計畫編號：MOHW106-CDC-C-315-114602

衛生福利部疾病管制署 106 年署內科技研究計畫

計畫名稱：多重抗藥性微生物之醫療照護感染管制通報及監測機制研究計畫

年 度 研 究 報 告

執行機構：疾病管制署感染管制及生物安全組

計畫主持人：張筱玲

協同主持人：李淑英、吳宣建

研究人員：慕蓉蓉、江春雪、許甄晏、胡孟凱、胡育昇、徐啟勝、王聖文

執行期間：106 年 1 月 1 日至 106 年 12 月 31 日

目　　錄

中文摘要 4

Abstract 6

一、 前言 8

二、 材料與方法 14

三、 結果 21

四、 討論 43

五、 結論與建議 45

六、 重要研究成果及具體建議 46

七、 參考文獻 47

八、 附件

附件 1、抗生素抗藥性管理通報系統資料檢核邏輯

附件 2、BO 介接 TNIS 研判邏輯增修需求內容

附件 3、MDRO 項目

附件 4、防疫資訊交換平台監控網站_申請流程

圖 目 錄

圖 1、抗生素抗藥性管理通報系統規劃架構..... 14

圖 2、抗生素抗藥性管理通報系統通報方式..... 15

圖 3、抗生素抗藥性管理通報系統跨系統介接資料流示意圖..... 16

圖 4、TNIS-AUR 系統改善流程圖…….....17

圖 5、抗藥性監測(AR)語意層.....21

圖 6、菌種抗藥性百分比.....22

圖 7、MDRO 抗藥性百分比..... 23

圖 8、抗生素監測(AU)語意層.....23

圖 9、2014 年門診抗生素耗用量密度.....24

圖 10、2014 年住院抗生素耗用量密度.....25

圖 11、TNIS-AUR 連結至 NIDSS 之路徑.....27

圖 12、2007-2016 年全國 MRSA 抗藥性百分比-趨勢圖…….....28

圖 13、2013-2016 年各分區 MRSA 抗藥性百分比-動態地圖…….....28

圖 14、2014-2016 年全國/中區 MDRO 抗藥性百分比-比較圖(呈現依據為地區).29

圖 15、2014-2016 年全國/中區 MDRO 抗藥性百分比-比較圖(呈現依據為時間).30

圖 16、TNIS-AUR 與 TNIS-HAI 維護代碼分選功能-菌株維護……..31

圖 17、TNIS-AUR 與 TNIS-HAI 維護代碼分選功能-抗生素維護…...……..…....32

圖 18、防疫資訊交換平台監控網站之上傳狀況及檢核訊息.....33

圖 19、TNIS-AUR 通報醫院分佈圖…….....34

圖 20、菌株維護……..…….....35

圖 21、抗藥性基因維護……..…….....36

圖 22、抗生素維護……..…….....36

圖 23、資料匯入……..…….....37

圖 24、查詢、修改及下載功能..…….....38

圖 25、*Clostridium difficile* 毒素基因型表現……..……...39

圖 26、*Clostridium difficile* 抗生素敏感性試驗……..……...40

中文摘要

抗生素抗藥性是當前國際間重大且急迫之公共衛生議題，且近年氣候變遷加劇，影響微生物的適應與演變，更增加抗生素產生抗藥性的可能性,因此國際間皆持續建置全國性抗生素抗藥性管理通報系統，以了解其現況及趨勢。我國為能與國際接軌，研擬規劃建立本土化抗藥性微生物之監測系統，其重要性已刻不容緩。

疾病管制署推動為期 4 年之計畫，目標為健全本土化多重抗藥性微生物通報與抗藥性監測網絡，瞭解多重抗藥性微生物的流行趨勢，作為制定防治策略之依據，降低其散播及感染風險，進而提升病人安全及醫療照護品質。

計畫第 2 年除啟用「抗生素抗藥性管理通報系統」，並收集醫院建議據以改善該系統功能外，也建立跨系統(疫情資料倉儲系統與傳染病統計資料查詢系統)之連結與新增相關功能，將收集到的藥敏資料進行分析，透過視覺化及圖像化之方式呈現。另建立院感重要之微生物感染菌株 *Clostridium difficile* 之檢驗方法。

本計畫後續將依實際運作狀況及使用者意見進行系統優化調整，以提升系統操作便利性及彈性，資料的完整性及可利用性。並分析抗生素抗藥性之現況及趨勢，接續再進一步的探討其與氣候因子間之相關性，以訂定適當的防治政策。

關鍵詞：氣候變遷、多重抗藥性微生物、抗生素抗藥性、抗生素管理、感染管制

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is a severe public health threat in the global society. Due to the aggravated climate change in recent years, the adaptation and evolution of microorganisms may be interfered and the possibility of antimicrobial resistance problem may be worsen. In order to understand the situation and trend of domestic antimicrobial resistance, establishment and implementation of national wide antimicrobial resistance surveillance system is essential. It is urgent for Taiwan (R.O.C.) to establish a local-based national wide antimicrobial resistance surveillance system to keep in line with international standards.

The project is four-year research, and the objectives of the project are to establish a multidrug-resistant microorganisms and antimicrobial resistance surveillance system, develop and introduce effective policy as well as establish a management mechanism in order to reduce the spread of multidrug-resistant microorganisms and the risk of healthcare-associated infections and enhance patient safety and health care quality.

In the second year of the research, we collected the suggestions from the hospitals, then we tried to impove “Antimicrobial Use and Resistance(AUR) system” and established the connections and functions with other systems (“Business Object (BO) ” and “Taiwan National Infectious Statistics System(NIDSS)”). Then, we analyzed the collected drug resistance data and displayed in visual and imaged method. Furthermore, we established test methods for *Clostridium difficile*.

This research will optimize system operational convenience, flexibility and enhance data integrity, availability in consider of the actual system operation experience and users’ responses., Antimicrobial resistance data

will be collected through this system. And in order to formulate appropriate prevention and control policies, collected data will proceed further to analysis the antimicrobial resistant situation, trend and even the correlation with the climatic factors.

Keywords：climate change, multidrug-resistant organism, antibiotic resistance, antibiotic stewardship, infection control

一、 前言

抗生素抗藥性問題是全球性重大公衛議題，世界衛生組織（WHO）不停呼籲各國對抗生素抗藥性問題應及早採取相關行動，並將「抗生素抗藥性」及「醫療照護相關感染」列為「病人安全」最重要之挑戰，且已連續三年將抗藥性納入世界衛生大會討論議題[1-3]，更在 2015 年通過「抗微生物製劑抗藥性全球行動計畫」[2]，希望全球透過包括「藉由監測和研究加強知識與實證基礎」在內的 5 大戰略目標，有效減緩細菌產生抗藥性及傳播。

而近年由美國與 WHO、世界糧農組織、世界動物組織及各大先進國家共同推動「全球衛生安全綱領（GHSA）」,「微生物抗藥性」行動方案[4]更明列首要任務，並將各國應建置完善之國家級醫療照護相關感染及抗生素抗藥性監測系統及國家級實驗室，列為該行動方案之主要策略及衡量指標，以有效監測醫療照護相關感染及抗生素抗藥性之流行病學概況。

另，依據英國 2014 年委託前高盛經濟學家歐尼爾(O’Neill)團隊「抗微生物製劑抗藥性：未來國家健康與經濟之危機處理(Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations)」研究推估[5]，2050 年時，如仍未解決抗生素抗藥性危機，其死亡人數將會超過癌症達 1000 萬人，並使 GDP 下降 2%至 3.5%，全球經濟損失

至少達 100 兆美元，更顯示因應抗生素抗藥性危機實刻不容緩。

氣候變遷與抗生素抗藥性間的相關性，雖目前尚無強而有力的證據可直接證明，惟已有數個國家的研究結果顯示兩者間的確有關聯性，並有研究提出氣候變遷可能對抗生素抗藥性造成間接的影響。如 2011 年 N. Adriaenssens 等人針對 1997-2009 年間歐洲門診抗生素使用情形分析研究[6]，發現有季節性波動趨勢，於第 1、4 季時觀察到較高的抗生素使用情形，並推測可能因該季節期間病毒性感染較嚴重，進而導致不必要的抗生素使用情形增加。2013 年 A. Blommaert 等人則對 1999-2007 年急診抗生素使用情形進行分析[7]，發現抗生素使用量與相對濕度呈現相關性。

另 2013 年 Wang 等人[8]對 2005-2008 年間美國亞利桑那州 Maricopa County 0-19 歲病患之皮膚軟組織感染(SSTI)情形進行研究，發現抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)-SSTI 感染情形呈現季節性波動趨勢，於夏秋季交界時達高峰，且 MRSA-SSTI 發生率與平均氣溫及比濕度呈顯著相關。2014 年 Sahoo 等人於印度探討有關氣候因素與社區相關之抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌皮膚軟組織感染(Community-associated (CA)-MRSA SSTIs)的時間序列分析研究[9]，結果發現氣候因素如平均最高氣溫及相對溼度與 CA-MRSA SSTIs 感染個案數呈現相關性。

(一) 國外推動抗生素抗藥性監測之現況與作法

抗藥性細菌之產生及防範其散播等議題，一直是全球公共衛生關注之焦點，WHO 將 2011 年世界衛生日主題訂為「對抗抗生素抗藥性」，強調「今日不採取行動，明日則無藥可治(No Action Today, No Cure Tomorrow)」，呼籲各國做出政治承諾，擬定具財政支持和由各界參與的國家型計畫，並對抗藥性議題提出包括加強監測及實驗室診斷能力等 6 大組合式政策[10]。

美國於 1999 年起開始推動「對抗抗生素抗藥性公共衛生行動計畫(Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance)」[11]，成立跨部會工作小組積極執行，並逐步提供強化抗生素抗藥性監測之財務誘因，要求醫院將抗生素抗藥性細菌(如 MRSA 等)及感染之醫療品質指標通報至「國家醫療保健安全網絡(National Healthcare Safety Network, NHSN)」，各項指標通報情形與成效表現並納入「聯邦醫療保險和聯邦醫療輔助計畫服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)」品質獎勵計畫範疇。為有效對抗抗生素抗藥性，減緩其對醫療衛生及經濟之衝擊，總統歐巴馬於 2014 年 9 月 18 日簽署「對抗抗藥性細菌(Combating Antibiotic-Resistant Bacteria)」之行政命令[12]，提高政府對抗抗生素抗藥性之層級與決心，2015 年公布之「對抗抗藥性細菌之國家型行動計畫(National Action Plan for Combating

Antibiotic-Resistant Bacteria)」[13]中明示包括強化抗生素抗藥性之預防、監測、控制及抗生素研究與發展之國際合作能力在內的五大行動目標。

(二) 國內推動抗生素抗藥性監測之現況與作法

疾病管制署(以下稱疾管署)對抗藥性細菌監測採取多面向管制作為，包括：

1. 台灣院內感染監視資訊系統(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, 以下稱 TNIS)：系統於 2007 年正式上線使用，由醫院將醫療照護相關感染個案及其菌株抗生素敏感性、實驗室分離菌株抗生素敏感性統計等資料通報至系統，目前已有 400 餘家醫院參與，區域級以上醫院已全數參與。
2. 傳染病個案通報系統：2010 年公告「NDM-1 腸道菌感染症」為第四類法定傳染病，隨後同年為擴大多重抗藥性微生物監測，新增「CRE 抗藥性檢測」及「VISA/VRSA 抗藥性檢測」2 項監測項目，並鼓勵各醫療院所如檢出相關菌株，主動進行通報並送至疾管署進行抗藥性基因檢驗，如 New Delhi metallo-β-lactamase (以下稱 NDM)、*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (以下稱 KPC)及 plasmid-mediated colistin resistance (以下稱 *mcr-1*)等。另「NDM-1 腸道菌感染症」於 2013 年併入「CRE 抗藥性檢測」項下監測。

3. 委託辦理科技研究計畫：疾管署於 2012~2015 年委託辦理「國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集與流行病學研究」科技計畫，收集 17-20 家區域級以上醫院之 CRE、VRE、MRSA 菌株進行抗藥性調查及分子流行病學分析。針對醫院檢出 KPC，皆透過抗藥性監測定期回饋機制通知醫院即早進行介入措施。2015~2016 年另委託辦理「國內醫療機構困難梭狀桿菌感染流行病學調查」，期建立我國困難梭狀桿菌感染基礎值及流行概況，以作為研擬感染管制策略或政策方案之參考。

除進行抗藥性細菌監測外，疾管署亦訂定抗微生物製劑相關管制措施，並將「應有抗生素使用管制措施及執行情形記錄表」、「正確使用手術預防性抗生素」、「門診抗生素使用情形合理」及「對多重抗藥性菌種作有效的管理及通報」等抗生素抗藥性管制措施納入醫院評鑑與醫院感染管制查核項目。

另，疾管署自 2013 年 5 月起推動為期 3 年之國家型「抗生素管理計畫」，採取專案管理中心、示範中心及參與醫院 3 層次執行，以抗生素合理使用及感染管制措施為主要介入措施，執行策略包括監測抗藥性及抗微生物製劑使用、抗微生物製劑合理使用、感染管制與文化建立。

本計畫之總目的係建置「抗生素抗藥性管理通報系統」及通報機

制，收集抗生素抗藥性相關資料，並分析抗藥性相關指標，以瞭解與掌握國內現況及趨勢。

二、 材料與方法

(一) 「抗生素抗藥性管理通報系統」通報機制

「抗生素抗藥性管理通報系統(以下稱 TNIS-AUR)」建置於疾管署「台灣院內感染監視資訊系統(TNIS)」項下，系統架構如圖 1，具備轉檔功能、查詢功能、資料加值運用、跨系統介接功能等，業於本(106)年 3 月 2 日函知全國醫院正式上線。

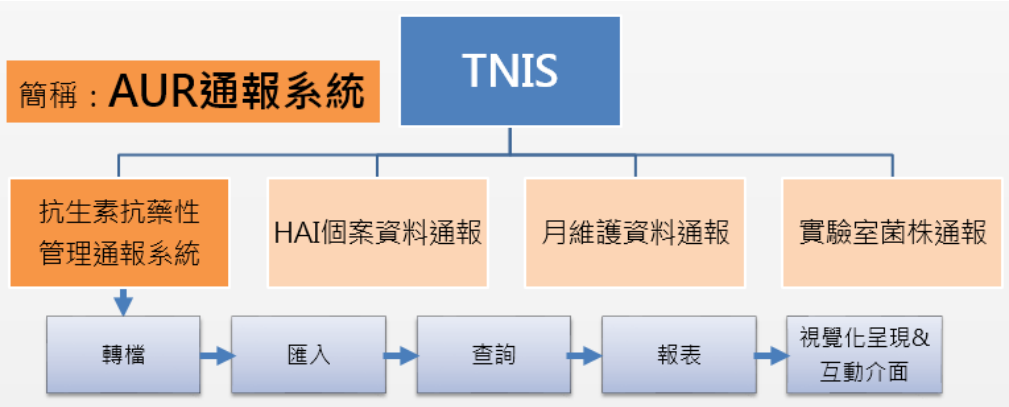


圖 1、抗生素抗藥性管理通報系統規劃架構

因考量通報對象包含醫學中心、區域醫院及地區醫院等全國醫院，各院醫療資訊系統建置情形差異性大，部份醫院仍以人工進行資料登載與整理，故 TNIS-AUR 提供「人工批次上傳」及「透過疾管署防疫資訊交換平台自動傳輸」2 種方式供醫院自行採用(圖 2)，以通報全院、門診、急診或住院等不同場域之批次詳細實驗室檢驗資料，需上傳之資料欄位及邏輯研判如附件 1。

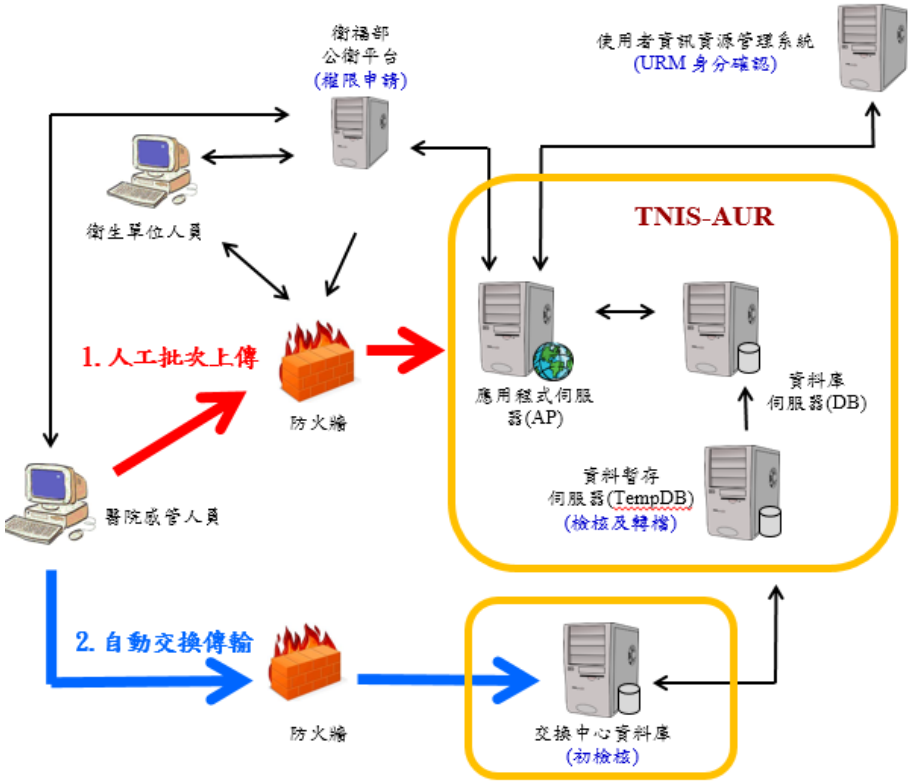


圖 2、抗生素抗藥性管理通報系統通報方式

(二) 提升抗生素抗藥性管理通報系統相關功能

1. 建置跨系統介接功能及資料加值運用

(1) 「疫情資訊倉儲系統(BO)」：醫院將實驗室細菌及藥敏相關檢驗資料透過人工上傳或自動傳輸傳送至 TNIS-AUR，該資料將介接至 BO 系統進行資料研判處理(研判邏輯如附件 2)，並利用資料加值方式，製作抗藥性監測相關報表。

(2) 「傳染病統計資料查詢系統(NIDSS)」：經 BO 系統研判所產生之次級資料提供給 NIDSS，以圖像化及視覺化之方式呈現監測資料。此功能上線後，僅先提供具有 TNIS-AUR 權限之

醫院使用者，各系統間資料流串接如圖 3。

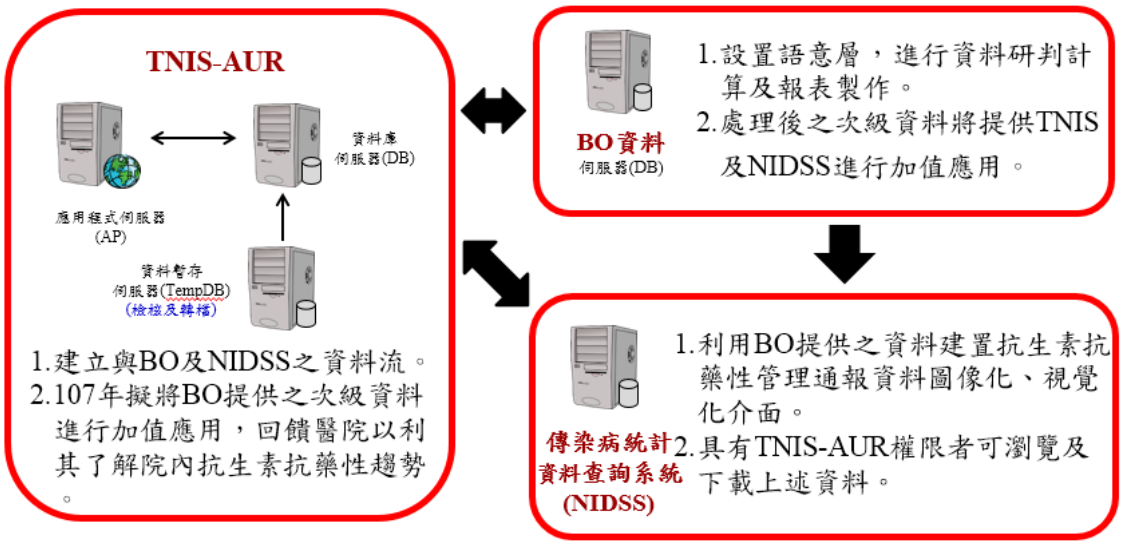


圖 3、抗生素抗藥性管理通報系統跨系統介接資料流示意圖

2. 優化「抗生素抗藥性管理通報系統」通報機制：因不同醫院間之醫療環境、醫療業務執行方式、檢驗技術與判讀標準不同，疾管署利用雲端系統、實地輔訪及交流討論會議等多元化方式，持續收集各醫院反應之問題及意見，據以改善 TNIS-AUR 之功能(圖 4)。

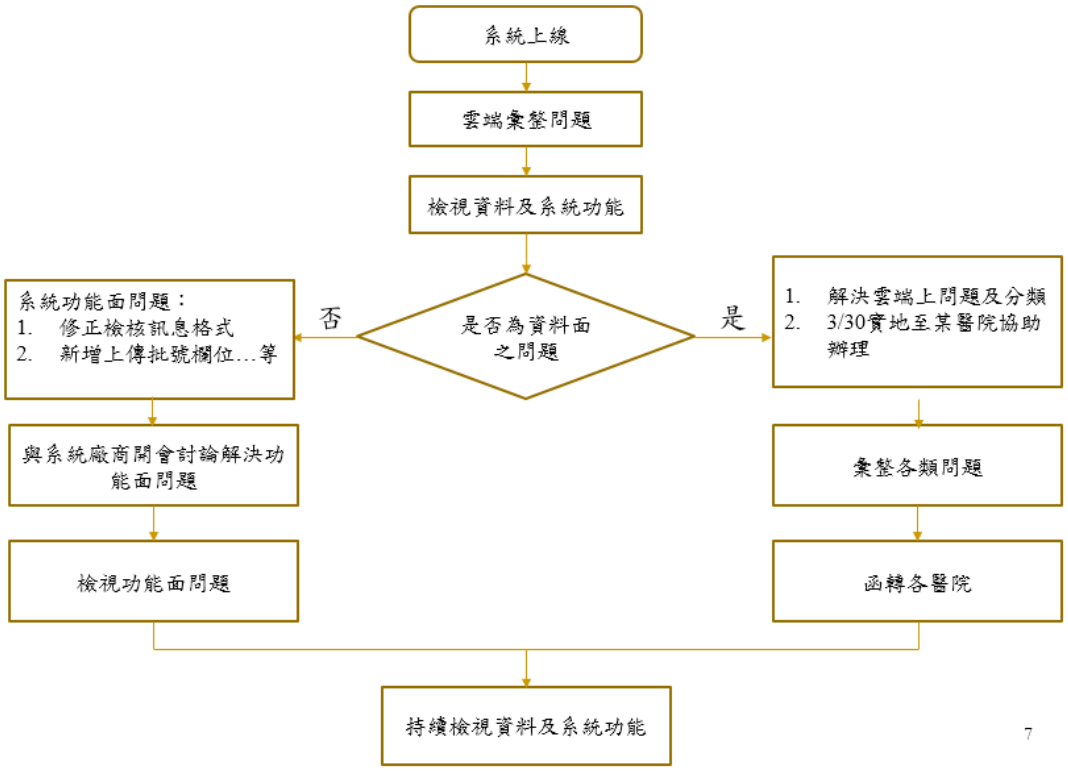


圖 4、TNIS-AUR 系統改善流程圖

3. 建置多重抗藥性基因檢測資料通報功能：為使各醫院透過疾管署傳染病通報系統「CRE 抗藥性檢測」所送驗菌株之檢驗結果能系統化存檔及應用，規劃於 TNIS-AUR 建置「多重抗藥性基因檢測資料通報」功能，俾利疾管署實驗室人員將多重抗藥性菌株(如 CRE)檢出之抗藥性基因(如 KPC、NDM-1 等)及藥敏試驗等結果鍵入資訊系統，以利資料集中處理及保存，提升資料可近性及利用度。

(三) 微生物感染菌株 *Clostridium difficile* 檢驗方法之建立

1. 菌株來源與鑑定

Clostridium difficile 菌株取自 2016 年花蓮慈濟醫院所分離出之菌株(共 2 株)，另外使用 NCTC 11204 與 NCTC 13287 做為標準菌株以建立檢驗方法。因 *Clostridium difficile* 為厭氧菌，使用厭氧選擇性培養基 Cycloserine Cefoxitin Fructose Agar (CCFA) 與 Anaerobic Blood Agar (Anaerobic BAP)做分離培養，並利用 Thermo Scientific Oxoid AnaeroGen™ 創造厭氧環境以利 *Clostridium difficile* 生長與進行後續研究。

2. 抗生素敏感性試驗

厭氧菌之抗生素敏感性試驗因無法使用一般鑑定系統(如 Phoenix Automated Microbiology System 等)，因此選用 Sensititre™ Anaerobe MIC Plate (Thermo)依 broth microdilution 方法進行相關抗生素最低抑菌濃度(Minimal Inhibitory Concentration, MIC) 檢測，判讀標準依據 CLSI 所規範的條件判定菌株藥敏反應結果 14 與原廠所提供之各項判定標準。

3. *Clostridium difficile* 毒素基因型別鑑定

挑選經厭氧環境培養後之菌落，挑選 1-2 顆菌落置於 1ml 純水中，於乾浴器煮沸 15 分鐘做為 DNA 材料，依 Lemee et al

等人所設計的方法15，以聚合酶連鎖反應方法增幅tpi基因(230 bp)來鑑定是否為 *Clostridium difficile*。而產毒基因則是利用增幅產生 tcdA 基因(369 bp)與 tcdB 基因(160 bp)，分別用於判定是否產生毒素 A 與毒素 B(分別以 A+與 B+表示)。PCR 反應的總體積 20 µl，溫度反應條件為(1) denature：94℃ 5 分鐘；(2) cycling：94℃ 30 秒、55℃ 30 秒、72℃ 30 秒 30 個循環；(3) 72℃ 3 分鐘。

4. *Clostridium difficile* 脈衝式電場膠體電泳分析 (PFGE)

因美國 CDC 並無 *Clostridium difficile* 專用之 PFGE 標準方法，因而採用美國 CDC 所建立之 Clostridium botulinum 標準方法，並依此進行後續研究。培養的菌株使用配置好之 Cell Suspension Buffer(CSB)調整濁度，再離心除去上清液並加入 CSB 來 wash 這些菌落二次，加入預熱之 1.2% SeaKen Gold agarose 與菌液均勻混合，製作 plug，將其放置離心管並加入 Cell Lysis / Proteinase K Buffer，之後置於 55°C 水浴槽 4 小時。plug 清洗後，置入含 200 µl 之限制脢溶液內含 20 單位 SmaI 之限制酵素之反應溶液，靜置 25°C 隔夜。電泳時間 19 小時，電壓 6V，設定溫度 14°C，電場轉換時間為 0.5 至 40 秒，所使用之儀器為 Bio-Rad CHEFMAPPER apparatus。實驗結果以

BioNumerics 軟體進行圖譜分析與相似度比對。

(四) 疑似 Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE)群突發疫情實地輔導訪查：每週監測疾管署傳染病通報系統「CRE 抗藥性檢測」通報情形，若有疑似 CRE 群突發疫情或經疾管署評估有必要者，邀集專家辦理實地輔導訪查。

三、 結果

(一) 提升抗生素抗藥性管理通報系統相關功能

1. 建置跨系統介接功能及資料加值應用：為提升資料應用性，將 TNIS-AUR 系統所收集之資料介接至 BO 系統進行資料研判，經研判後之資料將提供 NIDSS 進行資料圖像化及視覺化之呈現，新增功能分述如下：

(1)疫情資訊倉儲系統(BO)新增語意層及相關報表

A.抗藥性監測(AR)

a. 新增「語意層」：於本年新增 AR 語意層(圖 5)，使用者可依需求選取特定語意層及搜尋條件下載資料進行分析。

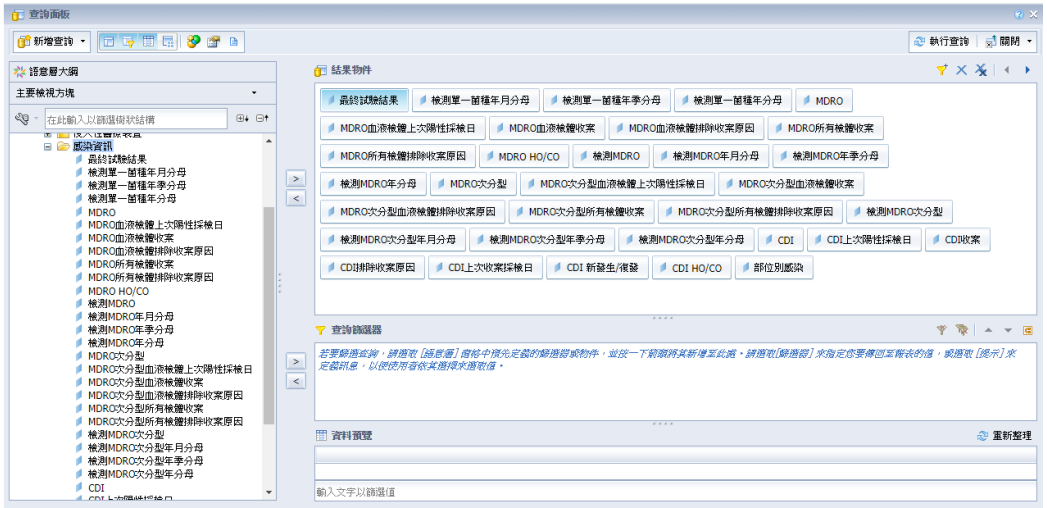


圖 5、抗藥性監測 (AR)語意層

b. 新增「報表」：建置「單一菌種/MDRO 抗藥性百分比」2 種制式報表，使用者可設定「醫療層級」、「起始時間」、「細菌種類」或「MDRO」及「抗生素項目」等項目產出報表。例如：選擇「單一菌種抗藥性百分比」報表，設定條件為「醫學中心」、「2015 年」、「VR *E.faecalis* 與 VR *E.faecium*」及「Oxacillin」及產出報表如圖 6；另選擇「MDRO 抗藥性百分比」報表，設定條件為「醫學中心」、「2015-2016 年」及「CRE、CRKP、CRPA、MRSA」，產出報表如圖 7。(MDRO 種類如附件 3)

AR-01-菌種抗藥性百分比
醫療層級別
(查詢範圍:2015年 ~ 2015年)

Enterococcus faec

醫療層級別	抗生素名稱	2015	
		總菌株數	抗藥性百分比(%)
醫學中心	Oxacillin	2	0.00%
全國			

Enterococcus faec

醫療層級別	抗生素名稱	2015	
		總菌株數	抗藥性百分比(%)
醫學中心	Oxacillin	2	50.00%
全國			

圖 6、菌種抗藥性百分比 (虛擬資料)

AR-02-MDRO抗藥性百分比 年別
(查詢範圍:2015年～2016年)

醫療層級別	MDRO	2015年		2016年	
		總菌株數	抗藥性百分比(%)	總菌株數	抗藥性百分比(%)
醫學中心	CRE	11	72.7	15	93.3
醫學中心	CRKP	2	100	12	91.7
醫學中心	CRPA	3	100	9	77.8
醫學中心	MRSA	36	97.2	28	96.4

圖 7、MDRO 抗藥性百分比 (虛擬資料)

B.抗生素監測(AU)：分析健保資料庫之抗生素使用量資料(門診/住院) ，以瞭解國內抗生素使用概況。

a. 新增「語意層」：於本年新增 AU 語意層(圖 8)，使用者可依需求選取特定語意層及搜尋條件下載資料進行分析。

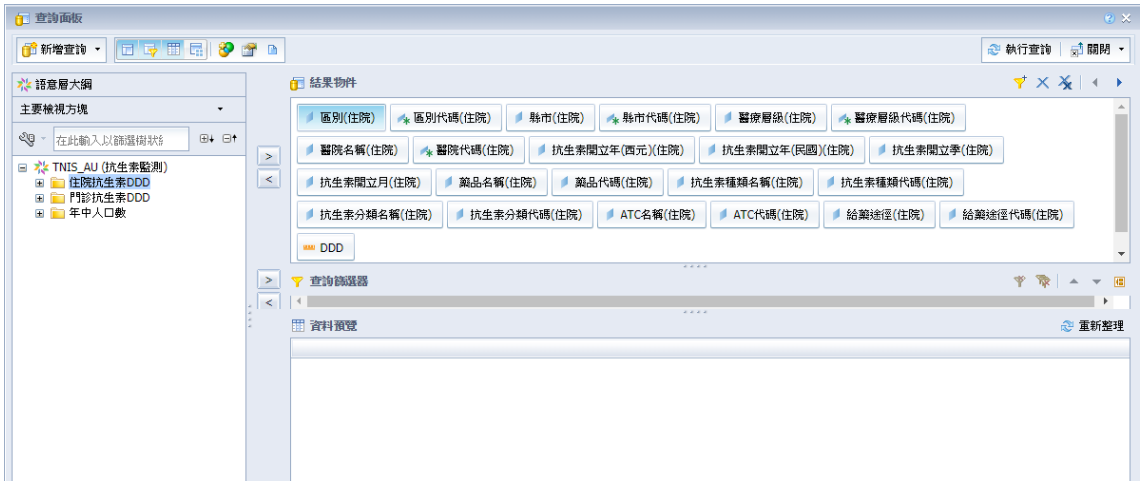


圖 8、抗生素監測(AU)語意層

b. 新增「報表」：建置「門診/住院抗生素耗用量密度」制式報表，使用者可設定「時間區間」、「抗生素種類」及「縣市/區別」等條件產出報表。例如：設定「2014 年」、「J01A」及「分區」可產出 2014 年各分區門診及住院 J01A 類抗生素耗用量密度報表(圖 9 及 10)，每個報表除呈現選取條件之結果外，均呈現合計 J01 抗生素之資料。

門診-抗生素耗用量密度報表 區域別
(查詢範圍:2014年 ~ 2014年)

縣市/區別	抗生素種類	2014年		
		DDD	年中人口數	耗用量密度
台北區	J01A	6549182.71	7624454.5	2.4
中區	J01A	3790483.82	4520260	2.3
南區	J01A	2697930.05	3388203.5	2.2
東區	J01A	394949.5	558290	1.9
北區	J01A	2480842.5	3581812	1.9
高屏區	J01A	3007106.96	3730615	2.2
台北區	J01	42327898.66	7624454.5	15.2
中區	J01	23020493.97	4520260	14
南區	J01	16767546.93	3388203.5	13.6
東區	J01	2730803.55	558290	13.4
北區	J01	15751796.94	3581812	12
高屏區	J01	17495235.8	3730615	12.8

圖 9、2014 年門診抗生素耗用量密度

住院-抗生素耗用量密度報表 區域別
(查詢範圍:2014年 ~ 2014年)

縣市/區別	抗生素種類	2014年		
		DDD	年中人口數	耗用量密度
台北區	J01A	115075.3	7624454.5	0
中區	J01A	52808	4520260	0
南區	J01A	71251.35	3388203.5	0.1
東區	J01A	10450.5	558290	0.1
北區	J01A	36002	3581812	0
高屏區	J01A	71496.75	3730615	0.1
台北區	J01	7228311.25	7624454.5	2.6
中區	J01	4308083.08	4520260	2.6
南區	J01	3442485	3388203.5	2.8
東區	J01	740148.54	558290	3.6
北區	J01	3256017.4	3581812	2.5
高屏區	J01	3733185.67	3730615	2.7

圖 10、2014 年住院抗生素耗用量密度

(2)傳染病統計資料查詢系統(NIDSS)新增功能

經疾管署 BO 系統研判後之「MDRO 抗藥性百分比」及「門診/住院抗生素耗用量密度」次級資料，將傳送給 NIDSS 進行加值運用。具有本系統通報權限者，可經 TNIS-AUR「視覺化圖表」(圖 11-A)連結至 NIDSS(圖 11-B)，並在左側索引「抗生素抗藥性監測」選擇上述指標。

「MDRO 抗藥性百分比」及「抗生素耗用量密度」指標均以「趨勢圖」、「動態地圖」或「比較圖」3 種類型呈現，使用者經設定所需之選項後，系統將以圖像化及視覺化介面之方式呈現監測結果，相關之地圖/動態地圖、折線圖/柱狀圖/比較圖及資料表，也提供不同格式供使用者下載。

以「MDRO 抗藥性百分比」為例，分別選擇上述 3 種類型：

A. 趨勢圖：選擇「趨勢圖」，可顯示特定時間及地區之指標變化趨勢。例如：時間設定為「2007-2016 年」，MDRO 設定為「MRSA」，可呈現 2007-2016 年全國 MRSA 抗藥性百分比資料(圖 12)。

B. 動態地圖：選擇「動態地圖」，可顯示各地區於設定時間內指標之變動狀況。例如：時間設定為「2013-2016 年」，MDRO 設定為「MRSA」，地區設定為「分區」，可呈現 2013-2016 年各分區 MRSA 抗藥性百分比逐年地理分布(圖 13)。

C. 比較圖：選擇「比較圖」，可顯示特定地區或時間內指標差異之比較。例如：時間設定為「2014-2016 年」，MDRO 設定為「CRAB、CRE、MRSA、VRE」(可複選)，分區選項設定為全國及中區(可複選)，且**資料依**

<u>據「地區」</u>，可呈現 2014-2016 年全國及中區各 MDRO 抗藥性百分比之比較(圖 14)；若上述條件一樣，唯**<u>資料依據「時間」</u>**時，呈現之結果如圖 15。

另「門診/住院抗生素耗用量密度」指標亦以「趨勢圖」、「動態地圖」或「比較圖」3 種類型呈現，呈現方式與「MDRO 抗藥性百分比」相似。

A.

B.

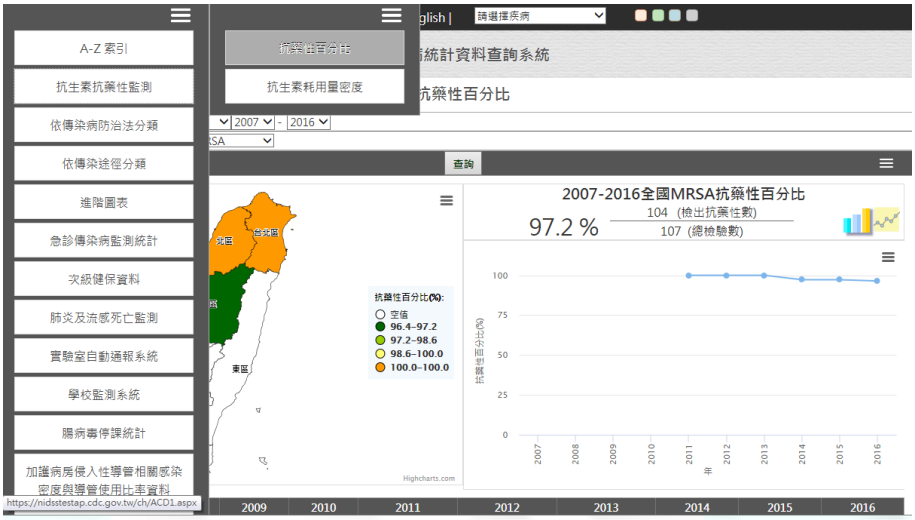
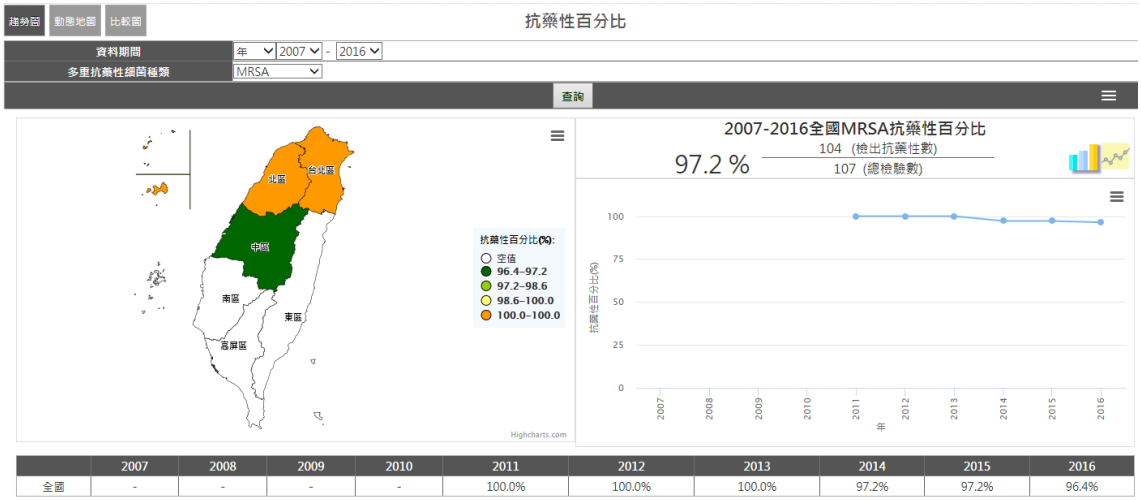
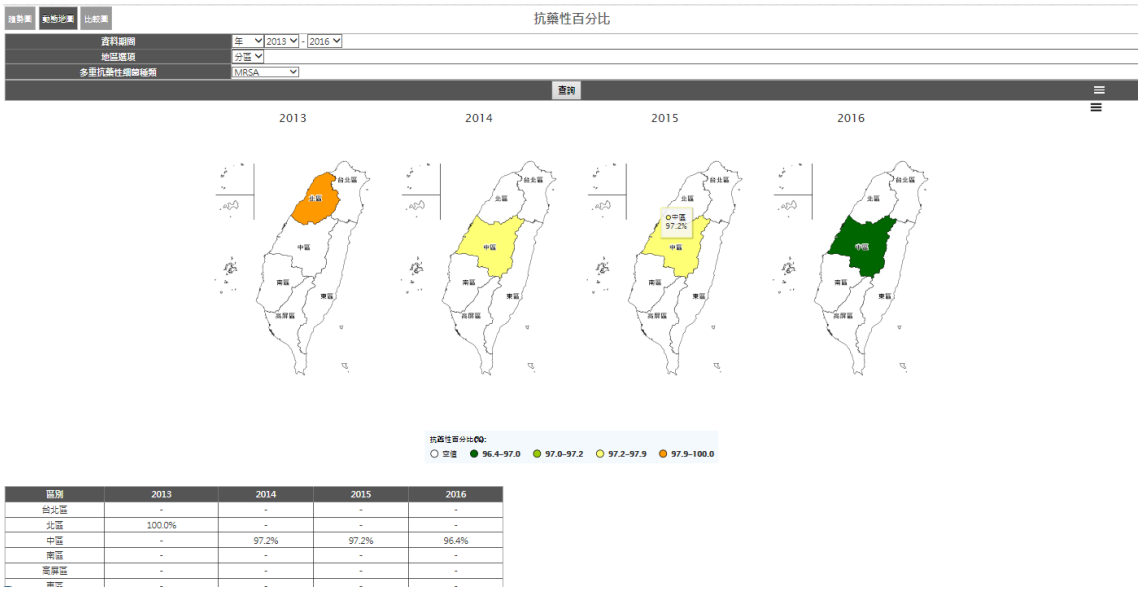


圖 11、TNIS-AUR 連結至 NIDSS 之路徑



	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
全國	-	-	-	-	100.0%	100.0%	100.0%	97.2%	97.2%	96.4%

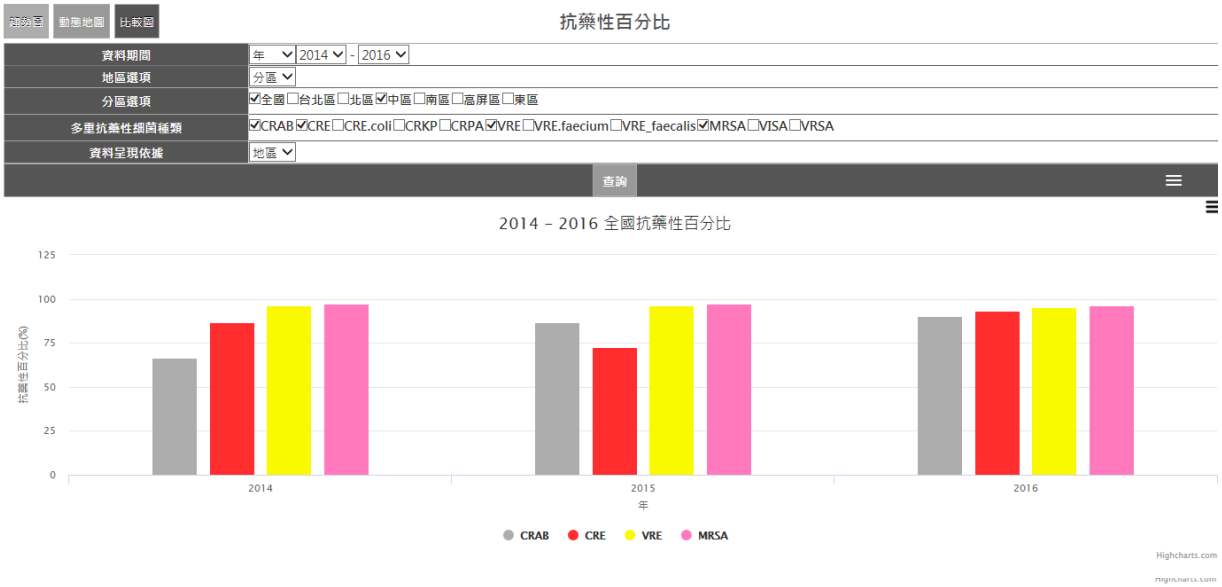
圖 12、2007-2016 年全國 MRSA 抗藥性百分比-趨勢圖(虛擬資料)



區別	2013	2014	2015	2016
台北區	-	-	-	-
北區	100.0%	-	-	-
中區	-	97.2%	97.2%	96.4%
南區	-	-	-	-
高屏區	-	-	-	-
東區	-	-	-	-

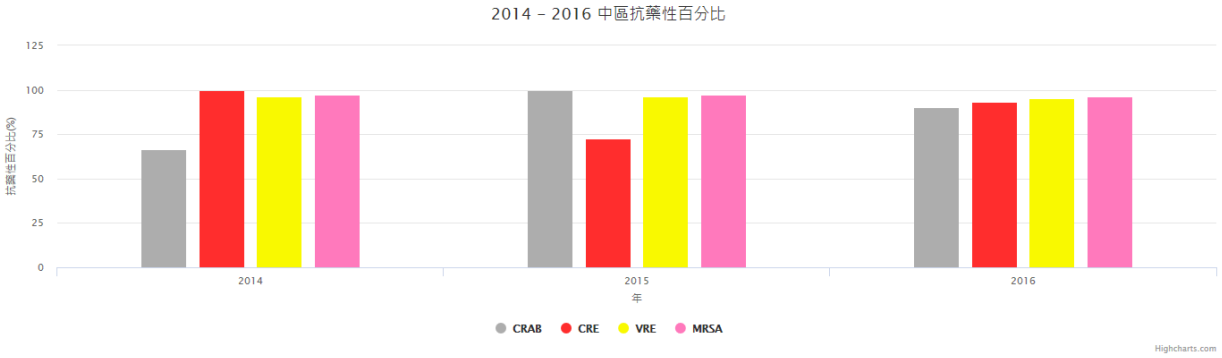
圖 13、2013-2016 年各分區 MRSA 抗藥性百分比-動態地圖

(虛擬資料)



2014 - 2016 全國抗藥性百分比

	2014	2015	2016
CRAB	66.7%	86.7%	90.0%
CRE	86.7%	72.7%	93.3%
VRE	96.4%	96.4%	95.1%
MRSA	97.2%	97.2%	96.4%

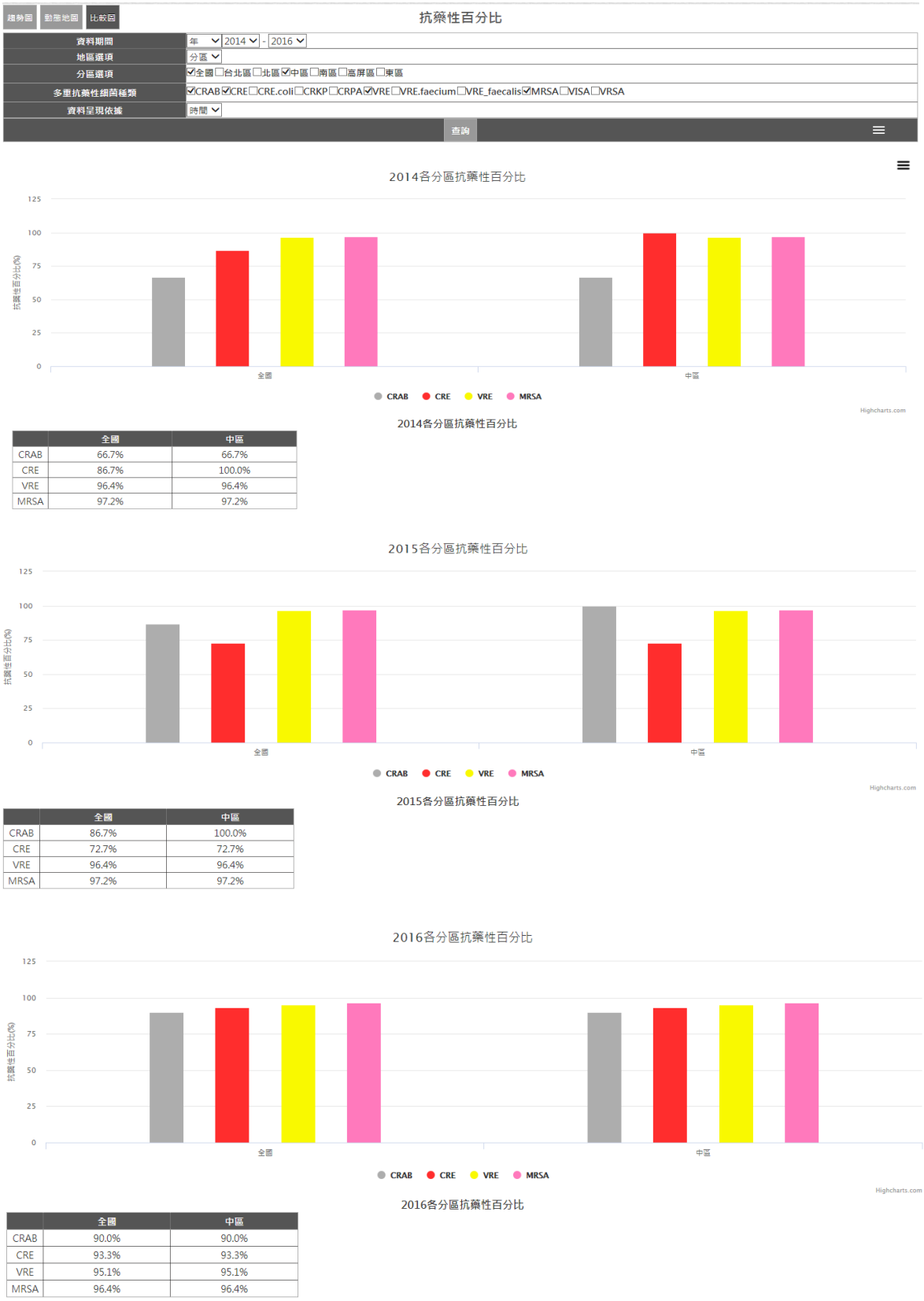


2014 - 2016 中區抗藥性百分比

	2014	2015	2016
CRAB	66.7%	100.0%	90.0%
CRE	100.0%	72.7%	93.3%
VRE	96.4%	96.4%	95.1%
MRSA	97.2%	97.2%	96.4%

圖 14、2014-2016 年全國/中區 MDRO 抗藥性百分比-比較圖

(呈現依據為地區，虛擬資料)



	全國	中區
CRAB	66.7%	66.7%
CRE	86.7%	100.0%
VRE	96.4%	96.4%
MRSA	97.2%	97.2%

	全國	中區
CRAB	86.7%	100.0%
CRE	72.7%	72.7%
VRE	96.4%	96.4%
MRSA	97.2%	97.2%

	全國	中區
CRAB	90.0%	90.0%
CRE	93.3%	93.3%
VRE	95.1%	95.1%
MRSA	96.4%	96.4%

圖 15、2014-2016 年全國/中區 MDRO 抗藥性百分比-比較圖

(呈現依據為時間，虛擬資料)

2. 優化「抗生素抗藥性管理通報系統(TNIS-AUR)」之功能：

(1) 代碼轉檔：由於「TNIS-AUR」與「TNIS-HAI(醫療照護相關感染)」共用相同之抗生素及菌株代碼檔，故更改上述兩系統之代碼對應設定來源，使系統使用者能各自維護其抗生素及菌株代碼檔(圖 16 及 17)，減輕醫院端之行政負荷。

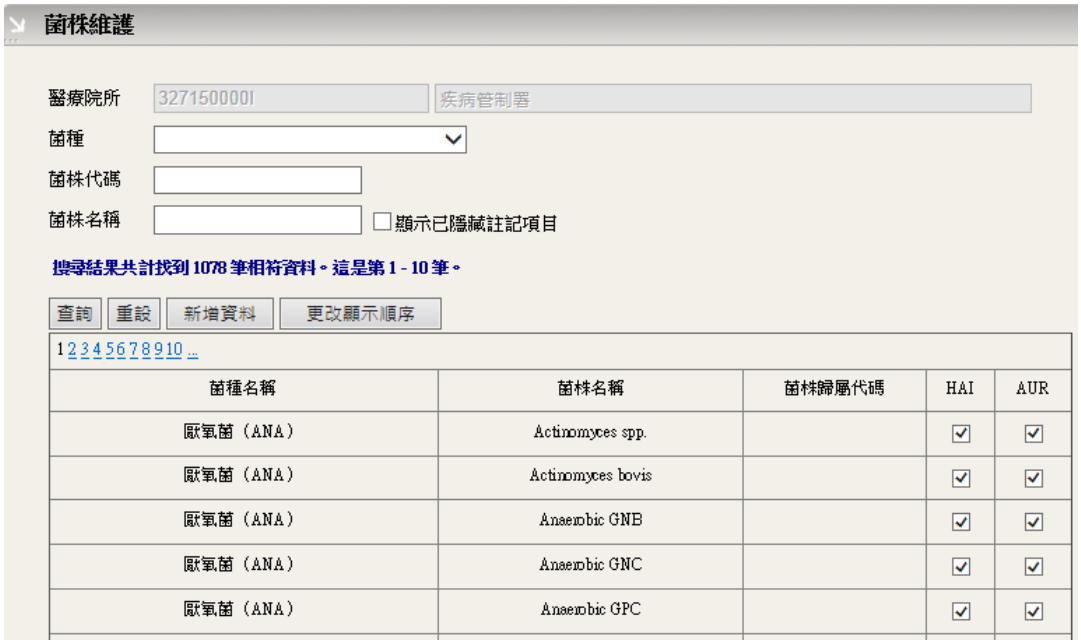


圖 16、TNIS-AUR 與 TNIS-HAI 維護代碼分選功能-菌株維護

圖 17、TNIS-AUR 與 TNIS-HAI 維護代碼分選功能-

抗生素維護

(2) 去重複邏輯：若病人於當日重覆採檢或同檢體分離出相同菌株，以 10 條件 (醫院流水碼+年度+月份+身分證字號+採檢日+檢體代碼+菌株代碼+藥敏試驗抗生素代碼+試驗方式+採檢病房別」進行資料去重複處理，仍可能出現多筆檢驗結果或檢驗數值之資料，故於系統中新增歸人程式，將重複資料排除。

(3) 增設「上傳批號」欄位，使系統可分辨短時間內上傳之不同批資料，以利醫院更新上傳之資料。

(4) 自動傳輸之醫院檢核訊息格式增修：修改檢核訊息格式為「MSGID，第幾筆，檢核結果」，使採「自動傳輸」方式上傳資料之醫療院所，可至疾管署「防疫資訊交換平台監控網站」查詢資料上傳狀況及檢核訊息(圖 18)，上述網站權限申請方式如附件 4。

圖 18、防疫資訊交換平台監控網站之上傳狀況及檢核訊息

(5) 通報狀況：截至本年 11 月 10 日止，透過 AUR「人工上傳」及「自動傳輸」方式通報之醫療院所計 79 家，其中「人工上傳」62 家，「自動傳輸」17 家；區域分布台北區 23 家，北區 10 家，中區 15 家，南區 12 家，高屏區 19 家；醫療層級分布醫學中心 12 家，區域醫院 23 家，地區醫院 44 家(圖

19)。

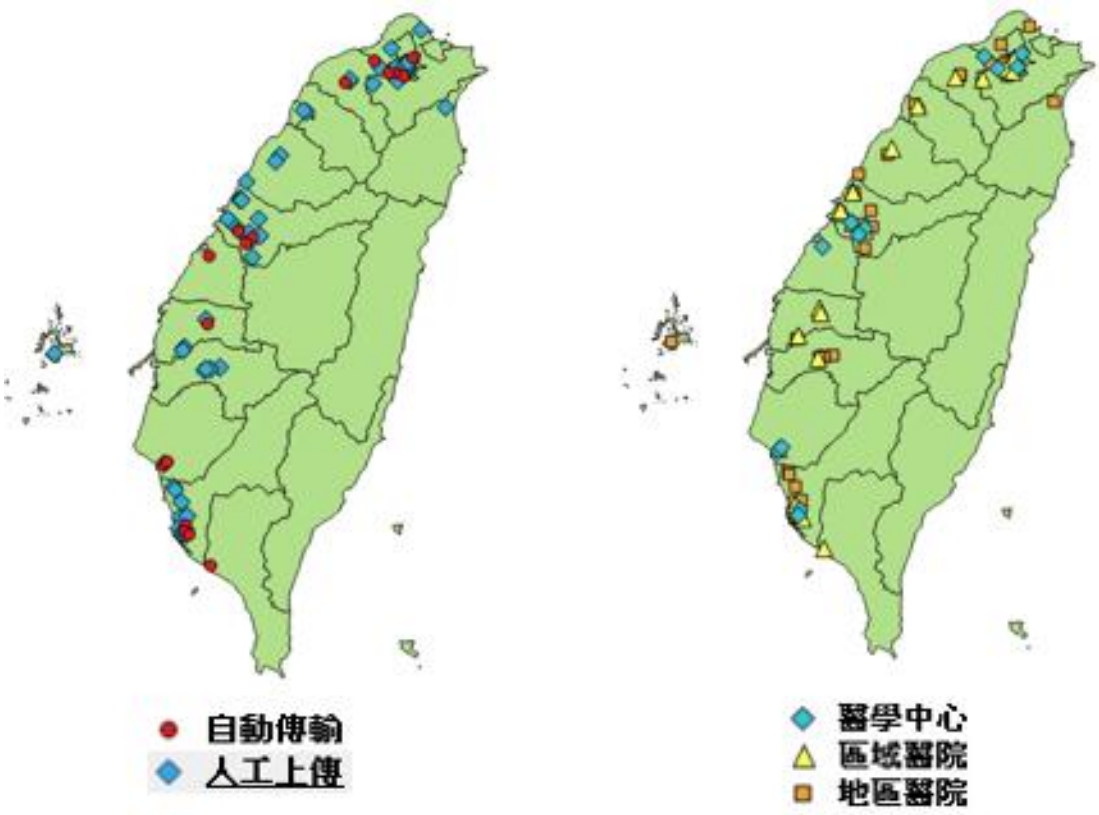


圖 19、TNIS-AUR 通報醫院分佈圖

3. 多重抗藥性基因檢測資料通報模組：為掌握國內 CRE 抗藥性基因之流行現況，規劃疾管署檢驗中心實驗室進行醫院通報之 CRE 菌抗藥性基因檢驗，可上傳抗藥性基因(如 KPC、NDM、OXA-48 等)及藥敏試驗數值等相關試驗資料。

(1) 代碼維護：疾管署實驗室之使用者需自行建立並維護所欲使用之菌株、抗藥性基因代碼與抗生素(圖 20-22)。

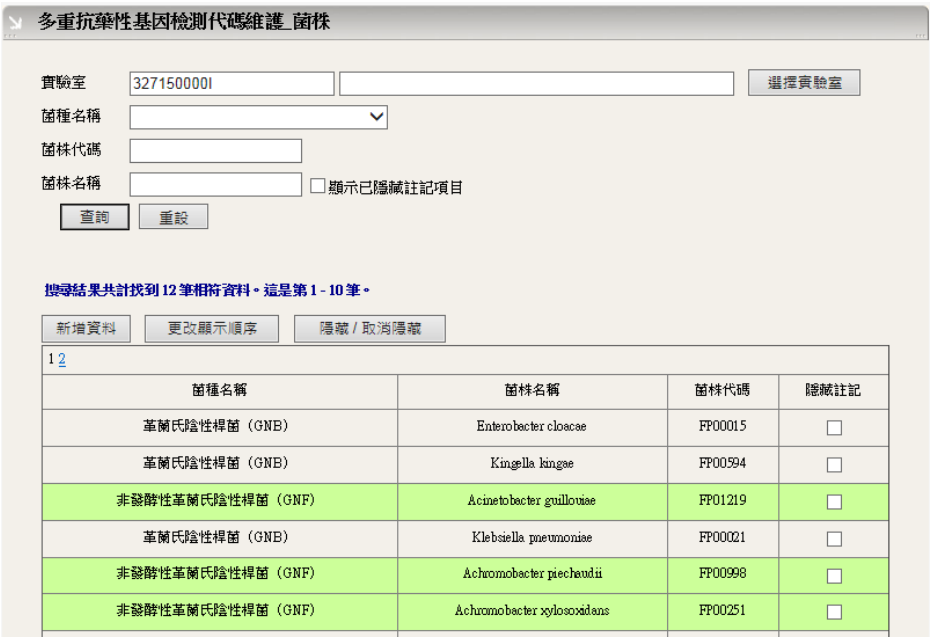


圖 20、菌株維護

圖 21、抗藥性基因維護

圖 22、抗生素維護

(2) 資料匯入：資料分為「基本資料」及「實驗資料」，採分段匯入，使用者先將疾管署「實驗室資訊管理系統(LIMS)」所轉出之個案、地區、送檢編號、檢體、菌株及抗藥性基因等基本資料直接匯入本模組建檔；待完成藥敏等相關試驗後，再將所得之抗生素種類及試驗結果(即實驗資料)匯入(圖 23)。「實驗室編號」欄位為「基本資料」與「實驗資料」2 檔資料串接之主鍵值。

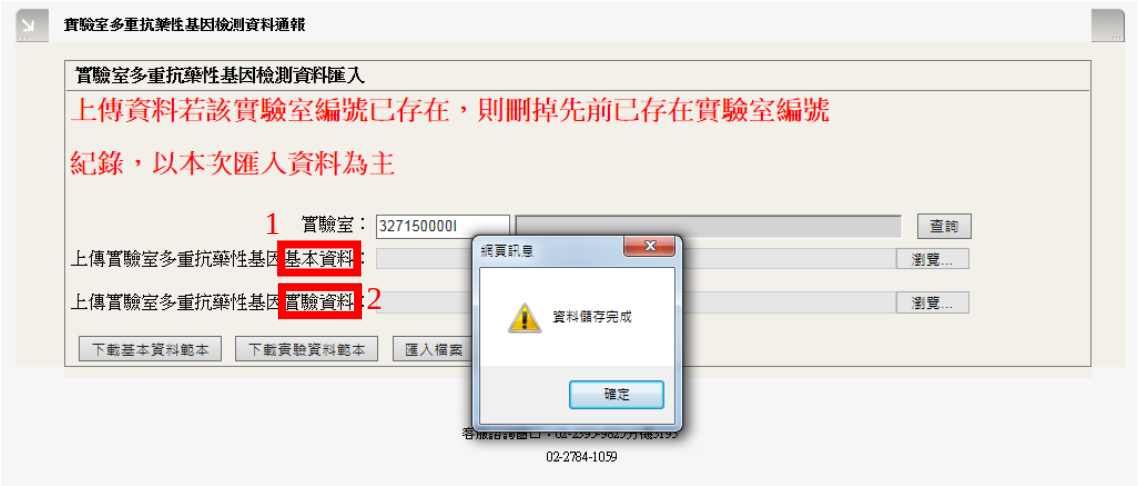


圖 23、資料匯入

(3) 查詢、修改及下載功能：可依收件日期、區別、醫療院所、實驗室編號及抗藥性基因等條件搜尋已上傳成功之檔案，若發現檔案有錯誤之處，也可在查詢頁面進行修改，如需下載查詢資料於查詢頁面點選「匯出檔案」進行下載(圖 24)。

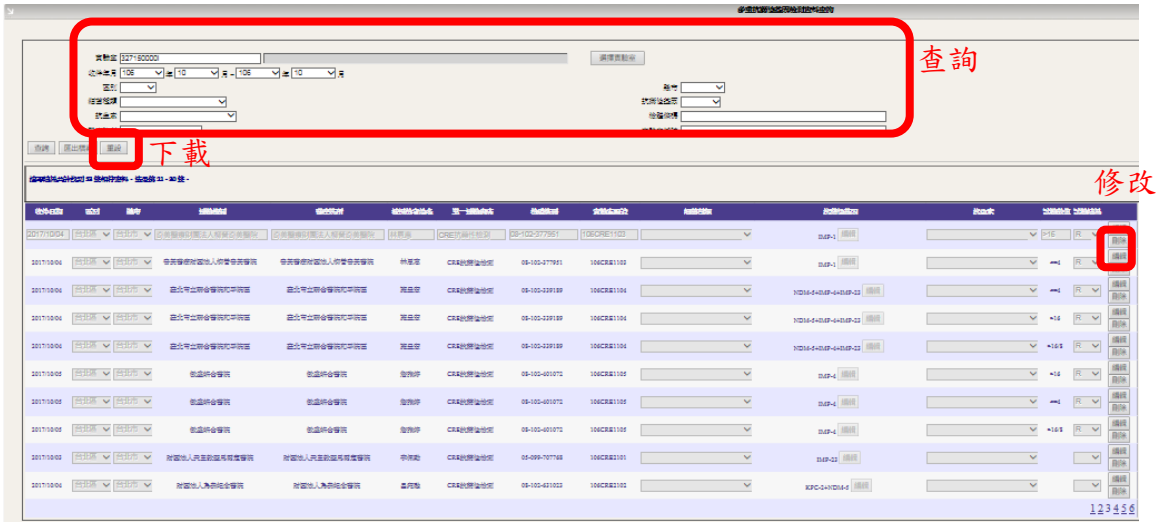


圖 24、查詢、修改及下載功能

(二) 建立 *Clostridium difficile* 檢驗方法，毒素基因型別鑑定分析、抗生素敏感性鑑定與脈衝式電場膠體電泳分析 (PFGE)

針對毒素基因型別鑑定，結果如圖 25 所示，無論標準菌株(NCTC11204、NCTC13287)或採集來之菌株(0817CD1、1012CD1)均有 *tpi* 基因的表現，表示此 4 株菌株皆為 *Clostridium difficile* 無誤，而在毒素表現方面，因已知 NCTC11204 為 A+B+、NCTC13287 為 A-B+，實驗結果亦與之相符，因此可判定採集來的菌株之毒素基因表現分別為 0817CD1(A+ B-)與 1012CD1(A+ B-)。

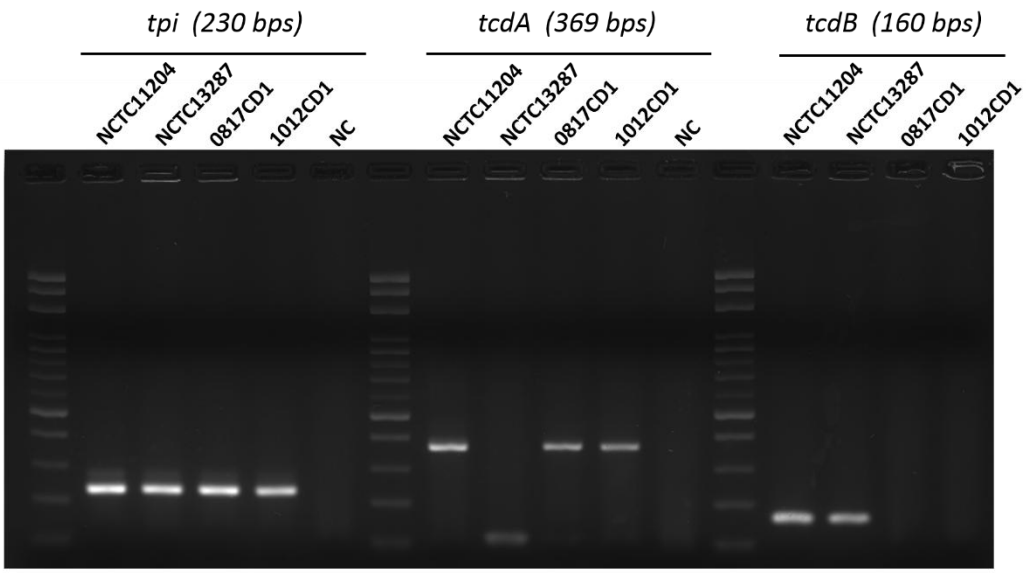
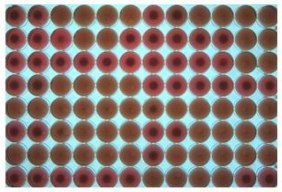


圖 25、*Clostridium difficile* 毒素基因型表現

在抗生素敏感性鑑定方面，在 15 種不同的抗生素組合中，2 株分離菌株均具有相當類似的抗生素敏感性(圖 27)，具感受性的抗生素有 Amoxicillin/ Clavulanic Acid、Ampicillin/ Sulbactam、Cefotatan、Chloramphenicol、Clindamycin、Meropenem、Metronidazole、Mezlocillin、Piperacillin、Piperacillin/ Tazobactam、Tetracycline，而具有耐受性的抗生素有 Ampicillin、Cefoxitin、Imipenem、Penicillin，此一相關結果可能源於此 2 菌株皆為同一醫院同一地區分離而來之菌株，後續可繼續進行不同地區來源之菌株的鑑定，將可進一步釐清此一相關性結果。

Antimicrobic		
Amoxicillin/ Clavulanic Acid	2	S
Ampicillin	4	R
Ampicillin/ Sulbactam	2	S
Cefotatan	32	I
Cefoxitin	> 32	R
Chloramphenicol	4	S
Clindamycin	1	S
Imipenem	> 8	R
Meropenem	4	S
Metronidazole	<= 0.5	S
Mezlocillin	8	S
Penicillin	2	R
Piperacillin	16	S
Piperacillin/ Tazobactam	16	S
Tetracycline	<= 0.25	S



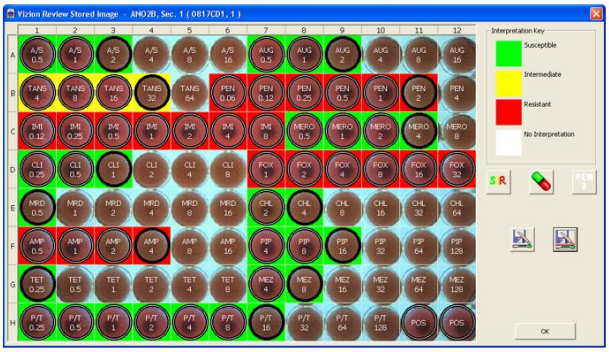


圖 26、*Clostridium difficile* 抗生素敏感性試驗

在 PFGE 方面，因美國 CDC 並無一針對 *Clostridium difficile* 的標準方法，因此在此次實驗最後結果並未能十分明確且達到要求，然在相關文獻中亦有指出可藉由 PCR ribotype 分型之方式來將 *Clostridium difficile* 菌株做分型，此一研究方向可做為後續繼續進行之目標。

(三) 疑似 CRE 群突發疫情實地輔導訪查

為減少如 CRE 等多重抗藥性微生物威脅，疾管署透過傳染病個案通報系統「CRE 抗藥性監測」項目，對 CRE 進行抗藥性監測及分子流行病學分析，並針對疑似發生 CRE 群突發疫情之醫療機構，辦理實地輔訪，期透過此方式減少多重抗藥性微生物散播及醫療照護相關感染發生風險，進而提升病人安全及醫療照護品質。

自 106 年第 1 週(1 月 1 日)至第 45 週(11 月 11 日)為止，共 47 家醫院通報 594 例 CRE，檢出 KPC 陽性 114 例、NDM 陽性 13 例及 MCR-1 陽性 5 例。若有 CRE 疑似群突發者，區管中心及衛生局均依疾管署「CRE 防治指引」進行感管措施及防治。

進行實地輔訪後，請該醫院持續落實並強化相關感染管制措施，所提綜合建議如下：

1. 對群突發個案採集中隔離照護，並確實遵守隔離防護措施。
2. 對高風險病房之病床於清消後進行環境採集並送疾管署檢驗。
3. 與往來之長照機構密切聯繫溝通，如有 CRE 個案欲返回機構，需將相關結果告知該機構並請其加強感管措施。
4. 強化院方醫護人員之感控教育訓練，落實接觸隔離。

5. 另進行手部採檢，以了解洗手及手部衛生落實情形。

6. 定期實地稽核院內單位之感管措施執行情形。

四、 討論

本計畫第 1 年已完成抗生素抗藥性管理通報系統之建置，本年係建置跨系統介接功能及進行資料加值應用，並建立多重抗藥性基因檢測資料通報功能，使疾管署研檢中心 CRE 相關抗藥性資料得以系統化保存，以掌握抗藥性基因流行現況。

為有效分析醫院所提供之批次檢驗資料，本年強化跨系統(BO 及 NIDSS)之功能，如於疾管署 BO 系統增設語意層對資料進行研判，並設計「單一菌種/MDRO 抗藥性百分比」及「門診/住院抗生素耗用量密度」等指標及相關報表，以利決策者可迅速瞭解國內細菌抗藥性情形及抗生素使用狀況。經 BO 系統分析後之次級資料也將回饋於 TNIS 及 NIDSS 進行加值運用，於 NIDSS 則建立「趨勢圖」、「動態地圖」或「比較圖」3 種類型圖表，將上述「MDRO 抗藥性百分比」及「門診/住院抗生素耗用量密度」指標以圖像化及視覺化的方式呈現。

囿於 *Clostridium difficle* 菌株數量，故僅能利用有限之臨床與參考菌株建立 *Clostridium difficle* 之鑑定與藥物敏感性試驗。兩株臨床菌株之藥物敏感性試驗結果相似，後續需有足夠之臨床菌株分析才能繼續監測其感受性是否有顯著變化。另外，一般細菌親緣分型之 PFGE 在 *Clostridium difficle* 上無法達到良好成效，未來可能需建立 PCR ribotype 進行分型。由於蒐集之菌株並不多，有關親緣分型及敏感性試驗等相

關研究尚待往後蒐集更多菌株與資料之後，繼續監測其變化。

由於本系統規劃收集之批次詳細資料係以醫院實驗室檢驗資料為主，另含個案基本資料及臨床訊息(如入院或就診日期及採檢病房別或科別等)，因不同醫院層級間之醫療環境、業務執行方式、檢驗方式、技術與判讀標準具差異性，且有不同之樣態。例如：部分醫院檢測 *Clostridium difficile* infection 所產毒素使用之檢測試劑僅能檢測是否產生毒素，而無法辨別毒素種類。如有類似以上之狀況，疾管署將視情形調整系統功能，以提升操作便利性及通報效率。另因 WHO 於本年將 *Helicobacter pylori* 等菌株納入重要之 12 株抗藥菌，故疾管署於 107 年將修正 AUR 系統之通報項目，以符國際趨勢。

五、 結論與建議

透過 TNIS-AUR，將可有系統且持續的收集各醫院抗生素抗藥性相關資料，再經由系統後續規劃設計之研判邏輯進行資料加值運用，得以瞭解國內抗生素抗藥性之流行現況與趨勢。

另因 *Clostridium difficile* 導致疾病的病例數逐年上升，疾病嚴重度也有加重的趨勢，疾管署已完成建立 *Clostridium difficile* 等抗藥菌之抗生素敏感性與分子分型分析檢驗方法。

為使本系統更臻完善，將持續收集各醫院之意見，強化本系統之功能，提升可近性，亦會回饋相關資料給通報醫院作為院內監測或同儕比較，及進一步作為疾管署及各醫院擬訂或評估抗生素抗藥性及醫療照護機構相關感染防治策略之重要參考依據。另將嘗試與氣候因子結合進行相關分析，探討其關聯性。

六、 重要研究成果及具體建議

本計畫將持續推展 TNIS-AUR，期增加通報醫院比率及各醫院資料通報完整性，以提升監測指標可利用性。另考量節省醫院人力成本、提高通報效率並確保資料通報完整性及正確性，將以推廣醫院建置資料交換中心進行通報資料自動傳輸為目標，惟各醫院資訊系統建置程度不一，差異性大，且醫院建置此機制需一定開發期程，實需投資人力及經費，使得克竟全功。

鑒於抗生素抗藥性為近年全球公共衛生迫切需面對及改善之重點議題，且其與氣候因子間之相關性亦尚待釐清，故建置全國性抗生素抗藥性管理通報系統及監測網絡實刻不容緩且確有其必要性，唯有系統性及持續性的收集抗生素抗藥性資料，方可了解國內實際現況及趨勢，而後才能進一步探討其他相關議題，藉此也才得以進一步評估或擬定防治策略或管理機制。

另，建立抗藥性微生物感染菌株檢驗方法實為了解抗藥性微生物分子流行病學現況及趨勢之重要策略，而進行實地輔導訪查亦為減少抗生素抗藥性及醫療照護相關感染之重要防治作為。未來將持續辦理前揭各項業務，期藉此作為後續擬定相關策略之重要參考依據。

七、 參考文獻

1. Sixty-Ninth World Health Assembly Agenda item 3 (A69/3): Address by Dr Margaret Chan, Director-General, to the Sixty-ninth World Health Assembly. 2016
2. (Source from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_3-en.pdf)
3. Jim O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations. 2014 (Source from: http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
4. Jim O'Neill. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. 2016 (Source from: http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
5. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module protocol (updated 2016) (Source from: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf)
6. Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module protocol (updated 2016) (Source from: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf)
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard – 10th ed. CLSI document M07-A10, 2015
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 26th ed. CLSI document M100S, 2016
9. Depardieu F, Perichon B, Courvalin P. Detection of the *van* Alphabet and identification of Enterococci and Staphylococci at the species level by multiplex PCR. *Journal of clinical microbiology* 2004;42:5857-5860
10. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing

Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis 1*999**;29:**1128-32.

11. Zhang K, Mcclure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology* 2005**;43:**5026-33.
12. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology* 2000**;38:**1008-15.
13. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *Journal of clinical microbiology* 2002**;40:**1963-71.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 26th ed. CLSI document M100S, 2016
15. Lemee L, Dhalluin A, Testelin S, et al. Multiplex PCR targeting tpi (triose phosphate isomerase), tcdA (Toxin A), and tcdB (Toxin B) genes for toxigenic culture of Clostridium difficile. Journal of clinical microbiology. 2004;42(12):5710-4.