antibiotic treatment in prolonged ventilated patients with nosocomial infection in the RCC, n=103

Factors	With resistance development, n=61	Without resistance development, n=42	<i>p</i>
Age, years	72.2 ± 1.8	73.7 ± 2.2	0.59
Male, n(%)	34 (55.7)	18 (42.9)	0.2
Bacteriemia, n (%)	18(25.0)	21 (36.8)	0.15
<b>Pathogen origins from ICU*, n (%)</b>	<b>48 (78.7)</b>	<b>21 (50)</b>	<b>0.002</b>
Ventilated days when <i>Ps. Aeruginosa</i> infection detection	46.9 ± 2.3	50.9 ± 4.1	0.37
Underlying numbers of comorbidities, Median (IQR)	2 (1-3)	2 (2-3)	0.96
<b>Days of antibiotics use*</b>	<b>15.2 ± 0.8</b>	<b>11.5 ± 1.3</b>	<b>0.01</b>

ICU, Intensive Care Unit; RCC, Respiratory Care Center

\*:*p* < 0.05, continuous variables expressed as mean ± SEM

Table 3 Resistance rate and time to resistance production after respective antibiotics treatment

Treated antibiotics	Resistance after antibiotic use, n (%)	Time to resistance detection after antibiotic use, days; median, (IQR)
Frequent used antibiotics		
Ceftazidum, n= 59	26 (44.1)	13 (9-17)
Imipenem, n= 49	35 (71.4)	16 (11-20)
Ciprofloxacin, n= 46	19 (41.3)	11 (7-19)
subtotal, n= 154	80 (51.9)	14 (10-20)
Infrequent used antibiotics		
Tazocin, n= 20	7 (35)	13 (8-14)
Cefepime, n= 13	3 (23.1)	21 (11-28)
Amikacin, n= 4	0 (0)	none
subtotal, n= 37	10 (27)	13 (10-17)

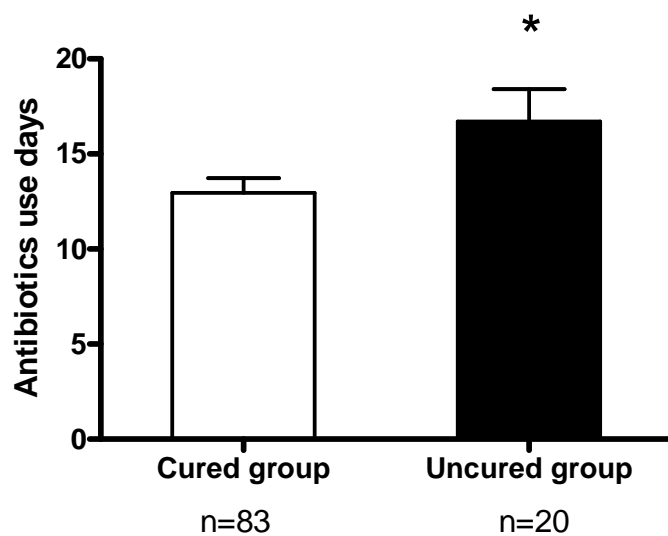


Figure 2.

**Summary:**

1. Lower respiratory tract infection is the most common site of nosocomial Ps. *Aeruginosa* infection in prolong ventilated patients (figure 1).
2. Ps. *Aeruginosa* since previous ICU and longer antibiotics use may cause resistance after antibiotics treatment (table 2). It implied that poorly

eradicated pathogen from ICU to RCC may develop resistance easily. Also, avoid overuse antibiotics used days may decrease resistance.

3. Frequent used antibiotics (ceftazidium, imipenem and ciprofloxacin) had higher resistance rate [51.9% (44.1%, 71.4% and 41.3%) vs. 27% (35%, 23.1% and 0%)] than infrequent used antibiotics (tazocin, cefepime and amikacin). (table 3)
4. Antibiotics used days of cured group were less than those of uncured group supported that even less days of antibiotics use did not worsen cured rate (figure 2), but did decrease resistance to antibiotics (table 2.).

### 階段成果

1. 在過去 9 年，呼吸照護中心(RCC)抗藥性菌株之盛行率逐年上升，包括 *Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*。
2. 呼吸照護中心(RCC)抗藥性菌株之盛行率遠高於急性病床與加護病房之病患。
3. 呼吸照護中心(RCC)抗生素之抗藥性也是逐年升高。
4. 對 *Pseudomonas aeruginosa* 而言：對 Ciprofloxacin 抗藥性約 30%，對 Ceftazidium 抗藥性約 20~30%，反而對 Aminoglycosides (Amikacin)抗藥性逐年降低之趨勢，近兩年之抗藥性不到 10%。
5. 呼吸照護中心(RCC)之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言：下呼吸道感染仍是最常見之原因，約占 70.9%，死亡率可達 37.9%。
6. 在所有 *Pseudomonas aeruginosa* 感染患者，有 59.2%是抗藥性菌株。也影響到病患的加護病房與呼吸照護中心(RCC)之住院天數、甚至最後的死亡率。

7. 抗生素使用的天數與 *Pseudomonas aeruginosa* 是否在加護病房感染，是關係是否產生抗藥性菌株的最主要因素。

### 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查

初步分析自民國九十七年九月十五日起至十月三十日為止，共計蒐集 264 位病患資料並完成電腦資料鍵入，其中 132 位多重抗藥性移生病患中，75 位為多重抗藥性格蘭氏陰性菌，57 位為多重抗藥性格蘭氏陽性菌，約略符合原先估計之收案速度（132/150、為估計進度之 88%）。由於初步分析結果顯示，移生抗藥性格蘭氏陰性菌與移生抗藥性格蘭氏陽性菌之病患有不同之流行病學危險因子，為使將來所建立的抗藥性細菌移生預測模式，能有更好的預測力，後續之分析與將來預測模式之建立，將依抗藥性格蘭氏陰性菌與抗藥性格蘭氏陽性菌兩組分開分析，以使後續建立之預測模式有更好之臨床應用性。

在 75 位抗藥性格蘭氏陰性菌移生的病患中，主要的分離菌株以腸內菌屬為主（43/75，57.3%），主要分離部位以痰液（37/75，49.3%）與尿液（22/75，29.3%）檢體為主。在與其 75 位對照組病患之比較上，抗藥性格蘭氏陰性菌移生病患組只在傷口感染部位有較控制組有統計上的差異（8% vs. 0%， $p = 0.028$ ），其他感染部位之比例在兩組間並無統計上的差異（Table 1）。在流行病學因子的單變數分析上，相較於控制組，抗藥性格蘭氏陰性菌移生病患組有較高比例的過往住院史、癌症病患、腦血管疾病病患、留置靜脈內導管、留置尿管、與較高的比例被證實有過往陽性抗藥性格蘭氏陰性菌培養結果（Table 2）。在條件式多變數回歸分析中顯示，年齡、最近三個月內曾經住院過、前次住院曾有感染相關之出院診斷、與腦血管疾病病患等四項因素為病患發生抗藥性格蘭氏陰性菌移生之獨立危險因子，其詳細之結果列於 Table 3。

在 57 位抗藥性格蘭氏陽性菌移生的病患中，主要的分析菌株以抗藥性金黃色葡萄球菌為此次分析之對象，主要分離部位以傷口與留置導管處皮膚（27/57，47.3%）以及痰液（14/57，24.6%）檢體為主。在感染部位之比較上，抗藥性格蘭氏陽性菌移生病患組與其 57 位對照組間並無統計上的差異（Table 4）。在流行病學因子的單變數分析上，相較於控制組，抗藥性格蘭氏陽性菌移生病患組有較高比例的安養中心住民、過往住院史、與較高的比例被證實有過往陽性抗藥性格蘭氏陽性菌培養結果（Table 5）。在條件式多變數回歸分析中顯示，安養中心住民、一年內曾經住過加護病房、以及一年內曾經被培養過抗藥性金黃色葡萄球菌等三項因素為病患發生抗藥性格蘭氏陽性菌移生之獨立危險因子，其詳細之結果列於 Table 6。

## **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

### **甲、台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 19 株分型報告(附件一)**

- 1.目的：以PFGE 鑑別*C. meningosepticum*基因型，協助判定是否群突發。
- 2.根據電泳圖結果(圖一)該 19 株可區分為 A~K 共 11 型。其中 Chry 07、10、11、14、15 及 2-18 為同一基因型(A)；Chry 04 及 09 為同一基因型(B)；而 C 型及 D 型則各分為兩不同亞型，Chry 03 基因型相同屬於 C-1 型，Chry 17 基因型屬於 C-2 型；而 Chry 08 基因型屬於 D-1 型，Chry 16 基因型屬於 D-2 型；其餘則分屬於 E~K 型。

### **乙、台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 17 株分型報告(附件二)**

- 1.目的：以PFGE 鑑別*C. indologenes* 基因型，協助判定是否群突發。

2.分型結果：根據電泳圖結果(圖二)該17株可區分為A~I共9型(表一)。其中A及B又各分為三種亞型，Chry 19、Chry 20、及Chry 32基因型相同屬於A-1型，Chry 23、Chry 28及Chry 34基因型相同屬於A-2型，Chry 29基因型屬於A-3型；而Chry 18基因型屬於B-1型，Chry 21基因型屬於B-2型，Chry 30基因型屬於B-3型；其餘則分屬於C~I型。

### **丙、嘉義榮民醫院*Acinetobacter baumannii* 分型報告(附見三)**

- 1.目的：以PFGE鑑別嘉榮院內*A. baumannii*基因型，協助判定是否群突發。
- 2.分型結果：該6株可區分為A、B及C三型AB菌。病房IC05、IC11及SC07為A型，又依其關係性分為A-1、A-2及A-3三種亞型；病房IC08及IC09為B型，又分為B-1及B-2兩種亞型；而病房2248則為C型。

**丁、已收集若干奇美醫院院內感染之多重抗藥性菌株(附見四)**，如 MRSA，VRE，MDRAB，多重抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa*，產生 ESBL 之 Enterobacteriaceae 等重要菌種，將陸續完成其 DNA 指紋比對。



## 四、討論

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

#### MRSA

MRSA 院內傳播在許多國家或地區已無法獲得控制。然而有些國家採取“search and destroy”策略而維持很低的盛行率。由於此策略並沒有良好設計的試驗來支持，因此應用此策略於高盛行地區一直有爭議。本研究分析顯示，在一個 MRSA 高盛行率醫院，雖然來自社區(包括真正社區移生或感染、轉院、及其他住院前之醫療相關移生或感染)的 MRSA 病人數及本院住院病人中 MRSA 移生或感染的病人數呈現穩定狀態(代表 MRSA 移生壓力)，MRSA 院內感染發生率及 MRSA 移生或感染盛行率在全院手部衛生運動推行期間有明顯的影響。

Bootsma MCJ 等人[56]以 stochastic three-hospital model 及 analytical one-hospital model 量化分析各種感控措施的成效(effectiveness)，並預測隔離防護措施之成功需搭配快速檢驗工具。也就是，依賴臨床檢體分離出 MRSA 而採行隔離防護措施是不足夠的。高盛行地區若能合併採行 proactive search，包括針對高危險病人入院篩檢及/或指標個案的接觸者篩檢，可能在六年內將盛行率下降到低於 1%[56]。逐步推行感控措施可減少隔離所需之容量。快速檢驗工具在高盛行區可減少 20%之 preemptive 接觸隔離需求。主動篩檢移生狀態及改善手部衛生可大大提高感控成效。

#### CRAB 或 MDRAB 的感控措施

針對每一位病人落實標準防護措施，是避免抗藥性細菌散播的關鍵。尤其手部衛生，酒精性乾洗手液提供快速、殺菌(包括 MRSA、MDRGNB 等)效果。本研究結果支持手部衛生運動的推動，提高正確洗手遵從性後，XDRAB 及 CRAB 皆有明顯效果。對已知 MDRO 帶菌者，應進行接觸隔離。

病患主動微生物篩檢合併上述之多元介入措施，已證明有效減少 XDRAB。為了減輕抗生素篩選壓力，antibiotic stewardship program 是重要的。

澳洲針對社區飲酒過量者不動桿菌移生狀態研究，顯示 10% 咽喉帶菌 [52]。澳洲熱帶地區及亞洲曾有社區感染肺炎 [57] 之報導。這些個案主要發生在雨季，尤其是飲酒過量者，有時嚴重至入住加護病房 [51,52]。全球暖化是否會有影響，值得觀察。土耳其地震後之研究 [58] 及科威特、伊拉克等士兵傷口感染研究 [59]。對於轉診後送醫院，病人住院時已帶有多重抗藥性格蘭氏陰性桿菌 (包括 *E. coli*、*Klebsiella* 及 *Enterobacter cloacae*) 的比例逐漸增加。老年人、之前使用抗生素、慢性安養機構住民是獨立危險因子 [60]。

不動桿菌是院內群突發重要致病菌，醫療環境中常常可以培養出不動桿菌 [61]。包含呼吸氣管路、抽痰管、潮溼器、蒸餾水瓶、尿袋、靜脈營養、多劑型藥瓶、自來水等。上述結果也反映在不動桿菌是在呼吸器相關肺炎重要致病菌，在呼吸照護單位盛行率高之事實。國內呼吸器依賴人口增加，呼吸照護單位快速增加，而空間狹窄，感控措施未落實，形成不動桿菌散播的溫床。加上抗生素的使用，使得高度抗藥性不動桿菌已成為國內許多大小醫院感控危機。某些醫療行為的使用未考慮感控後果而引起群突發之實例還包括，使用高壓灌注以清創而導致多重抗藥性不動桿菌群突發 [62]。醫療環境因收治帶菌者而汙染，因此環境清潔品質影響群突發是否能有效控制 [63,75]。然而國內醫療環境清潔外包愈來愈普遍，其品質控管如何把關，也值得注意。

多重抗藥性不動桿菌最常見的危險因子是抗生素的使用，尤其是 carbapenem，第三代 cephalosporin 及 fluoroquinolones。其他危險因子包括呼吸器的使用、加護病房病人、住加護病房天數或住院天數，疾病嚴重度 (APACHE II Score)。

## VRE

Austin DJ 等人[53]應用蟲媒疾病傳播模式，以 basic reproductive number ( $R_0$ )，定義為一個原發個案產生的續發個案數平均，來量化陳述感控措施的影響。沒有感控措施的情況下 VRE 的  $R_0$  值約 3-4，有積極介入時  $R_0$  值可降到 0.7，無法形成群突發，且盛行率由預期的 79% 降到觀察的 36%。各種感控措施中，手部衛生及 staff cohorting 影響最大。VRE 帶菌者住院人數增加會增加 VRE 盛行率[65]。

至於手部衛生及接觸隔離以外其他感控措施的實證基礎較薄弱[66]。此外，利用數學模組分析顯示，針對非帶菌者避免使用抗生素或鼓勵停止不必要抗生素的使用對 VRE 盛行率影響最大。由族群層級分析用藥量與抗藥性細菌 VRE 應考慮調整合理的用藥理由，尤其是企圖將萬古黴素 (vancomycin) 使用量當作品管指標時。譬如進行全國性或多醫院比較介入措施後萬古黴素使用量與 VRE 的關係時，應以 MRSA 盛行率之改變加以調整[67]。此外，分析用藥量與抗藥性的時間序列分析時，在持續的抗生素篩選壓力下，抗藥性產生的時程快，而用藥量下降後抗藥性消退的時程慢[68]。因此，若觀察時間不夠長，可能低估藥物控管的成效；也強調，一旦抗藥性產生應及早介入。Bonten MJM 等人[33]針對內科加護病房病人住院開始每天進行肛門拭子篩檢，以 Cox proportional hazards regression model 分析 VRE 發生的危險因子，強調移生壓力 (colonization pressure) 是最重要的決定因素。移生壓力定義為單位內其他病人有 VRE 帶菌之比例。此外，當移生壓力小於 50%，第三代 cephalosporin 的使用也重要。但是，一旦移生壓力超過 50%，其他因素影響很小。

### **抗藥性與抗生素使用**

依據美國疾病管制局 NNIS 監測資料，2000-2004 年相對於 1990-1994 年醫療血流感染抗藥性比率上升，但相關死亡率並沒有增加[69]。因此，應

重新省思用藥，以打破因擔心抗藥性菌株而大量經驗性使用後線抗生素，而衍生更多的抗藥性菌株之惡性循環。

腸道常在菌叢提供宿主主要的防衛機轉以抑制潛在致病菌之移生，此防衛機轉稱為“移生抵抗力(colonization resistance)” [70]。一般情形下腸道菌叢中大腸桿菌被占大多數的厭氧菌維持在相當低密度。綠膿桿菌只有少量( $10^2$ cfu)，一般在糞便培養偵測不到。食物，譬如沙拉，可能含有大量綠膿桿菌或腸內菌屬( $10^3$ - $10^4$ cfu/serving)[71]。

就個人層級考慮，抗生素篩選壓力可能誘導產生新的抗藥性菌株，或更重要的是，促進原本微量的抗藥性細菌繁殖(藉由抑制正常菌叢)。一旦抗藥性細菌崛起，抗生素在 MDRO 散播中扮演關鍵角色。抗生素使用使得外來菌種成功在腸道建立移生狀態所需之菌量大大減少。抗生素伴隨院內感染抗藥性細菌的過度繁殖，加上抗生素引起的腹瀉，增加了微生物污染病人皮膚及其環境之機會。而醫療人員若未落實手部衛生，可能因此將上述微生物帶到自己的手上。

## 資源因素

就醫院層級之研究強調，介入時機、資源投入，也是決定群突發是否成功控制的重要因素[72]。即便積極感控措施短期內可以反覆地成功控制群突發的蔓延，但是隨著社區或轉院帶菌者的增加，若感控資源沒有相對應地提昇，MRSA 的控制終究會失敗。就區域層級之研究則強調區域整合以聯手對抗抗藥性細菌是醫療相關感染公衛計畫的要素[73]。

影響院內獲得多重抗藥性細菌的諸多機構因素及個人因素中[30]，人力因素較被忽略，因為實證建立不易，且處大環境人力因素不易改變。實施全民健保後，以及醫療體系參考企業經營管理，皆強調成本控制，**護理人力**與病人比例下降。研究顯示護理人力與病人比例下降與醫療相關感染率

相關[74]。加上約聘制度導致護理人員流動率高，影響護理品質及感控品質。床邊護理依賴家屬或陪病員或外籍看護，品質不一，形成醫療院所感染控制的隱憂。

本院感控單位自 2004 年改制為感控中心，並補足**感控護士**人力，方得以積極推動全院手部衛生運動及相關實地稽核。至於**感染科醫師**在非醫療照顧扮演的角色，在論件計酬的健保給付制度下，往往不受到醫院管理階層的重視。然而，結合感控護理師，推動抗生素 stewardship 等感控措施，不僅改善多重抗藥性細菌盛行率，並節省醫療支出[64]。因此，感染科醫師及感控人員在總額預算或 DRG 時代愈顯重要。

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

抗藥性細菌在院內感染是重要議題，不僅造成住院病人的罹病及致死，且增加醫療費用的支出，而更多後線抗生素的治療使用更惡化細菌抗藥性的嚴重度。抗藥性細菌在院內盛行，主要原因有二：一為大量抗生素使用造成抗藥性產生的選擇性壓力，形成垂直性的抗藥性傳播；另一為感染控制措施的失效與漏洞，使抗藥性細菌在醫院內藉由醫療照護人員或環境而形成縱向的傳播。

本研究以醫院機構之院感資料庫與醫院內抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類資料庫進行分析，進而比較院內感染率及院內感染細菌種類、抗藥性特性及嚴重性之地理變異與長期趨勢。結果發現各院對醫院內抗生素使用量、及抗生素處方種類資料收集及統計分析重視程度差異甚大；例如 A 醫院只有靜脈注射抗生素電腦資料，而 C 醫院祇有近三年感染科管制之部份後線抗生素電腦資料。突顯台灣地區醫院儘管聲稱抗生素管制之重要性，然而並未建立全面而簡易之客觀資料收集比較方法。其實文獻有諸多報告應用**定義每日劑量**(defined daily dose, DDD)客觀分析抗

生素使用與細菌抗藥性的關聯性[1-4]，且可藉以比較醫院間抗生素使用與細菌抗藥性類型的比較[3, 5-7]，並可提供抗生素管控的成效分析[8, 9]。

研究中，A 醫院有明顯較高之各類後線抗生素(carbapenems, quinolones, glycopeptides)的使用，呈現出來的是有最高之院內感染率、血流感染率、及黴菌菌血症感染率，繼而亦呈現最高的抗黴菌藥使用。然而，各醫院病人的特性及病情嚴重度的差異就可能造成以上的結果。另外，各醫院的院內感染率的準確性亦值得商榷，如 B 醫院的院內感染率有極大的不穩定性，誠因感染管制人力嚴重不足，造成院內感染個案監測的漏失率增加。另以 C 醫院其院內感染率雖維持穩定，然而，依其醫學中心重症病人特性，其院內感染率祇有 3.5 ~ 4.0/1000 人日，依文獻記錄應屬明顯偏低。

### **子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響**

#### **一、感染管制人力**

醫院普遍感到該院的感染管制人力不足，推究其原因，應與近年來感染管制事務工作的責任與要求提高許多有關；經檢視各醫院感染管制護理師人數及病床數發現，醫院的感染管制護理師平均需負責 219.5 床（最高為 226.7 床，最低為 169.3 床），此點研究結果對照國外的研究建議來看，仍有明顯的落差：國外的文獻建議急性照護機構床位中位數達 100 床者須設立 1 名感染管制護理人員，達 300 床者須設立 2.5 位，達 500 床以上者則須設立 4 位[10]；O'Boyle (2002) 則利用德爾菲法(Delphi method)調查美國健康照護機構感染管制人力需求，建議最適人力配置為每 100 床配置 0.8 到 1 個感染管制護理人員[18]。對照國內「97 年醫院感染管制實地查核工作手冊」中所揭示：每 300 床聘有 1 名感染管制護理師[3]，由此可見國內醫院對國外醫院在感染管制護理師的要求上低了 3 倍，加以傳染病通報與檢體作業；對臨床人員的教育訓練；病人照護服務的複雜度增加；病人疾病嚴

重度上升及健康照護相關活動等業務增加，致使感染管制專業人員的工作量與工作複雜度驟增，也導致感染控制業務的推行與落實將受到限制，以對臨床人員的教育訓練為例：感染管制護理必須對臨床人員規劃與提供足夠的教育訓練（在職人員每人 4 小時/年，新進人員每人 8 小時/半年內），內容包括應謹慎使用抗生素、預防院內感染的發生，以及抗藥性微生物的預防傳播，因此，感控師的工作負荷量也相對增加許多，增加感染管制人力應是當務之急，期使國內感染控制人力能夠儘量符合國際規範，減少感控師負責床數。

當前國內醫院對於感染管制護理師（ICN）的配置原則（97 年醫院感染管制實地查核工作手冊），以齊頭式的方式取總病床數為基準，規範每 300 床設置一名 ICN，並且至少有一半以上的 ICN，一年內接受感染控制訓練，累計學分達 20 學分以上，此查核基準是否合適應加以考量，建議應區分醫院層級或病房單位特性（如：重症單位、洗腎室等）。目前查核建議也確定影響到醫院高階主管的決策，有些醫院將現有的人力縮編，甚至 300 床以下醫院將有執照的 ICN 以人事幹員取代之，而這些情況的改變，將嚴重影響到自 SARS 後衛生主管單位與醫療院所努力建構與推動感控的基礎。

## 二、感染管制政策

各醫院目前皆採取院內感染監測及監測資料回饋醫院內部各單位，然而，監測的意義就在於能夠將監測的結果進行分析與回饋，Gaynes（2001）認為，將監測後所得的感染率與預防感染付出的努力進行連結，以及將相關監測資料傳遞給健康照護提供者，才能有助於降低院內感染率[13]。

在收集院內感染資料時以醫院缺乏電腦化蒐集資料為最普遍遇到的困難（100%），而電腦化蒐集資料的好處在於能夠大量、方便且快速的獲得院感資料，對於異常事件的發生自然也就能較為及時的發現，以便做第一

時間的處理，然而資訊的快速發展固然在蒐集院感資料上帶來莫大的便利性，但正因如此，決策部門對不同類型的院感資料需求也越來越大，感染管制專業人員的工作內容也就不斷地加重及複雜化，以目前感染管制護理師的工作內容來看，尚有許多以人力方式搜集感控資料的工作，例如：調閱病歷、至各病房搜集病人資料並判斷是否屬於院內感染等，實屬費時費力，若能根據資料需求建立主動監測電腦資訊系統，將可節省下不少人工監測時間，如此感染管制護理師將更有時間對感控資料進行更詳細的統計分析，進一步根據統計分析結果提出更準確的報告，以提高感染控制業務的品質。除了人力不足外（50.0%），感染專業人員尚面臨電腦軟體訓練不足（50.0%）及缺乏資料分析能力（33.3%）等問題，後兩項問題已成為院感資訊回饋的一大隱憂，尤其是流行病學與生物統計學方面的訓練，以及電腦統計軟體的使用，這兩大類的能力訓練不足，將導致感染專業人員無法針對院內感染發生時的當下提出有力的證據，也可能間接影響到醫院高階主管對院內感染管制的重視程度，國外的研究也提醒，有實施資訊回饋的醫院，公佈的資料要能傳遞其科學意義，即對不同資訊接收者，公佈的資料仍是有用的[17]。但回過頭來看，各醫院感染管制部門成立的最大目標不外乎是要降低院內感染事件的發生，故國外也有研究認為，專業行為的提升不只是仰賴資訊回饋機制，也應依據特定的環境，設計多面向的介入方式以進行改善[15]。院內感染的防治原本就不是一件容易的事，加以近年來抗生素的使用受限於細菌抗藥性問題日趨嚴重，院內感染工作已然成為一大挑戰。

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

台灣地區建立由感染管制護士進行院內感染監測系統已超過 20 年，且已具相當之規模與成效[4]。但是，臨床收案之判定[5]受制於許多因素，包



括醫療品質(如是否進行診斷,病歷記錄是否完整)以及感控護士之專業素養及人力、時間等,加上資料之處理大多依賴人工輸入及處理,不僅延遲且可能產生錯誤。綜合上述因素皆可能導致醫療院所延誤或未發現感染異常事件(包括群突發)之發生[6]。因此如何利用微生物資料,即時、客觀地發現可能之感控異常事件是值得努力的方向,以彌補現行監測系統之弱點。此一作法因著醫療資訊科學(Information technology)的發展而愈來愈可行及逐漸受到重視[7-10]。由於國內醫院微生物檢驗結果大多已資訊化,大多數醫院的檢驗部門或感控單位每半年彙整所有臨床或院內細菌分離菌株的抗生素感受性表,以供該院醫師用藥之參考,也供長期監測抗藥性之參考。但是鮮少進行即時之監控分析並回饋臨床。本計畫運用廣為使用的電腦軟體(Microsoft® Office Access 2003)作為開發工具,建立關聯式資料庫(Relational Database, RDB),並藉由開放式資料庫連結(Open Database Connectivity, ODBC)驅動程式建立與本院醫院資料系統與實驗室資訊系統之連結。此一規劃為其未來的可移植性及應用性留下甚大的彈性,一則 Microsoft® Office Access 2003 已包含於 Microsoft® Office 套裝軟體中,是現在最廣為使用之軟體,其可得性無庸置疑,二則藉由開放式資料庫連結驅動程式可與多個不同資料庫連結擷取所需之資料,三則 Microsoft® Office Access 2003 提供許多分析功能(如:交叉分析表)足以支援本研究之初步分析使用,四則該軟體易於熟習且具相當高之設定彈性。

本計畫運用本院之微生物資料庫分析探討運用微生物監測以發生群突發之價值,初步使用平均數加 2 個標準差為警示標準,及近期之群突發案件來驗證其可行性。結果顯示單位別月菌株培養數以超過 2 個標準差為標準,除開刀房群聚(Outbreak 2)無法測得外,其餘兩個群突發(Outbreak 1 and 3)皆可測得,而且可能可提早警示,或可能有其他未被發現之群突發。之所

以無法測得 Outbreak 2，推測可能是其發生於開刀房，病人分散於各病房(06B、09A、09D、11D 病房)，以致於其菌株分離數可能被基礎的、所謂的固有(endemic)移生(colonization)/感染(infection)型態所稀釋，因而無法測得，日後可考慮其他分類方式來提高其偵測能力，如依醫師別計算個別醫師所照顧病人的菌株培養數。

目前以 2 個標準差為判定標準，初步獲得不錯的效果，預計 2009 年將繼續進行前瞻性監測，將此即時監測/警示系統與現行院護士監測並行，以分析此系統之敏感性、特異性，陽性預測值及陰性預測值。

### **子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估**

MRSA 的感染率有院與院之間的差異，一部分的原因來自感控監督的政策，德國境內幾家醫院 ICU 的 MRSA 分離率調查就有 0~64% 不等的差異，研究發現，如果針對 MRSA 有常規的篩檢步驟，分別在入院時、住院每週、以及出院時都確實執行，相對於只採集單次臨床檢體，更能有效提高 MRSA 的檢出率達 58%。美國科羅拉多州丹佛市一家醫院的外科 ICU 在執行 MRSA 預防計畫後，院內 MRSA 的感染數由原來的 4.5 筆/千天減至 2.8 筆/千天，成效顯著。儘管有這樣振奮人心的研究結果，但在部分北美國家，community-acquired MRSA 有上升的趨勢，使得病人在初入院時就已帶有 MRSA 的機率增高，加重院內 MRSA 預防計畫推動的負擔。圖一說明病人入院後，接受隔離與否與後續傳染率的關係流程圖，可以看到施行隔離措施的 MRSA 病人，再傳染給其他病人的比例為 1%-5%，比起未隔離的傳染率 5%-25% 低得許多，顯示隔離措施的確在感控計畫的第一關，扮演重要的角色[15]。

病患的隔離步驟被認為是 MRSA 預防控制計畫相當重要的一環，加拿大蒙特婁一家醫院的 ICU 的資料統計，病人住在無隔間病床，比起獨立隔

間的病人有較高的 MRSA 感染率。在一份德國境內 ICU 單位的調查報告指出，落實隔離政策將會是避免 MRSA 感染的重要因子。滅菌步驟，因為需要病患的配合及醫護人員的訓練，通常達成效果都不理想，導致帶有 MRSA 的病人可能引發更嚴重的後果，如全身性的血液感染，甚至器官衰竭等，擴大來看，也可能因此再把 MRSA 傳染給其他病人。一般來說，完整的滅菌步驟指的是合併鼻腔沖洗及身體沖澡。美國一家醫院的 ICU 在 2 千多名病人施行滅菌步驟後發現，利用 2% mupirocin 每天 3 次，連續五天沖洗鼻腔及每天利用 chlorhexidine 沖澡，持續 3 天不但有效降低院內 MRSA 的感染率，連 MSSA 都有下降的趨勢。只是另一些研究也發現，對於長期臥床的病患，他們感染的途徑通常都是透過導管，在無法移除的限制下，就算施行滅菌步驟也可能產生對 mupirocin 有抗藥性的 MRSA 菌株，使得病患的死亡率提高，就算給予廣效性的抗生素，如 Rifampicin、Fusidic acid、Co-trimoxazole 等，其嚴重的副作用也直接造成病患的不舒適[16]。

對於任何感染預防控制來說，洗手都是相當基本的措施，美國一家 350 床的轉診醫院，其中 ICU 單位為 35 床，院內感控單位推行殺菌凝膠洗手政策，增加使用量從 78.1L/1000 patient days 到 102.7L/1000 patient days，結果發現，新進病人的 MRSA 感染率顯著下降。除了洗手，病房內環境的乾淨與否也很重要，研究發現病房內床單、桌面、床沿欄杆等處若遭到病菌污染，有高達 70% 的病人身上就會帶有汙染菌。只不過要作到徹底洗手及環境消毒，第一個面臨到的挑戰就是人員數目不足及再教育訓練的課題，如何克服，在成本支出及成效之間取得平衡，需要跨單位的合作努力。

現行偵測 MRSA 的方法費事耗時，往往因為報告的延遲而錯過黃金隔離期，因此快速偵測 MRSA 方法的問世，對提升 MRSA 院內預防控制有絕對的助益。目前開發出以 PCR 快速偵測的技術，可以在當天得知是 MSSA

還是 MRSA。瑞士一家醫學中心採用 PCR 快速偵測合併預防隔離雙管齊下的措施，確實能降低 MRSA 在 ICU 的傳染率。英國一個研究團隊統計，在建立快速診斷的方法學後，MRSA 的平均傳染率由 13.89/1000 patient days 降到 4.9/1000 patient days，除了提早檢出的優點，MRSA 的確診也能幫助醫生在用藥上更加謹慎。

由於台灣過去十多年之健保制度使得醫療服務績效掛帥，因而表面上毫無績效可言的院內感染管制作業逐漸被邊緣化，例如地區醫院因住院病患嚴重度偏低，感染控制之實際作業需求並不彰顯，醫院除因評鑑需要應付設置外，並未真正提高感染控制的功能。多數基層醫院之感染管制委員會徒具形式，而地區醫院在時代變遷、健保新制過程中，導致業務萎縮並產生結構性之影響：主要業務轉型為以老人居多的呼吸照護病房等慢性照顧養護機構。如此長期臥床或接受呼吸器的病人有可能成為傳染病，及醫學中心院內感染抗藥性菌種散播或群突發的溫床，本研究的預期成果希望藉由主動監測以降低多重抗藥性院內感染的效益評估提供國內其他醫院對於抗藥性菌株院內感染控制的介入措施及具體作法，以期國內感控同仁參考擬定之標準化流程作為落實降低國內抗藥性菌株傳播與感染，以建構全方位感控防疫體系，將感染管制及醫療品質提升落實至台灣醫療院所每一角落。

## **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

- (一) 完成台灣本土醫學中心之呼吸照護中心(RCC)致病微生物之菌種種類、抗生素之有效性、抗藥性微生物、多重性抗藥菌院內感染率之分析，建構整合完整之資料庫。並希望能發表於國內外期刊雜誌。
- (二) 強化醫學中心之呼吸照護中心(RCC)院內感染監測與感控機制
- (三) 研究介入性治療(抗生素使用)之降低院內感染有效措施。提供院內感染的抗生素適當使用準則。有效降低醫學中心之呼吸照護中心(RCC)院內感染率。
- (四) 訂定醫學中心之呼吸照護中心(RCC)抗藥性病人之隔離管制措施與照護指引。
- (五) 提供完整之成本效益分析。以期達至減少醫療成本，降低健保支出。
- (六) 以研究之成果，加強醫學中心之呼吸照護中心(RCC)醫護人員的教育訓練。
- (七) 提供研究之成果供專科醫學會，包括台灣胸腔暨重症醫學會和台灣感染症醫學會共同制訂不同於國外之本土國內醫學中心之呼吸照護中心(RCC)抗生素使用指引，藉此輔助臨床醫師之抗生素處方開立。
- (八) 提供研究之成果供行政院衛生署疾病管制局成立常態性的「醫學中心之呼吸照護中心(RCC)抗生素使用及抗藥性監測」系統，由專家學者及專科醫學會，包括台灣胸腔暨重症醫學會和台灣感染症醫學會共同組成監測小組，有系統、定期收集各項監測指標，提出改善方針，並檢視執行狀況。

## 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查

由本研究初步的分析發現，急診室病患移生抗藥性細菌之危險因子中，以往的醫療相關照護接觸之暴露史（尤其是過往住院病史），仍然扮演著極為重要的角色，相對的，在沒有醫療相關暴露史之病患，移生高抗藥性細菌之機會則如預期般的較前者為低。而就病患移生抗藥性細菌的流行病學資料分析來看，移生高抗藥性格蘭氏染色陰性菌之病患，與移生抗藥性格蘭氏染色陽性菌(以 MRSA 為代表)之病患，其獨立預測因子有極為不同之特性差異。移生高抗藥性格蘭氏染色陰性菌之病患，以曾經於三個月內住院，特別是腦血管疾病病患有發生吸入性肺炎之情況，或最後一次住院中曾經有感染相關之診斷而須接受抗生素治療之病患，為臨床上重要之獨立預測因子。另一方面，

移生抗藥性格蘭氏染色陽性菌(以 MRSA 為代表)之病患，以安養中心病患，半年內曾經住過加護病房，以及一年內曾經被證實培養過有 MRSA 移生或感染之病患，為重要之獨立預測因子。這樣的流行病學差異，除了反應在格蘭氏陰性菌與格蘭氏陽性菌在細菌本身特性上的不同之外，更對後續預測模式的建立方法提供極為重要的影響，亦即如果要建立好的預測模式，以提供臨床醫師在面對社區型感染病患時，不管是在經驗性抗生素的選擇，或者是在感染措施的加強上，均必須考慮格蘭氏陰性菌與陽性菌間的差異，分別建立兩套不同的預測模式，以期盼可以有最佳的預測力。

而對於民眾而言，由本研究亦再次證實，減少不必要的醫療環境與抗生素暴露，確實為避免高抗藥性細菌移生之最佳辦法。鑒於以往台灣本地臨床醫師與民眾往往接受過多不必要的抗生素暴露，使得許多社區型的致病菌也同樣產生高比例的抗藥性，為減少社區與醫院環境內的抗生素壓力，合理的抗生素選擇，有助於在病患安全與抗生素濫用之間獲得良好的

平衡。同時有效益的加強積極感染控制作為，相信更是維護所有病患安全與醫院環境的不二法門。

對於醫療政策上，由於本研究同時發現安養中心病患有極高比例的抗藥性菌株移生之情形（特別是抗藥性金黃色葡萄球菌），因此針對此類病患所在之安養中心環境，採取更積極的感控措施，以減少其病患移生高抗藥性細菌之盛行率，將有助於抗藥性菌株在這類環境中形成巨觀上的移生。

由現有初步分析的資料顯示，本研究於目前與後續執行上，發現對抗藥性腸球菌(VRE, vancomycin-resistant enterococci)的資料分析上，由於此類病患之病患數不足，而本身又不適合合併抗藥性金黃色葡萄球菌一起分析，因此在本研究可預見後續所建立之預測模式，可能無法預測病患是否發生抗藥性腸球菌移生，此為本研究之侷限性。

總結而言，就本研究的收案進度與初步分析之結果，可預期後續將可針對格蘭氏陽性菌與格蘭氏陰性菌，分別建立不同之預測模式，並利用後續主動監測的資料驗證其預測的效度，以期可以提供具科學實證的預測模式供臨床醫師與感控人員實際應用。

## **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

區域性院內感染分子生物流行病學中心之重要任務為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 [110-11]。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 CTX-M-3 為主 [16]。本研究計畫將延續此精神，收集參與計畫醫院院內感染多重抗藥性

致病菌，調查其產生抗藥性之分子生物特徵與建立其 DNA 指紋(PFGE)資料庫。

台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 確認有 6 株同一基因型(A)之群突發。台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 主要並非由相同基因型之群突發，但有零星菌株屬於 A-1 及 A-2 之相同亞型，仍需持續觀察與注意。嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii* 主要並非由相同基因型之群突發，但已有相同亞型之散在性分佈，仍需持續觀察與注意。



## 五、結論與建議

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

擬於 97 年 11 月 23 舉辦「呼吸照護暨病人安全之感染管制」研討會。及「carbapenem 抗藥不動桿菌感染管制措施—強調慢性呼吸照護病房感染管制措施」專家論壇，會後將彙整本計畫之成果、文獻回顧及專家意見，建立 CRAB 之感染控制措施指引草案，提供疾管局相關諮委會討論，以供醫院參考及遵循。初稿如下。

1. **足夠的資源以推動感控工作**：感染管制師增加，積極推行感染管制措施，包括全院手部衛生運動。*Acinetobacter* 在 2003 年以前增加趨勢明顯，尤其是 XDRAB，但 2004 年之後開始下降，此下降趨勢在加護病房較明顯且較早改變。
2. **持續監測，及時介入，使群突發或抗藥性細菌得以適時控制**：院感監測目的在於發現問題，澄清癥結之所在，加以改善，並追蹤成效。密切與臨床醫療人員及檢驗單位合作，隨時監控抗藥性菌株的來源，藉此隨時提供給第一線醫護人員或感控單位在執行臨床照護時之警訊。平日之運作及警覺是基礎，以保障疫情時之人員應變能力。
3. **積極推行感染管制措施並實地稽核遵從度**：應針對醫療及護理行為訂定標準作業流程，將感控重點包含其中，宣導教育相關人員確實遵守並落實，並定期檢討更新。應持續推動 Clean Care is Safer Care，應持續強調手部衛生，導管置放無菌技術、換藥無菌技術、環境清潔等。
4. **醫療發展應同時兼顧感染管制措施**：台灣之抗藥性菌株之流行，因醫療發展可能有其特殊之處。除了抗生素之篩選壓力，更應重視各機構/單位內之交叉傳播及機構/單位之間互相之病患移轉所導致。應要求

加護病房(ICU)、呼吸照護中心(RCC)及慢性呼吸照護病房(RCW)相關單位之呼吸照護感染管制措施，包括感控觀念是否逐年更新，感控措施是否確實執行，感控環境是否有適當的監督？相信這部分有待胸腔科醫師、感染科醫師、感染管制單位與護理單位共同努力。呼吸治療單位應與感控人員積極互動，提供病患適切的呼吸照護治療，加強呼吸道之分泌物，痰液之清除，將可有效的減少抗藥性菌株之移生，進而減少抗生素之使用壓力。最後當可降低台灣之抗藥性菌株。

5. **加護病房或高危險群病人主動微生物篩檢**：分析包氏不動桿菌的主動篩檢期間的新增個案，發現只靠臨床送檢，只找到 35% 的新增個案，有高達 65% 的新增個案是靠主動篩檢的方式發現的。可應用 PCR 或 多重微珠陣列核酸種別鑑定平台技術進行快速檢驗。
6. 持續落實感染控制措施，有助於營運收益，對於保障病人就醫的安全、同仁健康、以及節省社會成本，更是無形效益，節省醫療資源。

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

各醫學中心之後線抗生素使用之種類及使用負荷量存有很大的差異。而後線抗生素使用負荷量與總院內感染率及黴菌菌血症感染率有正向關係；然而，在本項研究的初步分析中尚無釐清各醫院病患的特性及疾病嚴重度是否影響其院內感染率及後續相關後線抗生素使用的差異。

**建議**：各醫院收集之抗生素使用之種類及使用量與各項院內感染率細部資料項次各具差異性，造成醫院間資料比較的困難。因此，可規畫前瞻性格式化短期資料收集，以釐清回溯性研究無法回答的疑問。

## 子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響

針對調查結果，本研究初步整理出兩項建議事項，提供給各醫療院所及行政主管機關作為參考：

### 一、人力方面

由此可見國內醫院對國外醫院在感染管制護理師的需求上低了3倍，加以傳染病通報與檢體作業負荷大量增加、病人照護服務的複雜度增加、病人疾病嚴重度上升及健康照護相關活動增加，致使感染管制專業人員的工作量與工作複雜度驟增，也導致感染控制業務的推行與落實將受到限制，因此，增加感染管制人力應是當務之急，使國內感染控制人力能夠儘量符合國際規範，減少感控師負責床數。

當前國內醫院對於感染管制護理師（ICN）的配置原則（97年醫院感染管制實地查核工作手冊），以齊頭式的方式取總病床數為基準，規範每300床設置一名ICN，並且至少有一半以上的ICN，一年內接受感染控制訓練，累計學分達20學分以上[3]，此查核基準是否合適應加以考量，建議應區分醫院層級或病房單位特性（如：重症單位、洗腎室等）。

### 二、感染管制政策方面

針對感管人員在收集院內感染資料時感到電腦軟體使用的訓練不足、缺乏資料分析的能力等個人能力問題，尤其是流行病學與生物統計學方面的訓練，以及電腦統計軟體的使用，這兩大類的能力訓練不足，將導致感染專業人員無法針對院內感染發生時的當下提出有力的證據，也可能間接影響到醫院高階主管對院內感染管制的重視程度，建議應再加強感染管制人員的教育訓練，且感管人員亦應藉由主動參加研討會、研習會或參與學習等方式，強化感染管制專業的知能及電腦軟體與資料分析能力。

醫院普遍缺乏電腦化蒐集院感資料，若能建立主動監測電腦資訊系統，將可節省下不少時間，如此感染管制護理師將更有時間對感控資料進

行更詳細的統計分析，進一步根據統計分析結果提出更準確的報告，以感  
染控制業務的品質。

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

本計畫運用本院之微生物資料庫分析探討運用微生物監測以發生群突發之價值，初步使用平均數加 2 個標準差為警示標準，及近期之群突發案件來驗證其可行性。結果發現除開刀房群聚(Outbreak 2)無法測得外，其餘兩個群突發(Outbreak 1 and 3)皆可測得，而且可能可提早警示，或可能有其他未被發現之群突發。之所以無法測得 Outbreak 2，推測可能是其發生於開刀房，病人分散於各病房(06B、09A、09D、11D 病房)，以致於其菌株分離數可能被基礎的、所謂的固有(endemic)移生(colonization)/感染(infection)型態所稀釋，因而無法測得，日後可考慮其他分類方式來提高其偵測能力。目前以 2 個標準差為判定標準，初步獲得不錯的效果，預計 2009 年將繼續進行前瞻性監測，將此系統與現行院感護士監測並行，進一步分析此系統對群突發監測之效能。

#### **子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估**

早期主動抗藥性微生物篩檢對於降低院內感染有一定的效益存在。

#### **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

- (1) 目前完成本院呼吸照護病房致病微生物之菌種種類、抗生素之有效性、抗藥性微生物、多重性抗藥菌院內感染率之分析。
- (2) 由本院之呼吸照護中心感染菌種過去幾年來之改變，並且與一般病房、急性加護病房比較，呼吸照護中心之抗藥性感染菌種明顯偏高，因此、需要本計劃之後續介入，以改善此狀況。
- (3) 未來希望能監測檢出菌種之分子分型法比對，以瞭解抗藥性微生物的傳播狀況。

## 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查

本研究於目前為止，共收錄病患共四十六位，其中屬於抗藥性菌株移生者二十三位，對照組則依照原有研究設計，控制菌株類別，同樣收集二十三位培養沒有抗藥性菌株的病患，紀錄病患人口學與流行病學上各種醫療相關暴露史之危險因子，以進行進一步之分析。

初步統計發現總計共三十株高抗藥性菌株分屬這二十三位抗藥性菌株移生者，其培養部位按照次數多寡依次為痰液(9)、尿液(9)、血液(6)、傷口分泌物(5)、膽汁(1)。若依照培養菌株別分析，依照發生次數多寡分別為 *E. coli* (8)、Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (7)、*baumannii* (4)、*P. aeruginosa* (4)、*K. pneumoniae* (3)、*P. mirabilis* (2)、*S. maltiphilia* (1)、Methicillin-resistant *S. saprophyticus* (1)。

依照估計本階段研究，預計三個月內可收錄病患共約 450~500 位病患，以進行有效的多變數分析，以釐清急診病患帶有高抗藥性細菌移生之危險因子。

## 子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測

已完成協助調查台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 確認有 6 株同一基因型(A)之群突發。另外台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 與嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii* 之細菌並非相同基因型，故不屬於群突發之流行菌株。但有些菌株屬於相同亞型，判斷該菌株已長期存在於醫院內，並已進行基因演化，故仍需持續觀察與注意。

## 六、計畫重要研究成果及具體建議

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

此乃一年半計畫之第一個半年，擬於計畫完成時提出研究成果及具體建議。

### 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

各醫學中心之後線抗生素使用之種類及使用負荷量存有很大的差異。而後線抗生素使用負荷量與總院內感染率及黴菌菌血症感染率有正向關係；然而，在本項研究的初步分析中尚無釐清各醫院病患的特性及疾病嚴重度是否影響其院內感染率及後續相關後線抗生素使用的差異。

本研究初期研究發現要以抗生素使用型態與院內感染率及特定部位感染率及院內感染菌種抗藥性類型作比較有先天抗生素統計資料的不全以及院內感染率的不確定性；因此，嘗試使用世界衛生組織(World Health Organization, WHO)[10]建議的**定義每日劑量**(defined daily dose, DDD)的制式方法系統而完整地收集及計算各類抗生素的使用負荷量；以及收集各醫院歷年實驗室分離菌株及抗生素感受性及院內感染菌株及抗藥性報表，再作為抗生素使用量變遷及院內感染率與抗藥性細菌變遷的關聯性比較研究。

本研究應証要比較研究抗生素的使用管理成效與抗藥性細菌變遷的關聯性，最有力的工具即為各醫院若都能使用 WHO 的 DDD 計算各類抗生素的使用負荷量，不僅可作為各醫院內部管理控制各類抗生素使用成效變遷參考，且可作為各醫院間各類抗生素使用量的客觀比較基準；另外，亦可作為監測細菌抗藥性產生及變遷與各類抗生素使用負荷量的關聯性比較。

建議：若衛生主管單位欲有效管制抗生素使用以抑制細菌抗藥性日益嚴重內的問題，則以收集比較各醫院每年、月各類抗生素使用量 DDD 及各醫院每年實驗室分離菌株及抗生素感受性試驗結果抗藥性以作為監測之品

質指標，將可促進各醫院進行抗生素使用有效管理措施及實質監測其成效及細菌抗藥性產生及變遷。

### **子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響**

1. 國內外醫院在感染管制護理師的需求上有不小的落差，增加感染管制人力應是當務之急，並且應該區分醫院層級或病房單位特性（如：重症單位、洗腎室等），而有不同感控人力配置。
2. 加強感染管制人員的教育訓練，尤其是流行病學、生物統計學等可應用在各項感染監測之資料分析與改善成效分析。
3. 醫院普遍缺乏電腦化搜集院感資料，若能建立主動監測電腦資訊系統，將可節省下不少人工監測時間，如此感染管制護理師將更有時間對感控資料進行更詳細的統計分析，進一步根據統計分析結果提出更準確的報告，以提高感染控制業務的品質。

### **子計畫 4 建立微生物監測/警示系統**

#### **重要研究成果：**

1. 建立電腦化自動分析、監測/警示系統資料庫：已成功運用 Microsoft<sup>®</sup> Office Access 2003 軟體建立關聯式資料庫(Relational Database, RDB)，藉由開放式資料庫連結(Open Database Connectivity, ODBC)驅動程式建立與本院醫院資料系統與實驗室資訊系統之連結，並運用新增查詢之方式以將擷取之資料以[最後更新日期]為切點依時序新增轉入 MDB 資料表。程式執行之效能如預期未對臨床日常作業造成影響(遲滯)。
2. 建立可行之監控參數：已成功將所擷取流行病學重要細菌，包括 *Acinetobacter baumannii*, *Burholderia cepacia*, *Chryseobacterium species*, *Enterococcus species*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*



(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and coagulase-negative *Staphylococcus*)，資料以單位別及不同時間區間(週、月、年)交叉分析，並計算其平均數、標準偏差、中位數。

3. 驗證電腦化警示參數之可行性：利用已經感控調查之群突發案件來驗證預定警示參數之偵測效力，以確認警示系統之可用性。2007年8月至2008年10月共計有三件紀錄有案之群突發調查報告。結果發現除開刀房群聚(Outbreak 2)無法測得外，其餘兩個群突發(Outbreak 1 and 3)皆可測得，而且可能可提早警示，或可能有其他未被發現之群突發。

#### **具體建議：**

預計2009年將繼續進行前瞻性監測，將此系統與現行院感護士監測並行，進一步分析此系統對群突發監測之效能。由於本系統運用廣為使用的電腦軟體(Microsoft® Office Access 2003)作為開發工具，其未來的可移植性及應用性彈性甚大，若2009年驗證之敏感性、特異性，陽性預測值及陰性預測值不錯的話，可考慮將其應用於其他醫療照護機、提高院內感染群突發之偵測能力。

#### **子計畫5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估**

1. 對於加護病房 VRE 主動監測及隔離措施，6月主動監測個案為287例，移生個案為27例，移生率為9.4%，VRE 院內感染個案為1；7月主動監測個案為305例，移生個案為34例，移生率為11.1%，VRE 院內感染個案為2例，8月主動監測個案為260例，移生個案為36例，移生率為13.9%，VRE 院內感染個案為1例，9月主動監測個案為270例，移生個案為22例，VRE 院內感染個案為0例，移生率為8.2%，10月主動監測個案為288例，移生個案為19例，移生率為6.6%，VRE 院內

感染個案為 1 例。

2. 早期偵測 MRSA 帶菌者，及早實施隔離措施，以 96 年 7 月至 97 年 6 月為實施主動監測前之對照組，總計 *S.aureus* 總數為 366 例，MRSA 總數為 342 例，MRSA 比率為 93.4%，而 97 年 7 月開始進行早期偵測 MRSA 帶菌者，病人入住內科加護病房則嚴格要求醫護人員採行接觸隔離措施，若為 MRSA 陽性個案則嚴格要求持續以上措施，從 97 年 7 月至 97 年 10 月共計監測 100 位入住內科加護中心之新病人，共有 31 位病人被測出帶有 MRSA，比率為 31%，對於這些 MRSA 陽性病人依照前述要求確實做到接觸隔離措施，在這段時間內科加護病房 MRSA 的比例從 93.4% 降低至 91.7%。

#### **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

1. 在過去 9 年，呼吸照護中心(RCC)抗藥性菌株之盛行率逐年上升，包括 *Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus* 各種常見之抗藥性菌種皆然。
2. 呼吸照護中心(RCC)之這些抗藥性菌株之盛行率遠高於急性病床與加護病房之病患。
3. 呼吸照護中心(RCC)針對許多個別抗生素之抗藥性也是逐年升高。
4. 對 *Pseudomonas aeruginosa* 而言：對 Ciprofloxacin 抗藥性約 30%，對 Ceftazidium 抗藥性約 20~30%，反而對 Aminoglycosides(Amikacin)抗藥性逐年降低之趨勢，近兩年之抗藥性不到 10%。
5. 呼吸照護中心(RCC)之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言：下呼吸道感染仍是最常見之原因，約占 70.9%，死亡率可達 37.9%。在所有 *Pseudomonas aeruginosa* 感染患者，有 59.2% 是抗藥性菌株。也影響到病患的加護病房與呼吸照護中心 (RCC) 之住院天數、甚至最後的死亡率。

6. 抗生素使用的天數與 *Pseudomonas aeruginosa* 是否在加護病房感染，是關係是否產生抗藥性菌株的最主要因素。

進一步前瞻性的切入研究

1. 感控單位及護理單位協調有效之感控措施；利用感控的角度介入(包括醫護人員衛教.及確實洗手及隔離)
2. 探討各種抗藥性菌株在急性病床、加護病房、呼吸照護中心之轉移關聯性。
3. 感控措施之介入時機。加護病房之感控措施是否影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生。
4. 使用適當的抗生素。如 Salbactam、Tigecycline 介入時機。
5. 引進新的抗生素使用技術：針對呼吸道感染使用吸入型抗生素(如：Aminoglycosides [Amikacin or Gentamicin] 或 Colistin)。

這都是現在及未來持續在呼吸照護中心(RCC)要調查及實行之要點。也希望疾管局能繼續支持，讓慢性呼吸衰竭病患之照護更完善、讓醫療能更趨完整。進一步減少抗藥性菌株的產生，避免不適當抗生素的使用。

## **子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查**

### **重要研究成果：**

1. 急診室病患移生抗藥性細菌之危險因子，仍然以與醫療相關照護接觸之暴露為主，在沒有醫療相關暴露史之病患，移生高抗藥性細菌之比率仍然極低。
2. 就病患移生抗藥性細菌的流行病學資料分析來看，移生高抗藥性格蘭氏染色陰性菌之病患，與移生抗藥性格蘭氏染色陽性菌(以 MRSA 為代表)之病患，其獨立預測因子有極為不同之特性差異。
3. 移生高抗藥性格蘭氏染色陰性菌之病患，以曾經於三個月內住院，特別

是腦血管疾病病患有發生吸入性肺炎之情況，或最後一次住院中曾經有感染相關之診斷而須接受抗生素治療之病患，為臨床上重要之獨立預測因子。

4. 移生抗藥性格蘭氏染色陽性菌(以 MRSA 為代表)之病患，以安養中心病患，半年內曾經住過加護病房，以及一年內曾經被證實培養過有 MRSA 移生或感染之病患，為重要之獨立預測因子。
5. 本研究在感染控制計畫中，針對將來選擇高抗藥性移生危險性之病患，以採取經驗性隔離的措施上，提供重要的實證依據。
6. 本研究對臨床醫師在面對社區型感染病患時，選擇經驗性抗生素上有極為重要之用藥參考價值。
7. 對於民眾而言，減少不必要的醫療環境與抗生素暴露，為避免高抗藥性細菌移生之最佳辦法。

#### **具體建議：**

1. 合理的抗生素選擇，可以在病患安全與抗生素濫用之間獲得良好的平衡。
2. 特定醫療照護場所，特別是安養中心病患，因採取更積極的感控措施，以減少其病患移生高抗藥性細菌之盛行率。

#### **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

建立分子生物流行病學中心，可有效率的統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測，防止院內感染流行株之持續散播。

## 七、參考文獻

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–85.
2. Health Statistics Quarterly 2007. Deaths involving MRSA and *Clostridium difficile* continue to rise. *Health Statistics Quarterly* 2007.
3. Andrew F. Shorr. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45:S171–S176
4. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3471-84.
5. Lauderdale TL, McDonald LC, Shiau YR, et al: The status of antimicrobial resistance in Taiwan among Gram-negative pathogens: the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) Program, 2000. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004;48:211-9.
6. Sheng WH, Wang JT, Lu DCT, Chie WC, Chen YC, Chang SC: Comparative impact of hospital-acquired infections on medical costs, length of hospital stay and outcome between community hospitals and medical centres. *J Hosp Infect* 2005;59:205-14.
7. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16):1–45.

8. WHO: *WHO Guidelines for Hand Hygiene in Health Care (Advanced Draft)*, WHO Geneva 2006. (accessed Sept 5, 2006) <http://www.who.int/patientsafety/challenge/en>
9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007. [access April 22, 2008] Available at [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_isolation.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html)
10. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29.
11. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249–72.
12. 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 Hosp Epidemiol* 2003; 24:362–86.
13. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection* 2006; 63S:S1-S44.
14. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. [access April 22, 2008] Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>

15. Schulster LM, Chinn RYW, Arduino MJ, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, Besser R, Fields B, McNeil MM, Whitney C, Wong S, Juranek D, Cleveland J. Guideline for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities, 2003. From CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Chicago IL; American Society for Healthcare Engineering/American Hospital Association; 2004. [access April 22, 2008] Also Available at [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_environmentinfection.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_environmentinfection.html)
16. Perencevich EN, Stone PW, Wright SB, Carmeli Y, Fisman DN, Cosgrove SE. Raising Standards While Watching the Bottom Line: Making a Business Case for Infection Control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1121–1133.
17. Campbell NC, Murray E, Darbyshire J, Emery J, Farmer A, et al. Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ* 2007;334:455-59.
18. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich EN. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007;45:901–907.
19. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27:299–309.
20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
21. Wang JT, Chang SC, Ko WJ, Wang LH, Luh KT: A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J Hosp Infect* 2001;47:104-9.
22. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, Wang LH, Lin HC, Chen ML, Pan HJ,

- Ko WJ, Chang SC, Lin FY: Healthcare associated outbreak due to pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:97-102.
23. Chan PC, Huang LM, Lin HC, Chang LY, Chen ML, Lu CY, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Pan HJ, Wang JT, Chang SC, Chen YC. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:423-9.
24. Wang JT, Chen YC, Chang SC, Chen ML, Pan HJ, Chang YY, Sun CC, Wang LH, Wang SH, Lin HC, Chien SF, Tseng MS: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. *J Hosp Infect* 2004;58:97-103.
25. Susan S. Huang, Deborah S. Yokoe, Virginia L. Hinrichsen, Laura S. Spurchise, Rupak Datta, Irina Miroshnik, Richard Platt. Impact of Routine Intensive Care Unit Surveillance Cultures and Resultant Barrier Precautions on Hospital-Wide Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;43:971–978.
26. Wang JT, McDonald LC, Chang SC, Ho M: Community-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia in adult patients in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2002;40:1526-9.
27. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. *Annals of Internal Medicine* 2002;136:834-44.
28. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):246-53.
29. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S, Brown EM, Wiffen PJ, Davey PG. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of Outbreak



- Reports and Intervention studies of Nosocomial infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;59:833-40.
30. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):57–61.
  31. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control* 2007; 35:97–101.
  32. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1347–50.
  33. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of “colonization pressure” in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158:1127–32.
  34. Poirel L and Nordmann. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 12:826-836.
  35. Abbo A, Navon-venezia S, Hammer-Muntz O, et al: Multiple-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11:22-8.
  36. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA: Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:1-17.
  37. Mylotte JM, Goodnough S, Tayara A: Antibiotic-resistant organisms among long-term care facility residents on admission to an inpatient geriatrics unit: Retrospective and prospective surveillance. *Am J Infect Control* 2001;29:139-44.
  38. Nicolle LE: Infection control in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2000;31:752-6.
  39. Burke JP. Infection control – A problem for patient safety. *N Engl J Med*

- 2002;348:651-56
40. Murphy DM: From expert data collectors to interventionists: changing the focus for infection control professionals. *Am J Infect Control* 2002;30:120-32.
  41. 林明滢, 王復德. 感控人員之角色轉換~由『資料收集』到『介入措施』. *感染控制雜誌* 2006;十五卷三期
  42. 國家衛生研究院臨床研究組暨衛生政策研發中心. 台灣抗生素使用及細菌抗藥性政策建言. *感染控制雜誌*十五卷六期
  43. 蘇益仁. 抗生素使用及抗藥性國家監測體系之建立刻不容緩—做好院內感控才能解決抗生素抗藥性問題. *感染控制雜誌*十五卷五期
  44. 陳瑛瑛、陳媽紅、王復德, 抗藥性微生物院內感染之防治策略, *臨床醫學* 2006; 57: 127-34.
  45. Clancy CM, Kramerow DG: Evidence-based medicine meets cost effectiveness analysis. *JAMA* 1996;276:329-30.
  46. Victoria JF: Starting to learn about the costs of nosocomial infection in the new millennium: where do we go from here? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:174-6.
  47. 陳瑛瑛, 王復德. 經濟評估在醫院感染管制. *感染控制雜誌*十四卷三期
  48. Quality Indicator Study Group: An approach to the evaluation of quality indicator of the outcome of care in hospitalized patients: with a focus on nosocomial infection indicators. *Am J Infect Control* 1995;23:215-22.
  49. Getchell-White SI, Donowitz LG, Gröschel DH. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1989 Sep;10(9):402-7.
  50. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I,

- Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997 Nov;35(11):2819-25.
51. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest.* 2001 Oct;120(4):1072-7.
  52. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter pneumonia* in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol.* 2002 Feb;40(2):685-6.
  53. Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 8;96(12):6908-13.
  54. Christophe Fraser, Steven Riley, Roy M. Anderson, and Neil M. Ferguson. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 April 20; 101(16): 6146–6151.
  55. Ronald E. Polk, Christina Fox, Anne Mahoney, Jim Letcavage, Conan MacDougall. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:664-70.
  56. M. C. J. Bootsma, O. Diekmann, and M. J. M. Bonten. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 April 4; 103(14): 5620–5625.
  57. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant

community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*. 2006 Jan;129(1):102-9.

58. Oncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Ozkan S, Emekdaş G, Cavuşlu S, Us MH, Pahsa A, Gökben M. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect*. 2002 May;51(1):47-51.
59. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug;11(8):1218-24.
60. Aurora E. Pop-Vicas, Erika M. C. D'Agata. The Rising Influx of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli into a Tertiary Care Hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1792-8.
61. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Apr;24(4):284-95.
62. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, Kim D, Rosenbaum P, Ciesla N, Srinivasan A, Ross T, Carroll K, Perl TM. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*. 2004 Dec 22;292(24):3006-11.
63. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, Evans I, Murphy P. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004 Feb;56(2):106-10.
64. Daniel P. McQuillen, Russell M. Petrak, Ronald B. Wasserman, Ronald G. Nahass, Jason A. Scull, Lawrence P. Martinelli. The Value of Infectious Diseases Specialists: Non-Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1051-63.
65. D'Agata EM, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the

- impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):2004-11.
66. Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, Arias KM, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Kaye KS, Klompas M, Lo E, Marschall J, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Podgorny K, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Classen D. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Oct;29 Suppl 1:S12-21.
67. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP; Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project; National Nosocomial Infections Surveillance Systems Hospitals. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis.* 2002 Jul;8(7):702-7.
68. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Feb 2;96(3):1152-6.
69. R. Monina Klevens, Jonathan R. Edwards, and R. P. Gaynes, for the National Nosocomial Infections Surveillance System The Impact of Antimicrobial-Resistant, Health Care–Associated Infections on Mortality in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 47:927-30.
70. Vollaard EJ. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Mar;38(3):409-14.

71. Donskey CJ. Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S62-9.
72. Cooper BS, Medley GF, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 6;101(27):10223-8.
73. Smith DL, Levin SA, Laxminarayan R. Strategic interactions in multi-institutional epidemics of antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 22;102(8):3153-8.
74. Patricia W. Stone, Monika Pogorzelska, Lauren Kunches, Lisa R. Hirschhorn. Healthcare Epidemiology: Hospital Staffing and Health Care–Associated Infections: A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2008; 47:937-44.
75. Goodman ER, Platt R, Bass R, Onderdonk AB, Yokoe DS, Huang SS. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on surfaces in intensive care unit rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Jul;29(7):593-9.
76. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershov RC, Fridkin SK, Weinstein RA. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis*. 2002 Dec 15;35(12):1491-7.
77. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, McGowan JE Jr; Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project Hospitals. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jul;8(7):697-701.
78. Webb GF, D'Agata EM, Magal P, Ruan S. A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 13;102(37):13343-8.

79. D'Agata EM. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Apr;26(4):338-41.

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

1. Kolar M, Urbanek K, Vagnerova I, Koukalova D: **The influence of antibiotic use on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci.** *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2006, **31**(1):67-72.
2. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT: **Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan.** *International journal of antimicrobial agents* 2005, **26**(6):463-472.
3. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN: **Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001).** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004, **53**(2):290-296.
4. McGowan JE, Jr.: **Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use?** *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1987, **63**(3):253-268.
5. Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, Johnson C, Edmond M, Polk RE: **Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States.** *Pharmacotherapy* 2008, **28**(7):906-912.
6. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, Macdougall C: **Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**(5):664-670.
7. Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD: **Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in**

- intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units.** *Intensive care medicine* 2004, **30**(6):1089-1096.
8. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, Tasbakan M, Pullukcu H, Tunger A, Buke C, Ulusoy S: **Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance.** *The Journal of infection* 2007, **55**(1):41-48.
  9. Marra F, Patrick DM, White R, Ng H, Bowie WR, Hutchinson JM: **Effect of formulary policy decisions on antimicrobial drug utilization in British Columbia.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2005, **55**(1):95-101.
  10. WHO (ed.): **World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs.** Oslo, Norway: WHO, 2008. Available at: <http://www.whocc.no/atcddd/>. Accessed 04 December 2008.; 2008.

### **子計畫 3 醫院感染管制措施及抗生素使用對抗藥性的影響**

1. 何曼德：正視台灣抗生素抗藥性問題。國家衛生研究院簡訊 1999; 4(6):15-8。
2. 行政院衛生署疾病管制局：醫學中心加護病房院內感染季報。中華民國 97 年 4-6 月。
3. 行政院衛生署疾病管制局：97 年醫院感染管制實地查核工作手冊。中華民國 97 年 6 月。
4. 國家衛生研究院：台灣細菌抗藥性問題嚴重宜提出改善政策—臨床組之全國微生物抗藥性監測計畫。國家衛生研究院院訊 2007;12(1):18-21。
5. 張上淳：台灣近年來抗生素使用改善措施及其影響。院內感染控制雜誌 2003;2:33-42。



6. 張德銘、黃勤鎮、林鉅銀：「抗生素濫用影響國人健康」專案調查報告。  
台北市：凱倫出版社，2000年5月。
7. 張依同：全民健保特約醫事機構住院病患抗微生物製劑處方型態分析。  
國立台灣大學藥學研究所碩士論文，2000。
8. 楊招瑛：台灣感染管制的未來？台灣醫院感染管制學會第十四次會員大會暨學術研討會。台北：台北市政府二樓親子劇場。2007年1月21日。
9. 楊采菱：全國微生物抗藥性監測計畫（Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR）。*感染控制雜誌* 2005;15(5):313-18。
10. Carrico R, Heath J, Ritter J, et al: Staffing. 2nd. ed. *APIC text of infection control and epidemiology*. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. 2005:36-1– 36-6.
11. Dominguez TE, Chalom R, Costarino AT Jr.: The impact of adverse patient occurrences on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2001; 29(1):169-74.
12. Gastmeier P: Nosocomial infection surveillance and control policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:295-301.
13. Gaynes R, Richards C, Edwards J, et al: Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7:295-8.
14. Gilmore GK: Evolving standards challenge compliance. *Nurs Manage* 2003;34:24, 26.
15. Hay A: Audit in infection control. *J Hosp Infect* 2006;62:270-7.
16. Huston WJ, Wisconsin EC: Antibiotics: neither cost effective nor 'cough' effective. *The Journal of Family Practice* 1997;44(3):261-5.
17. McKibben L, Horan TC, Tokars JI, et al: Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:580-7.

18. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ: Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. *Am J Infect Control* 2002;30:321-33.
19. Reybrouck G, Vande Putte M, Zumofen M, et al: The organization of infection control in Belgium. *J Hosp Infect* 2001;47:32-5.
20. Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, et al: Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: a consensus panel report. *Am J Infect Control* 1998;26:47-60.
21. Slonim AD, Singh N. Nosocomial bloodstream infection and cost. *Critical Care Medicine* 2001; 29:1849.
22. Wenzel RP: The Lowbury Lecture. The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 1995;31:79-87.
23. WHO (2007). WHO guidelines on hand hygiene in health care (Advanced draft). Available <http://www.cec.health.nsw.gov.au/pdf/WHOGuidelinesAdvancedDraft.pdf>
24. Waltz CF, Strickland OL, Lenz ER: *Measurement in nursing research*, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott, 1991.
25. Yin-Yin Chen, Yi-Chang Chou, Pesus Chou: Impact of Nosocomial Infection on Cost of Illness and Length of Stay in Intensive Care Units. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005;26(3):281-87.

#### **子計畫 4 建立微生物監測／警示系統**

1. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):281-7.
2. Sheng WH, Wang JT, Lu DC, Chie WC, Chen YC, Chang SC. Comparative impact of hospital-acquired infections on medical costs, length of hospital stay and outcome between community hospitals and medical centres. *J Hosp*

- Infect. 2005;59(3):205-14.
3. Sheng WH, Chie WC, Chen YC, Hung CC, Wang JT, Chang SC. Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(5):318-26.
  4. 呂學重。感染管制。台北：藝軒圖書出版社（1995）
  5. Edmond MB. National and International Surveillance Systems for Nosocomial Infections. In: Wenzel RP, eds. *Prevention and Control of Nosocomial infections.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
  6. Daneman N, Green KA, Low DE, Simor AE, Willey B, Schwartz B, Toye B, Jessamine P, Tyrrell GJ, Krajdén S, Ramage L, Rose D, Schertzberg R, Bragg D, McGeer A; Ontario Group A Streptococcal Study Group. Surveillance for Hospital Outbreaks of Invasive Group A Streptococcal Infections in Ontario, Canada, 1992 to 2000. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):234-41.
  7. Brossette SE, Hacek DM, Gavin PJ, Kamdar MA, Gadbois KD, Fisher AG, Peterson LR. A laboratory-based, hospital-wide, electronic marker for nosocomial infection: the future of infection control surveillance? *Am J Clin Pathol.* 2006;125(1):34-9.
  8. Farley JE, Srinivasan A, Richards A, Song X, McEachen J, Perl TM. Handheld computer surveillance: shoe-leather epidemiology in the "palm" of your hand. *Am J Infect Control.* 2005;33(8):444-9.
  9. Wright MO, Perencevich EN, Novak C, Hebden JN, Standiford HC, Harris AD. Preliminary assessment of an automated surveillance system for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(4):325-32.
  10. Hacek DM, Cordell RL, Noskin GA, Peterson LR. Computer-assisted surveillance for detecting clonal outbreaks of nosocomial infection. *J Clin Microbiol.* 2004 Mar;42(3):1170-5.

## 子計畫 5 加護病房主動微生物篩檢對於改善院內感染之評估

1. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al: Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47:307-16.
2. Vincent JL: Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *Intensive Care Med*2000;26:3-8.
3. Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, et al: Surveillance of antibiotic resistance in Taiwan. *J Microbial Immunol Infect* 1999;32:239-49.
4. Fung CP, Ho MW, Wang FD, et al: Investigation of an outbreak caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cardiovascular surgery unit by ribotyping, randomly amplified polymorphic DNA and pulsed-field gel electrophoresis. *APMIS* 2001;109:474-80.
5. Yeh KM, Siu LK, Chang JC, et al: Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) carriage and infection in intensive care units. *Microb Drug Resist* 2004;10:177-83.
6. Wang JT, Chen YC, Chang SC, et al: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. *J Hosp Infect* 2004;58:97-103.
7. 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 Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
8. Fung CP, Hu BS, Lee SC, et al: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Taiwan: an island-wide surveillance study between 1996 and 1997. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:49-55.
9. Y Shi ZY, Enright MC, Wilkinson P, et al: Identification of three major clones of multiply antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Taiwanese hospitals by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol*

1998;36:3514-9.

10. Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, et al: Clonal dissemination of macrolide-resistant and penicillin-susceptible serotype 3 and penicillin-resistant Taiwan 19F-14 and 23F-15 *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan: a pilot surveillance study. *J Clin Microbiol* 2005;43:1640-5.
11. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, et al: Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect* 2006;62:6-21.
12. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al: Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene: infection control program. *Lancet* 2000;356:1307-12.
13. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, et al: Transfer of vancomycin-resistant enterococci via healthcare worker hands. *Arch Intern Med* 2005; 165:302-7.
14. Byers KE, Durbin LJ, Simonton BM, et al: Disinfection of hospital rooms contaminated by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:261-4.
15. Cunningham R, Jenks P, Northwood J, Wallis M, Ferguson S, Hunt S (2007) Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care. *J Hosp Infect* 65:24–28.
16. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI et al. (2006) Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect* 63S:S1–S44.

#### **子計畫 6 呼吸照護中心感染管制介入措施對於抗藥性細菌之效益評估**

1. Smaldone GC. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. *Respiratory Care*. 49(6):635-9, 2004.
2. Mubareka S. Rubinstein E. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in

- patients without cystic fibrosis. *Critical care (London, England)*. 9(1):29-30, 2005.
3. 李麗琴(Lih-Chyn Lee);盧美秀(Meei-Shiow Lu);張文英(Wen-Yin Chang);湯澡薰(Tzao-Shiun Tang);吳子卿(Tzu-Chin Wu) 比較呼吸照護病房與居家照護對長期呼吸器依賴病患之成效. 台灣醫學 6 卷 4 期(2002/07) 514-522.
  4. Wunderink RG. Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2(5):440-4, 2005.
  5. Apfalter P. Stoiser B. Barousch W. Nehr M. Kramer L. Burgmann H. Community-acquired bacteria frequently detected by means of quantitative polymerase chain reaction in nosocomial early-onset ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*. 33(7):1492-8, 2005.
  6. Cavalcanti M. Valencia M. Torres A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. *Microbes & Infection*. 7(2):292-301, 2005.
  7. 陳瑛瑛、陳媽紅、王復德，抗藥性微生物院內感染之防治策略，臨床醫學 2006; 57: 127-34.
  8. 呼吸照護病房感染管制指引. 衛生署疾病管制局感染控制組。
  9. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
  10. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, et al: Risk factors for Acinetobacter baumannii nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:939-46.
  11. 李南瑤、李欣純、劉恭宏、張科、黃紹宗、柯文謙. 南部某一醫學中心多重抗藥性 Acinetobacter baumannii 院內菌血. 感控雜誌 2003;13:266-74.

12. Seifert H, Strate A, Pulverer G: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995;74:340-9.
13. Seifert H, Baginski R, Schulze A, et al: Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:750-3.
14. 蘇益仁，「全國微生物抗藥性監測計劃(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)」、國家衛生研究院電子報 第 153 期。
15. Timurkaynak F. Can F. Azap OK. Demirbilek M. Arslan H. Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 27(3):224-8, 2006 Mar.
16. Greenwood, D., Sixty years on: Antimicrobial drug resistance comes of age, *Lancet* 346(Suppl.): s1, 1995.
17. Sahn, D.F., The role of clinical microbiology in the control and surveillance of antimicrobial resistance, *ASM News*, 62(1) : 25~29, 1996.
18. Hawkey, K. M. 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*. 317:657-660.
19. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled Gentamicin Reduces Airway Neutrophil Activity and Mucus Secretion in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*; 1997; 155: 2024-2029.
20. Michalopoulos A. Kasiakou SK. Mastora Z. Rellos K. Kapaskelis AM. Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Critical care (London, England)*. 9(1):R53-9, 2005.

21. Borade PS. Lee DK. Antibiotic resistance and nosocomial pneumonia. *Respiratory Medicine*. 99(11):1462, 2005.
22. Machado AR. Arns Cda C. Follador W. Guerra A. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 9(3):191-200, 2005.
23. Sun HK. Kuti JL. Nicolau DP. Pharmacodynamics of antimicrobials for the empirical treatment of nosocomial pneumonia: a report from the OPTAMA Program. *Critical Care Medicine*. 33(10):2222-7, 2005.
24. Berthelot P. Grattard F. Mallaval FO. Ros A. Lucht F. Pozzetto B. [Epidemiology of nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Pathologie Biologie*. 53(6):341-8, 2005.
25. Rosenthal VD. Guzman S. Migone O. Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *American Journal of Infection Control*. 33(3):157-61, 2005.
26. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiology Rev* 1991;4:35–51.
27. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:4009–4015
28. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standards. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Wayne PA, NCCLS, 2003.

#### 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查



1. Pop-Vicas AE and D'Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005;40:1792-8.
2. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–85.
3. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965–73.
4. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:57–61.
5. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-32.
6. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What Infection Control Interventions Should Be Undertaken to Control Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria? *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:S57–S61.
7. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
8. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-74.

9. Marea, CL, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:236-42.
10. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis* 2008;46:787-94.
11. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 2006;43:S57-61.
12. Cooper BS, Medley GF, Stone SP, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital and the community: stealth dynamics and control catastrophes. *PNAS* 2004;101:10223-8.
13. Bootsma MCJ, Diekmann O, Bonton MJM. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. *PNAS* 2006;103:5620-5.
14. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, Harris AD, Morris JG Jr, Smith DL. Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1108–15.
15. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA “search and isolate” strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:127-133.
16. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;43:971-8.
17. Siddiqui AH, Harris AD, Hebden J, Wilson PD, Morris JG, Roghmann MC. The effect of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in

- high-risk units on vancomycin-resistant enterococci incidence hospital-wide. *Am J Infect Control* 2002;30:40-3.
18. Weber SG, Huang SS, Oriola S, et al. Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:249-60.
  19. Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001;344:11-6.
  20. Mody L, Kauffman CA, Donabedian S, Zervos M, Bradley SF. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents. *Clin Infect Dis* 2008;46:1368-73.
  21. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008;46:588-92.
  22. Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1114-6.
  23. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2008;46:1322-3.
  24. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the hospital. *Clin Infect Dis* 2006;42:925-34.

25. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. Clin Infect Dis 2007;45:1347-50.
26. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, et al. Real-time polymerase chain reaction detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on nosocomial transmission and costs. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1134-41.
27. Humphreys H. Can we do better in controlling and preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit (ICU)? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008. Published on-line.
28. Bracco D, Dubois MJ, Bouali R, Eggimann P. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. Intensive Care Med 2007;33:836-40.
29. Boyce JM, Havil NL, Otter JA, Adams NMT. Widespread environmental contamination associated with patients with diarrhea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the gastrointestinal tract. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1142-7.

#### **子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於**

#### **醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測**

1. Haley RW, Schaberg DR, Crossley KB, Von Allmen SD, McGowan JE Jr. 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, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. Am J

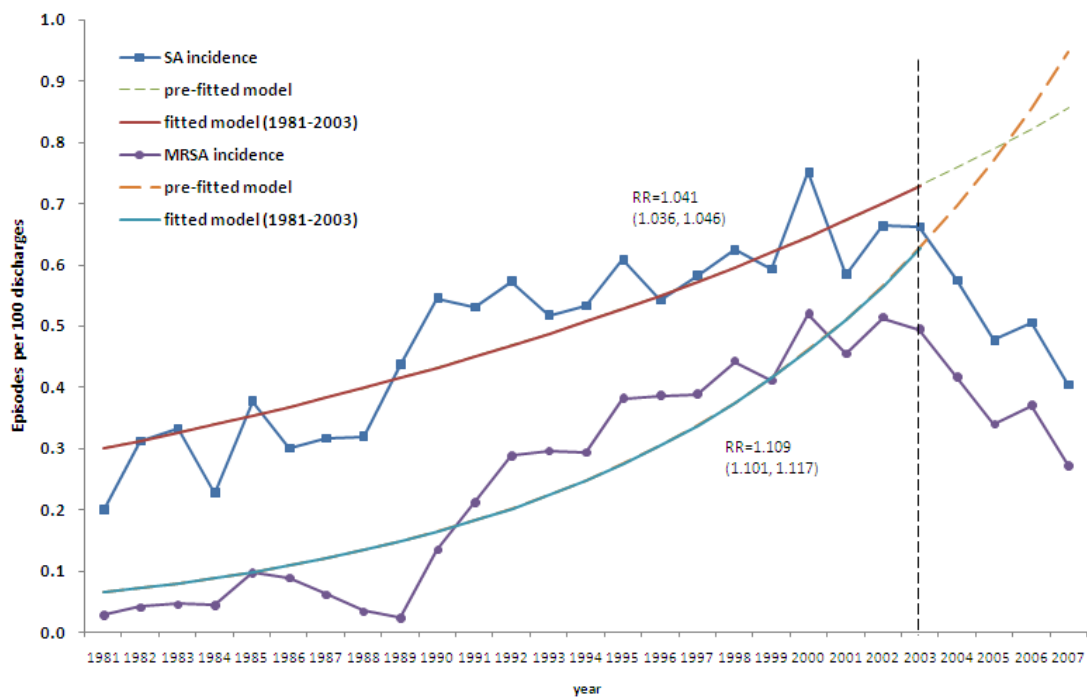
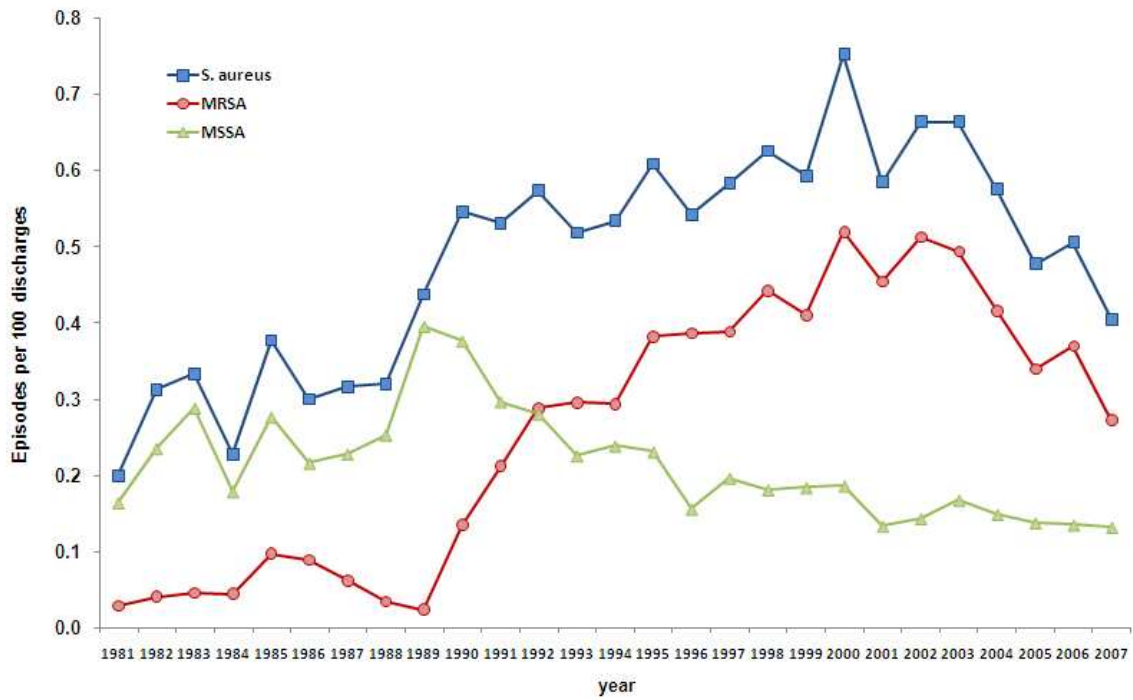
- Epidemiol 1985;121:159-67.
3. Haley RW, White JW, Culver DH, Hughes JM. The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system. An empirical determination from a nationally representative sample. JAMA 1987;257:1611-4.
  4. Sheng WH, Wang SW, Chang YY, Wang LH, Lin HC, Chang SC. Evaluation of extra-cost and hospitalization attributable to nosocomial infections. 中華民國醫院感染管制學會第九次學術研討會論文摘要 p56, 91 年 1 月台中榮總.
  5. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985;121:182-205.
  6. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol 2002;40:1298-302.
  7. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, Coffman SL, Hollis RJ, Edmond MB, Wenzel RP. Inducible amp C beta-lactamase producing gram-negative 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.
  8. de Lencastre H, Severina EP, Roberts RB, Kreiswirth BN, Tomasz A. 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.
9. Roberts RB, de Lencastre A, Eisner W, Severina EP, Shopsin B, Kreiswirth BN, Tomasz A. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. MRSA Collaborative Study Group. J Infect Dis 1998;178:164-71.
  10. Yu WL, Winokur PL, Jones RN, Sader HS. Surveillance in Taiwan using molecular epidemiology for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:812-8.
  11. Yu WL, Winokur PL, Von Stein DL, Pfaller MA, Wang JH, Jones RN. 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.
  12. Joseph R., DiPersio, Lalitagauri M. Deshpande, Douglas J. Biedenbach, Mark A. Toleman, Timothy R. Walshc and Ronald N. Jones. Evolution and dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and molecular report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2003). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51:1-7.
  13. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, Klare I, Witte W, Bauernfeind A, Schneider I, Naber KG. 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.
  14. Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H, Pitt TL. 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.

15. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, Janssen P, Kaufmann ME, Garaizar J, Ursing J, Pitt TL. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996;34:1519-25.
16. Wu LT, Tsou MF, Wu HJ, Chen HE, Chuang YC, Yu WL. Survey of CTX-M-3 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) among cefotaxime-resistant *Serratia marcescens* at a medical center in middle Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49:125-9.
17. Tzelepi E, Giakkoupi P, Sofianou D, Loukova V, Kemeroglou A, Tsakris A. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*. *J Clin Microbiol* 2000;38:542-6.
18. Birnboim HC, Doly J. 1979. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res* 7:1513-23.  
Matthew MA, Harris AM, Marshall JJ, Riess GW. 1975. The use of isoelectric focusing for detection and identification of beta-lactamases. *J Gen Microbiol* 88:169-78

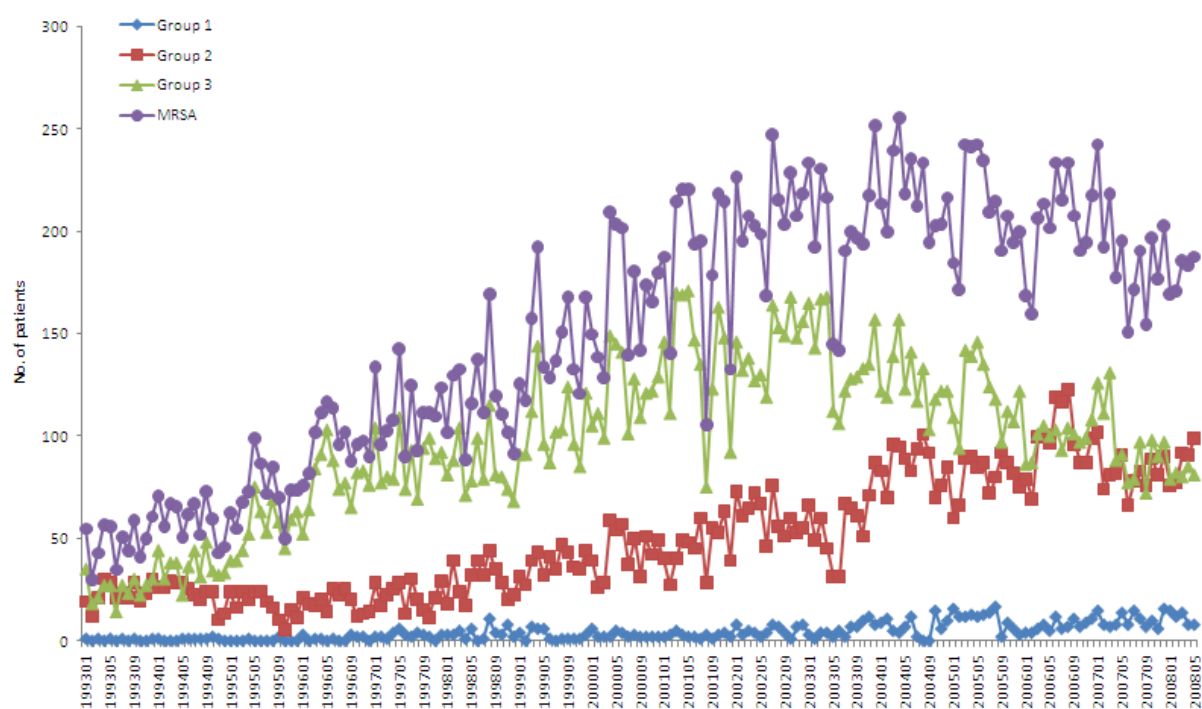
## 八、圖、表

### 子計畫 1 評估感染控制措施對醫療相關多重抗藥性細菌感染的影響

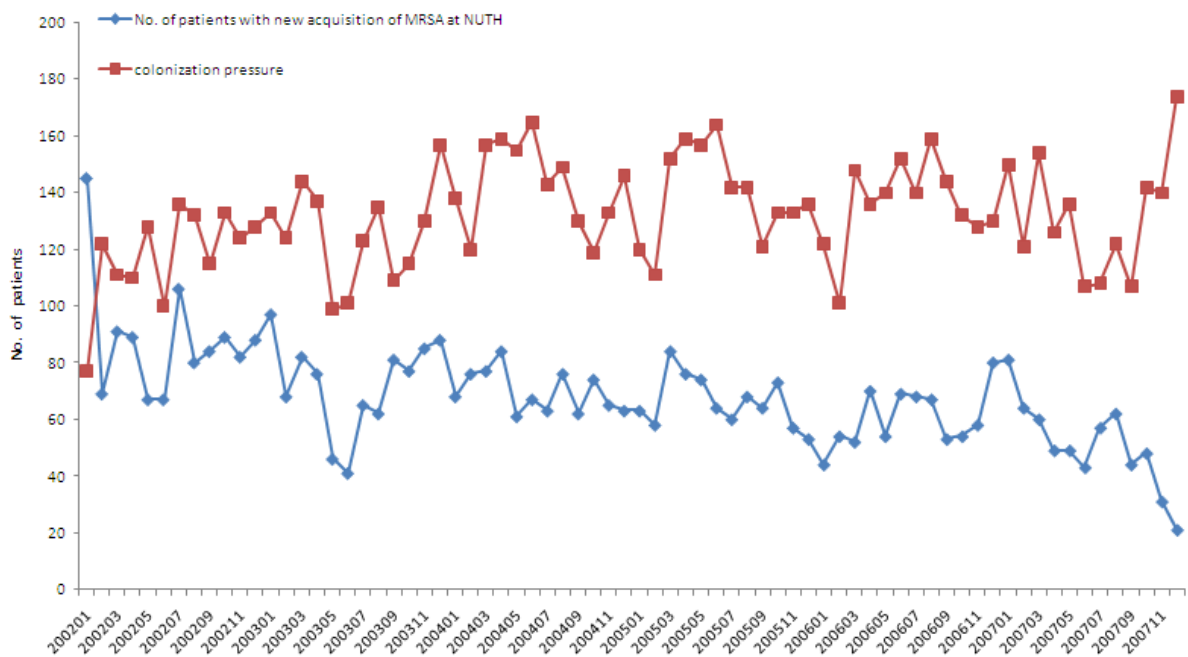




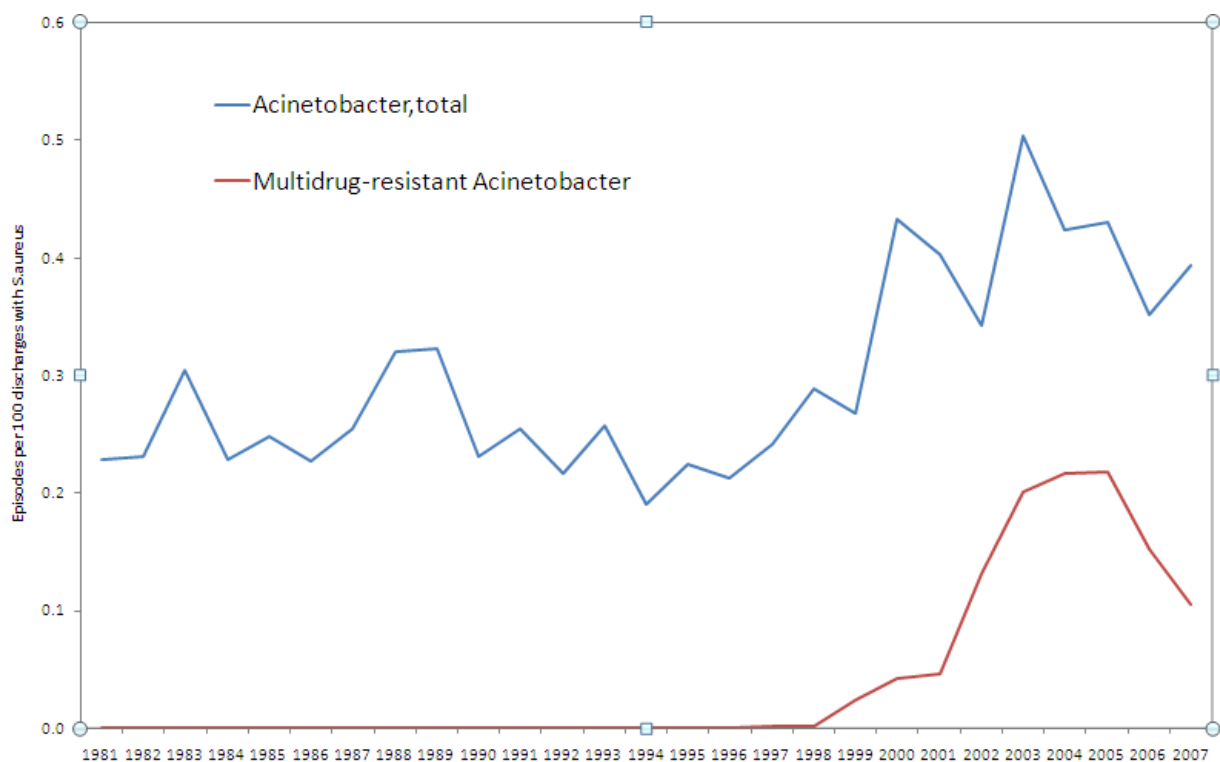
圖一：金黃葡萄球菌院內血流感染逐年增加(平均每年 11.1%，範圍 10.1%-12.2%)，至 2000 年達高峰。其中 MRSA 增加幅度更大(平均每年 18.6%，範圍 16.8-20.3%)，至 2000 年達高峰。而 2004-2006 年觀察值皆明顯低於預測值。MSSA 血液感染發生率也增加(每年平均 3.0%，範圍 2.7-5.3%)，1995 年達高峰。



圖二：針對 1993-2006 年全院門診、急診、及住院病人所有 MRSA 臨床菌株資料分析。依體外抗生素感受性分類為第一類(典型的社區型 MRSA)，第二類，及第三類(典型的院內感染型 MRSA)。

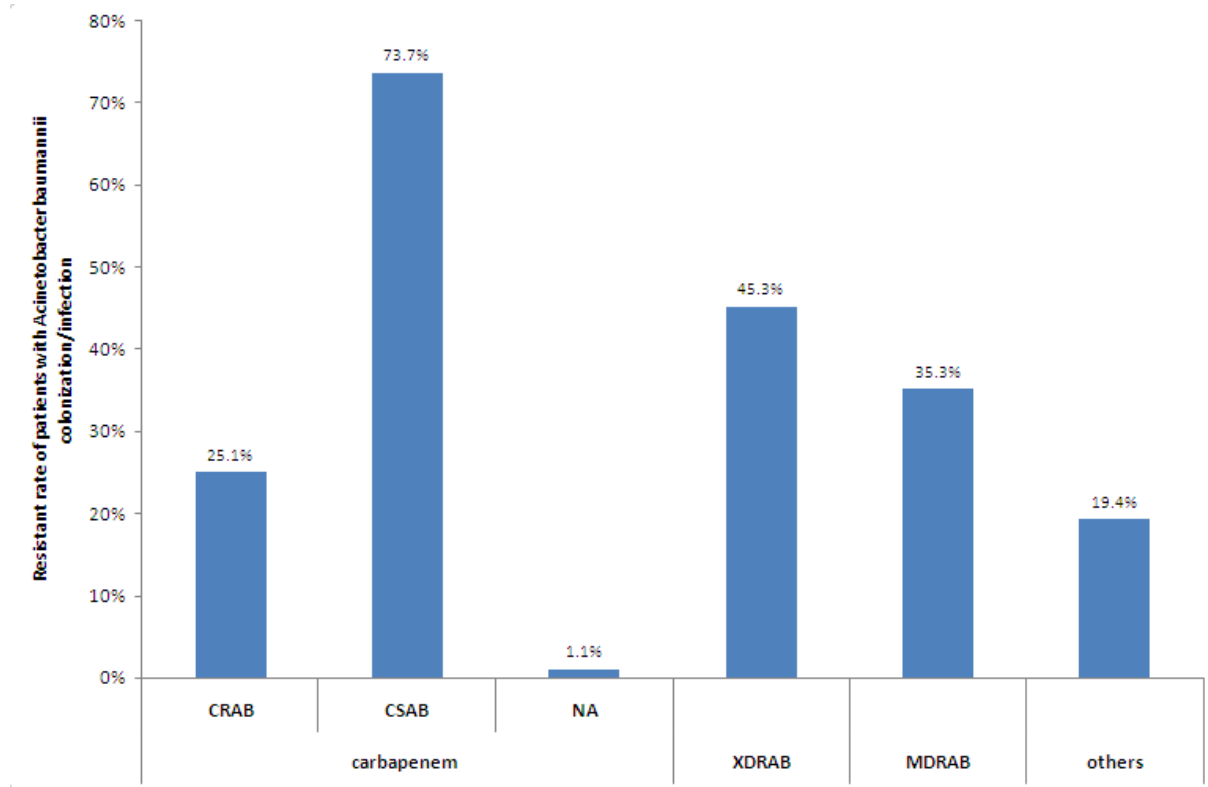


圖三：針對 2002-2006 年全院住院病人分析，雖然全院 MRSA 移生或感染病人數呈現穩定狀態，住院 2 天後新獲得 MRSA 的病人數逐漸減少。

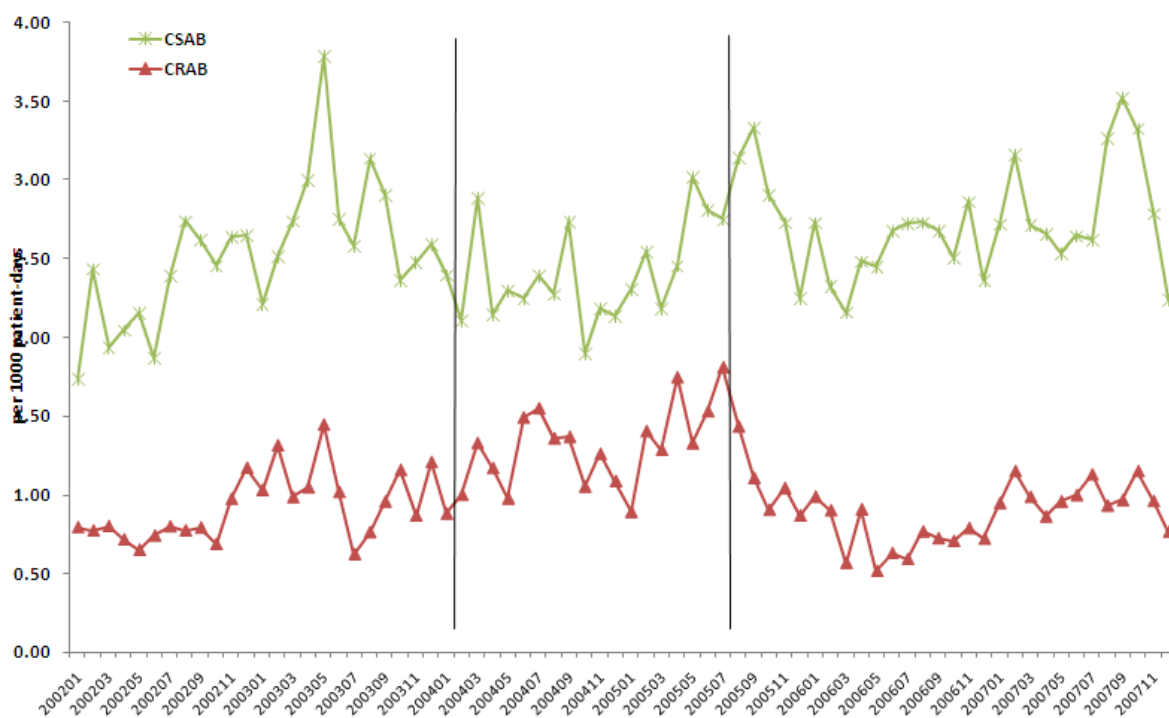


圖四：The infection rate due to *Acinetobacter* species and those due to multidrug-resistant *Acinetobacter* species. The incidence rate of

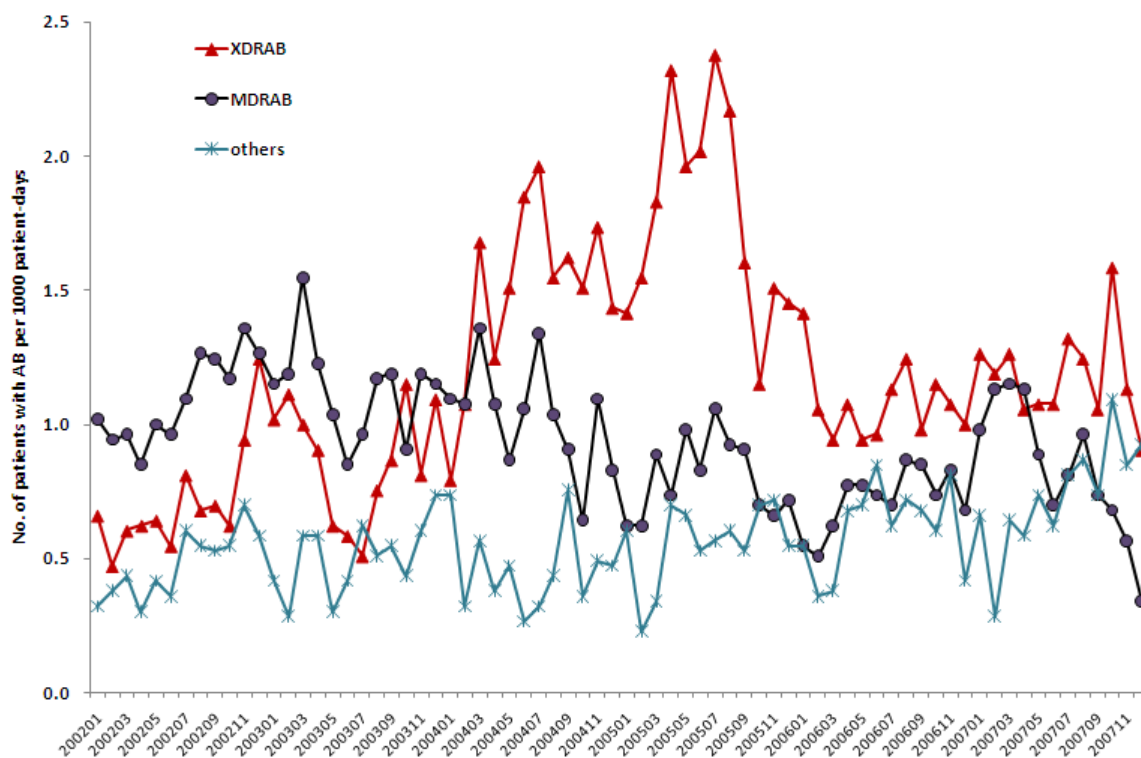
*Acinetobacter* species increased with an average of 3.0 % per year (range 2.4%~3.6%) during 1981-2003 and decreased than predicted during 2004-2007.



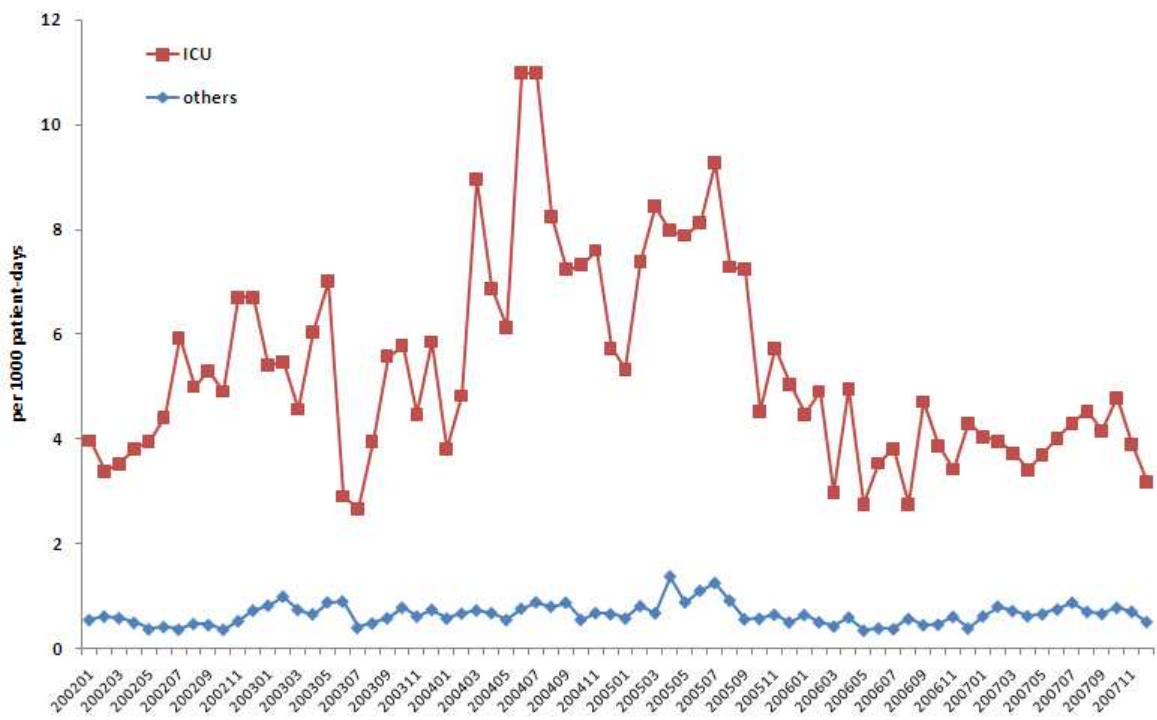
圖五：Proportion of drug-resistant *A. baumannii*



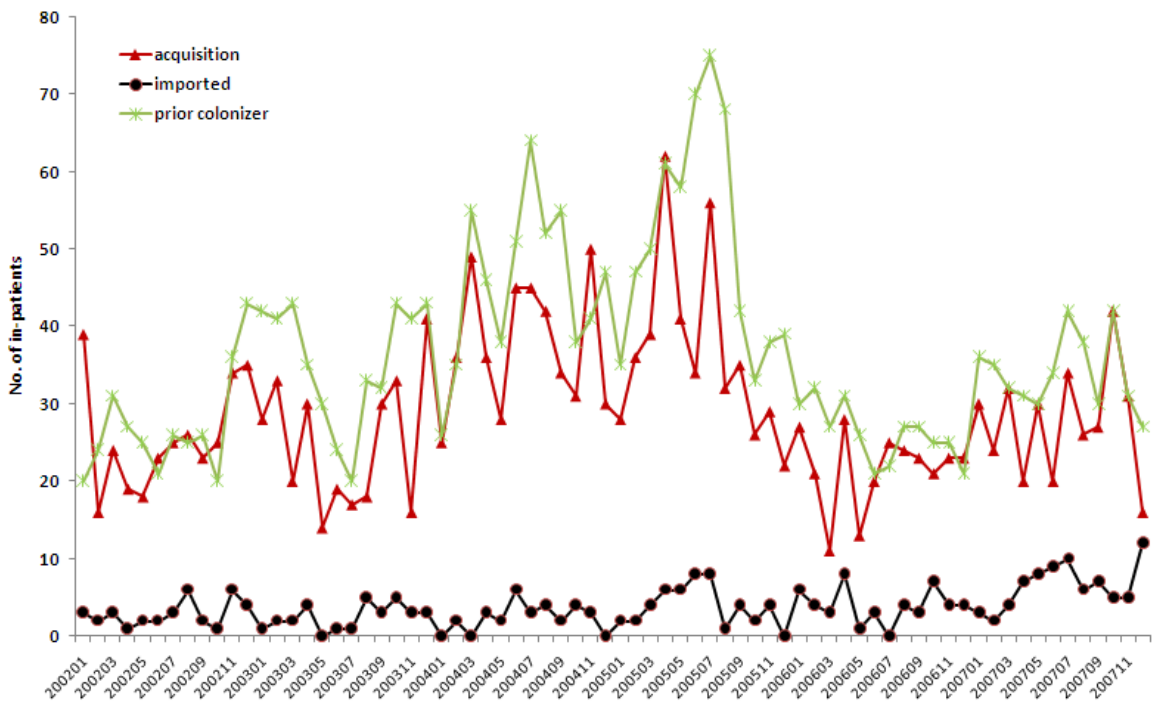
圖六：Incidence density of carbapenem-resistant *A. baumannii* and carbapenem-susceptible *A. baumannii*



圖七：Incidence density of *A. baumannii*



圖八：Incidence density of carbapenem-resistant *A. baumannii* by ICU vs. others



圖九

## 子計畫 2 抗生素之使用與院內感染抗藥性菌株的變遷及現況分析

附表一、三家醫學中心注射用抗生素年平均用量(DDD/1000 住院人日)。

三家醫學中心注射用抗生素年平均用量(DDD/1000 住院人日)										
	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97(1-7 月)
Carbapenems+Ertapenem(A 醫院)	15	19.84	24.57	23.24	30.28	27.38	25.34	26.83	27.01	30.18
Carbapenems+Ertapenem(B 醫院)	3.4	4.28	4.91	5.1	9.36	9.03	8.65	13.73	17.68	16.86
Carbapenems+Ertapenem(C 醫院)							16.18	13.25	16.84	
Quinolones+Quinolones (A 醫院)	20.03	22.02	24.11	26.73	35.11	39.32	49.79	49.23	45.97	44.41
Quinolones+Quinolones (B 醫院)	9.28	15.55	15.34	16.75	19.46	21.63	18.77	19.22	17.09	12.86
Quinolones+Quinolones (C 醫院)							30.96	24.64	26.56	
Glycopeptide(A 醫院)	21.28	26.15	31.39	32.22	37.19	36.4	29.61	28.85	29.39	33.16
Glycopeptide(B 醫院)	12.46	16.36	18.4	18.85	22.43	18.68	17.23	16.58	19.78	20.32
Glycopeptide(C 醫院)							49.86	43.5	45.01	
Antifungin(A 醫院)	31.96	38.46	44.13	41.9	56.28	55.88	48.22	46.16	46.12	49.51
Antifungin(B 醫院)	8.49	10.23	9.87	8.34	9.44	8.53	8.16	8.69	14.27	12.54
Antifungin(C 醫院)							14.81	15.56	14.33	

附表二、三家醫學中心總院內感染率、血流感染率、尿路感染率及黴菌菌血症感染率比較。

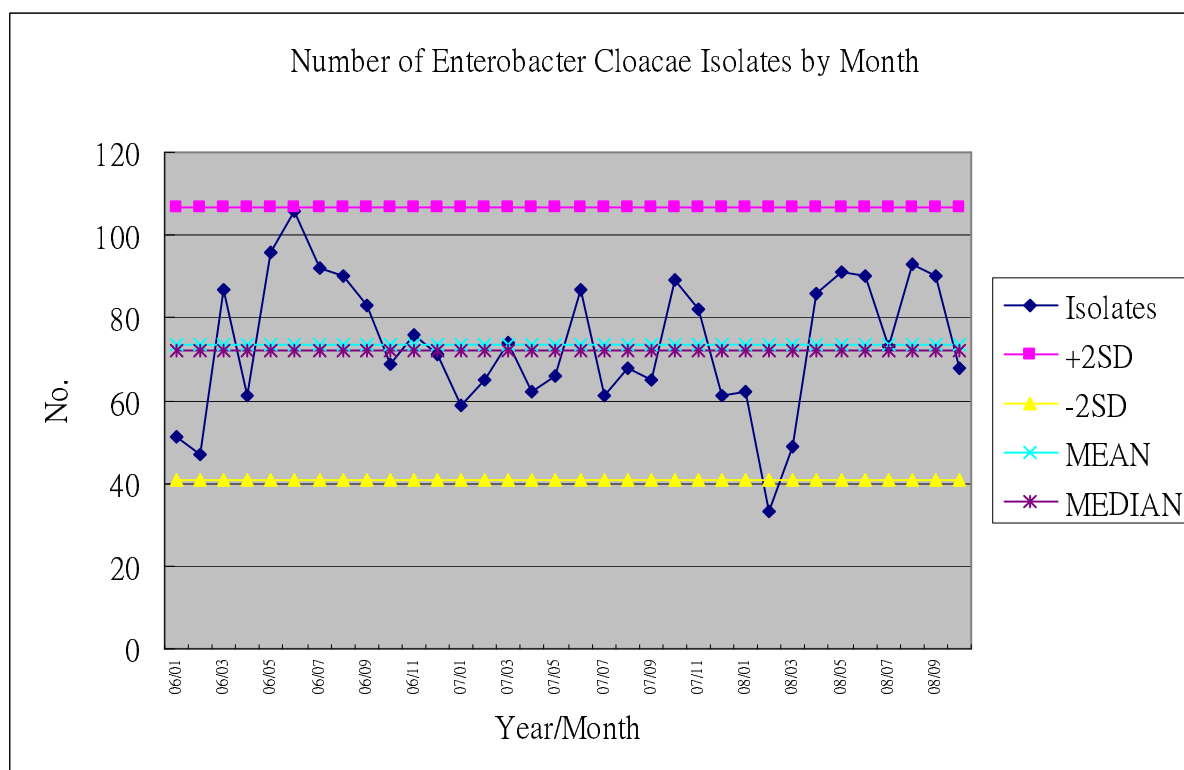
三家醫學中心院內感染率比較												
	總感染人次/1000 patient-days			BSI/1000 patient-days			UTI/1000 patient-days			Nosocomial fungemia		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1994		3.89			0.975			1.21			0.06	
1995		3.81			0.854			0.95			0.07	
1996		3.42			0.828			1.05			0.07	
1997		2.72	4.01		0.636	0.915		0.79	1.27		0.06	0.12
1998		2.4	3.69		0.578	0.879		0.61	1.13		0.05	0.06
1999	4.92	2.48	3.93	1.68	0.668	0.927	1.28	0.76	1.23	0.32	0.03	0.05
2000	5.69	1.89	3.82	2.24	0.598	0.959	1.5	0.56	1.23	0.34	0.03	0.05
2001	5.97	2.76	3.65	2.28	0.781	0.915	1.7	0.77	1.13	0.39	0.06	0.06
2002	5.67	4.13	3.6	2.25	1.372	0.851	1.66	0.81	1.21	0.34	0.08	0.07
2003	6.2	4.47	3.99	2.57	1.464	1.122	1.87	0.8	1.35	0.38	0.09	0.15
2004	6.11	3.91	3.79	2.43	1.303	1.067	1.86	0.94	1.49	0.33	0.08	0.18
2005	6.03	5.48	3.89	2.29	1.400	1.209	2.08	1.55	1.5	0.31	0.04	0.25
2006	5.87	4.59	3.73	2.25	1.259	1.024	1.95	1.42	1.35	0.27	0.05	0.12

附表三、B 醫院微生物實驗室歷年重要微生物分離總數及多重抗藥性菌比率。

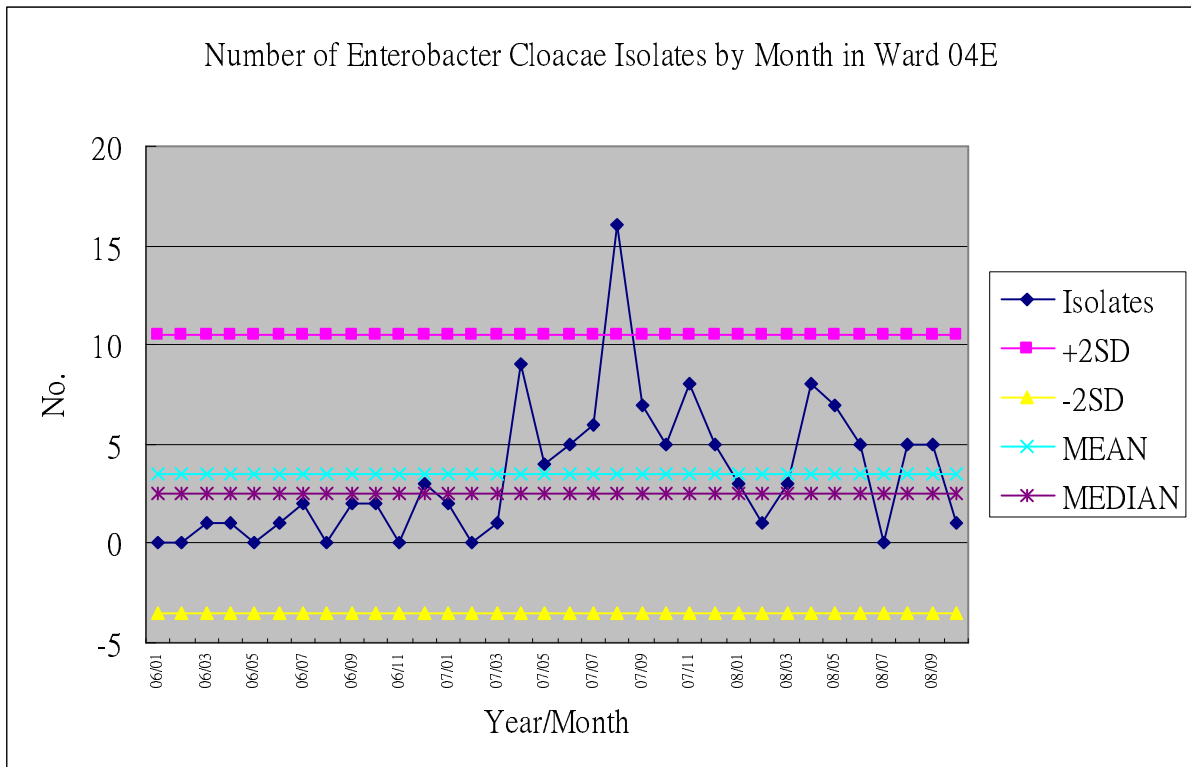
菌名	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Klebsiella oxytoca</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>		
	Total	ESBL	%	Total	ESBL	%	Total	ESBL	%	Total	CRAB	%	Total	MRSA	%
年度															
2002	3505	0	0	1880	34	2				1003	14	1	2750	2027	74
2003	3798	46	1	1881	36	2				1162	172	15	2865	1790	62
2004	3868	69	2	2196	34	2				1345	253	19	2595	1623	63
2005	3648	151	4	2057	232	11	122	1	1	1173	202	17	2306	1933	84
2006	3546	485	14	1812	448	25	78	6	8	971	343	35	1958	1094	56
2007	4000	555	14	1845	475	26	83	8	9.6	1126	443	39	1964	1156	58.86



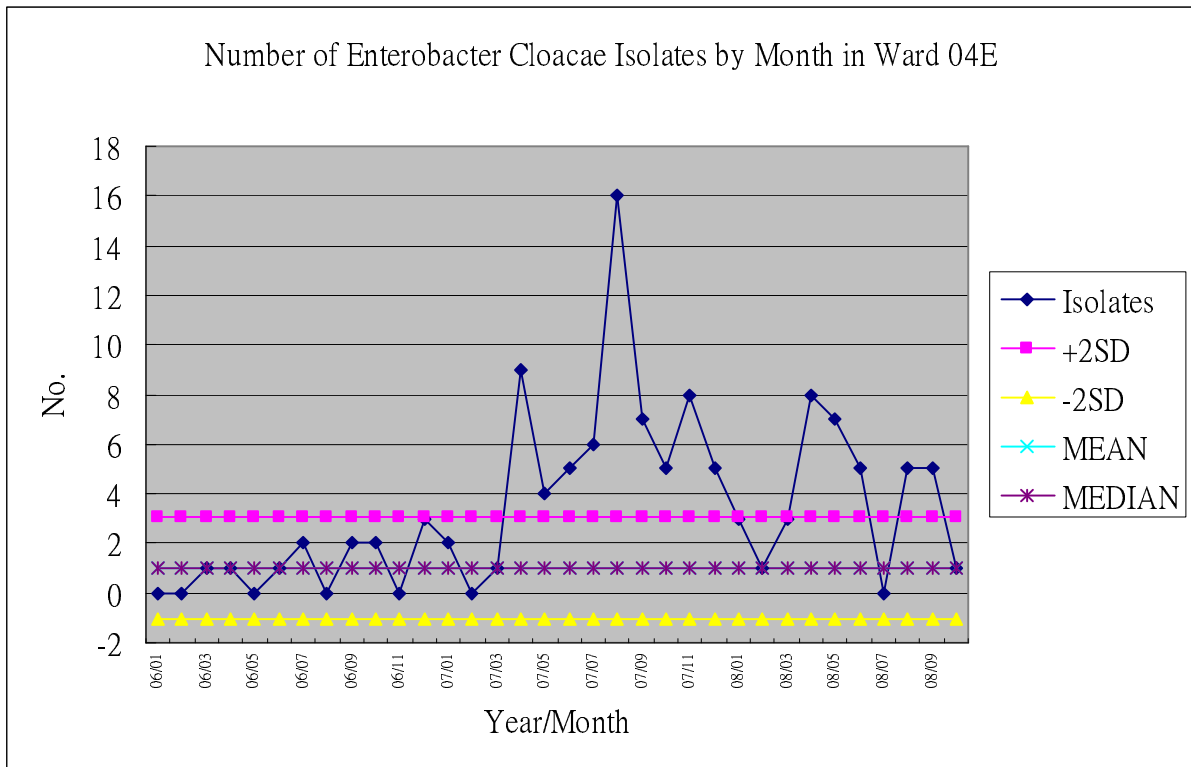
#### 子計畫 4 建立微生物監測／警示系統



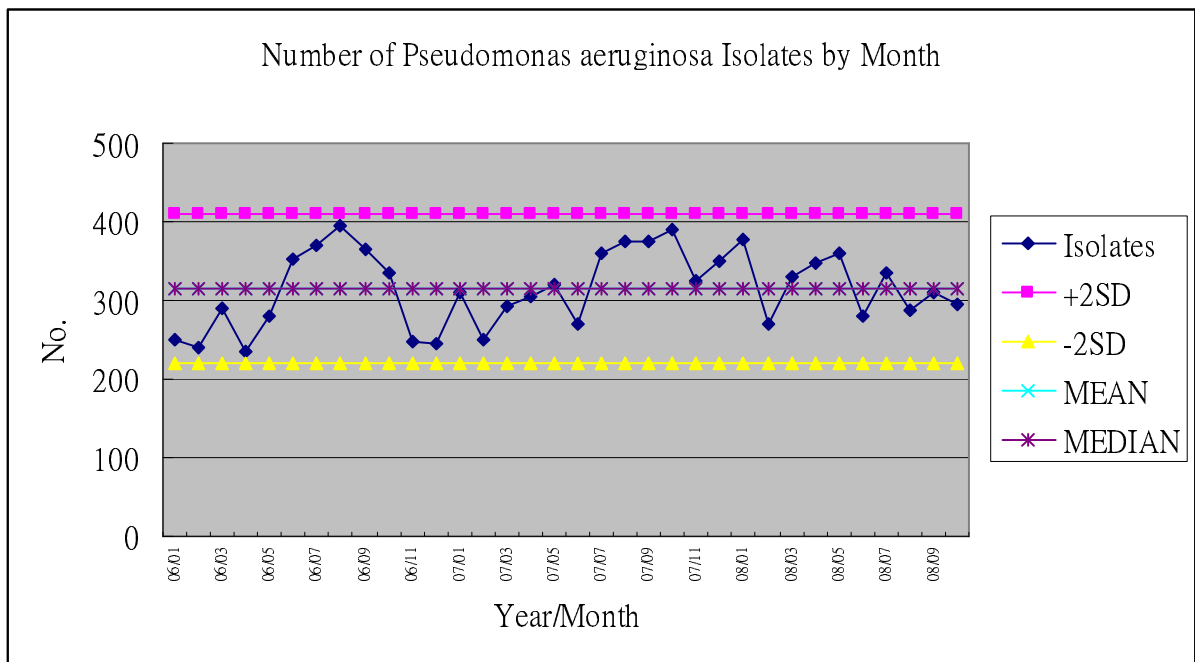
圖一：全院月 Enterobacter cloacae 分離數。由 2SD 規則無法發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發。



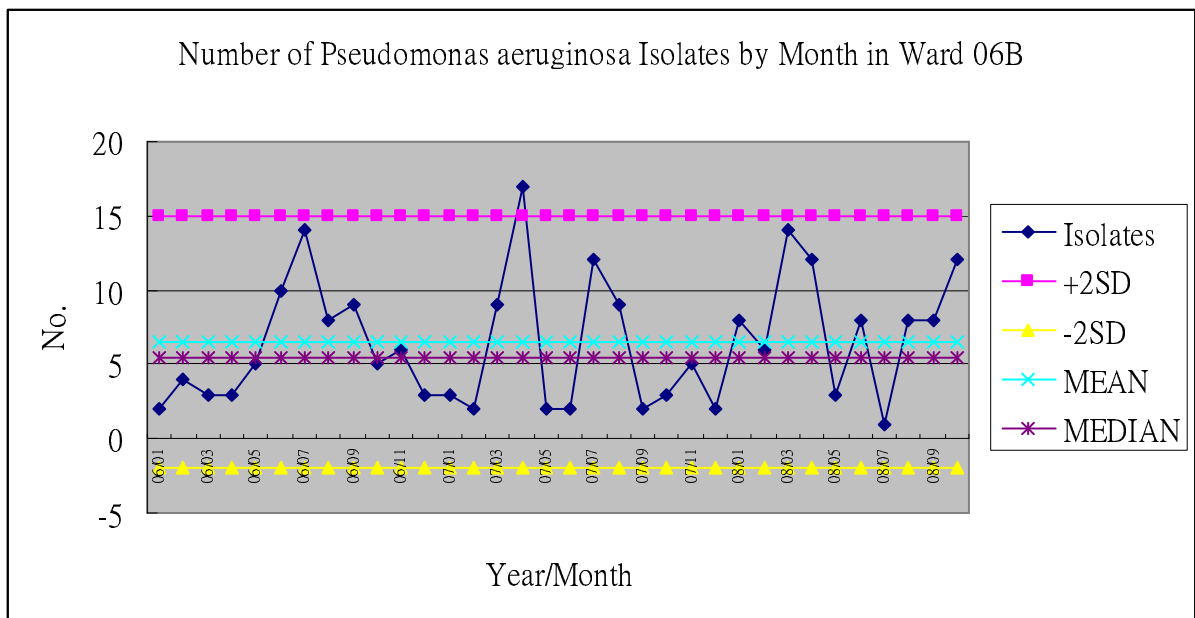
圖二：04E 病房月 Enterobacter cloacae 分離數。以整體之平均數加 2 個標準差為判定標準，可發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發。



圖三：04E 病房月 Enterobacter cloacae 分離數。以 2006 年 1~12 月之平均數加 2 個標準差為判定標準，除可發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發，並可發現 2007 年 4~6 月均已超過 2 個標準差。

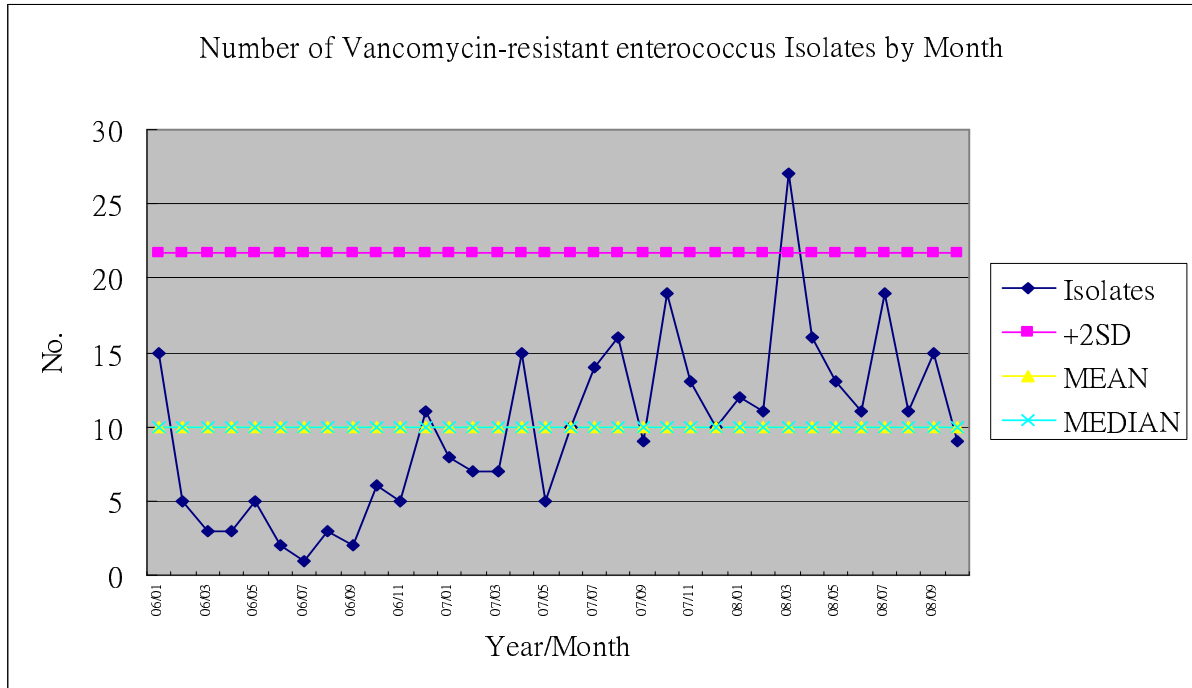


圖四：全院月 Pseudomonas aeruginosa 分離數。由 2SD 規則無法發現 2008 年 02 月泌尿科病患輸尿管鏡檢術後疑似 Pseudomonas aeruginosa 感染。

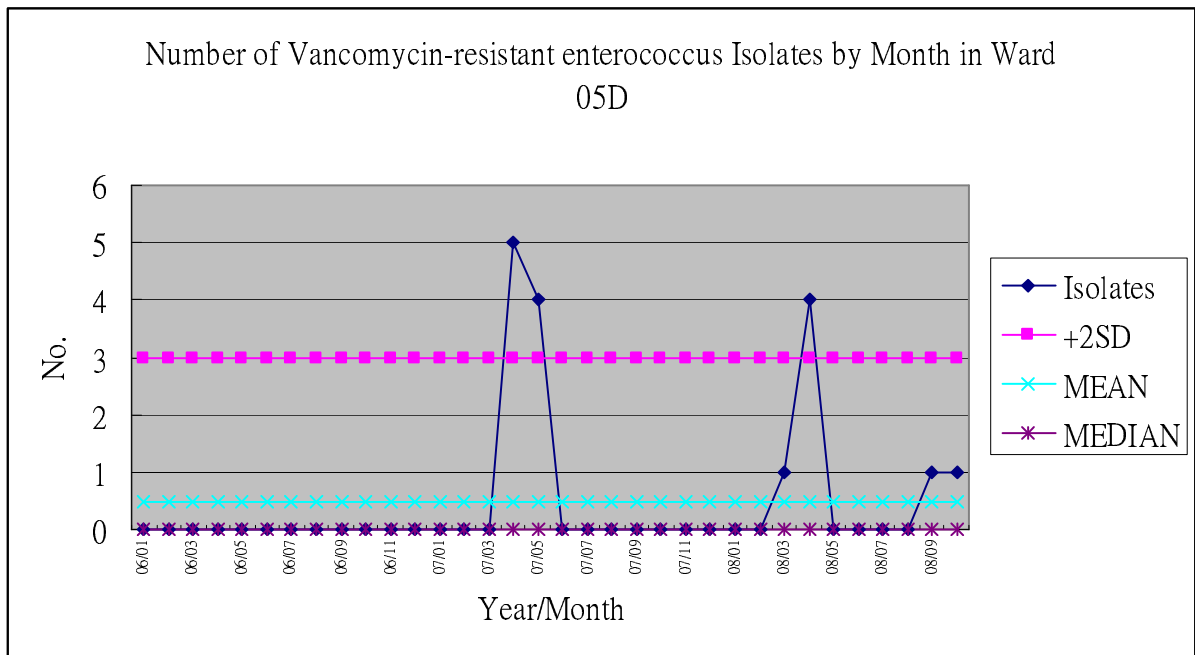


圖五：06B 病房月 Pseudomonas aeruginosa 分離數。由 2SD 規則無法發現 2008 年 02 月泌尿科病患輸尿管鏡檢術後疑似 Pseudomonas

aeruginosa 感染。



圖六：全院月 Vancomycin-resistant enterococci (VRE)分離數。由 2SD 規則可發現 2008 年 03 月 5D1 加護病房 VRE 之群突發。



圖七：05D 病房月 Vancomycin-resistant enterococci (VRE)分離數。由 2SD 規則可發現 2008 年 3 月 5D1 加護病房 VRE 之群突發，並可看出 2007 年 4~5 月可能有群聚。

## 子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查

Table 1

Table 1. Culture site between emergency department patients with and without colonization of antimicrobial-resistant gram-negative bacilli.

Variable	Antimicrobial-resistant	Non-antimicrobial-resistant	<i>P</i>
	GNB group ( <i>n</i> = 75)	GNB group ( <i>n</i> = 75)	
Urine	22 (29.3)	31 (41.3)	0.124
Sputum	37 (49.3)	31 (41.3)	0.325
Wound/catheter site	6 (8.0)	0 (0)	0.028
Blood	10 (13.3)	8 (10.7)	0.615
Other	0 (0)	5 (6.7)	0.058

Abbreviation: GNB: gram-negative bacilli.

Table 2

Table 2. Comparison of clinical characteristics between emergency department patients with and without colonization of antimicrobial-resistant gram-negative bacilli.

Variable	Antimicrobial-resistant bacteria group (n = 75)	Non-antimicrobial-resistant bacterial group (n = 75)	<i>P</i>
Mean patient age, year ± SD	62.6 ± 18.2	66.8 ± 16.1	0.128
Men, n (%)	43 (57.3)	33 (44.0)	0.102
Health care exposure			
Nursing home	5 (6.7)	3 (4.0)	0.719
Outpatient invasive procedure <sup>a, b</sup>	4 (5.3)	5 (6.7)	1.000
Prior hospitalization <sup>b</sup>	62 (82.7)	33 (44.0)	<0.001
Prior hospitalization duration ≥ 30 days <sup>c</sup>	18 (24.0)	2 (2.7)	<0.001
Discharge diagnosis with infection <sup>c</sup>	49 (65.3)	15 (20.0)	<0.001
Last hospital discharge within 3 months	47 (62.7)	21 (28.0)	<0.001
Comorbid conditions, n (%)			
Diabetes mellitus	18 (24.0)	21 (28.0)	0.577
Cancer <sup>d</sup>	28 (37.3)	16 (21.3)	0.031
End stage renal disease	0 (0)	1 (1.3)	1.000
Liver cirrhosis	7 (9.3)	6 (8.0)	0.772
Cerebrovascular accident	18 (24.0)	7 (9.3)	0.016
Predisposing factors, n (%)			
Central venous catheter	16 (21.3)	6 (8.0)	0.021
Foley insertion	8 (10.7)	0 (0)	0.006
Bed-ridden	19 (25.3)	10 (13.3)	0.063
Prior carriage of cefotaxime-resistant GNB <sup>b</sup>	23 (30.7)	6 (8.0)	<0.001

Abbreviation: GNB: gram-negative bacilli.

<sup>a</sup>Including intravenous chemotherapy, hemodialysis, home parenteral nutrition, transfusion, or albumin infusion.

<sup>b</sup>In the past one year.

<sup>c</sup>In last hospitalization.

<sup>d</sup>Including hematological and solid organ malignancy.



Table 3

Table 3. Logistic regression models for risk factors associated with colonization of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria.

Variable	OR	95% C.I.	P Value
Sex			
Age	0.971	(0.948-0.994)	0.014
Prior hospitalization <sup>a</sup>			
Prior hospitalization duration $\geq$ 30 days <sup>b</sup>			
Discharge diagnosis with infection <sup>b</sup>	4.986	(2.127-11.684)	<0.001
Last hospital discharge within 3 months	2.615	(1.112-6.152)	0.028
Cancer <sup>c</sup>			
Cerebrovascular accident	4.775	(1.532-14.878)	0.007
Central venous catheter			
Foley insertion			
Bed-ridden			
Prior carriage of cefotaxime-resistant GNB <sup>b</sup>			

<sup>a</sup>In the past one year.

<sup>b</sup>In last hospitalization.

<sup>c</sup>Including hematological and solid organ malignancy.

Table 4

Table 4. Culture site between emergency department patients with and without colonization of antimicrobial-resistant gram-negative bacilli.

Variable	MRSA colonization (n = 57)	MSSA colonization (n = 57)	P
Urine	3 (5.3)	3 (5.3)	1.000
Sputum	14 (24.6)	15 (26.3)	0.830
Wound/catheter site	27 (47.3)	22 (38.6)	0.344
Blood	12 (21.1)	14 (24.6)	0.655
Other	1 (1.8)	3 (5.3)	0.618

Abbreviation: MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

Table 5

Table 5. Comparison of clinical characteristics between emergency department patients with and without colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Variable	MRSA colonization (n = 57)	MSSA colonization (n = 57)	P
Mean patient age, year $\pm$ SD	62.6 $\pm$ 18.3	62.3 $\pm$ 16.3	0.936
Men, n (%)	30 (52.6)	34 (59.6)	0.450
Health care exposure			
Nursing home	10 (17.5)	1 (1.8)	0.004
Outpatient invasive procedure <sup>a, b</sup>	15 (26.3)	14 (24.6)	0.830
Prior hospitalization <sup>p</sup>	47 (82.5)	29 (50.9)	<0.001
Prior hospitalization duration $\geq$ 30 days <sup>c</sup>	18 (31.6)	5 (8.8)	0.002
Discharge diagnosis with infection <sup>c</sup>	39 (68.4)	16 (28.1)	<0.001
Last hospital discharge within 3 months	34 (59.6)	21 (36.8)	0.015
Prior ICU admission <sup>b</sup>	16 (28.1)	1 (1.8)	<0.001
Comorbid conditions, n (%)			
Diabetes mellitus	24 (42.1)	19 (33.3)	0.334
Cancer <sup>d</sup>	13 (22.8)	17 (29.8)	0.395
End stage renal disease	12 (21.1)	6 (10.5)	0.123
Liver cirrhosis	6 (10.5)	7 (12.3)	0.768
Cerebrovascular accident	11 (19.3)	9 (15.8)	0.622
Predisposing factors, n (%)			
Intravenous drug abuser	2 (3.5)	3 (5.3)	1.000
Central venous catheter	11 (19.3)	11 (19.3)	1.000
Bed-ridden	13 (22.8)	13 (22.8)	1.000
Presence of bed sore	7 (12.3)	5 (8.8)	0.542
Prior carriage of MRSA <sup>p</sup>	26 (45.6)	1 (1.8)	<0.001

Abbreviation: MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; ICU: intensive care unit.

<sup>a</sup>Including intravenous chemotherapy, hemodialysis, home parenteral nutrition, transfusion, or albumin infusion.

<sup>b</sup>In the past one year.

<sup>c</sup>In last hospitalization.

<sup>d</sup>Including hematological and solid organ malignancy.

Table 6

Table 6. Logistic regression models for risk factors associated with colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Variable	OR	95% C.I.	P Value
Sex			
Age			
Nursing home residence	10.453	(1.134-96.315)	0.038
Prior hospitalization <sup>a</sup>			
Prior hospitalization duration $\geq$ 30 days <sup>b</sup>			
Discharge diagnosis with infection <sup>c</sup>			
Last hospital discharge within 3 months			
Prior ICU admission	11.016	(1.218-99.613)	0.033
Cancer <sup>c</sup>			
End stage renal disease			
Prior carriage of MRSA <sup>b</sup>	32.618	(4.064-261.791)	0.001

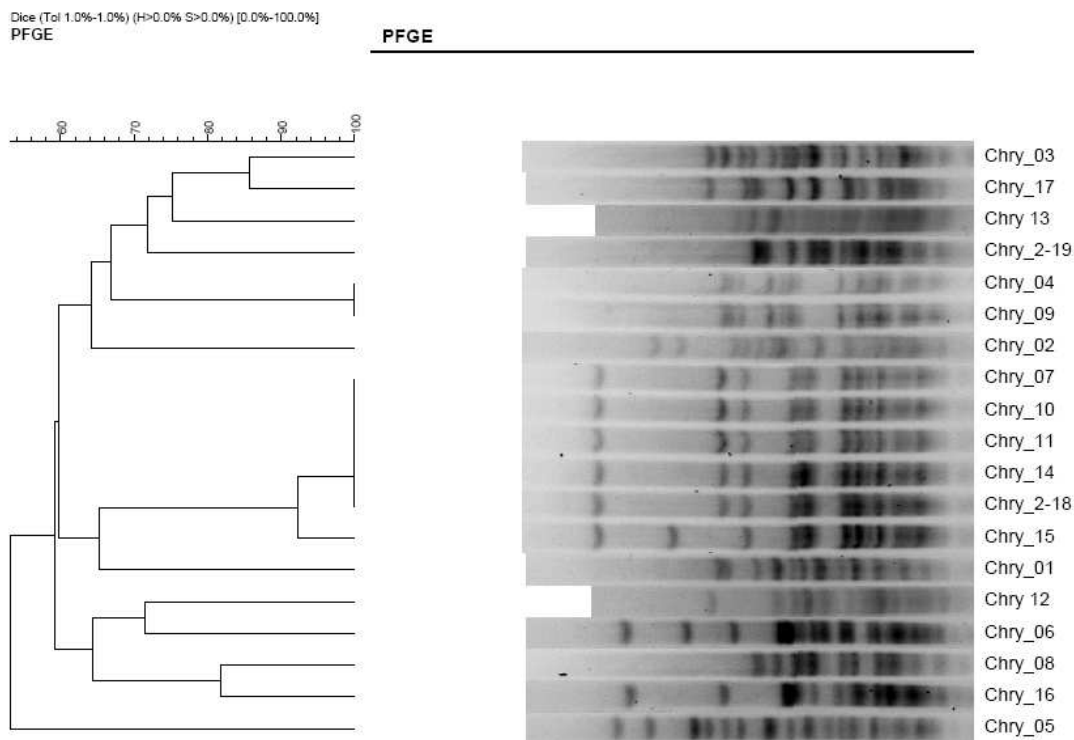
Abbreviation: ICU: intensive care unit.

<sup>a</sup>In the past one year.

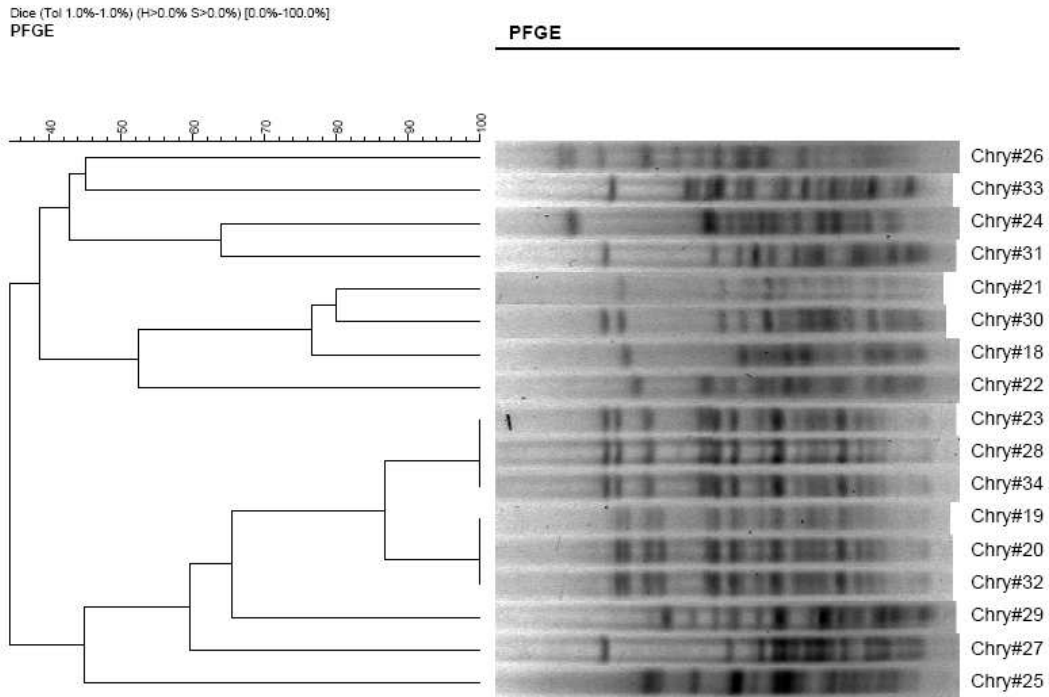
<sup>b</sup>In last hospitalization.

<sup>c</sup>Including hematological and solid organ malignancy.

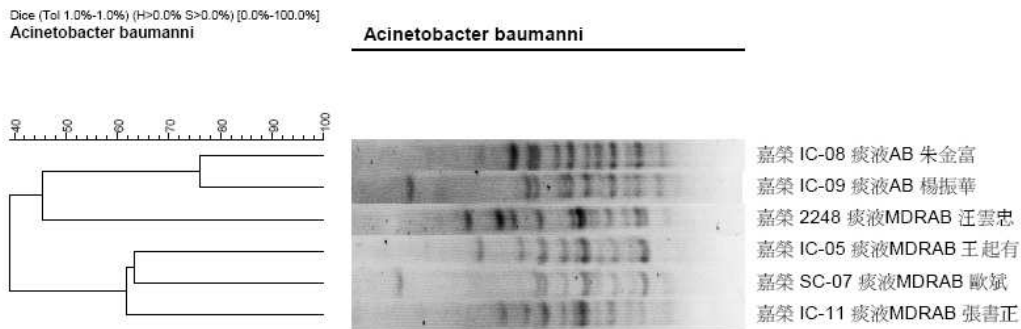
子計畫 8 建立院內感染管制分子生物流行病學中心：統合分子流行病學於  
醫療機構之群突發調查、預防及抗藥性細菌之監測



圖一：台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 基因分型



圖二：台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 基因分型



圖三：嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii* 基因分型