

計畫編號：DOH97-DC-1005

行政院衛生署疾病管制局 97-98 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、施長慶、陳世英、
余文良、盛望徽、詹明錦、胡婉妍、莊祐中、徐麗茵、
張淑美、劉子仲、陳羿廷、林子婕、黃子庭、陳莉芳、
曾一峻、楊馥霞

執行期間：97 年 6 月 1 日至 98 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意

目錄

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

摘要	(1)
本文	(5)
(1)前言	(5)
(2)材料與方法	(8)
(3)結果	(15)
(4)討論	(23)
(5)結論與建議	(35)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(44)
(7)參考文獻	(45)
(8)圖、表	(51)

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

摘要	(91)
本文	(95)
(1)前言	(95)
(2)材料與方法	(95)
(3)結果	(95)
(4)結論與建議	(100)
(5)計畫重要研究成果及具體建議	(102)
(6)參考文獻	(103)
(7)圖、表	(105)

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	
摘要	(128)
本文	(130)
(1)前言	(130)
(2)材料與方法	(132)
(3)結果	(134)
(4)討論	(143)
(5)結論與建議	(153)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(154)
(7)參考文獻	(155)
(8)圖、表	(157)

子計畫 4 建立微生物監測／警示系統	
摘要	(173)
本文	(175)
(1)前言	(175)
(2)材料與方法	(176)
(3)結果	(177)
(4)討論	(179)
(5)結論與建議	(180)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(180)
(7)參考文獻	(182)
(8)圖、表	(183)

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	
摘要	(194)
本文	(198)
(1)前言	(198)
(2)材料與方法	(201)
(3)結果	(202)
(4)討論	(205)
(5)結論與建議	(207)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(208)
(7)參考文獻	(208)

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	
摘要	(210)
本文	(216)
(1)前言	(216)
(2)材料與方法	(217)
(3)結果	(218)
(4)討論	(219)
(5)結論與建議	(219)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(221)
(7)參考文獻	(222)
(8)圖、表	(226)

子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查	
摘要	(241)
本文	(245)
(1)前言	(245)
(2)材料與方法	(246)
(3)結果	(251)
(4)討論	(254)
(5)結論與建議	(256)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(257)
(7)參考文獻	(257)
(8)圖、表	(260)

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

摘要	(267)
本文	(271)
(1)前言	(271)
(2)材料與方法	(274)
(3)結果	(280)
(4)討論	(284)
(5)結論與建議	(287)
(6)計畫重要研究成果及具體建議	(287)
(7)參考文獻	(287)
(8)圖、表	(290)
附錄	(302)

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 摘要

(1) 中文摘要

目的：醫療照護相關感染及抗藥性細菌的來源，包括外因性及內因性，不同的抗藥性細菌物種其相對重要性可能不同。我們假設院內群突發的主要致病菌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。本計畫針對流行病學重要抗藥性細菌 MRSA、carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* 及 *Pseudomonas aeruginosa* (CRAB, CRPA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), ESBL-producing *Escherichia coli* 及克雷白氏桿菌分析等感控措施及抗生素之影響。

方法：針對台大醫院全院前瞻性醫療照護相關感染監測資料、所有臨床微生物培養資料及病人人口學資料，進行多重抗藥性細菌移生或感染盛行率、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（2004 年開始）、多重抗藥性細菌之接觸隔離等。

結果：MRSA、CRAB、CRPA 盛行率、感染密度 2004 年之後改變趨勢及程度，尤其是加護病房。但 CRAB、CRPA 輸入個案(社區或轉院個案)微幅增加，應持續監控。而 ESBL-producing *E. coli* 及克雷白氏桿菌呈現穩定。單變數分析 2005 年-2008 前述抗藥性細菌(相對於敏感性細菌)帶菌者之前 30 天藥物使用情形顯示，抗細菌藥物使用種類與抗藥性之發生有關。VRE 進年快速增加情形特殊，需多元積極介入，包括主動微生物篩檢、落實標準防護及接觸防護措施等。

結論：本研究分析顯示，部份多重抗藥性細菌以外因性為主，積極之感控措施可以延緩或改變其趨勢，雖然輸入個案數呈現穩定狀態。部份多重抗藥性細菌以內因性或社區因素為主，則無成效。

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：醫療照護相關感染、抗生素篩選壓力、抗藥性、手部衛生運動

(2)英文摘要

Objects: The source of healthcare-associated infection and multidrug resistant organisms (MDRO) included exogenous and endogenous origin. The contribution might be different in different resistant bacteria. We presumed that cross transmission is the main route for common outbreak pathogens which more likely to be improved after intensive infection control program. On the other hand, for those due to endogenous origin, current measures might have limited impact. This study focus on epidemiologically important MDRO, including carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* 及 *Pseudomonas aeruginosa* (CRAB, CRPA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* and analyze the impact of infection control measure, severity of underlying diseases and antibiotic selection pressure.

Methods: Retrospective analysis of hospital-wide active nosocomial infection surveillance data, clinical microbiological data, pharmacy data and administration data to determine the time trends of annual percentage of drug resistant organisms, monthly prevalence of infection or colonization, incidence density of healthcare-associated infection, and comparison of severity of underlying diseases, length of hospital stay, prior antibacterial use within 14 days and 30 days and outcome between these MDRO and their susceptible controls.

Results: The infection control measures had changed the trends or levels for CRAB and CRPA, but not ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumonia*. The prevalence and incidence of infection increased dramatically in recent two years and controlled only after aggressive multidiscipline approaches including active microbial surveillance, reinforcement of standard precaution (especially five moments for hand hygiene and environment cleaning) and contact isolation precaution.

Conclusion: MDRO are not all the same. For those cross transmission and caused outbreaks such as CRAB and CRPA, comprehensive infection control measures have impact. However, infection control measures should be adjusted or intensified based on current weakness or challenges (such as VRE).

Suggestion: The trends of MDRO develop rapidly, however the impact of control measure might delayed. Thus, long-term follow-up is necessary to confirm the results. Furthermore, the delay in intervention, the more resources are required in order to have same impact. Thus, continuous surveillance to identify problems and timely intervention are important.

Key words: healthcare-associated infection, antibiotic selection pressure, drug resistance, hand hygiene program

本文

(1)前言

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。美國疾病管制局（Centers for Disease Control and Prevention）國家醫療保健安全網絡（National Healthcare Safety Network）收集全國多家醫院的數據顯示，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，包括美國疾病管制局，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。

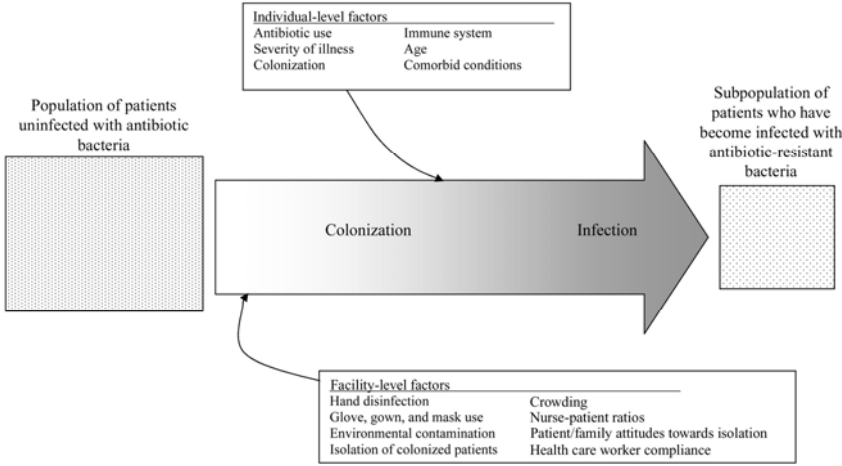
圖一是一個理論模型，顯示一些潛在的變數可導致病人得到抗藥性細菌[7]。這些變因分為個人層次因素和系統層次因素。對大多數抗藥性細菌，這些變因（如抗生素選擇性壓力和交叉傳播）的相對重要性並不確知。此外，它們的相對重要性對不同的抗藥性細菌物種可能不同[8,9]。抗藥性細菌如 MRSA，VRE 及 extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria，藉由醫療人員的手在病人間傳播，被認為是這些抗藥性細菌發生率增加的一個重要原因[10-12]。近年來針對醫療相關感染或多重抗藥性微生物的感染控制指引逐一建立或更新[10,13-20]，包括推廣酒精性乾洗手液以全面提高手部衛生的遵從性[13,14]，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[15,10,18,19]，中央靜脈導管置放時無菌操作強調最大無菌操作面[16,17]，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[10,19]。

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[21]，以及研究方法論[22,23]。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進行的。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[22,23]。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。

在族群層次方面本研究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，(5)病人主動微生物篩檢監測措施的調整評估，研究期間多重抗藥性細菌醫療相關感染發生密度（incidence density）及移生或感染盛行率（prevalence rate）之變遷。同時分析敏感菌株做為控制。

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，提供流行病學重要的抗藥性細菌(包括

CRAB、VRE、CRPA、ESBL-producing *E. coli* 及 *K. pneumoniae*) 感染控制措施之建言。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[7]。

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)。我們選擇 VER 及 CRAB 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[24-26]。此外，我們之前的觀察顯示，MDRAB 或 VER 帶菌者之前鮮少有敏感的 AB 或 VSE 帶菌情形。因此，我們假設本院 CRAB 或 VRE 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。從移生或感染盛行率的變遷分析感控措施之影響，個人層次則區分加護病房或一般病房，分析之前抗藥性細菌的影響。

(2)材料與方法

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 VRE 及 CRAB 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。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 VRE 及 CRAB 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(6 名增加至 10 名)。下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醫療相關感染監測系統資料，包含所有臨床微生物資料監測資料以及抗微生物製劑使用資料分析。

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[25,26]，VRE 感控措施[27]。MRSA 感控措施自 1990 年建立，1993 年強力推動。1995 年 12 月本院第一例 VRE 個案，1997 年 1 月依據美國 1995 年 HICPAC 建議指引[81]建立本院 VRE 感控措施[24]。並針

對每一 VRE 個案進行鄰床病患之肛門拭子主動微生物篩檢。本院處理院內群突發，必要時會進行單位入住病患之主動微生物篩檢。因為 XDRAB 掘起及快速散播，成為 1999-2000 年院內群突發的主要致病菌，2000 年 7 月起本院感控重點調整為 XDRAB 控制，VRE 感控措施遵從率及執行率不理想，包含鄰床病患之肛門拭子主動微生物篩檢[24]。2007-2008 年 VRE 成為本院院內群突發的主要致病菌。

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

醫療相關感染收案定義依照美國疾病管制局 1988 年定義[28]，2008 年起採用美國疾病管制局 2004 年定義，2009 年起採用美國疾病管制局 2008 年定義[71]。本研究同時分析 VRE 醫療相關感染月發生率 (incidence rate)、發生密度 (incidence density) 及 VRE 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，VRE 醫療相關感染密度等於該月份發生醫療相關 VRE 感染(不限感染部位)人次除以該月份住院人天。VRE 移生或感染的月盛行率等於該月份有臨床檢體培養有 VRE (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 VRE，只計算一次。

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(包含 resistant 及 intermediate) 菌株 (CRAB)。

分析 2002 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日期間住院病人臨床檢體分離之包氏不動桿菌帶菌者(每一個案每次住院期間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，及使用數目或天數來分析。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[29, 30]。

資料分析

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。針對多重抗藥細菌的分析[81]，我們同時分析敏感細菌的變遷，以做為內部控制。

分析多重抗藥性細菌，包括 MRSA、MDRAB/XDRAB 及 CRAB、

ESBL-producing *E. coli*、ESBL-producing *K. pneumoniae*、VRE、MDRPA/XDRPA 及 CRPA 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) [81]，此研究設計適合分析時序變遷中多元介入的影響[22,23]。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 [82]。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/XDRAB 及 CRAB 時，同時分析敏感的包氏不動桿菌及門急診 MDRAB/XDRAB 及 CRAB 盛行率以作為控制。

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，住院天數，和疾病嚴重度。

表一、因應多重抗藥性微生物移生或感染增訂或修訂相關之感染控制措施。

多重抗藥性細菌	感染控制措施	參考資料
MRSA 感控措施	1990 年建立感控措施 1993 年強力推動	[24]
VRE	1996 年建立感控措施 1999 年 active surveillance	[27]
PDRAB	2000 年 single room contact isolation and environmental cleaning 2001 年 6 月至 2002 年 6 月強力推動 2003 extended environmental cleaning (three times)	[25,26]

表二、

分類群組	分類	抗生素
1	Aminoglycoside	Amikacin Gentamicin Tobramycin
2	Anti-Pseudomonas carbapenem	Imipenem Meropenem
3	Cephalosporin	Ceftazidime Cefoperazone Cefepime
4	Anti-Pseudomonas penicillin	Piperacillin Ticarcillin/clavulanic acid Piperacillin/tazobactam
5		Amoxicillin/sulbactam
6	Fluoroquinolone	Ciprofloxacin Levofloxacin
7	Colistin	Colistin

表三、 Definition and nomenclature of bacteria evaluated in this study

Bacteria	Abbreviation	Remark
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	MRSA	
Community-acquired MRSA	CA-MRSA	
Healthcare-associated MRSA	HAI-MRSA	
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	MSSA	
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
高度抗藥性	XDRAB	
其他的多重抗藥性	MDRAB	
其他的不動桿菌	AB	
carbapenem 抗藥性 (包含 resistant 及 intermediate)	CRAB	
carbapenem 敏感	CSAB	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
高度抗藥性	XDRPA	
其他的多重抗藥性	MDRPA	
其他的綠膿桿菌	PA	
carbapenem 抗藥性 (包含 resistant 及 intermediate) 綠膿桿菌	CRPA	
carbapenem 敏感綠膿桿菌	CSPA	

(3)結果

金黃葡萄球菌

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)。

包氏不動桿菌

台大醫院 1981 年至 2007 年年度院內總感染資料，包氏不動桿菌醫療相關感染率增加明顯，尤其是 1999 年至 2003 年之間。2004 年至 2007 年下降，且觀察值低於估計值。常見血流感染致病菌中，包氏不動桿菌感染率增加幅度明顯。2004 年至 2007 年下降，且觀察值低於估計值。台大醫院自 1998 年發現第一例 PDRAB(現稱 XDRAB)，1999 年-2003 年間感染率快速增加，2004 年至 2007 年下降，且觀察值低於估計值。2004 年開始的全院手部衛生運動改變了 XDRAB 月感染密度的趨勢及程度。

為避免醫療相關感染監測資料低估抗藥性包氏不動桿菌及 XDRAB 嚴重度，本研究進一步分析 2002 年至 2007 年臨床分離微生物資料。2002-2004 年之間 CRAB 比例逐漸增加，爾後逐漸下降(圖 1)，主要在加護病房(圖 2)。資料顯示 2002-2005 年住院病人中 CRAB 月盛行密度逐年增加，至 2006 年-2007 年明顯改善(圖 3)。至於 CSAB 盛行密度改善以加護病房為主，但病房持續上升，值得警惕。CRAB 新增個案 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 4)，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。

依據 2005 年至 2008 年台大醫院針對 5446 人次有包氏不動桿菌帶菌者(包括移生或感染)分析抗細菌藥物使用情形，一次住院只針對第一次培養出 CRAB 或 CSAB 分析。加護病房及一般病房病人之前 30 天分別有 86.6%及

72.3%有使用抗細菌藥物，共使用 3.68 ± 2.16 種或 3.00 ± 1.90 種。分析顯示，下列藥物之使用與 CRAB 之發生(相對於 CSAB)有關，包括 ciprofloxacin/levofloxacin 及 imipenem/meropenem。此外，依據 1999 年至 2007 年全院抗生素使用量(DDD)分析，2004 年至 2007 年 anti-Pseudomonas fluoroquinolone 及 anti-Pseudomonas carbapenem 使用量(g per 1000 patient days)下降，之前皆呈現增加的趨勢。

綠膿桿菌

族群層面研究

依據 2008 年全院(門急住院)綠膿桿菌臨床分離菌種檢體來源以呼吸道最多(46.5%)，其他是生殖泌尿道(18.6%)、皮膚軟組織(17.3%)，血液檢體(4.5%)，血管內導管(2.2%)及其他無菌部位(1.4%)所佔比例低。依 2002 年至 2008 年住院病人資料分析，CSPA 病人數逐年增加，而 CRPA 病人數於 2002-2004 年逐年增加，爾後逐漸減少。綠膿桿菌臨床分離菌中 CRPA 比例在 2004 年開始略有下降，尤其是加護病房(圖 1,2)。XDPRPA 及 MDRPA 的趨勢與 CRPA 一致，單位別資料分析顯示加護病房 CRPA 移生或感染盛行率在 2004 年開始略有下降，而一般病房的 CRPA 呈現穩定。進一步分析有綠膿桿菌移生或感染病人的來源顯示，CRPA 主要是住院期間得到的(圖 3)。CRPA 月發生率在 2002-2004 年上升，爾後逐漸下降，雖然 CRPA 帶入及原有帶菌者微幅增加。相對的，CSPA 移生或感染月發率呈現穩定。

個人層面分析

依據 2005-2008 年住院病人中比較個案組(有 CRPA 移生或帶菌者)及控制組(有 CSPA 移生或帶菌者)人口學特性、基本疾病種類及嚴重度、病人來源及住院時日(表 1)。疾病嚴重度(以 Charlson comorbidity score 表示)較低，可能因較少癌症病人。而第一次培養出 CRPA 的單位較多是在加護病房，且培養出來時住院日較長。個案及控制組分別有 20%及 27%於一年內已有

CRPA 或 CSPA 移生或感染。但高達 63%的 CRPA 個案一年內有 CSPA 移生或感染。分析培養日前 30 天的抗細菌藥物，個案組使用較多的藥物(表 2)。尤其是後線強效抗菌藥物，包括 anti-Pseudomonas cephalosporins，廣效 penicillin，carbaplnems，fluoroquinolones 及 glycopeptides。抗生素壓力在病房更明顯。

腸球菌

分析 1994-2007 年所有臨床分離菌株顯示，腸球菌菌株數及 VRE 菌株數逐漸增加（圖一）。*E. faecalis* (VRE) 個案於 1995 年出現後，個案數及 VRE 占率相當穩定。而 *E. faecium*(VRE)個案於 1998 年後 VRE 占率快速上升，接著個案數增加（圖二~四）。以 2002-2008 年所有腸球菌臨床分離菌株分布顯示，*E. faecalis* 及 *E. faecium* 最常見，但高達 81%的菌株未進一步鑑定，也沒有抗生素感受性表（圖五）。據此檢測本院 VRE 的盛行率或發生率可能嚴重低估。最常見之臨床檢體是傷口及尿液（圖六）。由臨床分離菌株數及 VRE 帶菌(移生或感染)病人數(每年每人只計算一次)比較顯示，VRE 菌株重複送驗(本院解除隔離必需送驗三次皆無 VRE)、持續陽性較常見，故只分析臨床分離菌株 VRE 占率會有高估的現象。若以病人數分析，則 VRE 占率與血流分離菌株及醫療相關感染 VRE 占率及菌株數上升的趨勢相當一致（圖七）。

分析 1994-2007 年住院病人腸球菌盛行率顯示，2004 年之後微幅下降，與醫療相關感染率的趨勢一致（圖八）。但是 VRE 盛行率及醫療相關感染個案數近年快速增加，尤其是 2007-2008 年，本院感控異常事件多重抗藥性細菌調查幾乎以 VRE 為主，非常不尋常。發生單位包括外科加護病房、內科加護病房、血液科病房、內科、外科系病房等。且 2008 年共 13 次事件由分子分型證明有 *E. faecium* (VRE)交叉傳播。與 VRE 盛行率變化趨勢一致（圖九）。

分析 2002-2007 年 VRE 帶菌者新增個案 2004 年之後有明顯減少，但隨著輸入個案及原本帶菌個案微幅增加，VRE 新增個案 2006-2007 年快速增加(圖十)。VRE 新增個案盛行率變化趨勢與 VRE 醫療相關感染發生率一致(圖十一)。

分析 2002-2007 年住院病人中 257 名 VRE 帶菌者及 8545 名 VSE 帶菌者的基本資料(表一)，VRE 帶菌者基本疾病嚴重度較高，病人較常由急診入院或他院轉入，較常在加護病房培養出來的。VRE 帶菌者前一年較常有 VRE 培養出來。VRE 持續帶菌時間較長。VRE 培養出來時，病人平均住院日較長。整體而言，VRE 帶菌者住院時日較高，死亡率較高。分析藥物使用情形顯示，下列藥物之使用與 VRE 之發生(相對於 VSE)有關(表二)。

ESBL-producing *E. coli*

分析 2002-2008 年所有臨床分離之 *E. coli* 分佈顯示，本院 ESBL-producing *E. coli* 盛行率於 2003 年明顯上升，此現象應與 2003 年正值 SARS 期間院內病人疾病嚴重程度較高之背景影響有關。爾後 ESBL-producing *E. coli* 盛行率分佈尚算穩定，迄今並沒有明顯增加之趨勢(圖一)，但似乎也未能就 2004 年手護運動之推廣而達到此一多重抗藥性菌株移生率出現明顯下降之效益。

本研究於 2005-2008 年期間共收集了 1061 位帶有 ESBL-producing *E. coli* 及 9848 位帶有非多重抗藥 *E. coli* 移生或感染之病人，以此兩組病人作單變項分析比較(表一)，前者年齡較高，潛在疾病普遍較多，包括週邊血管阻塞性疾病、腦血管病變、慢性肺部疾病等，以及嚴重程度屬中度以上之肝臟及腎臟疾病與血液腫瘤疾病。回溯分析兩組病人過去一年內曾住院之比例、臨床上曾被分離出非抗藥性 *E. coli* 或 ESBL-producing *E. coli* 之比例，皆以帶有 ESBL-producing *E. coli* 這組病人明顯較高。若從病人來源來看，由門診收治住院的病人分離出非多重抗藥性 *E. coli* 的比例較高；

但分離菌株來源為加護病房的比例則兩組病人未見有統計上的差異。

至於病人預後方面，帶有 ESBL-producing *E.coli* 病人的住院期間死亡率 (all-cause mortality) 明顯比帶有非多重抗藥性 *E. coli* 者為高，住院期間也明顯較長。

本研究同時就病患過往使用抗生素之狀況作進一步探討，發現帶有 ESBL 這組病人過去 30 天內曾使用抗生素種類的數目皆比非多重抗藥性 *E.coli* 這一組病人為多。針對 ICU 之病人分析過去 30 天內暴露過之個別抗生素 (表二)，帶有 ESBL-producing *E. coli* 這組病人(n=206)，亦比帶有非多重抗藥性 *E. coli* 病人(n=1799)有較高比例有使用過廣效性抗生素，包括第三及第四代頭孢子素(ceftazidime, cefepime, cefpirome)、fluoroquinolones(ciprofloxacin, levofloxacin), glycopeptides, 甚至也包含了 β -lactamase/ β -lactamase, inhibitors(ticarcillin-clavunilate, piperacillin-tazabactam)及 carbapenems (ertapenem, imipenem)這些普遍認為對 ESBL 菌株有抑制效果的抗生素。但值得注意的是，過去文獻認為與產生 ESBL 有密切相關之第三代抗生素 ceftriaxone 及 cefotaxime, 則在這兩組病人過去暴露情形中，並沒有統計上的差別。至於針對普通病房住院病人分析 (表三)，其雖較 ICU 病患較少比例使用廣效性抗生素，但比較帶有 ESBL *E.coli* 與非多重抗藥 *E. coli* 兩組，發現前者仍普遍較常暴露於第三及第四代頭孢子素 fluoroquinolones、glycopeptides、piperacillin-tazabactam 及 carbapenems。與 ICU 病人不同的是，於 ESBL-producing *E. coli* 這組病人可看出 ceftriaxone 及 cefotaxime 使用較多的情形有達統計上之意義。

ESBL-producing *K. pneumoniae*

本院 ESBL-producing *K. pneumoniae* 移生及感染之發生密度自 2003 年開始緩慢上升 (圖二)，至於非多重抗藥 *K. pneumoniae* 之發生密度則並沒有

隨著不同時間有明顯改變現象。本研究於 2005-2008 年期間共收集了 950 位帶有 ESBL-producing *K. pneumoniae* 及 9924 位帶有非多重抗藥 *K. pneumoniae* 移生或感染之病人，以此兩組病人作單變項分析比較(表四)，前者年齡較高，潛在疾病普遍較多，包括心臟衰竭、腦血管病變、慢性肺部疾病等，以及嚴重程度屬中度以上之肝臟及腎臟疾病，但惡性腫瘤疾病比例較少。兩組病人過去一年內曾住院之比例、臨床上曾被分離出非抗藥性 *K. pneumoniae* 或 ESBL-producing *K. pneumoniae* 之比例，皆以帶有 ESBL-producing *K. pneumoniae* 這組病人明顯較高。若從病人來源來看，帶有非多重抗藥者有較高比例是由門診收治住院；而分離出 ESBL-producing *K. pneumoniae* 者則較多為加護病房病人。至於病人預後方面，帶有 ESBL-producing *K. pneumoniae* 病人的住院期間死亡率 (all-cause mortality) 明顯比帶有非多重抗藥性 *K. Pneumoniae* 者為高(Table 3)，住院期間也明顯較長。

發現帶有 ESBL 這組病人過去 30 天內曾使用抗生素種類的數目皆比非多重抗藥性 *K. pneumoniae* 這一組病人為多。針對 ICU 之病人分析過去 30 天內暴露過之個別抗生素 (表五)，帶有 ESBL-producing *K. pneumoniae* 這組病人(n=282)，亦比帶有非多重抗藥性 *E. coli* 病人(n=2370)有較高比例有使用過廣效性抗生素，包括第三及第四代頭孢子素(cefazidime，ceftriaxone，cefepime，cefpirome)、fluoroquinolones(moxifloxacin，ciprofloxacin，levofloxacin)，glycopeptides，甚至也包含了 β -lactamase/ β -lactamase inhibitors(piperacillin-tazabactam)及 carbapenems (ertapenem，imipenem，meropenem)這些普遍認為對 ESBL 菌株有抑制效果的抗生素。但值得注意的是，過去文獻認為與產生 ESBL 有密切相關屬第三代頭孢子素之 cefotaxime，則在這兩組病人過去暴露情形中，並沒有統計上的差別。至於針對普通病房住院病人分析 (表六)，其雖較 ICU 病患較少

比例使用廣效性抗生素，但比較帶有 ESBL-producing *E. coli* 與非多重抗藥 *E. coli* 兩組，發現前者仍普遍較常暴露於第三及第四代頭孢子素 fluoroquinolones、glycopeptides、piperacillin-tazabactam、ticarcillin-clavunilate 及 carbapenems。與 ICU 病人不同的是，於 ESBL-producing *E. coli* 這組病人可看出 cefotaxime 使用較多的情形有達統計上之意義。

(4) 討論

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[79]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% [79]。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。

包氏不動桿菌

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[31]，也是健康人手上呈現帶菌狀態的唯一格蘭氏陰性桿菌[32]。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[33,34]。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。

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。其中最重要且最容易推廣的是手部衛生。本院自 2004 年推動手部衛生運動，強調醫療區容易取得酒精性乾洗手液；且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，CRAB 及 XDRAB 比例及月盛行率皆有改善。對已知 MDRO 帶菌者，應進行接觸隔離。病人主動微生物篩檢合併上述之多元介入措施，本院及泰國的研究皆證明有效減少 CRAB 或 XDRAB [80]。

至於針對宿主因素之研究顯示，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)，仍待進一步的分析。為了減輕抗生素篩選壓力，antibiotic stewardship program 是重要的。

本研究針對 2005 年至 2007 年住院病人有不動桿菌移生或感染者分析抗生素壓力的影響，無論是之前 14 天使用的或之前 30 天內使用的抗細菌藥物，無論是加護病房或其他單位，皆顯示 anti-Pseudomonas fluoroquinolone (包括 ciprofloxacin 及 levofloxacin)及 anti-Pseudomonas carbapenem(包括 imipenem 及 meropenem)在 CRAB 帶菌者使用比率較高，與文獻一致；至於第三代及第四代 cephalosporin 及 anti-Pseudomonas penicillin 之使用比率沒有差別。依據全院藥物使用量顯示 2004 年至 2007 年 anti-Pseudomonas fluoroquinolone 及 anti-Pseudomonas carbapenem 兩類藥物使用量(以 g per 1000 patient-days 表示)皆下降。

總結，藉由手部衛生運動的推動，本院總感染率、血流感染率減少，部分解釋 anti-Pseudomonas fluoroquinolone 及 anti-Pseudomonas carbapenem 使用量減少。故，藉由減少交叉傳播的風險及抗生素壓力的減輕，故本院 XDRAB 及 CRAB 感染率下降、盛行率下降，CRAB 比率下降。研究期間本院病人疾病嚴重度持續上升，CRAB 輸入個案持續增加的情形下，能有如此成果給予本院同仁相當大的鼓勵。相對於全國 TNIS 監測資料顯示，醫學中心及區域醫院加護病房 CRAB 抗藥性百分比由 2003 年 16% 快速增加至 2008(Q1-Q2) 的 58%。本院 2004 年至 2007 年持續努力的結果應可作為其他醫院的參考。

XDRAB/MDRAB 是本院近年來重要院內群突發致病菌[26]。尤其是加護病房皆受呼吸器或吸入性治療的病人，並因此檢討呼吸管路清潔操作流程。此外，應針對 MDRAB 常見分離部位加強相關感控措施，包括標準防護措施、呼吸治療相關感控措施、留置尿管相關感控措施、傷口換藥相關感控措施。除了群突發時進行環境採檢及病患主動微生物篩檢，少數高危險單位針對入住病人進行入院/轉入時之主動篩檢，及早發現 MDRAB 以及早進行接觸隔離。此等努力也對本院 MDRAB 感染或移生狀況之改善可能也有影響。關於病患主動篩檢，針對高危險病人或高危險單位針對每一位入住病人入院或轉入時 24 小時內進行一次主動篩檢。若基本感控措施落實，此等入院主動篩檢應符合成本效益。但是，若單位同仁未能重視交叉傳播之事實，落實基本感控措施，導致群突發無法立即控制時，則必須進行入院時及定期篩檢，以瞭解輸入個案及新增個案。此病患主動篩檢措施會造成單位相當的人力及物力支出。至於感染科醫師進駐內科加護病房，協助感控及抗微生物製劑的合理使用，是否對本院 MDRAB/XDRAB 或 CRAB 之感染率及盛行率下降也有貢獻，仍待進一步的分析。

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[35]。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[36]。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[37,38]。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。

針對社區之研究包括，澳洲針對社區飲酒過量者不動桿菌移生狀態研究，顯示 10%飲酒過量者咽喉有不動桿菌移生[34]。澳洲熱帶地區及亞洲皆有社區感染肺炎[39]之報導。這些個案主要發生在雨季，尤其是飲酒過量者，有時嚴重需入住加護病房[33,34]。全球暖化是否會有影響，值得觀察。土耳其地震後之研究 [40]及科威特、伊拉克等士兵傷口感染研究[41]，皆顯示社區環境中不動桿菌的重要性。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，也應提高警覺。分析顯示，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[42]。

綠膿桿菌

綠膿桿菌是重要院內感染致病菌，依據美國疾病管制局 National Healthcare Safety Network 2006-2007 年監測資料顯示，醫療相關感染致病菌綠膿桿菌排名第六(8%)，在革蘭氏陰性菌僅次於大腸桿菌(10%)。是呼吸器相關肺炎第二常見菌(16%)，僅次於金黃葡萄球菌(24%) [1]。依據本院 2008 年醫療相關感染監測資料顯示，綠膿桿菌排名第六(7.4%)，在革蘭氏陰性菌僅次於大腸桿菌及克雷白氏桿菌。在呼吸道感染及外科傷口感染排名第二，在泌尿道感染排名第五，分別占 14.9%，10.8%及 7.3%。血流感染率 1.4per 1000 discharges，總感染率 4.5 per 1000 discharges。綠膿桿菌是本院加護病房病人最常被分離出來的非發酵革蘭氏陰性桿菌，其次是包氏靜止桿菌[45]。

依據美國疾病管制局 National Healthcare Safety Network 2006-2007 年監測資料顯示，醫療相關綠膿桿菌有 25%對 carbapenem 有抗藥性，僅次於 fluoroquinolone 抗藥性 (31%)，至於 piperacillin 或 piperacillin-tazobactam 抗藥性(18%), cefepime (11%)。本院 2008 年醫療相關感染綠膿桿菌抗藥性情形略有不同，imipenem 10.3%，ceftazidime 13.5%，ciprofloxacin 7.4%，cefepime 10.7%，piperacillin-tazobactam 14.3%。2001-2003 年各國的資料 CRPA 比例從 21%(美國)到 59%(巴西)差異很大[46]。墨西哥研究顯示綠膿桿菌是院內群突發首要致病菌，一半以上是肺炎[47]。美國紐約研究針對呼吸器相關肺炎與其他醫療相關肺炎分析比較顯示，VAP 有較高比例是由綠膿桿菌等 NFGNB 所引起的[48]。

巴西 Matched case-control 研究顯示，他院轉入、血液透析、使用 imipenem、使用 amikacin 及使用 vancomycin 是獨立危險因子[49]。本院的抗細菌藥物種類多，且研究個案數多，單變數分析顯示幾乎所有治療綠膿桿菌皆與 CRPA 有關。巴西一醫院，針對 imipenem 限制措施，針對 ESBL

Enterobacteriaceae 治療而不需涵蓋 NFGNB 時，以 ertapenem 取代 imipenem，追蹤顯示 18 株皆沒有 imipenem 抗藥性，相對於之前 20 株有 4 株 imipenem 抗藥性[50]。

某加護病房病人呼吸道檢體 NFGNB，包括少見的水生菌偏多，故進行調查，發現醫療環境中水檢體有相當比例有名種 NFGNB，故進行一系列的水質調查。依據本院加護病房自來水龍頭水質監測資料顯示，綠膿桿菌是第二常被分離出來的細菌。國外有研究顯示醫院供水系統中的綠膿桿菌與加護病房醫療相關綠膿桿菌感染有關；來自病人的抗藥性綠膿桿菌在醫療行為中可能污染水槽，藉由污染內視鏡，或藉由醫護人員的手散播[51]。針對多重抗藥性綠膿桿菌群突發調查研究發現洗手槽產生生物膜，當洗手時水槽內容物噴濺污染週遭至少一公尺之遠[52]。因此，水槽應距離病床至少一公尺，且應定期清洗；使用水槽應注意水量，並加裝防水隔板以避免噴濺污染環境。此外，於水槽清洗器械，也應注意避免器械被反污染。我們之前的研究也顯示水龍頭被逆向污染。但是我們之前的研究以脈衝電泳分析以對臨床分離菌株及水中綠膿桿菌，顯示其 pulsotype 相當分歧，且無相似，與其他研究一致[53]。此研究期間無群聚感染，與該研究結果一致。2004 年以後本院 CRPA 比例及盛行密度在加護病房的趨勢改變，逐漸下降，包括 2008 年（雖然 CRAB 在 2008 年增加）。顯示手部衛生運動以外的感控措施有成效，包括加護病房病室內水槽加裝防水隔板，以無菌水清洗小型噴霧治療設備，接觸前述設備後需進行手部衛生，水龍頭定期拆下清洗消毒。總結，本院綠膿桿菌在醫療相關感染的排名及占率與美國監測資料差不多。但本院 CRPA 的比例及盛行率比美國低，且 2004 年以來逐漸下降，尤其在加護病房。顯示感控介入措施有成效。但是，CRPA 病人有高達 63% 之前一年內有 CSPA 移生或感染，CRAB 病人只有 %之前一年內有 CSAB 移生或感染。有 12 種（加護病房）或 15 種（病房）抗細菌藥物的使用與

CRPA 有相關。相同的研究設計下，CRAB 與 12 種抗細菌藥物的使用有關，VRE 與 5 種（加護病房）或 12 種（一般病房）藥物有關。推論 CRPA 的發生抗生素壓力的角色比較重要，在加護病房交叉傳播，尤其從污染的環境或醫療設備也有影響。而 VRE 在加護病房以交叉傳播為主，並屢屢造成群突發，故抗生素壓力的風險會被低估。

腸球菌

本研究分析 VRE 移生或感染與醫療相關感染大致平行，但相對移生或感染盛行率之監測資料(每週或每月分析)醫療相關感染監測系統較延遲反應且可能低估。依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，肛門拭子採檢非醫療常規，預期單獨依賴臨床檢體之檢出會偏低，VRE 盛行率很容易低估。臨床資料顯示泌尿道檢體最多。

Austin DJ 等人[43]應用蟲媒疾病傳播模式，量化陳述感控措施的影響。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[54]。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[55]。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 [56]。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[57]。本研究顯示 VRE 持續被培養出來的日數很長。因此，

若觀察時間不夠長，可能低估藥物控管的成效。

研究強調，一旦抗藥性產生應及早介入[82]。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。與本研究區分加護病房及一般病房分析抗菌藥物之結果一致。因此，未來的監測可利用此研究結果，譬如某病人抗生素壓力很小卻培養出抗藥性細菌，包括 VRE 時，應提高警覺，必要時應介入調查可能之交叉傳播來源及影響之範圍。

VRE 群突發應變措施

人員部份

1. 利用科部的總醫師會議及單位的晨會宣導感染管制之重要性。請所有人員閱讀感染管制措施並簽名。請醫師指導住院醫師，護理長督導單位同仁，並列入病房 orientation 內容。
2. 再教育手部衛生的重要性，落實 WHO 手部衛生五時機。不同病人間一律要求嚴格洗手，不能以戴手套代替洗手。照顧病人前後一定要洗手，針對每一個病人落實標準防護，而不是只針對確定 VRE 的病人進行接觸隔離。
3. 單位感控種子查檢護理工作流程，分析流程中每一步驟之正確性。
4. 照護人員分區；將病人分區以固定護理人員照護，減少互相接觸感染。照護 VRE 護理人員與清潔區人員不公床，也避免互相幫忙，基本上以清潔區人員互相協助，感染區人員互相幫忙為原則。
5. VS 查房時，VRE 帶菌病患除 VS 做評估檢查、護理長陪同協助檢查外，

6. 醫師換穿特殊單位工作服，每天更換。
7. 病歷勿放置病人床上。
8. 強調 VRE 病人要解除隔離，需確實送肛門拭子，註明要篩檢 VRE。不可以臨床檢體沒有培養出腸球菌，少量或多菌存在而沒有進行鑑定及抗藥性測試，依此解除隔離。因前述檢體皆低估了 VRE 的存在。

環境部分

1. VRE 病患立即轉入單人病室隔離，若多於 2 位感染病人則以集中放置、集中照護。
2. VRE 帶菌病人一律在病歷上貼警告標示，並在床旁貼提醒標示。
3. 將病房空間依 VRE 帶菌區分為清潔區及 VRE 區。
4. 固定 VRE 病人床旁桌及置物車，避免推移至其他床。
5. 換藥車區分清潔區使用及 VRE 區使用。
6. 病人單位之醫療儀器（包含點滴架）及用物（包含便盆椅、輪椅）不混用，或使用後應立即清潔消毒。

清潔部分

1. 督促清潔人員之清潔步驟。
2. 每日依序清潔護理站、病房清潔區之後，再清潔 VRE 區。
3. 以漂白水清潔後再以熱水清潔。
4. 抹布、拖把區分清潔區使用及 VRE 區使用。
5. 終期消毒及 VRE 區清潔一律以三消處理。
6. 感染病患轉出後一律將窗簾、隔簾換洗。

清潔人員宜加強部分

1. 外包清潔人員對於感染及非感染觀念不清，對於清潔及髒污區無法分辨，告知後仍然無法分清楚，需隨時叮嚀、從旁提醒。

2. 外包清潔人員清潔不徹底，常需專人監督、稽核。

病患部份

1. 加強篩檢監測，假如該單位有 VRE 群突發，該病患持續接受抗生素治療者，或加護病房。

家屬陪病人部份

1. 舉辦團體衛生指導教導家屬正確的洗手。
2. 家屬會客時每次更換隔離衣，不將隔離衣置於櫃子中，一律會客時才發給隔離衣。

微生物主動篩選策略

除了 target surveillance，針對高風險病人或單位，積極進行主動篩檢。群突發調查時，必要時應進行環境採檢，以確保環境的清潔品質。

微生物檢測方法

一般臨床檢體的操作流程很容易忽略 VRE 的存在，而導致臨床工作者未執行接觸防護措施。

ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*

廣效乙醯胺酶(Extended-spectrum β -Lactamase; ESBL)可存在於多種腸內桿菌(Enterobacteriaceae)，其中又以 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 等菌種最為常見。因ESBL會水解廣效的抗生素包括cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, and aztreonam，使得ESBL抗藥性菌株引起的感染症不易治療，甚至常有治療失敗的情形。本研究回溯分析台大醫院2002-2008年間，院內病患受帶有ESBL之*E.coli*及*Klebsiella pneumoniae*移生或感染之發生率、相關危險因子、以及其與病人過去所使用抗生素種類之關係。

廣效乙內醯胺酶是指利用質體散佈並可以水解廣效 β -lactams的一種酵素。到目前為止ESBL抗藥性菌株已經廣泛分佈世界各地，儼然成為各國共

同面對的一大課題。余文良等學者在2006年所發表的一篇回顧研究中整理了台灣近年來有關ESBL的研究，其中發現針對ESBL-producing *E. coli* 的盛行率大約為1.5-16.7%，而ESBL-producing *K. pneumoniae* 的盛行率更高達8.5-29.8%；且加護病房的盛行率明顯較普通病房為高 [59]。從本院各年度ESBL 菌株之發生率來看，實行加強洗手之感控措施似乎未能明顯減少ESBL菌株的產生，此現象可能與ESBL主要利用質體散佈之機轉，以及社區型ESBL菌株漸漸增加有關[60-62]。

Schwaber 等學者所作的研究則發現在 *Enterobacteriaceae* 中，帶有ESBL 的菌會比沒有帶 ESBL 的菌具有更高的致死率、更長的住院天數以及延遲給予適當抗生素的時間 [63]。本研究亦發現帶有 ESBL *E. coli* 病人住院期間死亡率為帶有非多種抗藥性菌株的將近兩倍 (21.58% vs. 13.74%, $p < 0.0001$)，住院時間也明顯較長，造成醫療成本上很大的負擔。帶有ESBL-producing *K. pneumoniae*病人的預後亦有同樣較差之情形。

文獻回顧中指出感染帶有ESBL的獨立危險因子有長期住院、有加護病房或普通病房住院史、使用侵入性醫療設施（包括使用鼻胃管、留置尿管、中央靜脈導管等等）、過去使用過多次療程的抗生素，特別是使用廣效的cephalosporins、氣管插管或使用呼吸器、本身有嚴重疾患等[64]。而從過去的文獻來看，單獨感染產生ESBL菌株最常被提及的獨立危險因子就是過去使用過廣效性抗生素，尤其是oxyimino- β -lactams 和fluoroquinolones 是最常被提到的兩類抗生素[65-68]。在我們的研究中，56.6%帶有ESBL-producing *E. coli*的病人前30天內曾使用過廣效性抗生素，而非多重抗藥性 *E. coli*之病人只有23.5%過去30天內使用過廣效性抗生素；同樣地，高達70%帶有ESBL-producing *K. pneumoniae*病人過去30天內曾使用過廣效性抗生素，非抗藥性 *K. pneumoniae*者則只有29.5%，可見抗生素篩選壓力於ESBL菌株的增加上乃佔了非常重要的角色。尤其是fluoroquinolones，

ceftazidime及glycopeptides之使用不管對ICU或非ICU病人與其日後得到ESBL菌株皆有很強的關聯性。至於其他oxyimino- β -lactams的影響，ICU及非ICU的病人就有不一致的地方，ceftriaxone及cefotaxime的使用似乎對於ICU病人分離出ESBL菌株較未能看出關聯性。值得注意的是，過去文獻雖一致認為過度使用第三代頭孢子素乃篩選出ESBL抗藥性菌株最重要的因子，但各研究中所包含的第三代頭孢子素種類甚少加以說明；因此，各種不同之第三代頭孢子素是否對產生ESBL有不同之影響力仍需進一步研究。另外，carbapenems雖然為治療ESBL抗藥性菌株之首選用藥，但過去文獻亦曾報導過使用carbapenems同樣也能增加病人日後感染ESBL菌株之風險[69,70]。從另一方面來看，由於帶有ESBL菌株者有較高比例在過去一年內曾有ESBL菌株移生情形，而多數臨床醫師會根據先前的培養結果而選擇經驗性抗生素，使得carbapenems對產生ESBL的影響可能會因此被高估。

綜合上述分析，要減少ESBL菌株的散播，最有效的方法仍然是降低廣效性抗生素之濫用。至於針對個別抗生素對篩選出ESBL菌株的能力，則有待進一步回歸分析以評估抗生素種類彼此間之差異性。

(5)結論與建議

總結，多重抗藥性細菌發生率與下列因素有關[7]：

- (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]。故收治複雜個案的後送醫院，尤其是加護單位，交叉傳播風險高。故，落實手部衛生可見成效。包括 CRAB、CRPA、MRSA 及 VRE。
- (2)帶菌者入該單位至進行接觸隔離的間隔。相對於 MRSA、CRAB、CRPA、*E. coli* 等，VRE 在臨床檢驗流程容易被忽略，加上標準防護未落實，容易散播出去。
- (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。應持續監測手部衛生執行的遵從性，加入接觸隔離防護措施的執行率以及即時性。並列入年度品管指標。
- (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%。子計畫 7 的研究臨床檢體只發現了三分之一的移生或感染的病人也有類似的結

(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 [43,44]。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[7]。

(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。

針對本計畫研究之重要抗藥性細菌彙整結論如表(整理中)。

全國 TNIS 監測資料顯示, 醫學中心及區域醫院加護病房 CRAB 抗藥性百分比由 2003 年 16% 快速增加至 2008(Q1-Q2) 的 58%。近五、六年來, 慢性呼吸照護病房之重要細菌抗藥性比率逐年明顯增加。抗藥性細菌比率, 依病房之性質不同而有所差異, 依序為普通急性病房→加護病房→呼吸照護中心→慢性呼吸照護病房。許多地區或國家抗藥性細菌比率之上升, 以抗生素之篩選壓力為主。而台灣之抗藥性細菌之衍生, 因人口密度、醫療體系及保險制度之特性, 應特別關心單位內之交叉傳播, 以及單位間或醫療院所之間病患互相移轉所導致之散播。其中某些慢性呼吸照護病房 Carbapenem 抗藥性鮑氏不動桿菌早年不到 10%, 近年來已高達 50%。加護病房之抗藥性細菌, 上述兩個因素皆重要。抗生素之使用因病情之需要, 比較難介入或列為品管指標。相對而言, 落實感染管制措施以避免抗藥性細菌交叉傳播, 且藉由過程面管控追求完美, 過程指標可列為品管指標作為標竿管理。沒有良好的感染管制, 加護病房將成為抗藥性細菌產出中心, 而呼吸照護中心或慢性呼吸照護病房是抗藥性細菌放大的溫床。最近兩年, VRE 的崛起, 在許多醫院被注意到, 也應特別留意。

感染控制建議：

1. 持續監測, 及時介入, 使群突發或抗藥性細菌得以適時控制

建立有效率的監測系統, 以及早發現感控異常事件(包括群突發)並立即

介入調查改善是很重要的[79]，因為延遲發現將影響更多的病人或工作人員的安全，而且介入成本大大增加。繼續監測抗藥性菌株以訂定或調整全院或單位感控策略。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。應針對臨床分離微生物，隨時監控抗藥性菌株的發生，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，包括進行接觸隔離防護措施。若有群聚事件應積極介入調查及處理。平日此等運作及保持警覺是因應重大疫情時的基石基礎，以訓練及提升相關人員應變能力。

就醫院層級之研究強調，介入時機、資源投入，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]。而且隨著抗藥性細菌的崛起及散播，其控制成本大大增加。

2. 應有足夠且有專業能力的感染管制師(包括感染科醫師、護理師及醫檢師)，積極推行感染管制措施並實地稽核遵從度

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[7]，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。加上醫療院所清潔外包，外包人員素質參差不齊，流動性高，常常無法符合醫療現況所必需維護的環境清潔品質，已形成醫療院所感染控制龐大的負擔。

本計畫一再顯示，唯有足夠感控護士人力，方得以積極規劃推動感控

介入措施及實地稽核。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，結合感染科醫師及感控護理師，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[75]。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。

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。以台大為例抗藥性鮑氏不動桿菌在 2003 年以前增加趨勢明顯，尤其是 XDRAB，全院手部衛生運動推行之後，XDRAB 在 2005 年之後開始下降，每一個院內感染發生，導致 181,390 元的額外醫療費用[6]。持續落實感染控制措施，節省醫療資源，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。

3. 適度的醫療資源以維護醫療品質

過度的工作負擔會減少醫護人員對醫療品質的堅持，包括對感控措施的配合程度，合理的增加護理人力，或增加照顧員，減少工作負擔有助於感控措施的推動。感控必要的物力，例如隔離衣，洗手設備等的提供及可近性都和手部衛生或多重抗藥性細菌是否能做到接觸性隔離相關。

此外，多重抗藥性細菌，尤其是 MRSA、VRE、CRAB、CRPA 容易污染環境，而藉由共用環境或設施傳播給同室病人。在現行健保體制下，及國內醫院病室單人病房或隔離病室所佔比例低，此等病人無法轉入單人病室進行接觸隔離。此等困境在面對 VRE 的群突發調查及控制，及新型流感住院病人(但不符合流感重症者)集中收治的病房管理，再度突顯出來。

對於抗藥性菌株感染或移生的病人應做適當的 cohorting，將帶菌及無菌的病人區分開，可以減少抗藥性菌株的散播。呼吸治療後續照護機構由於整體健保給付的不足，並無法在人力或物力上做到適當的配合，而且多數的呼吸照護機構並沒有辦法達到適當的分區或是足夠的病人間距也較易

產生接觸性隔離的不易落實。急性照顧單位應有足夠的空間做接觸隔離，多人同室因共用衛浴設備無法避免交叉傳播。

相對地，84年以來全民健保的實施，及近年呼吸照護的給付，加上醫療糾紛增加，防禦性醫療增加，部份疾病末期病人被積極地投予醫療照護，延長生命末期的死亡。過程中，因病人完全依賴他人照顧，而家人或醫療照護系統又沒有足夠的人力，加上病人反覆感染，形成MDRO的培養及傳播的溫床。

4. 醫療發展應同時兼顧感染管制措施

應針對新的或原有的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。此等感控措施的推動，皆需針對每一個相關的醫療護理處置，與相關人員共同檢視步驟，並查閱文獻及指引，相當耗時費事。

應重新檢討於加護病房、呼吸照護中心、慢性呼吸照護病房等，各單位之感染控制指引是否適時更新，是否涵蓋現今醫療照護(譬如inhalation therapy使用量多)，感控措施是否確實執行，環境清潔品質是否有適當的監督。這部分有待胸腔科醫師、呼吸治療師、感染科醫師、感染管制單位與護理單位共同合作及努力。與呼吸治療單位合作，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，將可有效的減少感染，進而減少抗生素之使用。最後當可降低台灣之抗藥性菌株。

確實落實「標準防護措施」(不管病人診斷或有無致病菌)：接觸病人前後或觸碰到病人旁所使用的相關儀器等，皆要進行手部衛生。判讀檢驗報告並啟動相關感染管制措施，是醫師的專業及職責。臺大醫院規定當發現有多重抗藥性菌株時(如MDRPA、MRSA、VRE等)，請醫師在醫囑單開

立「接觸隔離」之醫囑，以利所有醫療人員都確實執行接觸隔離(護理、呼吸治療、清潔等)。

5. 合理抗生素的使用

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 [76]。就醫療實務顯示，泌尿道感染是敗血症最常見的病灶，預後最好，死亡率較低。但若病人有留置尿管，則容易反覆感染，而因經常使用抗生素而篩選出抗藥性細菌。若醫療人員或家屬沒有重視感控措施，則容易將此抗藥性細菌散播出去。此情形在慢性養護機構及中小型醫院應特別注意。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)” [77]。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。至於綠膿桿菌只有少量(10^2 cfu)，一般在糞便培養偵測不到。但是食物，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)[78]。因此，應針對免疫不全病人加強飲食安全的衛教宣導。

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，藉由抑制正常菌叢促進原本微量的抗藥性細菌繁殖。一旦抗藥性細菌崛起，抗生素在 MDRO 散播中也扮演關鍵角色。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。重症加護單位醫療處置相當繁複且急迫，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，或污染醫療設備及其他環境，而進一步將抗藥性細菌散播出去。

許多的培養長鮑氏不動桿菌只是移生，並不是真正的感染，應區分病人是否真正需要使用抗生素以避免抗生素的篩選壓力。此外，尿道感染及肺炎的診斷相當浮濫，而導致反覆使用抗生素，而未積極追查病人發燒的原因。使用經驗性抗生素 48-72 小時後應適當調整或降階(de-escalation)，減少不必要的後線、廣效抗生素使用。至於感染之治療療程，應視宿主條件、感染部位、及治療反應而個別考慮，譬如加護病房插管病人肺炎需治療 14 天，而 tracheobronchitis 只要 7 天；或使用 CPIS 評估加護病房插管病人之發燒，適當使用 short course therapy，也是一個減少抗生素的篩選壓力已避免抗藥性鮑氏不動桿菌的方法。至於治療真正的鮑氏不動桿菌感染時，應使用適當的抗生素組合及足夠的劑量。在後抗生素世代，醫療院所如何在有效管理抗微生物製劑的開方，及時合理投予抗微生物治療以保障病人的安全，之間取得平衡，以面對多重抗藥性微生物的挑戰。

國內現行臨床醫療多引用美國的治療指引，而其中的首選藥物包含許多新的、後線抗生素，雖然文中皆強調需依據當地或該醫院或該單位的流行病學資料及醫院的政策調整。但多數醫療人員並未仔細閱讀，導致大量使用後線抗菌藥物。故，應持續監測並定期公佈本土流行病學資料，並定期檢討更新或制定符合本土的治療指引。

6. 主動微生物篩檢

針對病人或環境，應適當使用微生物主動篩檢或監測，以及早發現多重抗藥性細菌帶菌者，並了解環境被多重抗藥性細菌污染的情形。鮑氏不動桿菌在醫院環境中，工作人員的手、床墊、枕頭、手套、蒸餾水、靜脈輸液、及呼吸器與監視器等其他設備中皆可以分離出，造成院內群突發。鮑氏不動桿菌在乾燥物體表面可以存活二十五天以上，相較於其他的革蘭氏陰性菌，如：大腸桿菌及綠膿桿菌，只能在乾燥表面存活二十四小時。所以適當的呼吸照護病房院內環境監控應可減少鮑氏不動桿菌在環境中的

污染。MDRAB、VRE、MRSA 等多重抗藥性菌株之所以成為重要院內感染，除了抗生素之壓力外，文獻報告此等多重抗藥性菌株常會污染病人周圍環境。因此建議執行近身之醫療或護理工作、工作服會碰觸到病人或床欄或病人使用中的醫療儀器時應穿隔離衣，並將隔離衣綁帶綁好，隔離衣之穿脫依標準防護措施、接觸隔離防護措施原則。勿坐於病人床上，特殊單位之工作服應每日換洗。

分析鮑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。急診暫留病人主動微生物篩檢與臨床檢體的比較，有相同的發現。但不同的細菌有不同的比例。建議依據文獻資料或本土研究 MDRO 移生或感染的危險因子訂定，新住院病人主動微生物篩檢的政策，相對於全面篩檢之策略應比較符合成本效益。故應考慮針對高危險病人進行主動篩檢，以及期偵測並發現抗藥性微生物移生或感染病人。

7. 訂定品質監測指標

將早期偵測並發現抗藥性微生物移生或感染病人、共同研擬有效之治療計劃、設定感染品質監測指標（包含 process indicators 及 outcome indicators），並訂出欲達成之閾值並追蹤。process indicators 包含手部衛生執行率及接觸防護隔離的執行率。實行後，則比較介入前後致病微生物之廓清率 (clearance rate)、抗藥性微生物之廓清率、呼吸道感染次數、迴轉次數等等。

8. 持續教育宣導

感染管制及防疫人人有責，應針對新進人員(包含學生及外包人員)進入醫療院所前，全院工作人員繼續教育，病人、家屬及主要照顧者、訪客進行衛教。醫護人員的持續教育，包括手部衛生，接觸性隔離，或抗生素的合理使用，能減少醫療照護相關感染的產生，減少病人的住院日數及整體

的醫療支出。病人及家屬之衛教也很重要，家屬探病或新病人於環境介紹時，應指導他們也要遵循手部衛生及感染管制相關規定，以避免由社區帶入感染，共同維護清潔安全的醫療環境，良好的床邊照顧以避免吸入性肺炎、褥瘡、反覆泌尿道感染等。

感染管制專業能力的提升

感染管制此專業結合生物科學及社會科學的多元知識及能力。包括微生物學、感染醫學、醫院流行病學(包括資料處理及生物統計)、衛生政策及醫療決策學、分子生物學、人類行為科學等。因微生物生態因人、因時、因地、醫療行為、感控作為而異，故需本土、本院之監測資料及經驗累積。更重要的是，要針對醫療現狀及未來發展規劃，並依據感控問題重點及資源分配調整感控介入措施。需面對不同的人(同仁、學生、外包人員、病人等)互動，包括教育、溝通及宣導。如何運用適當品質改善策略，以達到目的或目標，再再考驗感染管制人員的專業素養及EQ。

9. 列入科技研究計畫之重點

唯有藉由研究經費的投入，引導相關研究，深入探討及發現解決之道，並持續培育相關人才，才是深耕之道。

10. 政府單位及醫院經營者的重視及承諾

良好的感染控制能夠節省醫療資源，但醫院經營者的角度視感控為不賺錢的單位，而不重視或吝於投資。故應讓醫院經營者或管理階層了解感染控制的重要，唯有在政府相關規定及配套措施，以及院方高層的支持之下，各種的感控措施才能有效的推動，達到上行下效，並持續推動。單位主管對年輕同仁之指導，協助宣導落實洗手及作好接觸隔離，保護自己、也保護別人。

(6) 計畫重要研究成果及具體建議

1. 持續監測，及時介入，使群突發或抗藥性細菌得以適時控制
2. 應有足夠且有專業能力的感染管制師(包括感染科醫師、護理師及醫檢師)，積極推行感染管制措施並實地稽核遵從度
3. 適度的醫療資源以維護醫療品質
4. 醫療發展應同時兼顧感染管制措施
5. 合理抗生素的使用
6. 主動微生物篩檢
7. 訂定品質監測指標
8. 持續教育宣導
9. 感染管制專業能力的提升
10. 列入科技研究計畫之重點
11. 政府單位及醫院經營者的重視及承諾

(7) 參考文獻

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. 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.
8. 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.
9. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1347–50.
10. 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.
11. 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.
12. Poirel L and Nordmann. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 12:826-836.
13. 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.
14. 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>
15. 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
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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>
 20. Sehulster 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_envirinfection.html
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
 29. 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.
30. 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 ;35:1491-7.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Apr;24(4):284-95.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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 ;29:593-9.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. Emerg Infect Dis. 2005 Aug;11(8):1218-24.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Wang JL, Chen ML, Lin YE, Chang SC, Chen YC*. Association between Contaminated Faucets and

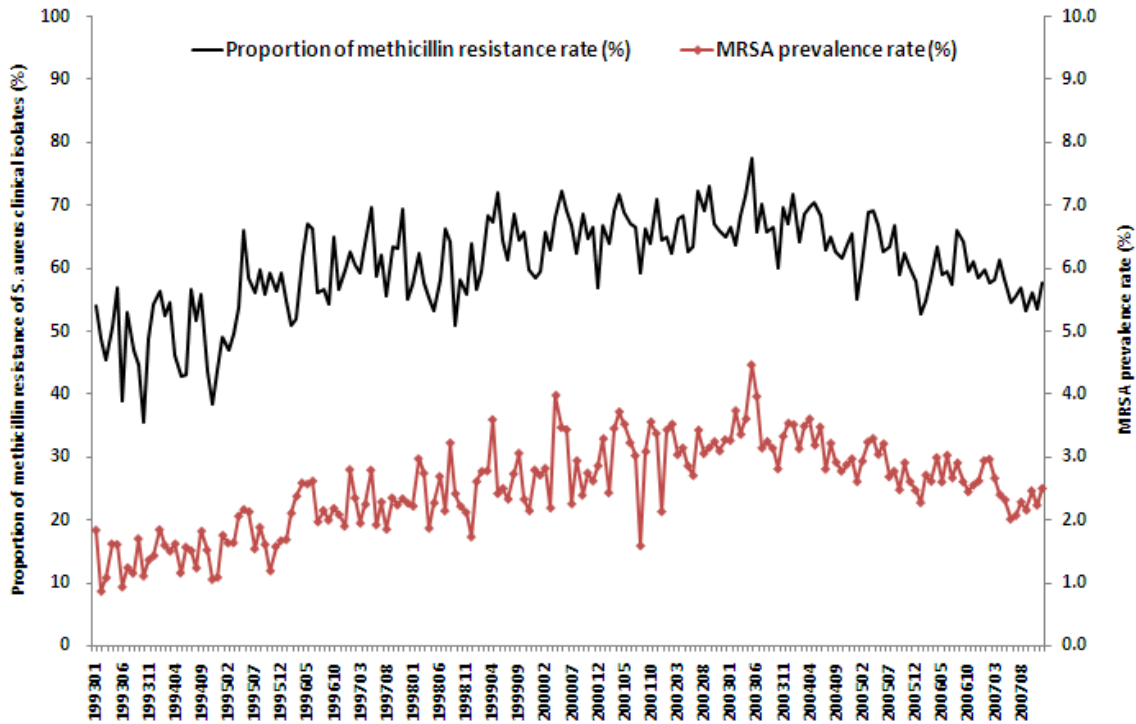
- Colonization or Infection by Nonfermenting Gram-Negative Bacteria in Intensive Care Units in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2009 October; 47(10): 3226–3230.
46. *P. Zavascki; R. P. Cruz; L. Z. Goldani.* High Rate of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* at a Tertiary-Care Teaching Hospital in Southern Brazil. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004;25:805–807.
 47. Ostrosky-Zeichner L, Baez-Martinez R, Rangel-Frausto MS, et al. Epidemiology of nosocomial outbreaks: 14-year experience at a tertiary-care center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 527
 48. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett, et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 25-31
 49. *Carlos Magno C. B. Fortaleza, Maristela P. Freire, Djalma de C. Moreira Filho, Marcelo de Carvalho Ramos,* Risk Factors for Recovery of Imipenem- or Ceftazidime-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Among Patients Admitted to a Teaching Hospital in Brazil *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006; 27: 901–906.
 50. *Ana Lucia L. Lima, MD, PhD; Priscila R. Oliveira, MD; Adriana P. Paula, RN; Karine Dal-Paz, PharmD; Flavia Rossi, MD, PhD; Arnaldo V. Zumiotti, MD, PhD* The Impact of Ertapenem Use on the Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Imipenem: A Hospital Case Study *Infection Control and Hospital Epidemiology.* Volume 30, Issue 5, Page 487–490
 51. *Lawrence F. Muscarella, PhD.* Contribution of Tap Water and Environmental Surfaces to Nosocomial Transmission of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa.* *Infection Control and Hospital Epidemiology.* Volume 25, Issue 4, Page 342–345, Apr 2004.
 52. *Susy Hota, Zahir Hirji, Karen Stockton, Camille Lemieux, Helen Dedier, MLT; Gideon. Wolfaardt, Michael A. Gardam,* Outbreak of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization and Infection Secondary to Imperfect Intensive Care Unit Room Design *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009;30:25-33.
 53. *Pilar Cortés, Dolores Mariscal, Jordi Vallés, Jordi Rello, Pere Coll,* Presence of Polyclonal *Pseudomonas aeruginosa* in an Intensive Care Unit: A 27-Month Prospective Study on Molecular Epidemiology *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001;22:720–723.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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;8:702-7.
 57. 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;96:1152-6.
58. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001;33:210-9.
 59. Yu WL, Chuang YC, Walther-Rasmussen J. Extended-spectrum beta-lactamases in Taiwan: Epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006; 39: 264-277.
 60. Calbo E, Romani V, Xercavins M, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 780-783.
 61. Ho PL, Poon WW, Loke SL, et al. Community emergence of CTX-m type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 140-144.
 62. Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum beta-lactamases: Importance of community isolates with bla_{CTX-m} genes. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1736-1741.
 63. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 1257-1262.
 64. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 4574-4581.
 65. Rodriguez-Bano J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 935-937.
 66. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 180-183.
 67. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of healthcare-associated infections due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* that harbor multiple ESBL genes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 1026-1034.
 68. Yan JJ, Ko WC, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Epidemiological investigation of bloodstream infections by extended spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in a Taiwanese teaching hospital. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 3329-3332.
 69. Martinez JA, Aguilar J, Almela M, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. In patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 1082-1085.
 70. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control*. 2005; 33: 326-332.

71. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. Cdc/nhsn surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36: 309-332.
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 ;101:10223-8.
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 ;102:3153-8.
74. Patricia W. Stone, Monika Pogorzelska, Laureen 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. 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.
76. 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.
77. Vollaard EJ. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:409-14.
78. Donskey CJ. Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S62-9.
79. 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; 103: 5620–5625.
80. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. Antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
81. 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.
82. 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.

(8)圖、表
MRSA

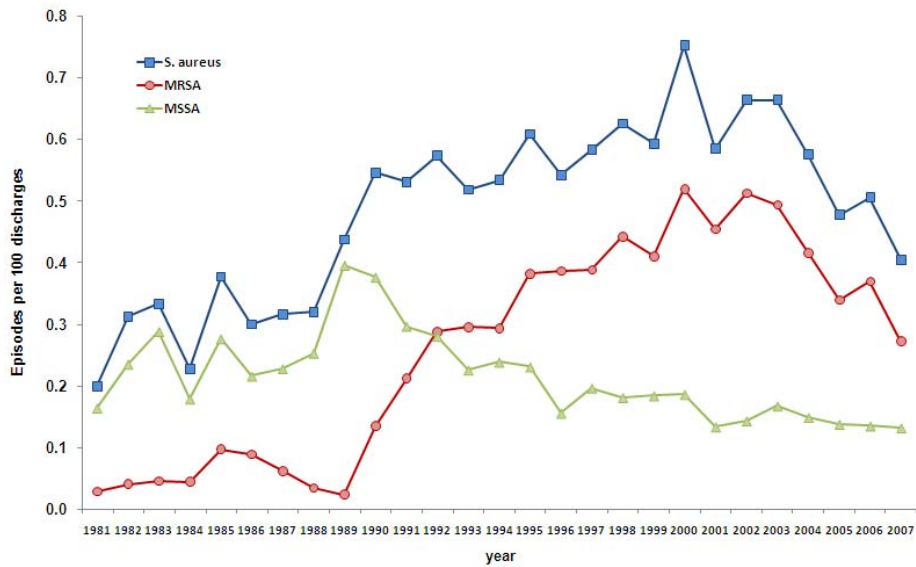
Fig 1、Time trends of methicillin resistant rate of *Staphylococcus aureus* clinical isolates and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) prevalence rate, hospital-wide, 1993-2007.



Note. Methicillin resistant rate of *Staphylococcus aureus* clinical isolates was defined by the numbers of MRSA isolates per 100 *S. aureus* isolates identified in clinical specimens collected from outpatients or in-patients. The methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) prevalence rate was defined by the numbers of patients with MRSA colonization/infection per 100 discharges.

Fig 1、金黃葡萄球菌院內血流感染(A) 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。MRSA 院內感染 (B) 2004-2006 年觀察值皆明顯低於預測值。

A



B

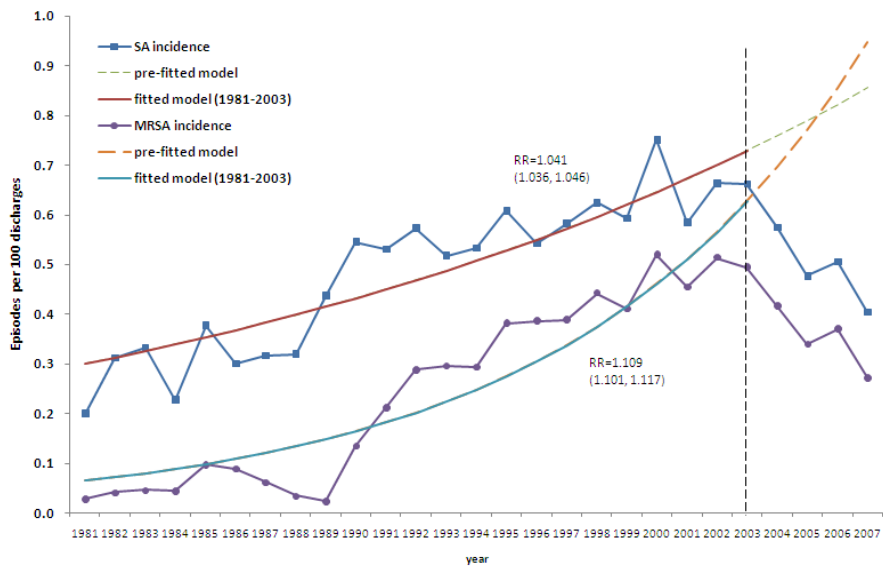
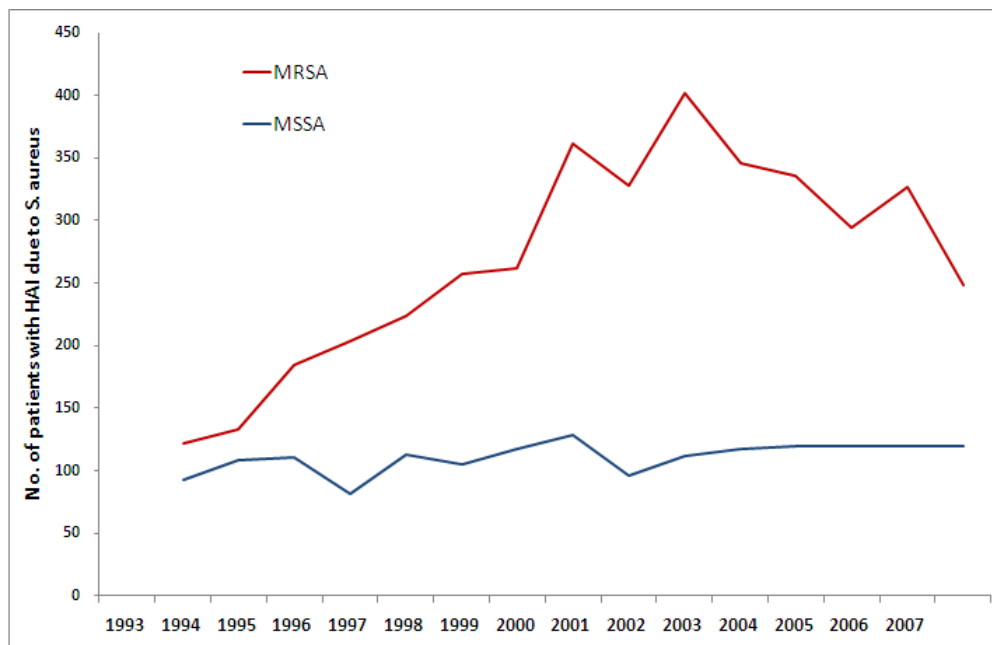
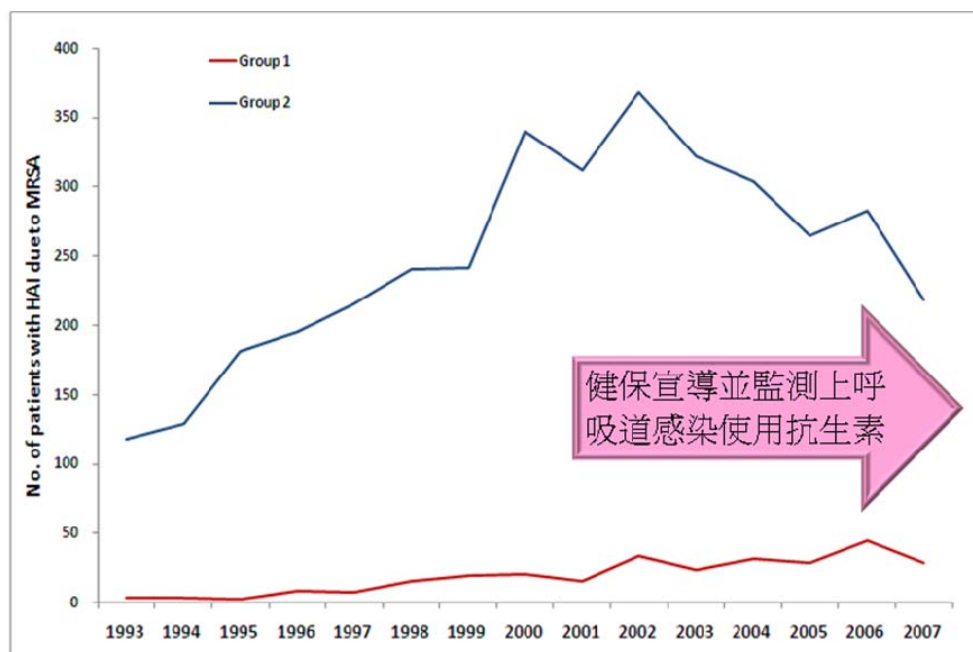


Fig2、針對住院病人金黃葡萄球菌院內感染 MRSA 及 MSSA 病人數分析(A)。依體外抗生素感受性分類為第一類(典型的社區型 MRSA) 及第二類 (典型的院內感染型 MRSA)(B)。

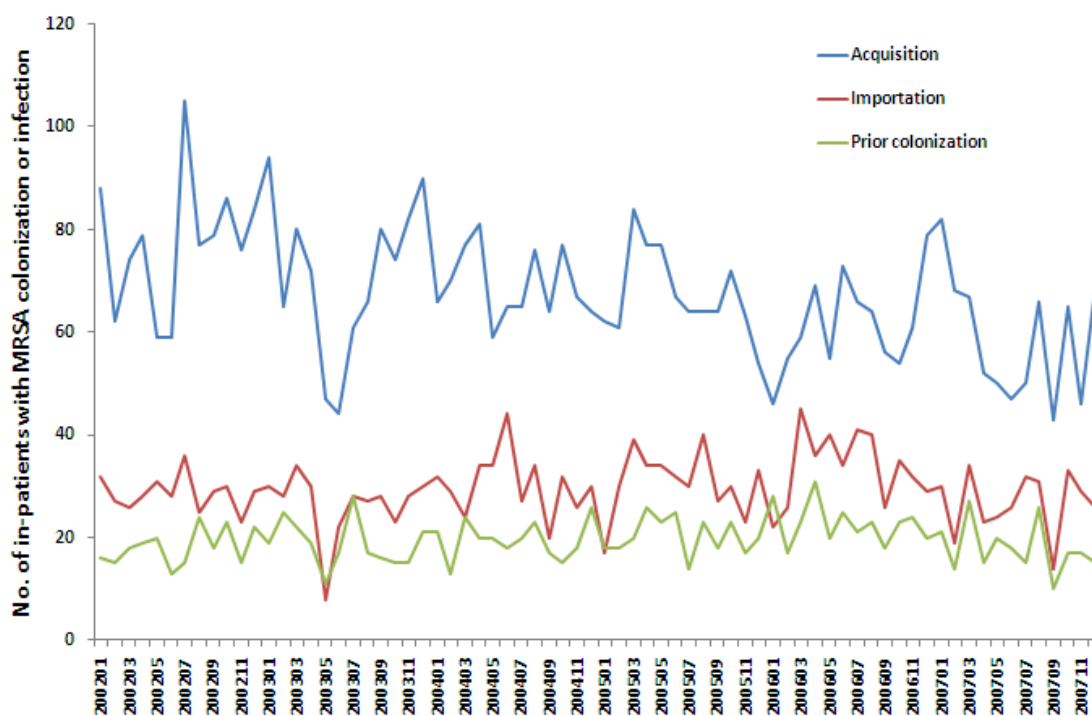
A



B



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。



包氏不動桿菌

Table 1. Comparison of demographic data, underlying diseases and outcomes for patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) colonization/infection and patients with carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB) colonization/infection: univariate analysis

Parameter	Patients with <i>A. baumannii</i> colonization/infection		P value ^a
	Case, CRAB (N= 2090)	Control, CSAB (N= 5330)	
Age (years), mean +/- SD	64.04±21.17	62.28±21.01	0.0012
Gender			0.0209
Male	1350 (64.59)	3289 (61.71)	
Female	740 (35.41)	2041 (38.29)	
Charlson comorbidity score, mean +/- SD	3.75±3.92	4.61±4.90	<.0001
≥4	763 (36.51)	2318 (43.49)	
Underlying diseases			
Cardiovascular disease	546 (26.12)	1424 (26.72)	0.6033
Congestive heart failure	186 (8.90)	463 (8.69)	0.7704
Peripheral vascular disease	75 (3.59)	139 (2.61)	0.0232
Cerebrovascular disease	367 (17.56)	776 (14.56)	0.0013
Dementia	27 (1.29)	66 (1.24)	0.8519
Chronic pulmonary disease	398 (19.04)	839 (15.74)	0.0006
Connective tissue disease	53 (2.54)	119 (2.23)	0.4349
Ulcer disease	93 (4.45)	222 (4.17)	0.5843
Mild liver disease	35 (1.67)	211 (3.96)	<.0001
Diabetes mellitus w/o end organ Damage	277 (13.25)	694 (13.02)	0.789
Diabetes mellitus w/ end organ damage	51 (2.44)	114 (2.14)	0.4284
Hemiplegia	19 (0.91)	85 (1.59)	0.0238
Moderate or severe renal disease	455 (21.77)	777 (14.58)	<.0001
Moderate or severe liver disease	87 (4.16)	305 (5.72)	0.0069
Any tumor	518 (24.78)	1883 (35.33)	<.0001
Leukemia	15 (0.72)	47 (0.88)	0.4849
Lymphoma	74 (3.54)	174 (3.26)	0.5517
Metastatic solid tumor	320 (15.31)	1166 (21.88)	<.0001
Acquired immunodeficiency syndrome	24 (1.15)	33 (0.62)	0.0189
Solid organ transplant	7 (0.33)	20 (0.38)	0.7953
Bone marrow transplant	0 (0.00)	2 (0.04)	1
Prior CRAB colonization/infection (within one year)	239 (11.44)	107 (2.01)	<.0001
Prior CSAB colonization/infection	719 (34.40)	543 (10.19)	<.0001
Prior hospitalization at NTUH	1004 (48.04)	2677 (50.23)	0.0901
Source of patients			
ER	1257 (60.14)	2967 (55.67)	0.0005
OPD	517 (24.74)	1896 (35.57)	<.0001
Transfer	315 (15.07)	466 (8.74)	<.0001
Others	1 (0.05)	1 (0.02)	0.4840
At ICU at time of culture	1018 (48.71)	1730 (32.46)	<.0001

Parameter	Patients with <i>A. baumannii</i> colonization/infection		P value ^a
	Case, CRAB (N= 2090)	Control, CSAB (N= 5330)	
Persistent (> 2 days)	1060 (50.72)	1380 (25.89)	<.0001
Duration of positive cultures, days, mean±/SD, median (range)	16.45±31.77 1-460(3)	6.62±16.59 1-260(1)	<.0001
Admission to culture, mean days +/- SD	25.08±50.73	15.76±21.18	<.0001
LOS after culture for survival, mean days +/- SD	38.48±37.60	27.88±30.03	<.0001
LOS after culture for dead, mean days +/- SD	33.17±65.63	23.42±32.40	0.0002
Duration of hospital stay for survival, mean days +/- SD	61.39±53.18	43.10±38.91	<.0001
Duration of hospital stay for dead, mean days +/- SD	65.18±104.09	44.75±44.19	<.0001
In-hospital mortality	730 (34.93)	1344 (25.22)	<.0001

NOTE. Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. ^aFisher exact test was used to compare categorical variables; Student *t* test or Wilcoxon rank sum test was used to compare continuous variables.

Table 2. Comparison of use of antibacterial agents within 30 days of first isolation of either carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in cases or carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB) in controls among patients hospitalized during 2005-2008.

Antimicrobial agent	ICU			Ward		
	CRAB (N=1018)	CSAB (N=1730)	P value	CRAB (N=1072)	CSAB (N=3600)	P value
Number of antibacterial use, mean ± SD	4.02 ± 2.22	3.09 ± 1.79	<.0001	3.35 ± 1.90	2.45 ± 1.51	<.0001
Amoxicillin/clavulanate	114 11.6%	254 15.8%	0.0104	195 20.3%	630 21.6%	0.515
Ampicillin/sulbactam	197 20.1%	332 20.6%	0.7863	147 15.3%	296 10.1%	0.0001
Cefazolin	128 13.1%	372 23.1%	<.0001	181 18.9%	771 26.4%	0.0002
Flumarin	61 6.2%	140 8.7%	0.0338	35 3.6%	139 4.8%	0.168
Ceftriaxone	118 12.0%	222 13.8%	0.2577	59 6.2%	226 7.7%	0.1285
Cefotaxime	43 4.4%	60 3.7%	0.4262	13 1.4%	44 1.5%	0.7408
Ceftazidime	365 37.2%	439 27.3%	0.0001	305 31.8%	509 17.4%	<.0001
Cefepime	251 25.6%	308 19.2%	0.002	199 20.8%	486 16.6%	0.0161
Cefpirome	28 2.9%	49 3.0%	0.7886	34 3.5%	72 2.5%	0.0836
Ticarcillin/clavulanate	48 4.9%	38 2.4%	0.0008	20 2.1%	31 1.1%	0.0173
Piperacillin/tazobactam	365 37.2%	508 31.6%	0.0388	241 25.1%	664 22.7%	0.2302
Ertapenem	55 5.6%	33 2.1%	<.0001	49 5.1%	57 2.0%	<.0001
Imipenem/cilastatin	274 28.0%	135 8.4%	<.0001	203 21.2%	173 5.9%	<.0001
Meropenem	112 11.4%	35 2.2%	<.0001	82 8.6%	39 1.3%	<.0001
Aztreonam	13 1.3%	17 1.1%	0.5395	9 0.9%	16 0.5%	0.1925
Moxifloxacin	37 3.8%	39 2.4%	0.0557	28 2.9%	30 1.0%	<.0001
Levofloxacin	162 16.5%	133 8.3%	<.0001	122 12.7%	221 7.6%	<.0001
Ciprofloxacin	161 16.4%	117 7.3%	<.0001	155 16.2%	210 7.2%	<.0001
Vancomycin	367 37.4%	382 23.8%	<.0001	252 26.3%	370 12.7%	<.0001
Teicoplanin	94 9.6%	99 6.2%	0.0029	66 6.9%	105 3.6%	<.0001

Figure 1. Annual percentages of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) among all *A. baumannii* clinical isolates for which in vitro susceptibility testing results were available, 1999-2008. Abbreviation: CRAB, carbapenem-resistant *A. baumannii*; XDRAB, extremely drug-resistant *A. baumannii*; MDRAB, multidrug-resistant *A. baumannii* which did not include XDRAB. From 1999 through 2008, the annual percentage of CRAB ranged from 11% to 33%. There were changes in trends in resistance (CRAB, XDRAB, MDRAB) before and after 2004. However, CRAB and XDRAB increased again in 2008. There were outbreaks due to *A. baumannii* during this period.

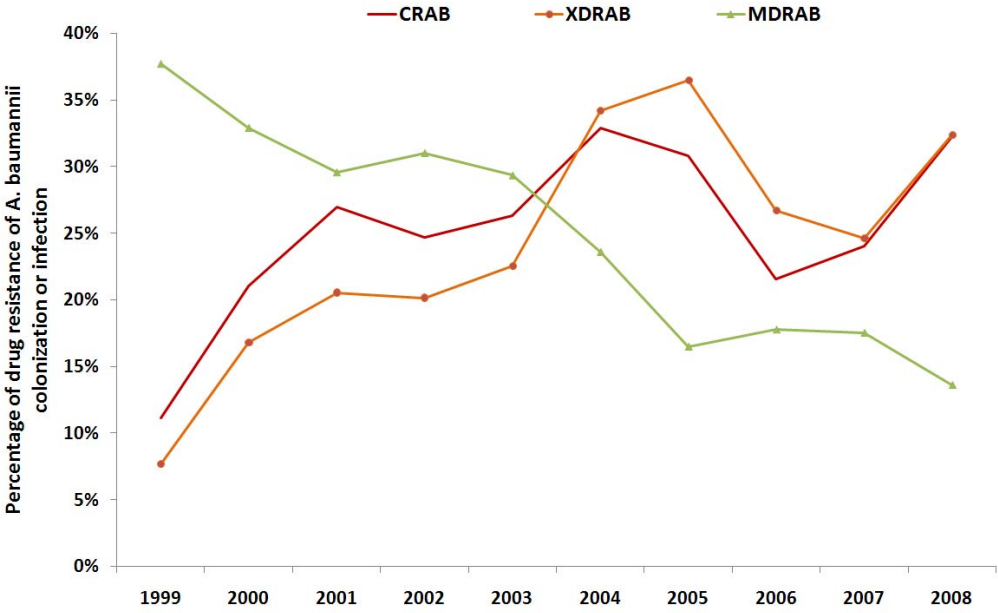
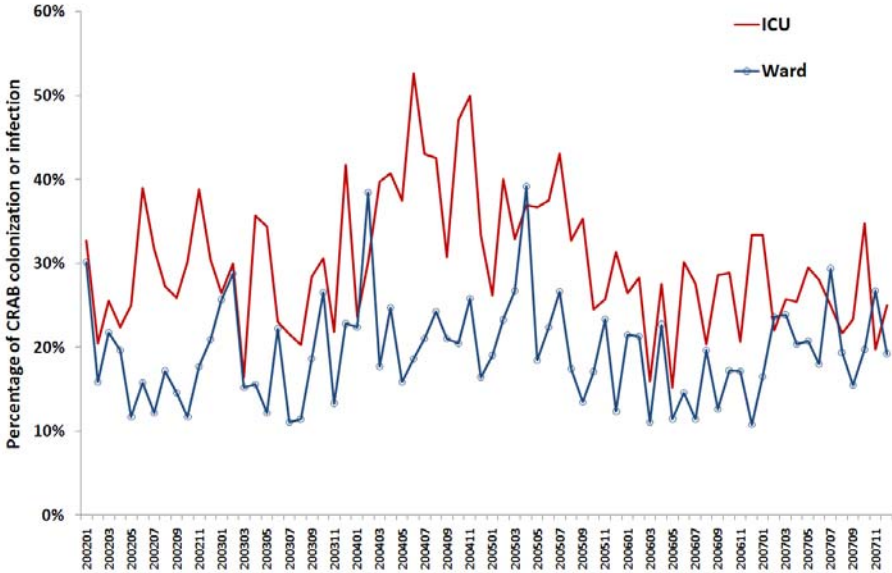


Figure 2. Monthly percentages of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) among all *A. baumannii* clinical isolates (A) and prevalence of CRAB colonization or infection (B) in the intensive care units (ICUs) or general wards, Jan 2002-Dec 2008. The percentages of CRAB fluctuated and were higher in ICUs. There was trend in decreasing resistance after 2004 in ICUs but not wards. However, there was a rebound in 2008.

A.



B.

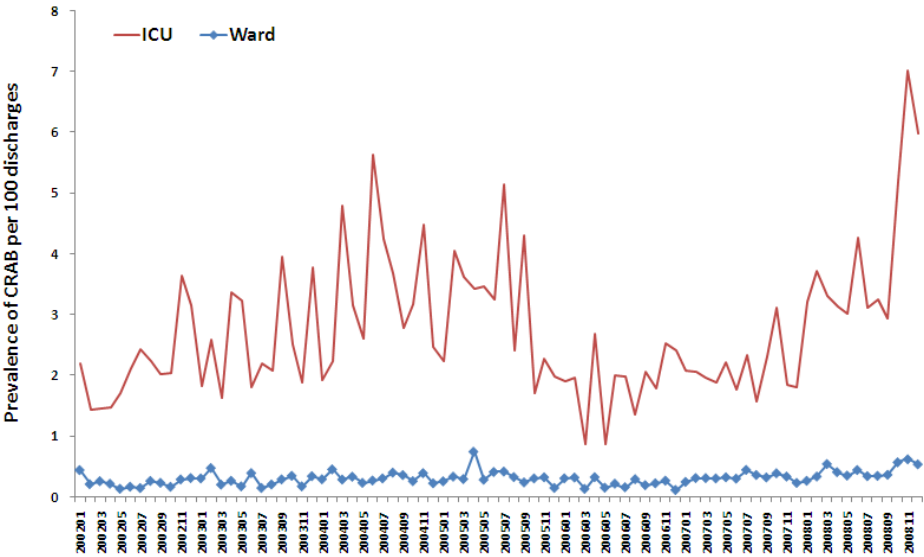


Figure 3. Monthly prevalence of carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) and carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB), January 2002-December 2008.

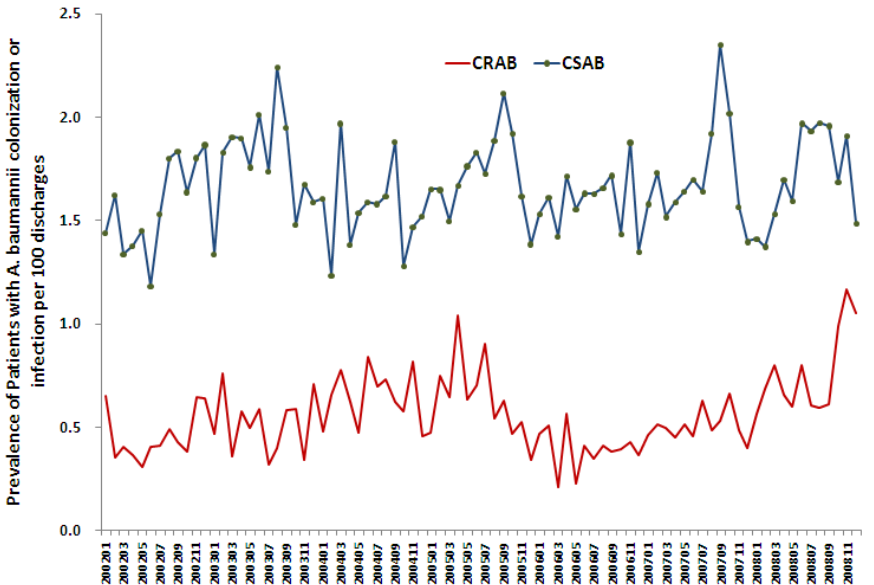
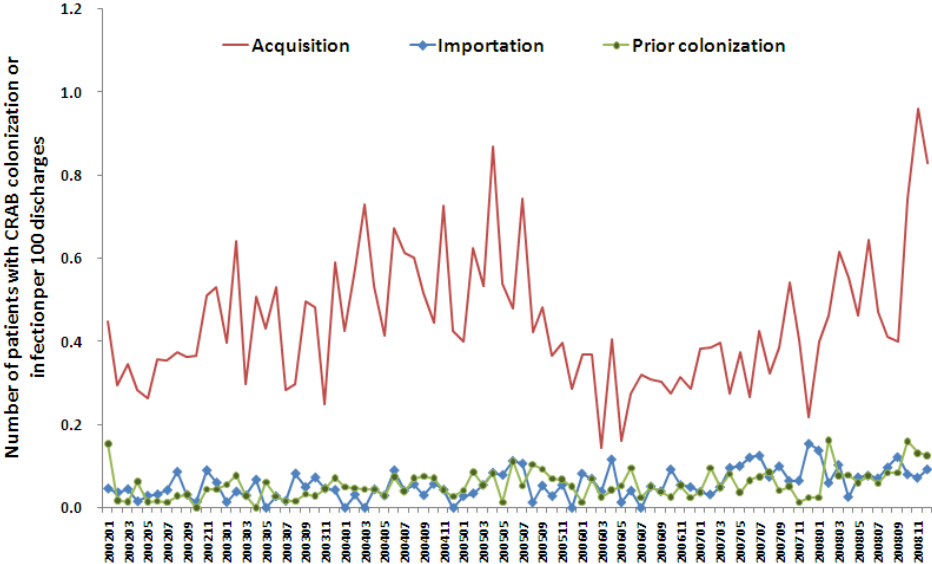
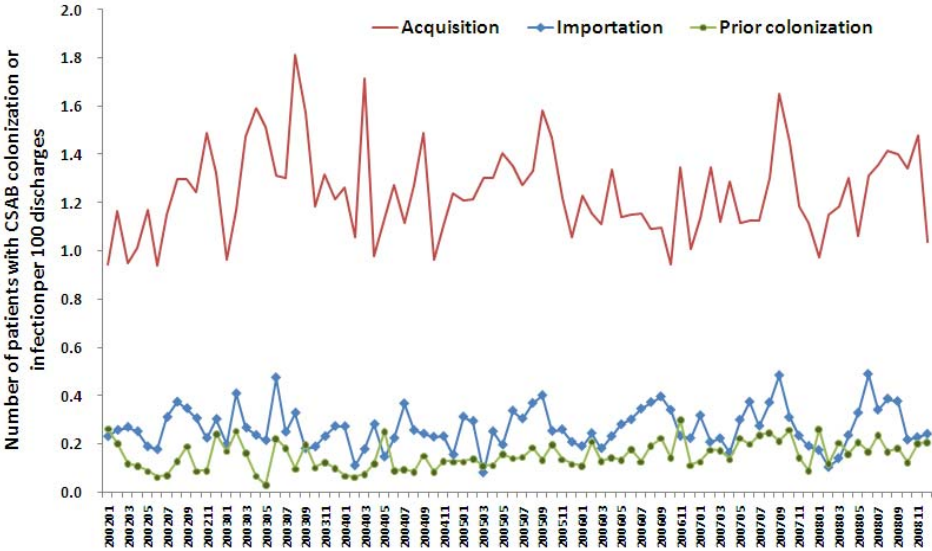


Figure 4. Monthly prevalence of patients with carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) (A) and carbapenem-susceptible *A. baumannii* (CSAB) colonization or infection by place of acquisition, January 2002-December 2008. The incidence of patients with acquisition of CRAB during hospitalization increased before 2004 and decreased thereafter. The trend for CSAB was similar but non-significant.

A.



B.



綠膿桿菌

Table 1. Comparison of demographic data, underlying diseases and outcomes for patients with carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) colonization/infection and patients with carbapenem-susceptible *P. aeruginosa* (CSPA) colonization/infection: univariate analysis

Parameter	Patients with <i>P. aeruginosa</i> colonization/infection		P value ^a
	Case, CRPA (N=1627)	Control, CSPA (N=9004)	
Age (years), mean +/- SD	64.98±20.09	62.95±22.68	<0.01
Gender			<0.01
Male	1041(63.98)	5440(60.42)	
Female	586(36.02)	3564(39.58)	
Charlson comorbidity score, mean +/- SD	3.72±3.98	4.08±4.60	<0.01
≥4	592(36.39)	3365(37.37)	
Underlying diseases			
Cardiovascular disease	369(22.68)	2508(27.85)	<0.01
Congestive heart failure	132(8.11)	624(6.93)	0.09
Peripheral vascular disease	51(3.13)	253(2.81)	0.47
Cerebrovascular disease	278(17.09)	1440(15.99)	0.27
Dementia	28(1.72)	199(2.21)	0.21
Chronic pulmonary disease	318(19.55)	1551(17.23)	0.02
Connective tissue disease	36(2.21)	179(1.99)	0.55
Ulcer disease	81(4.98)	361(4.01)	0.07
Mild liver disease	34(2.09)	237(2.63)	0.20
Diabetes mellitus w/o end organ Damage	186(11.43)	1278(14.19)	<0.01
Diabetes mellitus w/ end organ damage	39(2.40)	197(2.19)	0.60
Hemiplegia	15(0.92)	99(1.10)	0.52
Moderate or severe renal disease	339(20.84)	1026(11.39)	<0.01
Moderate or severe liver disease	60(3.69)	356(3.95)	0.61
Any tumor	420(25.81)	2943(32.69)	<0.01
Leukemia	29(1.78)	63(0.70)	<0.01
Lymphoma	46(2.83)	159(1.77)	<0.01
Metastatic solid tumor	250(15.37)	1671(18.56)	<0.01
Acquired immunodeficiency syndrome	9(0.55)	54(0.60)	0.82
Solid organ transplant	14(0.86)	71(0.79)	0.76
Bone marrow transplant	3(0.18)	5(0.06)	0.11
Prior CRPA colonization/infection (within one year)	326(20.04)	227(2.52)	<0.01
Prior CSPA colonization/infection	1024(62.94)	2408(26.74)	<0.01
Prior hospitalization at NTUH	972(59.74)	5027(55.83)	<0.01
Source of patients			
ER	970(59.62)	4997(55.50)	<0.01
OPD	446(27.41)	3378(37.52)	<0.01
Transfer	210(12.91)	628(6.97)	<0.01
Others	1(0.06)	1(0.01)	0.28

Parameter	Patients with <i>P. aeruginosa</i> colonization/infection		P value ^a
	Case, CRPA (N=1627)	Control, CSPA (N=9004)	
At ICU at time of culture	596(36.63)	2149(23.87)	<0.01
Persistent (> 2 days)	771(47.39)	3017(33.51)	<0.01
Duration of positive cultures, days, mean±/SD, median (range)	20.08±48.83 1-1099(1)	8.09±18.23 1-374(1)	<0.01
Admission to culture, mean days +/- SD	28.56±35.48	10.98±19.45	<0.01
LOS after culture for survival, mean days +/- SD	38.82±42.98	22.91±25.07	<0.01
LOS after culture for dead, mean days +/- SD	42.39±75.38	21.93±29.99	<0.01
Duration of hospital stay for survival, mean days +/- SD	64.53±57.18	34.04±34.10	<0.01
Duration of hospital stay for dead, mean days +/- SD	80.55±92.40	36.78±39.88	<0.01
In-hospital mortality	503(30.92)	1623(18.03)	<0.01

NOTE. Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. ^aFisher exact test was used to compare categorical variables; Student *t* test or Wilcoxon rank sum test was used to compare continuous variables.

Table 2. Comparison of use of antibacterial agents within 30 days of first isolation of either carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) in cases or carbapenem-susceptible *P. aeruginosa* (CSPA) in controls among patients hospitalized during 2005-2008.

Antimicrobial agent	ICU			Ward		
	CRPA (N=596)	CSPA (N=2149)	<i>P</i> value	CRPA (N=1031)	CSPA (N=6855)	<i>P</i> value
Number of antibacterial use, mean ± SD	4.37± 2.32	2.60±1.70	<.0001	3.27±1.88	2.23±1.36	<.0001
Amoxicillin/clavulanate	63 11.2%	358 19.2%	0.0002	103 11.2%	1336 25.2%	<.0001
Ampicillin/sulbactam	126 22.3%	496 26.6%	0.114	143 15.5%	792 14.9%	0.6906
Cefazolin	77 13.7%	424 22.7%	0.0001	144 15.6%	1658 31.3%	<.0001
Cefmetazole	61 10.8%	322 17.3%	0.0014	110 11.9%	1027 19.4%	<.0001
Flumarin	28 5.0%	174 9.3%	0.0022	29 3.1%	259 4.9%	0.0263
Ceftriaxone	70 12.4%	214 11.5%	0.5929	35 3.8%	263 5.0%	0.1455
Cefotaxime	13 2.3%	75 4.0%	0.0638	18 2.0%	54 1.0%	0.0157
Ceftazidime	198 35.1%	283 15.2%	<.0001	219 23.8%	626 11.8%	<.0001
Cefepime	136 24.1%	173 9.3%	<.0001	208 22.6%	415 7.8%	<.0001
Cefpirome	10 1.8%	39 2.1%	0.6431	36 3.9%	86 1.6%	<.0001
Ticarcillin/clavulanate	33 5.9%	35 1.9%	<.0001	17 1.8%	54 1.0%	0.0314
Piperacillin/tazobactam	244 43.3%	467 25.1%	<.0001	262 28.4%	786 14.8%	<.0001
Ertapenem	50 8.9%	30 1.6%	<.0001	78 8.5%	77 1.5%	<.0001
Imipenem/cilastatin	298 52.8%	122 6.5%	<.0001	376 40.8%	209 3.9%	<.0001
Meropenem	91 16.1%	31 1.7%	<.0001	95 10.3%	43 0.8%	<.0001
Aztreonam	5 0.9%	7 0.4%	0.1654	9 1.0%	12 0.2%	0.0019
Moxifloxacin	21 3.7%	24 1.3%	0.0002	29 3.1%	73 1.4%	0.0001
Levofloxacin	70 12.4%	86 4.6%	<.0001	110 11.9%	174 3.3%	<.0001
Ciprofloxacin	83 14.7%	61 3.3%	<.0001	99 10.7%	238 4.5%	<.0001
Vancomycin	215 38.1%	270 14.5%	<.0001	248 26.9%	392 7.4%	<.0001
Teicoplanin	63 11.2%	69 3.7%	<.0001	59 6.4%	104 2.0%	<.0001

Figure 1. Annual percentages of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) among all *P. aeruginosa* clinical isolates for which in vitro susceptibility testing results were available, 2002-2008. Abbreviation: CRPA, carbapenem-resistant *P. aeruginosa*; XDRPA, extremely drug-resistant *P. aeruginosa*; MDRPA, multidrug-resistant *P. aeruginosa* which did not include XDRPA. From 2002 through 2008, the annual percentage of CRPA ranged from 11% to 15%. There were changes in trends in resistance (CRPA, XDRPA, MDRPA) before and after 2004. There were no outbreaks due to *P. aeruginosa* during this period.

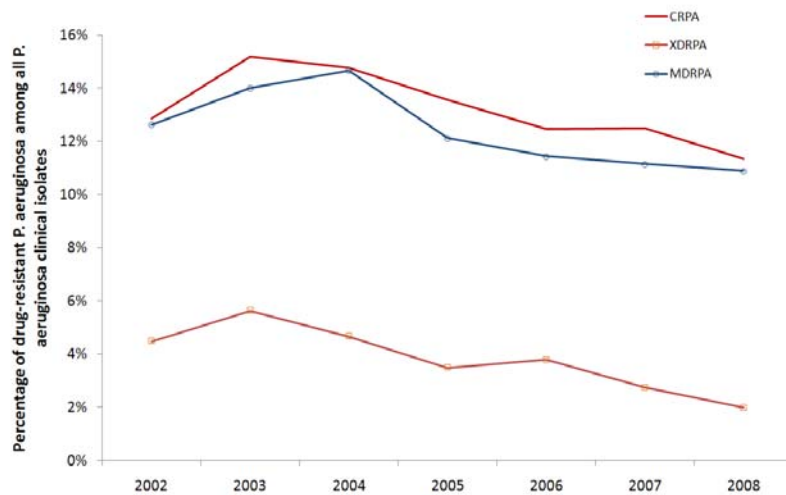


Figure 2. Monthly percentages of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among all *P. aeruginosa* clinical isolates for which in vitro susceptibility testing results were available in the intensive care units (ICUs) or general wards, Jan 2002-Dec 2008. The percentages of CRPA fluctuated and were higher in ICUs. There was trend in decreasing resistance after 2004 in ICUs but not wards. The trend of CRPA resistant rate was parallel to the monthly prevalence of CRPA colonization or infection. Although there were no outbreaks due to *P. aeruginosa* identified during this period.

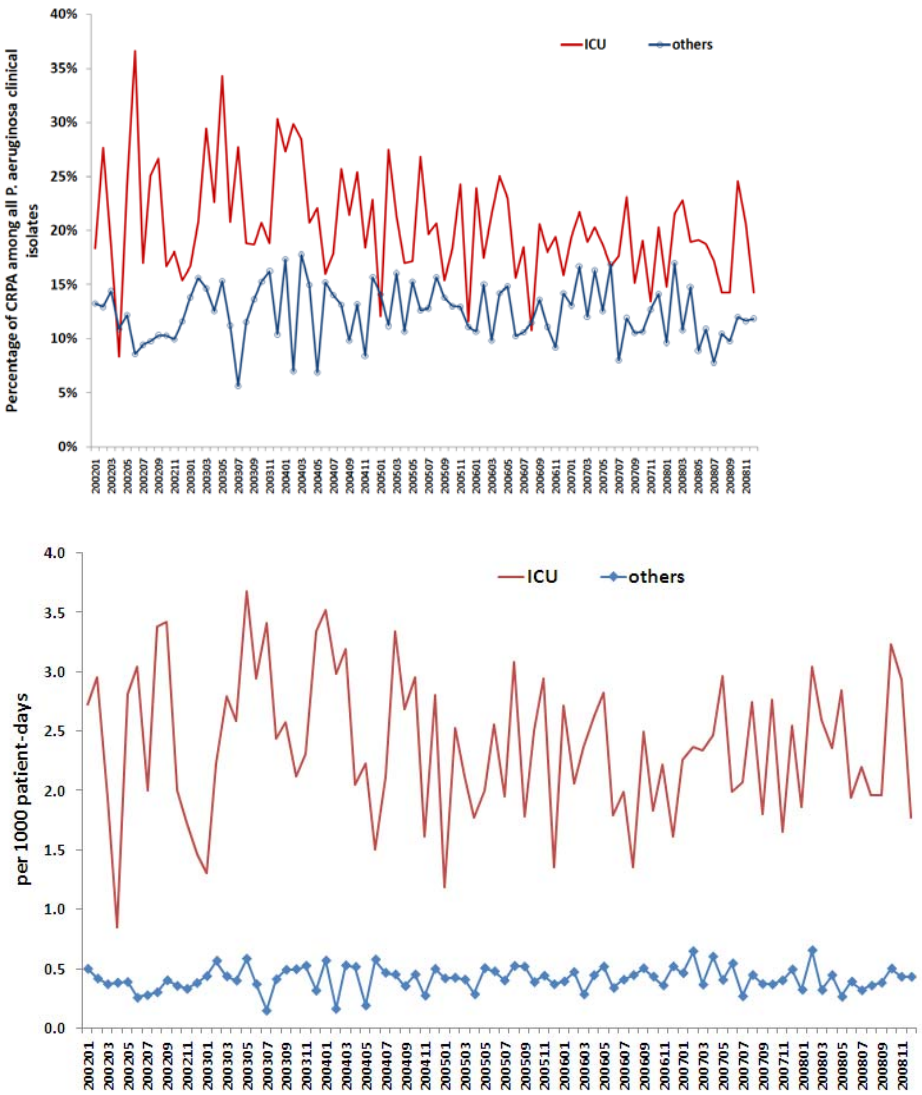
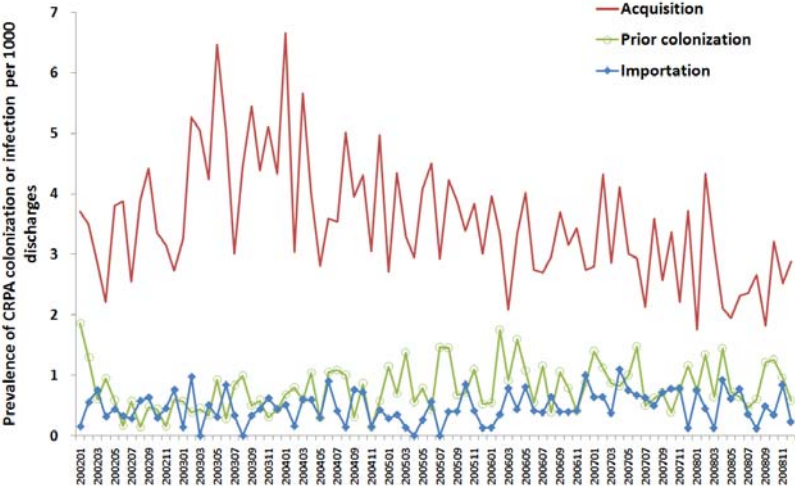
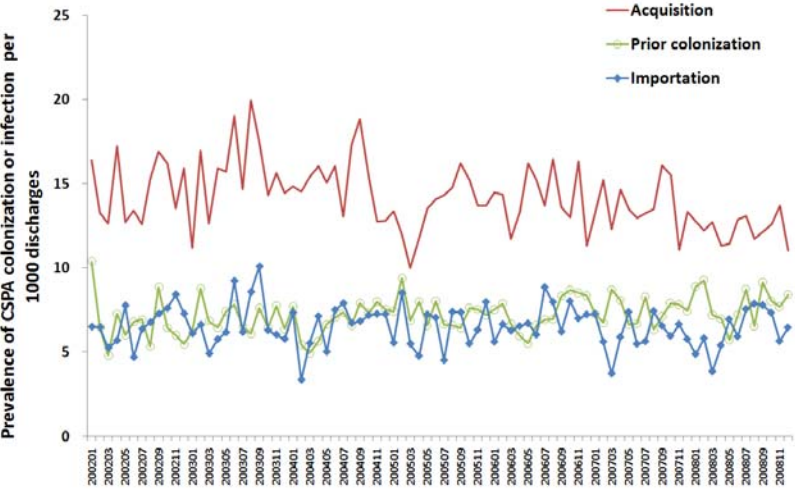


Figure 3. Monthly prevalence of patients with carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) (A) and carbapenem-susceptible *P. aeruginosa* (CSPA) colonization or infection, January 2002-December 2008. The incidence of patients with acquisition of CRPA during hospitalization increased before 2004 and decreased thereafter. The trend for CSPA was similar but non-significant.

A.



B.



VRE

Table 1. Comparison of demographic data, underlying diseases and outcomes for patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) colonization/infection and patients with vancomycin-susceptible enterococci (VSE) colonization/infection: univariate analysis

Parameter	Patients with <i>P. aeruginosa</i> colonization/infection		P value ^a
	Case, VRE (N= 364)	Control, VSE (N= 6249)	
Age (years), mean +/- SD	59.01±23.51	57.54±25.56	0.2496
Gender			0.9235
Male	186 (51.10)	3177 (50.84)	
Female	178 (48.90)	3072 (49.16)	
Charlson comorbidity score, mean +/- SD	4.02±4.14	4.13±4.73	0.6364
≥4	153 (42.03)	2395 (38.33)	
Underlying diseases			
Cardiovascular disease	89 (24.45)	1538 (24.61)	0.9446
Congestive heart failure	27 (7.42)	330 (5.28)	0.0795
Peripheral vascular disease	10 (2.75)	192 (3.07)	0.7259
Cerebrovascular disease	48 (13.19)	714 (11.43)	0.3064
Dementia	4 (1.10)	72 (1.15)	1
Chronic pulmonary disease	32 (8.79)	537 (8.59)	0.8959
Connective tissue disease	14 (3.85)	159 (2.54)	0.1304
Ulcer disease	16 (4.40)	300 (4.80)	0.7246
Mild liver disease	6 (1.65)	236 (3.78)	0.0355
Diabetes mellitus w/o end organ damage	41 (11.26)	880 (14.08)	0.1311
Diabetes mellitus w/ end organ damage	8 (2.20)	176 (2.82)	0.4854
Hemiplegia	2 (0.55)	82 (1.31)	0.3293
Moderate or severe renal disease	103 (28.30)	829 (13.27)	<.0001
Moderate or severe liver disease	21 (5.77)	379 (6.06)	0.818
Any tumor	87 (23.90)	2013 (32.21)	0.0009
Leukemia	12 (3.30)	87 (1.39)	0.0036
Lymphoma	13 (3.57)	194 (3.10)	0.619
Metastatic solid tumor	73 (20.05)	1242 (19.88)	0.9334
Acquired immunodeficiency syndrome	0 (0.00)	25 (0.40)	0.3983
Solid organ transplant	2 (0.55)	60 (0.96)	0.5828
Bone marrow transplant	0 (0.00)	4 (0.06)	1
Prior VRE colonization/infection (within one year)	33 (9.07)	28 (0.45)	<.0001
Prior VSE colonization/infection	120 (32.97)	819 (13.11)	<.0001
Prior hospitalization at NTUH	201 (55.22)	3203 (51.26)	0.1413
Source of patients			
ER	203 (55.77)	3247 (51.96)	0.1573
OPD	107 (29.40)	2526 (40.42)	<.0001
Transfer	54 (14.84)	472 (7.55)	<.0001
Others	0 (0.00)	4 (0.06)	1
At ICU at time of culture	115 (31.59)	1318 (21.09)	<.0001
Persistent (> 2 days)	142 (39.01)	1144 (18.31)	<.0001
Duration of positive cultures, days, mean+/-SD, median (range)	12.6±44.43 1-749(1)	5.28±16.63 1-375(1)	0.0019
Admission to culture, mean days +/- SD	37.06±52.12	15.31±22.78	<.0001
LOS after culture for survival, mean days +/- SD	37.70±41.96	24.36±28.73	<.0001
LOS after culture for dead, mean days +/- SD	33.57±73.43	29.54±41.91	0.5397
Duration of hospital stay for survival, mean days +/- SD	72.48±75.48	38.70±38.4	<.0001
Duration of hospital stay for dead, mean days +/- SD	77.63±117.91	53.33±54.09	0.0221

In-hospital mortality	129 (35.44)	1302 (20.84)	<.0001
-----------------------	-------------	--------------	--------

NOTE. Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. ^aFisher exact test was used to compare categorical variables; Student *t* test or Wilcoxon rank sum test was used to compare continuous variables.

Table 2. Comparison of use of antibacterial agents within 30 days of first isolation of either vancomycin-resistant enterococci (VRE) in cases or vancomycin-susceptible enterococci (VSE) in controls among patients hospitalized during 2005-2008.

Antimicrobial agent	ICU			Ward		
	VRE (N=)	VSE (N=)	<i>P</i> value	VRE (N=)	VSE (N=)	<i>P</i> value
Number of antibacterial use, mean ± SD	4.62±2.09	3.23±1.96	<.0001	3.18±1.69	2.53±1.54	<.0001
Amoxicillin/clavulanate	5 4.5%	90 8.0%	0.2056	21 9.1%	431 11.3%	0.3353
Ampicillin/sulbactam	30 26.8%	185 16.5%	0.0267	24 10.3%	325 8.5%	0.3883
Cefazolin	24 21.4%	235 21.0%	0.9259	32 13.8%	1205 31.7%	<.0001
Cefmetazole	13 11.6%	243 21.7%	0.0355	27 11.6%	924 24.3%	0.0003
Flumarin	6 5.4%	114 10.2%	0.1302	11 4.7%	222 5.8%	0.5105
Ceftriaxone	14 12.5%	121 10.8%	0.6235	22 9.5%	345 9.1%	0.8464
Cefotaxime	5 4.5%	52 4.6%	0.9362	8 3.4%	87 2.3%	0.271
Ceftazidime	49 43.8%	311 27.7%	0.0122	85 36.6%	669 17.6%	<.0001
Cefepime	39 34.8%	226 20.2%	0.0057	78 33.6%	648 17.0%	<.0001
Cefpirome	4 3.6%	28 2.5%	0.5278	13 5.6%	76 2.0%	0.0005
Ticarcillin/clavulanate	5 4.5%	28 2.5%	0.2216	10 4.3%	59 1.6%	0.0066
Piperacillin/tazobactam	31 27.7%	294 26.2%	0.8005	45 19.4%	581 15.3%	0.1561
Ertapenem	6 5.4%	36 3.2%	0.2717	15 6.5%	103 2.7%	0.0016
Imipenem/cilastatin	42 37.5%	181 16.1%	<.0001	45 19.4%	295 7.8%	<.0001
Meropenem	16 14.3%	60 5.4%	0.0007	14 6.0%	72 1.9%	<.0001
Aztreonam	4 3.6%	18 1.6%	0.1383	3 1.3%	40 1.1%	0.7359
Moxifloxacin	3 2.7%	24 2.1%	0.7307	0 0.0%	49 1.3%	0.1129
Levofloxacin	26 23.2%	91 8.1%	<.0001	23 9.9%	214 5.6%	0.0125
Ciprofloxacin	20 17.9%	97 8.7%	0.0053	27 11.6%	303 8.0%	0.072
Vancomycin	48 42.9%	196 17.5%	<.0001	57 24.6%	247 6.5%	<.0001
Teicoplanin	20 17.9%	37 3.3%	<.0001	18 7.8%	60 1.6%	<.0001

Table 3. Main findings and recommendations

VRE **colonization/infection increased rapidly during 2007-2008** and related to health care

The epidemiology of *E. faecalis* and *E. faecium* were different

Improvement of hand hygiene alone is inadequate to control VRE transmission

Active microbial surveillance is recommended for high-risk population

Infection control measures to prevent cross transmission should be re-enforced

Fig 1. Gradual increase in the numbers of *Enterococcus* clinical isolates and vancomycin-resistant enterococci (VRE) clinical isolates from outpatients and inpatients during 1994-2008.

The first clinical isolate of VRE was found in December 1995 at this teaching hospital, with two further incidents the following year. In order to prevent further spread, intensive infection control measures for VRE was established in January 1997. VRE cases decreased in 1997-1998. However, compliance of the infection control measures decreased during July 2000-December 2001 when infection control personnel put most of their efforts into the control of extensively resistant *Acinetobacter baumannii* following an outbreak.

Hospital-wide hand hygiene program has been promoted annually since April 2004 and the numbers of VRE clinical isolates decreased during 2004-2005. However, VRE increased dramatically during 2006-2008 and became the leading pathogen causing outbreaks during 2007-1008.

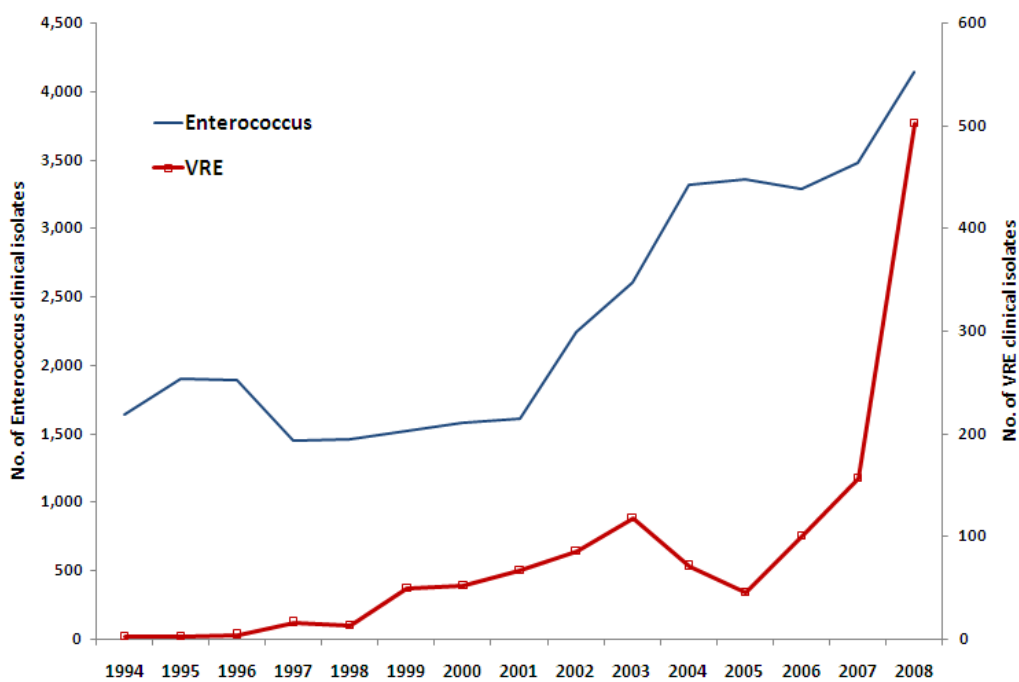


Fig 2. Increase in the numbers of patients with vancomycin-resistant enterococci (VRE) colonization/infection was biphasic when stratified by *Enterococcus* species. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* was the main VRE during 1997-1998. After 2001, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* became predominant and progressed. Cases decreased during 2004-2005 following hospital-wide hand hygiene program. Our previous study has demonstrated that the ratio of *E. faecium*/*E. faecalis* causing outbreaks increased from 1:1 during 1997-2000 to 5:1 during July 2000-December 2001 [24] which predicted the time trend presented in this figure.

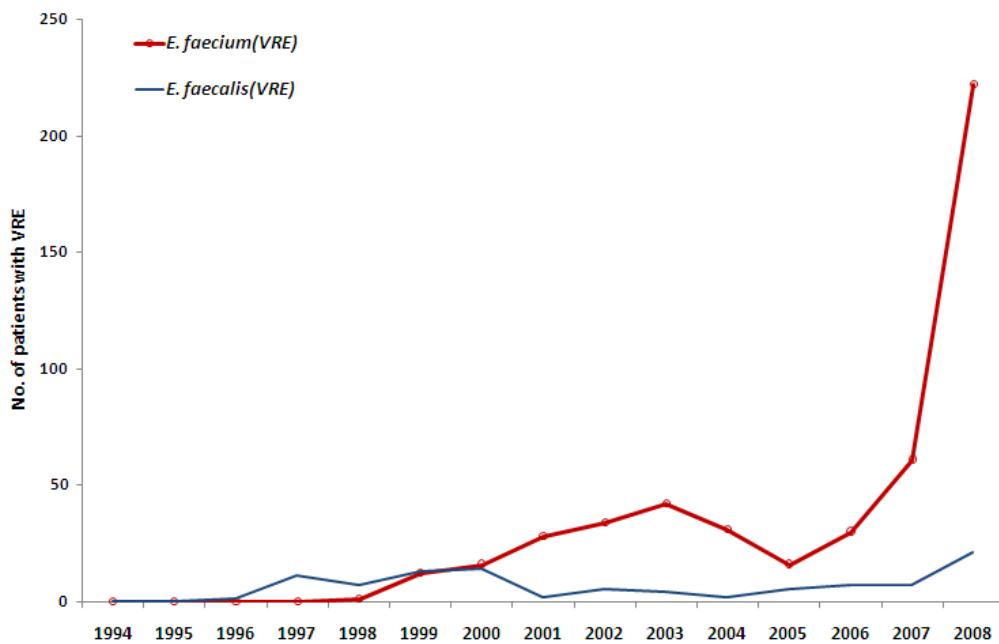


Fig. 3. The numbers of patients with colonization/infection due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and vancomycin-susceptible enterococci (VSE) increased gradually during 1994-2008. *E. faecalis* was the dominant *Enterococcus* species till 2008 when *E. faecium* (VRE isolates) increased rapidly. An abrupt increase in *E. faecalis* (both VSE isolates and VRE isolates) cases in 1997 was followed by significant reduction following intensive control program for VRE. The second rapid increase in *E. faecium* (both VSE isolates and VRE isolates) cases in 2003-2004 was modified in trend transiently following hand hygiene program. This figure demonstrated the complexity of the epidemiology of VRE in a hospital setting.

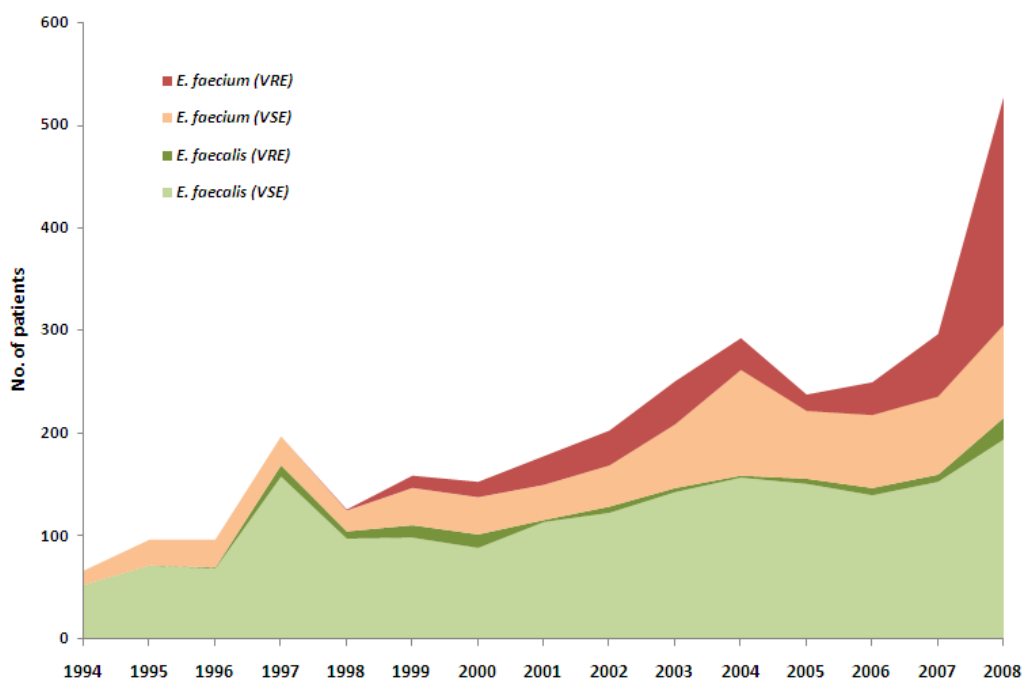


Fig 4. The proportion of outpatients and inpatients with VRE colonization among patients with enterococcal carriage.

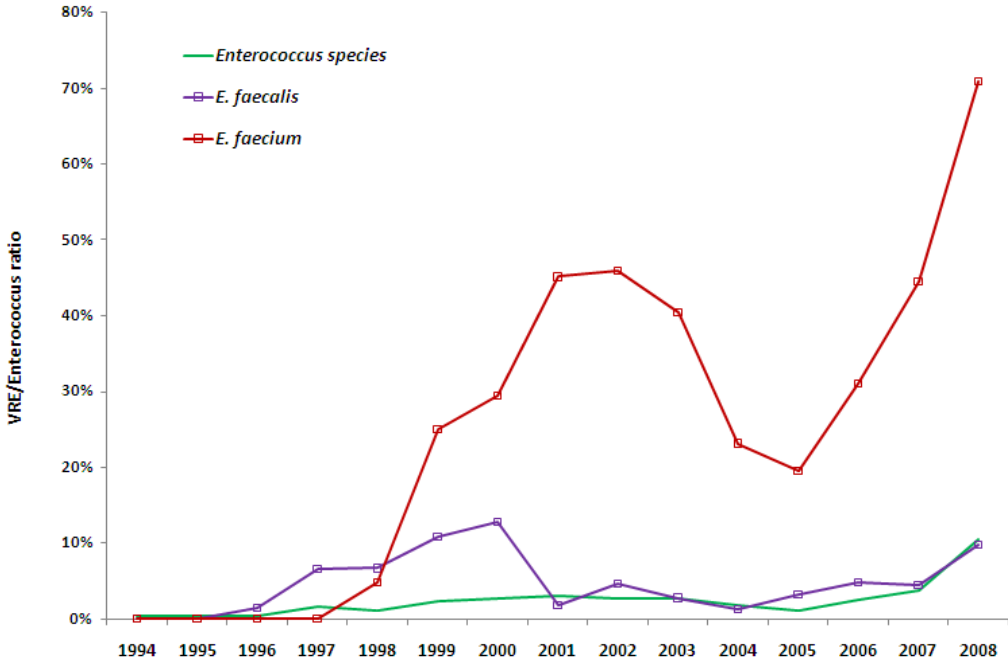


Fig. 5. Distribution of *Enterococcus* species of all clinical isolates collected from outpatients and inpatients at a teaching hospital in Taiwan during 2002-2008.

Among those identified, *E. faecium* and *E. faecalis* were the leading two *Enterococcus* species. *E. gallinarum* and *E. casseliflavus* were the third and fourth common. These two species are intrinsic resistant to low level of vancomycin, but resistance is nontransferable [82], and rarely, if any, found in outbreak investigation [24].

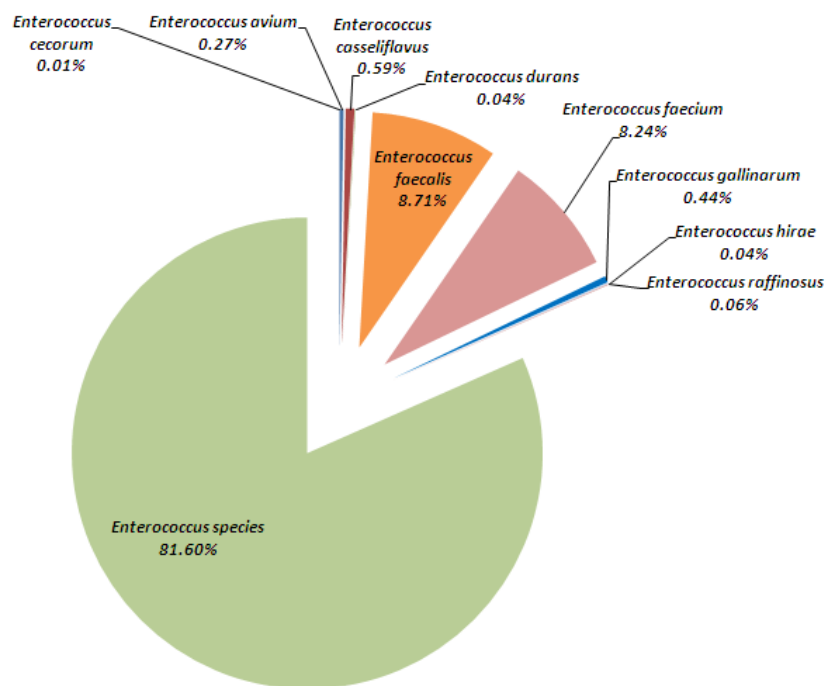
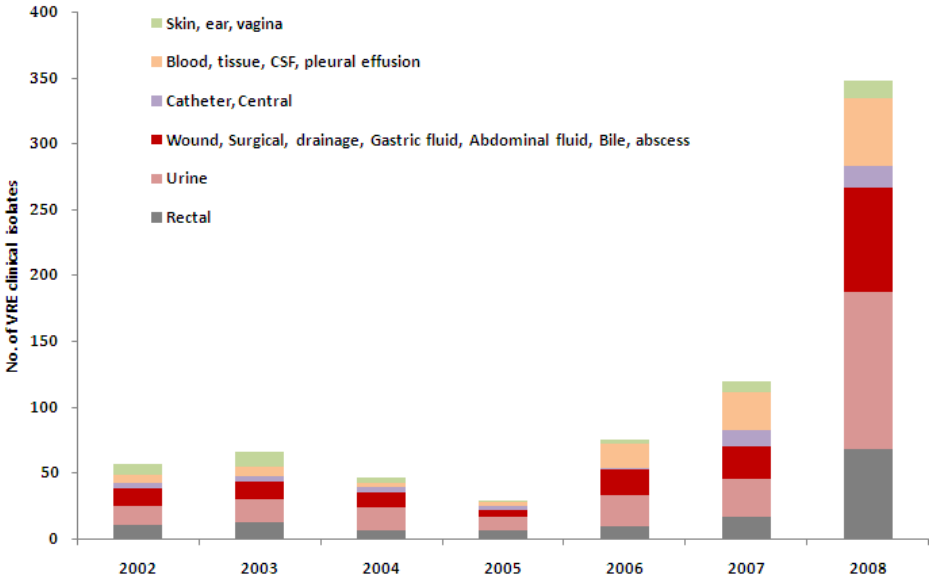


Fig. 6. (A) The most common sources of clinical specimens from which vancomycin-resistant enterococci (VRE) isolated were wounds and urines. The numbers of VRE clinical isolates from surgical wound, skin, blood and other specimens from sterile sites slightly decreased during 2004-2005, and increased rapidly thereafter. (B) The proportion of VRE from surgical sounds and urine peaked in 2004, decreased during 2005-2007 and increased again in 2008. Investigation for VRE outbreaks in 2008 found inadequate compliance to wound care.

A



B

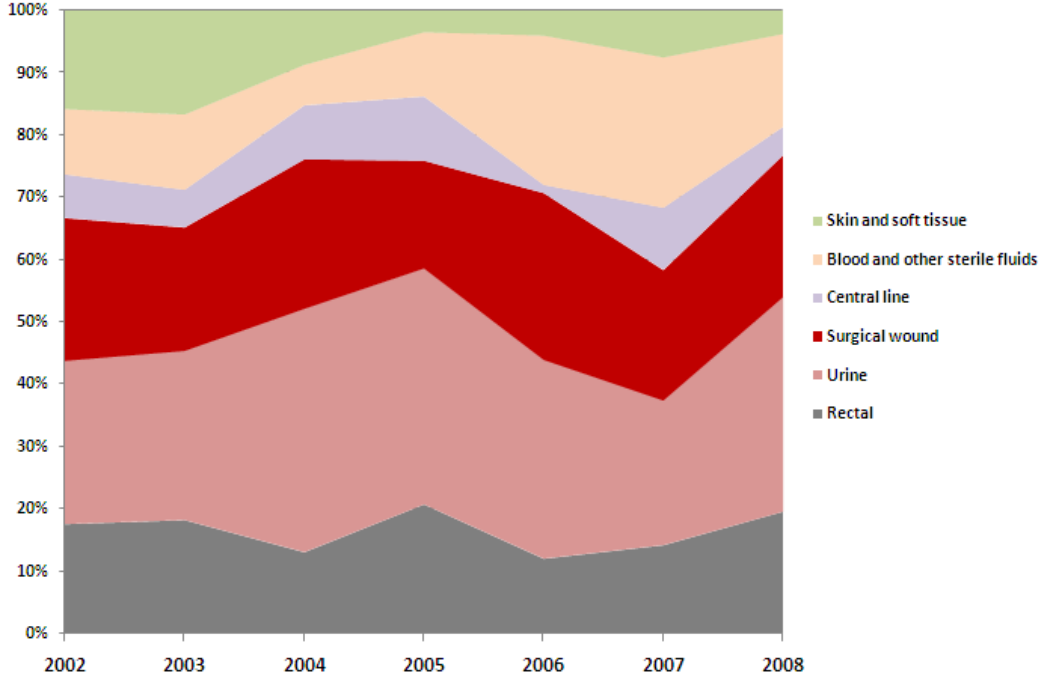


Fig. 7. The proportion of VRE in all clinical isolates (outpatients and inpatients), blood isolates and healthcare-associated infection (limited to inpatients).

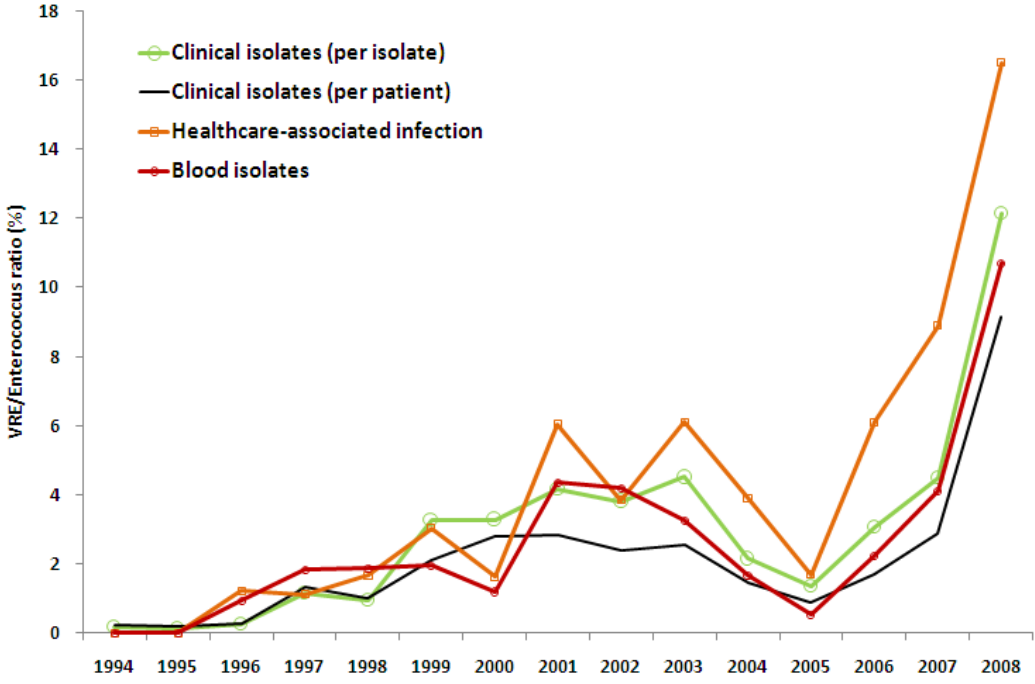


Fig. 8. The numbers of patients with bacteremia (A) and healthcare-associated infection due to *Enterococcus* species and VRE (B) increased gradually during 1994-2008. Overall, time trends of bacteremia and healthcare-associated infection were parallel to each other. Cases with HAI due to VRE decreased in 2000 following intensive infection control measures for VRE and in 2002 probably due intensive infection control measures for XDRAB. VRE Cases decreased again in 2004 and 2005 following hospital-wide hand hygiene program.

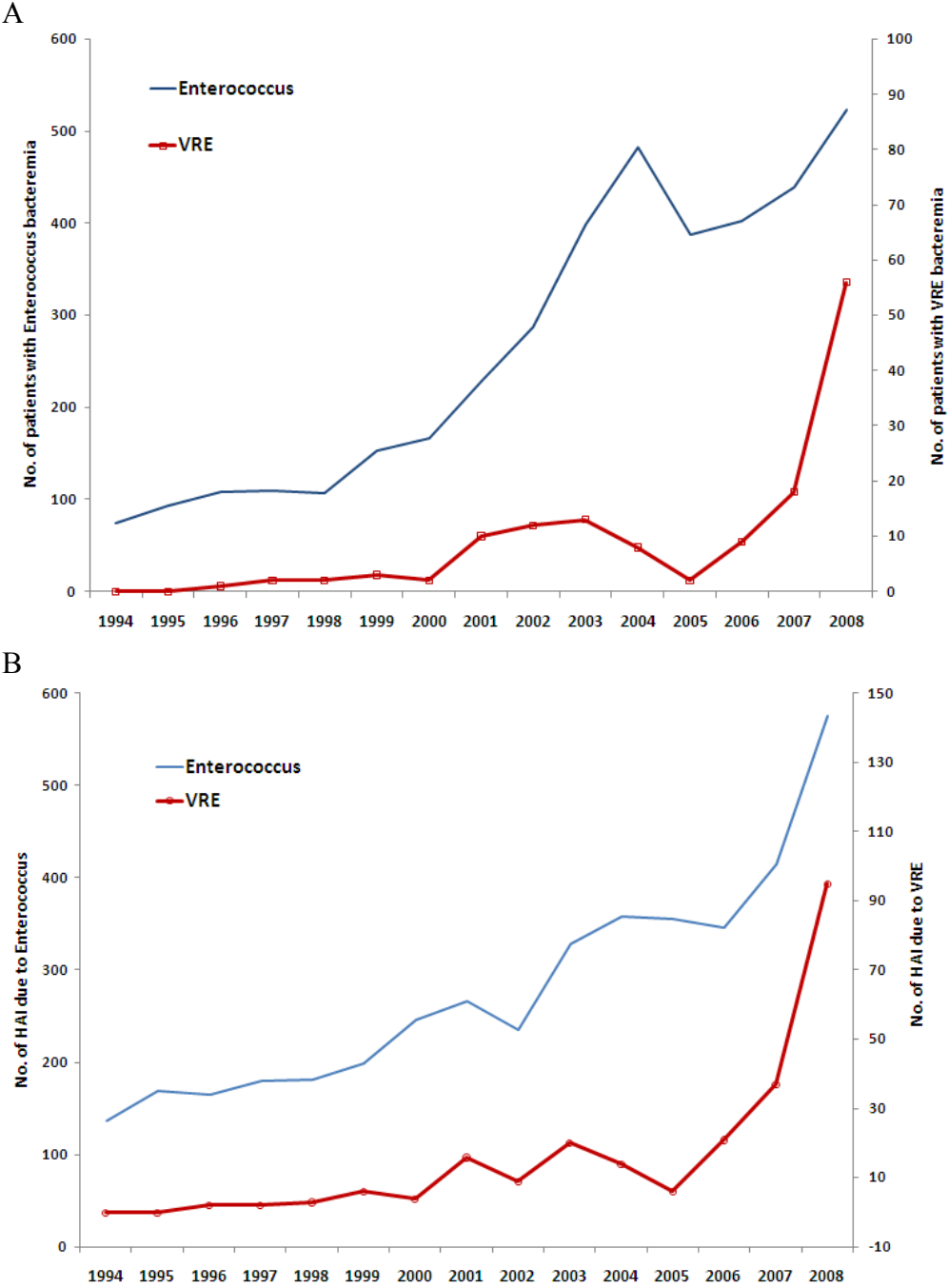
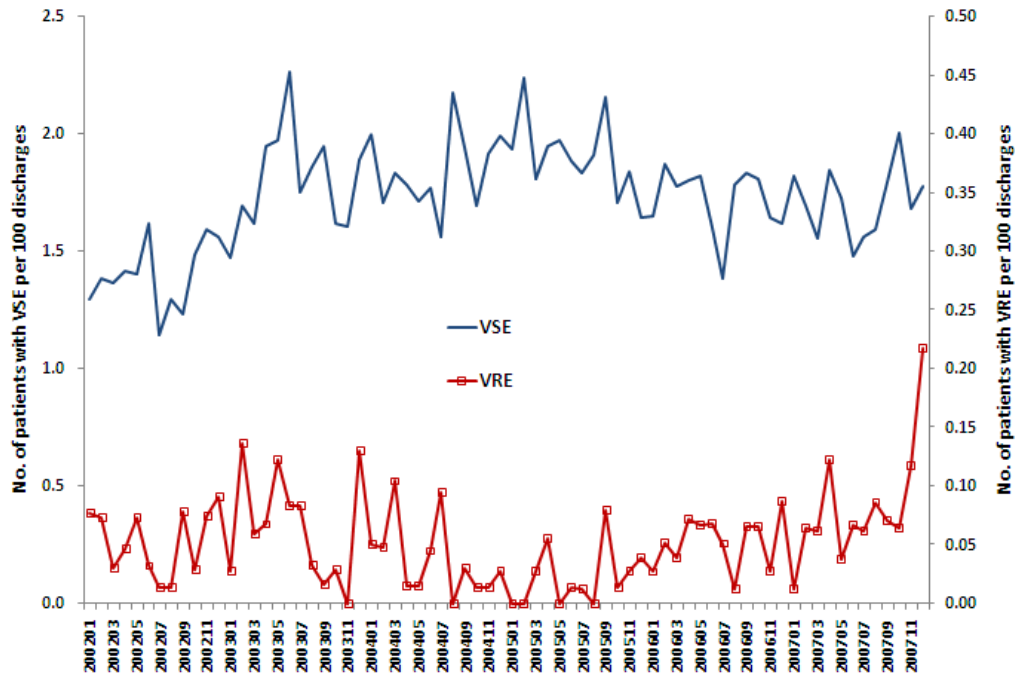


Fig. 9. (A) Prevalence rate of vancomycin-resistant enterococci (VRE) decreased following hospital-wide hand hygiene program since April 2004, but increased again during 2006-2007. (B) Time trends of VRE prevalence rate parallel those of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

A.



B.

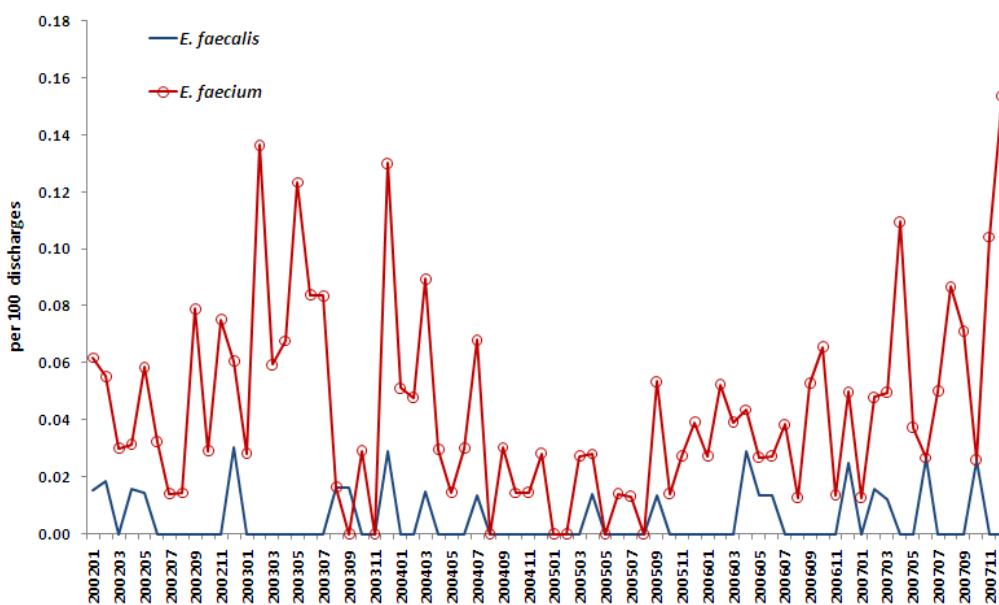


Fig. 10. Time trends of inpatient prevalence rates of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* stratified by prior colonization (VRE isolated within one year), importation (VRE isolated within 2 days of hospitalization) and new acquisition. Patients with *E. faecium* increased during 2002-2003 and time trend changed following hospital-wide hand hygiene program, but increased again thereafter when prior colonizer and imported cases increased. On the other hand, the number of patients with *E. faecalis* either due to prior colonization, importation remained rare, if any, and those due to new acquisition remained stable.

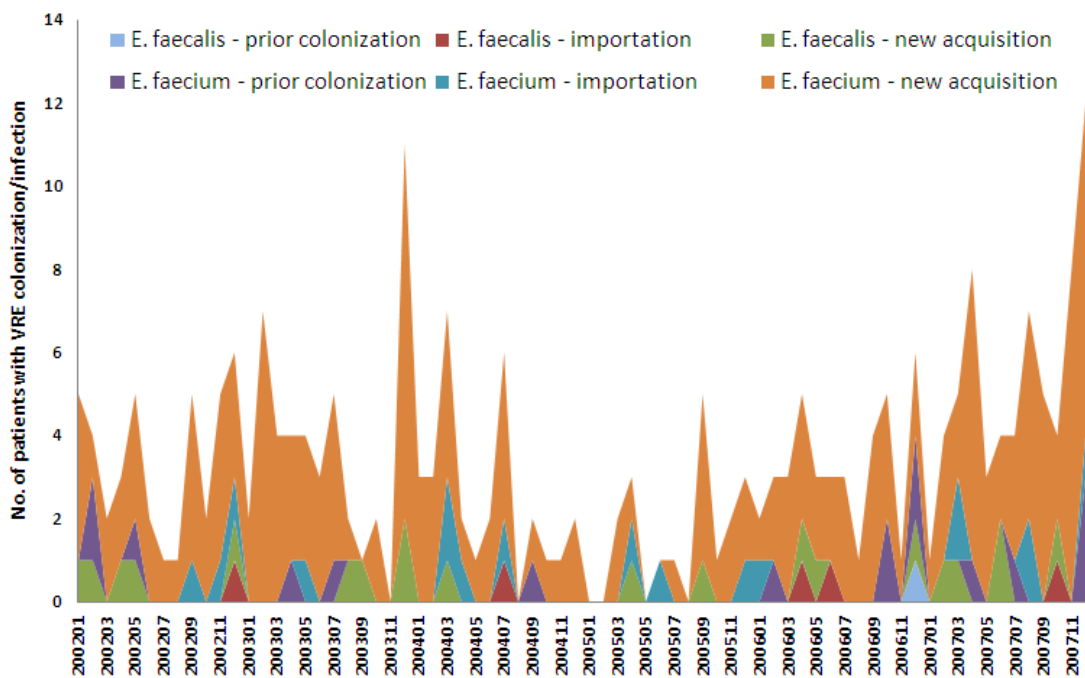
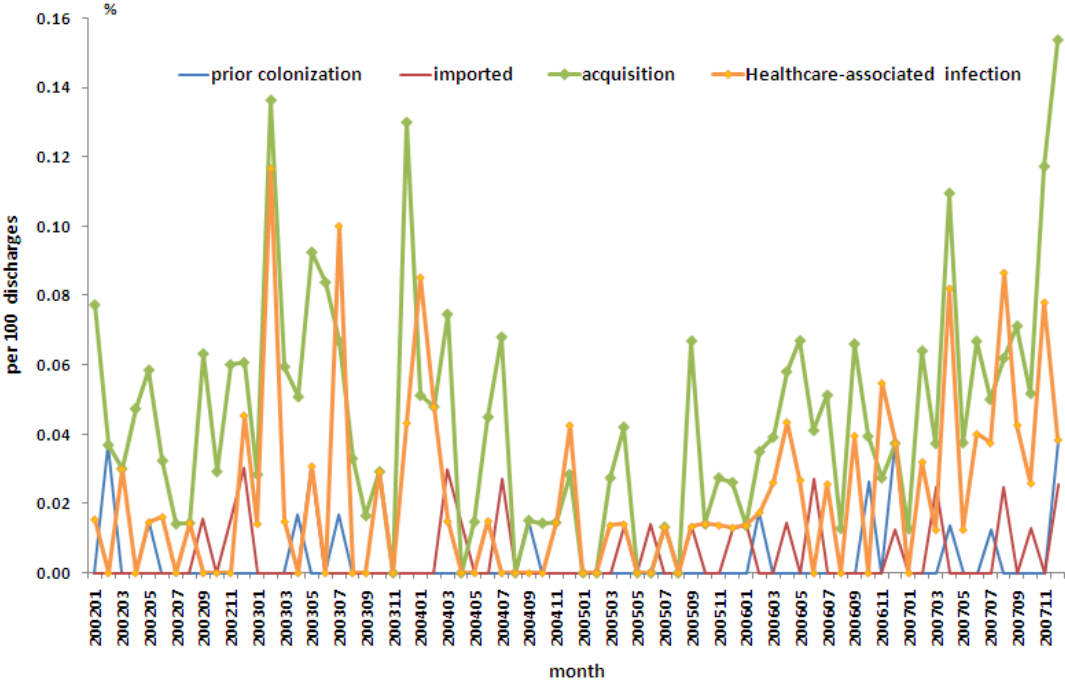


Fig. 11. Time trends of inpatient prevalence rates of VRE stratified by prior colonization (VRE isolated within one year), importation (VRE isolated within 2 days of hospitalization) and new acquisition, and healthcare-associated infection due to VRE. Time trends of VRE prevalence rate due to new acquisition parallel those of healthcare-associated infection due to VRE. Both changed following hospital-wide hand hygiene program, but increased again thereafter when prior colonizer and imported cases increased.



ESBL

表一、ESBL-*E. coli* 與非多重抗藥性 *E. coli* 病患之基本資料、潛在疾病及預後之單變項分析

Characters	ESBL	Control	P value
Age (years), mean \pm SD	60.01 \pm 25.84	53.22 \pm 28.14	<.0001
Gender			0.0123
Male	499 (47.03)	4237 (43.02)	
Female	562 (52.97)	5611 (56.98)	
Charlson comorbidity score, mean \pm SD	3.56 \pm 4.12	3.64 \pm 4.65	0.5648
Congestive Heart Failure	66 (6.22)	537 (4.45)	0.2985
Peripheral Vascular Disease	31 (2.92)	192 (1.95)	0.0335
Cerebrovascular Disease	152 (14.33)	1157 (11.75)	0.0141
Chronic Pulmonary Disease	127 (11.97)	771 (7.83)	<.0001
Connective Tissue Disease	34 (3.20)	259 (2.63)	0.2714
Diabetes Mellitus(w/o End Organ Damage)	145 (13.67)	1376 (13.97)	0.7845
Diabetes Mellitus With End Organ Damage	24 (2.26)	181 (1.84)	0.3338
Moderate or Severe Renal Disease	172 (16.21)	858 (8.71)	<.0001
Moderate or Sever Liver Disease	61 (5.75)	426 (4.33)	0.0329
Any Tumor	231 (21.77)	2646 (26.87)	0.0003
Leukemia	27 (2.54)	156 (1.58)	0.0206
Lymphoma	37 (3.49)	223 (2.26)	0.0131
Metastatic soild tumor	166 (15.65)	1702 (17.28)	0.1787
AIDS	4 (0.38)	31 (0.31)	0.7718
Solid Organ Transplant	10 (0.94)	120 (1.22)	0.4312
Bone Marrow Transplant	0 (0.00)	8 (0.08)	1
Prior hospitalization at NTUH	637 (60.04)	4589(46.60)	<.0001
Prior ESBL colonization/infection (within one year)	178 (16.78)	115 (1.17)	<.0001
Prior susceptible <i>E.coli</i> colonization/infection	282 (26.58)	1835 (18.63)	<.0001
Source of patients			
ER	611 (57.59)	5359 (54.42)	0.0487
OPD	352 (33.18)	3935 (39.96)	<.0001
Transfer	98 (9.24)	548 (5.56)	<.0001
Others	0 (0.00)	6 (0.06)	1
In ICU at time of culture	206 (19.42)	1799 (18.27)	0.359
Admission to culture, mean days \pm SD	23.37 \pm 64.30	8.28 \pm 17.71	<.0001
LOS after culture for survival, mean days \pm SD	27.38 \pm 32.13	18.36 \pm 23.17	<.0001
LOS after culture for dead, mean days \pm SD	34.74 \pm 49.74	26.01 \pm 35.64	0.0115
Duration of hospital stay for survival, mean days \pm SD	45.70 \pm 50.63	26.58 \pm 30.63	<.0001
Duration of hospital stay for dead, mean days \pm SD	81.09 \pm 160.68	42.00 \pm 48.30	0.0003
In-hospital mortality	229 (21.58)	1353 (13.74)	<.0001

Table 2. Comparison of use of antibacterial agents within 30 days of first isolation of either ESBL-producing *E. coli* (ESBL) in cases or non-ESAB, non-MDR *E. coli* (control) in controls among patients hospitalized during 2005-2008.

Antimicrobial agent	ICU			Ward		
	ESBL (N=206)	Control (N=1799)	<i>P</i> value	ESBL (N=855)	Control (N=8049)	<i>P</i> value
Number of antibacterial use, mean ± SD	3.43±1.92	2.18±1.38	<.0001	2.66±1.59	1.99±1.26	<.0001
Amoxicillin/clavulanate	9 5.0%	166 14.0%	0.0022	86 13.3%	730 16.5%	0.081
Ampicillin/sulbactam	38 21.0%	294 24.7%	0.3862	63 9.8%	495 11.2%	0.3372
Cefazolin	36 19.9%	261 22.0%	0.6096	179 27.7%	1525 34.4%	0.016
Cefmetazole	13 7.2%	128 10.8%	0.1764	58 9.0%	655 14.8%	0.0005
Flumarin	13 7.2%	62 5.2%	0.3093	42 6.5%	140 3.2%	<.0001
Ceftriaxone	11 6.1%	49 4.1%	0.2558	15 2.3%	46 1.0%	0.0058
Cefotaxime	5 2.8%	51 4.3%	0.35	20 3.1%	133 3.0%	0.8944
Ceftazidime	60 33.1%	108 9.1%	<.0001	140 21.7%	302 6.8%	<.0001
Cefepime	5 2.8%	4 0.3%	0.0034	9 1.4%	12 0.3%	<.0001
Cefpirome	49 27.1%	77 6.5%	<.0001	119 18.4%	297 6.7%	<.0001
Ticarcillin/clavulanate	51 28.2%	222 18.7%	0.018	28 4.3%	55 1.2%	<.0001
Piperacillin/tazobactam	8 4.4%	13 1.1%	0.0042	120 18.6%	571 12.9%	0.0007
Ertapenem	10 5.5%	10 0.8%	<.0001	10 1.5%	62 1.4%	0.7655
Imipenem/cilastatin	4 2.2%	17 1.4%	0.5108	29 4.5%	33 0.7%	<.0001
Meropenem	35 19.3%	63 5.3%	<.0001	15 2.3%	53 1.2%	0.022
Aztreonam	4 2.2%	15 1.3%	0.3053	83 12.8%	148 3.3%	<.0001
Moxifloxacin	24 13.3%	46 3.9%	<.0001	18 2.8%	43 1.0%	0.0001
Levofloxacin	27 14.9%	51 4.3%	<.0001	74 11.5%	240 5.4%	<.0001
Ciprofloxacin	24 13.3%	253 21.3%	0.0362	68 10.5%	175 3.9%	<.0001
Vancomycin	61 33.7%	131 11.0%	<.0001	50 7.7%	592 13.3%	0.0003
Teicoplanin	16 8.8%	25 2.1%	<.0001	98 15.2%	257 5.8%	<.0001

圖一. 台大醫院 2002-2008 年臨床檢體分體出 ESBL-*E. coli* 及非多重抗藥 *E. coli* 之發生密度

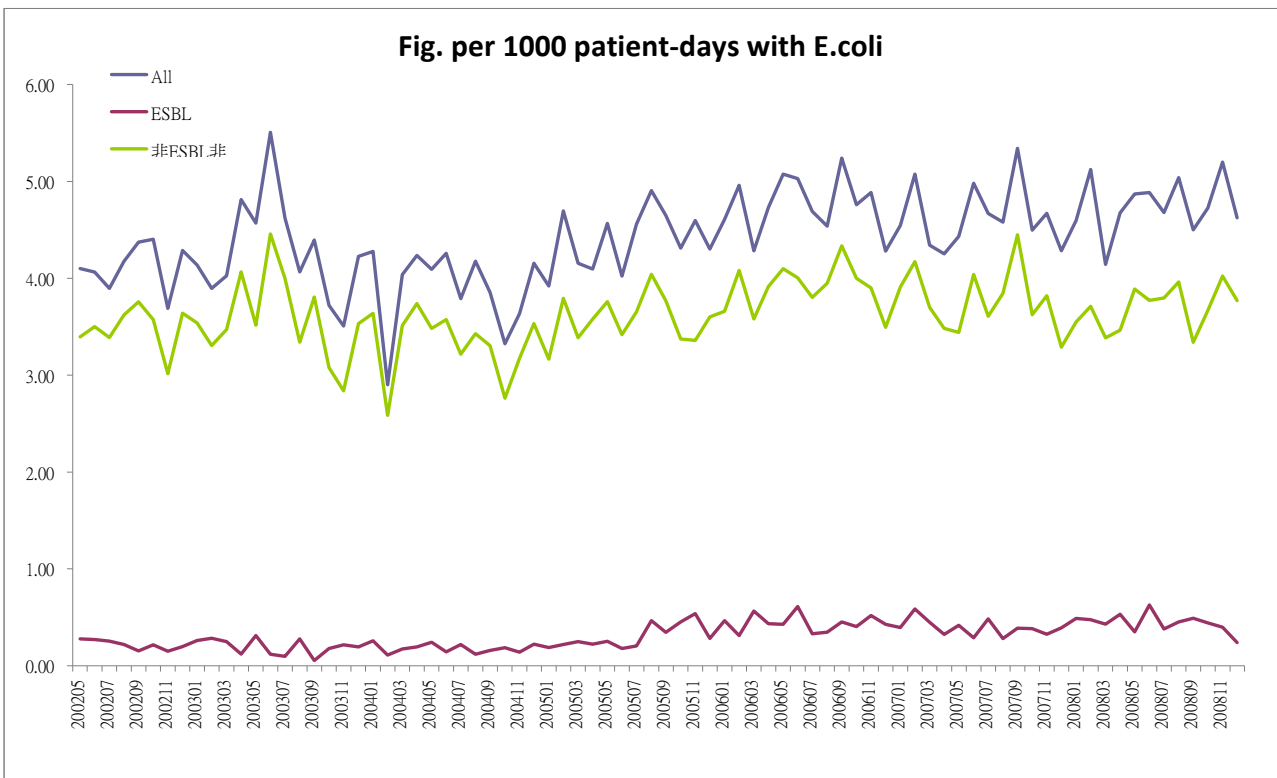


Table 3、ESBL-*K. pneumoniae* 與非多重抗藥性 *K. pneumoniae* (Control)病患之基本資料、潛在疾病及預後之單變項分析(N=274145)

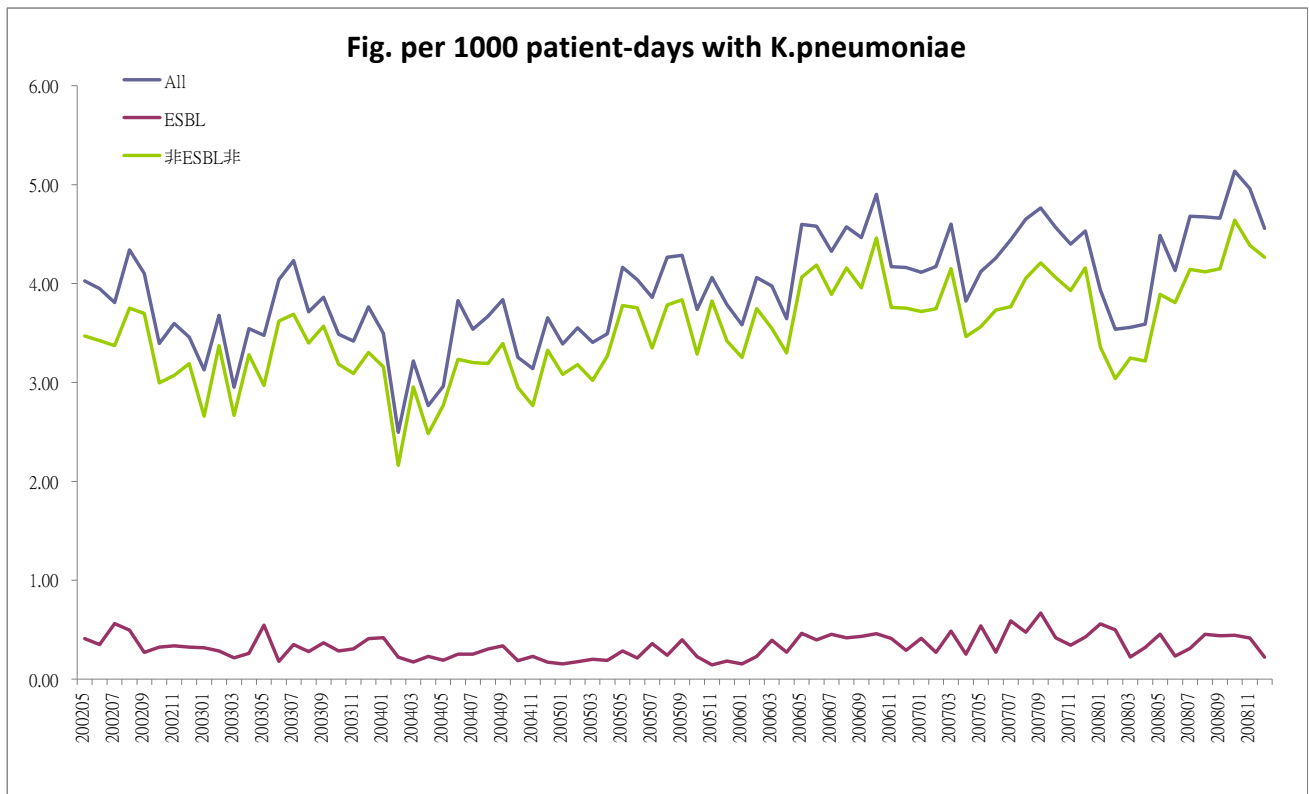
Characters	ESBL	Control	P value
Age (years), mean \pm SD	66.77 \pm 22.57	60.87 \pm 22.66	<.0001
Gender			0.0005
Male	545 (57.37)	6265 (63.13)	
Female	405 (42.63)	3659 (36.87)	
Charlson comorbidity score, mean \pm SD	3.68 \pm 4.14	4.38 \pm 4.90	<.0001
Charlson Condition			
Congestive Heart Failure	92 (9.68)	711 (7.16)	0.0046
Peripheral Vascular Disease	28 (2.95)	237 (2.39)	0.2856
Cerebrovascular Disease	181 (19.05)	1440 (14.51)	0.0002
Chronic Pulmonary Disease	187 (19.68)	1567 (15.79)	0.0018
Connective Tissue Disease	23 (2.42)	190 (1.91)	0.2818
Diabetes Mellitus With End Organ Damage	27 (2.84)	216 (2.18)	0.1849
Moderate or Severe Renal Disease	193 (20.32)	1027 (10.35)	<.0001
Moderate or Sever Liver Disease	46 (4.84)	501 (5.05)	0.7811
Any Tumor	208 (21.89)	3368 (33.94)	<.0001
Leukemia	3 (0.32)	86 (0.87)	0.0867
Lymphoma	18 (1.89)	230 (2.32)	0.4042
Metastatic solid tumor	115 (12.11)	2010 (20.25)	<.0001
AIDS	7 (0.74)	53 (0.53)	0.4202
Solid Organ Transplant	9 (0.95)	66 (0.67)	0.3152
Bone Marrow Transplant	0 (0.00)	2 (0.02)	1
Prior hospitalization at NTUH	530 (55.79)	4472 (45.06)	<.0001
Prior ESBL colonization/infection (within one year)	153 (16.11)	69 (0.70)	<.0001
Prior non-MDR <i>K.p</i> colonization/infection	309 (32.53)	1714 (17.27)	<.0001
Source of patients			
ER	591 (62.21)	5386 (54.27)	<.0001
OPD	238 (25.05)	3836 (38.65)	<.0001
transfer	121 (12.74)	698 (7.03)	<.0001
others	0 (0.00)	4 (0.04)	1
In ICU at time of culture	282 (29.68)	2370 (23.88)	<.0001
Admission to culture, mean days \pm SD	24.48 \pm 35.73	9.62 \pm 17.31	<.0001
LOS after culture for survival, mean days \pm SD	33.47 \pm 33.74	22.57 \pm 27.19	<.0001
LOS after culture for dead, mean days \pm SD	35.28 \pm 63.90	22.99 \pm 36.04	0.0024
Duration of hospital stay for survival, mean days \pm SD	55.43 \pm 49.75	32.34 \pm 33.84	<.0001

Duration of hospital stay for dead, mean days \pm SD	69.81 \pm 98.34	37.19 \pm 45.23	<.0001
In-hospital mortality	266 (28.00)	1911 (19.26)	<.0001

Table 4. Comparison of use of antibacterial agents within 30 days of first isolation of either ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) in cases or non-ESAB, non-MDR *K. pneumoniae* (control) in controls among patients hospitalized during 2005-2008.

Antimicrobial agent	ICU			Ward		
	ESBL (N=282)	Control (N=2370)	<i>P</i> value	ESBL (N=668)	Control (N=7554)	<i>P</i> value
Number of antibacterial use, mean ± SD	3.40±1.86	2.08±1.33	<.0001	2.74±1.59	2.02±1.26	<.0001
Amoxicillin/clavulanate	35 13.2%	282 16.3%	0.2672	80 14.1%	1256 26.3%	<.0001
Ampicillin/sulbactam	73 27.5%	562 32.5%	0.2379	81 14.3%	996 20.8%	0.0022
Cefazolin	55 20.8%	418 24.2%	0.3316	122 21.5%	1163 24.3%	0.2417
Cefmetazole	32 12.1%	211 12.2%	0.9558	46 8.1%	581 12.2%	0.0107
Flumarin	23 8.7%	71 4.1%	0.0021	36 6.3%	205 4.3%	0.0339
Ceftriaxone	8 3.0%	23 1.3%	0.0585	15 2.6%	36 0.8%	<.0001
Cefotaxime	11 4.2%	101 5.8%	0.289	15 2.6%	137 2.9%	0.7713
Ceftazidime	80 30.2%	169 9.8%	<.0001	155 27.3%	378 7.9%	<.0001
Cefepime	2 0.8%	3 0.2%	0.1353	11 1.9%	9 0.2%	<.0001
Cefpirome	55 20.8%	103 6.0%	<.0001	106 18.7%	314 6.6%	<.0001
Ticarcillin/clavulanate	10 3.8%	14 0.8%	<.0001	19 3.4%	52 1.1%	<.0001
Piperacillin/tazobactam	97 36.6%	398 23.0%	0.0004	147 25.9%	880 18.4%	0.0006
Ertapenem	7 2.6%	29 1.7%	0.3182	13 2.3%	59 1.2%	0.0422
Imipenem/cilastatin	12 4.5%	10 0.6%	<.0001	25 4.4%	41 0.9%	<.0001
Meropenem	49 18.5%	98 5.7%	<.0001	75 13.2%	227 4.7%	<.0001
Aztreonam	7 2.6%	17 1.0%	0.0338	21 3.7%	62 1.3%	<.0001
Moxifloxacin	8 3.0%	14 0.8%	0.0059	13 2.3%	57 1.2%	0.0322
Levofloxacin	33 12.5%	59 3.4%	<.0001	58 10.2%	190 4.0%	<.0001
Ciprofloxacin	36 13.6%	42 2.4%	<.0001	49 8.6%	129 2.7%	<.0001
Vancomycin	83 31.3%	166 9.6%	<.0001	127 22.4%	368 7.7%	<.0001
Teicoplanin	24 9.1%	33 1.9%	<.0001	29 5.1%	99 2.1%	<.0001

圖二.台大醫院 2002-2008 年臨床檢體分體出 ESBL-*K. pneumoniae* 及非多重抗藥-*K. pneumoniae* 之發生密度



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 摘要

(1) 中文摘要

目的：研究醫院內抗生素使用之管理方式、使用量、及抗生素處方種類的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；抗生素使用量依 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/Defined Daily Dose(DDD) classification system 匯整。比率(proportion)採用 Chi square test，採用 Score test 進行盛行趨勢(prevalence trend) 分析，另數列變遷則以 control chart 作比較； $p < 0.5$ 為有意義差別。

結果：分析三家醫學中心抗生素之使用量以及各項院內感染率數據，各醫院之抗生素使用量及各項院內感染率資料收集之重點及詳細度有明顯差異。各醫院抗生素使用量有很大差異，A 醫院各項注射用後線抗生素(carbapenems, glycopeptides, 3 & 4 代頭芽孢素) 及抗黴菌藥都高於 B 醫院，並大量使用第 3 & 4 代頭芽孢素，佔注射抗生素 24.7%DDD，且其使用量是 B 醫院的 9.9 倍(2008 年)。以 2000-2003 年和 2004-2008 年分期比較，A 醫院注射用抗生素使用明顯增加 9.1% (1376.1 vs. 1500.1 DDD/1,000 住院人日)，B 醫院則明顯減少 9.2% (739.3 vs. 670.4 DDD/1,000 住院人日)。2002 至 2008 年全院重要內感染抗藥性菌種變遷亦存有差異，三家醫院的 MRSA 盛行率都逐年下降(p 值分別為 0.002, < 0.0001 及 < 0.0001)，但 CRAB 的盛行率為明顯增加($p < 0.0001$) 且自 2003 年始三家醫院的 CRAB 比率開始有明顯差異。排序雖不同，但 B 及 C 醫院前五名院內感染菌種相同，分別為 *S. aureus*, *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, 及 *K. pneumoniae*；但 A 醫院以黴菌及腸球菌排前五名內且黴菌佔所有院內感染菌種 25%。除 B 醫院 carbapenem 使用量與 CRAB 受發生比率

有正向關係外；其餘，不易看出抗生素使用之種類及使用量與抗藥性比率的關係。

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。應用標準化的方式可以客觀地比較各醫院抗生素的使用與管理的差異；然而，在本項研究中尚無法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：面對抗生素藥費大量支出及日益嚴重院內感染細菌抗藥性問題，可由疾管局要求各醫院定期收集抗生素使用之種類及使用量，並以 ATC/DDD 分類系統進行醫院內及醫院間抗生素使用量，種類之特性、變遷、及管理成效之科學性分析。而且，依 TNIS 提供之抗生素使用及院內感染相關資料經由查核及評鑑制度來進行抗生素使用管理及品質改善之督促及推動。對抗生素使用品質改善產生將極大的影響力，其成效或可抑遏台灣地區細菌抗藥性的快速增長。

中文關鍵詞(至少三個)：抗生素之使用、院內感染率、細菌抗藥性、定義性每日劑量

(2)英文摘要

Object: To study the correlation between the management of antimicrobial agents and the nosocomial infections and its impact on the antimicrobial resistance in the hospitals.

Methods: By retrospective collection of information on use of antimicrobial agents and nosocomial infections and patterns of antimicrobial resistance. The amounts of antibiotics used was calculated according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/Defined Daily Dose(DDD) classification system and to be compared with. Chi square is used for proportions and Score test for trend of odds for prevalence trends. Control chart also was used for comparing.

Results: There were differences in the targets on collection of information on the amount of antimicrobials used and details in data of nosocomial infections. From this study, there was difference existed: the amounts of more advanced generation antimicrobials, which include carbapenems, glycopeptides, and 3rd & 4th generation cephalosporines), and antimycotics used in hospital A were higher than those used in hospital B. The 3rd & 4th generation cephalosporines presented as 24.7 % of total DDDs, which was 9.9 folds higher than those used in hospital B (year 2008). To compare the amounts of antimicrobials used period 2000-2003 and period 2004-2008, 9.2% (1376.1 vs. 1500.1 DDD/1,000 hospitalized patient-days) increase of parenteral antimicrobials was noted in hospital A; however, 9.2% decrease (739.3 vs.670.4 DDD/1,000 HPD) presented in hospital B. The major nosocomial pathogens also had differences existed between the three hospitals. There was a decreasing trend in the prevalence of MRSA infection in hospital A (OR 0.92, 95%CI 0.88-0.97, p=0.002) from 2002-2007 and hospital B (OR 0.80, 95% CI 0.76-0.85, p<0.0001) from 2002-2008. In contrary, there was a increasing trend in the prevalence of CRAB infection in 3 hospitals (p<0.0001). The hospital B and C had the same first 5 leading pathogens, *S. aureus*, *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, and *K. pneumonia*, even the order was different. However, to be noted,

hospital A had yeasts and enterococci included in the first 5-leading pathogens and the yeasts comprised of 25% of all pathogens. There was no obvious correlation between classes and amounts of antimicrobials used and patterns of antimicrobial resistance, except that the rate of carbapenem resistance had positive correlation to the amount of carbapenems used.

Conclusion: Remarkable variation existed in use of antibiotics by category and amount and amount of antifungals in three medical centers. By using the standardized method, ATC/DDD classification system, we can objectively compare the difference in the use and management of antimicrobials in the hospitals. However, it remains unclear whether the characteristics and severity of patients affect the rates of nosocomial infections and relevant antibiotic use or not.

Recommendations: Facing the increasing expenditure in use of antibiotic and emerging crisis on antimicrobial resistance in Taiwan, we recommend that the CDC in Taiwan can request all hospitals to provide the items and amounts of antibiotics used periodically through the TNIS internet informatics. The CDC periodically analyse and feedback the data transformed from the input via ATC/DDD classification system, including difference in amounts and items used and their trends in the hospitals. The incentive for quality improvement in management of antibiotics can be promoted and executed by the annual audit of performance of infection control program and hospital accreditation system by providing the data in the use of antibiotics and rates and patterns of nosocomial infections. We can expect the great impact on the improvement on the appropriate use of antibiotics and hoping that can curb the rapid growing of antimicrobial resistance.

Keyword: Use of antibiotic, nosocomial infection rate, antimicrobial resistance, defined daily dose

本文

(1)前言

過去二十年來用以治療感染症的抗生素使用面臨抗藥性細菌遽起的重大危機。抗藥性細菌在醫院及社區廣泛散播，不僅增加臨床醫師感染症抗生素治療選用的困難，亦常面臨無藥可用的窘境。細菌抗藥性問題產生的原因是多源性且錯綜複雜而交互影響的；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，是台灣地區一項值得研究的重要課題，其結果將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。

(2)材料與方法

以台灣地區不同具代表性醫學中心院感資料庫與醫院抗生素使用資料庫進行分析各醫院抗生素之使用管理方式、使用量、及抗生素處方種類的異同；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；進而比較抗生素之使用與院內感染細菌種類及抗藥性的關係。

統計方法：比率(proportion)採用 Chi square test，採用 Score test 進行盛行趨勢(prevalence trend)分析；另數列變遷則以 control chart 作比較。

(3)結果

收集 2000 至 2008 年三家醫學中心抗生素資料庫，三家醫學中心的抗

生素使用資料庫有極大差異，其資料依 ATC/DDD 分類系統分列如[表一 A~表一 C]：A 醫院自 1999 年始有收集完整年度各單項抗生素使用量，B 醫院自 1992 年即有完整之抗生素資料收集(含每月用量，支出金額，佔門診、住院及全院之醫療費用比)，如[圖一]所示；C 醫院自 2005 年下半年才開始有靜脈注射用之部份後線抗生素的使用量收集。將各品項抗生素的用量依 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/Defined Daily Dose(DDD) classification system 匯整各項抗生素種類於[表一 A~表一 C]，A 醫院全部注射用抗生素使用有明顯增加，由 2000 年 1,310.8/住院千人日增加至 2008 年 1,528.2/住院千人日，增加 14.2%；其中增加最多為第 3 & 4 代頭芽孢素 (139.7/住院千人日至 379.2/住院千人日，2.7 倍。至於 B 醫院全部注射用抗生素使用有下降趨勢，由 2000 年 753.0/住院千人日減少至 2008 年 695.5/住院千人日，減少 7.6%；其中第 3 & 4 代頭芽孢素增加 1.1 倍(18.0 至 38.6/住院千人日)，carbapenems 增加 3.3 倍(4.0 至 18.4/住院千人日)。然而，A 及 B 醫院都可見 aminoglycosides 大幅減少約一半。兩家醫學中心的抗生素的使用嗜好存有很大差異；最大差別為 A 醫院大量使用第 3 & 4 代頭芽孢素，佔注射抗生素 24.7%DDD 且使用量是 B 醫院的 9.9 倍(2008 年)。A 醫院 penicillins 僅是 B 醫院的 2.2 倍(629.5 vs. 284.7/住院千人日，2008 年)，另值得注意的是 A 使用的以廣效的 penicillin+ β -lactamase 類為眾，而 B 以窄效的 crystal penicillin 及 oxacillin 為主。含注射及口服抗生素，A 醫院約為 B 醫院的 1.5 倍，若只計注射用抗生素則為 2 倍。針對兩家醫學中心重要注射用後線抗生素年平均用量如[表二]，在 carbapenems、quinolones、glycopeptides 及 antifungals 的使用量，A 醫院都遠大於 B 醫院。在有限的資料中，C 醫院除了有大量 glycopeptides 使用量外，另三類抗微生物製劑使用量則介於 A 及 B 醫院中間。

分析三家醫學中心注射用後線抗生素之使用量[表一 A~表一 C]以及各項院內感染率數據[表三 A~表三 B]，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(附表二)。

另外，以 control chart 分析 A 醫院 2000 至 2008 年抗生素使用 DDD/1,000 住院人日為例，如[圖二]，可見前後期存在異常。再以 2003 年為界，分前後期比較，可見抗生素使用 DDD/1,000 住院人日由 2000 -2003 年平均的 1376.1 增加至 2004-2008 年平均的 1500.0，增加 9.1%[圖三]。而 B 醫院亦出現抗生素使用變遷[圖四、圖五]，但其抗生素使用 DDD/1,000 住院人日則由 2000 -2003 年平均的 738.3 減少至 2004-2008 年平均的 670.4，降低 9.2%[圖五]。推究 2003 年發生嚴重急性呼吸道感染症候群(SARS) 後，A 醫學中心 penicillins (Penicillins + β -lactams) 類及 3rd & 4th generation cephalosporins 的使用量大量增加所致[圖六 ~ 圖十六]；很明顯的醫師抗生素處方使用的行為於 SARS 有重大改變。而 B 醫學中心的全身注射用抗生素使用量則於 2004 年後的明顯下降則歸因於該院自 2003 年十月間開始實施修正的臨床路徑，將大部份外科手術預防性抗生素使用期限大幅限縮為術前單劑使用或一天及刪掉 gentamicin 在預防性抗生素使用的角色，使得該院的全身注射用抗生素使用量的明顯下降[圖四、圖五]，究因 1st & 2nd generation cephalosporins 及 aminoglycosides 抗生素的大幅下降[表一 B]。

2002 至 2008 年三家醫學中心全院重要內感染抗藥性菌種變遷，如[表二 A ~ 表二 C]。整體而言，在三家醫學中心 MRSA 的盛行率存有差異(p

<0.001)，以 A 醫院 72.9% 為最低 (B 醫院, 79.8% ; C 醫院, 78.8%)。依個別年度, 2002 至 2006 年三家醫學中心 MRSA 的盛行率存有差異, 但 2007 及 2008 年則無差異存在 (p 值分別為 0.01 及 0.51) 。以 Score test for trend, 三家醫學中心各自的 MRSA 盛行率都逐年下降 (p 值分別為 0.002, <0.0001 及 <0.0001) 。2002 至 2008 年, 三家醫學中心 CRAB 的盛行趨勢為明顯增加 (p <0.0001) ; 而且, 自 2003 年始三家醫學中心的 CRAB 比率開始有明顯差異, 又以 B 院增加速度最快。但 2007 -2008 年, A 及 C 院 CRAB 比率都呈快速跳升並且成為醫學中心共同院內感染防治問題。

院內感染率依年份、不同醫院、及 同感染部位如 [表三 A & 表三 B] 。A 及 B 院以血流感染為首位感染部位, 其次為尿路感染 ; C 院則以尿路感染為首, 次之為血流感染。另 A 院血流感染發生率遠高於其它兩院。

三家醫學中心每年前十名院內感染菌種, 2002 -2008 [表四 A ~ 表四 B]。A 醫學中心院內感染菌種排名, 若合併 *C. albicans* 及其它所有 yeasts, 前五名為 yeasts、*E. coli*、*Ps.aeruginosa*、*Klebsiella spp*、*Enterococcus sp.*。值得注意的是 non-albicans *Candida* 及其它 yeasts 與 *Enterococcus sp.* 排名逐年上升, 且所有 yeasts 佔所有院內感染菌種約 25%, 這是很特殊的現象。B 醫學中心院內感染菌種排名, 主要為革蘭氏陰性桿菌 ; 自 2002 – 2008, 儘管排名略有變遷, 但前 5 排名菌種皆為 *S. aureus*, *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, 及 *K. pneumoniae*, 共佔 53.3% ~64.3%。但 *S. aureus* 所佔全部院內感染菌種比率及排名則逐年下降, 比率由 21% 下降至 9.5%, 2002 – 2005 排名第一下降至 2008 的第五名。C 醫學中心院內感染菌種排名前 5 排名菌種與 B 醫學中心雷同, 但 *S. aureus* 所佔全部院內感染菌種比率由 17% (2002 年) 逐年下降至 11.5% (2008 年) ; 但其排名除 2008 年為第二位外, 其它年度皆佔院內感染菌種排名首位。

另針對總院內感染菌種多重抗藥性細菌菌株比率 : 以 B 醫學中心為例

自 2002 - 2008，MRSA 佔率逐年下降，由 2002 年 21.3%下降至 2008 年 6.7%；CRAB 佔率逐年上升，由 2002 年 0.9%上升至 2008 年 5.0%；ESBL-KP/*E. coli* 於後五年大致持平，佔率分別為 2.4~3.9%/2.9~3.3%；而 VRE 佔率則都 $\leq 0.3\%$ 。至於各重要院內感染抗藥性菌種之抗藥性比率，*S. aureus*：methicillin 抗藥性由 2002 年 88.3%下降至 2008 年 69.9%；*A. baumannii*：carbapenem 抗藥性由 2002 年 7.3%快速上升至 2008 年 47.4%；*K. pneumoniae*：ESBL producer 於後五年大致持平(26.3% ~ 32.5%)；*E. coli*：ESBL producer 於後五年亦大致持平(23.4% ~ 29.5%)；而 Enterococci：vancomycin 抗藥性則都 $\leq 4.4\%$ 。各重要院內感染菌種之抗藥性不分感染部位，都以血流部位感染抗藥性最低。

再以 B 醫學中心院內感染菌種重要抗藥性與醫院抗生素使用之種類及使用量(DDD 比較，發現除 carbapenem 使用量與 CRAB 受發生比率有正向關係外；其餘，MRSA, ESBL-KP/*E. coli*,與 VRE 則與抗生素使用之種類及使用量無明顯關係。

(4)結論與建議

在大型醫院抗生素的費用可佔全院藥費支出的 13~37%，加護病房的抗生素費用更可高達 50%。過去 20 年細菌抗藥性急劇上升，不僅更促成醫療費用的支出增加且大幅增加臨床醫師感染症治療的困難而促成後線抗生素的廣泛使用，形成細菌抗藥性與抗生素使用的相互惡性循環。即便面臨嚴重的細菌抗藥性問題、如何適當改善抗生素使用的公共衛生面要求、及管理式醫療照護制度的品質促進要求下，由本項研究可看出即便是大型醫學中心仍難以提供多年完整的抗生素使用資料以利醫院間或醫院內不同時抗生素使用與細菌抗藥性變遷系統性比較的依據。院內感染率資料的可靠性有眾多干擾因素：如感染管制人力負荷的適足性、院內感染個案收集方法的差異性及收案定義是否一致、及治療病患性質變異等，都使得不同醫院間的院內感染率無法進行客觀及科學性之比較，即便是同一家醫院內不同時期的各項院內感染數據也常因數據的可靠性而造成比較之困難。然而，若收集具完整之抗生素使用資料，再依 ATC/DDD 分類系統進行同一醫院內抗生素使用量，種類之特性、變遷、及管理成效之科學性比較；則可提供不同醫院間的客觀且科學性的比較。另外，只要醫院的院內感染資料是輸入於衛生署疾病管制局建置的臺灣院內感染監視資訊系統(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS) 的資料庫，於院內感染率及菌種的變化等資料的收集上，實可提供一完整而便利的資料操作平臺。

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，後線抗生素使用及院內感染率種類與菌種和抗藥性間本就存在很多無法控制的影響因素，如病人的潛在病因、疾病嚴重度、病人種類、地域差別等都是難以量化比較的因素；同樣的，這些因素亦容易成為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。

依據本研究綜合建議如后：

1. 可透過 TNIS 系統來定期收集並分析各類抗生素使用在全國不同層級醫院或同層級不同醫院間的差異且定期發佈監測結果報告，如同過去疾病管制局所定期執行之「清淨手術預防性抗生素使用概況監測報告」及「台灣院內感染監視通報系統資料回饋」兩項重要工作。此項資料收集在目前健保支付請領制度下，各醫院應用資訊系統每月下傳各品項之抗生素用量應不是困難之工作；只要衛生當局有正式要求，各家醫院要達成之困難度遠較其它公衛要求之指標為低與容易。每家醫院注射及口服抗生素品項不超過 200 項，資料不複雜。各類抗生素使用的原始資料對各家醫院或許是具高度敏感性與 願公開，ATC/DDD 分類系統換算程式容易，且經換算後資料 易為醫療人員或藥廠代表解讀單一藥品用量之利害關係與各家醫院機密性資料問題。而且，本項資料之正確性極高，易造假或遺落。更重要的是依 ATC/DDD 分類系統的抗生素使用比較分析是科學性極高的方法，可提供全國不同層級醫院或同層級不同醫院間的差異以及不同時期院內感染菌種與抗藥性變遷客觀的比較基礎。
2. 應用每年醫院感染管制查核及醫院評鑑制度列入抗生素使用管理相關指標，內容包括各種抗生素的使用量，並依 ATC/DDD 分類系統進行醫院內抗生素使用量，種類之特性、變遷、及管理成效之科學性分析。而且，依 TNIS 提供之抗生素使用相關資料經由查核及評鑑制度來進行抗生素使用管理及品質改善之督促及推動之下，各醫院及醫師自主性對抗生素的使用能更臻謹慎，包括各醫院抗生素使用管理制度的建立、各醫院內常見感染症抗生素治療建議、定期的監督與品質改善；個人相信其對抗生素使用品質改善的影響力將遠大於「清淨手術預防性抗生素使用概況監測」之工作，其成效或可抑遏台灣地區細菌抗藥性的快速增長。

(5)計畫重要研究成果及具體建議

1.計畫之新發現或新發明

各醫學中心抗生素使用之種類及使用負荷量存有很大的差異，依年代時序亦有不同之使用趨勢變化。應用簡單標準化的方式(ATC/DDD classification system)可以客觀地比較各醫院抗生素的使用與管理的差異。

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

可透過 TNIS 系統來定期收集並分析全國不同層級醫院或同層級不同醫院間各類抗生素使用量及差異且定期發佈監測結果報告，如同過去疾病管制局所定期執行之「清淨手術預防性抗生素使用概況監測報告」及「台灣院內感染監視通報系統資料回饋」兩項重要工作。此項資料收集在目前健保支付請領制度下，各醫院應能輕易應用資訊系統每月下傳各品項之抗生素用量且資料不複雜，亦能容易依 ATC/DDD 分類系統換算，資料易為醫療人員或藥廠代表解讀單一藥品用量而引發利害關係；資料正確性極高，易造假或遺落，且能提供客觀且具科學性的比較基礎。

再進而應用每年醫院感控查核及醫院評鑑制度列入抗生素使用管理相關指標。依疾管局提供 TNIS 之抗生素使用及院內感染相關資料，進行查核及評鑑來督促及推動抗生素之使用管理及品質改善，必能激發各醫院及醫師自主性的合理抗生素使用，包括各醫院抗生素使用管理制度的建立與執行；個人相信其對抗生素使用品質改善的影響力將遠大於「清淨手術預防性抗生素使用概況監測」之工作，其成效或可抑遏目前台灣地區抗藥性細菌快速增長的惡象。

(6) 參考文獻

1. Kolar M, Urbanek K, Vagnerova I, et al. 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):463-72.
3. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). *J Antimicrobial Chemother* 2004;53(2):290-6.
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):253-68.
5. Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, et al. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy* 2008; 28(7):906-12.
6. Polk RE, Fox C, Mahoney A, et al. 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):664-70.
7. Meyer E, Schwab F, Jonas D, et al. 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):1089-96.
8. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect* 2007; 55(1):41-8.
9. Marra F, Patrick DM, White R, et al. Effect of formulary policy decisions on antimicrobial drug utilization in British Columbia. *J Antimicrob Chemother* 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.
11. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect* 2007;55: 41-8.

12. Clements A, Halton K, Graves N, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect Dis* 2008;8: 427-34.
13. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, et al. Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect* 2007; 65: 354-60.
14. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, et al. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 853-9.
15. Fraser VJ. Starting to learn about the costs of nosocomial infections in the new millennium: where do we go from here? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:174-6.
16. Molstad S & Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 191-5.
17. Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, et al. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 906-12.
18. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, et al. 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.
19. Sheng WH, Chie WC, Chen YC, et al. Impact of nosocomial infections on medical costs, hospital stay, and outcome in hospitalized patients. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 318-26.
20. Zell, B.L. & Goldmann, D.A. Healthcare-associated infection and antimicrobial resistance: moving beyond description to prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 261-4.

(7)圖表

表一A. Hospita A各類抗生素使用表(DDD/1000住院人日)

Antimicrobials	ATC	途徑	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Antibacterials for systemic use	J01~	P*	1310.8	1366.1	1411.9	1415.6	1459.5	1540.6	1506.2	1455.3	1538.2
Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01C~	P	492.7	532.1	552.8	600.6	614.4	727.2	737.9	675.7	629.5
1 & 2 cephalosporins	J01DB+J01DC	P	494.8	474.4	466.9	381.7	396.0	387.1	365.5	353.5	355.4
3 & 4 cephalosporins	J01DD+J01DE	P	139.7	167.7	199.0	217.1	245.8	249.2	245.3	270.5	379.2
Carbapenems	J01DH	P	41.2	49.3	46.5	59.0	54.6	48.2	45.4	47.7	56.4
Aminoglycoside	J01G	P	22.7	23.5	21.9	19.6	16.4	14.0	12.2	11.9	12.7
Glycopeptide	J01XA	P	42.1	44.3	49.9	56.1	53.7	46.4	43.8	42.3	46.5
Quinolone	J01M~	P	11.4	12.1	13.4	17.2	16.4	17.1	19.9	15.2	15.0
Antimycotics for systemic use	J02~	P	17.5	20.1	17.9	18.4	18.0	15.0	17.7	16.5	16.2
TOTAL	J01+J02	P	1328.3	1386.2	1429.7	1434.0	1477.5	1555.6	1523.9	1471.8	1554.4

*P, parenteral

Antimicrobials	ATC	途徑	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Antibacterials for systemic use	J01~	P+O*	2975.8	2868.7	2568.4	2575.3	2749.4	2796.1	2732.5	2782.8	2959.4
Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01C~	P+O	919.6	908.7	839.8	902.6	1072.5	1201.5	1198.4	1203.1	1215.2
1 & 2 cephalosporins	J01DB+J01DC	P+O	1137.1	1036.3	910.5	797.7	826.8	780.6	746.1	773.3	787.8
3 & 4 cephalosporins	J01DD+J01DE	P+O	144.5	173.3	204.9	225.9	257.3	259.5	252.7	278.0	388.3
Carbapenems	J01DH	P+O	41.2	49.3	46.5	59.0	54.6	48.2	45.4	47.7	56.4
Aminoglycoside	J01G	P+O	29.5	31.2	29.9	26.8	23.7	21.4	20.9	20.4	21.8
Glycopeptide	J01XA	P+O	42.4	44.4	50.1	56.2	53.8	46.6	43.8	42.3	46.5
Quinolone	J01M~	P+O	188.2	181.5	149.6	172.5	154.7	144.9	141.3	124.1	139.3
Antimycotics for systemic use	J02~	P+O	22.4	24.9	22.9	25.6	25.4	22.8	26.2	24.6	24.4
TOTAL	J01+J02	P+O	2998.1	2893.7	2591.3	2600.9	2774.9	2818.9	2758.7	2807.4	2983.8

* P+O, parenteral plus oral

表一B. Hospita B. 各類抗生素使用表

Antimicrobials	ATC	途徑	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Antibacterials for systemic use	J01-	P	753.0	718.9	722.4	758.8	657.3	663.5	634.3	663.9	695.5	708.1
Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01C-	P	266.2	282.2	309.9	330.7	302.0	314.6	281.0	271.0	276.3	284.7
1 & 2 cephalosporins	J01DB+J01DC	P	234.5	215.8	201.4	197.2	146.7	154.2	159.7	198.1	205.5	196.9
3 & 4 cephalosporins	J01DD+J01DE	P	18.0	19.3	19.2	24.1	26.3	26.0	27.1	27.5	38.6	44.2
Carbapenems	J01DH	P	4.3	4.9	5.1	9.4	9.0	8.7	13.7	17.7	18.4	20.3
Aminoglycoside	J01G	P	129.5	111.2	99.2	100.2	86.9	81.7	70.0	61.0	60.2	58.0
Glycopeptide	J01XA	P	16.4	18.4	18.9	22.4	18.7	17.2	16.6	19.8	22.2	18.0
Quinolone	J01M-	P	15.5	15.3	16.7	19.5	21.6	18.8	19.2	17.0	16.5	19.9
Antimycotics for systemic use	J02-	P	10.2	9.9	8.3	9.4	8.5	8.2	8.7	14.2	14.1	14.8

Antimicrobials	ATC	途徑	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	009(1-9月)
Antibacterials for systemic use	J01-	P+O	2066.6	1836.9	1780.5	1961.3	1808.9	1754.7	1654.4	1729.6	1865.6	1951.8
Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01C-	P+O	572.2	539.8	582.2	665.5	637.0	649.3	585.5	616.5	636.9	685.4
1 & 2 cephalosporins	J01DB+J01DC	P+O	751.1	610.3	525.1	574.0	564.9	548.4	518.0	533.2	569.4	599.0
3 & 4 cephalosporins	J01DD+J01DE	P+O	22.9	24.1	23.3	28.4	30.4	29.3	32.6	39.0	51.9	54.0
Carbapenems	J01DH	P+O	4.3	4.9	5.1	9.4	9.0	8.7	13.7	17.7	18.4	20.3
Aminoglycoside	J01G	P+O	133.5	115.0	102.7	104.7	90.9	85.0	72.8	63.7	62.7	60.2
Glycopeptide	J01XA	P+O	16.4	18.4	18.9	22.4	18.7	17.2	16.6	19.8	22.2	18.0
Quinolone	J01M-	P+O	91.1	89.9	93.6	114.1	97.9	96.5	86.3	84.4	104.3	110.4
Antimycotics for systemic use	J02-	P+O	70.7	93.2	99.0	84.3	75.6	63.8	87.6	81.3	63.5	77.8
TOTAL	J01+J02	P+O	2137.3	1930.1	1879.5	2045.6	1884.5	1818.5	1742.0	1810.9	1929.1	2029.6

表一 C. HospitalC 各類抗生素使用表

Antimicrobials	ATC	途徑	2005 下	2006	2007	2008
Antibacterials for systemic use	J01-	P	186.9	159.1	175.2	184.0
Beta-lactam antibacterials, penicillins	J01C-	P	22.8	20.5	18.7	18.9
1 & 2 cephalosporins	J01DB+J01DC	P	-	-	-	-
3 & 4 cephalosporins	J01DD+J01DE	P	65.3	55.9	65.7	75.3
Carbapenems	J01DH	P	16.2	13.2	16.8	18.7
Aminoglycoside	J01G	P	-	-	-	-
Glycopeptide	J01XA	P	49.9	43.5	45.0	39.0
Quinolone	J01M-	P	30.9	24.6	26.6	25.8
Antimycotics for systemic use	J02-	P	14.8	15.6	14.3	13.3
TOTAL	J01+J02		386.7	332.4	362.3	375.1

表二. 1999 -2008，三家醫學中心重要注射用抗生素年平均用量(DDD/1000住院人日)

	1999	2000	2001	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Carbapenems(A醫院)	15	19.84	24.57	30.28	27.38	25.34	26.83	27.01	30.18
Carbapenems(B醫院)	3.4	4.28	4.91	9.36	9.03	8.65	13.73	17.68	16.86
Carbapenems(C醫院)						16.18	13.25	16.84	
Quinolones (A醫院)	20.03	22.02	24.11	35.11	39.32	49.79	49.23	45.97	44.41
Quinolones (B醫院)	9.28	15.55	15.34	19.46	21.63	18.77	19.22	17.09	12.86
Quinolones (C醫院)						30.96	24.64	26.56	
Glycopeptide(A醫院)	21.28	26.15	31.39	37.19	36.4	29.61	28.85	29.39	33.16
Glycopeptide(B醫院)	12.46	16.36	18.4	22.43	18.68	17.23	16.58	19.78	20.32
Glycopeptide(C醫院)						49.86	43.5	45.01	
Antifungals(A醫院)	31.96	38.46	44.13	56.28	55.88	48.22	46.16	46.12	49.51
Antifungals(B醫院)	8.49	10.23	9.87	9.44	8.53	8.16	8.69	14.27	12.54
Antifungals(C醫院)*						14.81	15.56	14.33	

表二A. 2002-2008 HOSPITAL A. 全院重要抗藥性院內感染菌種變遷

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<i>Staphylococcus aureus</i>							
MRSA (No.)	402	346	337	297	329	250	
MRSA (%)	77.31	74.40	72.31	71.39	73.20	66.84	
<i>Enterococcus sp.</i>							
VRE(No.)	9	20	14	7	21	37	
VRE(%)	3.84	6.09	3.91	1.97	6.03	8.80	
<i>K. pneumoniae</i>							
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)(No.)							
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)%	0	0	0	0	0	0	
<i>E. coli</i>							
<i>E. coli</i> (ESBL)No							
<i>E. coli</i> (ESBL)%	0	0	0	0	0	0	
<i>A. baumannii</i>							
CRAB(No)	8	15	9	6	6	80	
CRAB(%)	3.15	4.55	2.75	1.67	2.11	24.69	
<i>Ps. aeruginosa</i>							
CR- <i>Ps. aeruginosa</i> (No.)	5	4	59	62	52	62	
CR- <i>Ps. aeruginosa</i> (%)	1.40	1.09	12.72	13.39	12.06	13.05	

表二B. 2002-2008 HOSPITAL B. 全院重要抗藥性院內感染菌種變遷

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<i>Staphylococcus aureus</i>							
MRSA (No.)	324	343	270	269	107	159	121
MRSA (%)	88.28	86.18	82.57	77.30	63.31	74.30	69.94
<i>Enterococcus sp.</i>							
VRE(No.)	1	0	4	4	3	3	2
VRE(%)	1.75	0.00	4.44	3.23	3.06	2.63	1.80
<i>K. pneumoniae</i>							
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)No	28	19	35	67	61	50	49
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)%	20.74	13.10	26.32	32.52	31.44	29.41	27.84
<i>E. coli</i>							
<i>E. coli</i> (ESBL)No	26	44	43	47	46	65	54
<i>E. coli</i> (ESBL)%	14.77	26.99	26.38	25.97	23.35	29.55	26.73
<i>A. baumannii</i>							
CRAB(No)	14	46	52	76	58	97	90
CRAB(%)	7.33	19.01	21.05	30.52	32.58	38.34	47.37
<i>Ps. aeruginosa</i>							
CR- <i>Ps. aeruginosa</i> (No)	13	12	17	15	15	24	19
CR- <i>Ps. aeruginosa</i> (%)	8.02	6.03	9.83	6.44	6.36	10.43	8.52

表二C. 2002-2008, HOSPITAL C 全院重要抗藥性院內感染菌種變遷

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<i>Staphylococcus aureus</i>							
<i>MRSA (No.)</i>	596	590	449	492	514	472	378
<i>MRSA (%)</i>	80.75	81.8	74.58	78.4	79.32	71.95	72.55
<i>Enterococcus sp.</i>							
<i>VRE(No.)</i>	33	17	30	23	17	34	50
<i>VRE(%)</i>	13.04	5.72	8.72	8.21	6.25	10.89	14.5
<i>K. pneumoniae</i>							
<i>K. pneumoniae(ESBL)No</i>					150	158	124
<i>K. pneumoniae(ESBL)%</i>					30.99	29.92	25.94
<i>E. coli</i>							
<i>E. coli(ESBL)No</i>					83	94	69
<i>E. coli(ESBL)%</i>					15.74	17.09	13.66
<i>A. baumannii</i>							
<i>CRAB(No)</i>	12	39	46	34	34	45	121
<i>CRAB(%)</i>	4.61	11.92	13.85	11.11	11.88	12.6	33.42
<i>Ps. aeruginosa</i>							
<i>CR-Ps. aeruginosa(No)</i>	56	31	36	43	44	61	48
<i>CR-Ps. aeruginosa(%)</i>	13.69	7.47	8.16	8.62	9.52	116.20	8.41

表二D. 三家醫學中心全院院內感染菌Acinetobacter baumannii佔率
(AB, %)及該菌carbapenem抗藥比率(CRAB, %)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
AB							
Hospital A	5.80	7.60	7.50	7.20	7.30	8.20	
Hospital B	12.50	14.90	16.80	13.90	11.30	13.00	10.50
Hospital C	6.50	7.70	7.40	7.30	6.50	7.30	7.30
CRAB							
Hospital A	3.15	4.55	2.75	1.67	2.11	24.69	
Hospital B	7.33	19.01	21.05	30.52	32.58	38.34	47.37
Hospital C	4.61	11.92	13.85	11.11	11.88	12.6	33.42

表三A. 三家醫學中心院內感染率(菌株數/1000 patient-days).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Hospital A							
Total NI	5.67	6.21	6.11	6.03	5.87	6.19	
BSI	2.25	2.57	2.43	2.29	2.25	2.57	
RTI	0.52	0.56	0.52	0.51	0.51	0.52	
SSI	0.57	0.57	0.49	0.46	0.44	0.42	
UTI	1.66	1.87	1.86	2.08	1.95	2.01	
Hospital B							
Total NI	4.42	4.23	4.27	5.93	4.63	4.68	4.37
BSI	1.41	1.39	1.47	1.49	1.28	1.42	1.39
RTI	0.93	1.07	0.98	1.46	1.05	1.03	0.81
SSI	0.64	0.59	0.52	0.75	0.48	0.38	0.35
UTI	0.87	0.76	1.0	1.66	1.53	1.59	1.54
Hospital C							
Total NI	3.6	3.91	3.79	3.88	3.73	4.04	4.04
BSI	0.88	1.21	1.18	1.34	1.15	1.25	1.26
RTI	0.41	0.44	0.36	0.37	0.41	0.43	0.47
SSI	0.55	0.56	0.51	0.46	0.56	0.51	0.46
UTI	1.09	1.31	1.490	1.5	1.35	1.25	1.26

BSI: bloodstream infection; NI: nosocomial infection; RTI: respiratory tract
SSI: surgical site infection; UTI: urinary tract infection.

表三B. 三家醫學中心院內感染率(菌株數/1000 patient-days).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total NI							
A	5.67	6.21	6.11	6.03	5.87	6.19	
B	4.42	4.23	4.27	5.93	4.63	4.68	4.37
C	3.6	3.91	3.79	3.88	3.73	4.04	4.04
BSI							
A	2.25	2.57	2.43	2.29	2.25	2.57	
B	1.41	1.39	1.47	1.49	1.28	1.42	1.39
C	0.88	1.21	1.18	1.34	1.15	1.25	1.26
RTI							
A	0.52	0.56	0.52	0.51	0.51	0.52	
B	0.93	1.07	0.98	1.46	1.05	1.03	0.81
C	0.41	0.44	0.36	0.37	0.41	0.43	0.47
SSI							
A	0.57	0.57	0.49	0.46	0.44	0.42	
B	0.64	0.59	0.52	0.75	0.48	0.38	0.35
C	0.55	0.56	0.51	0.46	0.56	0.51	0.46
UTI							
A	1.66	1.87	1.86	2.08	1.95	2.01	
B	0.87	0.76	1.0	1.66	1.53	1.59	1.54
C	1.09	1.31	1.490	1.5	1.35	1.25	1.26

BSI: bloodstream infection; NI: nosocomial infection; RTI: respiratory t
 SSI: surgical site infection; UTI: urinary tract infection.

表四 A A 8 日醫 字中心每年前十名院內感染菌種，2002 -2008.

Hospital A															
2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008			
Total isolate	1192 %	Total isolate	1342 %	Total isolate	1471 %	Total isolate	1761 %	Total isolate	1597 %	Total isolate	1655 %	Total isolate	%		
1	E-coli	231	19.4	E-coli	246	18.3	Other yeasts	293	19.9	E-coli	374	21.2	Other yeasts	358	22.4
2	Other yeasts (nonalbicans)	185	15.5	Other yeasts	227	16.9	E-coli	265	18.0	Other yeasts	343	19.5	E-coli	344	21.5
3	Candida albicans	141	11.8	Candida albicans	158	11.8	Klebsiella spp.	155	10.5	Ps. aeruginosa	168	9.5	Klebsiella spp.	169	10.6
4	Pseudomonas aeruginosa	130	10.9	Klebsiella spp.	128	9.5	Ps. aeruginosa	154	10.5	Klebsiella spp.	166	9.4	Ps. aeruginosa	146	9.1
5	Klebsiella spp.	120	10.1	Ps. aeruginosa	123	9.2	Candida albicans	118	8.0	Enterococcus spp.	152	8.6	Enterococcus spp.	143	9.0
6	Enterococcus spp.	75	6.3	Enterococcus spp.	117	8.7	Enterococcus spp.	109	7.4	Enterobacter spp.	113	6.4	Enterobacter spp.	76	4.8
7	Enterobacter spp.	72	6.0	Enterobacter spp.	82	6.1	Acinetobacter spp.	82	5.6	Acinetobacter spp.	95	5.4	Candida albicans	76	4.8
8	Acinetobacter spp.	46	3.9	Acinetobacter spp.	67	5.0	Enterobacter spp.	79	5.4	Candida albicans	86	4.9	Acinetobacter spp.	71	4.4
9	NGNB*	40	3.4	Proteus spp.	42	3.1	Proteus spp.	43	2.9	Proteus spp.	57	3.2	Proteus spp.	59	3.7
10	Proteus spp.	38	3.2	Staphylococcus aureus	36	1.9	Serratia spp.	38	1.9	Sta.aureus	32	1.8	Sta.aureus	30	1.9
												NGNB	33	2.0	
Hospital B															
2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008			
Total isolate	1,876 %	Total isolate	1816 %	Total isolate	1840 %	Total isolate	2347 %	Total isolate	1535 %	Total isolate	1,881 %	Total isolate	1,804 %		
1	Sta.aureus	400	21.3	Sta.aureus	405	22.3	Sta.aureus	368	20.0	Sta.aureus	388	16.5	Ps. aeruginosa	237	8892.2
2	Acinetobacter baumannii	207	11.0	A.baumannii	246	13.5	A.baumannii	278	15.1	A.baumannii	288	12.3	E-coli	202	7579.0
3	E-coli	197	10.5	Ps. aeruginosa	206	11.3	Ps. aeruginosa	185	10.1	Ps. aeruginosa	271	11.5	kP	196	7353.9
4	Ps. aeruginosa	182	9.7	E-coli	164	9.0	E-coli	179	9.7	kP	239	10.2	A.baumannii	178	6678.6
5	Klebsiella pneumoniae	148	7.9	kP	147	8.1	kP	143	7.8	E-coli	217	9.2	Sta.aureus	170	6378.4
6	Candida sp.	126	6.7	Enterobacter cloacae	74	4.1	Candida albicans	100	5.4	Candida albicans	115	4.9	faecalis	74	2776.5
7	Enterococcus sp.	101	5.4	Candida albicans	59	3.2	Enterococcus sp.	62	3.4	faecalis	76	3.2	cloacae	55	2063.6
8	Enterobacter spp.	70	3.7	Stenotrophomonas maltophilia	45	2.5	Enterobacter cloacae	45	2.4	cloacae	75	3.2	Proteus mirabilis	41	1538.3
9	Coagulase negative staphylococci	64	3.4	Proteus mirabilis	44	2.4	Serratia marcescens	45	2.4	Enterococcus sp.	65	2.8	Serratia marcescens	41	1538.3
10	Proteus mirabilis	50	2.7	Enterococcus sp.	38	2.1	Proteus mirabilis	40	2.2	Proteus mirabilis	60	2.6	Staphylococcus epidermidis	36	1350.7
												Stenotrophomonas maltophilia	50	2.7	
												Stenotrophomonas maltophilia	38	2.1	

表四B. A & B医学中心每年前十名院内感染菌种, 2002 -2008.

Hospital C																				
	2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008							
	Total isolate	%	Total isolate	%	Total isolate	%	Total isolate	%	Total isolate	%	Total isolate	%	Total isolate	%						
1	Sta. aureus	738	18.5	Sta. aureus	721	17.0	Sta. aureus	602	13.5	Sta. aureus	627	15.0	Sta. aureus	648	14.8	Sta. aureus	636	13.4	Ps. aeruginosa	571
2	K. pneumoniae	449	11.3	E. coli	506	11.9	E. coli	534	12.0	E. coli	541	13.0	E. coli	527	12.0	E. coli	550	11.2	Sta. aureus	521
3	E. coli	417	10.5	K. pneumoniae	477	11.3	K. pneumoniae	474	10.6	Ps. aeruginosa	499	12.0	K. pneumoniae	484	11.0	K. pneumoniae	538	10.8	E. coli	505
4	Ps. aeruginosa	409	10.3	Ps. aeruginosa	415	9.8	Ps. aeruginosa	441	9.9	K. pneumoniae	486	11.6	Ps. aeruginosa	462	10.5	Ps. aeruginosa	525	10.7	K. pneumoniae	478
5	A. baumannii	360	6.5	A. baumannii	327	7.7	Enterococcus	344	7.7	A. baumannii	306	7.3	A. baumannii	286	6.5	A. baumannii	357	7.3	A. baumannii	362
6	Enterococcus	253	6.4	Enterococcus	297	7.0	A. baumannii	332	7.4	Enterococcus	208	6.7	Enterococcus	272	6.2	Enterococcus	312	6.4	Enterococcus	343
7	Enterobacter cloacae	159	4.0	E. cloacae	143	3.4	C. albicans	195	4.4	E. cloacae	146	3.5	E. cloacae	167	3.8	C. albicans	176	3.6	CNS	274
8	CNS	156	3.9	C. albicans	121	2.9	CNS	176	3.9	CNS	141	3.4	C. albicans	158	3.6	E. cloacae	158	3.2	C. albicans	225
9	Serratia marcescens	148	3.7	CNS	115	2.7	E. cloacae	155	3.5	C. albicans	111	2.7	CNS	148	3.4	CNS	150	3.1	E. cloacae	134
10	Candida albicans	58	1.5	S. marcescens	99	2.3	S. marcescens	72	1.6	S. marcescens	119	2.9	S. marcescens	93	2.1	S. marcescens	119	2.9	S. marcescens	75

表五、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。

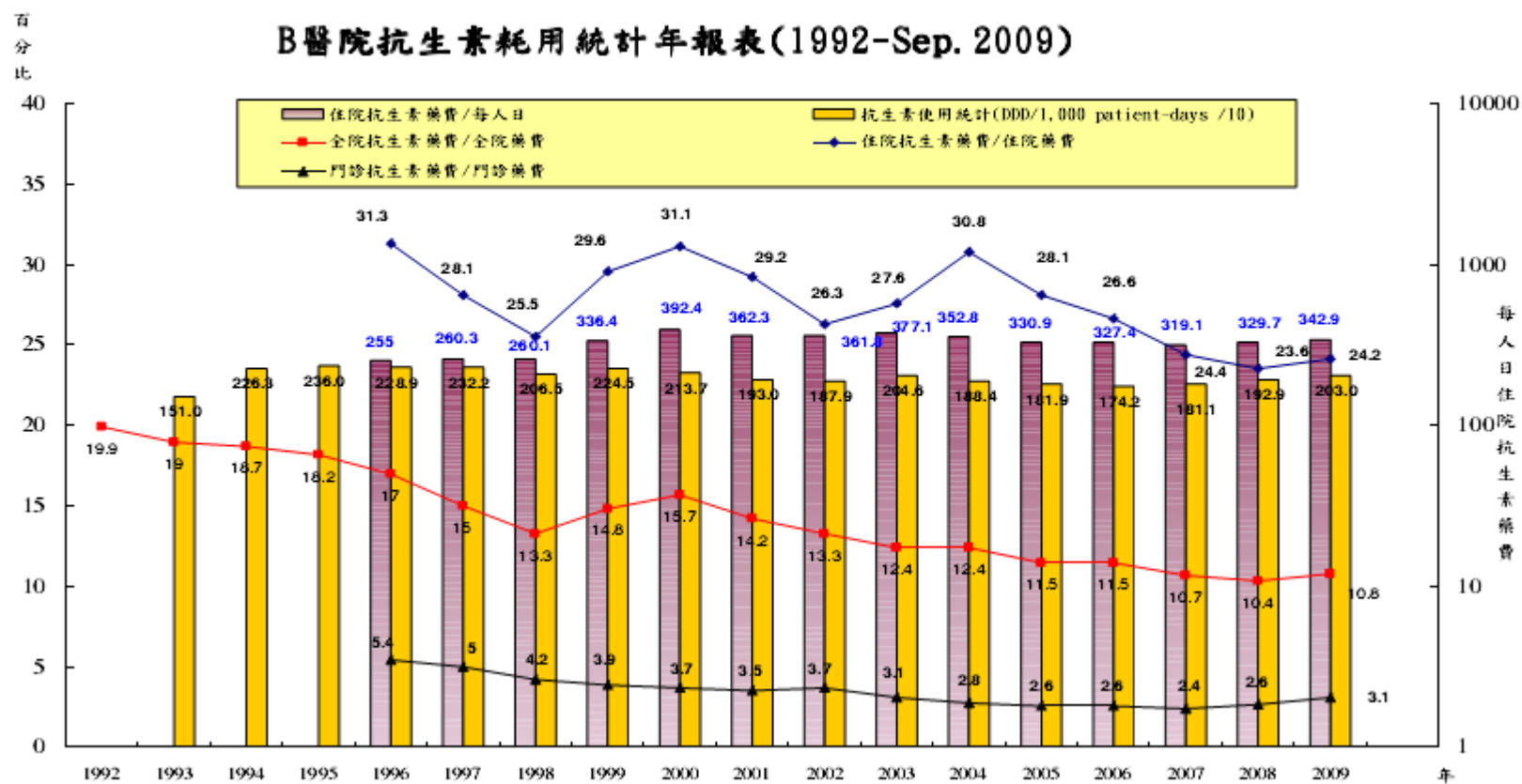
	總感染人次/1000 patient-day			BSI/1000 patient-days			UTI/1000 patient-days			Nosocomial fungemia		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1994		3.89			0.97			1.21			0.06	
1995		3.81			0.85			0.95			0.07	
1996		3.42			0.83			1.05			0.07	
1997		2.72	4.01		0.64	0.91		0.79	1.27		0.06	0.12
1998		2.4	3.69		0.58	0.88		0.61	1.13		0.05	0.06
1999	4.92	2.48	3.93	1.68	0.67	0.93	1.28	0.76	1.23	0.32	0.03	0.05
2000	5.69	1.89	3.82	2.24	0.6	0.96	1.5	0.56	1.23	0.34	0.03	0.05
2001	5.97	2.76	3.65	2.28	0.78	0.91	1.7	0.77	1.13	0.39	0.06	0.06
2002	5.67	4.13	3.6	2.25	1.37	0.85	1.66	0.81	1.21	0.34	0.08	0.07
2003	6.2	4.47	3.99	2.57	1.46	1.12	1.87	0.8	1.35	0.38	0.09	0.15
2004	6.11	3.91	3.79	2.43	1.3	1.07	1.86	0.94	1.49	0.33	0.08	0.18
2005	6.03	5.48	3.89	2.29	1.4	1.21	2.08	1.55	1.5	0.31	0.04	0.25
2006	5.87	4.59	3.73	2.259	1.26	1.02	1.95	1.42	1.35	0.27	0.05	0.12

表六、三家醫學中心注射用抗生素年平均用量(DDD/1000 住院人日)。

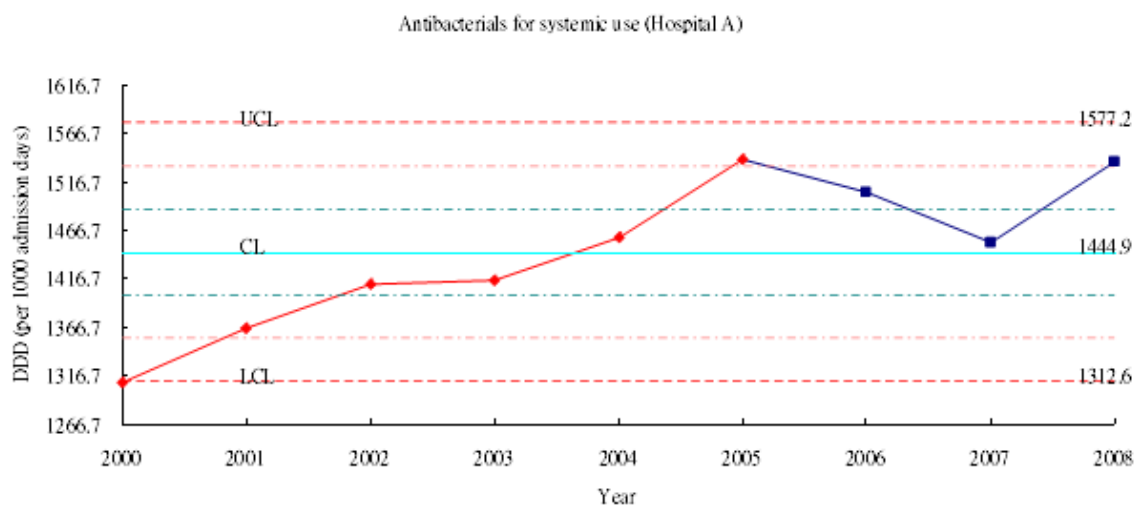
三家醫學中心注射用抗生素年平均用量(DDD/1000住院人日)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
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)							30.88	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	13.25	

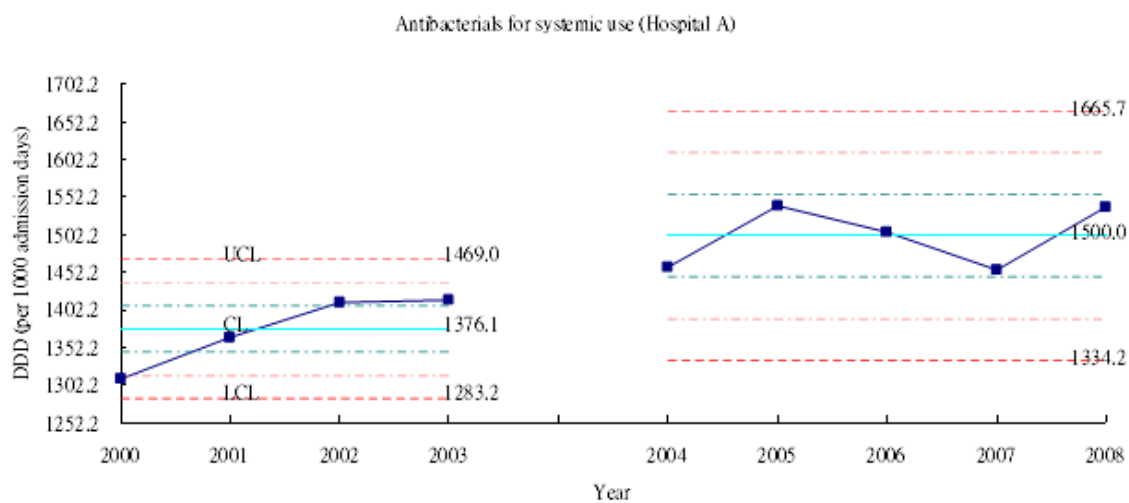
圖一. B 醫院抗生素耗用統計年報表(1992-Sep. 2008 年)



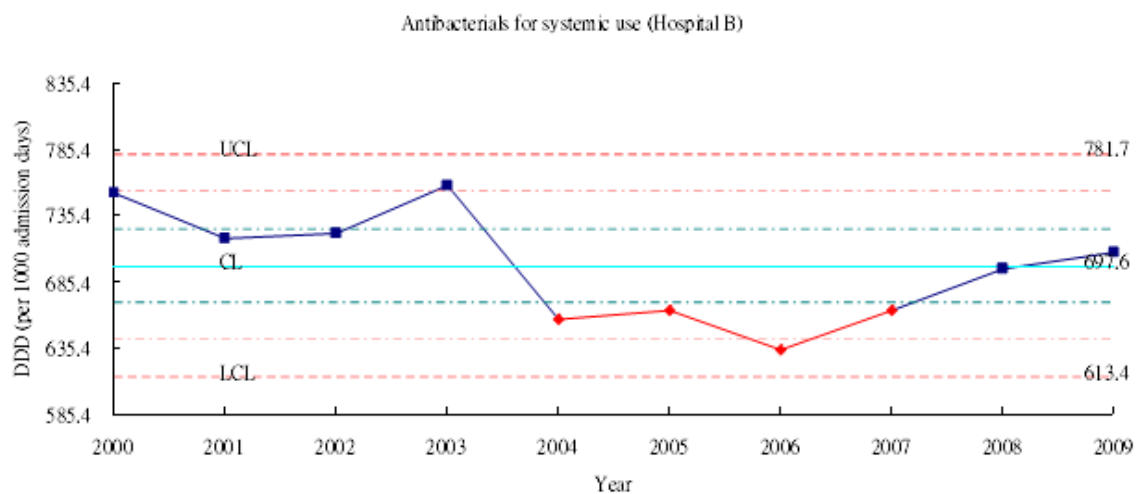
圖二. A 醫院全身性注射用抗生素使用量，2000 -2008.



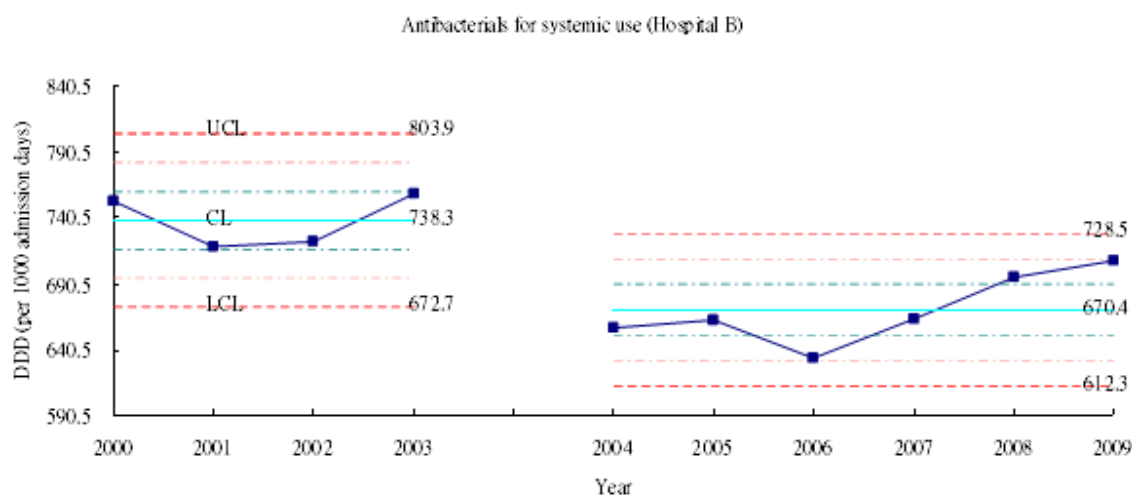
圖三. A 醫院全身性注射用抗生素使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.



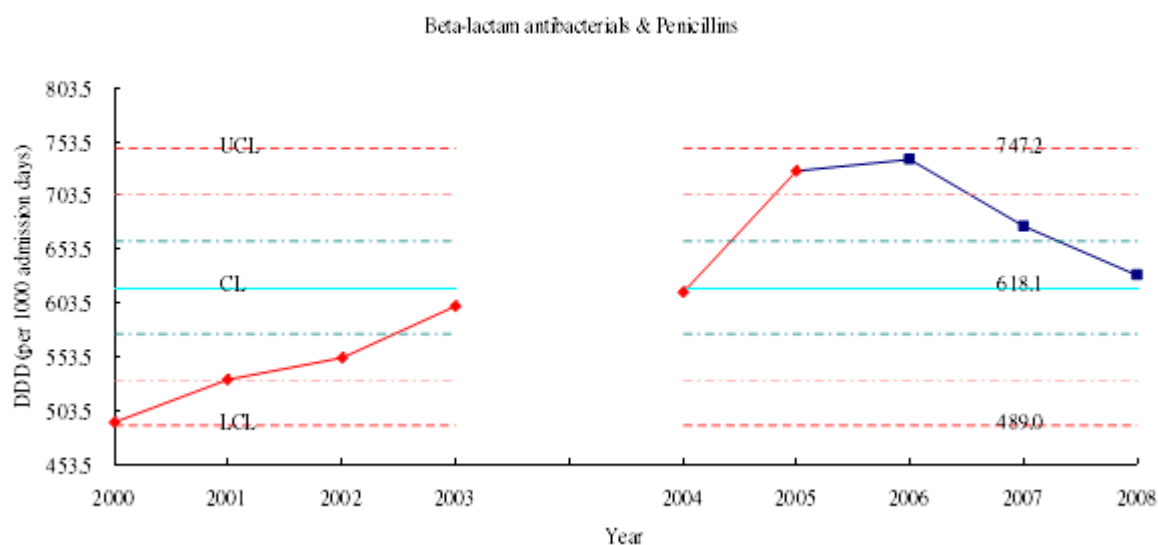
圖四. B 醫院全身性注射用抗生素使用量，2000 -2008.



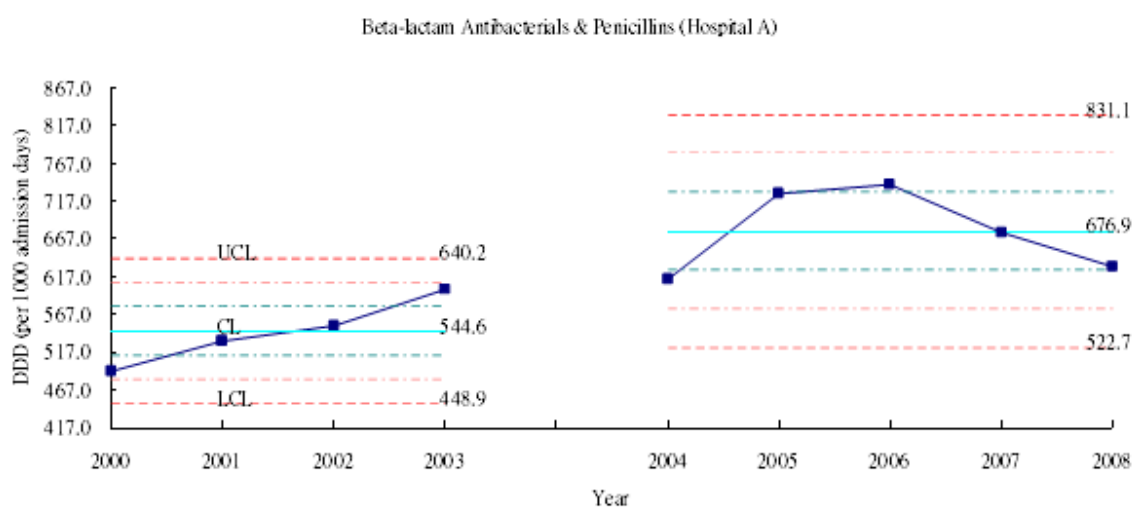
圖五. B 醫院全身性注射用抗生素使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.



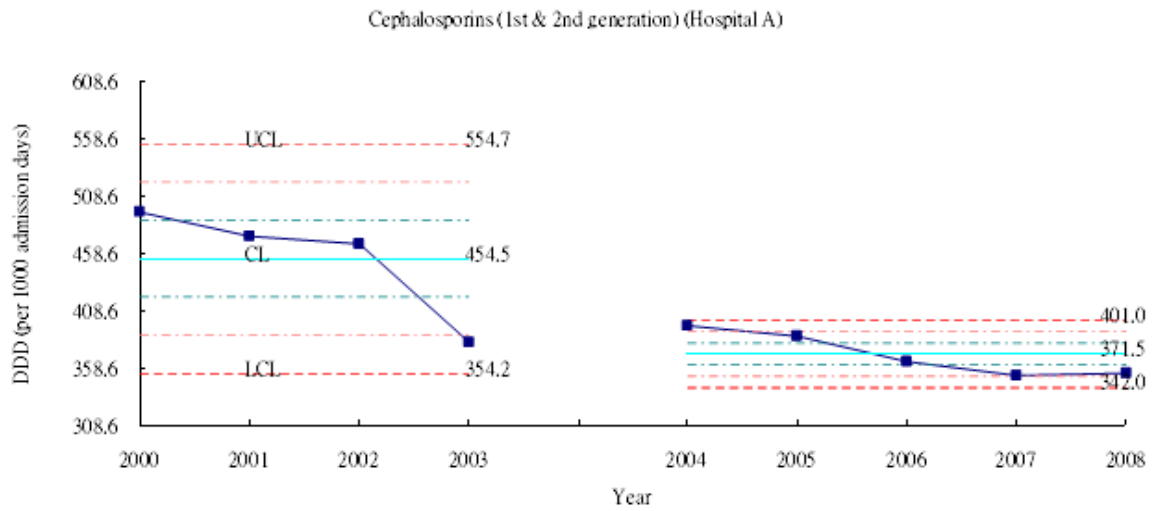
圖六. A 醫院全身性注射性抗生素(penicillins)使用量，2000 -2008.



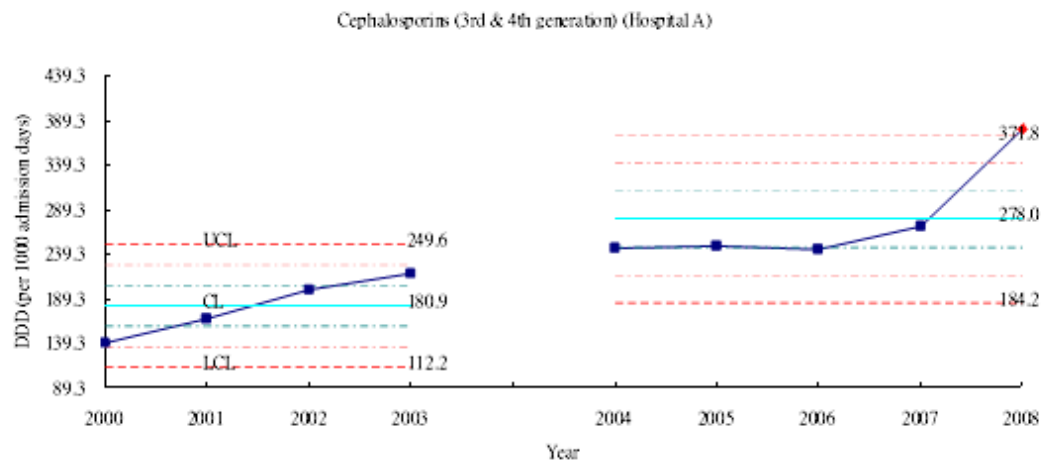
圖七. A 醫院全身性注射性抗生素(penicillins)使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.



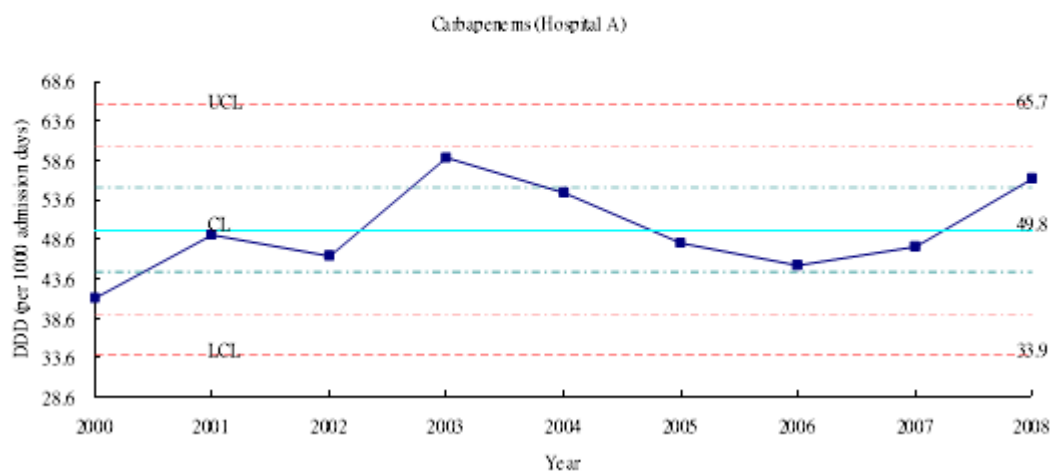
圖八. A 醫院全身性注射性抗生素(1st & 2nd generation cephalosporins)使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.圖.



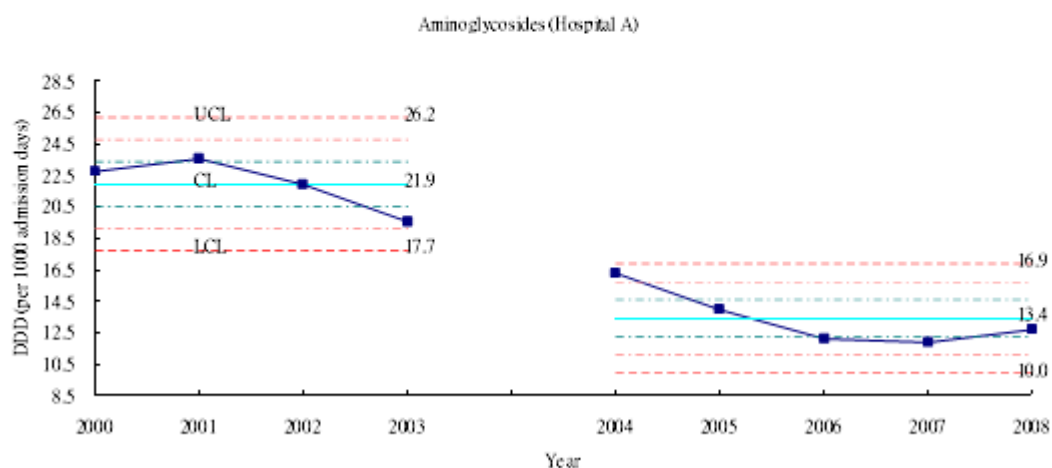
圖九. A 醫院全身性注射性抗生素(3rd & 4th generation cephalosporins)使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.圖.



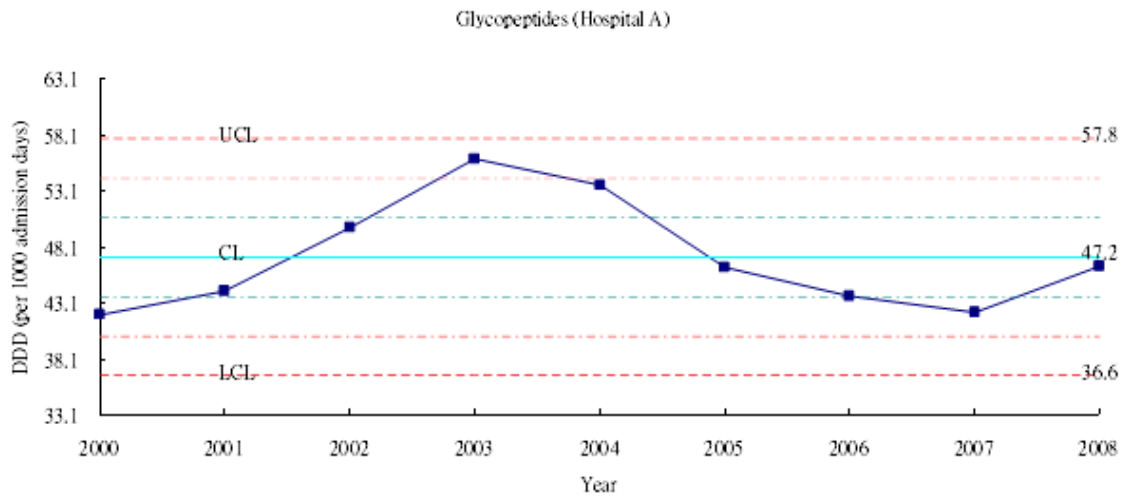
圖十. A 醫院全身性注射性抗生素(carbapenems)使用量，2000 -2008.



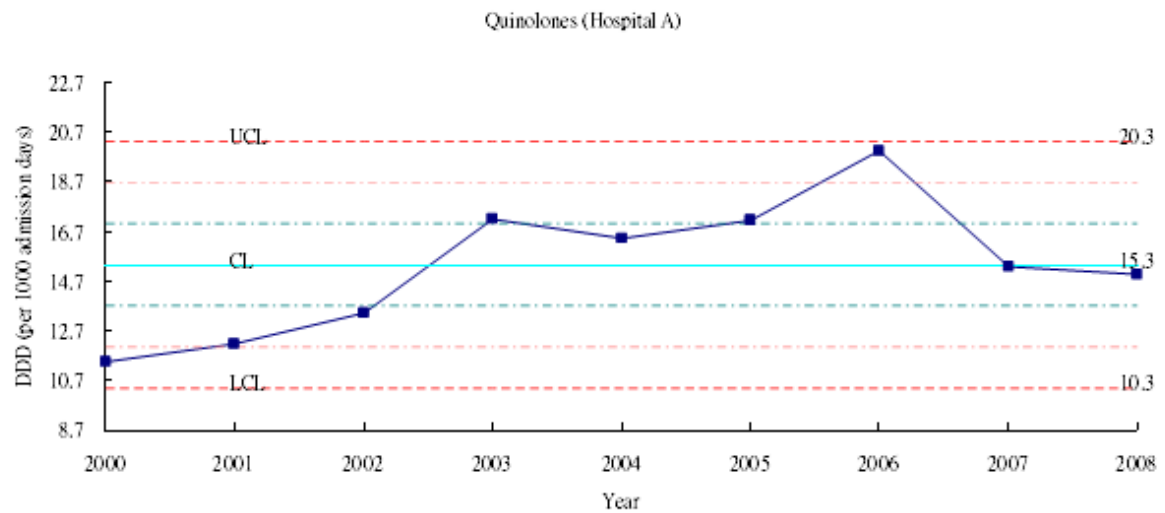
圖十一. A 醫院全身性注射性抗生素(aminoglycosides)使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.



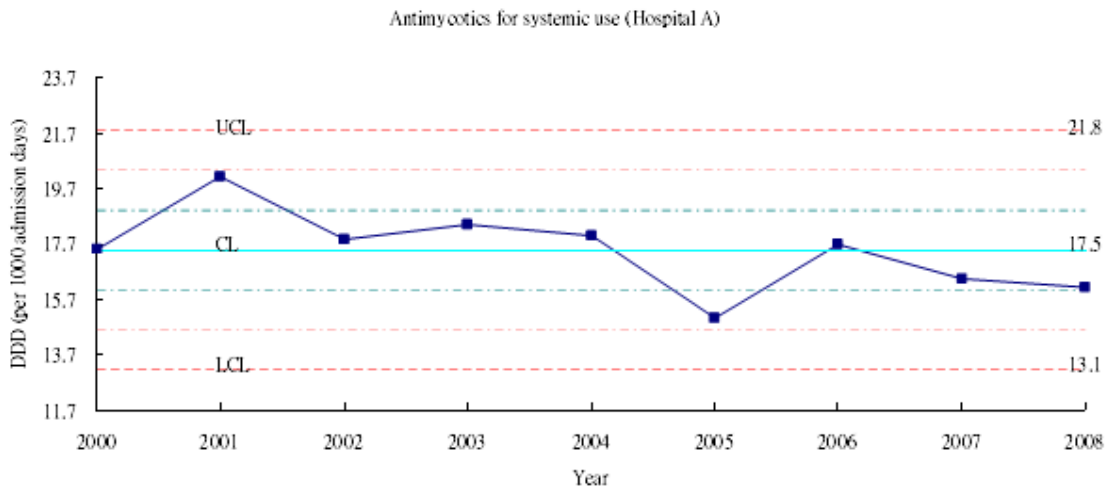
圖十二. A 醫院全身性注射性抗生素(glycopeptides)使用量，2000 -2008.



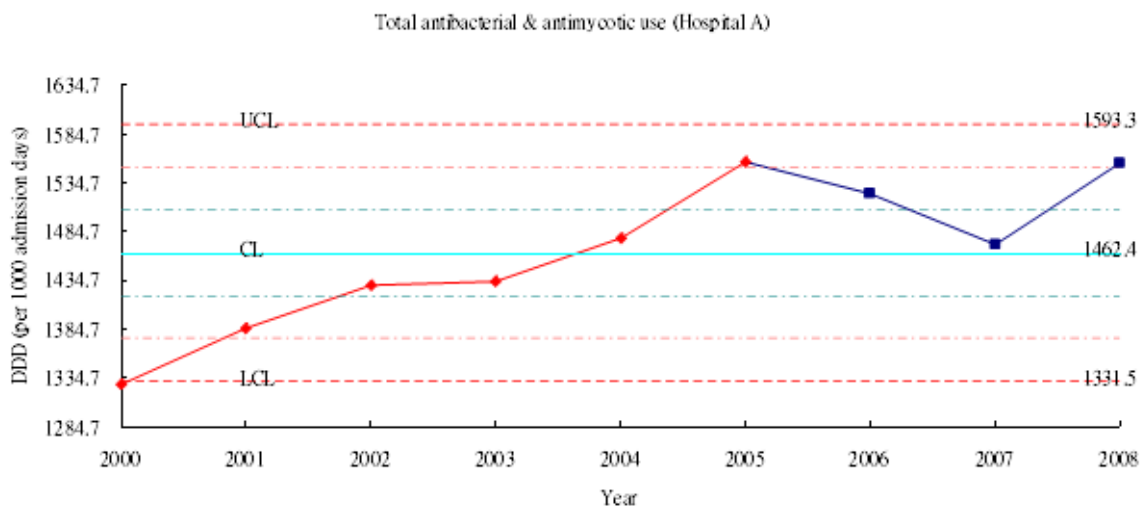
圖十三. A 醫院全身性注射性抗生素(quinolones)使用量，2000 -2008.



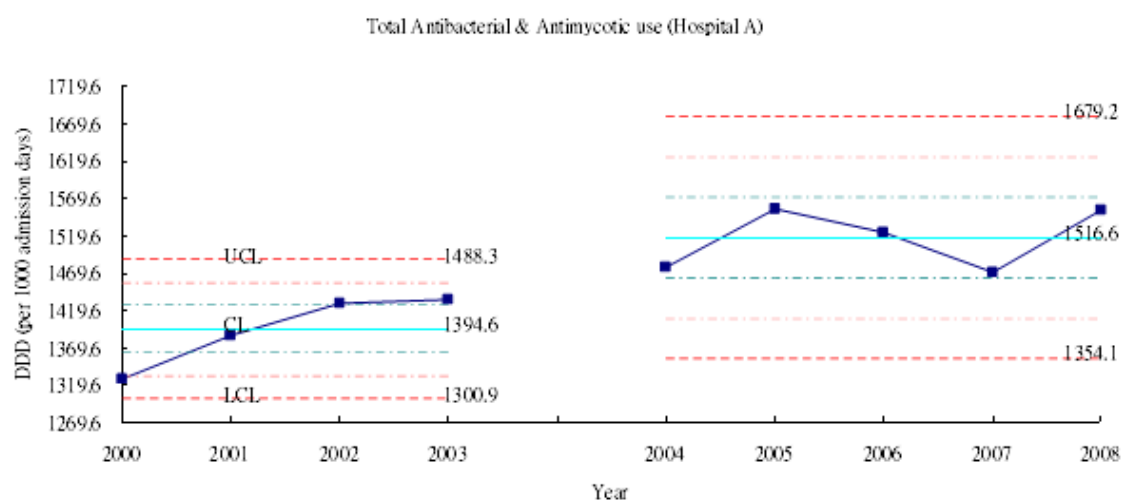
圖十四. A 醫院全身性注射性抗微生物製劑(antimycotics)使用量，2000-2008.



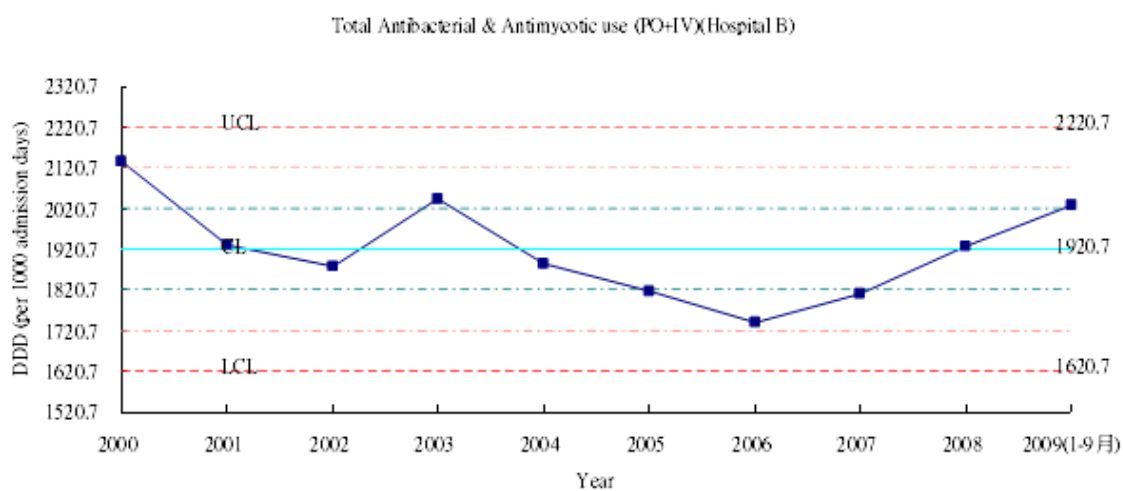
圖十五. A 醫院全身性注射性抗微生物製劑(antimicrobials + antimycotics)使用量，2000 -2008.



圖十六. A 醫院全身性注射性抗微生物製劑(antimicrobials + antimycotics) 使用量，2000 -2003 與 2004 - 2008 兩時段比較.



圖十七. B 醫院全身性注射性 +口服抗微生物製劑(antimicrobials + antimycotics)使用量，2000 -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 摘要

(1)中文摘要

研究目的：本研究目的希望能找出不同的感染管制措施對院內感染率及抗藥性比率的影響情形，以建立影響醫院抗藥性菌種盛行率的評估模式，並做為感染管制措施改進之指標參考。

研究方法：本研究採用問卷調查法，調查 28 家醫院（8 家醫學中心、16 家區域醫院及 4 家地區醫院）之感染管制措施，及其抗藥性比率的情形，再使用生物統計方法，求出感染管制措施與抗藥性比率之間的相關性。

主要發現：感染管制人力方面，醫師不足者，其 VRE 比率（9.6%）高於自認沒有醫師不足情況者（2%， $p=0.021$ ）；MDRO 控制計畫方面，計畫內容包括實施隔離防護措施者，其 ESBL E. coli 比率為 13.9%，低於不包括者（34.2%， $p=0.023$ ）；抗生素使用方面，利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限之醫院，CRAB 的比率較低（19.2%及 29.8%， $p=0.045$ ）；防護措施方面，有增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手之醫院，其 VRE 比率也較低（2.7%及 23.3%， $p=0.039$ ）；有於病人住院中清潔加護病房之醫院，MRSA 比率較低（66.3%及 81.3%， $p=0.034$ ），而有對員工隔離防護情形進行查核之醫院，其 CRAB 比率也較低（25.6%及 44.8%， $p=0.005$ ）。

結論及建議事項：1.加強地區醫院之感染控制 2.可增加專任感染管制醫師的配置，3.可加強 MDRO 的監測計畫，4.加強抗生素使用的管制，5.洗手促進、病房清潔及防護查核仍須持續推動，6.後續可擴大調查規模，以期提供更完備的感染管制準則。

關鍵詞：感染管制措施、抗藥性、問卷調查

(2)英文摘要

Abstract

Purpose: This study wanted to know the effect of different infection control measures on antibiotic resistance rate, and to establish the hospital antibiotic resistance prevalence assessment model. We also wish that can find out the infection control measures predictors.

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 28 hospitals through E-mail and posting.

Results: In the infection control manpower aspect, the VRE rates of doctors none enough (9.6%) was higher than doctors enough (2% , $p=0.021$). In the protect measures aspect, some hospitals had addited washing hands equipment, their VRE rates were lower (2.7%and 23.3% , $p=0.039$). In the MDRO control plans aspect, the plans contained isolated measures, their ESBL E. coli rates were lower (13.9% and 34.2% , $p=0.023$). In the antibiotics aspect, used the infectious department control, but not let the doctors in outpatient and emergency department, their CRAB rates were lower (19.2% and 29.8% , $p=0.045$). In the protection aspect, when the patients in the hospitals, there were cleaning in the ICU, their MRSA rates were lower (66.3% and 81.3% , $p=0.034$). The hospitals do the audit for the isolation protection of staffs, their CRAB rates were lower (25.6% and 44.8% , $p=0.005$).

Conclusion: (1)to enforce the infection control of rural hospitals, (1)to add the infection control doctors, (2)to enhance the MDRO monitor plan, (3)to strengthen the antibiotic useage, (4)hand washing promotion, ward cleaning and protect checking should be advance, (5)the follow up study could make a bigger scope.

Keywords: infection control, antibiotic resistance, questionnaire investigation

本文

(1)前言

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、危及醫療品質和病人安全[1]。因此，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[2]。

台灣地區近年來常見致病菌的抗藥性問題愈趨嚴重[3]，據2007年之台灣院內感染監視系統(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, TNIS)醫學中心加護病房院內感染個案有84.5%為MRSA、49.0%為CRAB、20.2%為CRPA、13.9%為VRE；而區域醫院80.6%為MRSA、49.8%為CRAB、14.6%為CRPA、6.7%為VRE[4]。這些抗藥性微生物的感染已構成嚴重的醫療問題，因此，如何預防抗藥性微生物在醫院內感染的產生和傳播，以及不同醫院間因病人的轉院而形成散播，是所有醫療人員在照護病人的同時必須關注的問題。

影響預防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。在感染管制人力方面，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，感染管制醫師專司規劃及監督無菌措施、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、提出抗生素使用的建議等；而感染管制護理人員則是致力於參與感染管制指引的發展與決策、提供感染管制教育訓練、

監督感染管制相關措施之執行等[5]。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，透過將品質管理方法引進日常工作中，可大幅減少院內感染[6]。

在教育訓練與感染管制成效方面，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健康照護工作者在處理感染問題後，結果如何改變的資訊。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[2]。

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45億元；而抗藥性菌種感染的預防能減少醫療成本，對降低醫院的機會成本與社會成本亦有助益[7]。而影響抗藥性菌種分離比率的因素包括感染管制人力與臨床人力配置、感染管制政策與人員對政策的遵從度、教育訓練實施內容等；抗藥性的產生則與病人年齡、疾病嚴重度、侵入性醫療裝置及抗生素的使用等原因有關。除了病人因素（如年齡與疾病嚴重程度）外，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[8,9]。因此，本計畫希望能將上述抗藥性菌種感染之影響因素與本計畫參與醫院之院內感染資料進行統合、分析，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。

(2)材料與方法

一、研究醫院

本研究係採問卷調查法，於 2008 年 9 月~2008 年 12 月期間，透過方便取樣進行調查，共 28 家台灣地區不同層級醫院參與，包括 8 家醫學中心、16 家區域醫院及 4 家地區醫院，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。本研究並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 2007、2008 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。專家效度測驗結果顯示，本問卷內容效度指標為 0.94。

四、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資料庫，經檢誤後進行統計分析。

1. 描述性統計：

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、各項院內感染管制與隔離防護措施執行情形、以及抗生素與預防性抗生素使用情形。

2. 推論性統計：

(1)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連性，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。

(2)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。此外，以迴歸分析檢視自變項（例：感染管制監測項目）與依變項（抗藥性比率）間的關係，而自變項的形成乃是將數個具有相同概念之感染管制措施採用計分方式彙集，例如：「感染管制監測」項目包括(1)同病房相同菌株監測、(2)院內感染部位監測、(3)侵入性裝置感染率、(4)特定手術部位感染率、(5)院內感染分離菌株感受性監測及(6)交互感染等 6 項感染管制措施在內，每項措施予以計分，如果有實施 1 項感染管制措施者則得 1 分，實施 3 項措施者則得 3 分，依此類推，使得每家醫院在「感染管制監測」上皆可得到一個總分（介於 0~6 分之間），本研究經上述轉換方

式歸內出 11 個主要的感染管制措施，詳細內容如表 1 所示。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。

(3)結果

一、醫院基本資料

本研究共回收 28 家不同層級醫院問卷，包括 8 間醫學中心、16 間區域醫院、4 間地區醫院（表 2）。所有醫院的總病床平均數為 949 床，佔最多數者為急性一般病床（平均 601 床），最少者為隔離病床（平均 18 床）。全院總病床、急性一般病床及加護病床數在醫學中心平均分別為 1688 床、1144 床及 128 床，在區域醫院分別為 720 床、446 床及 61 床，而在地區醫院則分別為 387 床、133 床及 8 床。大致上來說，急性一般病床、加護病床與隔離病床還是以醫學中心最多，長期照護病床與精神病床數則是區域級以下醫院（含區域醫院及地區醫院）較多。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的總病床數為 268.9 床（最高為 383 床，最低為 176.3 床）。

二、感染管制人力

醫院的感染管制單位有 75% 隸屬於院本部，7.1% 隸屬護理部，3.6% 隸屬內科部，7.1% 隸屬感染科，7.1% 隸屬品管中心及醫療科。醫院的感染管制委員會之主任委員有 14.3% 由院長擔任，82.1% 由副院長擔任，有 3.6% 由感染科科主任擔任。

感染管制人員配置情形方面，如表 3 所示，全數受訪醫院皆有全職的感染管制護理師，但僅有 57.1% 的感染管制護理師接受過醫院流行病學教育，其中，醫學中心佔 21.4%、區域醫院佔 32.1% 及地區醫院佔 3.6%；71.4% 醫院有感染管制醫師，全職感染管制醫檢師則僅有 46.4% 的醫院設置。如此的人力配置，有 21.4% 的醫院感到醫師人力不足，護理師人力也同樣

有 21.4% 的感到不足，其中以區域醫院佔大多數（17.8%）。在人力不足的原因之中，以工作壓力大為首要，其次是院方不重視，此兩點原因在區域醫院層級的表現特別明顯（50% 及 43.8%）。

三、感染管制政策

1. 資料回饋

感控監測資料回饋醫院內各單位分佈（表 4），包括給全院（46.4%）、所有醫療單位（57.1%）、門診（46.4%）、急診（46.4%）、一般病房（53.6%）、加護病房（50.0%）精神病房（46.4%）、特殊病房（46.4%）、護理部（60.7%）、企劃室（46.4%）、醫療品質委員會（46.4%）。在資料回饋的方式上，有透過感染管制單位網頁（53.6%）、個人公文信箱（53.6%）、函發公文（32.1%）、平面文宣（32.1%）及 BBS（3.6%）等。而在回饋的頻率方面，有 85.7% 的醫院採定期回饋，其中以每月定期回饋（83.3%）最為常見。多數的醫院認為發生群突發（67.9%）的資料回饋最能看出臨床單位的改善成效，其次是發生群聚（64.3%）及院內感染個案增加時（57.1%）。

2. 蒐集院感資料時所面臨問題

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（57.1%）、缺乏資料分析的能力（39.3%）、電腦軟體使用的訓練不足（35.7%）、資料無法說服各相關單位進行改善（25%）、人力不足（25%）、院方對院內感染資料不重視（3.6%）或院方無意整合各相關單位合作進行改善（3.6%）等問題。

四、抗生素使用

1. 抗生素審核管制

抗生素審核與管制政策執行情形如表 5，82.1% 的醫院有制訂抗生素使用指引，其中，91.3% 的醫院其指引中涵括門診抗生素使用原則，39.1% 包含急診抗生素使用原則。抗生素的審核管制方面，96.4% 的醫院在 97 年有

進行審核管制，其中，管制的方法包括由感染科醫師負責審核管制(88.9%)、電腦監控抗生素(29.6%)、院外兼任感染科醫師(11.1%)，或由胸腔科醫師(14.8%)負責審核管制。平均每家醫院負責抗生素審核與管制的醫師數為 3.2 位（感染科醫師佔 2.9 位，非感染科醫師佔 0.3 位），至於每週花在抗生素與審核管制的時間約 12.2 小時，每位負責管制抗生素的床數約 347.2 床。管制抗生素類別，71.4%的醫院有管制第二線抗生素，92.9%的醫院有管制後線抗生素。

28.6%的醫院門診以限科限藥開放使用管制性抗生素，開放科別包括胸腔科（28.6%）、泌尿科（10.7%）及腫瘤科（14.3%）等。另外，有 35.7%的醫院開放急診醫師使用至第四代抗生素，權限方面則有 39.3%的醫院開放三天以上。

本研究在抗生素開放與管制方法方面，將抗生素分三類進行調查，結果發現越後線的抗生素管制方法越嚴格，以後線抗生素為例，開放感染科醫師使用比例最高（67.9%），填寫抗生素申請單（60.7%）及書面會診（71.4%）的管制方式也最高（表 6）。

抗生素管制配套措施方面，多數醫院會提供醫師抗生素使用指引相關資料以便隨時查閱(78.6%)，每半年至少辦理一次全院性「適當使用抗生素」講習(82.1%)，28.6%的醫院對所有抗生素均有審查，並分析檢討且提出改善，而有 17.9%的醫院每一科皆有專門協助管制抗生素使用審核之醫師。另外，也有 60.7%醫院的藥事委員會（抗生素委員會）參與抗生素的審核與管制，範疇以分析各科抗生素使用量（50%）、分析抗生素使用之藥費（39.3%）、協助審核醫師使用抗生素（32.1%）及協助擬定抗生素管制作業流程（28.6%）等。

2. 抗生素使用

在使用抗生素前，大部分醫院會做血液常規檢查(78.6%)、細菌培養

(89.3%)、抗生素感受性試驗(60.7%)，且在發生特殊狀況時會診感染科醫師(78.6%)。另外，多數醫院表示，欲使用三線以上抗生素(67.9%)、細菌培養結果顯示對目前使用之抗生素產生抗藥性(60.7%)、細菌培養結果雖未長菌但感染未控制(60.7%)、或是長期使用(超過七天)後感染現象未改善(57.1%)時，須照會感染科醫師(表7)。

3. 抗生素使用執行紀錄

如表8所示，85.7%的醫院有抗生素使用情形紀錄表，紀錄表的內容主要是各項抗生素使用量(75%)、各項抗生素使用費用(50%)、抗生素藥費與總藥費比值(46.4%)、各科抗生素使用量(39.3%)；在記錄抗生素使用情形後，60.7%的醫院會對其分析檢討，57.1%會進行追蹤，有35.7%會著手改善；然而，在著手檢討、追蹤或改善時，有醫院面臨到資訊系統不良(25%)的問題。

4. 多重抗藥性菌株(MDRO)的控制

關於MDRO控制計畫內容，如表9所示，78.6%的醫院有執行MDRO監測，其中，例行監測佔71.4%，7.1%僅在發現問題時才進行監測；其他尚有MDRO相關教育訓練(67.9%)、實施隔離防護措施(78.6%)、環境監測(28.6%)及去除菌落移生(14.3%)。在常規鑑定ESBL方面，78.6%會針對*E. coli*進行鑑定，78.6%會對*K. pneumoniae*進行鑑定，其他尚有*K. oxytoca*(35.7%)及*P. mirabilis*(32.1%)。

5. 臨床分離菌種抗生素感受性報告

96.4%的醫院表示製有全院性臨床分離菌種抗生素感受性報告(表10)，其中，92.9%的醫院會公告抗生素感受性報告，71.4%的醫院每年會公告兩次。在這些有公告抗生素感受性報告的醫院中，有42.9%的醫院利用網路公告，而有82.1%的醫院會定期將感受性報告分發給醫師，大部份是採用隨身單張(67.9%)的方式將統計報告分發給醫師。

五、手術預防性抗生素使用

1. 使用準則建立

各科醫師對於手術預防性抗生素使用準則的配合度，如表 11 所示，大多為普通(32.1%)或配合(25%)。82.1%的醫院有建立清淨手術預防性抗生素的使用準則。在這些醫院中，多數醫院有建立膝關節置換術(67.9%)、髖關節置換術(64.3%)、腹式子宮切除術(53.6%)、剖腹產(57.1%)、疝氣手術(53.6%)、闌尾切除術(50%)及甲狀腺切除術(50%)之預防性抗生素使用準則；此外，75%的醫院有監測該院預防性抗生素使用的適當性。

2. 使用結果的改善

大部分的醫院(75%)都會對預防性抗生素的使用結果進行改善，包括請發生異常之部科提出改善措施(50%)，針對異常部分加強教育及宣導(42.9%)等。然而，仍有 42.9%的醫院進行改善的成效不彰，其原因多為資訊系統不良以致資料蒐集不全(28.6%)、院內醫師配合度不高(28.6%)及院方對此資料不重視(17.9%)。

六、醫療裝置使用

在醫療裝置的使用率方面如表 12，中心導管使用率以外科加護病房最高(62.1%)，呼吸器使用率以綜合科加護病房最高(69.5%)，導尿管使用率以外科加護病房最高(76.8%)。在醫療裝置相關院內感染率方面(表 13)，中心導管相關之血流感染率以內科加護病房最高(6.2%)，呼吸器相關之肺炎感染率也以內科加護病房為最高(3.2%)，導尿管相關之泌尿道感染率則以綜合科加護病房最高(5.7%)。

七、防護措施

1. 落實洗手與稽核

洗手方面，所有醫院都訂有洗手標準作業程序(表 14)，內容包括洗手時機(85.7%)、正確洗手的步驟(85.7%)、消毒性洗手步驟(71.4%)、採用消毒

性洗手的時機(67.9%)、使用揮發性洗手劑洗手的步驟(64.3%)以及外科刷手(53.6%)。為促進醫療人員洗手，89.3%的醫院曾執行促進活動，包括舉辦洗手教育(82.1%)、增加洗手設備配置(75%)、策劃執行洗手專案(64.3%)、張貼洗手海報(64.3%)、更換較護膚的洗手劑(14.3%)，或懲處無落實洗手政策的單位或人員(7.1%)。至於含消毒成分之乾洗手劑填裝頻率，28.6%的醫院是用完再重新填裝，或者於一週內重新填裝(28.6%)。

洗手稽核方面，96.4%的醫院有進行醫療人員洗手情形之查核，包括洗手率、洗手步驟正確率及洗手設備抽查等。在洗手率稽核方面，67.9%的醫院有稽核工作人員洗手率，多是由感染管制師(57.1%)進行抽查。洗手步驟正確率方面，89.3%的醫院有對此進行稽核，多透過臨床自評(64.3%)及感染管制師抽查(64.3%)。至於洗手設備抽查，78.6%的醫院有抽查洗手設備，且主要是由感染管制師(67.9%)進行抽查。

2. 個人防護裝備

92.9%的醫院訂有各類員工個人防護裝備使用標準(表 15)，範圍含隔離病房(82.1%)、急診室(75%)、加護病房(67.9%)、一般病房(67.9%)、檢驗檢查室(60.7%)、門診(53.6%)、外包人員(57.1%)、行政人員(46.4%)、手術室(42.9%)、殯葬人員(32.1%)及警消人員(25%)等。

在個人防護裝備的穿脫上，有 96.4%的醫院在其隔離病房著裝區與脫除區清楚標示著裝與脫除個人防護裝備的步驟，而這些步驟，主要是依據院方訂定的標準穿脫步驟(78.6%)擬訂。至於個人防護裝備教育訓練，92.9%的醫院提供全院員工相關教育訓練。除提供院內員工隔離防護教育訓練外，亦有醫院提供病人(71.4%)、家屬(64.3%)、訪客(60.7%)及看護(71.4%)隔離防護措施之衛教。

3. 隔離防護措施查核

67.9%的醫院有針對員工執行隔離防護措施的情形進行查核(表 16)，

內容包括：接觸防護措施（64.3%）、標準防護措施（60.7%）、個人防護設備穿脫（53.6%）、醫療物品（血壓計、內視鏡、耳溫槍等）處理（53.6%）、空氣防護措施（50%）、物品（床單、衣物、餐具、病人物品等）處理（50%）及飛沫防護措施（42.9%）。其查核方式包括：感染管制師抽查（71.5%）及臨床自評（32.1%）。負責查核人員為感染管制護士（67.9%）、護理長（25%）、醫院感控種子成員（linking nurse）（14.3%）及各單位內部人員（14.3%）。至於查核的頻率大多為不定期（50%）及每月（14.3%）。

八、抗藥性比率

本研究選定 6 種重要且常見的抗藥性菌作為主要研究對象，如表 17 所示，包括：MRSA、VRE、ESBL *E.coli*、ESBL *K.pneumoniae*、CRAB（*Carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*）及 Carbapenem-resistant *P.aeruginosa*，並且為避免單一年度的抗藥性比率資料因發生群聚或群突發的關係，而導致高於常態性的數值，故本研究搜集 2006-2008 年度的抗藥性比率資料，並利用統計方法（Kruskal-Wallis Test）檢定是否在不同年度間，抗藥性比率有所差異，結果如表 18 所示，不同年度之抗藥性比率並無差異（ $P > 0.05$ ），因此，本研究採三個年度的平均值，做為抗藥性比率的觀察值，其中，以 MRSA 比率最高（65.2%），其次是 CRAB（32%）；也可看出 MRSA 仍是國內抗藥性比率最高的菌種，而 VRE 及 CRAB 則有逐年升高的趨勢。接著，對於不同層級醫院之觀察也做檢定，結果同樣無顯著性差異，代表抗藥性比率不因醫院的層級不同而有所差異，但仍可看出地區醫院除 VRE 之外，其他抗藥性菌種的比率皆比醫學中心及區域醫院來得高。

九、感染管制措施的差異對抗藥性比率的影響

1. MRSA

經過無母數 Mann-Whitney test 的統計分析，計有三項感染管制措施達到統計上的顯著差異（ $P < 0.05$ ），如表 19 所示，分別為：MDRO 控制計畫的內容是否包括去除菌落移生、是否策劃並執行洗手專案計畫以促進醫療

人員洗手及病人住院中是否清潔加護病房。MDRO 控制計畫方面，受訪醫院中 MDRO 控制計畫的內容有包括去除菌落移生者，其 MRSA 比率的平均為 46.3%，低於不包括去除菌落移生者的平均 (69.7%)；在防護措施方面，有策劃並執行洗手專案計畫以促進醫療人員洗手之醫院，其 MRSA 比率 (65.6%) 低於無策劃並執行洗手專案計畫之 MRSA 比率 (73.9%)；在清潔加護病房方面，有於病人住院中清潔者，其 MRSA 比率 (66.3%) 低於未在病人住院中清潔加護病房者 (MRSA 比率為 81.3%)。

2. VRE

對於 VRE 比率有影響 ($P < 0.05$) 之感染管制措施計有二項：醫師是否不足以及是否增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手 (表 20)。在感染管制人力方面，受訪醫院中自認醫師不足者，其 VRE 比率 (9.6%) 高於自認沒有醫師不足情況者 (VRE 比率為 2%)；最後，在防護措施方面，有增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手之醫院，其 VRE 比率也低於未增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手之醫院 (2.7% 及 23.3%)。

3. ESBL E. coli

對於 ESBL E. coli 比率有影響 ($P < 0.05$) 之感染管制措施包括：MDRO 控制計畫包括實施隔離防護措施以及若實驗室分離出 MDRO，則由感染管制單位提醒接觸隔離 (表 21)。在 MDRO 控制計畫方面，受訪醫院中 MDRO 控制計畫的內容有包括實施隔離防護措施者，其 ESBL E. coli 比率的平均為 13.9%，低於不包括實施隔離防護措施者的平均 (34.2%)；再者，若實驗室分離出 MDRO，由感染管制單位提醒接觸隔離者，其 ESBL E. coli 比率 (14.7%)，低於非由感染管制單位提醒接觸隔離者 (22.3%)。

4. CRAB

可影響 CRAB 比率之感染管制措施較多，如表 22 所示，包括：利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限、若實驗室分離出 MDRO，則由微生物實驗室提醒接觸隔離、使用第二線以上抗生素做為

清淨手術用之預防性抗生素、病房檢查室及診間入口等地方張貼洗手海報以促進醫療人員洗手、對員工隔離防護措施情形進行查核、查核內容包括個人防護裝備的穿脫、查核內容包括空氣防護措施、查核內容包括飛沫防護措施、查核內容包括接觸防護措施及查核內容包括物品的處理。在抗生素使用方面，利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限之醫院，在 CRAB 的比率上低於開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限之醫院（分別為 19.2% 及 29.8%）；在 MDRO 控制計畫方面，若實驗室分離出 MDRO，由微生物實驗室提醒接觸隔離者，其 CRAB 比率（18.9%），低於非由微生物實驗室提醒接觸隔離者（34.2%）；在防護措施方面，有在病房檢查室及診間入口等地方張貼洗手海報以促進醫療人員洗手之醫院，其 CRAB 的比率比沒有在病房檢查室及診間入口等地方張貼洗手海報的醫院來得低（分別為 23.8% 及 48.4%），另外，有對員工隔離防護措施情形進行查核之醫院，其 CRAB 的比率比沒有對員工隔離防護措施情形進行查核之醫院來得低（分別為 25.6% 及 44.8%）；在各項防護措施查核內容方面，對於有進行個人防護裝備的穿脫、空氣防護措施、飛沫防護措施、接觸防護措施及物品的處理查核之醫院，其 CRAB 比率也較沒有進行上述查核的醫院來得低（詳見下表）。

5. ESBL *K.pneumoniae* 及 Carbapenem-resistant *P. aeruginosa*

在單因子變項的分析中，本研究未發現對於 ESBL *K.pneumoniae* 及 Carbapenem-resistant *P. aeruginosa* 有影響之感染管制措施，但並不代表任何感染管制措施的施行對於 ESBL *K.pneumoniae* 及 Carbapenem-resistant *P. aeruginosa* 均無影響，惟在本研究的單因子變項分析的部份中，沒有顯著性影響的因子，但可能存在其他本研究未涵括之感染管制措施，會對其產生影響，或者使用其他生物統計方法，方可找出其因果關係，例如下節所要說明的迴歸模式分析。

十、迴歸模式分析

本研究以感管人力、感染監測項目、資訊回饋的方式、搜集感管資料的問題、抗生素管制之負責、抗生素使用紀錄內容、MDRO 監測、實施 MDRO 隔離防護衛教的對象、統計報告分發給醫師之方式及配套、促進洗手、隔離防護查核及環境清潔及床位層級（600 床以下/601-1000 床/1001 床以上）為自變項，再分別以 MRSA、VRE、ESBL *E.coli*、ESBL *K.pneumoniae*、CRAB 及 Carbapenem-resistant *P. aeruginosa* 的比率為依變項，進行迴歸模式分析，結果整理如表 23，MRSA、ESBL *E.coli* 及 ESBL *K.pneumoniae* 具有幾個可預測的因子。在 MRSA 方面，感染監測項目及 MDRO 監測具有統計上的顯著意義，係數值分別為-0.060 及-0.029，代表每增加一項感染監測項目，MRSA 比率會下降 6%；每增加一項 MDRO 監測，MRSA 比率會下降 2.9%。在 ESBL *E.coli* 方面，抗生素使用紀錄內容及實施 MDRO 隔離具有統計上的顯著意義，係數值分別為-0.039 及-0.040，代表每增加一項抗生素使用紀錄內容，ESBL *E.coli* 比率會下降 3.9%；每多實施一項 MDRO 隔離，ESBL *E.coli* 比率會下降 4%。在 ESBL *K.pneumoniae* 方面，感染監測項目及抗生素使用紀錄內容具有統計上的顯著意義，係數值分別為-0.026 及-0.030，代表每增加一項感染監測項目，ESBL *K.pneumoniae* 比率會下降 2.6%；每增加一項抗生素使用紀錄內容，ESBL *K.pneumoniae* 比率會下降 3%。

(4) 討論

一、感染管制人力

大部份醫院的感染管制單位隸屬於院本部（75%），7.1%隸屬護理部，對照台灣醫院感染管制學會於 2007 年針對接受該會輔導之基層醫療院所進行研究，其結果隸屬於院長室或院本部管理的只有 27%；隸屬護理部的最多（32%）[10]，相較之下，基層醫療院所隸屬於院本部的比例較低（27%低於 75%），其結果就行政管理而言，最主要問題為感控管制單位之組織

定位及工作權責不清。目前在醫院感染控制的查核項目中，雖然明定「感染控制部門」應隸屬於院本部（院長室）下的獨立單位，其目的最主要是感控政策推行為跨醫療與行政單位，必須是全院性配合與實施，也因此唯有獨立隸屬最高行政單位，才能促使全體員工落實執行各項政策，然而大部份的感染管制護理師是由護理部門調任，也造成感染管制護理師的角色和定位不清楚的主因，同時亦經常受到其他非感控部門影響，在人事與業務執行上無法界定清楚，也使得感染管制護理師需兼職許多其他護理行政或臨床業務，甚至影響感控業務的推動。

感染管制人員配置情形方面，全數受訪醫院皆有全職的感染管制護理師，71.4%醫院有感染管制醫師，全職感染管制醫檢師則僅有42.8%的醫院設置。如此的人力配置，有21.4%的醫院感到醫師人力不足，護理師人力也同樣有21.4%的感到不足，其中以區域醫院佔大多數（17.8%）。醫院感到該院的感染管制人力不足之原因，應與病人照護服務的複雜度增加，病人疾病嚴重度上升、健康照護相關活動、法定傳染性疾病通報和疫調等業務增加，致使感染管制護理師的工作量與工作複雜度驟增有關[2]；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268.9床（最高為383床，最低為176.3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[11]；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[12]。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[13]，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，同時，感染管制人力也是影響院內感染率與抗藥性發生比率的重要因素之一

[14]，感染管制的人力不足，也可能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，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。

僅有 57.1%的感染管制護理師接受過醫院流行病學教育，其中，醫學中心佔 21.4%、區域醫院佔 32.1%及地區醫院佔 3.6%；除了流行病學知識外，統計分析方法與品質管理知識之教育也很重要；統計分析方面，感染管制師無論是製作業務報告、釐清是否發生群突發、監視介入方法的成效、釐清院內感染需改善之處，及判斷改善措施是否有效時，皆須借助統計分析方法[11]；以本研究的結果來看，感染管制護理師的流行病學教育並不普及，鑑此，院方應策劃流行病學與統計課程，或提供可習得相關課程的管道，使感染管制人員能汲取流行病學與生物統計知識，提升其資料分析與因果推斷的能力。

二、感染管制政策

各醫院目前將院內感染監測資料回饋醫院內部各單位的比率並不高（46.6%~60.7%），此部分有待加強，期待能有更高的回饋比率，因為回饋機制的存在，除了可提醒臨床照護人員多加注意防範院內感染的發生外，回饋機制亦可作為教育工具，以刺激人員改變病人照護的實務操作內容，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[15]。在實證性的研究上，國外的研究也提供了回饋機制在預防院內感染發生的有效性證據：Goetz 等人有鑑於泌尿道導管相關感染（UTI）的高發生率，開始於 1995 年第二季提供護理人員，單位別的 UTI 發生率數據，並搜集介入前後的 UTI 發生率進行比較，介入前（1995 年第一季）之 UTI 發生率為 32/使用導管千人日，而介入後的 18 個月（6 季）內，UTI 發生率下降至 17.4/

使用導管千人日 (P=0.002) [16]。

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 (57.1%)，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 (25%)，感染專業人員尚面臨電腦軟體訓練不足 (35.7%) 及缺乏資料分析能力 (39.3%) 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，工作成果應該要定期回饋給健康照護提供者，以便工作成果的改善可以儘快被執行[8]。但國外也有研究認為，專業行為的提升不只是仰賴資訊回饋機制，認為在組織中提升感染管制標準有其好處，強調具備明確、實證和多面向介入之設計良好的查核方案的重要性[9]。

三、抗生素使用

抗生素之審核管制在感染管制工作上係屬重要的一環，一方面抗生素乃是對付細菌感染的重要武器，另一方面，抗生素的過度使用又普遍被認

為是引起細菌抗藥性的主要原因，因此，適當的抗生素管制是必須的。有國內研究指出，住院病人中有超過 1/4 會有感染症的出院診斷，即可能會使用到抗生素，而抗生素使用是否適當，需有感染科醫師，或瞭解抗生素的醫師進行監控；監控範圍需包含住院、門急診抗生素及外科預防性抗生素 [17]。對照本研究的結果來看，82.1%的醫院有制訂抗生素使用指引，其中，91.3%的醫院其指引中涵括門診抗生素使用原則，39.1%包含急診抗生素使用原則。仍然有 17.9%的醫院沒有制訂抗生素使用指引，除此之外，制訂急診抗生素使用原則比率也偏低（39.1%）。

多數醫院仍然必須依賴感染科醫師負責審核管制(88.9%)，因為眾所周知，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[11]；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[18]，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。因此，借助感染科醫師對感染症及抗生素使用方面之經驗，是抗生素管制當中不可省略的一環，同時，提高抗生素使用的正確率，也可減少醫療資源的浪費。

大部分的醫院(75%)都會對預防性抗生素的使用結果進行改善，包括請發生異常之部科提出改善措施(50%)，針對異常部分加強教育及宣導(42.9%)

等。然而，仍有 42.9%的醫院進行改善的成效不彰，其原因多為資訊系統不良以致資料蒐集不全(28.6%)、院內醫師配合度不高(28.6%)及院方對此資料不重視(17.9%)。本研究認為最有效促使抗生素使用結果的改善，來自公部門的介入，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 1999 年底至 2000 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%[19]。可見國家政策對抗生素的管制實為最具成效的方法。

四、防護措施

防護措施主要包括洗手及個人防護裝備（口罩、手套及隔離衣等），在本研究的結果中，所有醫院都訂有洗手標準作業程序，其中以洗手時機(85.7%)、正確洗手的步驟(85.7%)、消毒性洗手步驟(71.4%)三項為最高；而在個人防護裝備方面，92.9%的醫院訂有各類員工個人防護裝備使用標準，其中以隔離病房(82.1%)、急診室(75%)、加護病房(67.9%)三項為最高。洗手與個人防護裝備的比較上，以洗手的推展較為普及，這可能與衛生主管機關的查核有關，許多文獻早已證明洗手是簡單又有效預防院內感染的方法，在醫院評鑑與查核條文中，對洗手已有完整的規範，反觀個人防護裝備在推展上就較不如洗手政策般受到重視，仍有賴查核機制的督促，研究也建議，醫療機構應擬定並進行感染管制計畫，來保護病人與工作人員外，亦可透過查核機制和成本效益分析等方法，衡量執行感染管制策略的成效[20]，而參與本研究之醫院在查核方面，96.4%的醫院有進行醫療人員洗手情形之查核，67.9%的醫院有針對員工執行隔離防護措施的情形進行查核，隔離防護措施仍是有待提升的部分。

除了定期性有效的查核機制建立外，平時對於醫護人員院內感染防治的教育也很重要，Salahuddin 等人以 677 位使用呼吸器超過 48 小時的成人患者當作研究對象，針對醫療人員進行教育，以降低呼吸器相關肺炎感染（VAP）發生率之研究，結果發現，介入前後的 VAP 發生率從 13.2/使用呼吸器千人日，下降至 6.5/使用呼吸器千人日，下降幅度約 51%（ $P=0.02$ ）[21]。上述研究說明了加強醫療人員的教育，確實能有效降低院內感染的發生率，本研究中，各家醫院對於員工的教育訓練已有 92.9%，若能再針對病人(71.4%)、家屬(64.3%)、訪客(60.7%)及看護(71.4%)加強隔離防護措施之衛教，教育訓練的目的將更完整地被實現。

五、抗藥性比率

本研究所搜集之抗藥性比率為一穩定性資料，無論在不同年度或不同層級醫院的比較上，皆無顯著差異，適合進行後續的統計分析，其中，6種抗藥性菌在各家醫院的分佈上以MRSA比率最高（65.2%），其次是CRAB（32%），但在地區醫院方面，仍可看出除VRE之外，其他抗藥性菌種的比率皆比醫學中心及區域醫院來得高，此點研究成果值得持續觀察，避免地區醫院成為防堵抗藥性菌的漏洞。本研究也嘗試與國內資料進行比較，以了解MRSA與CRAB發生之趨勢，國衛院在1998年所執行的「全國微生物抗藥性監測計畫」(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)，第一期到第四期（1998年至2004年）的監測計畫結果發現：MRSA比率分別是49%、60%、55%及56% [22]，同樣來自TSAR（第五期）的資料，比較台灣不同病人類型分離出的*S. aureus* 發現，除了院內感染及ICU病人的菌中MRSA 維持在75-80%，非ICU 的住院病人的菌亦已在50-60% [23]。對CRAB的調查結果顯示，2002年CRAB的比率從低於3 %到2004年增加至16%，2006年更增加至32%[24]。另外，來自「台灣院內感染監視系統」(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System; TNIS) 的資料，96年國內醫學中

心加護病房內MRSA及CRAB的比率分別為84.5%及49.0%，區域醫院加護病房內MRSA及CRAB的比率則分別為80.6%及49.8%[4]。本研究結果之MRSA比率與其他研究相較來的低，而CRAB則相近。

六、感染管制措施的差異對抗藥性比率的影响

1.MRSA

MRSA 是目前抗藥性菌中比率最高細菌之一，各國無不針對 MRSA 為重要的防治重點，甚至對其建立專用的防治準則，而準則的優劣，則影響了 MRSA 的防治成效，在挪威的奧斯陸，Andersen 等人比較新舊兩個 MRSA 感染控制的準則，2004 年以前使用舊的 MRSA 準則，2004 年以後開始使用新的準則，然而新的準則在篩檢部位及追蹤 MRSA 陽性個案期程等方面，變得比較寬鬆。該研究也同時搜集 1993 到 2006 年間的 MRSA 感染個案，共計有 358 名的感染個案被登記為研究對象，結果發現，從 2004 年以後，在一級照護機構 (P=0.038) 跟護理之家 (P=0.005) 的 MRSA 個案數有著 4-6 倍的增加，新的 MRSA 控制準則因此被認為是較不嚴謹的準則，認為其與 MRSA 感染個案數上升有關 [25]。

本研究調查發現，感染監測項目及 MDRO 監測可做為 MRSA 之預測因子，進一步看單變項分析，MDRO 監測之有去除菌落移生者，MRSA 比率也較低，其他尚有策劃洗手專案計畫、隔離防護及清潔加護病房對較低的 MRSA 比率有關，此點研究成果與 Schelenz 等人的介入性研究有部份雷同：Schelenz 等人為因應 MRSA 在心臟疾病方面病人的感染增加，於 2000 年 9 月開始實施一個關於感染控制的方案，內容是一個以英國控制 MRSA 準則為基礎，並著重於手術部位感染危險因子的控制的方案，方案的內容包含問題的認識、介入性支持、教育及感染管制小組的建議、病房及手術室的清潔、隔離和清淨處理、護理途徑...等。分別計算方案施行前後各 16 個月病人的資料做為成效評估，結果發現，介入前 16 個月比介入後的 16 個月，病人得到 MRSA 感染的相對危險比 (RR) 為 2.41 (P=0.003)，而發生血液

MRSA 感染的相對危險比為 5.34 (P=0.014) [26]。方案中所提到的病房、手術室的清潔及隔離和清淨的處理，與本研究的部份結果相同，但本研究另外也發現 MRSA 與 MDRO 監測有關，顯示醫院努力降低多重抗藥性菌株的同時，醫院的 MRSA 也得到抑制，對於特定菌種感染率降低的措施，有可能也可以間接影響到其他細菌的感染率，代表院內感染管制是屬於一種整體性的規劃，措施的推動可得到多元的效益。

2.VRE

VRE 在單變項因子分析中，有二項感染管制措施對其有顯著性影響，分別是醫師不足及是否增加洗手設備，而在多元迴歸模式分析上則無顯著差異。這裡的醫師不足乃是指感染管制醫師不足，對於感染管制醫師的配置，國內查核並無相關規定（僅規定感染症專科醫師），英國皇家病理學院 (Royal College of Pathologists) 則建議每 500 床應配置 0.5 位全職感染管制醫師[27]。

3.ESBL *E. coli*

MDRO 監測之隔離防護措施及由感染管制單位提醒接觸隔離，對 ESBL *E. coli* 有顯著性的影響，而在多元迴歸模式方面也呈現相同的結果，抗生素使用紀錄內容與實施 MDRO 隔離為其預測因子。抗生素的不當使用一直被認為是抗藥性產生的主要原因，過度使用抗生素除了會造成醫療資源的浪費，增加抗生素對人體所產生的副作用外，亦會導致醫院內抗生素壓力的增加，造成醫院內抗藥性菌種之移生與感染[29]。由此可見，抗生素的管制有其必要。

在 MDRO 監測方面同樣也影響到 ESBL *E. coli* 比率的高低，尤其是實施隔離防護措施，國外的一項研究，提到了隔離政策對感染發生率的影響：Zafar 等人於 1990 年至 1996 年，使用綜合性的感染控制方法介入，去降低在一家急性照護教學醫院的梭狀桿菌感染發生率，此一綜合性的感染控制方法包括：隔離政策、教育方案、環境清潔、洗手、滅菌部門的集中、推

車清洗裝置及主動式監測等七大類；並比較介入前後梭狀桿菌感染發生率是否有減少，結果發現，介入前三年（1987年-1989年），該醫院的梭狀桿菌感染個案數共有466位，平均每年155位，而介入後的7年間（1990年-1996年）則搜集到475例個案，平均每年67位，感染個案數降低了60%，且個案數有逐年下降的趨勢[30]。其中，隔離政策為一項有效之感染管制措施，但此篇研究也提醒，單一的感染管制介入並不容易對院內感染防治產生效果，要降低院內感染的發生，仍然需要多方面的介入。

4.CRAB

CRAB 在單變項因子分析中，有較多的感染管制措施對其有顯著性影響，大致上為抗生素使用及防護措施相關，而在多元迴歸模式分析上則無顯著差異。CRAB 與多項的防護措施的查核有關，包括：個人防護裝備、空氣防護、飛沫防護及接觸防護，上述的全防護措施（full-barrier precautions），於國外的研究中可降低血流感染率：Pronovost 等人以美國密西根 108 個 ICU 單位為研究對象（A total of 108 ICUs agreed to participate in the study），研究導管相關血液感染預防措施之成效，於 2004 年 3 月至 2005 年 9 月期間，推行了幾個關於病人安全措施的介入，其中包括：洗手、全防護措施、使用 chlorhexidine 清潔皮膚、使用導管時儘可能避開大腿部位及移除不必要的導管等，結果發現，每千導管人日相關血液感染的中位數從 2.7 降至 0 ($P \leq 0.002$) [31]。而在本研究中，針對防護措施的查核則對 CRAB 的比率有顯著的影響，查核的目的即在於希望醫院能落實院內感染監測、隔離治療及院內感染控制預防措施等工作，及早警覺院內感染事件之發生，達成有效防範於未然之效果，以提升醫院感染控制品質及執行效率；研究也建議，臨床照護人員應確實遵守防護措施，正確使用個人防護裝備，以減少傳染性疾病在醫院內傳播，維護病人及工作人員之安全及健康[32]。

(5)結論與建議

對於不同層級醫院的感染管制措施，建議應增加地區醫院之感染管制措施，而本研究的主要目的在探討各項感染管制措施對抗藥性比率的影響，各項感染管制措施分成：1.人力結構、2.院內感染管制政策、3.抗生素使用、4.手術預防性抗生素使用、5.醫療裝置使用及 6.防護措施。以下就此六大項感染管制措施分項予以建議：在人力結構方面，可增加專任感染管制醫師的配置，因目前各醫院之感染管制醫師並非專任，處理感染管制業務的時間相對受到排擠，如能設置專任感染管制醫師，將使其能更專心於感染管制業務，提升業務品質。院內感染管制政策方面，可加強 MDRO 的監測計畫，例如教育訓練、隔離等。抗生素使用方面，可加強抗生素使用的管制，例如利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限。防護措施方面，洗手促進、病房清潔及防護查核仍是重要，可增加洗手設備、教育宣導等，提升照護者、病人、病人家屬的洗手率，病房清潔的頻率，以減少致病菌的傳染途徑。最後，雖然在本研究中並沒有找到醫療裝置的使用對抗藥性比率影響的相關證據，但並不代表兩者之間毫無相關，國外的文獻仍有導管的使用對 CRAB 的影響報導[31]；本研究中的其他文獻回顧，也提供了許多感染管制措施對院內感染率高低的影響情形，代表不同的感染管制措施對院內感染率及抗藥性比率確實會有影響；然而，為何有些醫院無法落實某些感染管制措施之原因，以現階段而言本研究尚無足夠證據說明這個問題，其原因或許是執行時有技術上的困難，抑或成本效益上的考量等，有待進一步的探討。後續的研究可增加醫院的家數，做大規模的調查，以期提供更完備的感染管制準則，供各家醫院參考。

(6) 計畫重要研究成果及具體建議

1. 計畫之新發現或新發明

感染管制人力方面，醫師不足者，其 VRE 比率 (9.6%) 高於自認沒有醫師不足情況者 (2%， $p=0.021$)；MDRO 控制計畫方面，計畫內容包括實施隔離防護措施者，其 ESBL E. coli 比率為 13.9%，低於不包括者 (34.2%， $p=0.023$)；抗生素使用方面，利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限之醫院，CRAB 的比率較低 (19.2% 及 29.8%， $p=0.045$)；防護措施方面，有增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手之醫院，其 VRE 比率也較低 (2.7% 及 23.3%， $p=0.039$)；有於病人住院中清潔加護病房之醫院，MRSA 比率較低 (66.3% 及 81.3%， $p=0.034$)，而有對員工隔離防護情形進行查核之醫院，其 CRAB 比率也較低 (25.6% 及 44.8%， $p=0.005$)。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

本計畫沒有對民眾進行教育宣導之成果，因本計畫的主要研究對象為各醫院，可針對感染管制措施對醫院提出建議；如要對民眾進行教育宣導則仍以洗手教育為主，因本計畫發現促進醫療人員洗手可降低 VRE 的比率，而民眾也可能接觸到病人，故認為促進民眾洗手應也可降低院內感染情形發生。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 加強地區醫院之感染控制
- (2) 可增加專任感染管制醫師的配置，
- (3) 可加強 MDRO 的監測計畫，
- (4) 加強抗生素使用的管制，
- (5) 洗手促進、病房清潔及防護查核仍須持續推動，
- (6) 後續可擴大調查規模，以期提供更完備的感染管制準則。

(7) 參考文獻

1. Wenzel RP: The Lowbury Lecture. The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* 1995;31:79-87.
2. 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.
3. 陳瑛瑛、王復德、周碧瑟。院內感染抗藥性葡萄球菌菌血症之危險因素探討。榮總護理。2005;22(4):339-47。
4. 張上淳，蘇秋霞，蘇美如等：2007年台灣院內感染監測系統分析報告。感染控制雜誌 2008;18:387-92。
5. Reybrouck G, Vande Putte M, Zumofen M, et al: The organization of infection control in Belgium. *J Hosp Infect* 2001;47:32-5.
6. 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。
7. Graves N: Economics and preventing hospital-acquired infection. *Emerg Infect Dis* 2004;10:561-6.
8. 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.
9. Hay A: Audit in infection control. *J Hosp Infect* 2006;62:270-7.
10. 顏慕庸：我國基層醫療感染控制之困境與展望。台灣醫院感染管制學會。第十五次會員大會暨學術研討會。高雄：高雄市國立中山大學逸仙館。2008年1月20日。
11. 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.
12. 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.
13. 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。
14. 王復德，陳瑛瑛，顏慕庸等：感染管制成效之政策面影響因素。感染控制雜誌 2007;17:229-36。
15. Gaynes R, Richards C, Edwards J, et al: Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7:295-8.
16. Goetz AM, Kedzif S, Wagener M. Feedback to nursing staff as an intervention to reduce catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control* 1999;27:402-4.
17. 許清曉：抗生素的使用如何管制？感染控制雜誌 2005；15(2)：81-87。
18. Huston WJ, Wisconsin EC: Antibiotics: neither cost effective nor 'cough' effective. *The Journal*

19. 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。
20. 王復德，陳瑛瑛，顏慕庸等：感染管制成效指標衡量。感染控制雜誌 2007;17:374-84。
21. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L et al. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hospital Infection* 2004;57:223-7.
22. 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。
23. 楊采菱：台灣革蘭氏陽性細菌抗生素抗藥現況-2008 年抗生素抗藥新知及抗藥性測試國際研討會後記。感染控制雜誌 2009;19(2):121-127。
24. 楊采菱，張上淳，蘇益仁：台灣抗生素抗藥性問題日益嚴重，應加強院內感染控制及抗生素適當使用-MIRL 研討會後記。感染控制雜誌 2008;18(1):56-9。
25. Andersen BM, Rasch M, Syversen G. Is an increase of MRSA in Oslo, Norway, associated with changed infection control policy? *J Infection* 2007;55:531-8.
26. Schelenz S, Tucker D, Georgeu C et al. Significant reduction of endemic MRSA acquisition and infection in cardiothoracic patients by means of an enhanced targeted infection control programme. *J Hospital Infection* 2005;60:104-10.
27. National Audit Office: *The management and control of hospital acquired infection in acute NHS Trusts in England*. London: The Stationery Office. 2000:41-4.
28. Groeneveld AM, Saxinger L. Impact of Case Definition on Clostridium difficile – Associated Disease Rates in Hospitalized Adults. *Am J Infect Control* 2007;35:E191-2.
29. 張峰義，黃政華：外科手術預防性抗生素之合理使用：理論與實務。感染控制雜誌 2005;12:390-5。
30. Zarfar AB, Gaydos LA, Furlong WB et al. Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial Clostridium difficile. *Am J Infect Control* 1998;26:588-93.
31. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
32. 張智華，王復德：臨床照護技術及防護措施查核問題之探討。臨床醫學2008;62:376-381。

(8)圖、表

表 1、各變項計分內容說明

變項名稱	計分內容
感管人力	(1)醫師不足* (2)護理師不足* (3)醫檢師不足* (4)行政人員不足*
感染監測項目	(1)同病房相同菌株監測 (2)院內感染部位監測 (3)侵入性裝置感染率 (4)特定手術部位感染率 (5)院內感染分離菌株感受性監測 (6)交互感染
資訊回饋的方式	(1)感染管制單位網頁 (2)個人公文信箱 (3)函發公文 (4)平面文宣 (5)BBS
搜集感管資料的問題	(1)人力不足* (2)缺乏電腦化蒐集資料* (3)電腦軟體使用訓練不足* (4)收集資料後，缺乏分析的能力* (5)分析資料後未進行檢討改善* (6)院方對院內感染資料不重視* (7)資料無法說服院方進行改善* (8)資料無法說服各相關單位進行改善* (9)院方無意整合各相關單位合作進行改善*
抗生素管制之負責	(1)感染科醫師 (2)院外兼任的感染科醫師 (3)胸腔科醫師 (4)電腦監控
抗生素使用紀錄內容	(1)各科抗生素使用量 (2)各項抗生素使用量 (3)各科抗生素使用費用支出 (4)各項抗生素使用費用支出 (5)抗生素藥費與總藥費比值 (6)各科不當使用抗生素紀錄 (7)各加護單位不當使用抗生素紀錄
MDRO 監測	(1)執行 MDRO 監測 (2)有例行監測 (3)院方只有在發現問題才進行監測* (4)沒有此監測機制* (5)提供 MDRO 相關教育訓練

變項名稱	計分內容
	(6)實施隔離防護措施 (7)環境監測 (8)去除菌落移生
實施 MDRO 隔離防護衛教的對象	(1)病人 (2)照護病人的醫療人員 (3)病人的照護者（包括親友或看護等）
統計報告分發給醫師之方式及配套	(1)E-mail (2)書面 (3)公文 (4)隨身單張 (5)公告網頁下載 (6)分析檢討 (7)追蹤 (8)改善
促進洗手、隔離防護查核及環境清潔	(1)增加洗手設備的配置 (2)更換較護膚的洗手劑 (3)舉辦洗手教育 (4)策劃並執行洗手專案計畫 (5)於病房、檢查室及診間入口等地方張貼洗手海報 (6)懲處沒有落實洗手政策的單位或人員 (7)個人防護裝備的穿脫 (8)標準防護措施 (9)空氣防護措施 (10)飛沫防護措施 (11)接觸防護措施 (12)物品(床單、衣物、餐具、病人物品等)的處理 (13)醫療物品(血壓計、內視鏡、耳溫槍等)的處理 (14)病人住院前清潔隔離病房 (15)病人住院中清潔隔離病房 (16)病人住院後清潔隔離病房 (17)病人住院前清潔加護病房 (18)病人住院中清潔加護病房 (19)病人住院後清潔加護病房 (20)病人住院前清潔住院病房 (21)病人住院中清潔住院病房 (22)病人住院後清潔住院病房

*負向得分

表 2、醫院病床數與員工數之平均值、全距

	全部醫院 n=28	醫學中心 n=8	區域醫院 n=16	地區醫院 n=4
病床數				
總病床數	949(253-2967)	1688(732-2967)	720(465-1243)	387(253-522)
急性一般病床	601(30-2313)	1144(500-2313)	446(30-950)	133(70-178)
加護病床	72(0-245)	128(59-233)	61(0-245)	8(0-11)
隔離病床	18(0-119)	28(0-63)	16(0-119)	8(2-18)
長期照護病床	77(0-294)	72(0-249)	54(0-218)	173(0-294)
精神病床	84(0-500)	60(25-118)	82(0-500)	142(0-297)
員工數				
在職人員數	1427(194-5128)	2916(1726-5128)	1020(450-2001)	349(194-419)
外包人員數	262(30-1044)	508(162-1044)	190(80-508)	67(30-100)
感染管制護理師	3.5(1-11)	5.7(3-11)	2.8(2-5)	1.7(1-2)
感染管制護理師 平均負責床位數	268.9(176.3-383)	261.9(230.3-296.3)	272(176.3-383)	270(222-327)

表 3、醫院感染管制單位所屬、人力結構及其不足情形

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
感管單位所屬				
院本部	21(75)	8(100)	12(75)	1(25)
護理部	2(7.1)	0	0	2(50)
內科部	1(3.6)	0	0	1(25)
感染科	2(7.1)	0	2(12.5)	0
其他(品管中心、 醫療科)	2(7.1)	0	2(12.5)	0
主任委員				
院長	4(14.3)	0	3(18.8)	1(25)
副院長	23(82.1)	8(100)	12(75)	3(75)
感染科主任	1(3.6)	0	1(6.3)	0
感染管制人員有無				
感染管制醫師	23(82.1)	8(100)	13(72.2)	2(50)
感染管制護理師	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
接受流行病學教育	16(57.1)	6(75)	9(56.3)	1(25)
感染管制醫檢師	14(46.4)	8(100)	6(37.5)	0
感管人力不足				
醫師	6(21.4)	2(25)	4(25)	0
護理師	6(21.4)	1(12.5)	5(31.3)	0
醫檢師	5(17.9)	1(12.5)	3(18.8)	1(25)
行政人員	5(17.9)	1(12.5)	4(25)	0
未填	8(28.6)	5(62.5)	5(31.3)	3(75)
人力不足原因				
工作壓力大	11(39.3)	3(37.5)	8(50)	0
院方不重視*	7(25)	0	7(43.8)	0
學習環境缺乏	0	0	0	0
成就感過低	5(17.9)	2(25)	3(18.8)	0
同仁間氣氛不佳	1(3.6)	0	1(6.3)	0
未填	13(46.4)	5(62.5)	4(25)	4(100)

* χ^2 -test, $p < 0.05$

表 4、醫院執行感染管制政策情形

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
院內感染監測方法				
全院病房監測	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
加護病房監測	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
加護病房以外之特定 病房監測	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
侵入性導管監測	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
特殊病原菌監測	28(100)	8(100)	16(100)	4(100)
感染資訊回饋對象				
全院	13(46.4)	3(37.5)	9(56.3)	1(25)
所有醫療單位	16(57.1)	5(62.5)	9(56.3)	2(50)
門診	13(46.4)	3(37.5)	9(56.3)	1(25)
急診	13(46.4)	3(37.5)	9(56.3)	1(25)
一般病房	15(53.6)	6(75)	9(56.3)	1(25)
加護病房	14(50)	6(75)	9(56.3)	1(25)
精神病房	13(46.4)	5(62.5)	9(56.3)	1(25)
其他特殊病房	13(46.4)	5(62.5)	9(56.3)	1(25)
護理部	17(60.7)	7(87.5)	9(56.3)	2(50)
企劃室	13(46.4)	3(37.5)	9(56.3)	1(25)
醫療品質委員會	13(46.4)	3(37.5)	9(56.3)	2(50)
感染資訊回饋方式				
感染管制單位網頁	15(53.6)	5(62.5)	8(50)	2(50)
個人公文信箱	15(53.6)	5(62.5)	8(50)	2(50)
函發公文	9(32.1)	2(25)	6(37.5)	1(25)
平面文宣	9(32.1)	2(25)	5(31.3)	2(50)
BBS	1(3.6)	0	1(6.3)	0

* χ^2 -test, $p < 0.05$

表 5、抗生素審核與管制政策執行情形

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
負責抗生素管制				
感染科醫師	26(92.9)	8(100)	16(100)	2(50)
院外兼任感染科醫師*	2(7.1)	0	0	2(50)
胸腔科醫師	0	0	0	0
電腦監控*	8(29.6)	6(75)	2(12.5)	0
抗生素審核與管制醫師				
醫師數	3.2(0-14)	6.5(2-14)	2.1(0-7)	1(1-1)
感染科醫師數	2.9(0-14)	6.5(2-14)	1.6(0-6)	1(1-1)
非感染科醫師數	0.3(0-6)	0	0.5(0-6)	0
每週所花時間(小時)	12.2(0-40)	12.6(2.5-20)	14.6(0-40)	2.3(0-5)
負責審核床數	347.2(100-1150)	328.1(145-500)	383.3(100-1150)	250(100-400)
管制抗生素類別				
第一線抗生素	2(7.1)	1(12.5)	1(6.3)	0
第二線抗生素	20(71.4)	8(100)	10(62.5)	2(50)
後線抗生素	26(92.9)	8(100)	15(93.8)	3(75)
未填	2(7.1)	0	1(6.3)	1(25)
開放門診使用管制性				
抗生素科別				
胸腔科	8(28.6)	4(50)	4(25)	0
泌尿科	3(10.7)	0	3(18.8)	0
腫瘤科	4(14.3)	1(12.5)	3(18.8)	0
限科限藥	8(28.6)	4(50)	3(18.8)	1(25)
開放急診醫師使用至第				
幾代抗生素				
第一代	3(10.7)	1(12.5)	1(6.3)	1(25)
第二代	1(3.6)	0	0	1(25)
第三代	4(14.3)	2(25)	2(12.5)	0
第四代	10(35.7)	4(50)	5(31.3)	1(25)
未填	10(35.7)	1(12.5)	8(50)	1(25)
開放急診醫師使用管制				
性抗生素權限				
一劑	2(7.1)	1(12.5)	1(6.3)	0
一天	4(14.3)	2(25)	1(6.3)	1(25)
兩天	0	0	0	0
三天以上	11(39.3)	3(37.5)	6(37.5)	2(50)
未填	11(39.3)	2(25)	8(50)	1(25)

*X²-test, p<0.05

表 6、後線抗生素開放及管制方法

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
開放使用之醫療人員				
主治醫師	7(25)	1(12.5)	5(31.3)	1(25)
感染科醫師	19(67.9)	7(87.5)	9(56.3)	3(75)
只要進行抗生素敏感性 試驗皆可使用	5(17.9)	0	4(25)	1(25)
管制方法				
電腦線上管控*	16(57.1)	8(100)	8(50)	0
簡訊傳送	2(7.1)	1(12.5)	0	1(25)
填寫抗生素申請單*	17(60.7)	2(25)	12(75)	3(75)
書面會診	20(71.4)	5(62.5)	12(75)	3(75)
口頭會診	9(32.1)	2(25)	6(37.5)	1(25)

*X²-test, p<0.05

表 7、抗生素使用前例行作業及須照會感染科醫師狀況

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
抗生素使用前例行作業				
血液常規檢查	22(78.6)	8(100)	10(62.5)	4(100)
細菌培養	25(89.3)	8(100)	13(81.5)	4(100)
抗生素感受性試驗	17(60.7)	6(75)	8(50)	3(75)
發生特殊狀況時會診感染科醫師	22(78.6)	8(100)	12(75)	2(50)
須照會感染科醫師狀況				
對目前使用之抗生素產生抗藥性	17(60.7)	6(75)	7(43.8)	4(100)
細菌培養結果未長菌，但感染未控制	17(60.7)	7(87.5)	9(56.3)	1(25)
欲使用二線以上抗生素時	7(25)	4(50)	2(12.5)	1(25)
欲使用三線以上抗生素時	19(67.9)	6(75)	11(68.8)	2(50)
抗生素使用超過 7 天感染現象未改善者	16(57.1)	6(75)	8(50)	2(50)

*X²-test, p<0.05

表 8、抗生素使用紀錄及其配套措施

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
抗生素使用紀錄內容				
各科抗生素使用量	11(39.3)	4(50)	7(43.8)	0
各項抗生素使用量	21(75)	7(87.5)	12(75)	2(50)
各科抗生素使用費用	9(32.1)	4(50)	4(25)	1(25)
各項抗生素使用費用	14(50)	3(37.5)	9(56.3)	2(50)
抗生素藥費與總藥費比值	13(46.4)	5(62.5)	7(43.8)	1(25)
各科不當使用抗生素紀錄	8(28.6)	5(62.5)	2(12.5)	1(25)
各加護單位不當使用抗生素紀錄	3(10.7)	3(62.5)	0	0
抗生素使用紀錄之配套措施				
分析檢討	17(60.7)	7(87.5)	8(50)	2(50)
追蹤	16(57.1)	6(75)	8(50)	2(50)
改善	10(35.7)	5(62.5)	5(31.2)	0
執行配套措施遇到的困難				
資訊系統不良，資料蒐集不全	7(25)	4(50)	3(18.8)	0
人員缺乏分析資料的能力	5(17.9)	2(0.25)	2(12.5)	1(25)
資料的說服力不夠	6(21.4)	2(0.25)	2(12.5)	2(50)
院內醫師配合度不高	6(21.4)	3(37.5)	2(12.5)	1(25)
院方對此資料不重視	0	0	0	0
無抗生素敏感性試驗可說	1(3.6)	1(12.5)	0	0
服各單位進行改善				
抗生素的使用量與績效有關，使用越多、績效越高	1(3.6)	0	1(6.3)	0
未填	14(50)	2(25)	11(68.8)	2(50)

*X²-test, p<0.05

表 9、多重抗藥性菌株 (MDRO) 的控制

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
MDRO 控制計畫內容				
執行 MDRO 監測*	22(78.6)	8(100)	13(81.3)	1(25)
例行監測	20(71.4)	6(75)	13(81.3)	1(25)
發現問題時才進行監測	2(7.1)	2(25)	0	0
MDRO 相關教育訓練	19(67.9)	7(87.5)	11(68.8)	1(25)
實施隔離防護措施	22(78.6)	8(100)	12(75)	2(50)
環境監測	8(28.6)	3(37.5)	4(25)	1(25)
去除菌落移生	4(14.3)	0	4(25)	0
常規鑑定 ESBL				
<i>E. coli</i>	22(78.6)	8(100)	11(68.8)	3(75)
<i>K. pneumoniae</i>	22(78.6)	8(100)	12(75)	3(75)
<i>K. oxytoca</i>	10(35.7)	3(37.5)	5(31.3)	2(50)
<i>P. mirabilis</i>	9(32.1)	2(25)	6(37.5)	1(25)

*X²-test, p<0.05

表 10、臨床分離菌種抗生素感受性報告

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
公告次數				
無公告	2(7.1)	0	1(6.3)	1(25)
公告一次	4(14.3)	0	3(18.8)	1(25)
公告兩次	20(71.4)	7(87.5)	11(68.8)	2(50)
公告三次以上	2(7.1)	1(12.5)	1(6.3)	0
公告方式				
網路公告	12(42.9)	5(62.5)	7(43.8)	0
定期分發給醫師	23(82.1)	7(87.5)	13(81.3)	3(75)
如何將統計報告分發給醫師				
E-mail	8(28.6)	3(37.5)	5(31.3)	0
書面	8(28.6)	2(25)	4(25)	2(50)
公文	2(7.1)	2(25)	0	0
隨身單張	19(67.9)	6(75)	11(68.8)	2(50)

*X²-test, p<0.05

表 11、手術預防性抗生素使用準則相關

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
各科醫師配合度				
非常不配合	1(3.6)	1(12.5)	0	0
不太配合	3(10.7)	0	2(12.5)	0
普通	9(32.1)	4(50)	5(31.3)	0
配合	7(25)	3(37.5)	3(18.8)	1(25)
非常配合	1(3.6)	0	1(6.3)	0
未填	8(28.6)	0	5(31.3)	3(75)
有建立準則之清淨手術				
冠狀動脈繞道手術(開胸及取 大隱靜脈)*	11(39.3)	6(75)	5(31.3)	0
冠狀動脈繞道手術(僅開胸)	10(35.7)	5(62.5)	5(31.3)	0
大腸直腸手術*	6(21.4)	2(25)	4(25)	0
肝藏、膽管、胰藏或膽囊手術	8(28.6)	3(37.8)	4(25)	1(25)
闌尾切除術	14(50)	5(62.5)	6(37.5)	3(75)
疝氣手術	15(53.6)	4(50)	8(50)	3(75)
腹式子宮切除術	15(53.6)	6(75)	8(50)	1(25)
陰道式子宮切除術*	13(46.4)	6(75)	7(43.8)	0
剖腹產	16(57.1)	4(50)	10(62.5)	2(50)
乳房手術	13(46.4)	4(50)	7(43.8)	2(50)
髖關節置換術	18(64.3)	6(75)	9(56.3)	3(75)
膝關節置換術	19(67.9)	6(75)	10(62.5)	3(75)
甲狀腺切除術	14(50)	4(50)	8(50)	2(50)

*X²-test, p<0.05

表 12、各科加護病房醫療裝置使用率(%)

	中心導管使用率	呼吸器使用率	導尿管使用率
綜合科加護病房	61.8(36.9,81.7)	69.5(49.6,87)	75.7(58.4,91.6)
內科加護病房	54.9(25.2,82.5)	62.5(30,89.5)	67.8(40,85.4)
外科加護病房	62.1(47.2,86.5)	59(30,83.2)	76.8(40,91)
兒科加護病房	36.5(10.1,66)	38.8(0,63)	20.8(6.8,43.3)

表 13、各科加護病房醫療裝置相關之院內感染率(‰)

	中心導管相關之 血流感染率	呼吸器相關之 肺炎發生率	導尿管相關之 泌尿道感染率
綜合科加護病房	3.6(0.1,20.6)	1.7(0,9)	5.7(0.2,25.4)
內科加護病房	6.2(0,28.7)	3.2(0,14.3)	5.1(0.2,22.9)
外科加護病房	5.1(0.15,27.5)	2.5(0.2,6.9)	4(0.2,17.2)
兒科加護病房	0.7(0,2.4)	1(0,6.1)	0.6(0,2.3)

表 14、醫院洗手防護相關

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
洗手標準作業程序涵蓋內容				
洗手的時機	24(85.7)	7(87.5)	13(81.3)	4(100)
正確洗手的步驟	24(85.7)	7(87.5)	13(81.3)	4(100)
揮發性洗手劑的使用步驟	18(64.3)	6(75)	11(68.8)	1(25)
消毒性洗手步驟	20(71.4)	7(87.5)	10(62.5)	3(75)
採用消毒性洗手時機	19(67.9)	6(75)	9(56.3)	4(100)
外科刷手	15(53.6)	4(50)	8(50)	3(75)
促進醫療人員洗手方法				
增加洗手設備配置	21(75)	6(75)	11(68.8)	4(100)
更換較護膚的洗手劑	4(14.3)	0	4(25)	0
舉辦洗手教育	23(82.1)	7(87.5)	13(81.3)	3(75)
策劃並執行洗手專案計畫	18(64.3)	7(87.5)	10(62.5)	1(25)
張貼洗手海報	18(64.3)	7(87.5)	9(56.3)	2(50)
懲處沒有落實單位或人員	2(7.1)	2(25)	0	0
含消毒成分乾洗手劑填裝頻率				
用完才重新填裝	8(28.6)	2(25)	5(31.3)	1(25)
密閉包裝，用畢為止	2(7.1)	1(12.5)	0	1(25)
外觀髒污就換	0	0	0	0
2~3 天	0	0	0	0
1 週以內	8(28.6)	2(25)	5(31.3)	1(25)
1 週以上~1 個月以下	4(14.3)	1(12.5)	2(12.5)	1(25)
1 個月以上	0	0	0	0
未填	6(21.4)	2(25)	4(25)	0

*X²-test, p<0.05

表 15、個人防護裝備相關

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
訂定防護裝備使用標準對象				
急診室醫療人員	21(75)	7(87.5)	10(62.5)	4(100)
門診醫療人員*	15(53.6)	6(75)	5(31.3)	4(100)
一般病房醫療人員*	19(67.9)	7(87.5)	8(50)	4(100)
加護病房醫療人員	19(67.9)	6(75)	9(56.3)	4(100)
隔離病房醫療人員	23(82.1)	7(87.5)	12(75)	4(100)
手術室醫療人員	12(42.9)	5(62.5)	4(25)	3(75)
檢驗室醫療人員	17(60.7)	5(62.5)	8(50)	4(100)
行政人員	13(46.4)	5(62.5)	6(37.5)	2(50)
外包人員*	16(57.1)	7(87.5)	6(37.5)	3(75)
警消人員	7(25)	4(50)	2(12.5)	1(25)
殯葬人員*	9(32.1)	5(62.5)	2(12.5)	2(50)
隔離病房防護裝備穿脫依據				
院方訂定	22(78.6)	7(87.5)	11(68.8)	4(100)
依疫情而定	11(39.3)	4(50)	5(31.3)	2(50)
依個案病情而定	6(21.4)	4(50)	2(12.5)	0
隔離防護措施衛教對象				
病人	20(71.4)	6(75)	11(68.8)	3(75)
病人家屬	18(64.3)	6(75)	9(56.3)	3(75)
訪客	17(60.7)	6(75)	9(56.3)	2(50)
看護	20(71.4)	6(75)	11(68.8)	3(75)

*X²-test, p<0.05

表 16、隔離防護措施查核相關

	全部醫院 n=28(%)	醫學中心 n=8(%)	區域醫院 n=16(%)	地區醫院 n=4(%)
查核內容				
個人防護裝備穿脫	15(53.6)	6(75)	7(43.8)	2(50)
標準防護措施	17(60.7)	6(75)	8(50)	3(75)
空氣防護措施	14(50)	6(75)	6(37.5)	2(50)
飛沫防護措施*	12(42.9)	6(75)	4(25)	2(50)
接觸防護措施	18(64.3)	6(75)	9(56.3)	3(75)
物品(床單、餐具等)的處理	14(50)	5(62.5)	7(43.8)	2(50)
醫療物品的處理	15(53.6)	5(62.5)	8(50)	2(50)
查核方式				
臨床自評	9(32.1)	4(50)	4(25)	1(25)
感染管制師抽查	20(71.5)	6(75)	11(68.8)	3(75)
負責查核人員				
護理長	7(25)	4(50)	2(12.5)	1(25)
感染管制護士	19(67.9)	5(62.5)	11(68.8)	3(75)
感控種子成員	4(14.3)	2(25)	2(12.5)	0
各單位內部人員	4(14.3)	1(12.5)	3(18.8)	0
查核頻率				
不定期	14(50)	3(37.5)	8(50)	3(75)
每月	4(14.3)	2(25)	2(12.5)	0
每 2 個月	0	0	0	0
每季	0	0	0	0
每半年	0	0	0	0
每年	0	0	0	0
未填	10(35.7)	3(37.5)	6(37.5)	1(25)

*X²-test, p<0.05

表 17、不同年度抗藥性比率資料 (n=28)

單位：%

菌株/年度	2006	2007	2008	p-value
MRSA	64.40(6-84.8)	66.32(4.8-88.5)	64.57(4.9-87.7)	0.923
VRE	5.77(0-33.3)	9.16(0-66.7)	10.99(0-50)	0.432
ESBL <i>E coli.</i>	16.48(1.1-42.9)	16.24(0.8-40)	14.98(2.3-28)	0.889
ESBL <i>K. pneumoniae</i>	21.61(0.2-43.1)	21.73(2.4-41.6)	22.09(1.1-38.3)	0.990
Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>	24.65(0-63)	31.76(5.8-70)	37.70(0-65)	0.075
Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i>	14.85(0-79)	12.77(0-39.3)	9.68(0-20.1)	0.353

Kruskal-Wallis Test

表 18、不同層級醫院之抗藥性比率平均值

單位：%

菌種	全部醫院 n=28	醫學中心 n=8	區域醫院 n=16	地區醫院 n=4	p
MRSA	65.2(5-84)	66.9(50-75)	62.2(5-84)	73.2(66-81)	0.559
VRE	8.6(0-50)	8.9(2-24)	9.5(0-50)	3.3(0-11)	0.542
ESBL E. coli	15.9(1-35)	16.1(8-27)	13.8(1-33)	25.1(15-35)	0.388
ESBL K. pneumoniae	21.9(1-40)	24.9(13-34)	18.9(1-40)	26.7(24-29)	0.340
CRAB	32(6-66)	21.5(6-39)	35.7(24-66)	43.9(22-61)	0.088
Carbapenem-resistant Paeruginosa	12.4(0-37)	12.1(2-20)	11.9(0-37)	16.0(7-25)	0.779

Kruskal-Wallis Test

表 19、不同感染管制措施之 MRSA 比率(n=24)

變項	是 %中位數 (最小值-最大值)	否 %中位數 (最小值-最大值)	p
MDRO 控制計畫			
MDRO 控制計畫的內容包括去除菌 落移生	46.3(5-69)	69.7(50-84)	0.049
防護措施			
策劃並執行洗手專案計畫以促進醫療人員 洗手	65.6(5-84)	73.9(69-81)	0.022
病人住院中清潔加護病房	66.3(5-81)	81.3(78-84)	0.034

Mann-Whitney test

表 20、不同感染管制措施之 VRE 比率(n=23)

變項	是 %中位數 (最小值-最大值)	否 %中位數 (最小值-最大值)	p
感染管制人力			
醫師不足	9.6(3-24)	2.0(0-50)	0.021
防護措施			
增加洗手設備的配置以促進醫療人員洗手	2.7(0-11)	23.3(2-50)	0.039

Mann-Whitney test

表 21、不同感染管制措施之 ESBL E. coli 比率(n=20)

變項	是 %中位數 (最小值-最大值)	否 %中位數 (最小值-最大值)	p
MDRO 控制計畫			
MDRO 控制計畫包括實施隔離防護措施	13.9(1-27)	34.2(33-35)	0.023
若實驗室分離出 MDRO，則由感染管制單位提醒接觸隔離	14.7(1-35)	22.3(11-33)	0.044
Mann-Whitney test			

表 22、不同感染管制措施之 CRAB 比率(n=22)

變項	是 %中位數 (最小值-最大值)	否 %中位數 (最小值-最大值)	p
抗生素使用			
利用感染科管制，而不開放門急診醫師使用管制性抗生素的權限	19.2(6-39)	29.8(22-66)	0.045
MDRO 控制計畫			
若實驗室分離出 MDRO，則由微生物實驗室提醒接觸隔離	18.9(8-24)	34.2(6-66)	0.041
防護措施			
病房檢查室及診間入口等地方張貼洗手海報以促進醫療人員洗手	23.8(6-45)	48.4(30-66)	0.006
對員工隔離防護措施情形進行查核	25.6(6-48)	44.8(41-66)	0.005
查核內容包括個人防護裝備的穿脫	28.0(6-42)	46.6(24-66)	0.015
查核內容包括空氣防護措施	25.6(6-42)	43.1(24-66)	0.016
查核內容包括飛沫防護措施	25.6(6-42)	43.1(24-66)	0.016
查核內容包括接觸防護措施	27.3(6-48)	44.8(29-66)	0.021
查核內容包括物品的處理	25.6(6-48)	41.5(11-66)	0.041
Mann-Whitney test			

表 23、迴歸模式分析結果

變項	MRSA			ESBL E. coli			ESBL K. pneumoniae		
	β	95%C.I.	P	β	95%C.I.	P	β	95%C.I.	P
感染監測項目	-0.060	(-0.095,-0.024)	0.002	-	-	-	-0.026	(-0.046,-0.005)	0.017
抗生素使用紀錄內容	-	-	-	-0.039	(-0.060,-0.018)	0.001	-0.030	(-0.052,-0.008)	0.012
MDRO 監測	-0.029	(-0.054,-0.004)	0.024	-	-	-	-	-	-
實施 MDRO 隔離 防護衛教對象	-	-	-	-0.040	(-0.073,-0.007)	0.020	-	-	-

所有變項：感管人力、感染監測項目、資訊回饋的方式、搜集感管資料的問題、抗生素管制之負責、抗生素使用紀錄內容、MDRO 監測、實施 MDRO 隔離防護衛教的對象、統計報告分發給醫師之方式及配套、促進洗手、隔離防護查核及環境清潔、床位數層級（600 床以下/601-1000 床/1001 床以上）。

子計畫 4 建立微生物監測／警示系統

摘要

(1) 中文摘要

研究目的：利用資訊系統監測分離菌種資料，建立自動化即時監測機制協助警示醫療相關感染異常事件之發生。

研究方法：擷取醫院資訊系統及實驗室資訊系統之資料，建立運算邏輯及監測參數，以偵測全院性或單位別的特定菌種醫療相關感染異常情形，並與現行院感護士監測並行，分析監偵測機制之效能。

主要發現：以 Mean + 2SD 為閾值(2S rule)監測全院菌株，發現 2.7% (4/150) 的偵測點超過閾值。分單位別監測，以 2S rule 為標準，有 2.3% (76/3300) 的監測點超過閾值；若以連續二個月增加超過 100%或連續三個月超過 50% 為標準(Relative Increase, RI)，0.5% (17/3300)的偵測點違反管制規則。5 次的群突發中，5 件群突發之案件，2S rule 及 RI 均可測得 66.7% (4/6)之群突發案件。

結論及建議事項：本計畫運用本院之微生物資料庫分析探討運用微生物來監測發生群突發之價值，以近期之群突發案件來驗證，Mean + 2SD (2S rule) 及連續二個月增加超過 100%或連續三個月超過 50%為標準(Relative Increase, RI)，都有不錯的效果，發現除開刀房群聚無法測得外，其餘四個群突發皆可測得，而且可能可提早警示。雖然其敏感性需要更長期的收案測試觀察來進一步驗證，我們認為電腦化微生物監測警/示系統可協助感控人員偵測群突發。

關鍵詞：院內感染、群突發、電腦監控

(2)英文摘要

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.

Materials and 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 were evaluated with the parameters from the preliminary model of this microbiological surveillance system. After such verification process, the system was run concurrently and compared with regular nosocomial infection surveillance conducted by infection control nurses in regular basis. The performance selected computerized parameters of the surveillance system was analyzed

Major Findings : Using the 2S rule as detection threshold, 4 alarms (2.7%) was identified hospital-wide. With 2S rule as alarming threshold and location as detection target, 76 (2.3%) alarms were identified. And the corresponding figure for the RI rule was 17 (0.5%). Both rules successfully detected four of six outbreaks.

Conclusion and Suggestion:A computer-based tracking system was successfully developed using microbiologic data as an aid in detecting potential outbreaks of healthcare-associated infections on a hospital setting. Both the 2S rule and RI rule successfully alarmed 80% of outbreaks with the false-positive rate of 2.3% and 0.3% respectively. In some cases, the system seemed to alarm earlier than the ICP. Though longer testing would be required to improve and address the sensitivity of the computerized surveillance system, it seemed to be adequate to assist ICP to detect potential outbreak.

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

本文

(1)前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

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。

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感染分離菌株的抗生素感受性統計表，提供臨床醫師用藥之參考，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。如何進一步利用此微生物資料庫，即時、客觀地發現可能之感控異常事件，來彌補現行監測系統之弱點是一值得努力的方向。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]。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。

(2)材料與方法

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[檢體簽收日期]2006/01/01 為起點。擷取之院內感染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*)。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，運用 BI (Business Information)之概念，將欲擷取之資料以新增查詢之方式以[最後更新日期]為切點，依時序新增轉入(複製)至 MDB 資料表。

各菌種培養菌株數及比率將依單位別分析比較。依每月分析資料，計算描述型之統計指標，如平均數±標準差等。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，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，以分析此系統之效能。

(3)結果

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® 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且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)*，資料以單位別及月交叉分析，並計算其平均數、標準偏差、中位數。

3. 驗證電腦化警示參數

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。

以 2009 全院分離菌株數之資料(表一)分析，以 1_{2s} rule 為標準，發現 VRE 之分離數在二、四、七、八月有違反之情況(圖七)，亦即有 2.7% (4/150) 的偵測點違反管制規則。以月及送檢單位為監測之單元，同樣以 1_{2s} rule 為標準，共監控 15 菌種、22 個單位、10 個月，有違反之情況者共 76 次(表二)，換言之即 2.3% 的偵測點違反管制規則。若以月及送檢單位為監測之單元，以連續二個月超過 100% 增加或連續三個月超過 50% 為標準(Relative Increase, RI)，同樣監控 15 菌種 22 個單位期間為 10 個月，有違反之情況者共 10 次，如 Table 2，換言之即 0.5% (17/3300) 的偵測點違反管制規則。

若以感控調查之結果為標準， 1_{2s} rule 之偽陽性率為 2.3% (76/3300)，RI 之偽陽性率 0.5% (17/3300)，以 2007~2009 年 6 件群突發之案件來看， 1_{2s} rule 及 RI 均可測得 67.7% (4/6) 之群突發案件。

(4)討論

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。以感控調查之結果為標準， 1_{2s} rule 之偽陽性率為 2.3% (76/3300)，RI 之偽陽性率 0.5% (17/3300)。以 200~2009 年群突發之案件來看， 1_{2s} rule 及 RI 均可測得 66.7% (4/6)之群突發案件。

(5)結論與建議

本計畫運用本院之微生物資料庫分析探討運用微生物來監測發生群突發之價值，以群突發案件來驗證，Mean + 2SD (2S rule)及連續二個月增加超過 100%或連續三個月超過 50%為標準(Relative Increase, RI)，都有不錯的效果，發現除開刀房群聚無法測得外，其餘四個群突發皆可測得，而且可能可提早警示。雖然其敏感性需要更長期的收案測試觀察來進一步驗證，我們認為電腦化微生物監測警/示系統可協助感控人員偵測群突發。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

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[®] 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)*，資料以單位別及時間區間交叉分析，並計算其平均數、標準偏差。
3. 驗證電腦化警示參數： $\text{Mean} + 2\text{SD}$ (2S rule)及連續二個月增加超過 100% 或連續三個月超過 50% 為標準(Relative Increase, RI)，都有不錯的效果，發現除開刀房群聚無法測得外，其餘四個群突發皆可測得，而且可能可提早警示。雖然其敏感性需要更長期的收案測試觀察來進一步驗證，我們認為電腦化微生物監測警/示系統可協助感控人員偵測群突發。

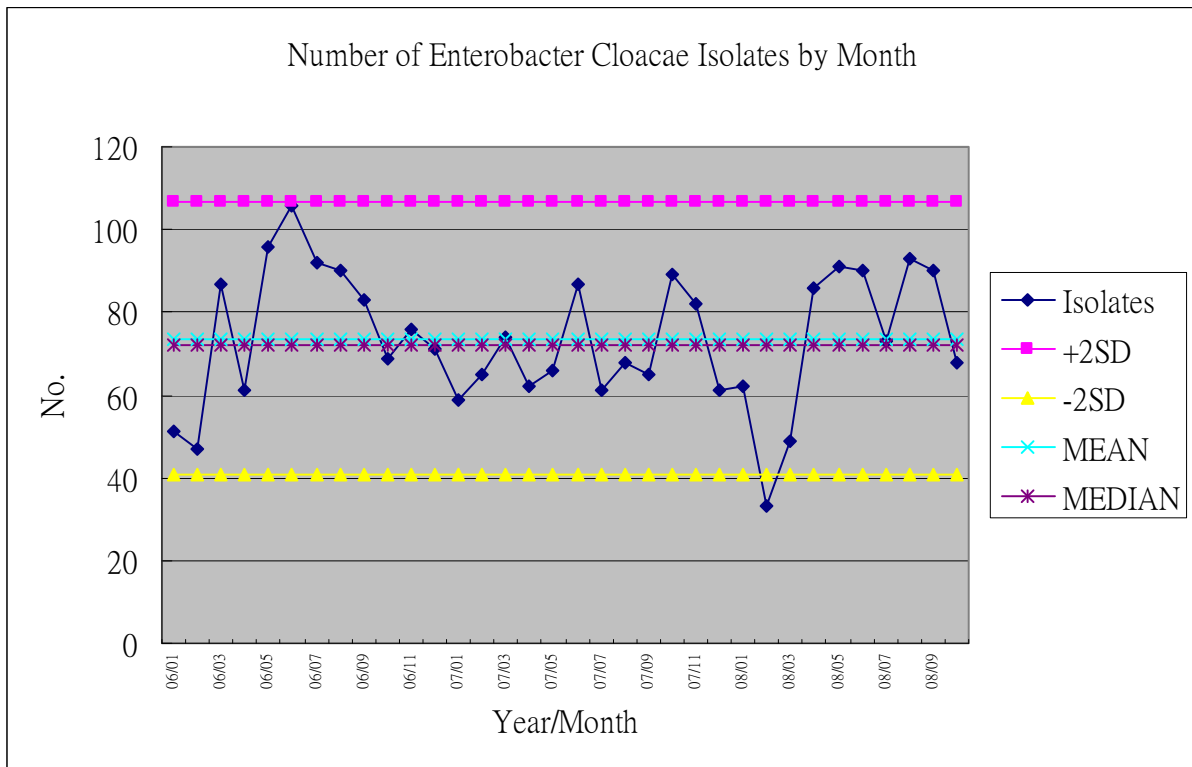
具體建議

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， $\text{Mean} + 2\text{SD}$ (2S rule)及連續二個月增加超過 100%或連續三個月超過 50%為標準(Relative Increase, RI)，都有不錯的效果，可更長期的收案測試觀察來進一步驗證其敏感度，並考慮將其應用於臨床以提高院內感染群突發之偵測能力。

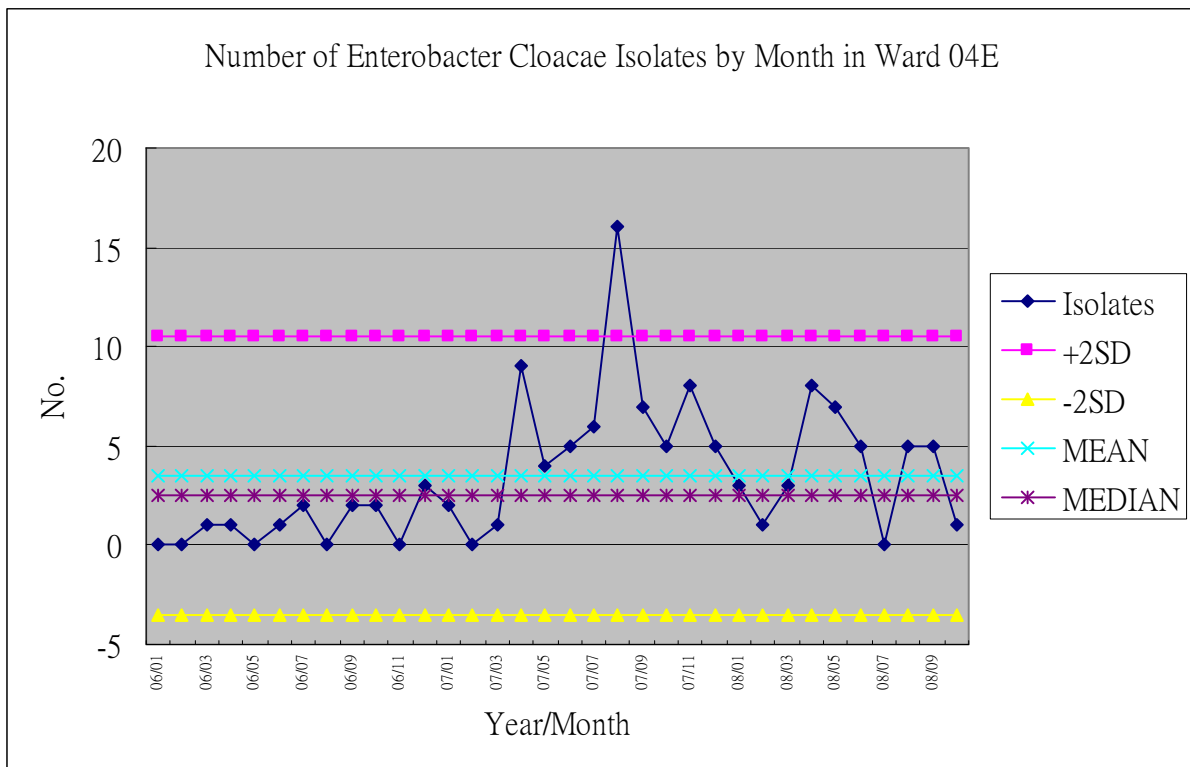
(7) 參考文獻

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, Krajden 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.

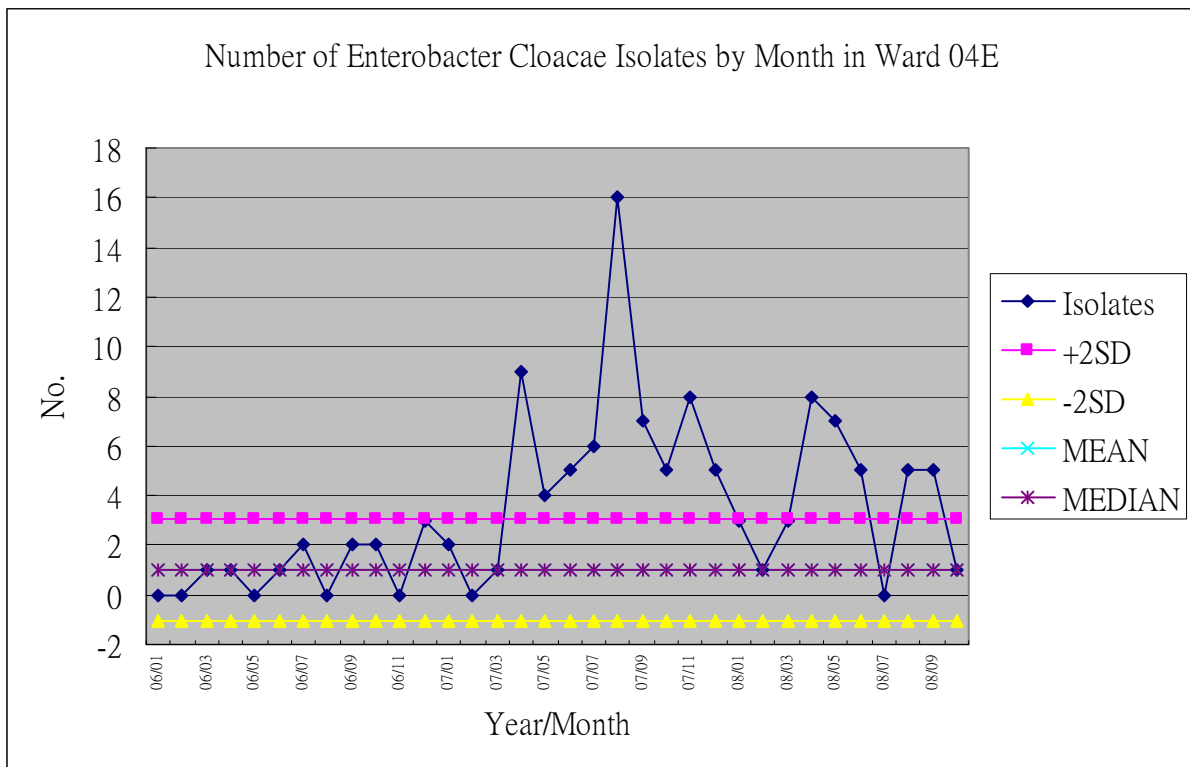
(8)圖、表



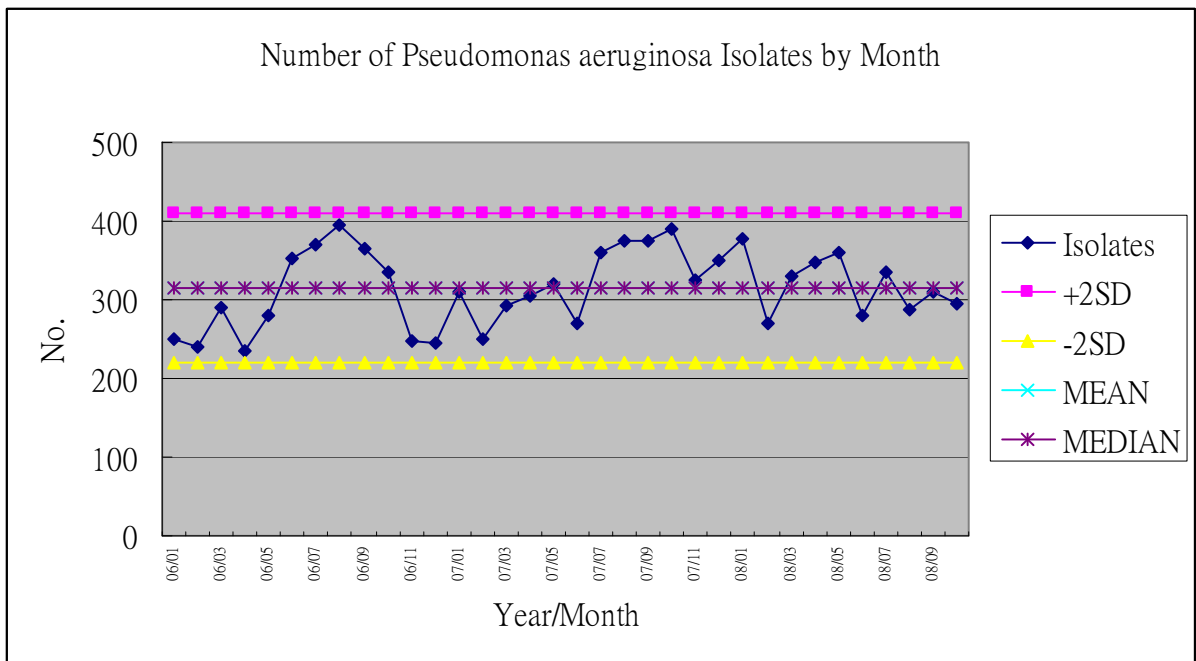
圖一、全院月 Enterobacter cloacae 分離數。由 2SD 規則無法發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發。



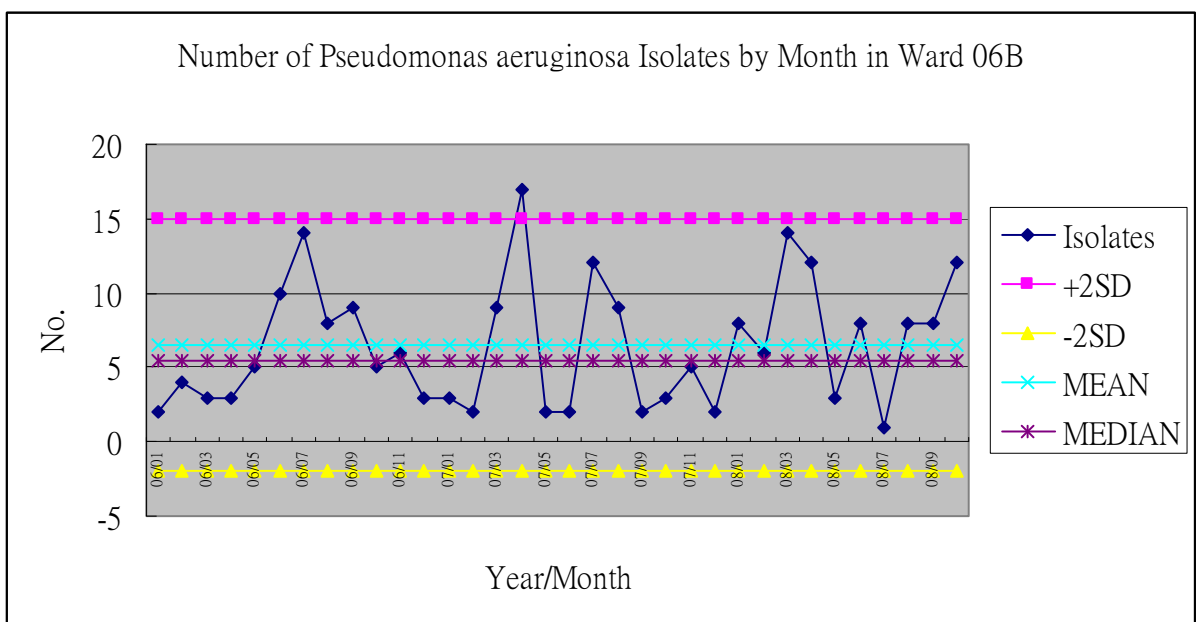
圖二、04E 病房月 Enterobacter cloacae 分離數。以整體之平均數加 2 個標準差為判定標準，可發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發。



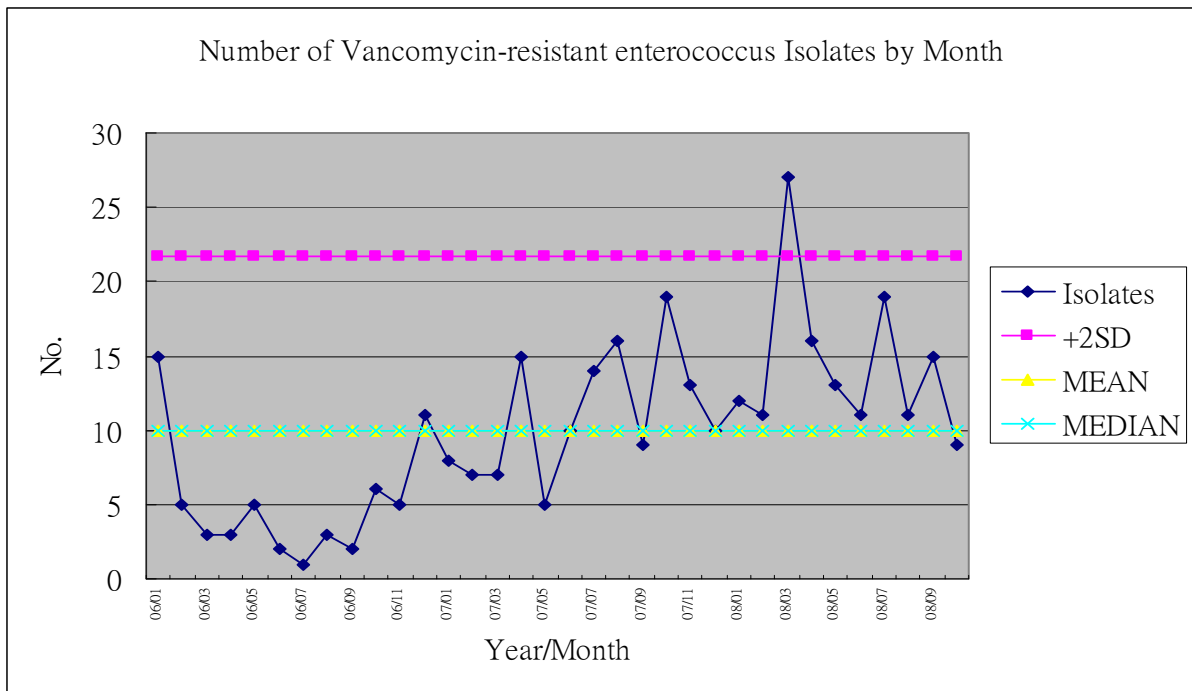
圖三、04E 病房月 Enterobacter cloacae 分離數。以 2006 年 1~12 月之平均數加 2 個標準差為判定標準，除可發現 2007 年 07~08 月 04E 病房之群突發，並可發現 2007 年 4~6 月均已超過 2 個標準差。



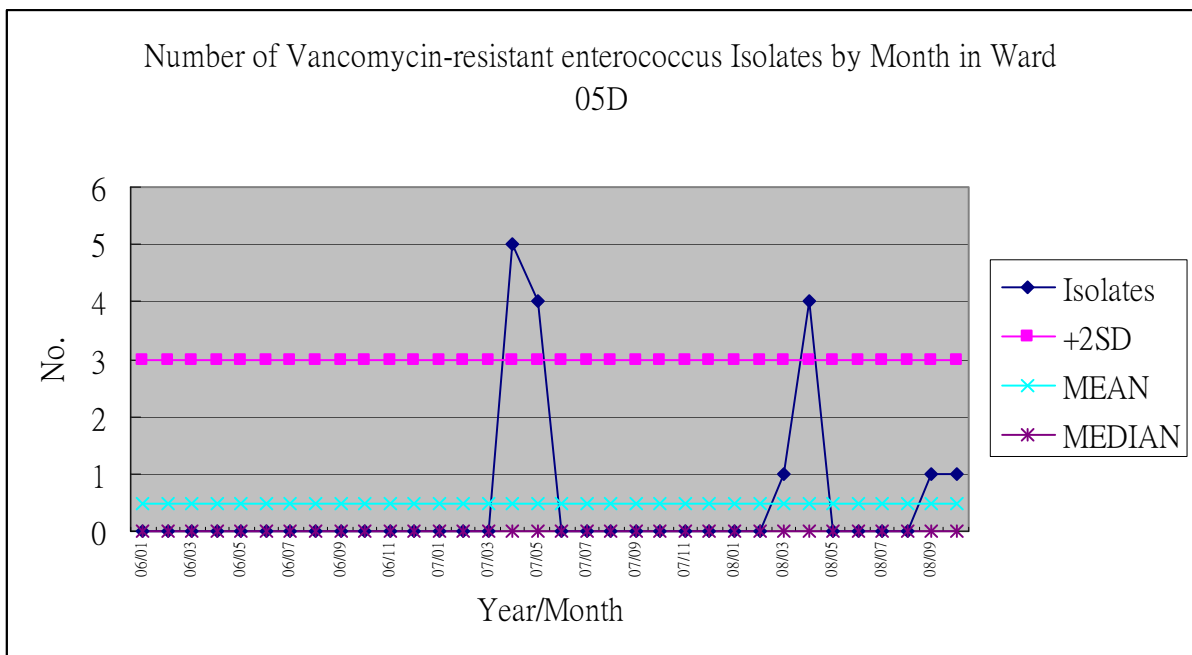
圖四、全院月 Pseudomonas aeruginosa 分離數。由 2SD 規則無法發現 2008 年 02 月泌尿科病患輸尿管鏡檢術後疑似 Pseudomonas aeruginosa 感染。



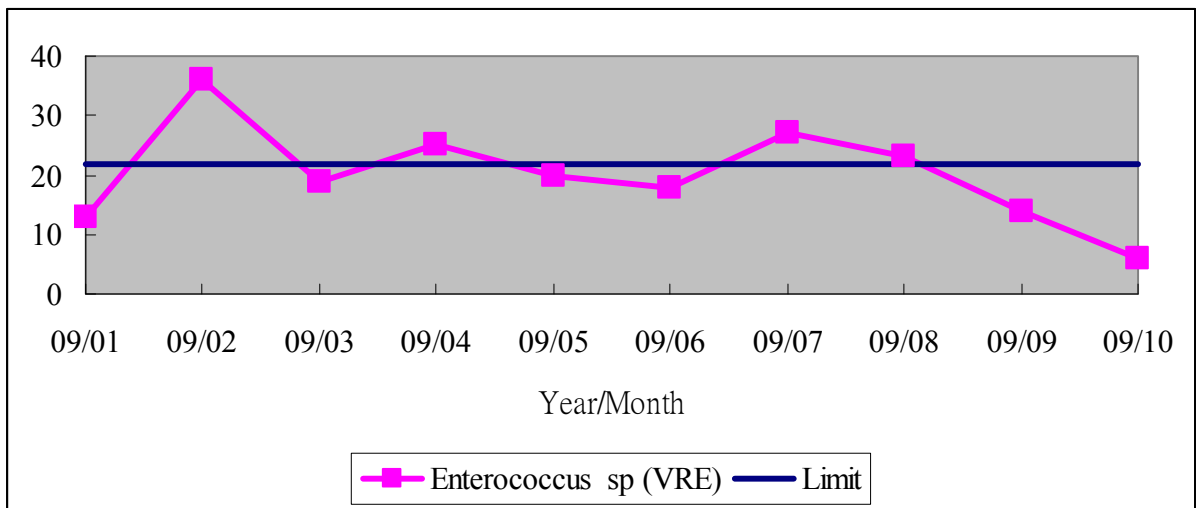
圖五、06B 病房月 Pseudomonas aeruginosa 分離數。由 2SD 規則無法發現 2008 年 02 月泌尿科病患輸尿管鏡檢術後疑似 Pseudomonas aeruginosa 感染。



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。



圖六、05D 病房月 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，並可看出 2007 年 4~5 月可能有群聚。



圖七、以 1_{2s} rule 為標準，全院 2009 年 VRE 之分離數在二、四、七、八月超過上限。

表一、全院 2009 年月分離菌株數監控表

Isolate	09/01	09/02	09/03	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	Limit
E. coli	393	412	391	439	451	493	512	491	463	441	593.5
K. pneumoniae	183	172	190	200	200	198	269	238	228	229	303.5
E. cloacae	51	52	80	65	80	67	84	81	58	49	106
P. mirabilis	85	80	100	86	53	80	94	101	93	88	112.3
E. coli (ESBL)	43	28	31	30	51	52	30	26	40	54	55.3
K. Pneumoniae (ESBL)	23	26	23	33	20	24	27	21	33	19	38.2
P. mirabilis (ESBL)	8	5	3	7	10	4	5	7	9	10	16.5
P. aeruginosa	272	244	239	236	232	273	300	240	254	306	399.9
B. cepacia	29	24	29	30	29	21	27	11	9	8	55.5
A. baumannii	133	115	94	111	121	122	132	120	116	127	193.8
A.baumannii (XDR)	58	51	48	40	40	62	60	63	40	37	67.6
P. aeruginosa (XDR)	8	3	1	2	1	2	3	1	2	1	19.8
S. aureus (MSSA)	99	115	90	113	117	83	91	105	121	120	154.6
S. aureus (MRSA)	120	104	121	98	97	108	133	108	107	85	239.2
Enterococcus sp (VRE)	13	36	19	25	20	18	27	23	14	6	21.8

表二、全院 2009 年單位別月分離菌株數違反 12S rule 一覽表

Location	Isolate	09/01	09/02	09/03	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	Limit
OPD	E. coli (ESBL)	9	5	1	7	10	9	4	8	8	4	6.7
04D	K. pneumoniae	4	4	4	1	5	0	5	6	2	3	4.9
08A	Enterococcus sp (VRE)	6	10	1	6	2	0	7	7	4	4	6.5
ER	Enterococcus sp (VRE)	1	4	0	3	0	2	1	5	0	2	2.8
03D	A.baumannii (XDR)	19	5	8	0	1	13	2	2	1	1	9.7
05C	A.baumannii (XDR)	4	15	7	7	8	12	20	20	11	18	19.9
05D	B. cepacia	11	5	4	4	2	5	10	1	1	1	9.9
08B	Enterococcus sp (VRE)	0	3	4	0	0	1	2	0	0	0	2.5
08D	K. pneumoniae	9	2	2	16	4	6	11	3	4	5	10.3
09A	P. mirabilis	6	5	9	4	4	0	5	8	11	1	8.7
09B	E. cloacae	4	3	2	0	2	1	2	5	5	1	4.8
OPD	K. Pneumoniae (ESBL)	0	1	1	0	0	4	0	0	4	2	2.6
OPD	Enterococcus sp (VRE)	1	1	1	2	0	3	1	1	1	0	1.8
03D	E. cloacae	3	3	10	4	5	2	2	7	0	2	9.7
03D	K. Pneumoniae (ESBL)	2	1	0	6	2	4	4	0	2	0	5.8
04B	K. pneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	2.6
04B	E. cloacae	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
04D	E. coli	8	8	8	6	20	11	14	10	8	11	14
04D	E. coli (ESBL)	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0	1
04D	A. baumannii	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2.2
05C	Enterococcus sp (VRE)	2	12	3	2	1	4	3	3	2	0	8.1
05D	E. coli (ESBL)	0	0	1	0	2	1	0	0	0	5	3.3
05D	A.baumannii (XDR)	4	4	2	6	7	8	10	8	1	0	8.7
06A	P. mirabilis (ESBL)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1

Location	Isolate	09/01	09/02	09/03	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	Limit
07A	P. mirabilis (ESBL)	3	0	0	0	0	1	3	2	4	1	3.6
07A	A.baumannii (XDR)	11	9	10	10	9	11	13	12	6	3	12.6
08A	E. coli (ESBL)	3	2	0	1	0	1	0	1	4	6	5.4
08A	K. Pneumoniae (ESBL)	2	7	0	4	4	2	1	2	4	2	6.3
08A	S. aureus (MSSA)	2	3	3	0	5	2	1	4	2	9	6.7
08B	A.baumannii (XDR)	3	1	3	2	1	6	2	4	3	4	4.7
08B	S. aureus (MSSA)	0	9	6	6	6	1	3	4	6	6	8.9
08D	P. mirabilis	7	1	2	1	1	5	2	3	0	2	5.4
08D	A.baumannii (XDR)	1	0	2	4	1	2	0	0	0	0	2.6
08D	Enterococcus sp (VRE)	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1
09A	A. baumannii	5	2	4	2	6	1	2	9	3	3	7
09A	S. aureus (MSSA)	12	11	8	5	8	13	8	10	11	6	12.6
09B	E. coli	15	8	6	16	4	6	11	9	7	13	15.6
09B	P. aeruginosa	14	15	8	9	11	11	20	7	9	7	18.7
09B	B. cepacia	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1
09B	A.baumannii (XDR)	0	2	3	1	2	1	1	0	1	0	2.6
09B	S. aureus (MSSA)	1	5	3	9	0	1	1	2	6	6	7.8
09D	P. mirabilis	1	1	1	2	1	3	0	1	1	0	2.9
09D	K. Pneumoniae (ESBL)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
09D	B. cepacia	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
09D	S. aureus (MRSA)	2	8	6	0	0	0	0	2	0	1	7.1
11D	K. pneumoniae	10	12	6	10	11	13	3	8	16	8	15.4
11D	E. coli (ESBL)	2	0	0	2	7	1	0	1	0	3	3
12D	E. coli	1	4	2	3	5	2	3	2	7	0	6.8
12D	P. mirabilis	0	0	1	0	1	3	1	0	0	0	2.6

Location	Isolate	09/01	09/02	09/03	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	Limit
12D	K. Pneumoniae (ESBL)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
ER	P. mirabilis	28	26	31	31	23	35	25	36	36	39	37.4
ER	E. coli (ESBL)	10	10	12	13	16	24	14	10	16	18	20.4
OPD	E. coli	89	84	85	115	95	104	138	121	120	115	133.7
OPD	K. pneumoniae	16	13	16	28	23	30	47	27	37	30	40
OPD	E. cloacae	3	2	8	8	9	14	6	6	7	8	12.9
OPD	S. aureus (MSSA)	27	32	28	40	47	18	21	30	39	31	46.7

表三、全院 2009 年單位別月分離菌株數違反 RI rule*一覽表

Location	Isolate	09/01	09/02	09/03	09/04	09/05	09/06	09/07	09/08	09/09	09/10	MEAN
03D	A.baumannii (XDR)	486.8%	54.4%	147.1%	-100.0%	-69.1%	301.5%	-38.2%	-38.2%	-69.1%	-69.1%	3.2
04D	E. coli	12.0%	12.0%	12.0%	-16.0%	180.0%	54.0%	96.0%	40.0%	12.0%	54.0%	7.1
04D	K. pneumoniae A.baumannii	77.0%	77.0%	77.0%	-55.7%	121.3%	-100.0%	121.3%	165.6%	-11.5%	32.8%	2.3
05D	(XDR) A.baumannii	-7.9%	-7.9%	-54.0%	38.1%	61.2%	84.2%	130.2%	84.2%	-77.0%	-100.0%	4.3
07A	(XDR)	54.0%	26.0%	40.0%	40.0%	26.0%	54.0%	82.0%	68.0%	-16.0%	-58.0%	7.1
08A	Enterococcus sp (VRE)	136.8%	294.7%	-60.5%	136.8%	-21.1%	-100.0%	176.3%	176.3%	57.9%	57.9%	2.5
08B	S. aureus (MSSA)	-100.0%	126.6%	51.1%	51.1%	51.1%	-74.8%	-24.5%	0.7%	51.1%	51.1%	4.0
08B	Enterococcus sp (VRE)	-100.0%	150.0%	233.3%	-100.0%	-100.0%	-16.7%	66.7%	-100.0%	-100.0%	-100.0%	1.2
08D	P. mirabilis Enterococcus	188.2%	-58.8%	-17.6%	-58.8%	-58.8%	105.9%	-17.6%	23.5%	-100.0%	-17.6%	2.4
09A	sp (VRE)	-100.0%	-100.0%	-100.0%	-100.0%	100.0%	300.0%	200.0%	100.0%	-100.0%	-100.0%	1.0

*RI rule: 以月平均為基準點，以連續二個月超過 100%增加或連續三個月超過 50%為判定標準。

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

摘要

(1) 中文摘要

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，由實驗結果可以看到對於 Vancomycin resistant *Enterococcus*(VRE)主動監測並採隔離措施，能看出 VRE 移生率雖然因外在因素持續上升，但是藉由主動監測及時感控措施介入，三軍總醫院從 2002 年至 2008 年加護病房移生率維持在約 10%，且此次研究期間加護病房院內 VRE 感染個案數平均每個月不到 1 例；而關於 MRSA 主動早期偵測的結果則為：97 年 8 月至 98 年 3 月共計監測 200 位入住內科加護中心之新病人，共有 47 位病人被測出帶有 MRSA，比率為 23.5%，若進一步以卡方統計方法比較實驗期間與前一年內科加護病房病人培養 MRSA 所佔比率，P 值>0.05，未達統計學上之顯著意義，對於實驗結果未能顯示有效降低 MRSA 比率的原因可能為研究期程過短、樣本檢測費用過高導致樣本數選擇過少，及缺乏陽性個案後續追蹤隔離措施結果，但是從另一個角度來看，內科加護中心 MRSA 院內感染個案數，在 98 年 1 至 9 月期間僅於 5 月份出現 1 例，而且雖然早期偵測 MRSA 帶菌監測個案數於 3 月份達到預計收案數 200 例，但是醫護人員落實對於照護病人執行接觸隔離措施，所以內科加護中心 MRSA 院內感染

平均個案數能維持幾近於 0。所以整體來說，對於病人 VRE 或 MRSA 主動監測並落實接觸隔離措施，對於預防院內 VRE 及 MRSA 細菌的傳播有一定的效益存在，然而在移生率方面則有待進一步研究比較。

關鍵詞：

(2)英文摘要

Since 1940, bacterial infection has been successfully treated by introduction of antibiotics, but resistant species have evolved through the selection pressure of antibiotics too. Most of bacteria have developed the character of drug resistance and become the major pathogens of health-associated infections (HAIs) 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 HAI by controlling with active microbiologic surveillance in ICU. During the study period, with executing active surveillance of VRE and patient isolation policy, there is less than 1 VRE case per month, and the VRE colonization rate in ICU of Tri-Service General Hospital from 2002 until 2008 was maintained at about 10% in average.

For the result of MRSA active surveillance in early stage, the colonization rate is 23.5% upon ICU admission (47 out of 200 patients). But there is no significant difference between the proportions of patients with MRSA colonization when comparing the study result with last year by Chi-square statistic method. The possible reasons that the implementation didn't decrease the MRSA colonization rate might be resulted by short study period, high cost of surveillance culture then result in low sample size, and didn't follow up the executing result of contact isolation for positive case. But from the other view, only one HAI case of MRSA found in May during Jan to Sep in 2009. Even though the collection of 200 sample sizes was completed in Mar 2009, but as the result of implementing the contact isolation policy by healthcare personnel, the HAI case of MRSA in ICU is near to zero in average. As a conclusion, executing VRE or MRSA surveillance and cooperate with enforced contact isolation policy

is an effective strategy to prevent VRE or MRSA transmission within the hospital. However, the impact of active surveillance in VRE and MRSA colonization rate will need further study in advance.

本文

(1)前言

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。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 μ 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 β -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 pulstotype 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。

(2)材料與方法

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。

(3)結果

一、 加護病房 VRE 主動監測及隔離措施

對於加護病房 VRE 主動監測及隔離措施，從表一可以看出從 97 年 6 月至 98 年 8 月，雖然因為國內目前抗藥性細菌廣泛分布的原因下，主動病人 VRE 監測，移生率持續上升，但是加護中心院內感染個案數仍持續維持不到 1 例，所以整體來說，VRE 主動監測並落實照護此類病人感染管制措施，對於院內 VRE 細菌的傳播有一定的效益存在。

	9706	9707	9708	9709	9710	9711	9712	9801	9802	9803	9804	9805	9806	9807	9808
VRE監測個數	287	305	260	270	288	329	332	359	367	383	381	342	384	367	300
VRE移生個數	27	34	36	22	19	46	22	44	50	68	58	49	72	63	28
VRE移生率(%)	9.4	11.1	13.9	8.2	6.6	14	6.6	12.3	13.6	17.7	15.2	14.3	18.7	17.1	9.3
VRE院內感染個數	1	2	1	0	2	2	3	0	0	0	2	0	2	0	1

二、 早期偵測 MRSA 帶菌者，及早實施隔離措施

於 98 年 3 月收案達計畫預定目標 200 個病人，總計從 97 年 8 月至 98 年 3 月共計監測 200 位入住內科加護中心之新病人，共有 47 位病人被測出帶有 MRSA，比率為 23.5%，(如表三)，病人入住內科加護病房則要求醫護

人員確實採行接觸隔離措施，從表二看出，內科加護中心 MRSA 院內感染個案數，於 MRSA 主動監測實施後，明顯比實施前降低，而 98 年 1 至 9 月更是僅於 5 月份出現 1 例，而且雖然早期偵測 MRSA 帶菌監測個案數於 3 月份達到預計收案數 200 例，但是醫護人員落實對於照護病人執行接觸隔離措施，所以內科加護中心 MRSA 院內感染個案數在 98 年以後更是趨近於 0。

進一步分析以卡方統計方法比較實驗期間(97 年 8 月至 98 年 3 月)與前一年(96 年 8 月至 97 年 7 月)內科加護病房病人培養 MRSA 所佔比率， P 值 >0.05 ，未達統計學上之顯著意義，對於實驗結果未能顯示有效降低 MRSA 比率原因可能為：

1. 實驗選取內科加護病房，僅 16 張加護病床，目標 200 個個案，病人流動性低，所以每日新入住內科加護病房病人不多，但是因為所選用之主動篩檢方法是以 real-time PCR 為偵測方式，試劑成本費用甚高(每一個檢體檢測成本約新台幣 1000 元)，而且每次上機均須同時消耗 positive 與 negative control，所以每日僅一或二個檢體在執行上成本效益並不划算，此項原因在實驗設計時並未考慮。
2. 對於以 real-time PCR 為病人檢驗鼻腔拭子 MRSA 陽性個案，雖然及時通知加護病房醫護人員加強接觸隔離措施，但是並未以其他方式追蹤陽性個案後續接觸隔離措施執行情形，無法確認隔離措施執行成效，這點未來可以設計【病房接觸隔離措施稽核單】與【病房照護病人接觸隔離查檢表】作為改善。

因為經費關係，實驗設計目標收案轉入加護病房 200 個新病人，研究時程過短，抗藥性趨勢需要長時間觀察，故時間也是影響此次實驗結果之因素。

	9701	9702	9703	9704	9705	9706	9707	9708	9709	9710	9711	9712
MRSA院內感染個數	2	1	1	1	0	1	1	2	0	1	1	1
	9801	9802	9803	9804	9805	9806	9807	9808	9809			
MRSA院內感染個數	0	0	0	0	1	0	0	0	0			

	總案例數	Positive	Positive ratio (%)	Negative	Negative ratio (%)
	200	47	23.50%	153	76.50%
9708	22	5	22.73%	17	77.27%
9709	34	14	41.18%	20	58.82%
9710	37	12	32.43%	25	67.57%
9711	23	5	21.74%	18	78.26%
9712	28	2	7.14%	26	92.86%
9801	15	2	13.33%	13	86.67%
9802	27	1	3.70%	26	96.30%
9803	14	6	42.86%	8	57.14%

(4) 討論

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。

(5) 結論

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 移生率雖然因外在因素持續上升，但是藉由主動監測及時感控措施介入，三軍總醫院從 2002 年至 2008 年加護病房移生率約在 10%，此次研究期間加護病房院內 VRE 感染個案數平均每個月不到 1 例，；在 MRSA 主動早期偵測，97 年 8 月至 98 年 3 月共計監測 200 位入住內科加護中心之新病人，共有 47 位病人被測出帶有 MRSA，比率为 23.5%，若進一步以卡方統計方法比較實驗期間與前一年內科加護病房病人培養 MRSA 所佔比率，P 值>0.05，未達統計學上之顯著意義，對於實驗結果未能顯示有效降低 MRSA 比率原因可能為研究期程過短、樣本檢測費用過高導致樣本數選擇過少及缺乏陽性個案後續追蹤隔離措施結果，但是從另依個角度來看內科加護中心 MRSA 院內感染個

案數，98年1至9月僅於5月份出現1例，而且雖然早期偵測MRSA帶菌監測個案數於3月份達到預計收案數200例，但是醫護人員落實對於照護病人執行接觸隔離措施，所以內科加護中心MRSA院內感染個案數能維持幾近於0。所以整體來說，對於病人VRE或MRSA主動監測並落實接觸隔離措施，對於預防院內VRE及MRSA細菌的傳播有一定的效益存在，然而在移生率方面則有待進一步研究比較。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

1.計畫之新發現或新發明

無

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

無

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

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。

(7)參考文獻

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 摘要

(1) 中文摘要

醫院是產生抗藥性細菌及傳播抗藥性細菌的大本營，部份病人一來醫院時身上就帶有抗藥性的細菌，更多病人因接受抗生素治療而變成身上帶有抗藥性細菌，這些抗藥性細菌藉著接觸傳播而傳染給其他住院病人，尤其是免疫低下或正接受侵入性檢查治療之病人。因此、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。在醫學中心，特別是加護病房內，後線藥物已被廣泛使用，因此造成台灣醫院，特別是醫學中心裡，抗藥性細菌的感染極為普通，甚至經常有全抗藥性細菌出現。尤其是台灣的醫療體系，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。在疾管局研究計劃的支持下，過去一年六個月，我們針對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。根據研究結果：

在第一年，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 Imipenen, 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。

在第二年，我們發現：(1) 對呼吸照護中心 (RCC) 之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言，在加護病房、呼吸照護中心之轉移，與抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* 的產生，有明顯的關聯性 (78.7% vs. 50.0%, $p<0.05$)。 (2) 另外、我們發現RCC感控措施之執行狀況會直接影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生。RCC 感控措施包含：①確實執行洗手及無菌技術、②加強導尿管照護、③中心靜脈導管照護、④加強血管內裝置照護、⑤減少不必要的抗生素。使用對呼吸照護中心 (RCC) 之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言，上述感控措施明顯的降低抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* 的產生 (對Ciprofloxacin、Ceftazidium Aminoglycosides (Amikacin) 抗藥性有逐年降低之趨勢)。但是我們發現對 *Acinetobacter baumannii* 而言：上述感控措施則無明顯的效果，抗藥性有逐年上升之趨勢。因此，我們也著手引進研究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)。同時也建立呼吸照護中心 (RCC) 之新的感控措施：如 ①感染病患集中照護、分區及固定人員照護、② 隔離用物、物料區隔、③醫護人員確實執行隔離措施、④ 轉入病患進行 MDR-AB 痰液篩檢。相信，這都是未來持續在呼吸照護中心 (RCC) 要實行之要點。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(至少三個)：多重抗藥性細菌，院內感染，呼吸照護中心，抗生素，感控措施

(2)英文摘要

Abstract

The hospital is the base camp of production and spread of multiple-drug resistant bacteria. Some patients are carrying the multiple-drug resistant bacteria while coming to the hospital, more patients turn into and have multiple-drug resistant bacteria because of the antibiotic treatment. The multiple-drug resistant bacteria will propagate and pass to other inpatients, especially those have lower immunity. So, the deriving of multiple-drug resistant bacteria is a global question. In the medical center, especially in intensive care units (ICU), the second-line antibiotics have already been used extensively. Therefore, in the hospitals of Taiwan, especially in the medical center, the infection of the multiple-drug resistant bacteria is extremely ordinary. It is not rare to see the report of bacteria that resistant to all antibiotics. 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. The multiple-drug resistant bacteria is thereupon spread too, resulting the great burden on medical treatment. Under the support of the CDC project, in the past year, we continue the research on the multiple-drug resistant bacteria in the RCC.

In the first year, 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 Imipenen, 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*.

In the second year, we find: (1) For the *Pseudomonas aeruginosa* infection in RCC, there is obvious relation nature between the transer ICU to RCC and the emerging of multiple-drug resistant *pseudomonas* (78.7% vs. 50.0%, $p < 0.05$). (2) In addition, we find the infection control policy and the execution state in RCC will influence the emergence of multiple-drug resistant bacteria directly. The infection control policy in RCC include: ①. Really carry out washing hands and aseptic technology, ②. Strengthen the care of urinary catheter, ③. Strengthen the care of central intravenous catheter, ④. Strengthen the care of blood vessel device, ⑤. Reduce the unnecessary antibiotics. For the *Pseudomonas aeruginosa* infection in RCC, the execution of the policy described above significant reduces the production of the drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (to Ciprofloxacin, Ceftazidium Aminoglycosides (Amikacin), the resistance rate reduces year by year). But we find it for *Acinetobacter baumannii*: the infection control policy described above does not have obvious result, the resistance rate has trend of rising year by year. So, we set about introducing and studying the new antibiotic operation technique: the use of aerosolized

antibiotics for airway infection (For instance: Aminoglycosides [Amikacin or Gentamicin] or Colistin). At the same time it is necessary to set up a new infection control policy in RCC: Such as: ①. Concentrate the infected patient, and fix assigning the healthcare personnels, ②. Isolate and districtly separate the infected things, ③. The medical personnel really carry out the isolation policy, ④. routinely examine MDR-AB for the patients admitted to the RCC. Believe, these are the main points that we will investigate and implement continuously in RCC 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

本文

(1)前言

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。呼吸照護是一門相當專業與特殊的醫療。醫學再進步，醫療再發達，醫療技術並不是一門完美的科學。醫療的結果不僅具有些許的不確定性，嚴重的重症病人也常合併心肺疾病，甚或導致呼吸衰竭而成為呼吸器依賴患者。呼吸照護依層次可分為加護病房、呼吸照護中心、呼吸照護病房(RCW、Respiratory Care Ward)和居家照護(Home Care)，此乃為呼吸照護整合性規劃(IDS、Integrated Delivery System)之四個階段。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。台灣成立之呼吸照護中心，也因供應需求，相對的越來越多。呼吸照護中心的病人，除了原有疾病以及呼吸衰竭以外，也由於臥病太久，常合併多重器官疾病，更因病情嚴重，缺乏抵抗力，常合併感染；肺炎、泌尿系統感染是常有的事。也因此、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。

(2)材料與方法

本研究為一回朔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。

擬達成之目標及預期達成之項目：

本計劃乃針對台灣北部之醫學中心呼吸照護中心 (respiratory care center, RCC)院內感染之研究。初期先選定與林口長庚醫院呼吸照護中心 (respiratory care center, RCC)為研究之目標。

本計畫所要達成之目標：

- (一)了解呼吸照護中心(RCC)院內抗藥性微生物的傳播狀況與嚴重程度。
- (二)分析呼吸照護中心(RCC)院內抗藥性微生物的感染與病患死亡率之相關性。
- (三)探討年齡、疾病嚴重度、器官衰竭數目、普通病房及加護病房住院日等，與呼吸照護中心(RCC)院內抗藥性微生物的感染發生之相關性。
- (四)護理措施上，醫護單位共同建立呼吸照護中心(RCC)有效之感染監控政策。
- (五)醫療措施上，研究介入性治療 (抗生素使用) 之降低院內感染有效措

施。

(六)醫療政策上，達到符合院內感染品質監測指標。

(3)結果

第一年成果

(1)長庚醫院 IRB 申請

(2)與本院之臨床病理科協調包括菌株之送檢及呼吸道菌種之調閱。

(3)感染科及感控單位協調

(4)本院之呼吸照護中心感染菌種過去 9 年來之改變，調查整理及統計。

❶ The change of drug sensitivity of common bacteria from 2001 to 2006 in RCC (CGMH):

(A) *Acineto.baumannii*

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

(5)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*。

(6)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。

(7)呼吸照護中心 (RCC) 抗生素之抗藥性也是逐年升高。

(8)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%。

(9)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%。

(10) 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

- (11) 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。

第二年成果

(1) 對呼吸照護中心 (RCC) 之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言，在加護病房、呼吸照護中心之轉移，與抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* 的產生，有明顯的關聯性 (78.7% vs. 50.0%, $p < 0.05$)。

(2) RCC 感控措施之執行狀況會直接影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生。

1. RCC 感控措施包含：

①確實執行洗手及無菌技術、

②加強導尿管照護、

③中心靜脈導管照護、

④加強血管內裝置照護、

⑤減少不必要的抗生素。

2. 對呼吸照護中心 (RCC) 之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言，上述感控措施明顯的降低抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* 的產生(對 Ciprofloxacin、Ceftazidium Aminoglycosides (Amikacin) 抗藥性有逐年降低之趨勢)。

3. 對 *Acinetobacter baumannii* 而言：上述感控措施則無明顯的效果，抗藥性有逐年上升之趨勢。

(4)討論&(5)結論與建議

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 Salbactum、Tigecycline 介入時機。
5. 因此，我們也著手引進研究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）。
6. 同時也建立呼吸照護中心（RCC）之新的感控措施：如
 - ① 感染病患集中照護、分區及固定人員照護、
 - ② 隔離用物、物料區隔、
 - ③ 醫護人員確實執行隔離措施、
 - ④ 轉入病患進行 MDR-AB 痰液篩檢。
7. RCC 感控措施與 ICU 感染控制措施之間的差異性：
 - 甲、病患進第一天，皆重新檢驗病患之痰液、尿液及血液，以排除單位與單位之院內感染。
 - 乙、由於 RCC 與 ICU 不同，不是單獨隔離房間，因此，若有上述情形則採取單獨隔間與床位轉換措施。
 - 丙、就 RCC 呼吸道感控措施而言，則由呼吸治療師以醫院及呼吸照護之呼吸道照護標準措施實施。就呼吸道與呼吸器之管路照護而言，以標準之每周更換時間為準。
 - 丁、在本計劃研究設計，也提及 RCC 呼吸道感控措施也需要呼吸治療師參與，積極給予呼吸道及肺部之復健，包括拍痰與姿位引流。
 - 戊、另外，RCC 呼吸道感控措施也需要呼吸治療師參與藥物投予，並注意投藥時之吸道感控措施。

8. 建立台灣常態型區域性院內感染分子生物流行病學中心。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

- (一) 本計畫為一完整研究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，有助於建構 IDS 整合完整之資料庫。並希望能發表於國內外期刊雜誌。
- (二) 本計畫提供 RCC 感控措施之執行狀況會直接影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生之直接訊息與證據，並提供未來醫學中心之呼吸照護中心(RCC)院內感染監測與感控機制之具體建議。
- (三) 本計畫提供 RCC 感控措施應針對不同之抗藥性微生物應給予不一樣之感控措施。例如: *Pseudomonas aeruginosa* 感染與 *Acinetobacter baumannii* 感染之院內感染監測與感控機制應有所區隔。
- (四) 提供未來研究介入性治療（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。
- (五) 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。
- (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。感染管制護理師與感染管制醫檢師、訓練或制度再檢討。
- (七) 經由主管機關或醫院評鑑制度，訂定明確之規範或評鑑內容，以要求各級醫院確實執行。
- (八) 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。

(九) 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。

(7)參考文獻

1. 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.
2. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
3. 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.
4. Borade PS, Lee DK. Antibiotic resistance and nosocomial pneumonia. *Respiratory Medicine*. 99(11):1462, 2005.
5. Cavalcanti M, Valencia M, Torres A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. *Microbes & Infection*. 7(2):292-301, 2005.
6. Cheng SH, Jan IS, Liu PC. The soaring mechanic ventilator utilization under a universal health insurance in Taiwan. *Health Policy*. 86(2-3):288-94, 2008.
7. de Lencastre H, Severina EP, Roberts RB, et al: Testing the efficacy of a molecular surveillance network: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) genotypes in six hospitals in the metropolitan New York City area. The BARG Initiative Pilot Study Group. *Bacterial Antibiotic Resistance Group. Microb Drug Resist* 1996;2:343-51.
8. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, et al: Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996;34:1519-25.
9. 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.

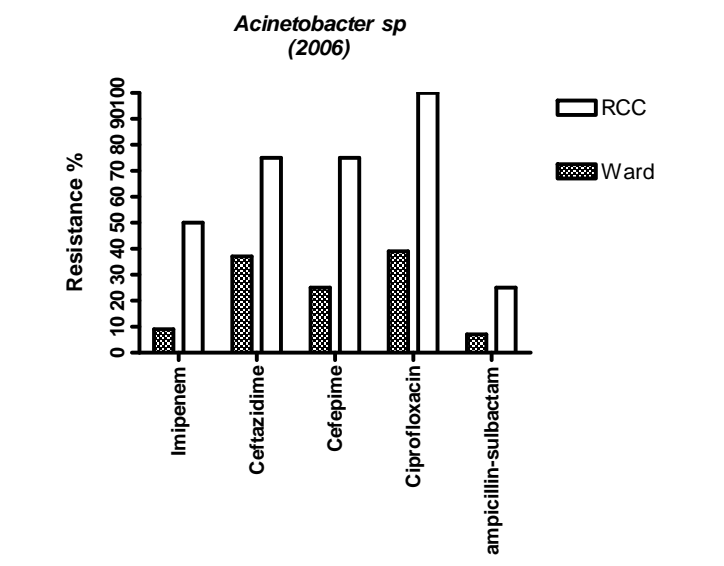
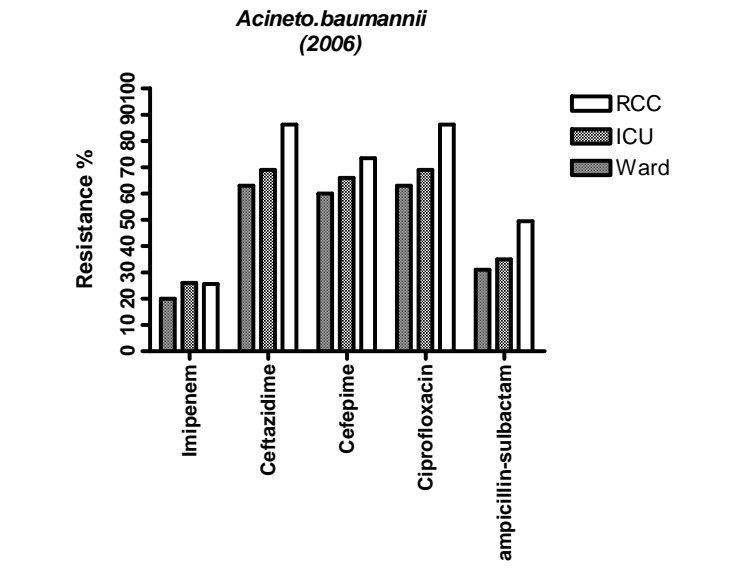
10. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiology Rev* 1991;4:35–51.
11. Greenwood, D., Sixty years on: Antimicrobial drug resistance comes of age, *Lancet* 346(Suppl.): sl, 1995.
12. Go CH, Joseph T, Cunha B: Acinetobacter baumannii line-associated infection. *Heart Lung* 2000;29:222-4.
13. Haley RW, White JW, Culver DH, et al: The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system: an empirical determination from a nationally representative sample. *JAMA* 1987;257:1611-4.
14. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al: Pandrugresistant Acinetobacter baumannii causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8:827-32.
15. Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al: Citywide clonal outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Brooklyn, NY. *Arch Intern Med* 2002;162:1515-20.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. McKnight C. Watson T. A new respiratory care center: model for planning and design. *Respiratory Care*. 22(12):1304-12, 1977.
20. McGowan JE: Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033.
21. 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.
22. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:4009–4015
23. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standards. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Wayne PA, NCCLS, 2003.

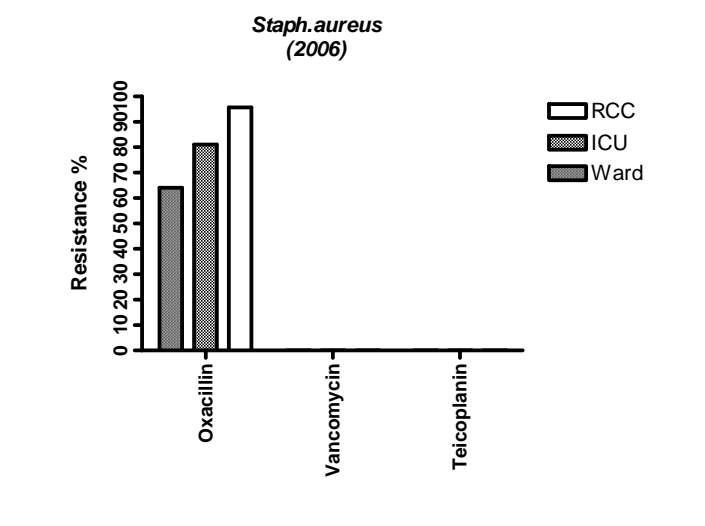
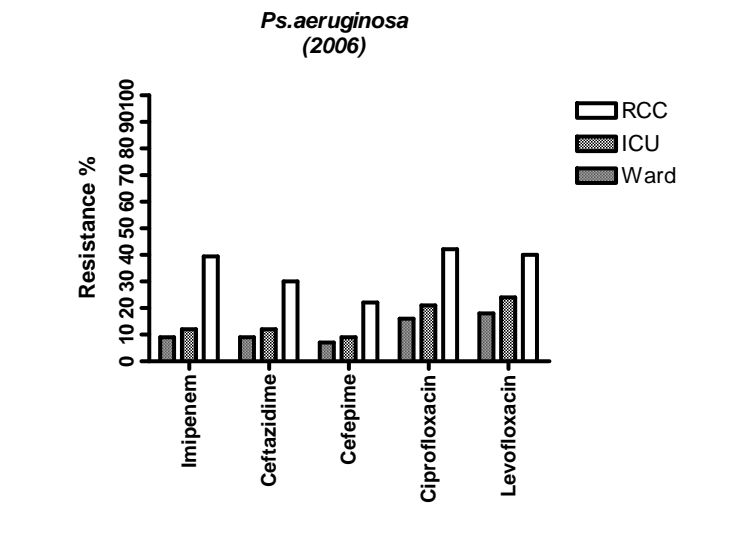
24. Rosenthal VD. Guzman S. Migone O. Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *American Journal of Infection Control*. 33(3):157-61, 2005.
25. Sahn, D.F., The role of clinical microbiology in the control and surveillance of antimicrobial resistance, *ASM News*, 62(1) : 25~29, 1996.
26. Hawkey, K. M. 1998. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*. 317:657-660.
27. Seifert H, Strate A, Pulverer G: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine* 1995;74:340-9.
28. Seifert H, Baginski R, Schulze A, et al: Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:750-3.
29. Smaldone GC. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. *Respiratory Care*. 49(6):635-9, 2004.
30. 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.
31. Su J. Lin CY. Chen PJ. Lin FJ. Chen SK. Kuo HT. Experience with a step-down respiratory care center at a tertiary referral medical center in Taiwan. *Journal of Critical Care*. 21(2):156-61, 2006.
32. 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.
33. Wunderink RG. Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2(5):440-4, 2005.
34. Yang PH. Hung JY. Yang CJ. Tsai JR. Wang TH. Lee JC. Huang MS. Successful weaning predictors in a respiratory care center in Taiwan. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 24(2):85-91, 2008.
35. 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.
36. 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。
37. 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.
38. 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。

39. 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.
40. 曾桂玲 陳欽明 鄭高珍 謝俊民：南部某醫學中心呼吸照護中心之三年經驗及預後分析
41. 竺珍倫，陳孟娟，張智華等：某醫學中心 *Acinetobacter baumannii* 院內感染之調查。感控雜誌 1996;6:63-9。
42. 林金龍. 全民健康保險呼吸器依賴患者整合照護試辦計畫實施成效之研究.

(8)圖、表

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





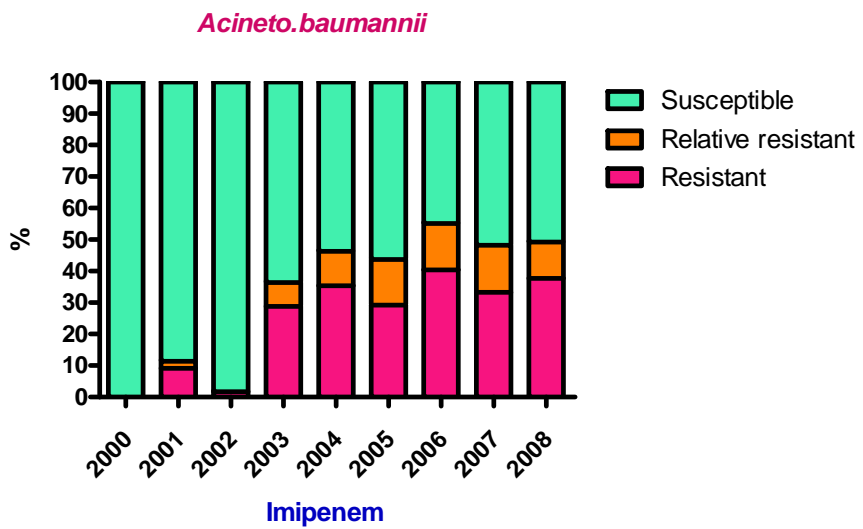
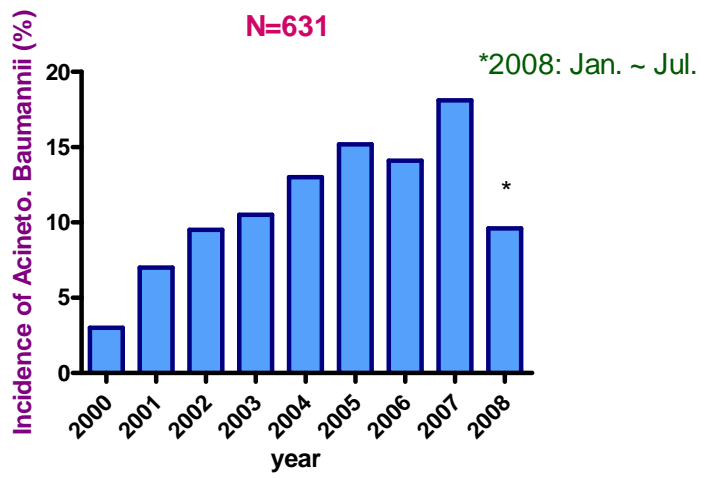
The incidence of *Aciento. Baumannii* infection in RCC

Site: RCC

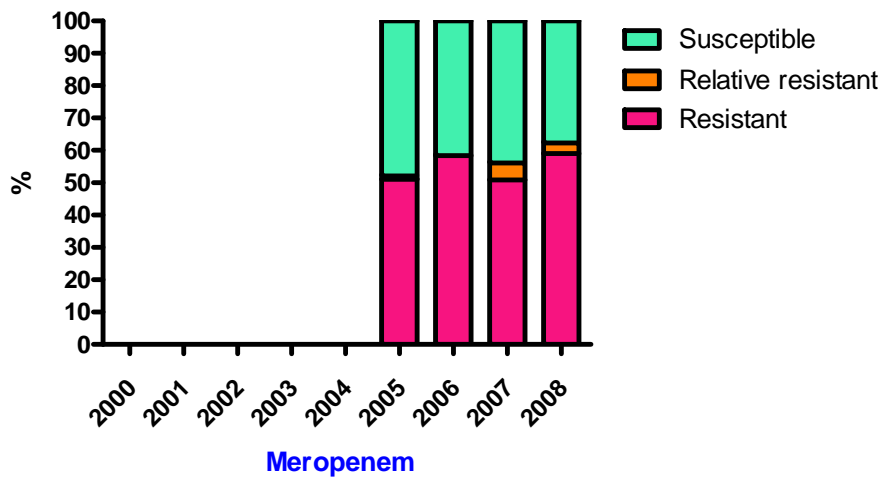
Duration: January, 2000~ July, 2008

Total numbers of patients with *Aciento. Baumannii*: 631

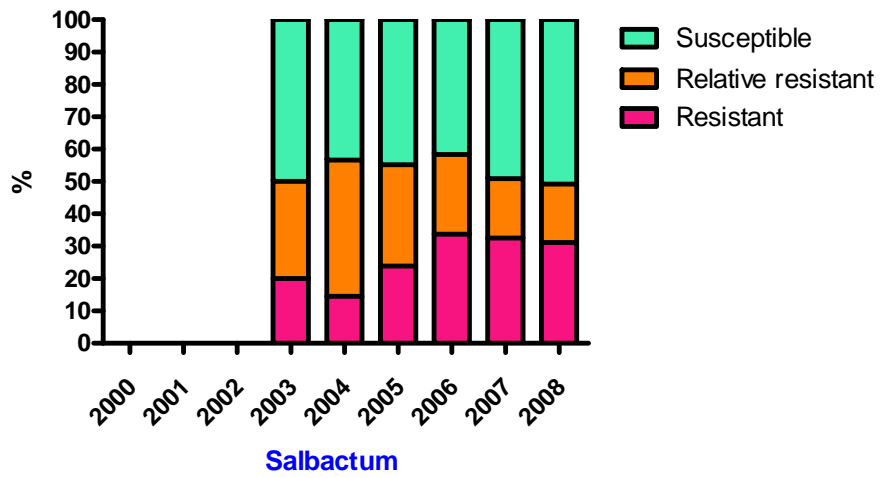
Total numbers of cultures with *Aciento. Baumannii*: 1373

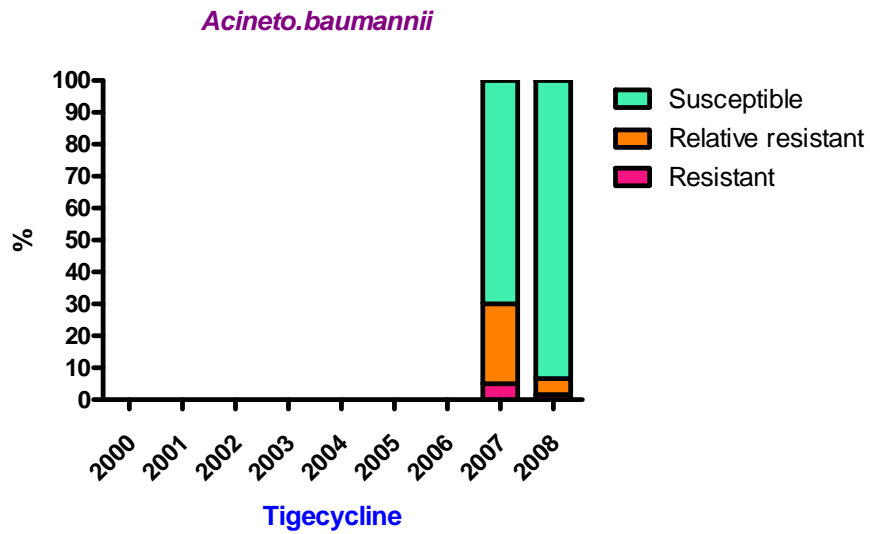


Acineto.baumannii



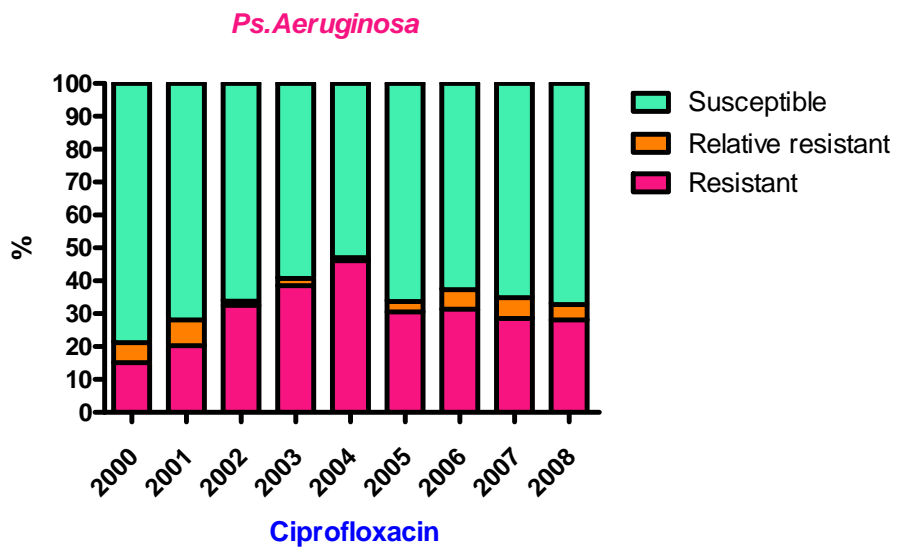
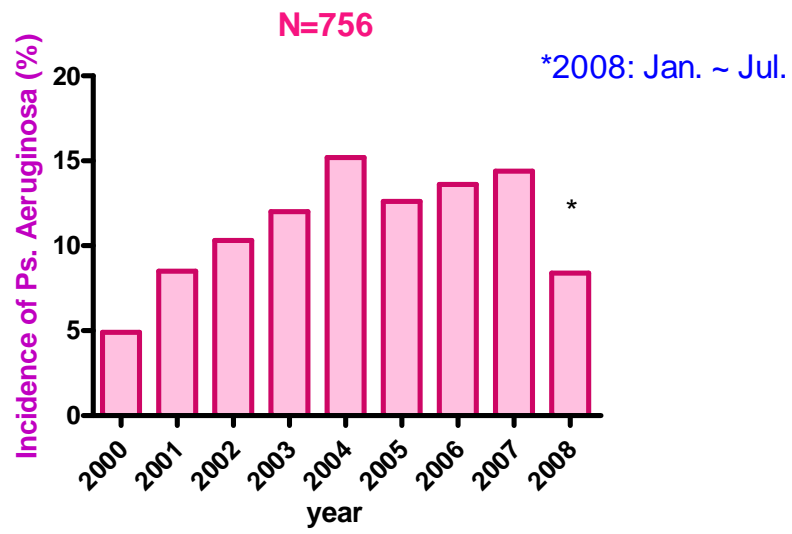
Acineto.baumannii

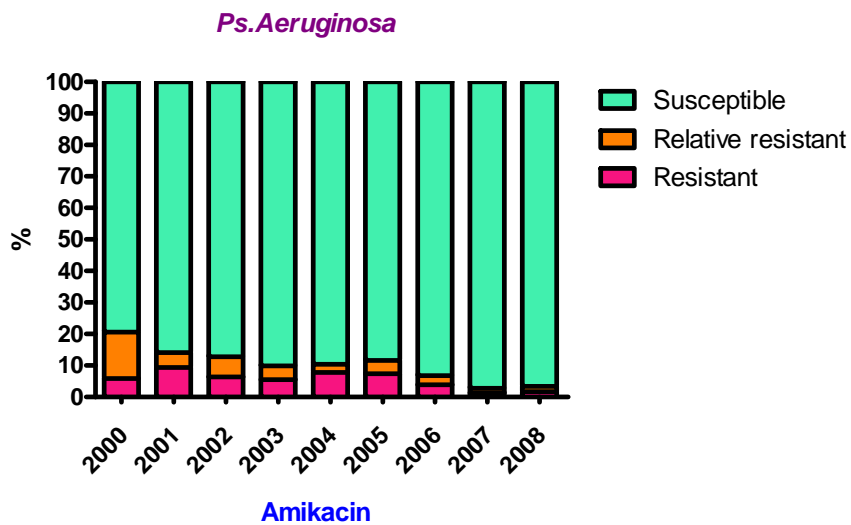
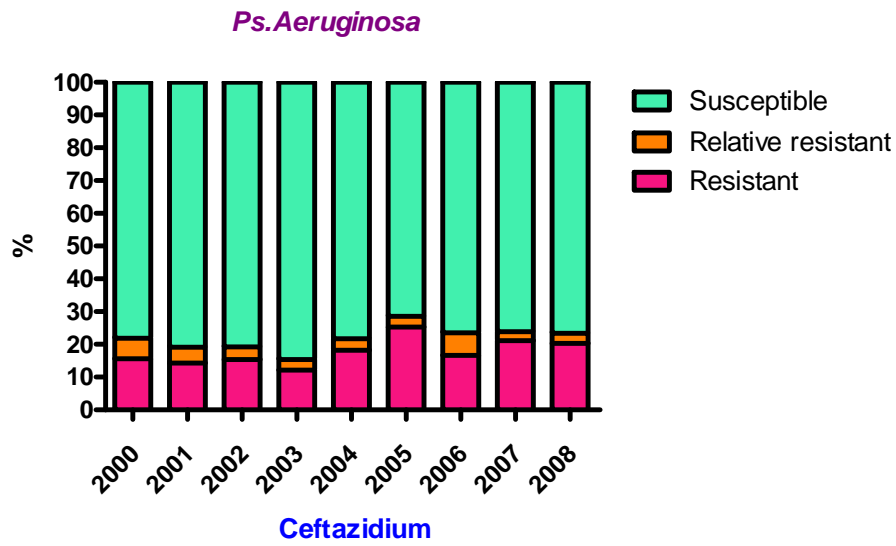




The incidence of *Pseudomonas aeruginosa* infection in RCC

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





呼吸照護中心抗藥性細菌產生之危險因子之評估

Factors leading to resistance of *Ps. Aeruginosa* after antibiotic treatment in prolong ventilated patients with nosocomial infection in the RCC

Table 1.

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

Variables	Total, n=103
Baseline characters	
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
Initial ventilation indication	
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)
Outcome	
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

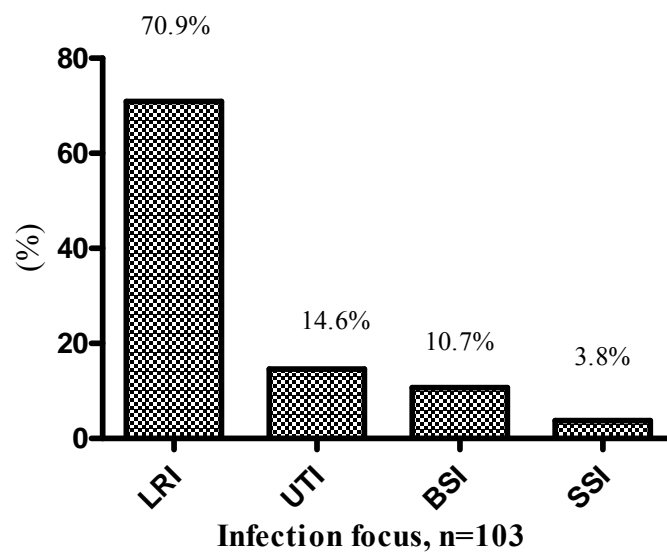


Figure 1

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

ICU, Intensive Care Unit; RCC, Respiratory

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

Treated antibiotics	Resistance after antibiotic use, n	Time to resistance detection after antibiotic use, days; median,
Frequent used antibiotics		
Ceftazidum, n= 59	26	13
Imipenem, n= 49	35	16
Ciprofloxacin, n= 46	19	11
subtotal, n= 154	80	14
Infrequent used antibiotics		
Tazocin, n= 20	7	13
Cefepime, n= 13	3	21
Amikacin, n= 4	0	none
subtotal, n= 37	10	13

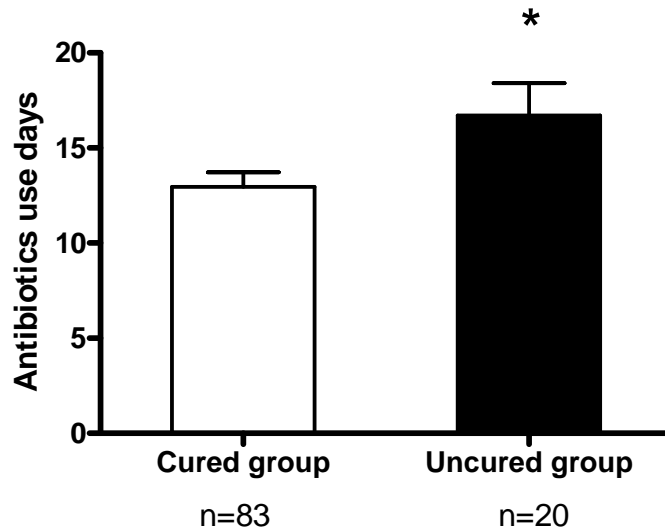


Figure 2

Summary:

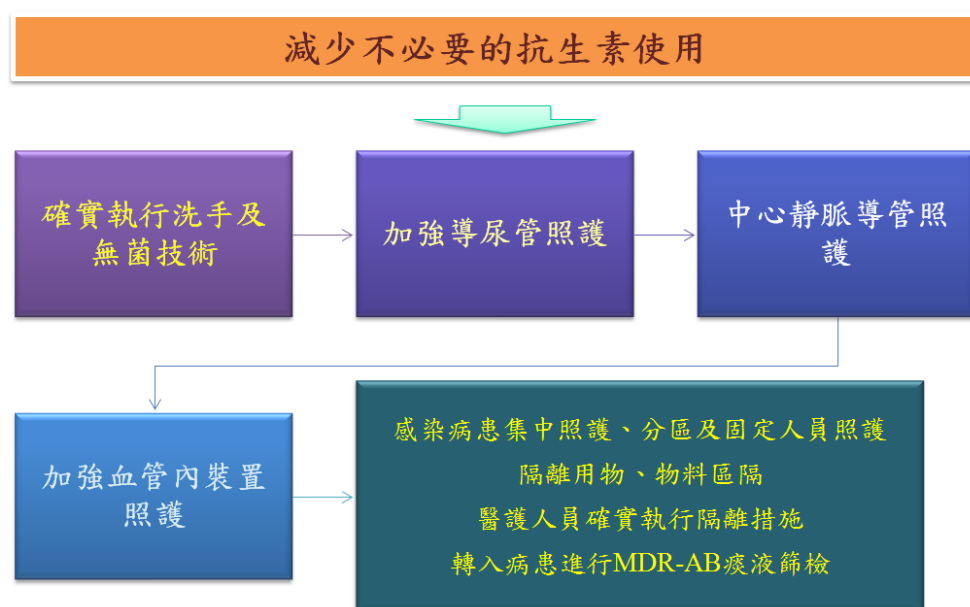
1. Lower respiratory tract infection is the most common site of nosocomial *Ps. Aeruginosa* infection in prolonged ventilated patients (figure 1).
2. *Ps. Aeruginosa* since previous ICU and longer antibiotics use may cause resistance after antibiotics treatment (table 2). It implied that poorly eradicated pathogen from ICU to RCC may develop resistance easily. Also, avoid overuse antibiotics used days may decrease resistance.
3. Frequent used antibiotics (ceftazidim, 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.).

感控措施之介入時機。RCC之感控措施是否影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生

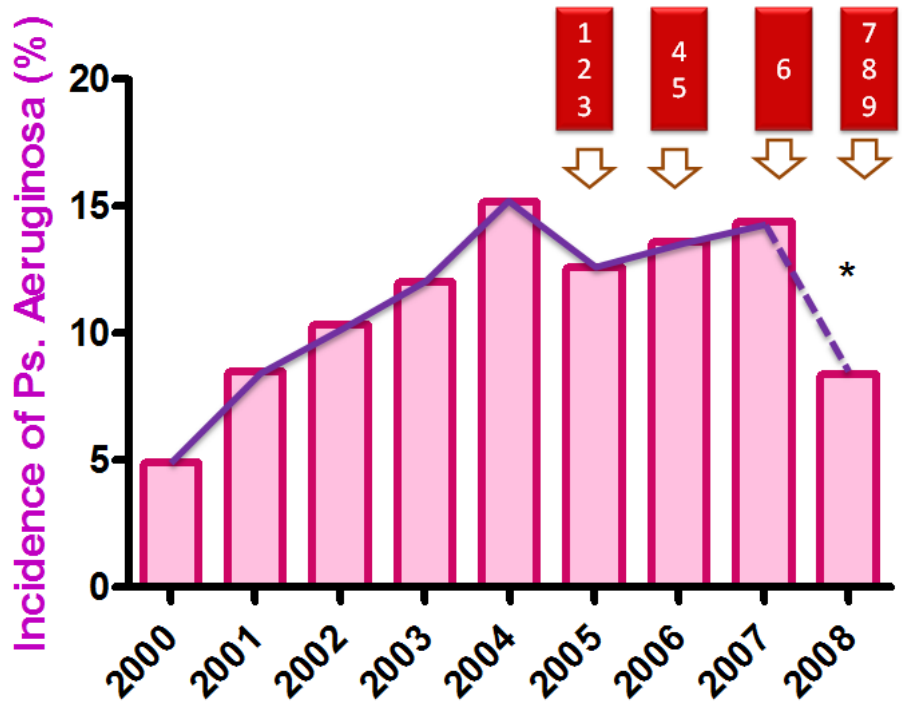
RCC 感控措施之執行狀況之彙總

日期	事件	處置
1 94.4	感染率、UTI、BSI 感染率上升	1. 加強洗手 2. 加強導尿管及中心靜脈導管照護
2 94.6	感染率較上月及去年同期高	1. 確實執行洗手及無菌技術 2. 加強導管插入時之皮膚消毒
3 94.8-	多件無防護暴露於開放性肺結核病患	94.9 月起新轉入病患常規進行痰液抗酸性抹片及結核培養
4 95.3	感染率較上月及去年同期高(病菌以白色念株菌及綠膿感菌居多)	1. 加強洗手 2. 加強導尿管照護 3.減少不必要的抗生素使用
5 95.12	感染率較上月及去年同期高	加強洗手
6 96.1	泌尿道感染件數多	導尿管病患加強尿管訓練並提早拔除
7 97.3	感染率較上月及去年同期高	加強洗手 加強血管內裝制照護
8 97.12	心血管系統感染率超出管制上限	加強醫師 On cvp 確實執行防護用具使用。
9 98.3	MDR-AB 病患數增加，疑似菌落群聚	1. 感染病患集中照護、分區及固定人員照護 2. 隔離用物、物料區隔 3. 醫護人員確實執行隔離措施 4. 轉入病患進行 MDR-AB 痰液篩檢

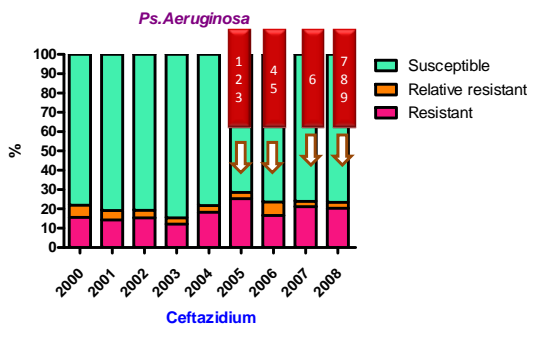
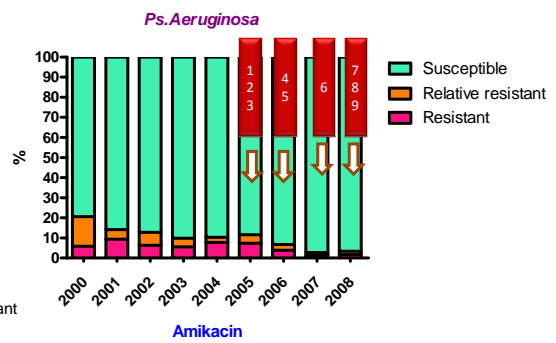
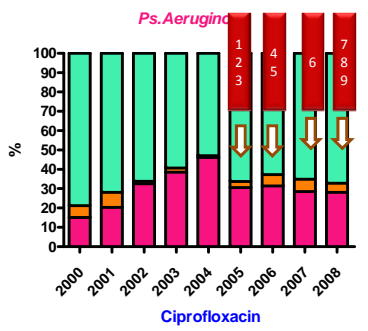
RCC感控措施之執行狀況之彙總



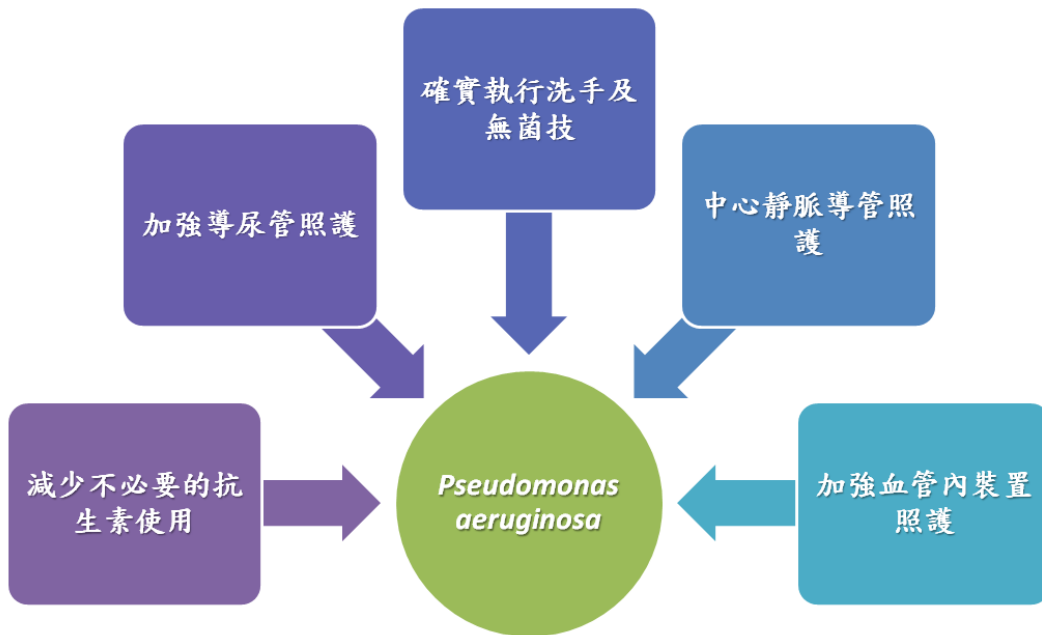
對呼吸照護中心 (RCC) 之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染而言，上述感控措施明顯的降低抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa* 的產生(對 Ciprofloxacin、Ceftazidium Aminoglycosides (Amikacin) 抗藥性有逐年降低之趨勢)



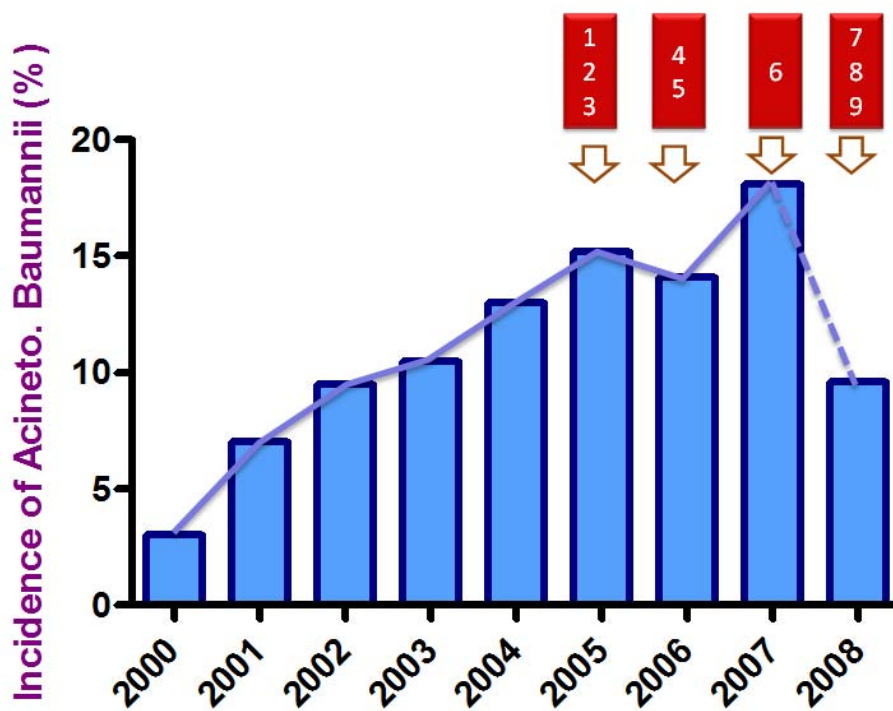
Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in RCC



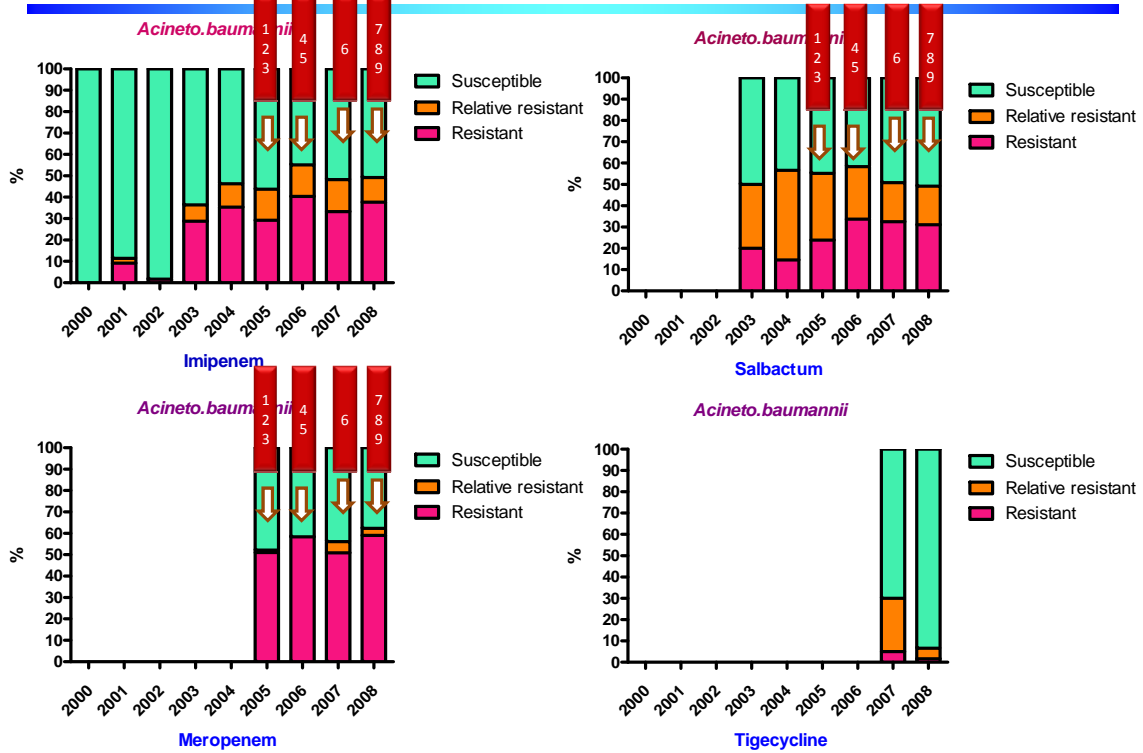
RCC 執行之感控措施與抗藥性菌株之盛行



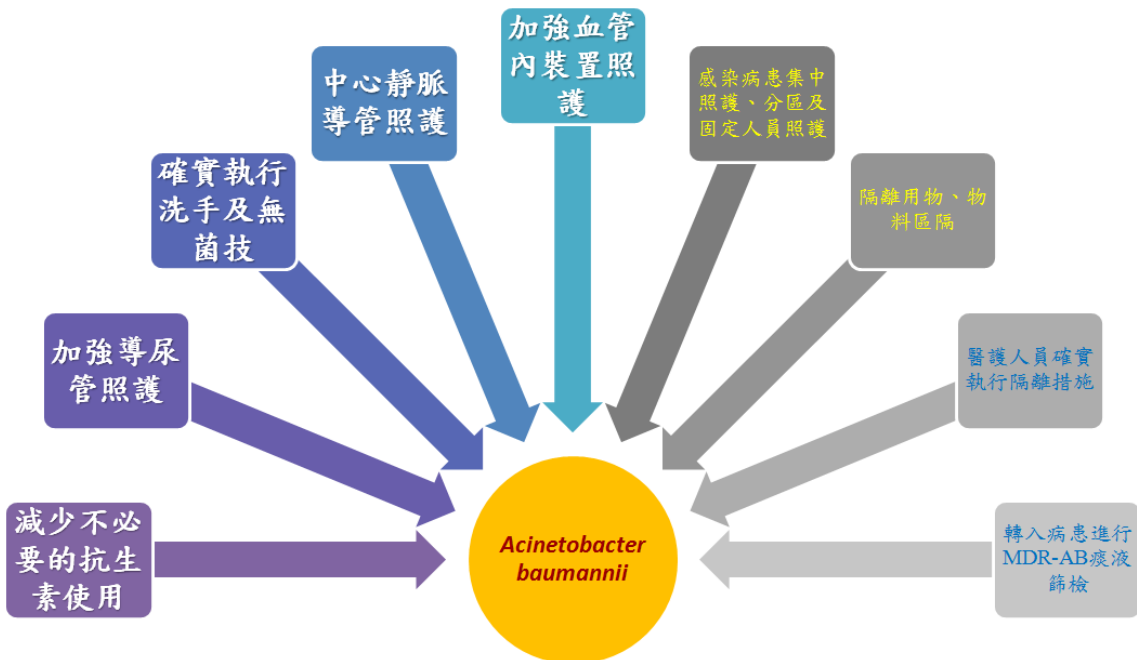
對 *Acinetobacter baumannii* 而言：上述感控措施則無明顯的效果，抗藥性有逐年上升之趨勢。



Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in RCC



RCC 執行之感控措施與抗藥性菌株之盛行



Summary

RCC 感控單位及護理單位有效之感控措施；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）會影響呼吸照護中心抗藥性菌株的產生。在我們之 RCC 有效之感控措施的確可降低抗藥性菌株之發生率。

有效之感控措施：

- (1) 感染病患集中照護、分區及固定人員照護
- (2) 隔離用物、物料區隔
- (3) 醫護人員確實執行隔離措施
- (4) 轉入病患進行 MDR-AB 痰液篩檢

子計畫 7 急診部暫留病人抗藥性細菌盛行率調查 摘要

(1) 中文摘要

本研究於民國 97 年 9 月 15 日至 98 年 1 月 31 日期間，及民國 98 年 3 月 20 日至 98 年 9 月 26 日期間，分別採用被動性臨床檢體監測方式與主動篩檢性培養方式，分別監測台大醫院急診部病患移生多重抗藥性細菌之盛行率，並且比較兩種監測方式對抗藥性細菌移生病患之偵測能力。本研究同時利用病患視訪，詢問其人口學及流行病學上之特徵，利用病例對照研究方式於第一階段研究中分析急診病患移生多重抗藥性細菌之危險因子，並據以發展預測模式，再利用第二階段之病患做此預測模式之效度檢驗，以提供衛生單位及醫院感染管制政策之重要參考。

第一階段研究顯示利用被動性臨床檢體監測方式，急診病患中有 11.4% (317/2788) 的比例發現移生有多重抗藥性細菌，菌株分析顯示抗藥性菌株分離數目以 MRSA (109/391, 27.9%)、*E. coli* (96/391, 24.6%)、及 *A. baumannii* (44/391, 11.3%) 為前三名。分析移生多重抗藥性細菌病患於急診之留滯時間顯示，平均每時段有 5.18 位帶有多重抗藥性細菌之病患分布於急診中。

第二階段在急診 1001 位等候住院病患所進行的主動微生物培養研究顯示，急診病患中有 22.1% (221/1001) 的比例移生有多重抗藥性細菌，分離抗藥性菌株數以 MRSA (119/318, 37.4%)、*Stenotrophomonas maltophilia* (46/318, 14.5%)、及 *Acinetobacter baumannii* (36/318, 11.3%) 為前三位。主動監測性培養對於發現移生高度抗藥性細菌之效果遠大於經由臨床檢體培養之被動偵測方式，特別是對於抗藥性格蘭氏陽性菌如 MRSA 及 VRE，有更大的效果。

抗藥性微生物危險因子分析顯示對多重抗藥性格蘭氏陰性菌而言，最近一個月內的住院史、之前三個月內曾經被培養出多重抗藥性格蘭氏陰性菌、安養中心住民、臥床病患、及留置導尿管置放病患為獨立預測因子。

對抗藥性金黃色葡萄球菌而言，之前一年內曾經被培養抗藥性金黃色葡萄球菌、安養中心住民、半年內曾經住過加護病房、三個月內曾經接受過門診侵入性治療、以及三個月內曾經住院超過 48 小時以上，為獨立預測因子。

文關鍵詞(至少三個)：多重抗藥性細菌，急診室負擔，主動性監測，臨床效果，預測模式

(2) 英文摘要

Abstract:

We conducted a two-stage prospective study on the prevalence and risk factors among emergency room (ER) patients colonization of multi-drug resistant micro-organism (MDRO) in a university-affiliated tertiary hospital in northern Taiwan. MDROs includes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *enterococcus* (VRE), multi-drug resistant gram-negative bacilli (MDRGNB), and extended-spectrum beta-lactamases producing bacilli (ESBL), which were defined in accordance to previous studies. The stage-one study monitoring clinical isolates from all ER patients in the detection of MDRO was conducted from September 15, 2008 to January 31, 2009. The stage-two study using active microbiological surveillance from all ER patients in the detection of MDRO was conducted from March 20, 2009 to September. The detection ability of the two different surveillance methods was compared. Independent risk factors for ER patients colonizing MDRO were assessed. We tried to propose and validate a prediction model for MDRO colonization to help clinical decision-making in infection control policy.

We found 11.4% ER patients had positive culture of MDRO from clinical isolates during the stage-one study. MRSA(109/391 , 27.9%) 、 multi-drug resistant *E. coli*(96/391 , 24.6%) and multi-drug resistant *A. baumannii* (44/391 , 11.3%) were the most frequently identified MDRO bacteria. In analyzing the ER MDRO burden, there was an average of 5.18 MDRO-colonized patients staying in the ER. In stage-two study, a total of 1001 ER patients waiting for hospitalization received active microbiological surveillance. Among these ER patients, 22.1% (221/1001) had positive culture of MDRO from active microbiological surveillance. MRSA (119/318 、 37.4%) 、 multi-drug resistant *Stenotrophomonas maltophilia* (46/318 、 14.5%) and multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (36/318 、 11.3%) were the most

frequently isolated MDRO bacteria. Active microbiological surveillance is more sensitive than clinical isolate monitoring in the detection of MDRO in the ER, especially for drug-resistant gram-positive bacteria as MRSA or VRE. Multi-variate analysis revealed recent hospitalization in one month, nursing home residence, bed-ridden status, prior culture of MDR-GNB in 3 months, presence of foley catheter were the independent predictors for MDR-GNB colonization. Prior culture of MRSA in 12 months, nursing home residence, prior intensive care unit admission in 6 months, out-patient invasive procedure in 3 months, and prior hospitalization for more than 48 hours in recent 3 months were the independent predictors for MRSA.

Keyword: multi-drug resistant micro-organism, emergency room burden, active surveillance, clinical effectiveness, prediction model

本文

(1)前言

近年來國內外的研究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[1-4]。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對象，無論是主動監測或是實驗室報告，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。然而近年來許多的文獻報告顯示，許多經由急診後住院的社區病患，確實有相當的比例在身上移生甚至出現抗藥性細菌的感染[5-8]，這些身上移生抗藥性菌株的病患經由急診進入住院後，臨床上若未能早期發現而採取更嚴格的感染控制措施，而於醫院內產生交叉傳播後，將對其他住院病患及醫護人員產生更嚴重的影響。由此可見，由於抗藥性病菌的出現已經不再侷限於醫院內環境及住院病患身上，因此感染管制措施不應僅強調針對住院病患，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，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，許多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危險因子，如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、病人是否適當區隔等[9]，便極可能出現在醫學中心

急診這樣的醫療環境中，而提供抗藥性細菌於院內傳播的溫床。當急診所謂的社區型病患身上移生有抗藥性細菌而未被早期發現時，這些抗藥性細菌藉由急診的醫療作為於病患間產生交互傳播的速度及嚴重性，將遠比醫院內的病房環境來的嚴重。

在國內先前的研究發現，主動監測比起一般臨床慣常措施可以多發現四倍的抗藥性金黃色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）帶菌者、一倍的多重抗藥性鮑氏不動桿菌（multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB）帶菌。但這些研究多半針對單一種抗藥性菌株的研究，而未能完整的涵蓋其他不同的抗藥性菌株[10-15]。加上目前現有文獻，對於是否針對急診高危險群病患實施主動篩檢，在適切性 (appropriateness)，可行性 (feasibility)，實用性 (utility) 及成本效益等臨床重要議題上，並沒有太多的研究結論可供參考，而需要進一步的研究與探討。因此針對台灣地區本地急診病患，進行抗藥性細菌移生主動篩，將可以提供臨床醫師、醫院感染控制、及衛生主管單位進行決策時的重要參考。

(2)材料與方法

研究設計與地點：

本研究採前瞻性、前後比較性研究 (prospective、uncontrolled before-and-after study design)。研究地點為位於北部地區 2200 床醫學中心之急診部，研究對象為急診等候住院之暫留區病患。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，病患與病患之間有活動式簾幕，可提供醫療上特殊治療時區隔防護之作用，病患間之間距平均均達一公尺以上。此區域全人之護理人力配置為 12 人，專科護理師 4 人，醫師 3 人，平均每班一位護理師護理師照顧之病患為 10 人。

研究分期與方式：

第一階段—臨床檢體監測期（期間：97年9月15日-98年1月31日）

本階段採用被動性臨床檢體監測方式，以了解急診抗藥性菌株之分布與病患之流行病學特色，並經由病患於急診等候住院之留置時間，估算急診環境間抗藥性菌株之負擔。本階段由資訊室建立電腦自動監測系統，每日自動篩檢出符合本研究定義之多重抗藥性細菌（multi-drug resistant micro-organism, MDRO）並通知感染控制中心，再由感染控制中心之管控護理師作最後之確認。此階段監測急診部臨床所有細菌培養之檢體，主要包括有血液、痰液、尿液、膿液、腹水、胸水、腦脊髓液等檢體。監測菌株包括 MRSA、抗藥性腸球菌（vancomycin-resistant enterococcus, VRE）、多重抗藥性格蘭氏陰性菌（multi-drug resistant gram-negative bacteria, MDRGNB）、以及具廣泛抗藥性乙內醯胺酶抗藥性格蘭氏陰性菌（Extended-spectrum beta-lactamases producing bacilli、ESBL-producing bacilli）。等四大類菌株，其定義將於後敘述。

當急診病患之臨床檢體監測中發現符合研究定義之 MDRO 時，感染控制中心即通知研究醫師，研究醫師並立即同時由急診其他曾經接受臨床細菌培養但培養結果沒有長出符合 MDRO 定義細菌之病患間，依照 1:1 之比例選擇研究對照組。研究護士即依照研究醫師提供包含研究組（MDRO）與對照組（non-MDRO）之病患名單進行結構性病史詢問，記錄其一年內之醫療相關接觸史，其定義於後詳述。為確保臨床資料蒐集時產生資訊偏誤（informatin bias），研究護士在病患視訪時，並不知道該病患屬於多重抗藥性細菌移生病患或是非多重抗藥性細菌移生病患。

監測所得之資料將用以了解急診病患抗藥性菌株之菌種種類及分布、抗生素之有效性等重要流行病學資訊，用於建立急診病患發生抗藥性感染或移生之背景數據，同時藉由分析這些具高度抗藥性細菌移生病患於急診的留置時間，評估急診環境中抗藥性細菌污染的負擔。另外利用上述流行

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，並據以建立預測模式。

第二階段—主動篩檢期（期間：98年3月20-98年9月26日）

本階段研究於通過本院倫理委員後審核通過後正式進行，採取前瞻性橫斷性研究方式，研究期間所有接受篩檢之急診暫留區病患，均由研究護士於解釋研究方式及目的後，由病患或其家屬依自由意願決定是否接受篩檢，同意接受篩檢之病患則進一步簽署『接受主動微生物篩檢同意書』，同時提供感控衛教資料。若病患為臥床病患而無語言能力或自主意識者，則由其具代理人資格之家屬代為簽署同意書。研究人員自收案日起，每週週一及週四針對急診當日所有暫留區病患進行主動性監測性微生物篩檢培養。接受篩檢之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。本研究之研究護士均接受感染管制、檢體採集、及病患訪視訓練，研究期間之所有病患之檢體採集與病史詢問均由同一組研究護士完成，以減少資料蒐集之一致性。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，研究護士即主動通知病房單位進行進一步之感染管制措施。

主動監測期採檢部位：

本研究在臨床實用性及增加病患接受度的考量下，採檢部位包括鼻腔、咽喉或呼吸道分泌物、腋下、表皮傷口、留置導管處、以及尿液進行篩檢性培養。由於以往研究顯示，藉由主動篩檢所發現之 VRE 病患數不多，加上一般病患對於執行肛門拭子培養之接受度較其他部位檢體之接受度差，為希望本研究之方式以後可實際於臨床上應用，故本研究採檢部位不包括肛門拭子。

醫療照護暴露之定義：

本研究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[6-8]：(1)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。(2)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。(3)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。(4)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。

高抗藥性細菌定義：

本研究針對不同之培養細菌進行不同之藥物敏感度測試【表一】。本研究就所培養結果細菌之藥物敏感度測試結果，定義之多重抗藥性細菌(MDRO)包括：(1)抗甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*、MRSA)；(2)抗萬古黴素腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*、VRE)；(3)多重抗藥性格蘭氏陰性菌(multi-drug resistant gram negative bacilli、MDRGNB)；(4)具廣泛抗藥性乙內醯胺酶抗藥性格蘭氏陰性菌(Extended-spectrum beta-lactamases producing bacilli、ESBL-producing bacilli)。其中關於多重抗藥性格蘭氏陰性菌之進一步定義如下：當分離菌株為腸內菌菌屬(*Enterobacteriaceae*)時，若其抗生素敏感顯示對ampicillin/sulbactam、第三代或第四代cephalosporins、aminoglycosides、fluoroquinolones、piperacillin/tazobactam、carbapenem共五大類抗生素中，對其中三類或三類以上的抗生素產生抗藥性則謂之。當分離菌株屬葡萄糖非發酵性細菌時(*glucose non-fermenting gram-negative bacteria*)時，若其抗生素敏感顯示對ceftazidime或cefepime的cephalosporins、aminoglycosides、fluoroquinolones、piperacillin/tazobactam、carbapenem共五大類抗生素中，對其中三類或三類以上的抗生素產生抗藥性

則謂之。藥物敏感度檢驗結果若為中間抗藥性 (intermediate resistant)亦歸類為抗藥性結果。

菌種鑑定、藥敏試驗：

細菌鑑定方式採用傳統生化反應[10,11]，另以Enterotube(BD BBL™ Enterotube™ II)、自動化微生物分析鑑定儀VITEK 2 (bioMérieux,. Marcy l'Etoile, France) 輔助鑑定之。藥敏試驗則採用標準紙錠擴散法 (disk diffusion method)，並依照美國臨床實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [12] 建議的標準進行判讀。細菌鑑定方式採用傳統生化反應[10,11]，另以Enterotube(BD BBL™ Enterotube™ II)、自動化微生物分析鑑定儀VITEK 2 (bioMérieux,. Marcy l'Etoile, France) 輔助鑑定之。藥敏試驗則採用標準紙錠擴散法 (disk diffusion method)，並依照美國臨床實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [12] 建議的標準進行判讀【表二】。

研究統計方式：

本研究之連續變項之單變數分析比較採用student t test方式，部分連續變項因臨床分析需要依適當之區間轉為類別變項。類別變項之單變數分析比較依統計需求採用 χ^2 test或Fisher exact test。單變數分析統計機率P值小於0.05時視為有統計上之意義。單變數分析P值小於或等於0.25，或是依照以往研究中重要之抗藥性細菌感染之預測因子，均進入條件式多變數回歸分析。多變數回歸分析採用手動逐步方式選擇重要之獨立預測因子以建立預測模式。研究預測因子間之共線性則由variance inflation factor方式進行評估。為增加預測模式的可用性與方便性，我們將使用 regression coefficient-based之計分方式建立預測模式[16,17]。預測模式之效度以 receiver operating characteristic (ROC) 的area under the curve (AUC) 加以檢測[18]。本研究採用SAS 9.1版(SAS Institute Inc, Cary, NC)統計軟體進行

分析。

(3)結果

第一階段—臨床檢體監測期

本階段研究於民國九十七年九月十五日至九十八年一月三十一日期間，急診部共有 4125 人次病患因臨床需要，由醫師開立檢查接受微生物學培養，其中共有 3463 人次病患(分屬於 2788 位病患)有陽性培養結果。在這 3463 人次有陽性培養結果的病患中，其中有 376 人次(分屬於 317 位病患)病患所培養出的細菌依照本研究定義歸為多重抗藥性細菌(MDRO)【圖一】。進一步分析這 376 人次符合具多重抗藥性細菌定義的培養結果，其中有 229 人次病患為多重抗藥性陰性菌(MDRGNB)、109 人次病患為抗藥性金黃色葡萄菌(MRSA)、14 人次病患為抗藥性腸球菌(VRE)、而有 33 人次病患於研究期間同時或前後被培養出 MDRGNB 或 MRSA 或 VRE。就急診病患具有陽性培養結果的病患而言，產生多重抗藥性細菌之培養率而言，以人次數計有 10.9% (376/3463)的培養率，而以個別病人計：11.4% (317/2788)，並無明顯差異。

進一步分析此 376 人次帶有多重抗藥性細菌之病患於急診之留滯時間顯示，這些身上移生有 MDRO 之病患於急診平均暫留時間為 46 ± 58.6 小時(範圍為 0~385 小時)，總計留置時間為 17289 小時，若除此階段研究之總時間(139 天)，則平均每時段有 5.18 ($17289/139 \times 24$)位帶有多重抗藥性細菌之病患散布於急診來診與暫留區之間。這些病患以菌種分析，則帶有 MDRGNB 的病患平均每時段有 3.37 位；帶有 MRSA 病患平均每時段有 1.65 位；而帶有 VRE 的病患平均每時段有 0.22 位。若僅以暫留超過 24 小時等候住院的 184 位病患分析，其累積留置總時間為 15293 小時，其平均每時段有 4.58 位帶有多重抗藥性細菌之病患於暫留區等候住院。

針對多重抗藥性細菌菌種分布作進一步之分析，在 268 株多重抗藥性

陰性菌中，分別以 *Escherichia coli* (96/268, 35.8%)、*Acinetobacter baumannii* (44/268, 16.4%)、以及 *Klebsiella pneumoniae* (38/268, 14.2%) 為前三位培養數目最多之菌種。但若以所有的 391 株抗藥性菌株而言，則以 MRSA (109/391, 27.9%)、*E. coli* (96/391, 24.6%)、及 *A. baumannii* (44/391, 11.3%) 【表三】。

若以培養部位分析，多重抗藥性陰性菌中以尿液、痰液、及血液為培養的前三主要部位【表四】。但 MRSA 之主要臨床檢體分離部位前三名分別為痰液、傷口分泌物、及血液【表五】。而抗藥性腸球菌則有 71.4% 從尿液檢體分離出來。

就抗藥性金黃色葡萄球菌的抗生素感受性分析，其對各種藥物之感受性請參考表六。其中若以對四種或四種以上抗生素產生抗藥性，對抗藥性金黃色葡萄球菌做進一步的定義，則這類多重抗藥性金黃色葡萄球菌的比例只佔所有抗藥性金黃色葡萄球菌的 33.9%。

由於以往之文獻顯示格蘭氏陽性菌與格蘭氏陰性菌於人體移生有不同機制，因此本研究將多重抗藥性格蘭氏陰性菌與抗藥性金黃色葡萄球菌移生危險因子分析分別整理，其多重抗藥性格蘭氏陰性菌與抗藥性金黃色葡萄球菌之獨立預測因子請各別參考表七及表八。對多重抗藥性格蘭氏陰性菌而言，最近一個月內的住院史、之前三個月內曾經被培養出多重抗藥性格蘭氏陰性菌、安養中心住民、臥床病患、及留置導尿管置放病患為獨立預測因子。對抗藥性金黃色葡萄球菌而言，之前一年內曾經被培養抗藥性金黃色葡萄球菌、安養中心住民、半年內曾經住過加護病房、三個月內曾經接受過門診侵入性治療、以及三個月內曾經住院超過 48 小時以上，為獨立預測因子。

第二階段—主動篩檢期

本階段研究於民國 98 年 3 月 20 日至 98 年 9 月 26 日期間，共有 1015 位病患符合接受主動性細菌培養篩檢之標準，其中有 8 位未取得同意書而

沒有收錄，另外有七位病患主要照護者為不諳國語溝通困難之外籍看護，且家屬亦不在場，無法詢問過往之醫療暴露史，因而最後亦沒有收錄，因此最後本階段研究總共收錄病患數為 1001 位，其中最後於 221 (22.1%) 位病患身上培養出至少一株以上符合多重抗藥性細菌定義之細菌，其餘 780 (77.9%) 位病患身上所培養出的細菌則完全沒有符合多重抗藥性定義的細菌，詳細病患收錄及培養結果分佈請參考圖二。

本階段研究總計在 1001 位病患身上的不同部位，採檢了 3218 套檢體進行培養分析。在所有的 3218 套篩檢培養檢體中，總共在 221 位病患身上的不同部位檢體培養出 318 株符合多重抗藥性細菌定義之細菌，篩出抗藥性細菌之比率為 9.9% (318/3218)。如果依照培養部位進行分析，則以表皮傷口檢體有最高的比例檢出抗藥性細菌 (19/83, 22.9%)【表九】。

對所分離之多重抗藥性細菌加以分析，在 318 株抗藥性菌株中，分離菌株數數目最高的前三位分別為 MRSA(119/318、37.4%)、*Stenotrophomonas maltophilia* (46/318、14.5%)、及 *Acinetobacter baumannii* (36/318、11.3%)【表十】。若以個別菌種中抗藥性的比例分析，除 *Chryseobacterium* 菌屬與 *Myroides* 菌以外，則以 MRSA (119/337、35.3%)、*Acinetobacter baumannii* (36/166、21.7%)、及 *Citrobacter freundii* (3/15、20%) 為最前三位【表十一】。

為了解主動篩檢性培養與被動性臨床檢體對於多重抗藥性細菌的偵測能力作一步的比較，我們回溯性分析這 1001 位病患於急診期間由醫師所進行臨床細菌培養之結果比較，發現臨床檢體對於抗藥性腸球菌 (VRE) 與抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA) 之偵測，與主動篩檢性培養相比，僅分別有 18.2% (2/22) 與 28.7% (27/94) 的偵測率。相對的臨床檢體對於多重抗藥性格蘭氏陰性菌 (MDR-GNB) 或廣泛抗藥性乙內醯胺酶抗藥性格蘭氏陰性菌 (ESBL-GNB) 的偵測效果，則分別可以達到 70.6% (12/17) 與 35.7%

(45/126) 的偵測率【表十二】。

第二階段的 1001 位急診暫留病患中共有 119 位證實移生有 MRSA，根據第一階段發現的危險因子，共有 429(42.9%)位病患出現前述任一 MRSA 移生危險因子（之前一年內曾經被培養抗藥性金黃色葡萄球菌、安養中心住民、半年內曾經住過加護病房、三個月內曾經接受過門診侵入性治療、以及三個月內曾經住院超過 48 小時以上），其預測的敏感度（sensitivity）為 81.5%，特異性（specificity）為 62.4%，陽性預測率（positive predict value）為 22.6%，陰性預測率（negative predict value）為 96.2%。同樣對 169 位在第二階段培養出 MDR-GNB 的病患進行預測，臨床上共有 605（60.4%）位病患出現第一階段所發現的任一危險因子（最近一個月內的住院史、之前三個月內曾經被培養出多重抗藥性格蘭氏陰性菌、安養中心住民、臥床病患、及留置導尿管置放），其預測的敏感度（sensitivity）為 93.5%，特異性（specificity）為 46.3%，陽性預測率（positive predict value）為 26.1%，陰性預測率（negative predict value）為 97.2%。

(4)討論

根據本研究第一階段之結果顯示，如果僅以臨床微生物學檢驗檢體監測之結果加以分析，每一位病患於研究期間不重複計算的話，急診病患於民國九十七年九月十五日至民國九十八年一月三十一日共計約四個半月的時間內，共有 4125 位病患接受微生物學檢驗，其中共有 317 位帶有多重抗藥性細菌（包括多重抗藥性陰性菌 229 位（共帶有 268 株細菌）、抗藥性金黃色葡萄球菌 109 位、以及抗萬古黴素腸球菌 14 位），佔送檢病患人數 7.7% (317/4125)。其中這些病患從抵達急診至確定培養結果平均超過 48 小時，而於急診留置時間更往往超過 72 小時，平均每時段有 4.58 位帶有多重抗藥性細菌之病患於暫留區等候住院，對急診環境形成極大的威脅與負擔。以往並沒有研究針對急診抗藥性細菌對環境造成污染之負擔做明確之估計，

本研究證實了急診病患中確實有很高的比例移生有抗藥性細菌，且對環境形成嚴重的負擔。

臨床資料分析發現，第一階段研究中的 317 位帶有多重抗藥性細菌的病患，超過 90%以上都有醫療相關的暴露史，顯示之前醫療機構的接觸仍然是這類病患移生抗藥性細菌最主要的來源。而本研究經由多變數分析，證明了抗藥性格蘭氏陽性菌移生與抗藥性格蘭氏陰性菌移生有不同的危險因子，就感染控制上的考量而言，應該針對不同的抗藥性細菌採取不同的偵測方式以介入措施。

由第二階段的主動監測性培養之結果顯示，在 1001 位接受主動監測性培養之急診成人病患中，有 221 位 (22.1%) 被證實身上移生有至少一種之高度抗藥性細菌，其比例遠較去年度由被動性臨床檢體監測所發現之比例 (317/4125, 7.7%) 為高。若以今年度此 221 位經由主動監測性培養證實有高度抗藥性細菌移生之病患分析，其中只有 74 位 (33.5%) 可以經由臨床檢體培養發現病患帶有高度抗藥性細菌移生。證實主動監測性培養對於發現移生高度抗藥性細菌之效果，遠大於經由臨床檢體培養之被動偵測方式，而依據本研究顯示，不分抗藥性格蘭氏陽性或陰性菌，主動監測性篩檢相對於臨床檢體偵測而言，約有三倍以上的偵測能力。

對 221 位高度抗藥性細菌移生的病患身上所分離出來的 318 株抗藥性菌株進行分析，發現偵測分離菌株數最高的細菌前三名為 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Stenotrophomonas maltophilia*、及 *Acinetobacter baumannii*。與去年度被動式臨床檢體監測相比 (前三名為 *S. aureus*、*Escherichia coli*、*A. baumannii*)，顯示主動監測性培養對於發現抗藥性金黃色葡萄球菌移生之發現有一致性的效果。

就抗藥性菌株分離培養部位，多數抗藥性細菌是由上呼吸道檢體所偵測發現 (253/319、79.3%)；而被動式臨床檢體監測所發現的高度抗藥性細

菌，只有 42.2% (152/360) 是由呼吸道檢體所偵測，顯示即使只是以非侵入性的方式收集病患臨床檢體，仍然可以達到很很好的主動偵測效果。同時上呼吸道檢體與傷口檢體培養中，分離出多重抗藥性菌株的比例，亦比尿液檢體為高，亦顯示臨床上偵測性培養亦可以非常簡單的方式進行。

雖然醫學中心急診病患有極高的比例有醫療相關的暴露史 (57.1%)，因此臨床上並無法將有醫療相關暴露史的病患，一律視為有移生高度抗藥性細菌的可能性而加以經驗性隔離，因此進一部分析移生高度抗藥性細菌之危險因子，進而發展預測模式，有其臨床之重要性。

(5) 結論與建議

本研究顯示台灣醫學中心之急診病患中，不論是經由被動性臨床檢體監測或是經由主動性監測性篩檢，病患中有相當高的比例在身上移生有多重抗藥性細菌，其中特別是抗藥性金黃色葡萄球菌、多重抗藥性 *E. coli*、多重抗藥性 *S. maltophilia*、與多重抗藥性 *A. baumannii* 為最多。除了相當高比例帶有抗藥性細菌外，由於這些移生有高度抗藥性細菌的病患往往因為醫院床位的不足，而需要在急診留置等候住院，將對急診環境形成嚴重的負擔與帶來污染的風險。

本研究證明主動篩檢性培養與被動臨床檢體偵測相比，有更高的敏感度與及時性，而約有三倍以上的偵測能力，特別是對於格蘭氏陽性菌如抗藥性金黃色葡萄球菌的偵測有一致性的效果。

雖然在感染控制的考量下，對於經由急診住院病患進行主動篩檢性培養是可以建議的，然而由於篩檢性培養有其人力與醫療資源耗用的考量，針對高危險群病患進行選擇性的主動篩檢性培養，可能是比較可以達成的目標，因此針對移生高度抗藥性細菌的高風險病患進行分析並提出預測模式，以作為選擇性篩檢及經驗性隔離，將是可行的感控決策與方式的參考。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

1. 主動篩檢性培養對於早期發現移生高度抗藥性細菌之病患，比臨床檢體檢驗的被動性偵測，有更高的敏感度。醫療機構針對具危險因子之病患，應考慮給予經驗性隔離並進行主動篩檢。
2. 與被動性的臨床檢體監測相比，主動篩檢性培養對於抗藥性腸球菌與抗藥性金黃色葡萄球菌，有較高的敏感度。若以培養部位為考量，則以傷口與上呼吸道檢體有最高的比例可以篩檢出抗藥性細菌。
3. 基於人力與醫療資源的考量，針對具有本研究所發現的抗藥性金黃色葡萄球菌或多重抗藥性格蘭氏陰性菌移生危險因子的急診病患，進行主動微生物篩檢，可以有效的減少資源的消耗（共可減少 34.3%急診病患接受不必要的微生物篩檢，而可以篩檢出 81.5%移生有抗藥性金黃色葡萄球菌的病患及 93.5%的移生多重抗藥性格蘭氏陰性菌病患）。
4. 對於具有三個或三個以上移生抗藥性細菌危險因子的病患，建議考慮進行經驗性隔離與主動微生物篩檢，加強感染控制以減少抗藥性細菌的傳播。病患可於主動微生物篩檢證實沒有移生抗藥性細菌後再解除經驗性隔離。
5. 落實感染管制與加強醫護人員的個人防護，是減少抗藥性細菌於醫療機構間傳播最重要的防治方式。
6. 醫療機構應設法減少急診壅塞，並經由流程改進及動線管制，加速病患住院或出院等候時間。

(7)參考文獻

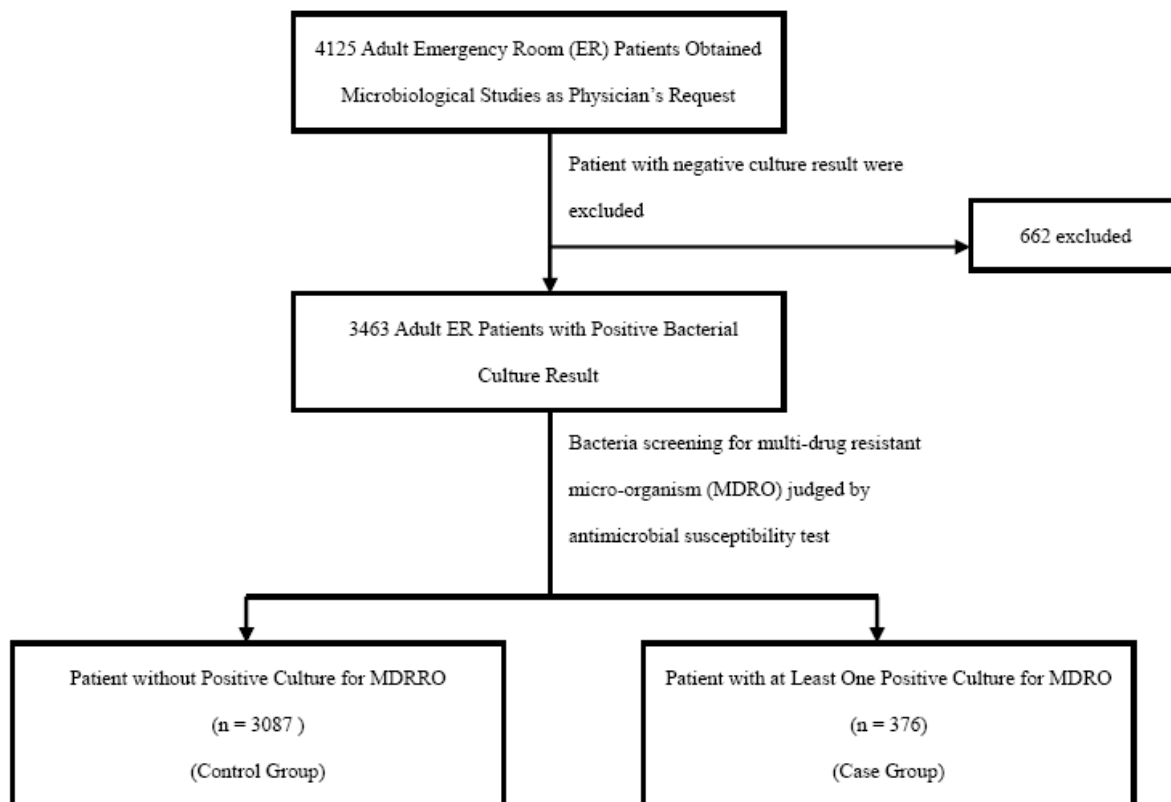
1. Pop-Vicas AE and D'Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 2005;40:1792-8.

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. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1431-1439.
6. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, . Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137: 791-797.
7. Chen SY, Wu GH, Chang SC, Hsueh PR, Chiang WC, Lee CC, Ma MH, Hung CC, Chen YC, Su CP, Tsai KC, Chen TH, Chen SC, Chen WJ. Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections. *Ann Emerg Med* 2008;51:639-646.
8. Sun HY, Chen SY, Chang SC, Pan SC, Su CP, Chen YC. Community-onset *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: influence of health care exposure on antimicrobial susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:135-141.
9. 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.
10. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al: *Manual of Clinical Microbiology: Clinical Microbiology* 9th: 390-442.
11. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al: *Manual of Clinical Microbiology: Clinical Microbiology* 9th: 649-802.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth information supplement M100-S19. Clinical and

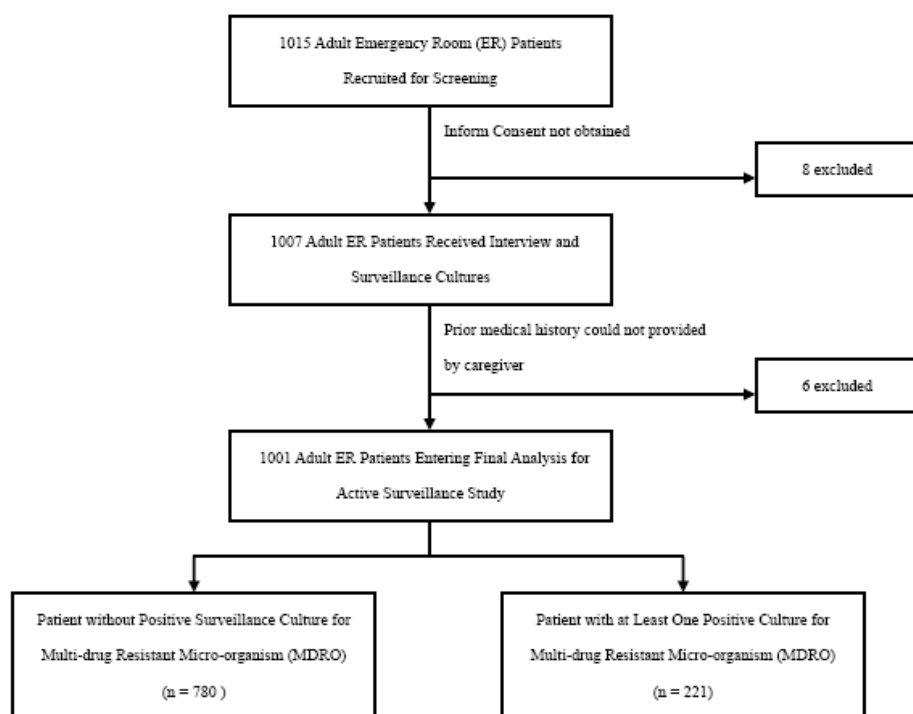
Laboratory Standards Institute , Wayne, PA, USA, 2009.

(8)圖表

圖一. 臨床檢體監測時期病患分類.



圖二. 抗藥性菌株移生全面性主動篩檢病患收錄流程.



表一、抗生素檢測對照表

<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>		Non-fermenting gram-negative bacilli		<i>Enterococcus spp</i>	
FOX	Cefoxitin	AM	Ampicillin	AN	Amikacin	AM	Ampicillin
E	Erythromycin	AmC	Amoxicillin/clavulante	CIP	Ciprofloxacin	CIP	Ciprofloxacin
CC	Clindmycin	CZ	Cefazolin	FEP	Cefepime	TE	Tetracycline
VA	Vancomycin	CMZ	Cefmetazole	TZP	Piperacillin-tazobactam	VA	Vancomycin
TEC	Teicoplanin	CTX	Cefotaxime	ATM	Aztreonam	TEC	Teicoplanin
MI	Minocycline	ETP	Ertapenem	CAZ	Ceftazidime	GMh	Gentamicin high
GM	Gentamicin	GM	Gentamicin	TIM	Ticarcillin/clavulante	P	Penicillin
SXT	Sulfamethoxazole-trimethoprim	AN	Amikacin	SXT	Sulfamethoxazole-trimethoprim		
OX	oxacillin	CIP	Ciprofloxacin	LVX	Levofloxacin		
NB	Novobiocin	FEP	Cefepime	MEM	Meropenem		
PB	Polymyxin B	TZP	Piperacillin-tazobactam	PB	Polymyxin B		
A	Taxo A (Bacitracin)	CAZ	Ceftazidime	VA	Vancomycin		

表二、多重抗藥性格蘭氏陰性菌定義

	<i>Enterobacteriaceae</i>	Non-fermenting gram-negative bacilli
β -lactamase inhibitor combinations	AmC	TZP TIM
Aminoglycosides	AN GM	AN
3 rd or 4 th generation cephalosporins	CTX CAZ FEP	CAZ FEP
Fluoroquinolone	CIP	CIP LVX
Carbapenem	ETP	MEM

表三、第一期多抗藥性陰性菌菌種分布(268 菌株/229 病患)

Organism	n (%)
<i>Escheria coli</i>	96 (35.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	44 (16.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38 (14.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37 (13.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	37 (13.8)
<i>Proteus mirabilis</i>	8 (3.0)
Others	3 (3.0)

表四、第一期多重抗藥性陰性菌培養部位分布(268 菌株/250 部位)

Culture site	n (%)
Urine	111 (44.4)
Sputum	98 (39.2)
Blood	19 (7.6)
Pus/Wound discharge	14 (5.6)
Sterile site	6 (2.4)
Others	2 (0.8)

表五、第一期抗藥金黃色葡萄菌培養部位分布(109 菌株/110 部位)

Culture site	n (%)
Sputum	54 (49.1)
Pus/wound discharge	34 (30.9)
Blood	12 (10.9)
Urine	9 (8.2)
Sterile site	1 (0.9)

表六、第一期抗藥性金黃色葡萄球菌藥物感受性分析

Antibiotics	Susceptible	
	n	(%)
Oxacillin	0	(0)
Erythromycin	17	(15.6)
Clindamycin	19	(17.4)
Minocycline	77	(70.6)
Gentamicin	43	(39.4)
TMP/SMX	74	(67.9)
Fucidic acid	103	(94.5)
Multi-drug resistance (≥ 4 antibiotics)	37	(33.9)

表七、第一期多重抗藥性陰性菌移生危險因子

Risk factor	OR	95% C.I.
Recent hospitalization in 1 month	4.2	(3.8-18.4)
Prior culture of MDRGNB in 3 months	3.6	(1.5-7.9)
Nursing home residence	2.8	(1.4-6.6)
Bed ridden patients	2.1	(1.2-4.9)
Foley catheter	1.9	(1.0-4.2)

表八、第一期抗藥金黃色葡萄菌移生危險因子

Risk factor	OR	95% C.I.
Prior MRSA culture in one year	18.0	(8.2-39.5)
Nursing home residence	14.1	(3.6-54.9)
Prior ICU admission in 6 months	2.5	(1.2-5.1)
OPD invasive procedure in 3 months	2.3	(1.4-3.7)
Recent hospitalization in 3 months	2.1	(1.3-3.3)

表九、主動監測性培養檢體分佈

Culture site	Nasal swabs (1023)	Throat swabs (1332)	Axilla swabs (46)	Urine (734)	Wound (83)	Total (3218)
Antimicrobial resistant organism	109 (10.7%)	144 (10.8%)	0 (0%)	46 (6.3%)	19 (22.9%)	318 (9.9%)
Non-antimicrobial resistant organism	914 (89.3%)	1188 (89.2%)	46 (100%)	688 (93.7%)	64 (77.1%)	2900 (90.1)

表十、抗藥性細菌培養分布

Organism	Patient Number	Isolate Number	Nasal	Throat	Urine	Wound
MRSA	94	119	71	36	4	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (MDR)	42	46	9	32	5	0
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	24	36	11	20	2	3
<i>Escherichia coli</i> (MDR)	22	22	1	12	7	2
<i>Chryseobacterium indologenes</i> (MDR)	19	19	0	12	7	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)	14	15	2	8	5	0
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	11	12	1	0	9	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	11	12	2	7	3	0
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	6	7	1	2	3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (MDR)	5	6	2	2	0	2
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> (MDR)	4	4	2	2	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (MDR)	4	4	0	4	0	0
<i>Citrobacter freundii</i> (MDR)	3	3	0	3	0	0
<i>Citrobacter koseri</i> (MDR)	3	3	2	1	0	0
<i>Serratia marcescens</i> (MDR)	3	3	3	0	0	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (MDR)	2	2	1	1	0	0
<i>Acinetobacter lwoffii</i> (MDR)	1	1	0	0	1	0
<i>Enterobacter aerogenes</i> (MDR)	1	1	1	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (MDR)	1	1	0	1	0	0
<i>Myroides</i> (MDR)	1	1	0	1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i> (MDR)	1	1	0	0	0	1

表十一、抗藥性細菌培養比例

MicroOrganism	Patient (N)	Isolate (N)	Nasal (N)	Throat (N)	Axilla (N)	Urine (N)	Wound (N)	ARO	
								Patient/Total Patient (%)	ARO /Organism (%)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (non-MDR)	9	9	1	7			1		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (MDR)	2	2	1	1				0.20	18.18%
<i>Acinetobacter baumannii</i> (non-MDR)	123	130	12	113	1	3	1		
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	24	36	11	20		2	3	2.40	21.69%
<i>Acinetobacter hwoffii</i> (non-MDR)	35	35	3	31		1			
<i>Acinetobacter hwoffii</i> (MDR)	1	1				1		0.10	2.78%
<i>Chryseobacterium indologenes</i> (non-MDR)	10	10		10					
<i>Chryseobacterium indologenes</i> (MDR)	19	19		12		7		1.90	65.52%
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> (non-MDR)	0	0							
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i> (MDR)	4	4	2	2				0.40	100.00%
<i>Citrobacter freundii</i> (non-MDR)	11	12	1	7		4			
<i>Citrobacter freundii</i> (MDR)	3	3		3				0.30	20.00%
<i>Citrobacter koseri</i> (non-MDR)	32	35	27	7		1			
<i>Citrobacter koseri</i> (MDR)	3	3	2	1				0.30	7.89%
<i>Enterobacter aerogenes</i> (non-MDR)	35	40	24	14		2			
<i>Enterobacter aerogenes</i> (MDR)	1	1	1					0.10	2.44%
<i>Enterobacter cloacae</i> (non-MDR)	75	84	7	68	2	5	2		
<i>Enterobacter cloacae</i> (MDR)	4	4		4				0.40	4.55%
<i>Enterococcus</i> (non-VRE)	115	121		40		77	4		
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	11	12	1			9	2	1.10	9.02%
<i>Escherichia coli</i> (non-MDR)	72	81	5	35		39	2		
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	6	7	1	2		3	1	0.60	6.31%
<i>Escherichia coli</i> (MDR)	23	23	1	12		8	2	2.30	20.72%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (non-MDR)	236	263	28	211		22	2		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	11	12	2	7		3		1.10	4.27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (MDR)	5	6	2	2			2	0.50	2.14%
<i>Morganella morganii</i> (non-MDR)	11	12		5		5	2		
<i>Morganella morganii</i> (MDR)	1	1		1				0.10	7.69%
<i>Myroides</i> (non-MDR)	1	1	1						
<i>Myroides</i> (MDR)	1	1		1				0.10	50.00%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (non-MDR)	156	212	48	135		22	7		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)	14	15	2	8		5		1.40	6.61%
<i>Proteus mirabilis</i> (non-MDR)	33	37	13	11		11	2		
<i>Proteus mirabilis</i> (MDR)	1	1					1	0.10	2.63%
<i>Serratia marcescens</i> (non-MDR)	21	23	5	16		2			
<i>Serratia marcescens</i> (MDR)	3	3	3					0.30	11.54%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	188	218	158	48		7	5		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	94	119	71	36		4	8	9.39	35.31%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (non-MDR)	11	11		10		1			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (MDR)	42	46	9	32		5		4.20	80.70%

表十二、主動篩檢培養與臨床培養對於發現抗藥性細菌能力之比較

Antimicrobial-resistant organism (ARO) identifying method	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>	Multi-drug resistant gram-negative bacilli	Extended-spectrum beta-lactamases gram-negative bacilli	Any ARO
By clinical culture (Clinical method)	27	2	45	12	74
By active surveillance culture (Surveillance method)	94	11	126	17	221
Clinical method/Surveillance method, %	28.7	18.2	35.7	70.6	33.5

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
摘要

(1) 中文摘要

研究目的：常規性監測多重抗藥性細菌之流行狀態，並輔導其他醫院菌株流行之鑑定。建立 DNA 指紋資料庫，適時分析判斷其流行情況。監測細菌多重抗藥性之機轉，提供新的治療選擇。

研究方法：脈衝電泳法，time-killing study

主要發現：97 年度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)。協助調查台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 與嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii*，發現檢送之細菌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。98 年度完成常見之多重抗藥性菌株之 DNA 指紋分析，包括 27 株社區性感染之 ESBL-*Escherichia coli*，有 6 株同一基因型(A)；26 株社區性感染之 AmpC-*Escherichia coli*，有 4 株同一基因型(A)；23 株社區性感染之 ESBL-*Klebsiella pneumoniae*，有 4 株同一基因型(A)；50 株院內感染之 *Enterococcus*，有未超過 5 株之流行菌株呈小型態之散佈，但未達明顯群突發的情形；29 株院內感染之 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)，有未超過 3 株之流行菌株呈小型態之散佈情形；26 株社區性感染之 MRSA，有 7 型分別為 2-4 株之流行菌株呈小型態之散佈情形。並協助調查台北榮民總醫院 42 株 *Acinetobacter baumannii* (AB)，確認有 13 株同一基因型(A)及 8 株同一基因型(B)之群突發。台南新樓醫院 4 株多重抗藥性之 AB 菌，亦發現 3 株 AB 菌為相同基因型。分析奇美醫院 256 株多重抗藥性 AB 菌之抗藥機轉，均帶有第一型整合子(integron)，但未發現第二和第三型的整合子。治療方面，合併 colistin 與 carbapenem 或合併 colistin 與 tigecycline 對多重抗藥

性AB菌有協同之殺菌作用。

結論及建議事項：建立分子生物流行病學中心，常規監測多重抗藥性細菌之基因相關性，可隨時掌握菌株流行趨勢。並有效率的統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查，監測細菌抗藥性機轉之演化，防止多重抗藥性細菌之持續散播，並評估新的抗生素組合的抗菌效果。

關鍵詞：多重抗藥性、群突發、流行菌株

(2)英文摘要

ABSTRACT

Goals: Regular surveillance for the epidemic behavior of multi-drug resistance strains and to confirm the genetic relatedness between strains isolated from hospitals that potentially have the outbreak. To monitor the multi-drug resistance mechanisms of isolates and to investigate the potentially effective treatment strategies.

Methods: Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), time-killing study

Results : In the year of 2008, one small cluster of 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 subtypes, suggesting long-term existence of the isolates in each hospital and undergoing genetic evolution. Continuous monitoring of these subtype strains is warranted.

In the year of 2009, we complete the DNA finger printing analysis of the multi-drug resistant organisms, including 27 isolates of community-acquired ESBL-*Escherichia coli* with 6 strains belonging to one epidemic clone (A), 26 isolates of community-acquired AmpC-*Escherichia coli* with 4 strains belonging to one epidemic clone (A), 23 isolates of community -acquired ESBL-*Klebsiella pneumoniae* with 4 strains belonging to one epidemic clone (A), 50 isolates of nosocomial *Enterococcus* with multiple small clusters involving no more than 5 strains each, 29 isolates of nosocomial MRSA with small clusters involving no more than 3 strains each, and 26 isolates of community-acquired MRSA with 7 small clusters involving 2-4 strains each. Among 42 isolates of *Acinetobacter baumannii* (AB) isolated from Taipei Veterans General

Hospital, 13 strains revealed identical DNA finger pattern A and 8 isolates belonged to genotype B. Of 4 AB isolates from Tainan Sin-Lo Hospital, 3 strains have the identical genotype. To investigate mechanisms of multi-drug resistance (MDR) isolates, 256 MDR-AB isolates from Chi-Mei Medical Center were screened for the presence of integrons, and all have class 1 integron, but no class 2 and class3 integrons were found. With regard to treatment, combination of colistin with carbapenem or combination of colistin with tigecycline revealed synergistic bactericidal effect against a MDR-AB isolate.

Conclusion and suggestion: The molecular epidemiology center is efficient to integrate molecular epidemiology with outbreak investigation, surveillance of the genetic relatedness of multi-drug resistance strains, controlling the epidemic trend, thus preventing further dissemination of the epidemic strains with multi-drug resistance. Monitoring the evolution of the mechanisms of multi-drug resistance may also help to investigate the potentially new effective combination therapy.

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

本文

(1) 前言

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。

(2) 材料與方法

(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 Na₂PO₄) 加以稀釋，以

spectrophotometer (Beekman)於 OD_{600nm} 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 μ 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_{600nm} 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 ceftazidime，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 TE₈₀ 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 1×10^9 ，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)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 5 μ l 做電泳分析，並在紫外線照射下觀察及照相(11, 13)。

(八) 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 500 μ l Buffer GEX 於 60°C 作用 10 分鐘使膠體完全溶解，全部吸取至 700 μ 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 滯留於 column 中的樹脂(resin)。去除下面離心管中的液體，再加入 500 μ L wash I 到 column 中，重複上述離心步驟。再加入 500 μ 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 μ l 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 4 μ l 的 5X sequencing buffer (PE Biosystems Foster City)，3.2 μ l (1 pmole) 的適當引子，4 μ l terminator ready reaction mix (PE Biosystems Foster City)，最後補水到 20 μ l。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 μ 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 μ 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 μ l wash I 到 column 中，重複上述離心步驟。再加入 500 μ 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 μ 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。

(九) Time kill methods

Bacteria was diluted to approximately 5×10^5 CFU/ml and 6.24×10^6 CFU/ml for standard inoculum and high inoculum experiments, respectively (19). A 100 μ l aliquot from each 10 fold serial dilution was plated on nutrient agar and bacteria colonies were counted at 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30, 36 and 48 hours, respectively. The lower limit of detection was set 10 colonies. All experiments were performed at least twice to confirm the results. Inhibitory effects of imipenem, meropenem, tigecycline and colistin alone and in combination against bacteria were evaluated. A bactericidal effect was defined by ≥ 3 -log₁₀ decrease from the starting inoculum and the effect was sustained for at least 24 hours. Bacterostatic activity was considered if the inoculum's size was maintained or reduced by < 3 log₁₀ CFU/ml over 24-hour time periods. Synergism was defined as a ≥ 2 log₁₀ reduction in the numbers of CFU /ml by comparing to the reduction number of the active single constituent after 24 hrs.

(3)結果

97年度:

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

1. 目的：以PFGE鑑別*C. meningosepticum*基因型，判定是否群突發。
2. 根據電泳圖結果(圖甲)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

(附件乙)

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

2. 分型結果：根據電泳圖結果(圖乙)該17株可區分為A~I共9型。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* 6株分型報告(附件丙)

1. 目的：以PFGE鑑別*A. baumannii*基因型，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、嘉義榮民醫院VRE及*Enterococcus faecalis* 7株分型報告(附件丁)

1. 目的：以PFGE鑑別VRE及*Enterococcus faecalis*基因型。
2. 分型結果：該7株可區分為A~D共4型。其中1、2、3及5為同一基因型；其餘則分屬於B~D型。由此可推測編號1~3病人的感染源可能為抽痰面板，編號4及7病人的感染源則來自他處。

98年度：

(一)、台南奇美醫院27株社區性感染之ESBL-*Escherichia coli* 基因分型報告(附件一)

1. 目的：以PFGE鑑別ESBL-*Escherichia coli*基因型，協助判定是否群突發。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖一)，該27株可區分為A~U共21型。其中CaESEC01, 02, 03, 06, 10及16為同一基因型(A)，其中CaESEC01, 03及16屬於A-1亞型；而CaESEC18及19基因型相同屬於B型；其餘則分屬於C~U型。

(二)、台南奇美醫院26株社區性感染之AmpC-*Escherichia coli* 基因分型報

告(附件二)

1. 目的：以 PFGE 鑑別 AmpC-*Escherichia coli* 基因型，協助判定是否群突發。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖二)，該 26 株可區分為 A~U 共 21 型。其中 CaCEC06, 15, 17, 19 為同一基因型(A)，其中 CaCEC06 及 15 屬於 A-1 亞型，CaCEC17 及 19 屬於 A-2 亞型；而 B 型及 C 型則各分為兩不同亞型，CaCEC16 基因型相同屬於 B-1 型，CaCEC25 基因型屬於 B-2 型；而 CaCEC26 基因型屬於 C-1 型，CaCEC29 基因型屬於 C-2 型；其餘則分屬於 D~U 型。

(三)、台南奇美醫院23株社區性感染之ESBL-*Klebsiella pneumoniae* 基因分型報告(附件三)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別 ESBL-*Klebsiella pneumoniae* 基因型，協助判定是否群突發。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖三)，該 23 株可區分為 A~R 共 18 型。其中 ESKP10, 12, 15, 17 為同一基因型(A)，其中 ESKP12 及 17 屬於 A-1 亞型，ESKP10 及 15 則分屬 A-2 及 A-3 亞型；而 B 型及 C 型則各分為兩不同亞型，ESKP06 基因型相同屬於 B-1 型，ESKP22 基因型屬於 B-2 型；而 ESKP19 基因型屬於 C-1 型，ESKP20 基因型屬於 C-2 型；其餘則分屬於 D~R 型。

(四)、台南奇美醫院50株院內感染*Enterococcus*基因型(附件四)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別院內感染 *Enterococcus* 基因型。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖四)，該 50 株可區分為 A~W 共 23 型；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 89 即為同一類型，若介於 81~89 即為不同亞型，小於 81 則為不同類型。其中 A~L 基因型皆為 2~5 株菌的群組，而其餘菌株則各分屬於 M~W 型。

(五)、台南奇美醫院29株院內感染之MRSA基因型(附件五)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別院內感染 MRSA 基因型。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖五)，該 29 株可區分為 A~W 共 19 型；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 84 即為同一類型，若介於 73~84 即為不同亞型，小於 73 則為不同類型。其中 A~H 基因型皆為 2-3 株菌種的群組，確認有小型態之流行菌株之散佈院內的情形；而其餘菌株則各分屬於 M~W 型。

(六)、台南奇美醫院26株社區性感染之MRSA基因型(附件六)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別院外感染 MRSA 基因型。
2. 結果：根據電泳圖結果(圖六)，該 26 株可區分為 A~P 共 16 型，有 7 型分別為 2-4 株之流行菌株呈小型態之散佈情形。其中 CAMRSA07, 08, 29, 30 為同一基因型(A)，其中 CAMRSA07 及 08 屬於 A-1 亞型，CAMRSA10 及 15 則分屬 A-2 及 A-3 亞型；CAMRSA12 與 25, CAMRSA23 與 28, CAMRSA21, 22 與 26 分屬於 B, C 及 D 型，其差異皆 ≤ 3 條片段，故各歸為同一型；而 E, F 及 G 型則各分為兩不同亞型，CAMRSA06 基因型相同屬於 E-1 型，CAMRSA15 基因型屬於 E-2 型；CAMRSA09 基因型屬於 F-1 型，CAMRSA17 基因型屬於 F-2 型；CAMRSA13 基因型屬於 G-1 型，CAMRSA18 基因型屬於 G-2 型；其餘則分屬於 H~P 型。

(七)、台北榮民總醫院42株*Acinetobacter baumannii* 基因型(附件七)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別台北榮民總醫院 AB 菌基因型。
2. 結果：根據電泳圖結果 (圖七)，該 42 株可區分為 A~P 共 16 型；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 88 即為同一類型，若介於 78~88 即為不同亞型，小於 78 則為不同類型。其中 A~E 基因型皆為 2 株菌種以上的群組，其中 A 群組有 13 株，且皆為同一類型為最

多；B 群組有 8 株，其中 7 株為同一類型及 1 株為不同亞型；C~E 群組則僅 2~3 株且為不同亞型；而其餘菌株則各分屬於 F~P 型。

(八)、台南新樓醫院 4 株多重抗藥性之 AB 菌基因型(附件八)。

1. 目的：以 PFGE 鑑別台南新樓醫院 AB 菌基因型。
2. 結果：根據電泳圖結果 (圖八)，該 4 株可區分為 A 及 B 兩型。其中 1, 2 及 4 號檢體基因型完全相同屬於 A 型，而 3 號檢體則與其他檢體差異達 7 個片段，故為不同類型之菌株。

(九)、奇美醫院 256 株 AB 菌其多重抗藥性之抗藥性機轉，包括 90 株 MDR-AB (susceptible to carbapenem)、35 株 CR-AB (resistant to carbapenem) 和 131 株 PDR-AB 均帶有第一型整合子(integron)，但未發現有第二和第三型的整合子出現。

(十)、治療方面，合併 colistin 與 carbapenem (圖九) 或合併 colistin 與 tigecycline (圖十) 對多重抗藥性 AB 菌有協同之殺菌作用。合併 colistin 與 imipenem 對多重抗藥性之 *Enterobacter cloacae* 有協同之殺菌作用(圖十一)。

(4) 討論

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(10-11)。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。

本計劃 97 年度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。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。

本計劃 98 年度完成常見之多重抗藥性菌株之 DNA 指紋分析，包括 27 株社區性感染之 ESBL-*Escherichia coli*，有 6 株同一基因型(A)；26 株社區性感染之 AmpC-*Escherichia coli*，有 4 株同一基因型(A)；23 株社區性感染之 ESBL-*Klebsiella pneumoniae*，有 4 株同一基因型(A)；50 株院內感染之 *Enterococcus*，有未超過 5 株之流行菌株呈小型態之散佈；29 株院內感染之 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)，有未超過 3 株之流行菌株呈小型態之散佈情形；26 株社區性感染之 MRSA，有 7 型分別為 2-4 株之流行菌株呈小型態之散佈情形。以上定期監測之常見多重抗藥性細菌，均未達明顯群突發的情形。又協助調查台北榮民總醫院 42 株 *Acinetobacter baumannii* (AB)，確認有 13 株同一基因型(A)及 8 株同一基因型(B)之群突發。台南新樓醫院 4 株多重抗藥性之 AB 菌，亦發現 3 株 AB 菌為相同基因型。以上他院送檢之懷疑群突發細菌株，皆可由本實驗室幫忙證實流行菌株基因之相同性。分析奇美醫院 256 株多重抗藥性 AB 菌之抗藥性機轉，均帶有第一型整合子(integron)，但未發現第二和第三型的整合子，可見尚無新的抗藥機轉出現，但仍值得持續監控抗藥性機轉之演化。

治療方面，合併 colistin 與 carbapenem 或合併 colistin 與 tigecycline 對多重抗藥性 AB 菌有協同之殺菌作用。合併 colistin 與 imipenem 對多重抗藥性之 *Enterobacter cloacae* 有協同之殺菌作用。臨床上也常出現 imipenem 或 meropenem 治療多重抗藥性細菌失敗的經驗，本計劃這些數據可提供臨床

醫師面對困難性治療之多重抗藥性細菌感染症時，有新而可靠的另類治療選擇。

(附註 1) 有關審核委員建議脈衝電泳法(PFGE)需全國標準化一事，因各實驗室之採用之儀器不同，各廠建議之方法、步驟和試劑可能會有差異，冒然統一實驗步驟仍有困難，標準化一事仍需再努力。茲提供奇美醫院感染症實驗室使用之 PFGE 實驗步驟(附件九)，以供其他實驗室比較與參考。

(附註 2) 計畫於本年度中所有計畫產出於下表，包含已發表或已被接受發表之文獻、擬投稿之手稿 (manuscript) 等。

序號	計畫產出名稱	產出形式	SCI*
1	Lin KH, Chuang YC, Lee SH, Yu WL. In-vitro synergistic antimicrobial effect of imipenem and colistin against an isolate of multi-drug resistant <i>Enterobacter cloacae</i> . <i>J Microbiol Immunol Infect</i> (accepted)	期刊 (附件十)	SCI-E
2	Ku YH, Chuang YC, Yu WL. In vitro activities of colistin against <i>Enterobacteriaceae</i> producing extended-spectrum beta-lactamases.	手稿	
3	周登偉,李昭代,鍾國謀,陳長宏,莊銀清. <i>Chryseobacterium</i> : an emerging pathogen causes nosocomial infections in the intensive care units.	海報 (附件十一)	

(附註 3) 本計畫收菌執行進度 (附件十二)

(5)結論與建議:

本計劃 97 年度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。

本計劃 98 年度持續完成協助調查台北榮民總醫院與台南新樓醫院有關 *Acinetobacter baumannii* 之群突發。以上之懷疑群突發細菌株，皆可由本實驗室幫忙證實流行菌株基因之相同性。98 年度並完成常見之多重抗藥性菌株之 DNA 指紋監測，包括社區性感染之 ESBL-*Escherichia coli*，社區性感染之產生 AmpC 之 *Escherichia coli*，社區性感染之 ESBL-*Klebsiella pneumoniae*，院內感染 *Enterococcus*，院內感染之 MRSA，社區性感染之 MRSA。以上於奇美醫院定期監測之常見多重抗藥性細菌，雖有流行菌株呈小型態之散佈情形，均未達明顯的群突發，但仍值得持續監控，以防止或提早掌控某多重抗藥性細菌大流行之突發產生。治療方面，合併 colistin 與 carbapenem 或合併 colistin 與 tigecycline 對多重抗藥性細菌有協同之殺菌作用，可提供臨床醫師新而有效的治療選擇。

(6)計畫重要研究成果及具體建議

建立分子生物流行病學中心並持續經營與維持運作，可有效率的統合分子流行病學於醫療機構之群突發調查、監測抗藥性細菌之基因型分佈，防止流行株於醫院內或社區持續感染與散播。監測細菌抗藥性之演化，可提供啟動院內感控方法之依據，以掌控藥物之有效性，並研發有效抗菌之藥物組合，提供臨床醫師新而可靠的治療選擇。

(7)參考文獻

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,

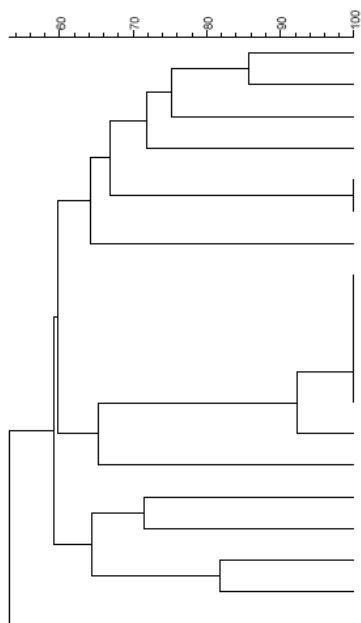
13. Wagenlehner FM, Krcmery S, Held C, Klare I, Witte W, Bauernfeind A, Schneider I, Naber KG. Epidemiological analysis of the spread of pathogens from a urological ward using genotypic, phenotypic and clinical parameters. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:583-91.
14. Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H, 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 β -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
19. Chuang YC, Liu JW, Ko WC, Lin KY, Wu JJ, Huang KY. In vitro synergism between cefotaxime and minocycline against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2214-7.

(8)圖、表

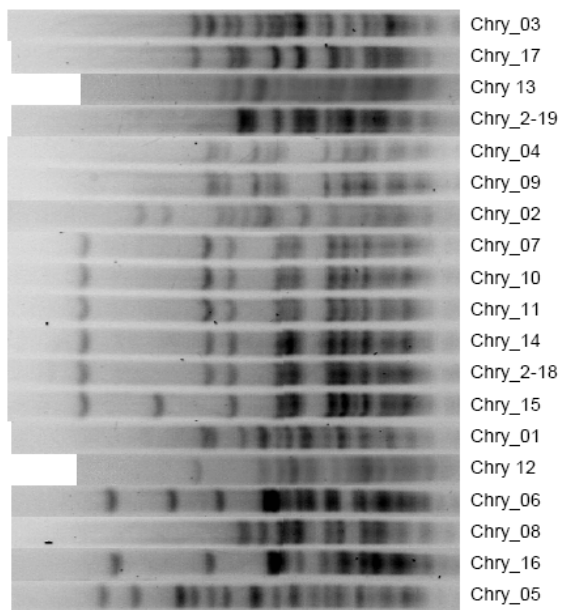
97年度:

圖甲、台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 基因分型

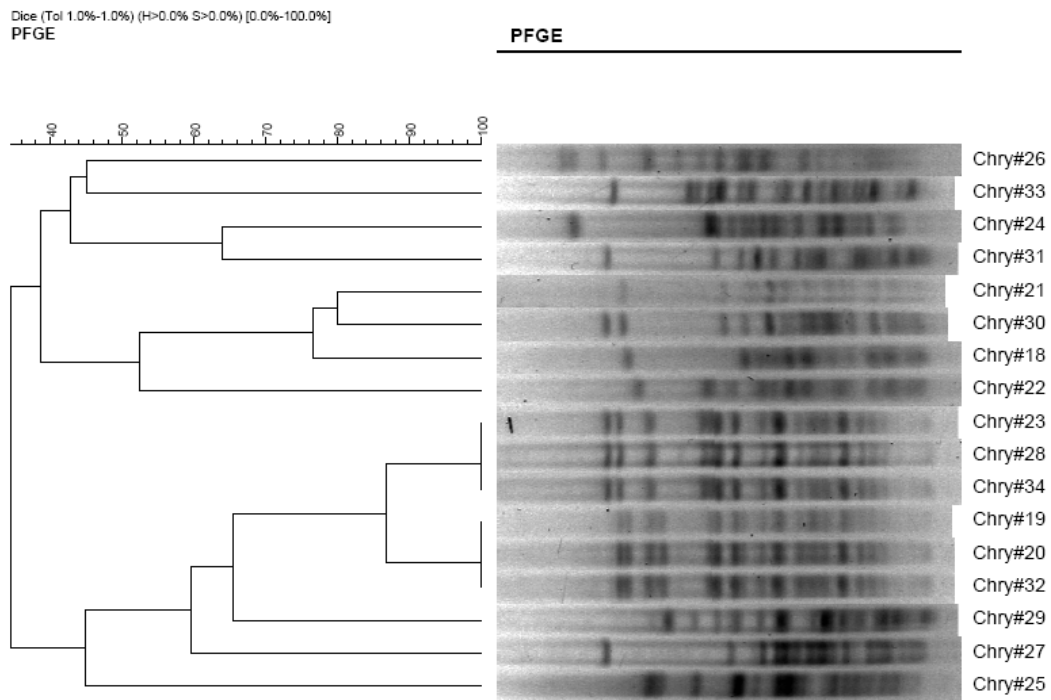
Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
PFGE



PFGE

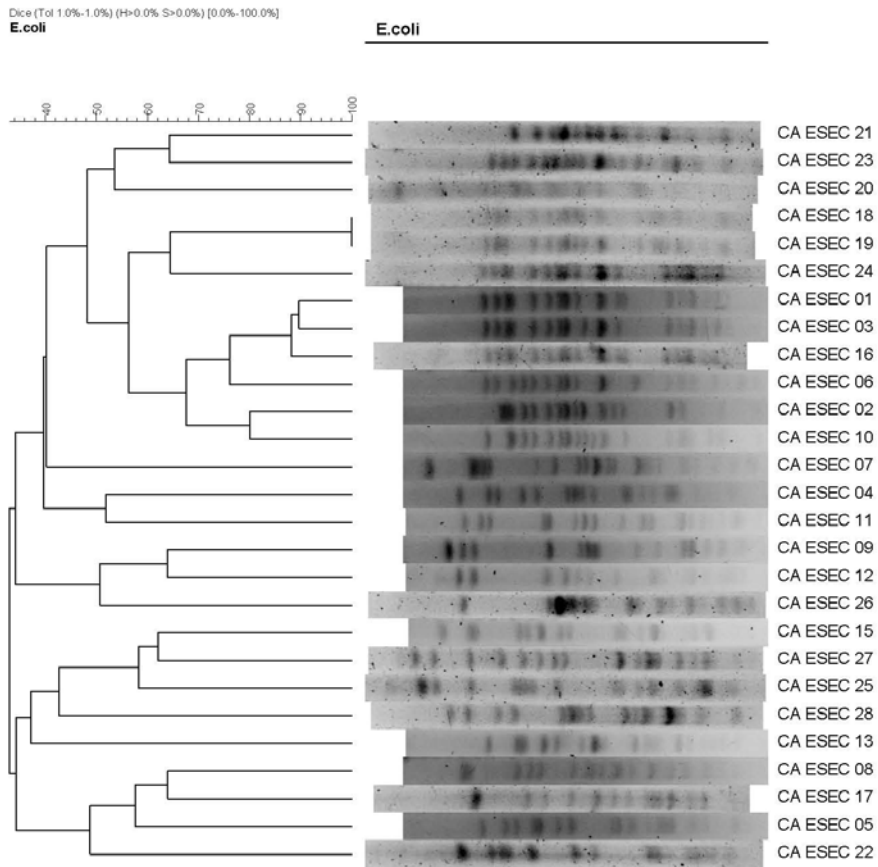


圖乙、台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 基因分型

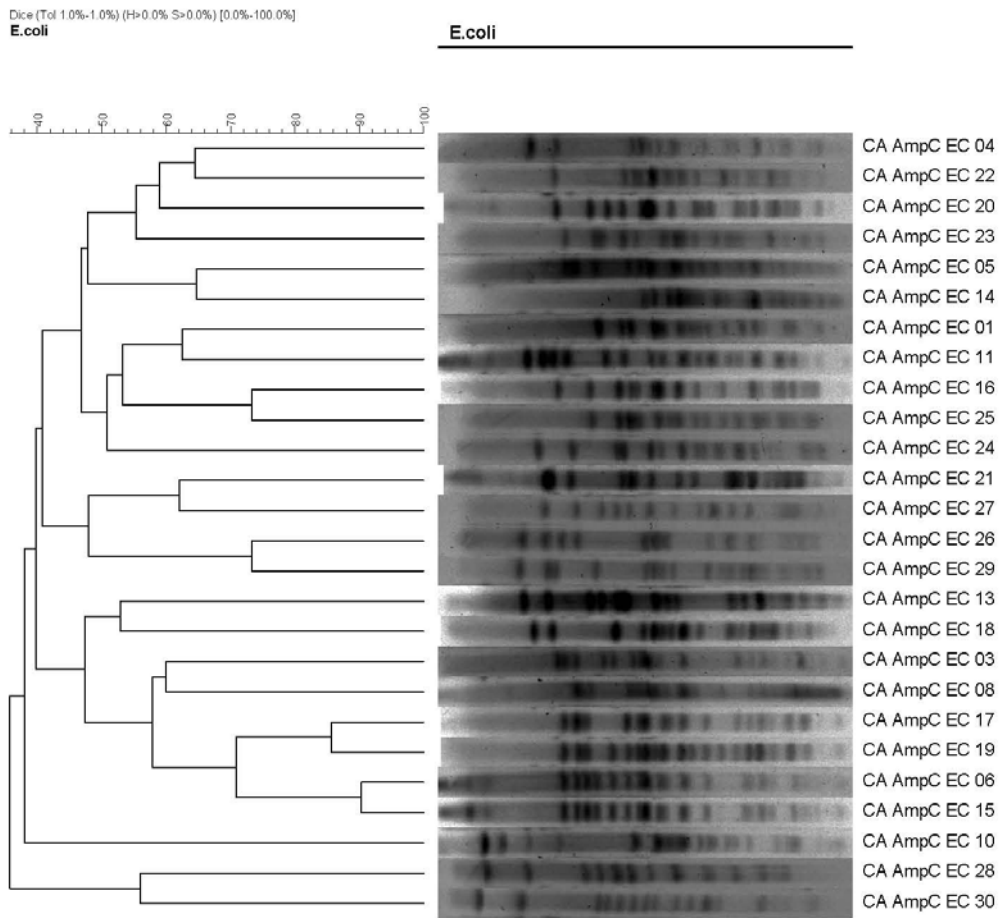


98年度：

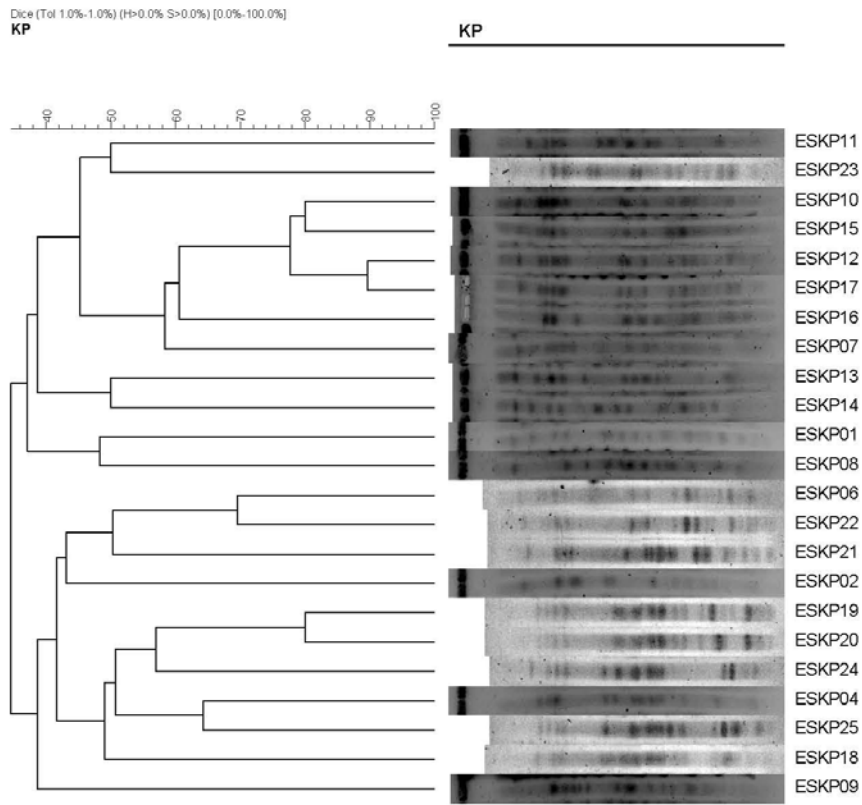
圖一、台南奇美醫院 27 株社區性感染之 ESBL-*Escherichia coli* 分型



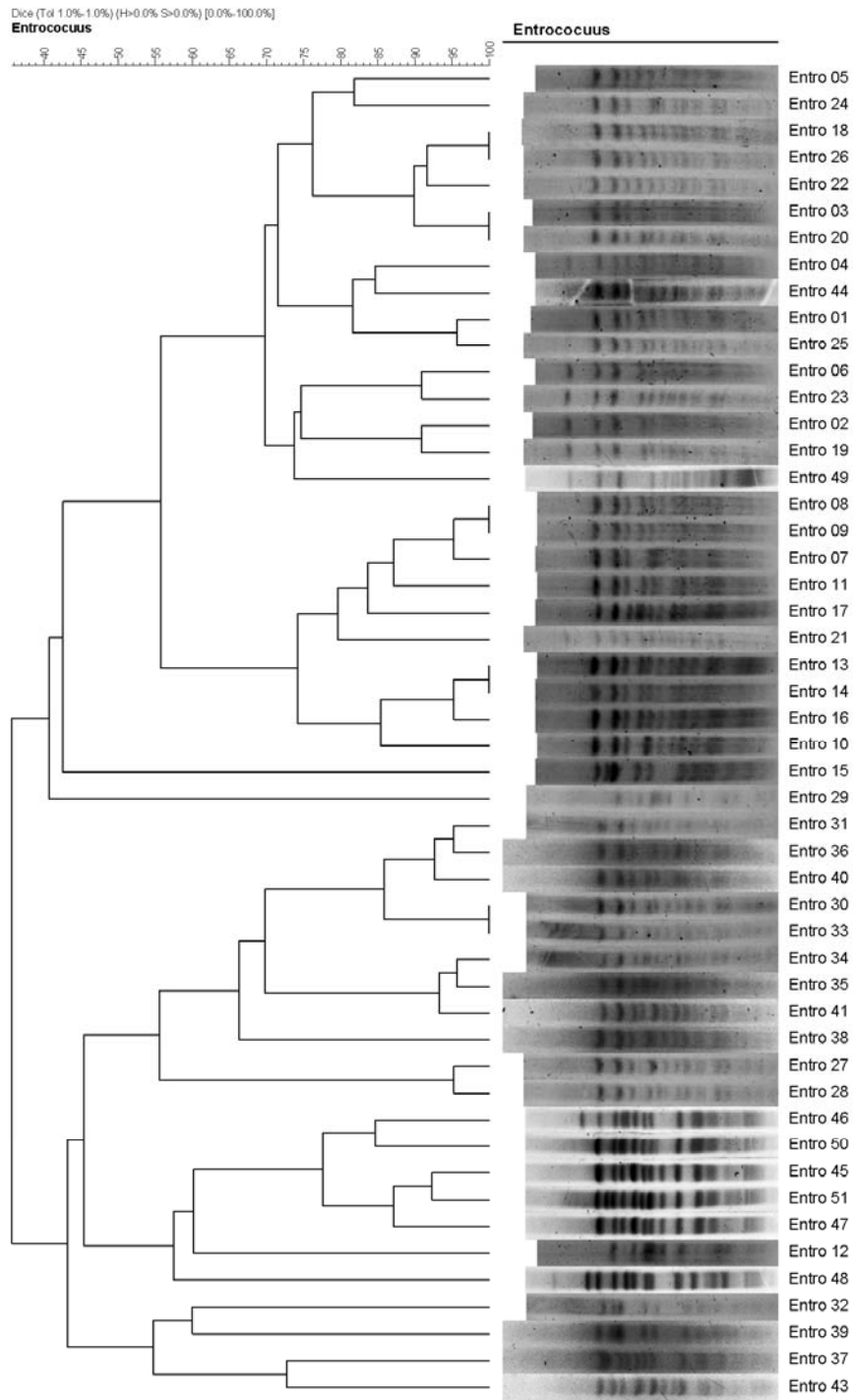
圖二、台南奇美醫院 26 株社區性感染之 AmpC-*Escherichia coli* 分型



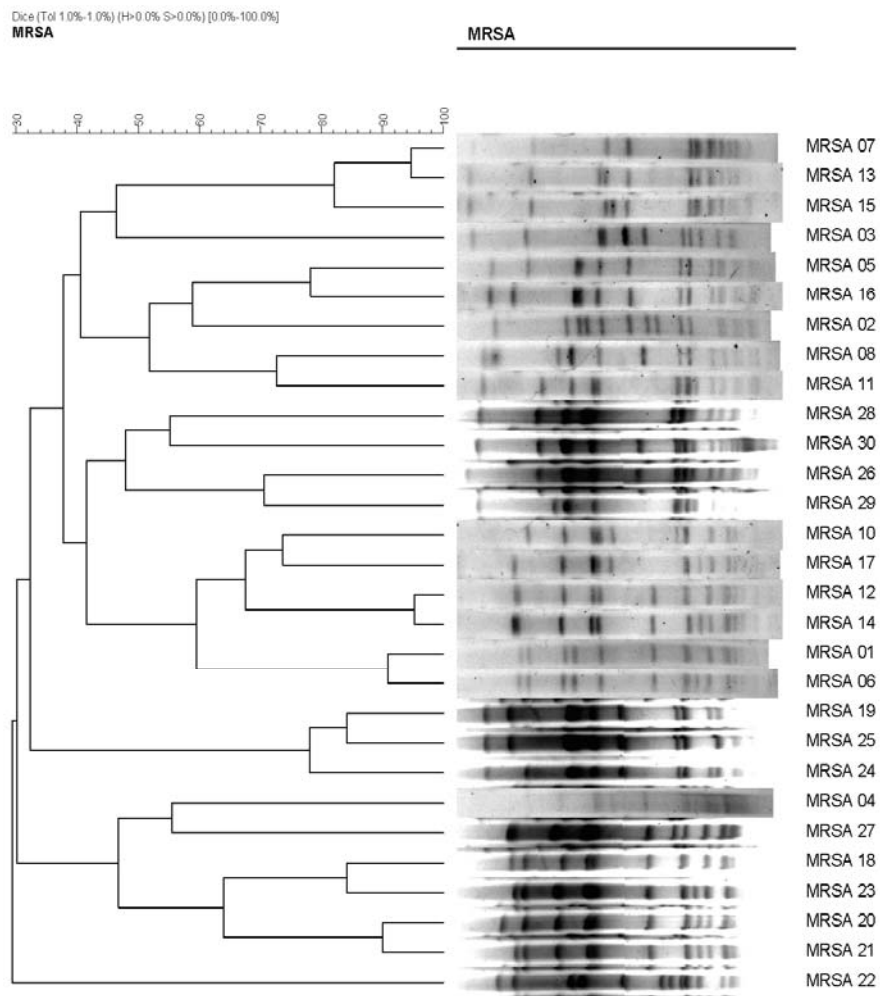
圖三、台南奇美醫院 23 株社區性感染之 ESBL-*Klebsiella pneumoniae* 基因分型相關圖



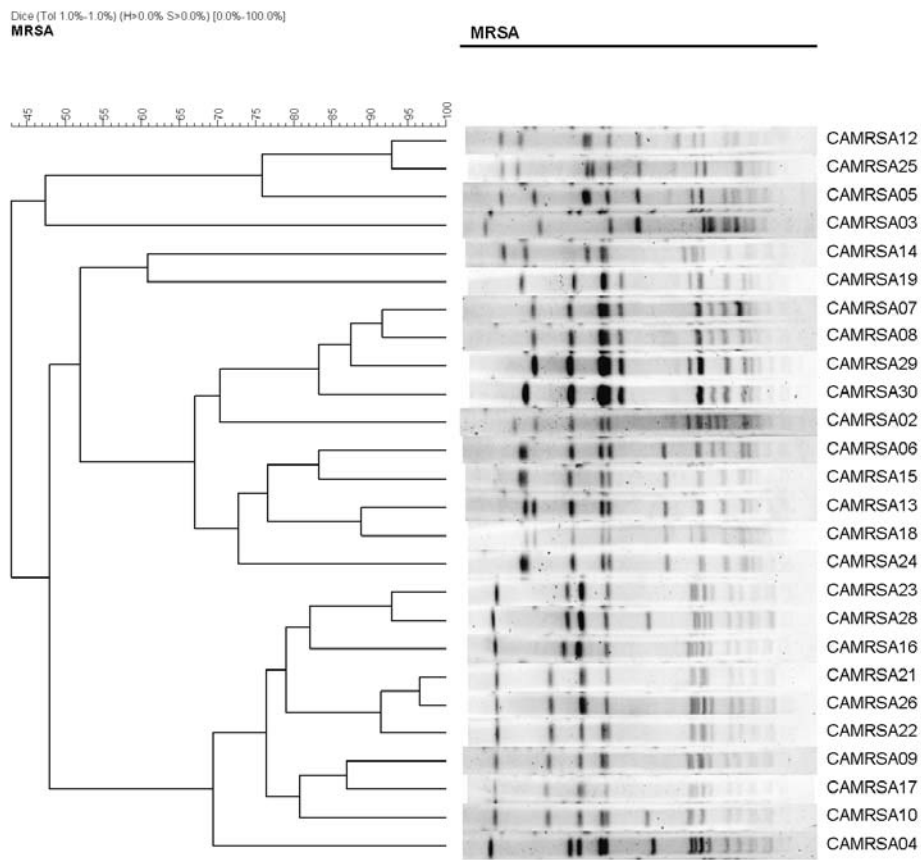
圖四、台南奇美醫院 50 株院內感染之 Enterococcus 基因分型相關圖



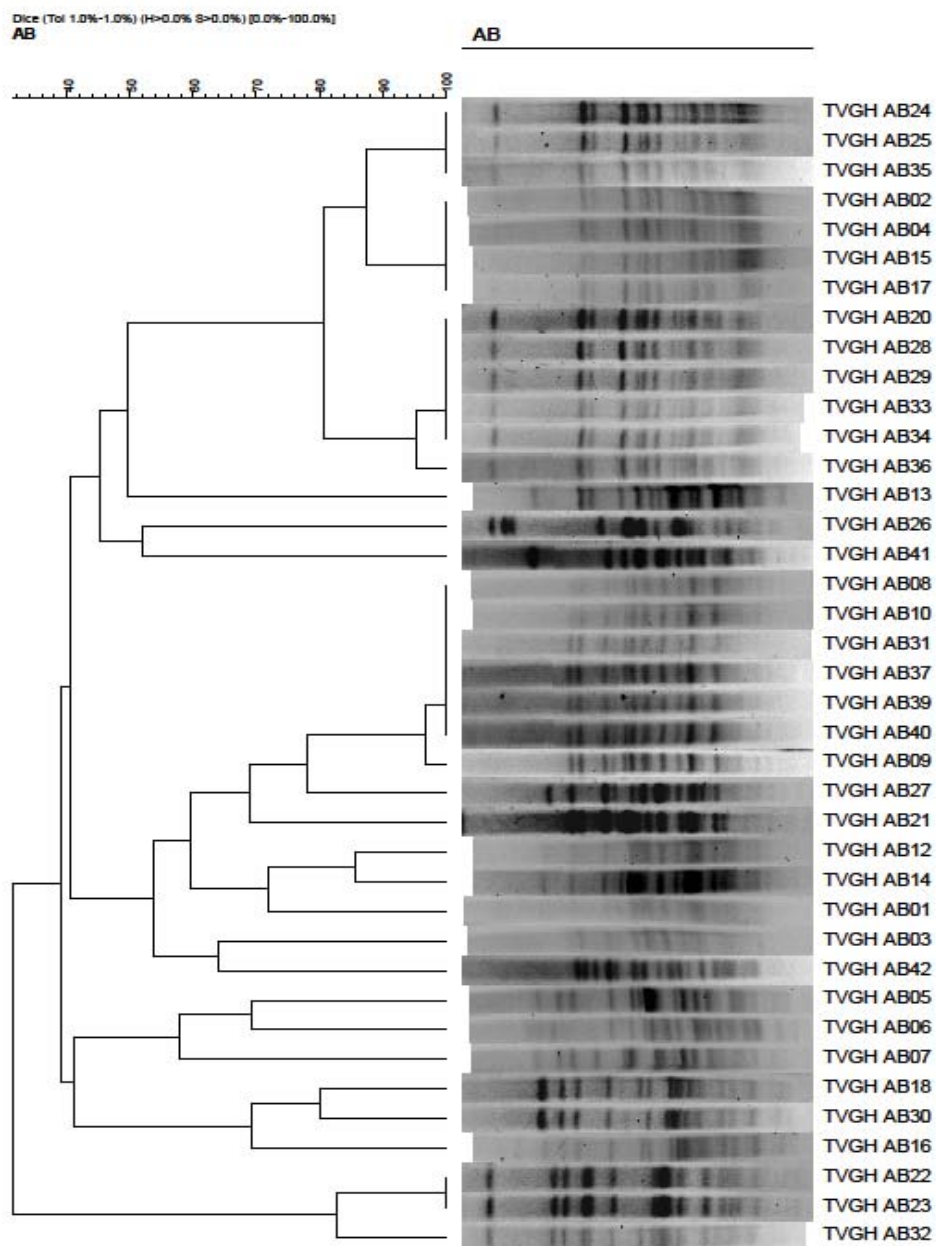
圖五、台南奇美醫院29株院內感染之MRSA基因分型相關圖



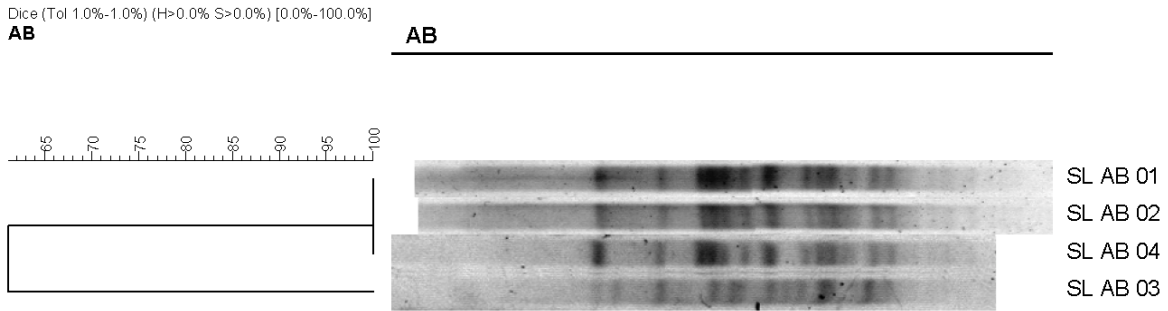
圖六、台南奇美醫院26株院外感染之MRSA基因分型相關圖



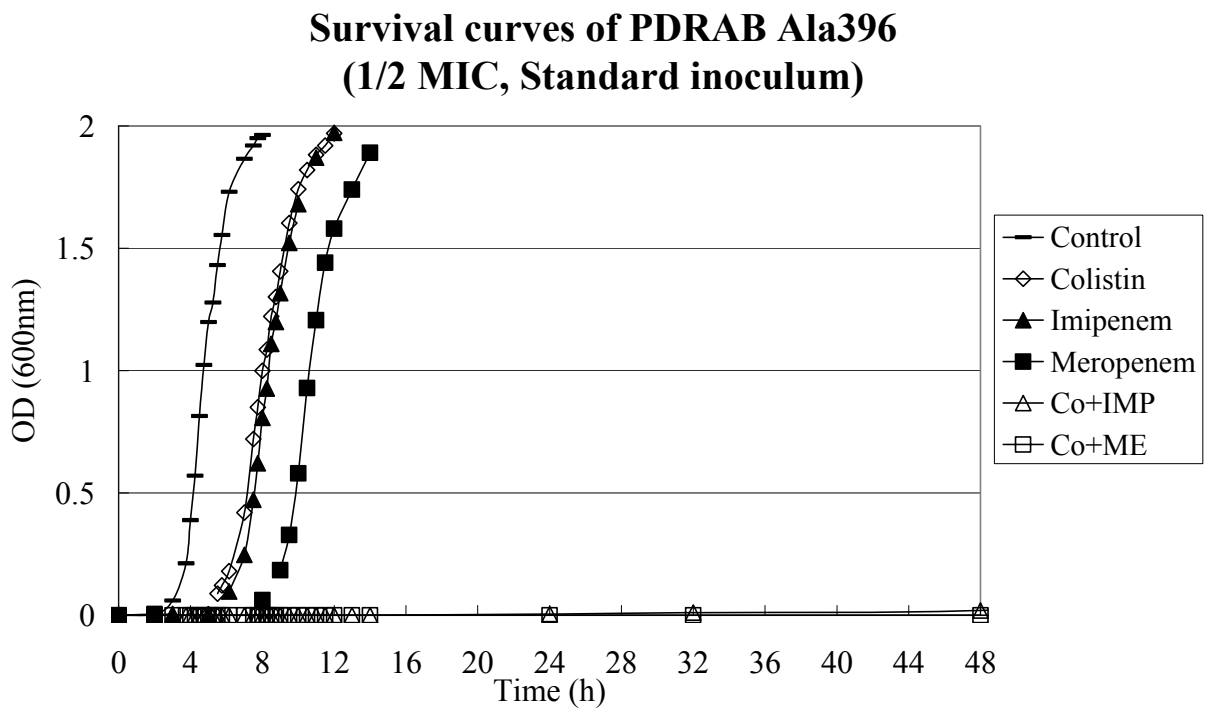
圖七、台北榮民總醫院42株*Acinetobacter baumannii* 基因型相關圖



圖八、南新樓醫院多重抗藥性之AB菌基因型相關圖

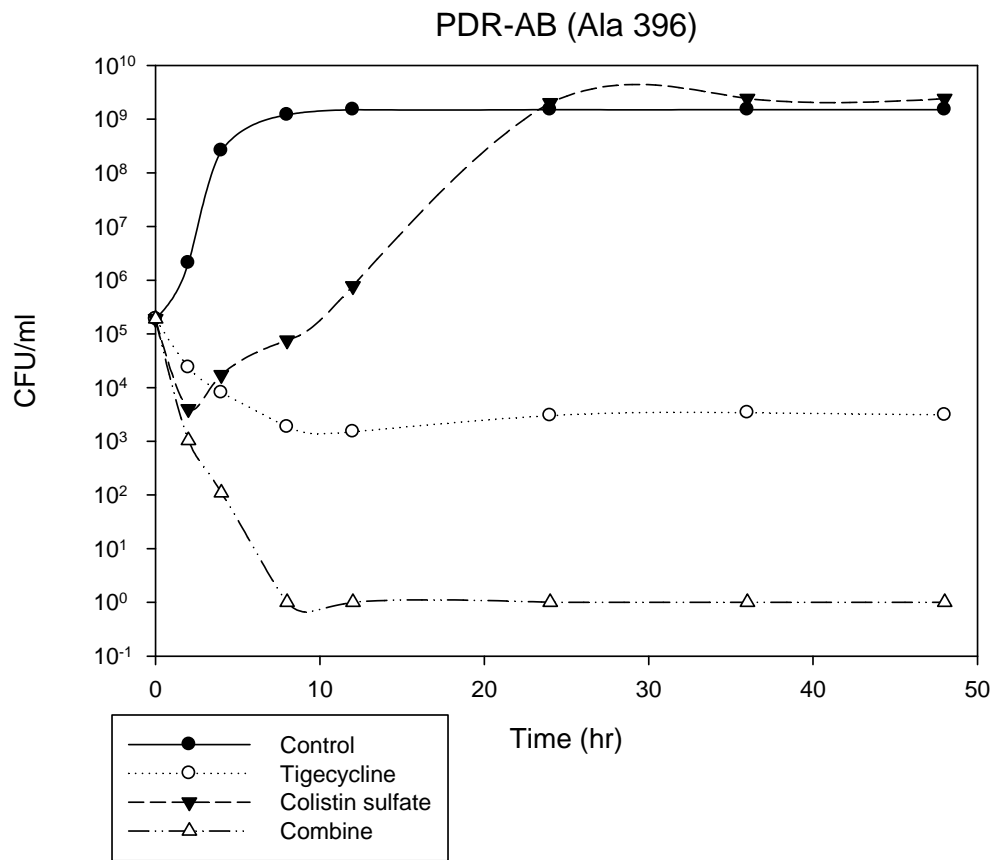


圖九、合併colistin與carbapenem (imipenem和meropenem) 對PDR-AB
 菌有協同之殺菌作用。



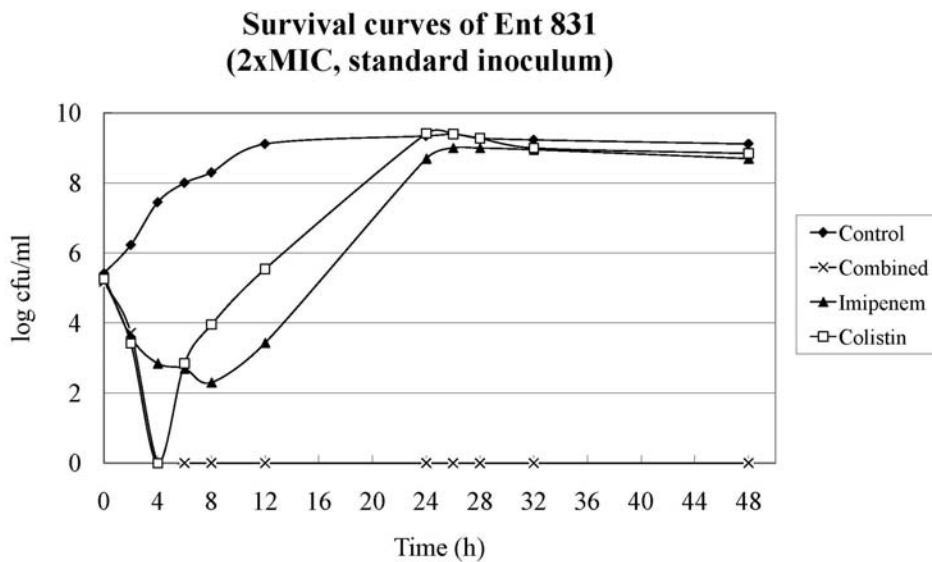
圖十、合併colistin與tigecycline 對PDR-AB菌有協同之殺菌作用。

PDRAB Ala396: MIC (Colistin:0.12 ug/ml, TGC:2 ug/ml)



圖十一、合併colistin與imipenem對多重抗藥性之*Enterobacter cloacae*有協同之殺菌作用。

The *Enterobacter cloacae* (strain Ent 831) was resistant to ampicillin, cefazolin, cefuroxime, ceftazidime, ciprofloxacin, ertapenem, flomoxef, gentamicin, lomefloxacin, piperacillin and piperacillin/tazobactam, by standard disc diffusion test. The MICs of tigecycline, cefepime, imipenem and colistin against the *E. cloacae* (strain Ent 831) were 4.0 µg/ml, 2.0 µg/ml, 0.5 µg/ml and 1.0 µg/ml, respectively. PCR and subsequent sequence analysis confirmed the presence of *bla*_{SHV-12}.



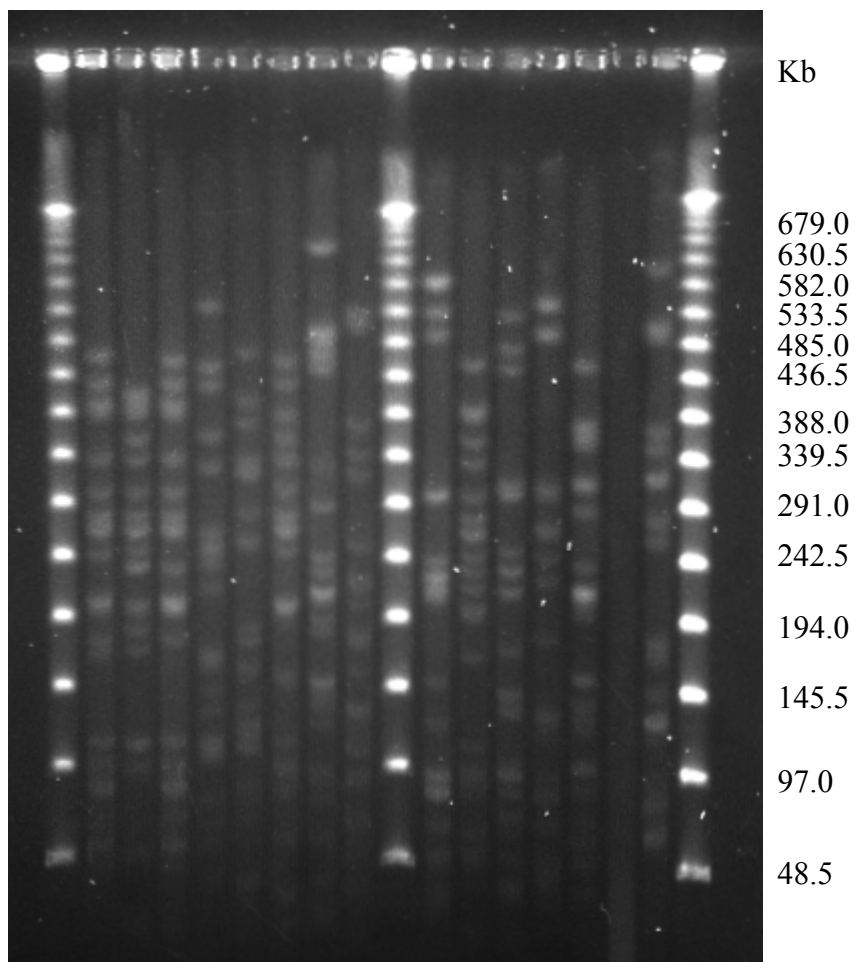
附錄：

(附件一)

院外感染ESBL *Escherichia coli*分型報告

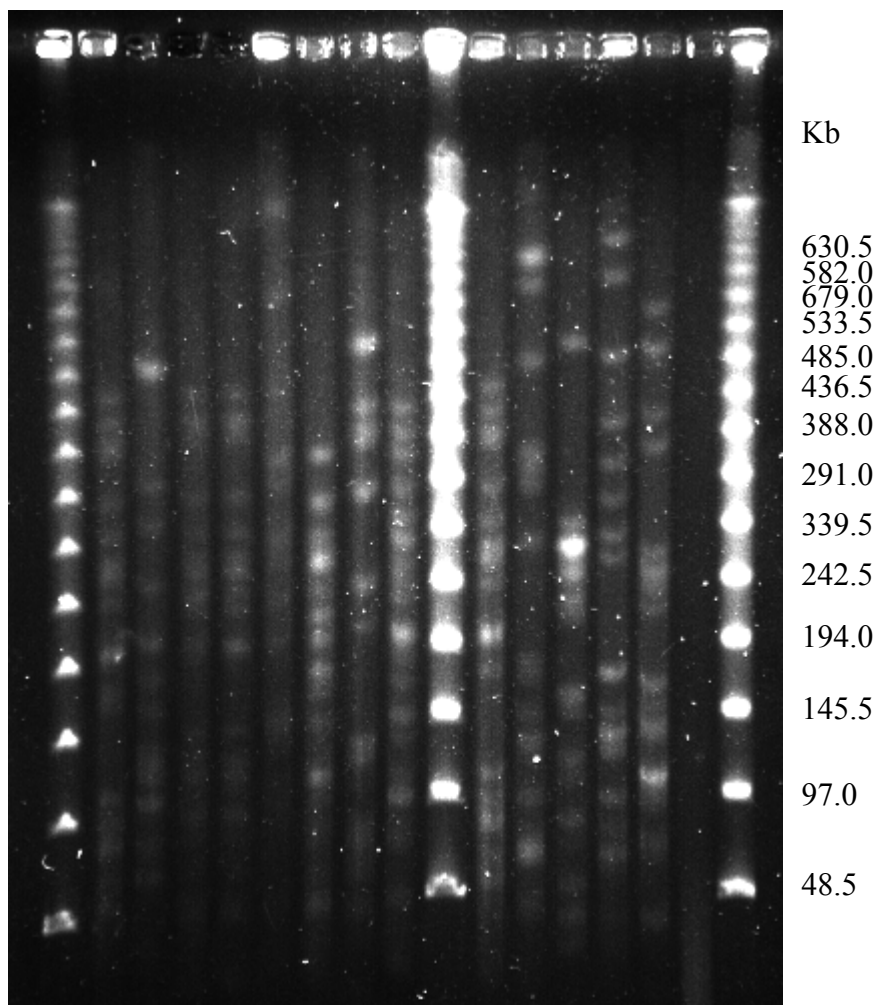
1. 目的：以 PFGE 鑑別院外感染 ESBL *Escherichia coli* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：27 株確認為 ESBL 之 *Escherichia coli*，分別編號為 CaESEC 1 ~ CaESEC 28 (其中 14 無法分析)。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Xba I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一及圖二)該 27 株可區分為 A~U 共 21 型(表一)。其中 CaESEC01, 02, 03, 06, 10 及 16 為同一基因型(A)，其中 CaESEC01, 03 及 16 屬於 A-1 亞型，CaESEC06, 02 及 10 則分別屬於 A-2, A-3 及 A-4 亞型；而 CaESEC18 及 19 基因型相同屬於 B 型；其餘則分屬於 C~U 型。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, CaESEC01, CaESEC02, CaESEC03, CaESEC04, CaESEC05, CaESEC06, CaESEC07, CaESEC08, marker, CaESEC09, CaESEC10, CaESEC11, CaESEC12, CaESEC13, CaESEC14, CaESEC15, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, CaESEC16, CaESEC17, CaESEC18, CaESEC19, CaESEC20, CaESEC21, CaESEC22, CaESEC23, marker, CaESEC24, CaESEC25, CaESEC26, CaESEC27, CaESEC28, CaESEC30, marker。

表一 菌種分型表

菌種編號	基因型	
CaESEC01	A	A-1
CaESEC03		
CaESEC16		
CaESEC06		A-2
CaESEC02		A-3
CaESEC10		A-4
CaESEC18	B	
CaESEC19		
CaESEC04	C	
CaESEC05	D	
CaESEC07	E	
CaESEC08	F	
CaESEC09	G	
CaESEC11	H	
CaESEC12	I	
CaESEC13	J	
CaESEC15	K	
CaESEC17	L	
CaESEC20	M	
CaESEC21	N	
CaESEC22	O	
CaESEC23	P	
CaESEC24	Q	
CaESEC25	R	
CaESEC26	S	
CaESEC27	T	
CaESEC28	U	

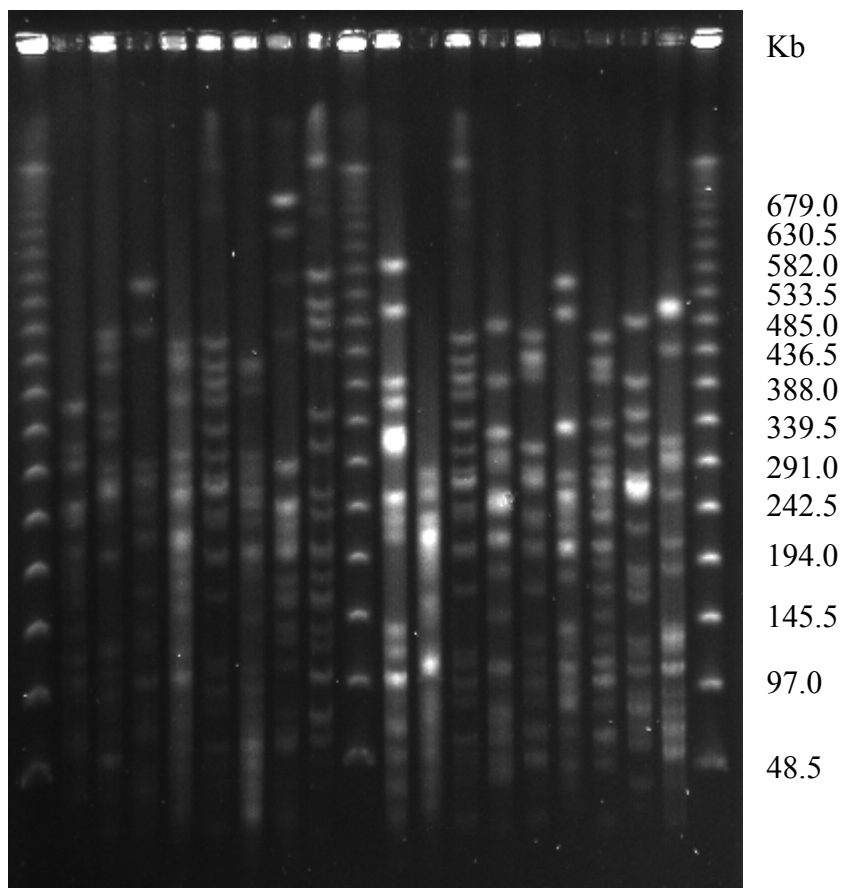
(附件二)

院外感染AmpC-*Escherichia coli*分型報告

1. 目的：以 PFGE 鑑別院外感染 AmpC *Escherichia coli* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：26 株確認為 AmpC 之 *Escherichia coli*，分別編號為 CaCEC 1 ~ CaCEC 30 (其中 2, 7, 9 及 12 無法分析)。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Xba I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型

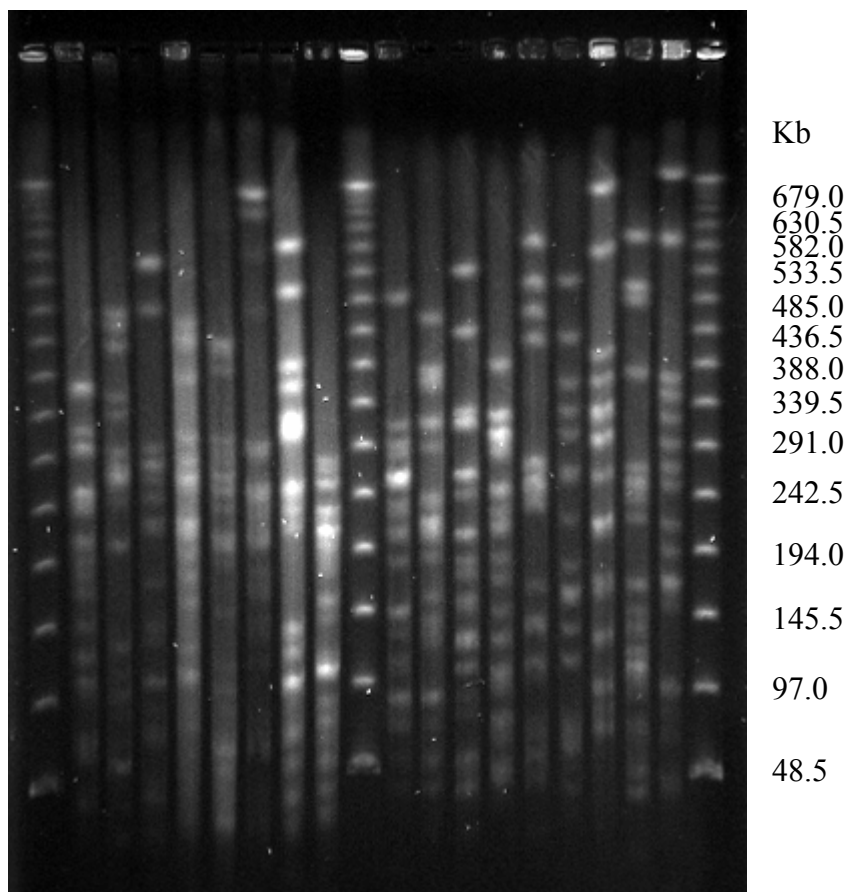
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一及圖二)該 26 株可區分為 A~U 共 21 型(表一)。其中 CaCEC06, 15, 17, 19 為同一基因型(A)，其中 CaCEC06 及 15 屬於 A-1 亞型，CaCEC17 及 19 屬於 A-2 亞型；而 B 型及 C 型則各分為兩不同亞型，CaCEC16 基因型相同屬於 B-1 型，CaCEC25 基因型屬於 B-2 型；而 CaCEC26 基因型屬於 C-1 型，CaCEC29 基因型屬於 C-2 型；其餘則分屬於 D~U 型。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, CaCEC01, CaCEC03, CaCEC04, CaCEC05, CaCEC06, CaCEC08, CaCEC10, CaCEC11, marker, CaCEC13, CaCEC14, CaCEC15, CaCEC16, CaCEC17, CaCEC18, CaCEC19, CaCEC20, CaCEC21, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, CaCEC01, CaCEC03, CaCEC04, CaCEC05, CaCEC08, CaCEC10, CaCEC13, CaCEC14, marker, CaCEC22, CaCEC23, CaCEC24, CaCEC25, CaCEC26, CaCEC27, CaCEC28, CaCEC29, CaCEC30, marker。

表一 菌種分型表

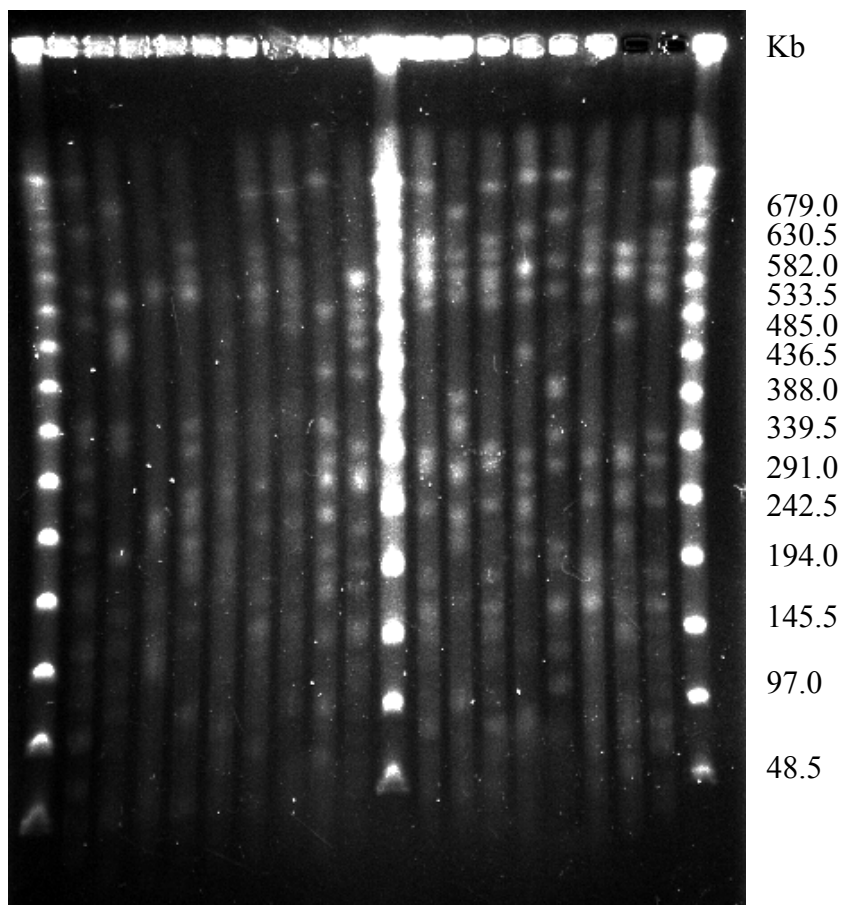
菌種編號	基因型	
CaCEC06	A	A-1
CaCEC15		
CaCEC17		
CaCEC19		A-2
CaCEC16	B	B-1
CaCEC25		B-2
CaCEC26	C	C-1
CaCEC29		C-2
CaCEC01	D	
CaCEC03	E	
CaCEC04	F	
CaCEC05	G	
CaCEC08	H	
CaCEC10	I	
CaCEC11	J	
CaCEC13	K	
CaCEC14	L	
CaCEC18	M	
CaCEC20	N	
CaCEC21	O	
CaCEC22	P	
CaCEC23	Q	
CaCEC24	R	
CaCEC27	S	
CaCEC28	T	
CaCEC30	U	

(附件三)

院外感染ESBL *Klebsiella pneumoniae*分型報告

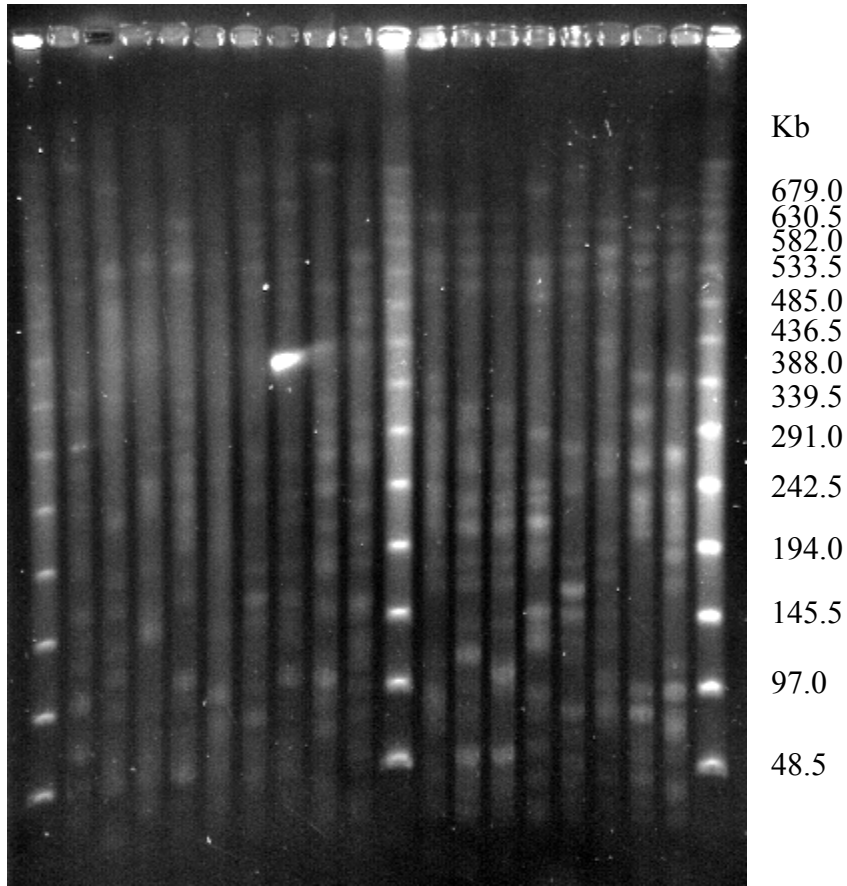
1. 目的：以 PFGE 鑑別院外感染 ESBL *Klebsiella pneumoniae* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料:23 株確認為 ESBL 之 *Klebsiella pneumoniae*，分別編號為 ESKP 1~ESKP 25 (其中 3 及 5 無法分析)。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Xba I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一及圖二)該 26 株可區分為 A~R 共 18 型(表一)。其中 ESKP10, 12, 15, 17 為同一基因型(A)，其中 ESKP12 及 17 屬於 A-1 亞型，ESKP10 及 15 則分屬 A-2 及 A-3 亞型；而 B 型及 C 型則各分為兩不同亞型，ESKP06 基因型相同屬於 B-1 型，ESKP22 基因型屬於 B-2 型；而 ESKP19 基因型屬於 C-1 型，ESKP20 基因型屬於 C-2 型；其餘則分屬於 D~R 型。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, ESKP01, ESKP02, ESKP03, ESKP04, ESKP05, ESKP06, ESKP07, ESKP08, ESKP09, marker, ESKP10, ESKP11, ESKP12, ESKP13, ESKP14, ESKP15, ESKP16, ESKP17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, ESKP01, ESKP02, ESKP03, ESKP04, ESKP05, ESKP06, ESKP07, ESKP08, ESKP09, marker, ESKP18, ESKP19, ESKP20, ESKP21, ESKP22, ESKP23, ESKP24, ESKP25, marker。

表一 菌種分型表

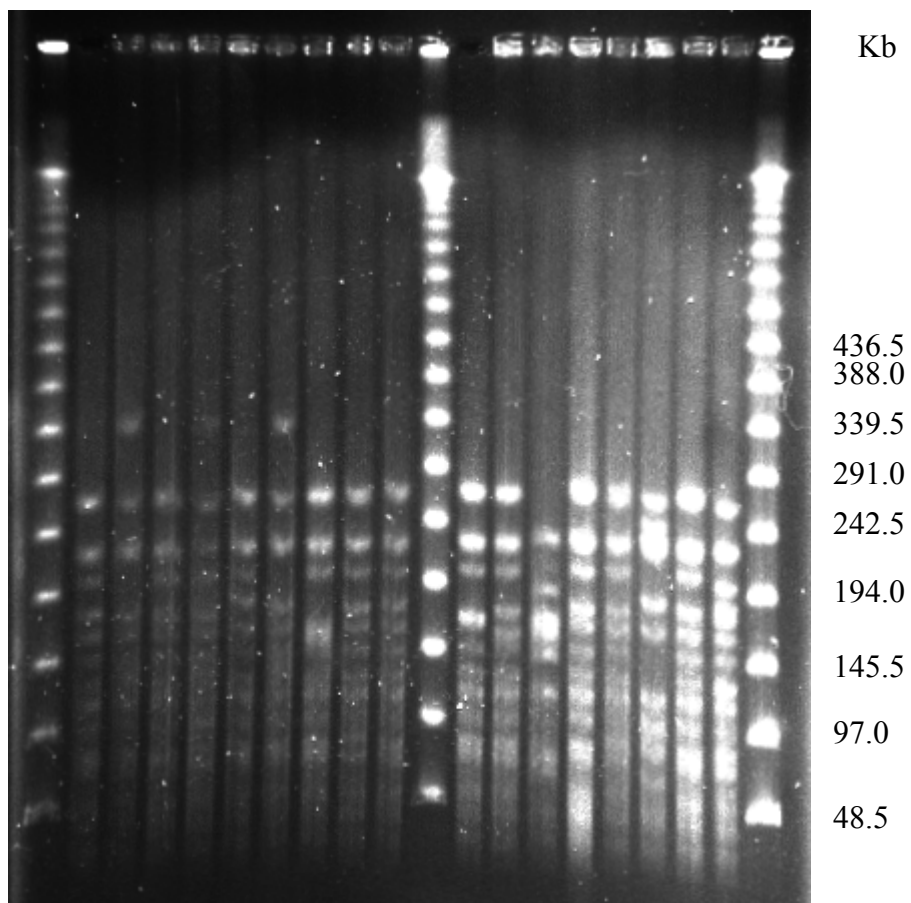
菌種編號	基因型	
ESKP12	A	A-1
ESKP17		
ESKP10		A-2
ESKP15		A-3
ESKP06	B	B-1
ESKP22		B-2
ESKP19	C	C-1
ESKP20		C-2
ESKP01	D	
ESKP02	E	
ESKP04	F	
ESKP07	G	
ESKP08	H	
ESKP09	I	
ESKP11	J	
ESKP13	K	
ESKP14	L	
ESKP16	M	
ESKP18	N	
ESKP21	O	
ESKP23	P	
ESKP24	Q	
ESKP25	R	

(附件四)

院內感染 *Enterococcus* 分型報告

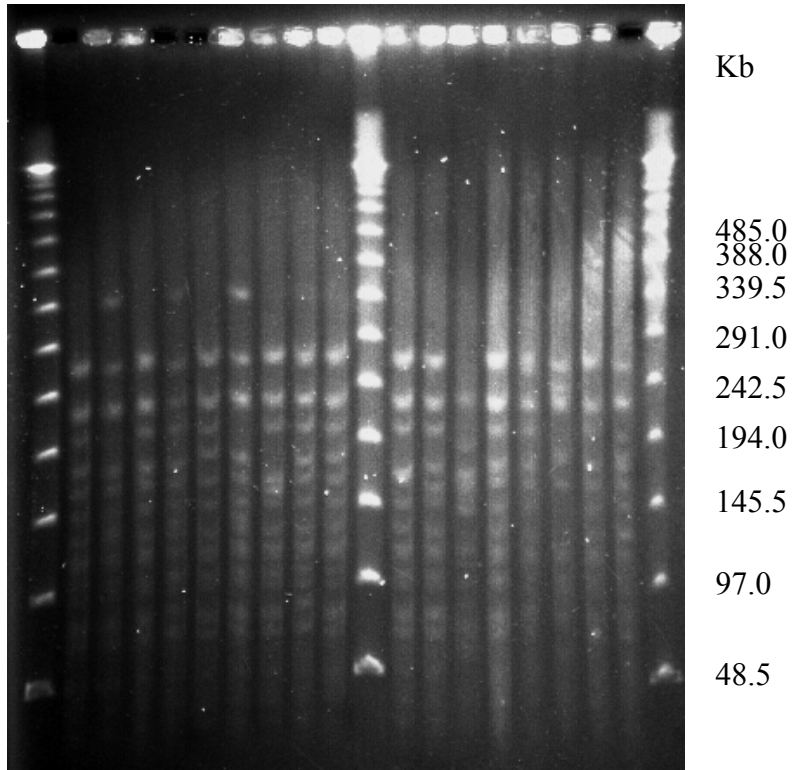
1. 目的：以 PFGE 鑑別院內感染 *Enterococcus* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：50 株經確認之 *Enterococcus*，分別編號為 Entero 01 ~ Entero 51 (其中 42 無法分析)。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Sma I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型
3. 分型結果：

根據電泳圖結果該 50 株可區分為 A~W 共 23 型(表一)；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 89 即為同一類型，若介於 81~89 即為不同亞型，小於 81 則為不同類型。其中 A~L 基因型皆為 2 株菌種以上的群組，確認皆為產生院內感染的情形；而其餘菌株則各分屬於 M~W 型。



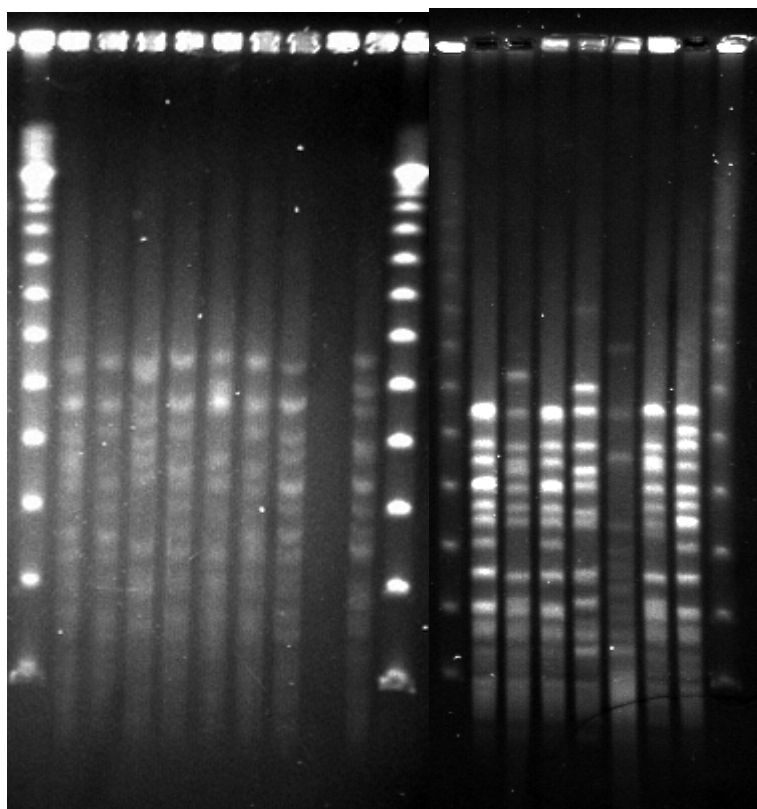
圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, Entero 01, Entero 02, Entero 03, Entero 04, Entero 05, Entero 06, Entero 07, Entero 08, Entero 09, marker, Entero 10, Entero 11, Entero 12, Entero 13, Entero 14, Entero 15, Entero 16, Entero 17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, , Entero 18, Entero 19, Entero 20, Entero 21, Entero 22, Entero 23, Entero 24, Entero 25, Entero 26, marker, Entero 27, Entero 28, Entero 29, Entero 30, Entero 31, Entero 32, Entero 33, Entero 34, marker。



圖三 PFGE 分型電泳圖 3

由左至右分別為 marker, , Entero 35, Entero 36, Entero 37, Entero 38, Entero 39, Entero 40, Entero 41, Entero 43, marker, marker, Entero 45, Entero 46, Entero 47, Entero 48, Entero 49, Entero 50, Entero 51, marker。

表一 菌種分型表

菌種編號	基因型	
Entero 03	A	
Entero 18		
Entero 20		
Entero 22		
Entero 26		
Entero 07		
Entero 08	B-2	
Entero 09	B-3	
Entero 11		
Entero 17	C	C-1
Entero 31		
Entero 36		C-2
Entero 40		
Entero 30	D	D-1
Entero 13		
Entero 14		D-2
Entero 16		
Entero 10	E	E-1
Entero 01		
Entero 25		E-2
Entero 04		E-3
Entero 44	F	
Entero 34		
Entero 35		
Entero 41		
Entero 45	G	G-1
Entero 51		G-2
Entero 47	H	
Entero 02		
Entero 19		
Entero 06	I	
Entero 23		
Entero 27	J	
Entero 28		
Entero 05	K	K-1
Entero 24		K-2
Entero 46	L	L-1
Entero 50		L-2
Entero 12	M	
Entero 15	N	
Entero 21	O	
Entero 29	P	
Entero 32	Q	
Entero 37	R	
Entero 38	S	

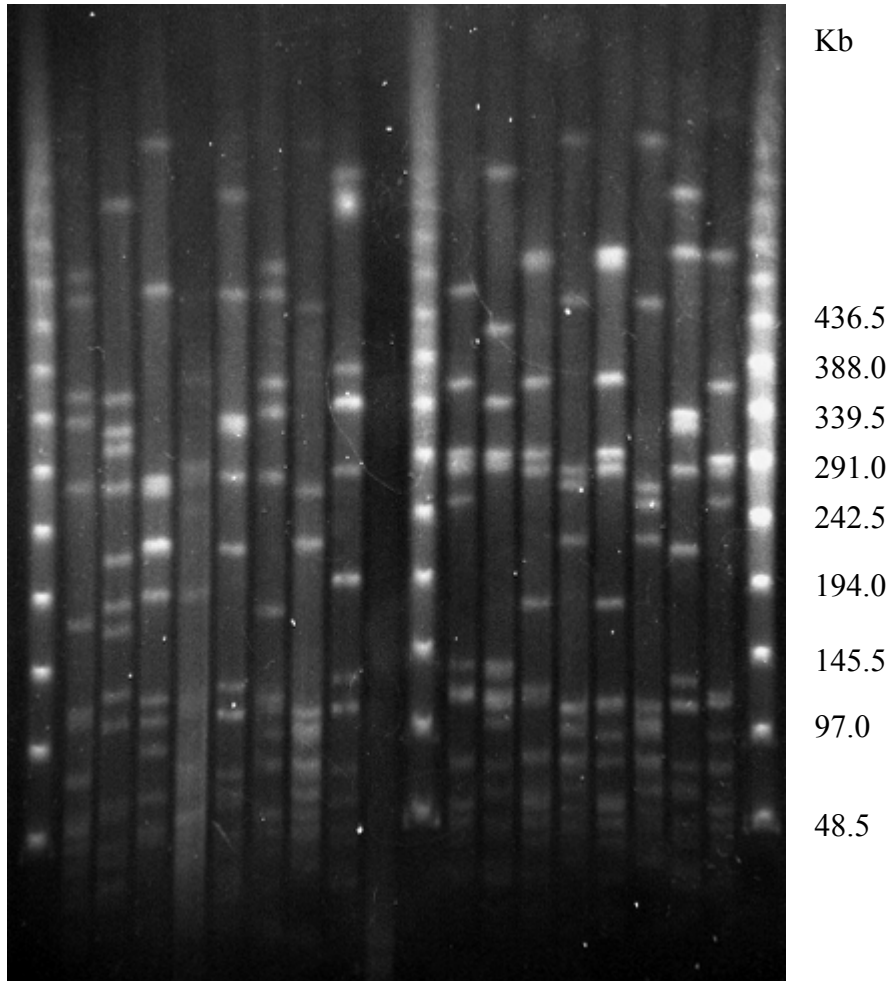
Entero 39	T
Entero 43	U
Entero 48	V
Entero 49	W

(附件五)

院內感染 *MRSA* 分型報告

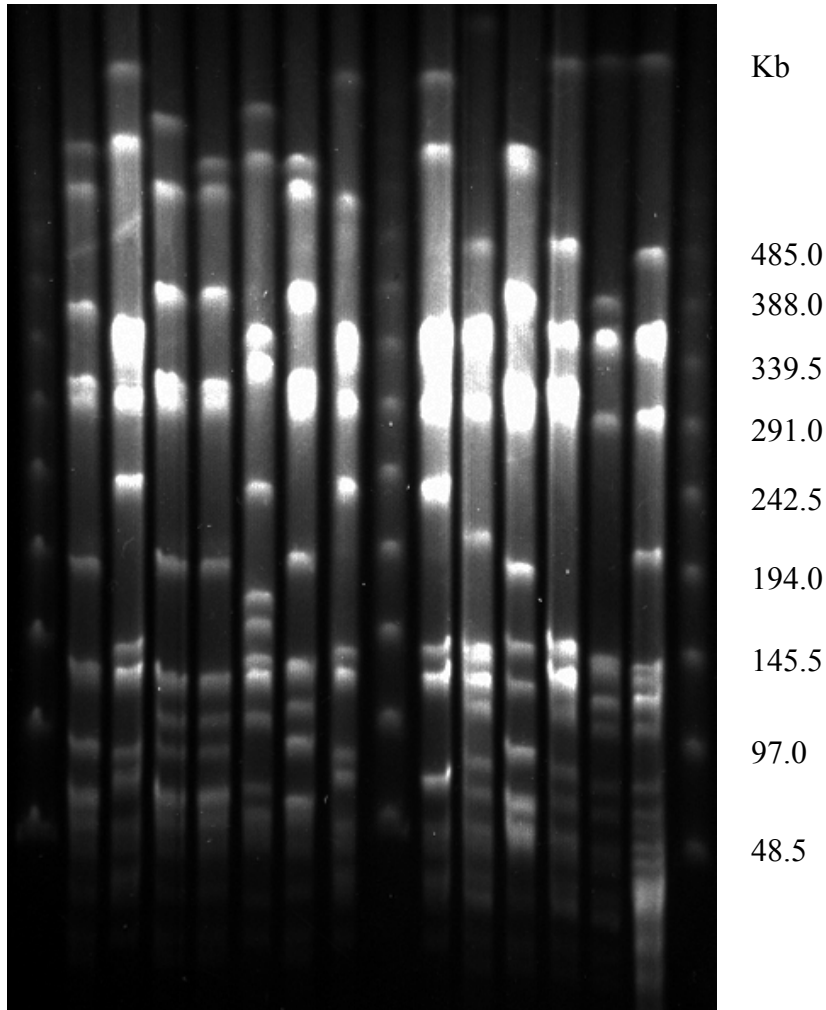
1. 目的：以 PFGE 鑑別院內感染 *MRSA* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：29 株經確認之 *MRSA*，分別編號為 *MRSA* 01 ~ *MRSA* 30 (其中 09 無法分析)。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Sma* I 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型
3. 分型結果：

根據電泳圖結果該 29 株可區分為 A~W 共 19 型(表一)；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 84 即為同一類型，若介於 73~84 即為不同亞型，小於 73 則為不同類型。其中 A~H 基因型皆為 2 株菌種以上的群組，確認皆為產生院內感染的情形；而其餘菌株則各分屬於 M~W 型。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, MRSA 01, MRSA 02, MRSA 03, MRSA 04, MRSA 05, MRSA 06, MRSA 07, MRSA 08, MRSA 09, marker, MRSA 10, MRSA 11, MRSA 12, MRSA 13, MRSA 14, MRSA 15, MRSA 16, MRSA 17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, , MRSA 18, MRSA 19, MRSA 20, MRSA 21, MRSA 22, MRSA 23, MRSA 24, MRSA 25, marker, MRSA 26, MRSA 27, MRSA 28, MRSA 29, MRSA 30, marker。

表一 菌種分型表

菌種編號	基因型	
MRSA 07	A	A-1
MRSA 13		
MRSA 15		A-2
MRSA 19	B	B-1
MRSA 25		
MRSA 24		B-2
MRSA 01	C	
MRSA 06		
MRSA 12	D	
MRSA 14		
MRSA 18	E	
MRSA 23		
MRSA 20	F	
MRSA 21		
MRSA 05	G	G-1
MRSA 16		G-2
MRSA 10	H	H-1
MRSA 17		H-2
MRSA 02	I	
MRSA 03	J	
MRSA 04	K	
MRSA 08	L	
MRSA 11	M	
MRSA 22	N	
MRSA 26	O	
MRSA 27	P	
MRSA 28	Q	
MRSA 29	R	
MRSA 30	S	

(附件六)

院外感染MRSA (multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*)分型報告

1. 目的：以 PFGE 鑑別院外感染 MRSA 基因型。

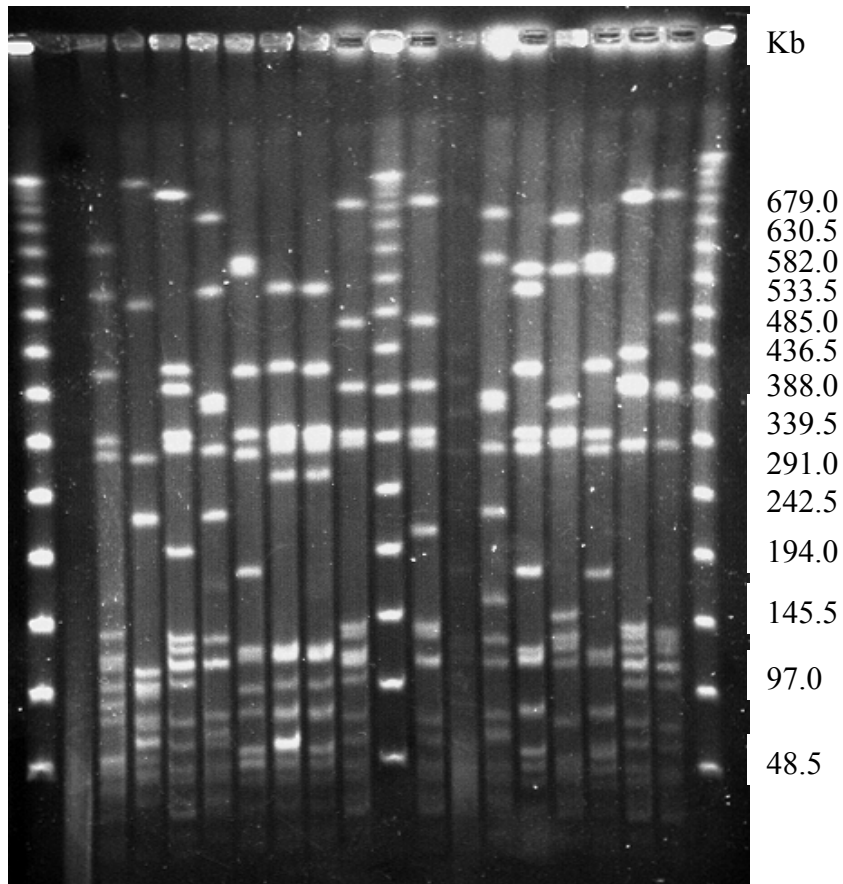
2. 材料與方法：

(1) 材料：26 株經確認之 MRSA，分別編號為 CAMRSA 1 ~ CAMRSA 30 (其中 1, 11, 20 及 27 無法分析)。

(2) 方法：菌體 DNA 經 *Sma I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型

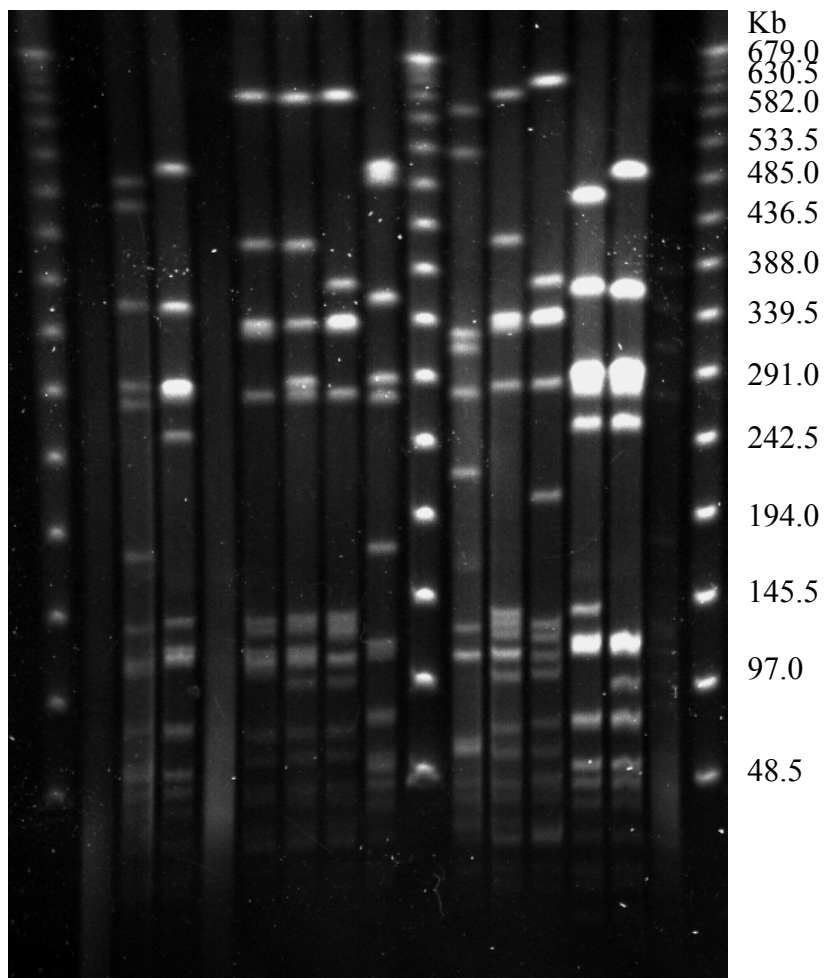
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一及圖二)該 26 株可區分為 A~P 共 16 型(表一)。其中 CAMRSA07, 08, 29, 30 為同一基因型(A)，其中 CAMRSA07 及 08 屬於 A-1 亞型，CAMRSA10 及 15 則分屬 A-2 及 A-3 亞型；CAMRSA12 與 25, CAMRSA23 與 28, CAMRSA21, 22 與 26 分屬於 B, C 及 D 型，其差異皆 ≤ 3 條片段，故各歸為同一型；而 E, F 及 G 型則各分為兩不同亞型，CAMRSA06 基因型相同屬於 E-1 型，CAMRSA15 基因型屬於 E-2 型；CAMRSA09 基因型屬於 F-1 型，CAMRSA17 基因型屬於 F-2 型；CAMRSA13 基因型屬於 G-1 型，CAMRSA18 基因型屬於 G-2 型；其餘則分屬於 H~P 型。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, CAMRSA01, CAMRSA02, CAMRSA03, CAMRSA04, CAMRSA05, CAMRSA06, CAMRSA07, CAMRSA08, CAMRSA09, marker, CAMRSA10, CAMRSA11, CAMRSA12, CAMRSA13, CAMRSA14, CAMRSA15, CAMRSA16, CAMRSA17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, CAMRSA01, CAMRSA18, CAMRSA19, CAMRSA20, CAMRSA21, CAMRSA22, CAMRSA23, CAMRSA24, marker, CAMRSA25, CAMRSA26, CAMRSA28, CAMRSA29, CAMRSA30, CAMRSA11, marker。

表一 菌種分型表

菌種編號	基因型	
CAMRSA07	A	A-1
CAMRSA08		A-2
CAMRSA29		A-3
CAMRSA30		
CAMRSA12	B	
CAMRSA25		
CAMRSA23	C	
CAMRSA28		
CAMRSA21	D	
CAMRSA22		
CAMRSA26		
CAMRSA06	E	E-1
CAMRSA15		E-2
CAMRSA09	F	F-1
CAMRSA17		F-2
CAMRSA13	G	G-1
CAMRSA18		G-2
CAMRSA02	H	
CAMRSA03	I	
CAMRSA04	J	
CAMRSA05	K	
CAMRSA10	L	
CAMRSA14	M	
CAMRSA16	N	
CAMRSA19	O	
CAMRSA24	P	

(附件七)

台北榮民總醫院 *Acinetobacter baumannii* 分型報告

1. 目的：以 PFGE 鑑別北榮院內 *A. baumannii* 基因型。

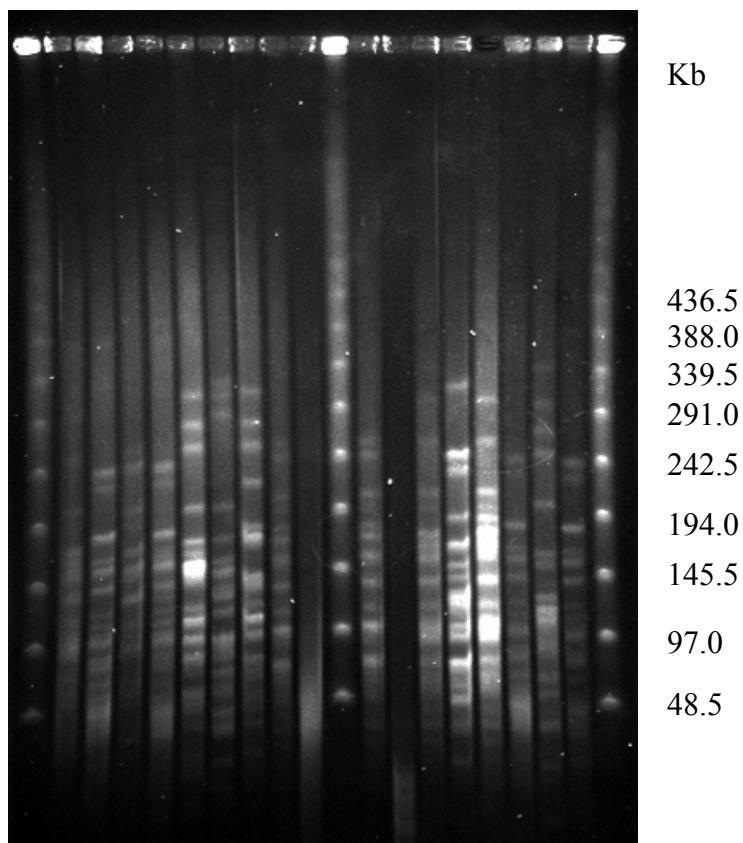
2. 材料與方法：

(1) 材料：42 株 AB 菌。

(2) 方法：菌體 DNA 經 *Apa I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型(Possibly related)；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型(Closely related)。

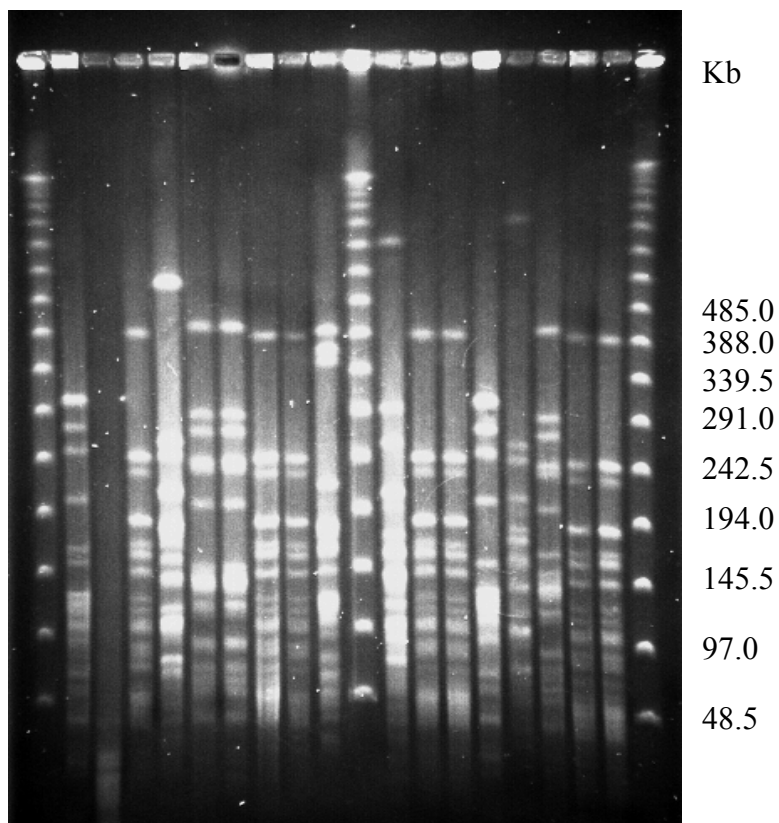
3. 分型結果：

42 株中有 3 株 AB 無法進行分析，分別是編號 11, 19 及 38 的菌株。根據電泳圖結果該 39 株可區分為 A~P 共 16 型(表一)；且配合 Dice 值可判別其 Dice 值大於 88 即為同一類型，若介於 78~88 即為不同亞型，小於 78 則為不同類型。其中 A~E 基因型皆為 2 株菌種以上的群組，其中 A 群組有 13 株，且皆為同一類型為最多；B 群組有 8 株，其中 7 株為同一類型及 1 株為不同亞型；C~E 群組則僅 2~3 株且為不同亞型；而其餘菌株則各分屬於 F~P 型。



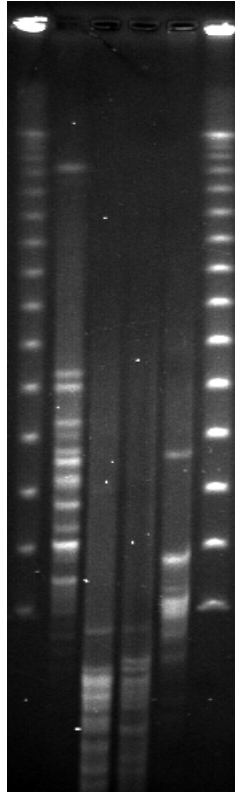
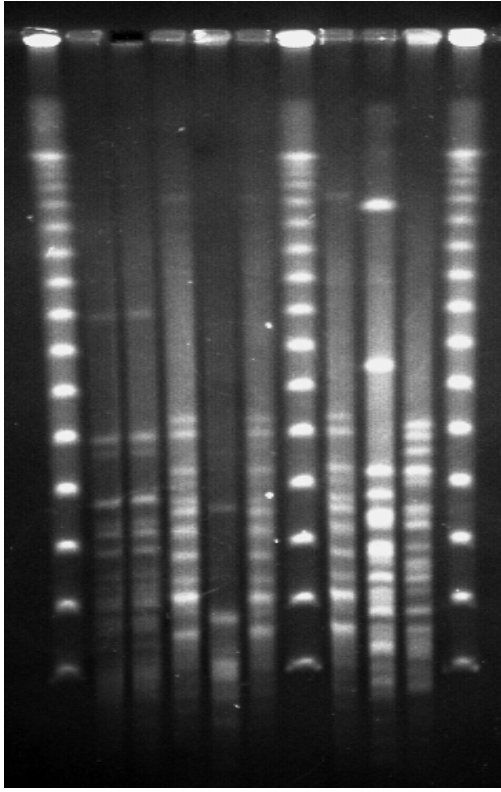
圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, TVGH AB 01, TVGH AB 02, TVGH AB 03, TVGH AB 04, TVGH AB 05, TVGH AB 06, TVGH AB 07, TVGH AB 08, TVGH AB 09, marker, TVGH AB 10, TVGH AB 11, TVGH AB 12, TVGH AB 13, TVGH AB 14, TVGH AB 15, TVGH AB 16, TVGH AB 17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

由左至右分別為 marker, , TVGH AB 18, TVGH AB 19, TVGH AB 20, TVGH AB 21, TVGH AB 22, TVGH AB 23, TVGH AB 24, TVGH AB 25, TVGH AB 26, marker, TVGH AB 27, TVGH AB 28, TVGH AB 29, TVGH AB 30, TVGH AB 31, TVGH AB 32, TVGH AB 33, TVGH AB 34, marker。



PFGE 分型電泳圖 3 及 4

圖三由左至右分別為 marker, , TVGH AB 35, TVGH AB 36, TVGH AB 37, TVGH AB 38,TVGH AB 39, marker, TVGH AB 40, TVGH AB 41, TVGH AB 42, marker。

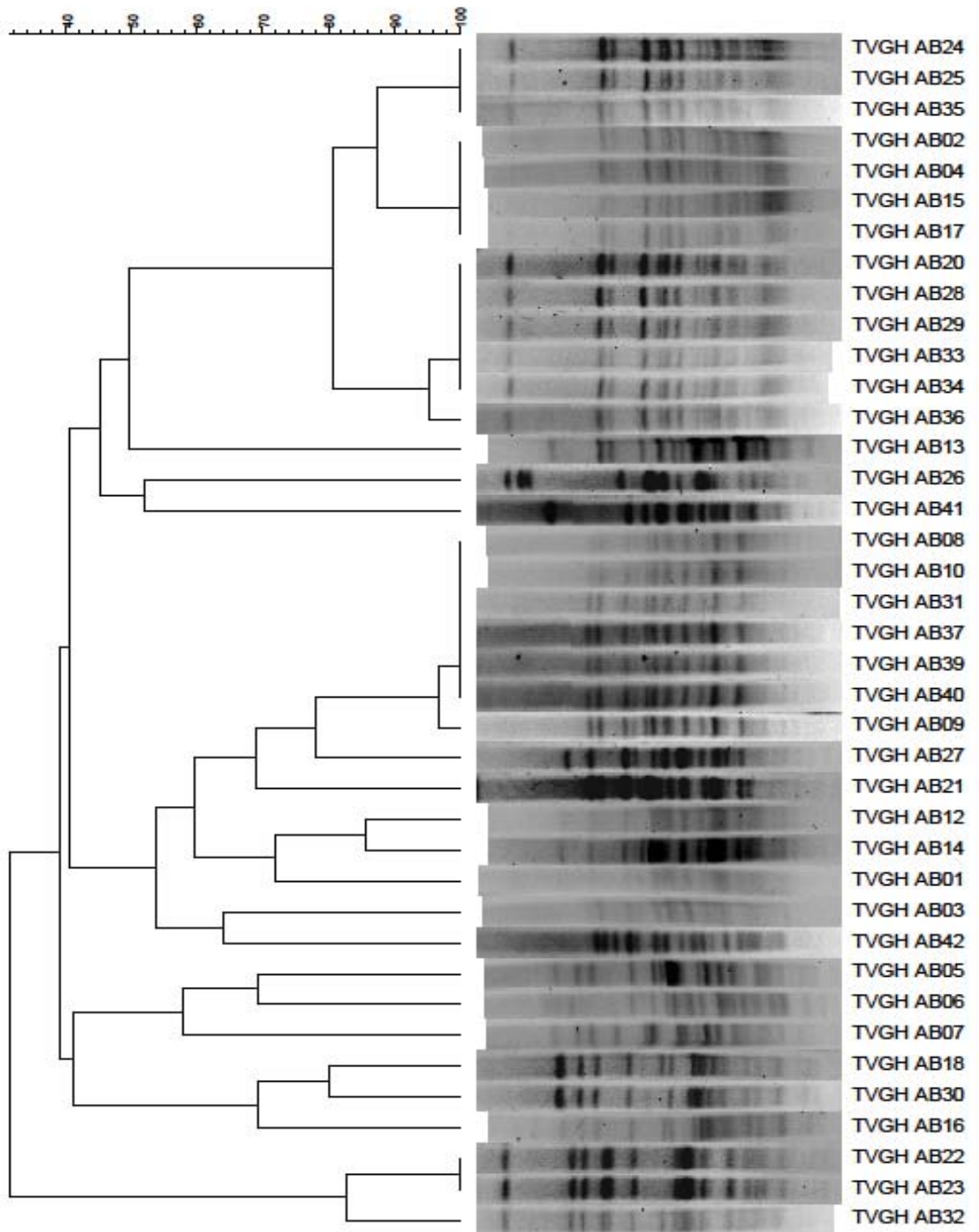
圖四 marker, TVGH AB 09, TVGH AB 11, TVGH AB 19, TVGH AB 38, marker。

表一 菌種分型表

菌種編號	基因型	
TVGH AB 24	A	
TVGH AB 25		
TVGH AB 35		
TVGH AB 20		
TVGH AB 28		
TVGH AB 29		
TVGH AB 33		
TVGH AB 34		
TVGH AB 36		
TVGH AB 02		
TVGH AB 04		
TVGH AB 15		
TVGH AB 17		
TVGH AB 08		
TVGH AB 10		
TVGH AB 31		
TVGH AB 37		
TVGH AB 39		
TVGH AB 40		
TVGH AB 09		
TVGH AB 27	B-2	
TVGH AB 22	C	C-1
TVGH AB 23		C-2
TVGH AB 32		
TVGH AB 12	D	D-1
TVGH AB 14		D-2
TVGH AB 18	E	E-1
TVGH AB 30		E-2
TVGH AB 01	F	
TVGH AB 03	G	
TVGH AB 05	H	
TVGH AB 06	I	
TVGH AB 07	J	
TVGH AB 13	K	
TVGH AB 16	L	
TVGH AB 21	M	
TVGH AB 26	N	
TVGH AB 41	O	
TVGH AB 42	P	

Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
AB

AB



(附件八)

新樓醫院 MDR-AB 分型報告

1. 目的：以 PFGE 鑑別新樓醫院內 MDR-AB 基因型。

2. 材料與方法：

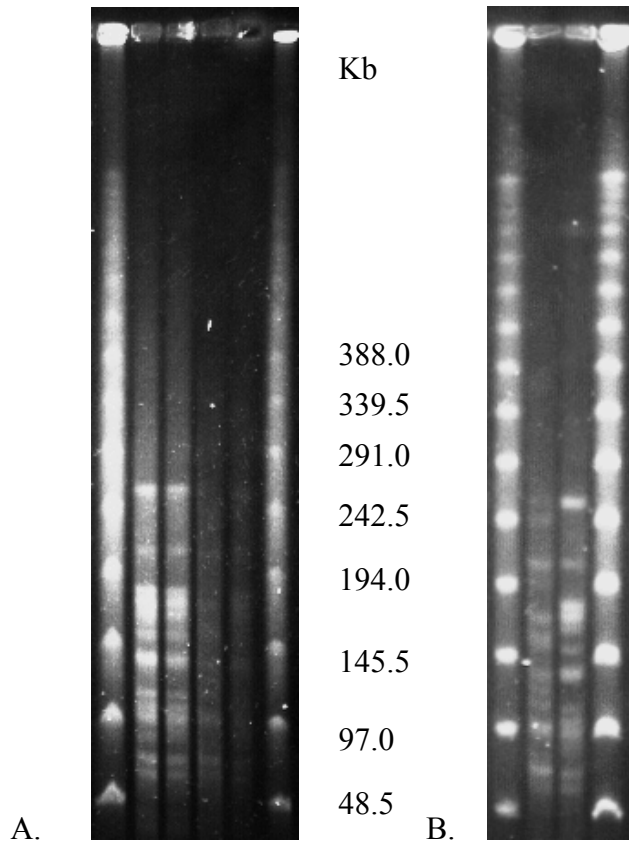
(1) 材料：4 株 MDR-AB 菌

檢體編號	1	2	3	4
檢體來源	尚心文	陳輝勇	賴黃絨	連勝利

(2) 方法：菌體 DNA 經 *Apa I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖(圖一)以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性(圖二)，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式(fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型(Possibly related)；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型(Closely related)。

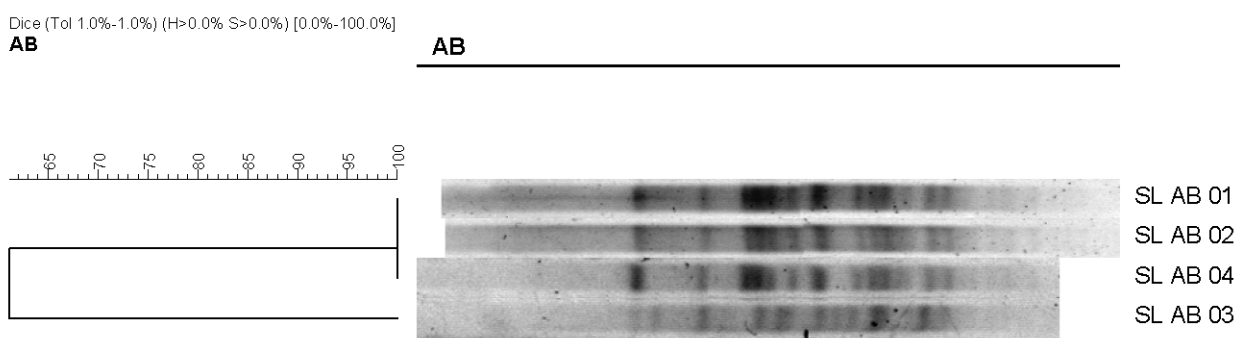
3. 分型結果：

該 4 株可區分為 A 及 B 兩型。其中 1, 2 及 4 號檢體基因型完全相同屬於 A 型，而 3 號檢體則與其他檢體差異達 7 個片段，故為不同類型之菌株。



圖一 PFGE 分型電泳圖

- A. 由左至右分別為 marker, 1, 2, 3, 4, marker。
- B. 由左至右分別為 marker, 3, 4, marker。



圖二 基因型相關圖

(附件九)

Buffer 製備

(1) PIV

1M NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 7.6)。高壓滅菌後，室溫保存

(2) 2% LMG 製備

2g LMG(Certified Low Melt Agarose, BIO-RAD) per 100ml PIV，反覆攪拌微波 5 至 10sec，待完全溶解後，放入 Overn 待用 (新鮮配置)

(3) Lysis buffer

1M NaCl, 100mM EDTA (pH 8.0), 6 mM Tris-HCl (pH 7.6), 0.5% SERVA, 0.2% sodium deoxycholate, 1mg lysozyme per ml。

(4) Lysis buffer for MRSA

1M NaCl, 100mM EDTA (pH 8.0), 6 mM Tris-HCl (pH 7.6), 0.5% SERVA, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% Brij 58, 1mg lysozyme per ml, 50 μ g lysostaphin per ml。

(5) 10mg/ml RNase A 製備

1. 製備 RNase solution

10mM Tris-HCl (pH 7.6), 15mM NaCl

2. 將 5ml 的 RNase solution 加入整瓶 50mg Ribonuclease A (Sigma, Product no R6513) 50mg 內震盪混合均勻，再分裝至 1.5ml 微量離心管(每管 0.5ml ~ 1ml)，置入-20 $^{\circ}$ C 保存。

(6) 20mg/ml Lysozyme 製備 (新鮮配置)

取 1ml PIV buffer 與 20mg Lysozyme powder 震盪混合均勻約 1min，置於冰上，待用。

(7) Solution C

1 % SERVA, 0.4M EDTA。高壓滅菌後，室溫保存。

(8) 20mg/ml Proteinase K 製備

1ml 的 H₂O 與 20mg Proteinase K，震盪混合均勻後分裝至 1.5ml 微量離心管，置入-20°C 保存。

(9) REase buffer I

1x RE buffer (不含 BSA)

(10) REase buffer II

1x RE buffer (含 BSA)及 REase

REase :

Enterococcus, VRE, MRSA : *Sma I*

Escherichia coli, *Klebsiella pneumonia*, *Chryseobacterium meningosepticum* : *Xba I*

Acinetobacter baumannii, *Chryseobacterium indologenes* : *Apa I*

其他菌種請參考 paper。


Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PFGE for G (-)		
項目	實驗步驟	備註
1	種菌(LB broth), O/N	
2	離心, 5000 rpm/ 4°C / 20mins	
3	去上清液, 加入 PIV buffer, 菌液 OD 調整為 1.0~1.1	
4	取 500µl 菌液, 離心, 8000 rpm/ 4°C / 5 mins	
5	去上清液, 加入 500µl PIV buffer 於含有菌體沉澱物之離心管中	
6	製備 2% Low melting agarose (LMG)後置入 50°C 烘箱, 待使用	
7	準備 plug mold (BIO-RAD), 將第 5 與 6 項, 各取 200 µl 混合後, 注入 plug mold, 待凝固後(室溫/10min, 4°C / 20mins), 將檢體 Plug 取出後, 置於 2 ml 離心管中	
8	每管加入 1.5 ml Lysis buffer 及 12.5 µl RNase A (10mg/ml), 置於 37°C/ 4hr 反應(Overnight 亦可)。	MRSA 加入 buffer 與其他菌種不同, 配製法標示於 buffer 製備(4)
9	去除 Lysis buffer 混合物, 再加入 6ml Solution C, 內含 25µl Proteinase K (20mg/ml), 置於 50°C/ 16hr (Overnight)反應	
10	去除 Solution C 混合物, 將每管 Plug 加入 10ml 的 1xTE buffer, 置於 37°C/1hr 清洗 4 次: (A) 1x TE (10ml) → (B) 10ml 1x TE + 100 µl 100mM PMSF, 清洗 2 次 → (C) 1x TE (10ml) 清洗後, 用 1x TE 保存於 4°C 或直接進下一步的處理。	
11	將每管欲處理之 Plug 置入 2 ml 微量離心管內	
12	將每管加入 1.5 ml 的 1x TE buffer, 37°C/30 分, 洗 4 次	
13	將每管加入 1.5 ml 的 0.1x TE buffer, 37°C/30 分, 洗 2 次	
14	每管加入 500µl REase buffer I, 靜置 37°C/30min	
15	將每管加入 500µl REase buffer II, 37°C/ ON*	
16	將每管加入 1.5ml 1x TE buffer, 置於 50°C/1hr 清洗 4 次	
17	將每管加入 1.5ml 0.1x TE buffer, 置 37°C/30min 清洗 2 次	
18	將每管加入 1.5ml 0.5x TBE buffer, 37°C/30min, 清洗 1 次	
19	製備 2.2L 0.5x TBE buffer (Running buffer)	
20	精確的將 2.2ml 體積倒入 PFGE 電泳槽內, 並將溫度設定為 14°C	
21	製備 1% Agarose 後, 進行電泳裝置之鑄膠 (預留 5ml /50°C 烘箱)	
22	將每管處理完全的 Plug, 全部塞入電泳膠之凹洞內(註*)	
23	將預留的 5ml Agarose, 鋪平電泳膠凹洞, 室溫 10min 待凝固	
24	將電泳膠放入電泳槽內, 設定 Autoalgorithm, start run	
25	結束後, 將電泳膠放入 EtBr 染色槽內, 染色 20 分鐘, 退染 20~30 分鐘, 拍照儲存圖檔(TIFF 格式), 以 BioNumerics 分析結果。	
26	機器以 2.5L miliQ H2O 清洗後, 關閉電源晾乾。	

註：膠中需含 3 個 marker, 分別位於兩側及中央；以供 BioNumerics 分析使用。

Dear Dr. 余文良, 林冠宏 :

您的論文編號JMII01-09-039, 題目 **In-vitro synergistic antimicrobial effect of imipenem and colistin against an isolate of multi-drug resistant *Enterobacter cloacae***. 經本誌編輯委員會議決議已於2009年8月13日通過接受刊登。由於本誌與香港出版商Scientific Communications合作, 由專業之外籍人士精修每篇經編委合決議接受之論文, 費用方面由作者負擔, 每篇Original Article為新台幣6500元, Case Report為新台幣4500元。請將英修費用以郵政劃撥方式入本誌帳戶, 戶名: 中華民國微生物學會- 微免及感染雜誌, 帳號19416959。並請註明論文之編號, 作者姓名及聯絡方式(請儘可能提供手機號碼), 於劃撥後將收據傳真至經理編輯部。Fax: 02-23955072, 本雜誌社將作最後之定稿並安排刊登。

=====
微免與感染雜誌 經理編輯處
經理編輯: 薛博仁 (Po-Ren Hsueh)
編輯秘書: 薛翔中
E-mail: jmiieditorialoffice@jmii.org
Tel: 02-2312-3456 Ext 65396
Fax: 02- 2395-5072
=====



Tainan Municipal Hospital

Chryseobacterium: an Emerging Pathogen Causes Nosocomial Infections in the Intensive Care Units

周昱偉¹, 李昭代², 錢國樑³, 陳長宏³, 莊淑清⁴
 台南市立醫院 重症加護醫學部¹ 檢驗科² 內科部³ 奇美醫學中心醫學研究部⁴

Background

- Chryseobacterium is a group of non-glucose-fermenting gram-negative bacilli widely distributed in natural environment
- There have been no publications specifically studying Chryseobacterium infections among intensive care patients
- Antimicrobial susceptibility data on Chryseobacterium spp. remain limited till now

Purpose

- Investigate the clinical characteristics of Chryseobacterium infections in intensive care unit (ICU)
- Determine mode of infection
- Identify effective antimicrobial agents

Methods

- Reviewed 22 patients who acquired Chryseobacterium infections during hospitalization in ICU of a teaching hospital over a 4-year period
- Analyzed clinical characteristics between survivors and deaths
- Phenotypic identifications of isolates: use commercial API 20NE identification system (Bio/Merieux/Marcy-l'Étoile, France) and were confirmed by BD Phoenix Automated Microbiology System (Becton Dickinson)
- Environmental surveillance in the study period
- DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) to determine the epidemiological relatedness of isolates
- Antimicrobial susceptibility: use an automatic broth microdilution test and E-test strips

Results

- Characteristics of ICU-acquired Chryseobacterium infections:**
 - The incidence was 0.3% (22/7868)
 - Accounted for 78% (22/28) of the total nosocomial Chryseobacterium infections
 - Had significantly higher mortality (OR, 14; 95% CI, 1.37-143; p=0.032) than non-ICU-acquired
 - The most common site of infection was bloodstream (91%) followed by the lung (9%)
 - All patients had indwelling devices, including endotracheal tube and central venous catheter
 - Eight patients (36%) died of septic shock caused by these organisms
- Comparison of characteristics between survivors and deaths (Table 1):**
 - There were no significant differences in age, gender, the presence of indwelling device, Chryseobacterium spp., length of ICU stay, and APACHE II score
 - Patients with underlying malignancy (OR, 13; 95% CI, 1.47-115; p=0.039) had significantly higher mortality
- DNA fingerprinting by PFGE (Figure 1):**
 - Isolates from 18 patients (82%) showed diverse DNA fingerprints
 - Environmental cultures yielded 2 isolates of C. indologenes
 - One environmental isolate (No. 34) from remote control's surface had the same DNA fingerprints as isolates from 2 patients (No. 23 & 28)
 - Another environmental isolate (No. 32) from health care worker's hands had the same DNA fingerprints as isolates from 2 patients (No. 19 & 20)

Table 1. Comparison of characteristics between survivors and deaths

	Total (n=22)	Survivors (n=14)	Deaths (n=8)	p
Age (yr)	74.3 ± 11.8	74.0 ± 11.6	69.8 ± 10.7	0.487
Gender (M/F)	11/11	7/7	4/4	1.000
Underlying disease				
Diabetes mellitus	8 (36)	5 (36)	3 (38)	0.628
Hypertension	14 (64)	9 (64)	5 (63)	0.628
Malignancy	8 (37)	1 (7)	7 (88)	0.039
COPD	2 (9)	2 (14)	0	0.145
CHF	1 (5)	0	1 (13)	0.689
Cerebral infarct	2 (9)	1 (7)	1 (13)	0.281
Indwelling device				
Endotracheal tube	21 (95)	14 (100)	7 (88)	0.408
CVC	18 (82)	11 (79)	7 (88)	0.438
C. meningosepticum				
C. indologenes	18 (82)	9 (64)	9 (100)	0.018
Length of ICU stay	28.0 ± 21.7	26.4 ± 20.3	29.0 ± 19.3	0.722
APACHE II score	24.8 ± 9.4	24.4 ± 9.2	25.2 ± 9.7	0.274

• Data are presented as mean ± SD or n (% of patients)
 • CVD is abbreviate for chronic cardiovascular disease
 • CVC is central venous catheter

Table 2. In-vitro susceptibility of the 22 isolates of C. meningosepticum and 8 isolates of C. indologenes

Antibiotic	C. meningosepticum (n=22)					C. indologenes (n=8)				
	MIC range	SIC ₅₀	SIC ₉₀	% ≤ 2	% ≤ 8	MIC range	SIC ₅₀	SIC ₉₀	% ≤ 2	% ≤ 8
Amikacin	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Colistin	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Clotrimazole	<1	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Chloramphenicol	<1	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Fluoroquinolones	<1-8	<1-8	<1-8	23	68.2	<1-8	<1-8	<1-8	25	38
Acetaminophen	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Amphotericin B	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Vancomycin	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Linezolid	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Minocycline	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Meropenem	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100
Imipenem	<1-8	<1	<1	0	100	<1-8	<1	<1	0	100

• MIC is minimal inhibitory concentration (μg/ml)
 • SIC₅₀ and SIC₉₀ are the MICs which 50% and 90% of the isolates were inhibited




Figure 1. PFGE fingerprints of 17 isolates of C. indologenes (including 8 isolates from patients in ICU, 2 isolates from environment of ICU, and 8 isolates from patients in general ward)

- Antimicrobial susceptibility (Table 2):**
 - Resistance to the β-lactams, carbapenems, aminoglycosides, and vancomycin
 - Tigecycline exhibited poor activity against the organisms (<25% susceptibility)
 - C. meningosepticum showed slightly higher susceptibility to levofloxacin (53.8% susceptibility) when compared to C. indologenes (25% susceptibility)
 - The most active agents were minocycline (100% susceptibility) and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) (>92.3% susceptibility)

Conclusions

- ICU-acquired Chryseobacterium infections can lead to a high mortality rate
- The most common site of Chryseobacterium infections in ICU patients was bloodstream
- Device-associated bloodstream infection with septic shock was the major cause of death
- Health care workers' hands were the sources of infection
- Minocycline and TMP-SMZ should be included as the regimen for treating of severe sepsis or septic shock caused by ICU-acquired Chryseobacterium infections

0101091111 台南市立醫院

附件十二

N:50	總收集菌株	已確認院內感染	進行中	已完成分型	N:30	總收集菌株
PDR-AB	186	31	31		CA-AmpC-EC	30
CR-AB	68	8	8			
MDR-AB (IMP-S)	168	17	17	(8)	N:20	
AmpC-EC	63	18			CA-ESEC	20
AmpC-KP	21	7			CA-ESKP	20
ESEC	50	14			CA-MRSA	30
ESKP	172	43	43			
ESBL-Enterobacter	71	15				
ESBL-Proteus	0	0				
ESBL-Serratia	9	0				
Pseudomonas aeruginosa (CAZ-R)	80	3			CAZ: Ceftazidime	
Steno. Maltophilia (CAZ-R)	126	6			AM: Ampicillin	
MRSA	200	36		30	IMP: Imipenem	
Enterococcus (AM-R)	127	50		50	ESBL: CAZ-I/R	

※()為其他醫院委託分型部份

協助其他醫院分型菌株	數目	
<i>C. indologenes</i>	17	17
<i>C. meningosepticum</i>	19	19
VRE	7	7
AB & XDR-AB	63	56

已 完 成

已 完 成

已 完 成

已 完 成

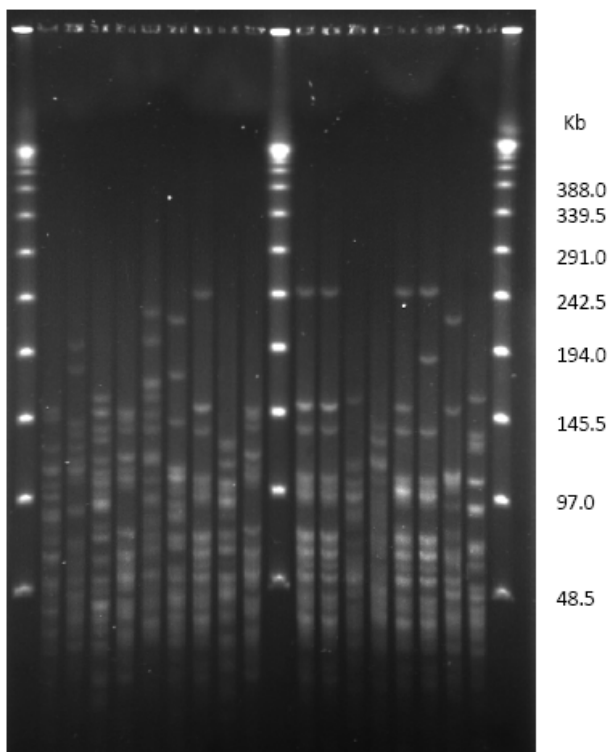
	Total	class-1	class-2	class-3
MDR-AB 已確認院內感染	17	17	0	0
非院內感染	73	73	0	0
CR-AB 已確認院內感染	8	8	0	0
非院內感染	27	27	0	0
PDR-AB 已確認院內感染	31	31	0	0
非院內感染	100	100	0	0

附件甲

台南市立醫院 *Chryseobacterium meningosepticum* 分型報告

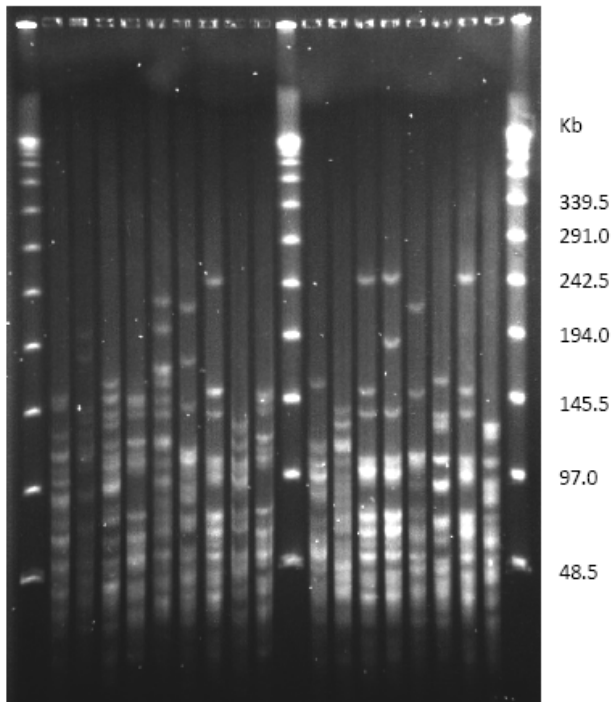
1. 目的：以 PFGE 鑑別台南市立醫院內 *C. meningosepticum* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：19 株 *C. meningosepticum* 菌，收菌編號為 Chry 1 ~ Chry 17 及 Chry 2-18, 19。
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Xba I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式 (fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型。
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一及圖二)該 19 株可區分為 A~K 共 11 型(表一)。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。



圖一 PFGE 分型電泳圖 1

由左至右分別為 marker, Chry 01, Chry 02, Chry 03, Chry 04, Chry 05, Chry 06, Chry 07, Chry 08, Chry 09, marker, Chry 10, Chry 11, Chry 12, Chry 13, Chry 14, Chry 15, Chry 16, Chry 17, marker。



圖二 PFGE 分型電泳圖 2

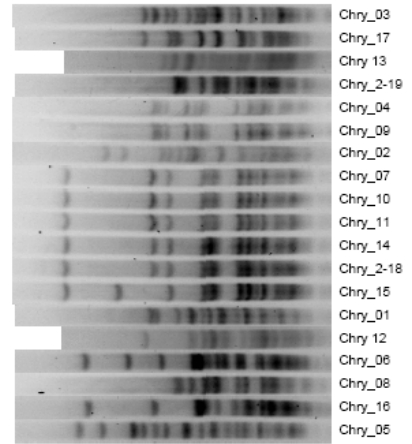
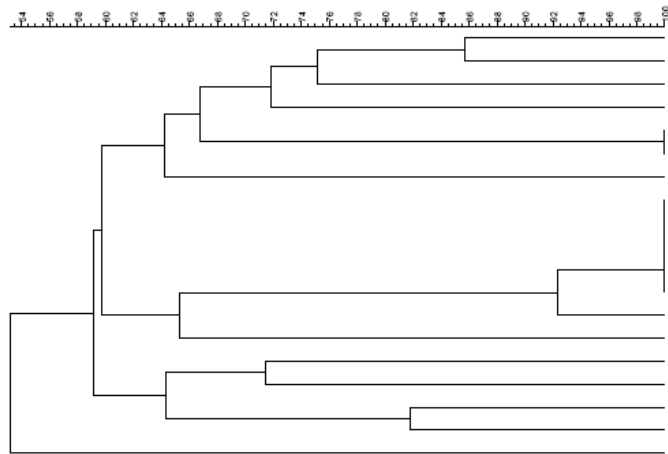
由左至右分別為 marker, Chry 01, Chry 02, Chry 03, Chry 04, Chry 05, Chry 06, Chry 07, Chry 08, Chry 09, marker, Chry 12, Chry 13, Chry 14, Chry 15, Chry 16, Chry 17, Chry 2-18, Chry 2-19, marker。

菌種編號	基因型
Chry 07	A
Chry 10	
Chry 11	
Chry 14	
Chry 15	
Chry 2-18	
Chry 04	B
Chry 09	
Chry 03	C-1
Chry 17	C-2
Chry 08	D-1
Chry 16	D-2
Chry 01	E
Chry 02	F
Chry 05	G
Chry 06	H
Chry 12	I
Chry 13	J
Chry 2-19	K

表一 菌種分型表

Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H=0.0% S=0.0%) (0.0%-100.0%)
PFGE

PFGE

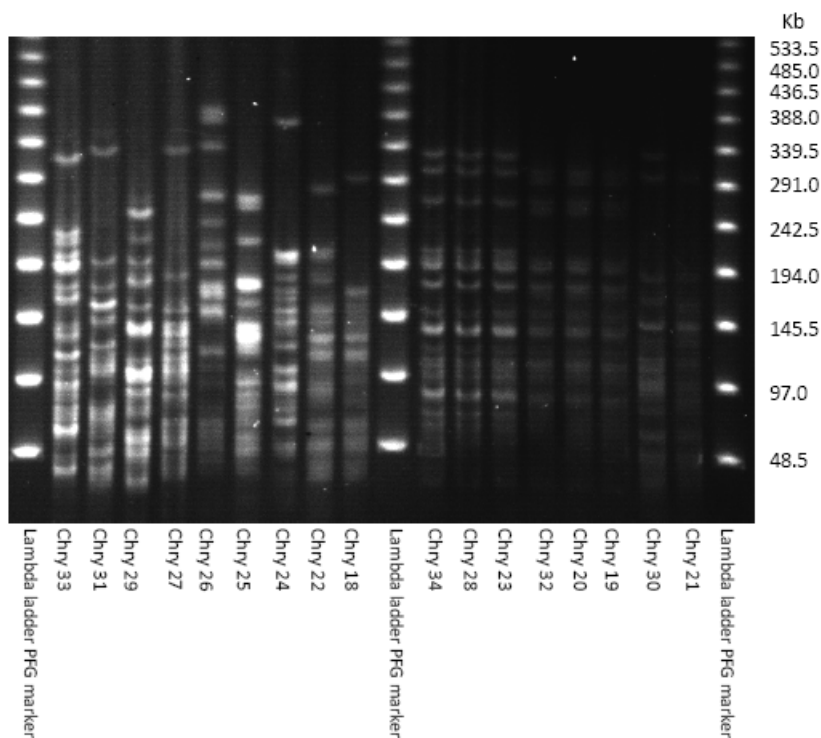


附件乙

台南市立醫院 *Chryseobacterium indologenes* 分型報告

1. 目的：以 PFGE 鑑別台南市立醫院內 *C. indologenes* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：17 株 *C. indologenes* 菌，收菌編號為 Chry 18 ~ Chry 34
 - (2) 方法：菌體 DNA 經 *Apa I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的相關性，然後依據 Tenover 等學者所發表之報告進行菌種分型。各菌株 PFGE 分析後之片段型式 (fragment patterns)，若差異 ≥ 7 條片段，則歸為不同類型；若差異介於 4~6 條片段，則歸為不同亞型；若差異若 ≤ 3 條片段，則歸為同一類型
3. 分型結果：

根據電泳圖結果(圖一)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。

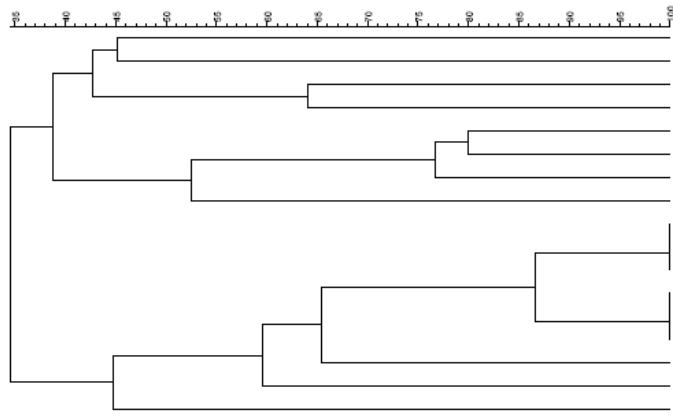


圖一 PFGE 分型電泳圖

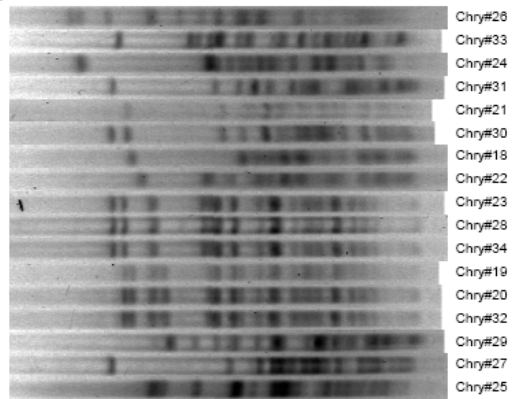
菌種編號	基因型
Chry 19	A-1
Chry 20	
Chry 32	
Chry 23	A-2
Chry 28	
Chry 34	
Chry 29	A-3
Chry 18	B-1
Chry 21	B-2
Chry 30	B-3
Chry 22	C
Chry 24	D
Chry 25	E
Chry 26	F
Chry 27	G
Chry 31	H
Chry 33	I

表一 菌種分型表

Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H=0.0% S=0.0%) (0.0%-100.0%)
PFGE



PFGE



附件丙

嘉義榮民醫院 *Acinetobacter baumannii* 分型報告

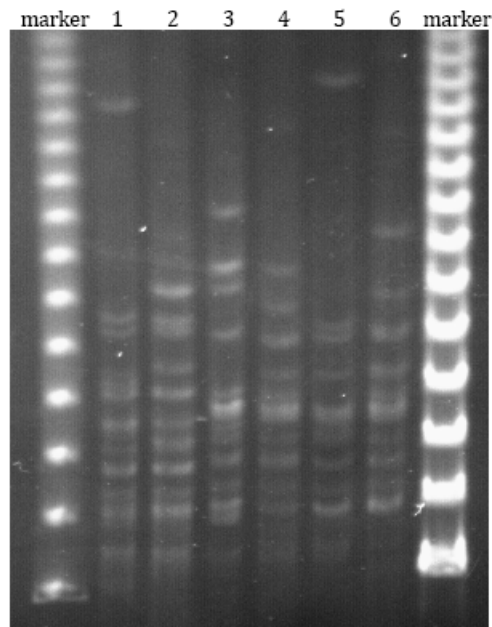
1. 目的：以 PFGE 鑑別嘉榮院內 *A. baumannii* 基因型。
2. 材料與方法：
 - (1) 材料：4 株 MDRAB 及 2 株 AB 菌

病房號	IC05	IC11	IC09	2248	SC-07	IC08
姓名	王起有	張書正	楊振華	汪雲忠	歐斌	朱金富
檢體	痰液 MDRAB	痰液 MDRAB	痰液 AB	痰液 MDRAB	痰液 MDRAB	痰液 AB
病歷號	453782	148023	535881	24701	536165	451678

- (2) 方法：菌體 DNA 經 *Apa I* 切割後以 PFGE 進行分型，再將 DNA 電泳圖以 BioNumerics 軟體進行分析各基因型之間的 Dice 值。Dice 值若 ≥ 0.8 歸為同一類型；若 ≥ 0.67 則歸為不同亞型；若 < 0.67 則歸為不同類型。

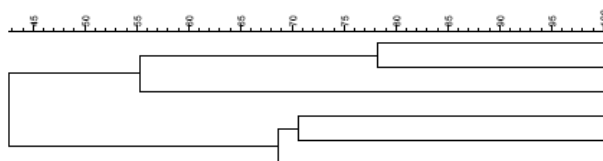
3. 分型結果：

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。



電泳圖順序	1	2	3	4	5	6
病房號	IC09	IC08	IC11	2248	SC07	IC05

Dice (Tol 1.0%-1.0%) (H=0.0% S=0.0%) (D.0%-100.0%)
Acinetobacter baumannii



Acinetobacter baumannii

