

衛生署委託研究計畫報告

計畫名稱：醫院抗生素使用與院內感染致病菌及其抗藥性之相關性研究

計畫編號：DOH89-TD-1158

計畫主持人：張上淳

執行單位：台大醫學院內科

執行期間：民國八十八年十一月一日至八十九年十二月三十一日

〈前言〉

臨床致病細菌對各種抗生素的抗藥性問題在過去二十年來已經日漸被注意到，且因其在全球各地均普遍出現，部份抗藥性菌種又快速的成長，且其中不乏多重藥物抗藥性之菌種或對最後一線抗生素也產生抗藥性的情形，（如 vancomycin 抗藥性腸球菌、vancomycin 抗藥性金黃色葡萄球菌）；因此，對於致病菌之抗藥性問題在近十年來已是全球普遍重視的問題，並且是許多學者呼籲大家重視，期望能經由政府單位、醫界之努力以避免抗藥性細菌的繼續出現、降低其增加的速度、因而減少抗藥性細菌所造成臨床治療之困擾，減少其對人民生命之威脅。

台灣地區各種臨床致病菌對各種抗生素的抗藥性比例往往都是明顯高於歐美國家，甚至是全球各地中屬一屬二的高；例如本地的 *Haemophilus influenzae* 有超過 50% 以上的 ampicillin 抗藥性比例，*Streptococcus pneumoniae* 有大約 70% 的 penicillin 抗藥性比例，*Staphylococcus aureus* 有 60-80% 的 oxacillin 抗藥性比例（即 MRSA 比例），各種 streptococci 有 30-80% 的 macrolide 抗藥性比例；此外，各種院內感染致病菌也往往是高比例抗藥性的細菌，如 *Pseudomonas aeruginosa*，*Acinetobacter baumannii*，*Enterobacter cloacae*，*Serratia marcescens* 等，且一般而言院內感染致病菌株又比社區感染所得之致病菌株更具有抗藥性的特性，即使同一種細菌（例如 *E. coli* 或 *K. pneumoniae*），引起院內感染的菌株，其抗藥性比例也比造成社區感染的菌株有更高比例的抗藥性情形。

這些抗藥性菌株的出現與增加，一般都認為與抗生素的普遍使用或大量使用有關。在國內外過去有不少研究報告指出對於某特定菌種的感染，若病人先前曾接受過抗生素治療，特別是廣效性抗生素的治療，則發生該菌種抗藥性菌株感染以及多重藥物抗藥性菌株感染的機率即明顯的大為增加。亦有許多研究報告針對特定抗藥性菌種感染病例的臨床資料加以分析，亦可發現這些病在得到感染當時或之前的一段時間內，大多曾接受過抗生素治療。這些結果均清楚的顯示某些抗生素的使用很可能是造成某些抗藥性細菌感染的因素之一。然而在全院性的使用統計中，部份研究報告可看出某些藥物的使用確實與某些抗藥性菌種的感染程度有所關連，但也有一些研究報告無法看出藥物使用量的多寡與抗藥性菌種的增減有必然的相關。

台灣地區抗生素的使用在較早時期幾乎都沒有特別的限製，公勞保時代雖然亦有一些粗略的使用原則，但對中、大型醫院並未有實質的管制效果，各醫院幾乎均以自己的管制措施在控制臨床醫師之使用，其中又大多等於沒有任何確實的管制措施。而全民健保制度實施之後，重新訂定一較嚴格、明確之抗生素使用規範，並以嚴格的審查制度對於不合使用規範者即刪除給付，甚且隨審查之抽樣比例予以擴大倍數刪除給付，對各級醫院均造成甚大的震撼。在此同時，醫院評鑑中的院內感染控制品質項目中亦要求區域級醫院應有感染症專科醫師負責院內感染控制的相關業務，且各級醫院應有適當的抗生素使用措施，因而近來年各醫院在抗生素的使用上均受到相當的影響。

台大醫院早年採取信任各級醫師之臨床判斷方式進行抗生素使用管制，對全院之抗生素分為管制抗生素與非管制抗生素（管制抗生素多為廣效性抗生素，如第三代 cephalosporin、piperacillin、amikacin 等），醫師使用廣效性抗生素時需於處方中註明或電腦中輸入使用理由，而由藥師協助審查是否符合使用原則，決定是否給藥。健保實施後，即改採應符合健保用藥原則的方式管制抗生素的使用，同時對於非第一線抗生素之使用應經主治醫院簽章，第三線抗生素仍需輸入使用理由或培養結果始可處方使用，部份藥物則需感染科醫師會診簽章後始能使用。手術後預防性抗生素的使用，亦經相關科之代表醫師討論訂定應共同遵循的原則。經由這些管制措施，確實對本院抗生素的使用造成一定的影響。

台大醫院自從 1980 年即成立感染管制小組，而後即由 4—6 位之感染管制護理師（隨床數增加而人員有所變動）專職時時監測所有院內感染個案，相關資料均存於電腦檔案中，因而至今已有 18 年的長期資料。此外，自 1983 年起即建立全院抗生素之耗用統計系統，以便定期追蹤全院各種抗生素之耗用情形，因而亦已有 16 年的長期資料。本研究計畫即希望利用台大醫院這些難得的長期追蹤資料，進行統計分析，以瞭解抗生素使用量的變動對於院內感染致病菌種（特別是抗生素殺不死的黴菌、抗藥性菌種、以及抗生素不易殺死的一些菌種）的影響，並瞭解不同的管制措施是否對全院抗生素的使用造成影響，而這些措施對於抗藥性細菌、黴菌的院內感染是否產生間接影響；國內過去未曾有此種長期追蹤比較抗生素使用與抗藥性相關性的研究，因而遷及二者之相關情形，並希望利用本研究之結果進而對全國各級醫院之醫師進行教育宣導，期能讓更多的醫師重視並共同解決相關之問題。而醫師中施行適當的抗生素使用管制措施及醫師的合理使用抗生素，將可提升醫療品質；醫院中抗藥性細菌感染的減少，更

可保障住院病人的安全。

〈材料與方法〉

- 一、將台大醫院感染管制小組所收集之院內感染個案電腦資料轉檔出來，資料內容包括 1991 年至 1998 年所有院內感染個案之致病菌種、抗生素敏感性試驗結果、感染部位，而後統計算出各年度各菌種（包括抗藥性菌種）院內感染之個案數。
- 二、將台大醫院藥劑部存於資訊室之歷年抗生素使用量之資料統計出來，資料將包括 1983 年至 1998 年歷年所有個別抗生素之年使用量，各個類別抗生素合計用量，例如第一代 cephalosporin，第二代 cephalosporin，第三代 cephalosporin，aminoglycoside 類，fluoroquinolone 類，ureidopenicillin 類，aminopenicillin 類，natural penicillin 類，penicillinase-resistant penicillin 類，monobactam 類，carbapenem 類等。
- 三、收集台大醫院 1981 年至 1998 年每年之總住院人數及總住院人日數，以作為統計感染率及抗生素用量之分母，亦即計算出各年度每千人發生某致病菌或抗藥性菌種之院內感染率，並計算出各年度平均每千人日使用某種抗生素或某類抗生素之使用量。

$$\text{某菌種之年感染率} = \frac{\text{該年得到該菌種院內感染之人次}}{\text{該年總住院人次數}} \times 1000$$

$$\text{某藥物之年平均使用量} = \frac{\text{該年該藥物之總耗用量(gm)}}{\text{該年之總住院人日數}} \times 1000$$

$$\text{某類藥物之年平均使用量} = \frac{\text{該年該類別藥物之總耗用量(gm)}}{\text{該年之總住院人日數}} \times 1000$$

- 四、上述 3 之資料輸入電腦，利用適當之電腦程式進行統計比較各致病菌（含黴菌）及抗藥性菌種之年感染率變化與各抗生素年使用量（每千人日之平均使用量）二者之間的相關分析。所分析之抗藥性菌種包括 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*），gentamicin 抗藥性 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*，第三代 cephalosporin 抗藥性 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*，gentamicin 抗藥性 *Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii*，第三代 cephalosporin（ceftazidime）抗藥性之 *P. aeruginosa*、*A. baumannii*。Fungus 與各種 NFGNB（Non-fermentative Gram-negative bacilli）之感染

情形亦將列入統計分析。此外，將視實際所得各菌種抗藥性之情形選擇適當之抗藥性菌種進行分析。並以最常見之院內感染致病菌為主要研究對象。

五、至於抗生素使用率之分析除如 2, 3 所述計算各年度各藥物之使用情形外，另將統計注射藥物之使用情形，將口服藥物排除之統計可排除門診部病人之抗生素使用，以便更可看出住院病人之抗生素使用情形對住院病人院內感染致病菌種（特別是抗藥性菌種）變化之影響。

〈 結果 〉

一、院內感染主要致病菌及主要抗藥性致病菌之感染率

經統計得知台大醫院於 1981 年至 1998 年主要之院內感染致病菌包括：*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, other non-fermentative gram-negative bacilli (NFGNB), 及 Fungus 等，其中重要或有明顯增加之抗藥性菌株包括 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), gentamicin-resistant *E. coli*, cefotaxime-resistant *E. coli*, aztreonam-resistant *E. coli*, cefotaxime-resistant *K. pneumoniae*, aztreonam-resistant *K. pneumoniae*, ceftazidime-resistant *P. aeruginosa*, ceftazidime-resistant *A. baumannii*, ceftazidime-resistant NFGNB 等。

表一顯示每千人發生這些致病菌之院內感染的感染率，其中 *S. aureus* 由 1981 年的每千人發生 1.91 次 *S. aureus* 院內感染增加至 1998 年的每千人發生 6.27 次；而 MRSA 更由 1981 年的每千人發生 0.44 次 MRSA 院內感染，增加至 1998 年的 4.41 次，成長達 10 倍之多。

革蘭氏陰性菌主要是第三代 cephalosporin, monobactam 抗藥性的問題，而這些藥物的敏感性試驗於 1988 年以後資料才較完整，因此只顯示出 1988 年以後之抗藥性菌株感染率，其中 *E. coli* 大致在每千人發生 4~5 次院內感染之比率中上下變動，並無明顯增加或減少之趨勢，但 gentamicin-resistant *E. coli* 卻由 1988 年的每千人發生 0.63 次增加至 1998 年的 1.77 次，成長約為 3 倍；cefotaxime-resistant *E. coli* 也由 1988 年的 0.07 次院內感染率增加至 1998 年的 0.29 次，約為 4 倍的成長；aztreonam-resistant *E. coli* 則由 1991 年的 0 次（1991 年以前沒有敏感性試驗資料）增加至 1997 年的 0.42 次，1998 年的 0.33 次，也是明顯的成長。

在 *K. pneumoniae* 方面，其所造成的院內感染率於 1990 年至 1998 年間大致維持在每千人發生 3.17 次至 3.99 次，沒有明顯的增加或減少的趨勢；但 cefotaxime-resistant *K. pneumoniae* 所造成的院內感染卻由 1988 年的每千人發生 0.07 次增加至 1998 年的每千人發生 1.12 次，成長了 16 倍；aztreonam-resistant *K. pneumoniae* 所造成的院內感染也由 1990 年的每千人發生 0.15 次院內感染，增加至 1998 年的每千人發生 1.09 次，有 6 倍的增加。

在 *P. aeruginosa* 方面，其所造成的院內感染率變化雖然很大，但以 1989 年及 1990 年較高，高達每千人發生 7.36 次及 9.87 次，其他年度則大約在 4.79 次~5.89 次間變動，也並沒有明顯的隨時間增加或減少。Ceftazidime-resistant *P. aeruginosa* 的院內感染率也並未隨著年度有明顯的增加或減少的趨勢。其他包括 aminoglycoside-resistant *P. aeruginosa*，piperacillin-resistant *P. aeruginosa* 之院內感染率也並未具有明顯的增減趨勢，故未將詳細數字顯示於表內。

A. baumannii 造成的院內感染在 1988 年至 1998 年也是在每千人發生 1.63 次至 3.16 次間波動，並無明顯增加或減少的趨勢。Ceftazidime-resistant *A. baumannii* 所造成的院內感染，雖然在 1997 年及 1998 年有較高的感染率，分別為每千人發生 0.78 次及 1.02 次，但在 1996 年之前均在 0.22 次至 0.59 次間上下波動，並非呈現漸漸增加的趨勢。

其他 NFGNB 所造成的院內感染反而在 1997 年及 1998 年有較低的院內感染率，分別為每千人 1.73 次及 1.34 次，而 ceftazidime-resistant NFGNB 之院內感染率，也是在 1997 年及 1998 年有較低的院內感染率，分別為每千人 0.85 及 0.62 次，其餘年度則大致維持在 0.93 次~1.66 次間上下波動。

至於 fungus 所造成的院內感染則明顯的由 1983 年的每千人發生 2.0 次逐年漸漸增加至 1996 年的每千人發生 7.4 次，而後在 1997 年下降至每千人 6.5 次，1998 年每千人 6.8 次。

二、各類抗生素使用量之變化

抗生素之使用量以每千人日（住院病人之人日數）使用各類抗生素之 gm 數表示，詳如表 2 所列，可見到各有相當程度的波動，其中第一代 cephalosporin 由 1983 年的每千人日使用 736.3 gm 漸漸增加至 1987 年的每千人日使用 972.7 gm，而後逐年下降至 1994 年的 553.7

gm，又再逐年上升至每千人日使用 871.8 gm。第二代 cephalosporin 則由 1983 年的每千人日使用 120.9 gm 增加至 1994 年的每千人日使用 659.4 gm，而後快速的下降至 1998 年的 345.0 gm。第三代 cephalosporin 則是明顯的由 1983 年的每千人日使用 27.7 gm，漸漸增加至 1996 年的每千人日使用 192.2 gm，1997 年及 1998 年則分別減少為每千人日使用 138.7 gm 及 140.2 gm。

Penicillin 類中的 natural penicillin 於 1990 年後逐漸由每千人日使用 240.6 gm 下降至 1998 年的每千人日使用 63.8 gm。Penicillinase-resistant penicillin 類和 aminopenicillin 類的使用量則是上下起伏，至於 ureidopenicillin 則是呈現使用量逐漸下降的現象，由 1984 年的每千人日使用 353.6 gm 下降至 1998 年的每千人日使用 67.7 gm。此外， β -lactamase inhibitor 合併一個 penicillin 藥物的使用量則是在 1988 年引進本院使用後呈現直線上升的趨勢，由 1988 年的每千人日使用 38.9 gm 至 1998 年的每千人日使用 441.8 gm。

Monobactam 類（本院僅有 aztreonam）及 carbapenem 類的使用也是在 1988 年及 1989 年分別引進本院使用後，逐年成長，至 1993 年及 1995 年使用量達最高點後，使用量於後面的年度略有下降。Aminoglycoside 類的藥物的使用則呈現上下起伏，並無明顯的增加或減少的趨勢。Fluoroquinolone 類藥物於 1986 年開始引進本院使用，至 1988 年及 1989 年使用量達最高峰，後面年度的使用量就漸漸下降至 1998 年的每千人日使用 56.1 gm。Glycopeptide 類的使用量於 1991 年之後才有資料，用量雖不是很多，但卻是漸漸增加，由 1991 年的每千人日使用 17.7 gm 增加至 1998 年的每千人日使用 30.7 gm。

Antifungal 類中不論是 amphotericin B 或是 fluconazole 注射劑均是呈現明顯的使用增加，amphotericin B 由 1988 年的每千人日使用 0.21 gm 增加至 1996 年的 0.62 gm，而後 1997 年及 1998 年維持在 0.60 gm 及 0.58 gm；fluconazole 注射劑則於 1992 年引進本院後，由 1992 年每千人日使用 0.37 gm 增加至 1996 年的每千人日使用 3.51 gm，而後 1997 年及 1998 年各為每千人日使用 3.02 gm 及 3.03 gm。

三、抗生素使用量與致病菌感染率之相關性

在各類抗生素的使用量與各致病菌的感染率中呈現最明顯相關者為院內黴菌感染與第三代 cephalosporin 之使用量、monobactam 及 carbapenem 之使用量以及 antifungal 藥物之使用量，如圖 1~6 所示。

此外，MRSA 的感染率亦與 glycopeptide 的使用量約略相關，但因 glycopeptide 在 1991 年之前的使用量並無資料，以致無法有更長時間之 correlation。

至於其他第三代 cephalosporin 抗藥性或 aztreonam 抗藥性細菌之院內感染率與這些藥物的使用量間並無直接明顯的相關。

〈 討 論 〉

由本研究調查發現台大醫院的黴菌院內感染及許多種抗藥性細菌的院內感染率均呈現逐年增加的趨勢，此種趨勢在國內的許多醫學中心及歐美先進國家均有類似的現象。此種抗藥性細菌的感染及黴菌院內感染的發生或增加有許多因素，包括菌株在病人與病人之間的散播（隔離措施執行不嚴格）以及抗生素大量使用後所造成的篩選作用（又稱為 antibiotic pressure）。由我們的研究結果發現抗生素的大量使用與本院黴菌的院內感染顯然有最明顯的相關，其中以第三代 cephalosporin、aztreonam、carbapenem 這些廣效性抗生素的使用有最清楚的相關性，尤其是在 1997 年及 1998 年因為健保的抗生素使用規範及嚴格的審查核刪制度，使得本院這些廣效抗生素的使用量略有下降，而黴菌的院內感染率在這兩年也就呈現略為下降的趨勢，這可以說明醫院中黴菌的院內感染率的增加確實與廣效性抗生素的大量使用有關。

至於 antifungal (amphotericin B 及 fluconazole 注射劑) 藥物的使用也與黴菌的院內感染率呈現明顯相關，則是因為黴菌院內感染增多，而使得這些抗黴菌藥物的使用增加。抗黴菌的藥物中我們並未將 itraconazole、terbinafine griseofulvin 等列入計算，因為這些藥物主要是用於皮膚黴菌感染，其用量與黴菌的院內感染並無直接相關性，故我們未將這幾種抗黴菌藥物列入統計。至於 5-fluorocytosine(5-FC) 較常被使用於 cryptococcus infection，不屬於院內感染；此外 5-FC 並不會被單獨使用，通常都是必要時與 amphotericin B 合併使用，故我們並未單獨統計 5-FC 之用量，也未將其合併計算用量。

與黴菌感染增加造成抗黴菌藥物使用增加類似的狀況是 MRSA 感染增加造成 glycopeptide 類藥物的使用增加，這自然也是很容易理解的道理，因為 MRSA 是屬於 multiple drug resistant 的致病菌，其唯一可靠的治療藥物就是 glycopeptide 類藥物（包括 vancomycin 及 teicoplanin），因此 MRSA 感染增多，glycopeptide 的使用就增加。

至於 MRSA 感染的增加及其他第三代 cephalosporin 抗藥性細菌、gentamicin-resistant *E. coli* 感染的增加，似乎看不出來與藥物的使用有明顯的相關，這其中一部份原因可能是因為這些抗藥性細菌不只有藥物的影響，抗藥性菌株本身在醫院裏面所造成的散播可能扮演更重要的角色。由我們之前對於 MRSA 院內感染菌株的分析研究，大約亦可瞭解此種情形。我們曾對於 1992 年至 1996 年之間所收集台大醫院 MRSA 的菌株以 pulsed-field gel electrophoresis 之分型方式進行分析，結果發現在醫院中有一種主要型式的菌株在院內流行，這可說明抗藥性菌株在醫院裏散播是造成抗藥性細菌院內感染增加的重要原因。

此外，在本研究中無法明顯看出藥物使用與抗藥性細菌感染之間直接相關的另一個原因可能是因醫院規模太大，而許多抗藥性細菌主要是在加護病房內發生，而藥物的使用以全院住院病人為分母，可能將藥物使用量的計算造成很大的稀釋作用，以致造成藥物使用量與抗藥性細菌的感染率彼此間看不出明顯的相關。爾後應再單獨針對較小單位，例如加護病房的感染率及抗生素使用量進行分析研究。

總而言之，由本研究結果，我們發現廣效性抗生素的大量使用與黴菌院內感染率的增加有明顯的相關性，若能有效的控制抗生素使用，至少可減少黴菌院內感染的問題。至於其他抗藥性細菌的感染則除了抗生素的使用外，適當的院內感染管制措施（特別是隔離措施）也是控制其增加的一個很重要的因素。

〈參考文獻〉

1. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs: a world-wide calamity. *Ann Intern Med* 1993;118:557-61.
2. Levy S. Antibiotic availability and use: consequences to men and his environment. *J Clin epidemiol* 1991;44-83S-88.
3. O'Brien TF. The global epidemic mature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Supl 1):2-8.
4. Chang SC, Hsieh WC, Luh KT. Resistance to antimicrobial agents

- of common bacteria isolated from Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:143-6.
5. Chang SC, Hsieh WC. Current status of bacterial antibiotic resistance in Taiwan. *J Infect Dis Soc, ROC* 1996;7:83-8.
 6. Chu ML, Ho LJ, Lin HC, Wu YC. Epidemiology of penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Taiwan, 1960-1990. *Clin Infect Dis* 1992;14:450-7.
 7. Chang SC, Chen YC, Luh KT, Hsieh WC. Macrolide resistance of common bacteria isolated from Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;23:147-54.
 8. Kunin CM. Use of antimicrobial drugs in developing countries *Int J Antimicrob Agents* 1995;5:107-13.
 9. Aswapokee N, Vaithayapichet S, Heller RF. Pattern of antibiotic use in medical wards of university hospital, Bangkok, Thailand. *Rev Infect Dis* 1990;12:136-41.
 10. Kunin CM, Staehel Johansen K, Worning AM, Daschner MD. Report of a symposium on use and abuse of antibiotics world-wide. *Rev Infect Dis* 1990;12:12-9.
 11. Yang YH, Fu SG, Peng H, et al. Abuse of antibiotics in China and its potential interference in determining the etiology of pediatric infectious diseases. *Ped Infect Dis J* 1993;12:986-8.
 12. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:844-6.
 13. Chang SC, HJ Chang, and ML Hsiao. 1998. Antibiotic usage in public hospitals in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 31:125-135 (in Chinese with English Abstract)

14. Chang SC, HJ Chang, and MS Lai. 1998. Antibiotic usage in primary care units in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:23-30.
15. Chang SC, YC Chen, KT Luh, and WC Hsieh. 1997. *Streptococcus pneumoniae* resistance to penicillin and other β -lactam antibiotics from isolates at a university hospital in Taiwan. *J Infect Chemother* 3:103-106.
16. Chang SC, LY Hsu, KT Luh, and W C Hsieh. 1988. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Formos Med Assoc* 87:157-163.
17. Chang SC, CC Sun, LS Yang, KT Luh, and WC Hsieh. 1996. Increasing nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a teaching hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 8:109-114.
18. Chiu CH, JT Ou, and HC Su. 1995. Serotypes, biotypes and antibiotic susceptibility of 126 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *J Formos Med Assoc* 94:341-345.
19. Cormican MG, and RN Jones. 1995. Emerging resistance to antimicrobial agents in Gram-positive bacteria: enterococci, staphylococci, and nonpneumococcal streptococci. *Drugs* 51 (Suppl 1):6-12.
20. Hsueh PR, MM Chen, AH Huang, and JJ Wu. 1995. Decreased activity of erythromycin against *Streptococcus pyogenes* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2239-2242.
21. Hsueh PR, MM Chen, YC Lu, and JJ Wu. 1995. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* 95:29-36.
22. Jacobson K L, SH Cohen, JF Inciardi, JH King WE Lippert, T Iglesias, and C J VanCouwenberghe 1995. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum

cephalosporins in group I Betalactamase-producing organisms. Clin. Infect Dis. 21:1107-1113.

23. Jones RN, EN Kehrberg, ME Erwin, SC Anderson, and the Fluoroquinolone Resistance Surveillance Group. 1994. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States I. Study on the threat of emerging resistances: real or perceived? Diagn Microbiol Infect Dis 19:203-215.
24. Kaplan AG, PH Gilligan, and RR Facklam. 1988. Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. J Clin Microbiol 26:1216-1218.
25. Meyer RD, RP Lewis, J Halter, and M. White (1976) Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a general hospital. Lancet 1:580-583.
26. Moellering RC Jr : Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains. Scan J Infect Dis 1990;70 (Suppl):18-24.
27. Fillner PD, Fink DJ, Neu HC, Parry MF : Epidemiologic factors affecting antimicrobial resistance of common bacterial isolates. J Clin Microbiol 1987;25:1668-1674.
28. Pallares R, Dick R, Wenzel RP, Adams JR, Nettleman MD: trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15-year period (1978-1992). Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:376-382.
29. Stevens GP, Jacobson JA, Burke JP. Changing patterns of hospital infections and antibiotic use : prevalence surveys in a community hospital. Arch Intern Med 1981;141:587-592.
30. Huth TS, Burke JP. Infections and antibiotic use in a community hospital, 1971-1990. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:525-534.

31. Hirschman SZ, Meyers BR, Bradbury K, Mehl B, Gendelman S, Kimelblatt B. Use of antimicrobial agents in a university teaching hospital. *Arch Intern Med* 1988;148:2001-2007.
32. Garibaldi RA, Burke J. Surveillance and control of antibiotic use in the hospital. *Am J Infect Control* 1991;19:164-170.
33. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033-1048.

表 1：各年度常見院內感染致病菌及主要抗藥性細菌之院內感染率

	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
<i>S. aureus</i>	1.91	3.08	3.38	3.37	3.77	3.09	3.17	3.01	4.24	5.63	5.34	5.79	5.27	5.31	6.14	5.42	5.91	6.27
MRSA	0.44	0.45	0.45	0.82	0.97	0.89	0.66	0.33	0.23	1.50	2.08	2.93	2.95	2.93	3.84	3.87	3.93	4.41
<i>E. coli</i>								2.82	5.01	4.86	3.65	4.33	4.39	4.50	4.77	3.72	4.92	4.86
GMR <i>E. coli</i>								0.63	0.69	1.04	0.85	1.35	1.56	1.43	2.16	1.57	1.77	1.77
CTX-R <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	0.07	0.08	0.23	0.10	0.11	0.22	0.24	0.39	0.25	0.38	0.29
AZT-R <i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0.05	0.20	0.20	0.35	0.23	0.42	0.33
<i>K. pneumoniae</i>								2.23	2.89	3.39	3.68	3.26	3.51	3.75	3.82	3.17	3.43	3.99
CTX-R <i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	0.07	0.23	0.27	0.20	0.27	0.66	0.77	0.85	0.44	0.88	1.12
AZT-R <i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.15	0.19	0.11	0.41	0.66	0.83	0.42	0.88	1.09
<i>P. aeruginosa</i>								5.57	7.36	9.87	5.83	5.49	5.61	5.36	4.79	4.83	5.35	5.89
CAZ-R <i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	1.08	0.54	1.23	0.78	1.21	1.05	0.49	0.48	0.55	0.43	0.59
<i>A. baumannii</i>								2.45	3.16	2.39	2.44	2.05	2.51	1.63	2.14	2.01	2.29	2.72
CAZ-R <i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	-	-	0.22	0.35	0.35	0.59	0.27	0.51	0.27	0.44	0.36	0.78	1.02
NFGNB								2.34	2.73	3.16	2.96	2.15	2.71	2.69	2.74	2.50	1.73	1.34
CAZ-R NFGNB	-	-	-	-	-	-	-	1.15	0.81	1.66	1.04	0.97	0.93	1.15	0.95	0.99	0.85	0.62
Fungal	-	-	2.0	2.0	3.2	2.2	3.8	4.4	4.0	5.2	5.4	4.3	6.6	7.0	7.0	7.4	6.5	6.8

表 2：各年度各類抗生素使用量之情形 (gm/千人日)

	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
1st cephem	736.3	830.4	902.0	960.3	972.7	846.9	834.7	772.9	756.6	718.0	618.0	553.7	631.1	660.5	813.7	871.8
2nd cephem	120.9	184.5	224.5	272.0	368.3	582.9	644.5	631.0	597.2	661.1	598.0	659.4	601.7	502.4	387.5	345.0
3rd cephem	27.7	38.6	61.0	90.4	143.3	150.2	124.1	95.0	109.9	144.1	158.4	168.4	189.3	192.2	138.7	140.2
All cephem	884.9	1053.5	1187.5	1322.6	1484.3	1580.3	1604.1	1498.9	1463.6	1523.2	1374.4	1381.5	1422.3	1355.1	1339.8	1357.0
Natural penicillin	198.7	212.7	202.5	210.2	237.8	260.8	243.7	240.6	206.1	124.7	94.0	86.9	70.4	71.1	63.1	63.8
Pcnase-R penicillin	52.9	74.8	56.4	63.3	73.5	71.1	68.5	50.1	58.2	48.8	45.4	53.0	54.3	51.47	57.3	80.7
Amino penicillin	119.9	321.3	394.8	386.7	364.9	393.9	361.1	309.1	197.3	130.6	130.7	162.5	177.3	193.2	219.4	227.7
Ureido penicillin	288.7	353.6	335.7	246.8	263.5	229.2	254.2	212.9	207.0	172.7	194.3	160.0	130.5	90.1	103.3	67.7
β -inhibitor + penicillin	0	0	0	0	0	38.9	55.6	55.9	90.3	166.0	212.1	314.5	407.7	461.1	390.8	441.8
All penicillin	662.7	975.4	992.8	909.0	941.3	807.6	759.4	685.4	759.6	643.1	676.6	776.9	840.2	867.3	833.9	881.7
Monobactam	0	0	0	0	0	3.2	9.5	4.3	8.4	21.8	22.9	14.7	15.0	14.5	10.1	13.1
Carbapenem	0	0	0	0	0	0	3.5	9.9	11.5	22.6	23.0	28.3	33.6	26.4	18.5	24.2
Aminoglycoside	22.6	28.8	32.8	36.6	46.7	43.3	42.6	35.9	39.9	39.8	36.9	34.3	32.4	32.5	27.1	24.4
Fluoroquinolone	0	0	0	18.7	60.8	109.6	109.6	96.6	81.7	77.0	56.4	81.7	77.8	64.2	54.2	56.1
Glycopeptide	—	—	—	—	—	—	—	—	17.7	24.7	22.5	27.8	32.9	30.1	27.1	30.7
Amphotericin B	—	—	—	—	—	0.21	0.18	0.20	0.32	0.22	0.30	0.43	0.57	0.62	0.60	0.58
Fluconazole	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.37	1.82	3.24	3.50	3.51	3.02	3.03
All Anti-fungal	—	—	—	—	—	0.21	0.18	0.20	0.32	0.59	2.12	3.67	4.07	4.13	3.62	3.61

圖 1：第三代 cephalosporin 使用量 (Drug 3 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

圖 2：Aztreonam 使用量 (Drug 11 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (Fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

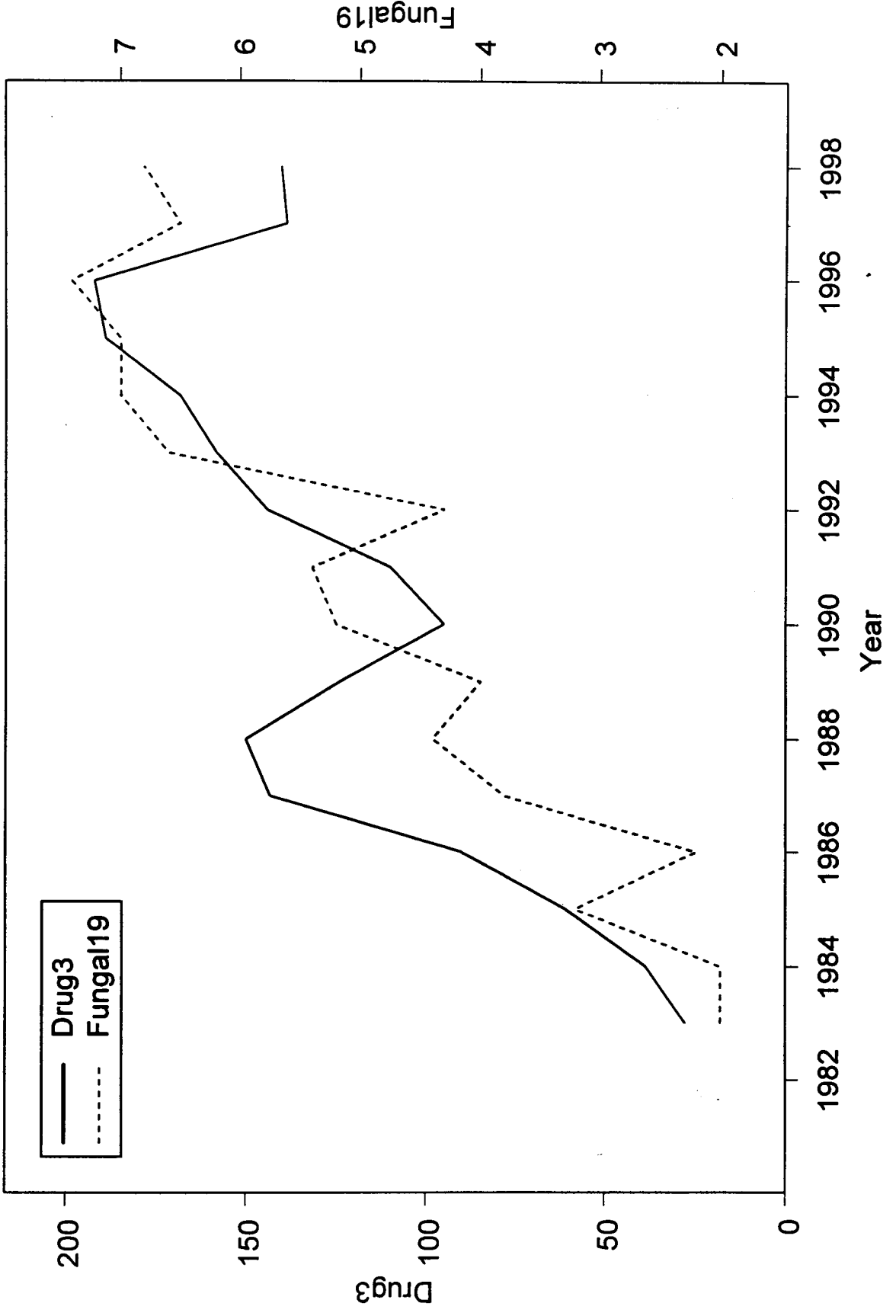
圖 3：Carbapenem 使用量 (Drug 12 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (Fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

圖 4：Amphotericin B 使用量 (Drug 16 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (Fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

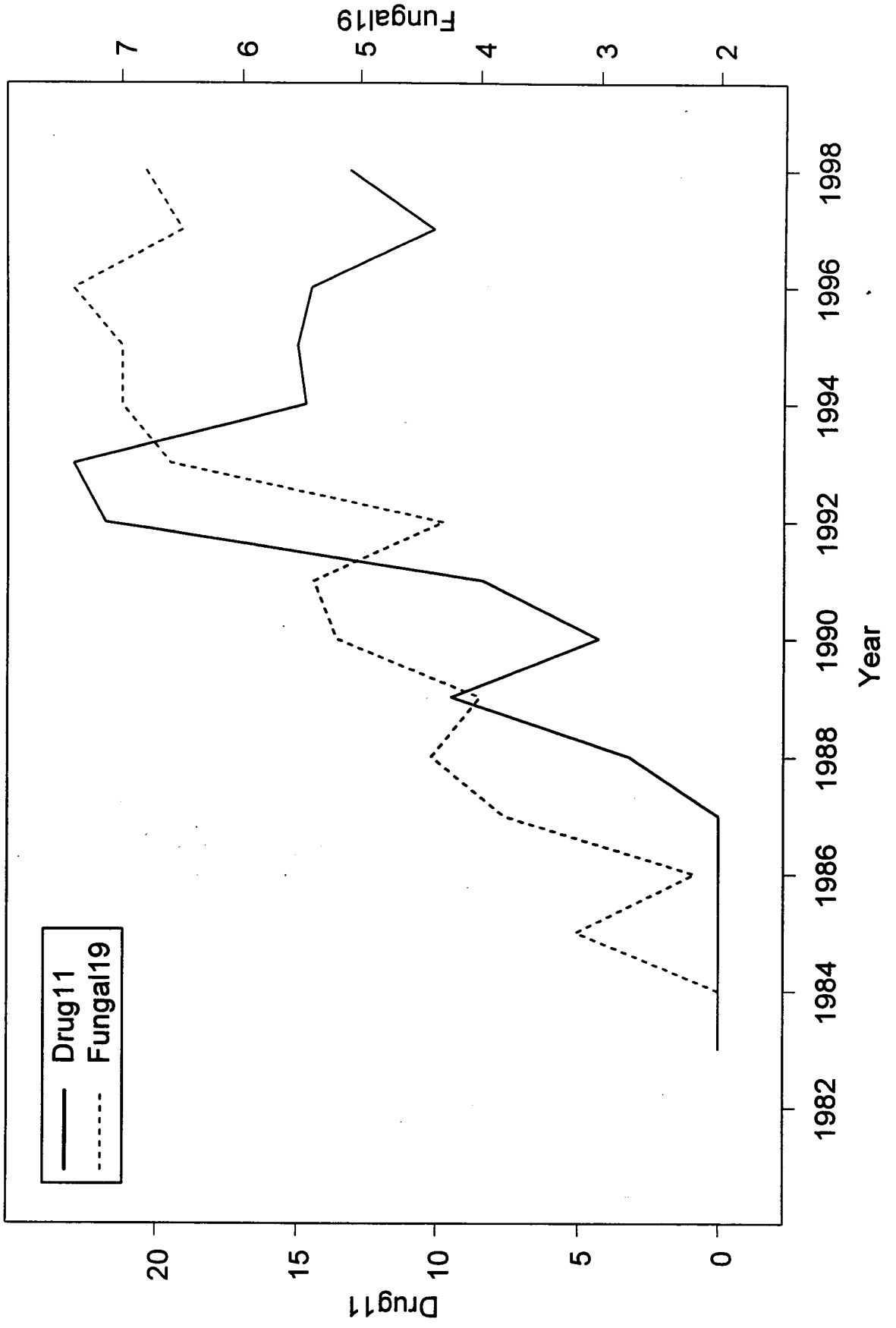
圖 5：Fluconazole 注射劑使用量 (Drug 17 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (Fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

圖 6：Antifungal 藥物使用量 (Drug 18 所代表之實線) 與 fungus 院內感染率 (Fungal 19 所代表之虛線) 二者之相關曲線圖。

11



02



n

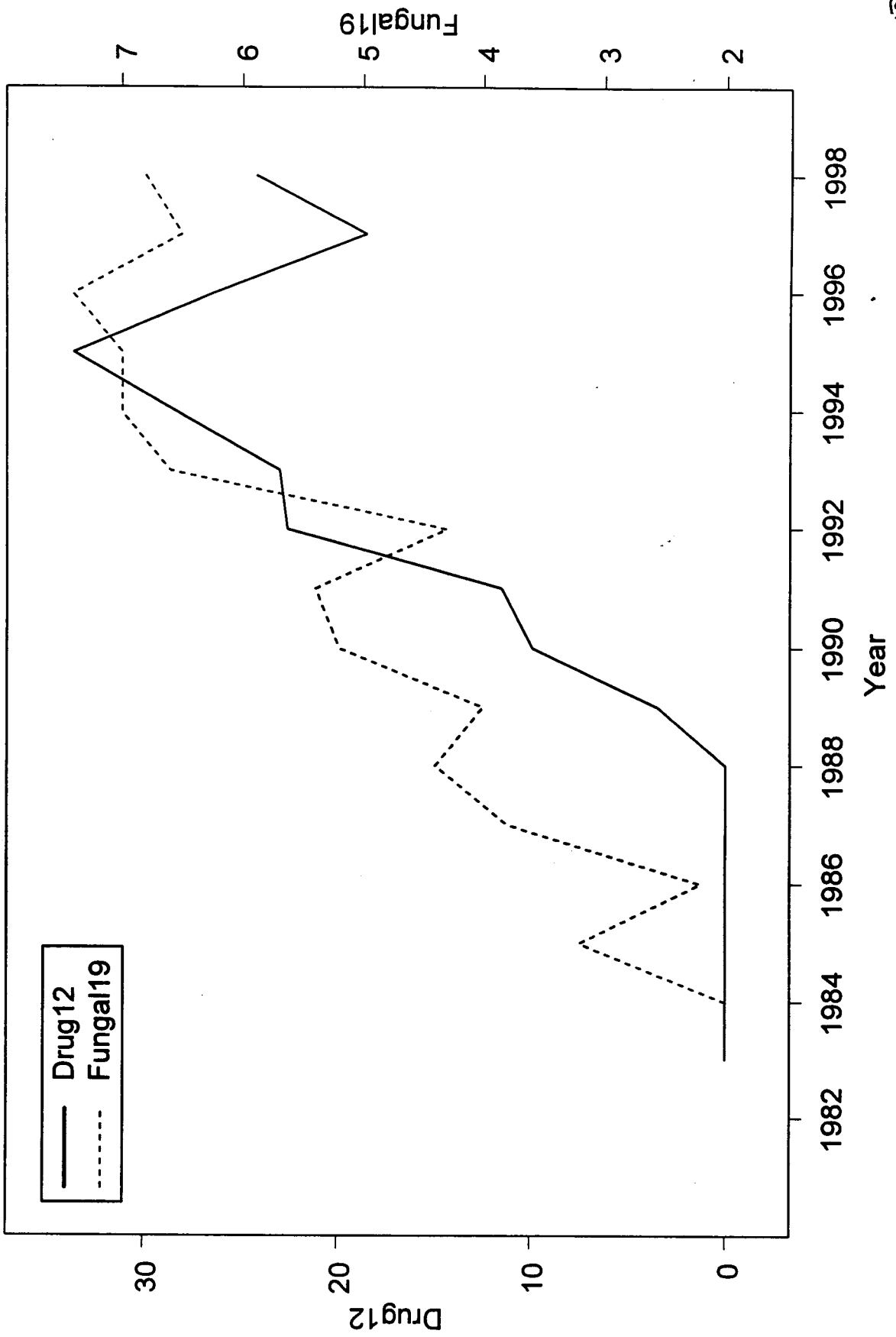


圖 3.

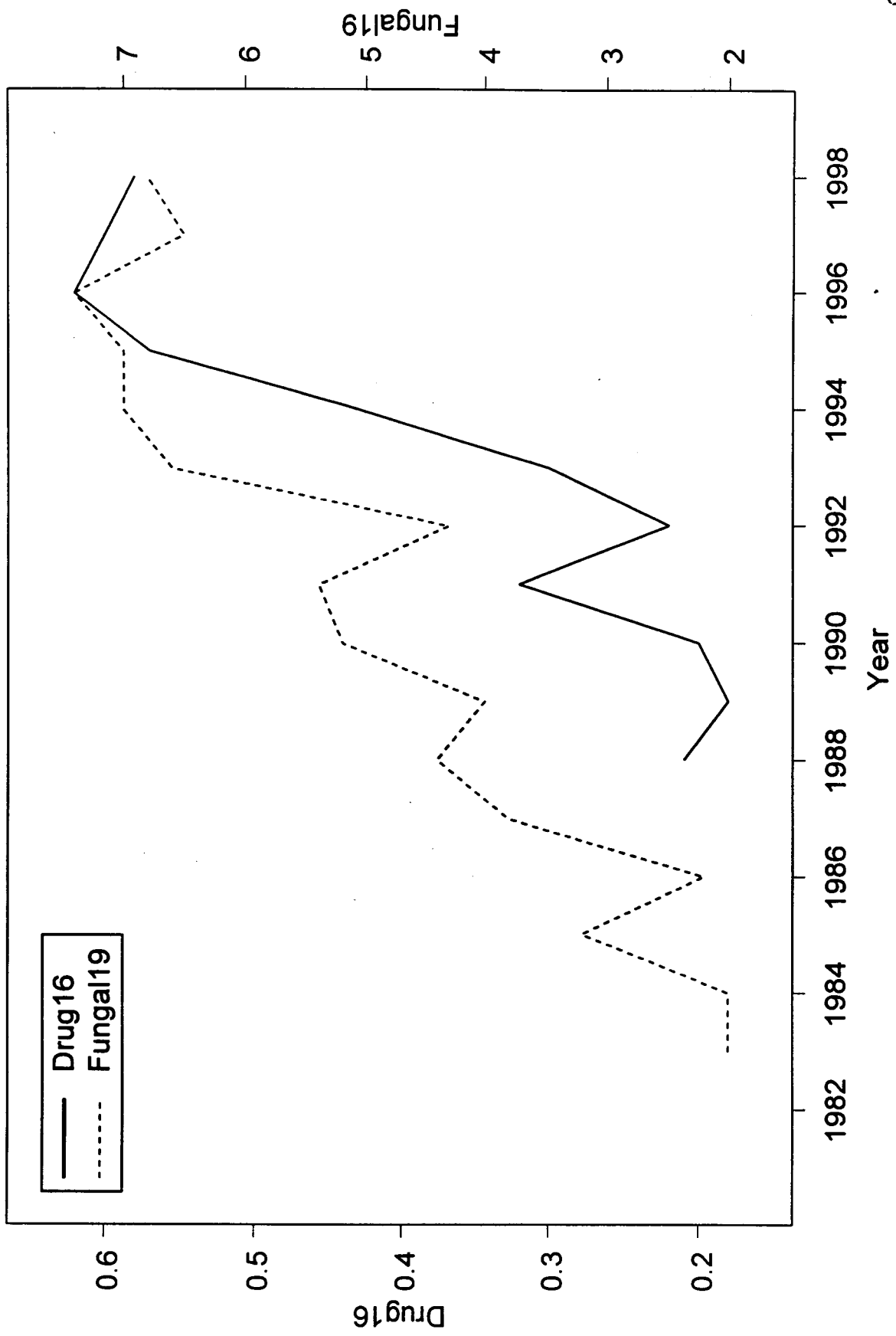


圖 4.

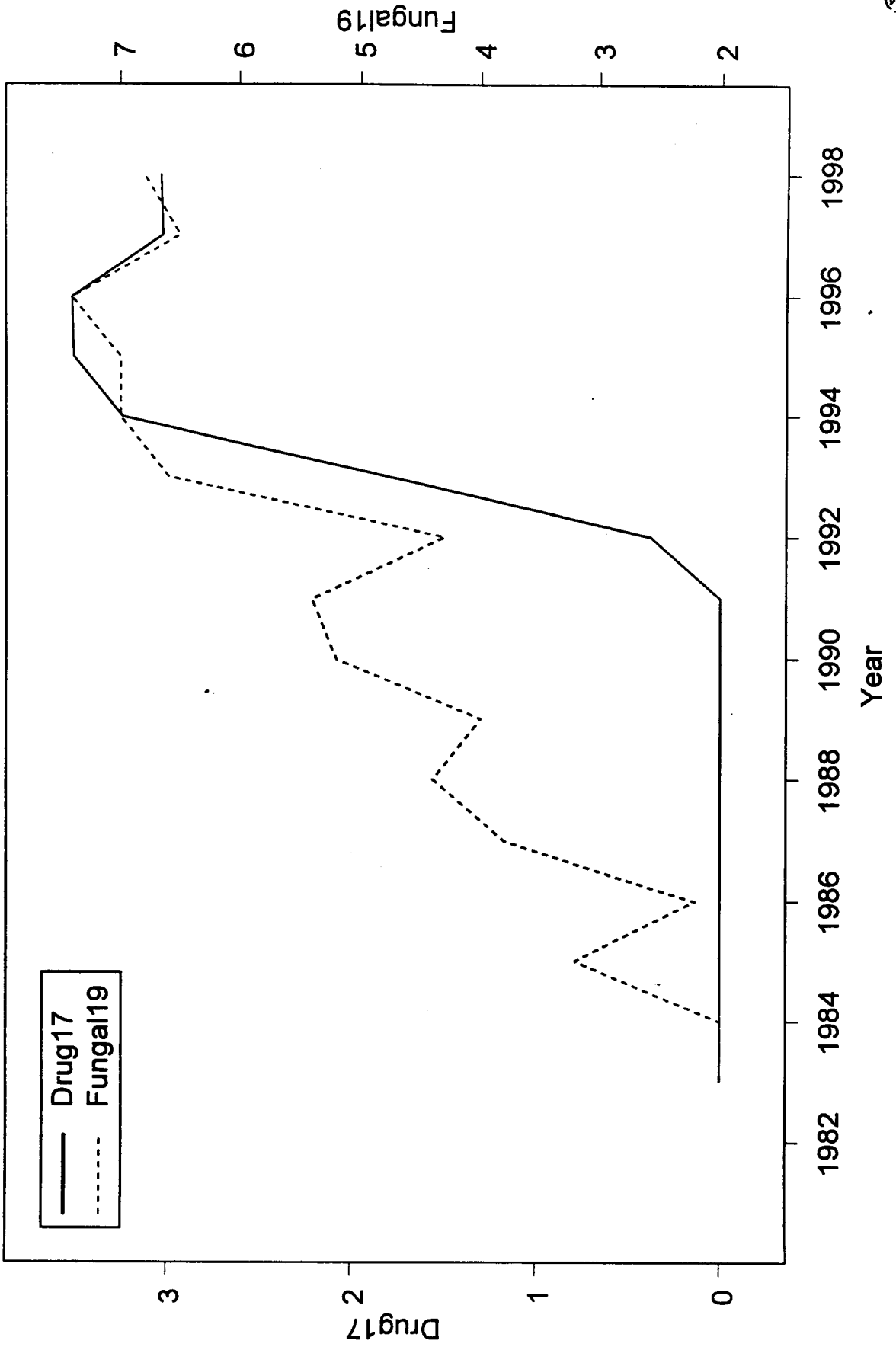


图 5.

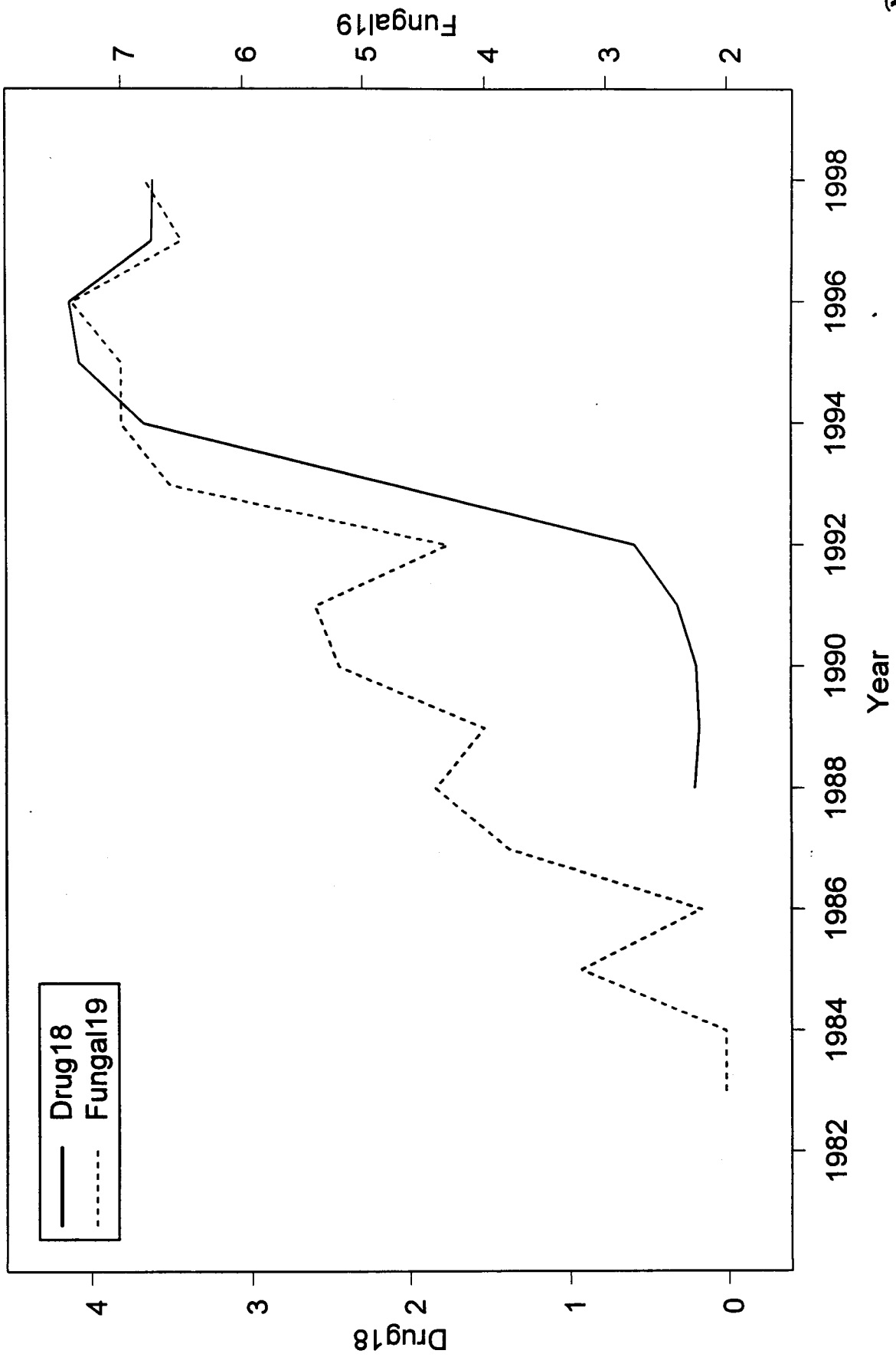


圖 6.