

# 台灣細菌抗藥性偏高之原因與解決方案

文 / 王任賢 張金堅\*

中華民國防疫學會 台中澄清醫院中港院區外科\*

## 前言

台灣大約在30年前就成立了感染科，並開始有抗生素管制政策，但細菌的抗藥性比率仍然偏高。可見我國的抗生素管制政策仍有很大的改善空間。世界衛生組織曾於2011年呼籲世界各國必須有所行動，否則將來會無藥可用。世界衛生組織還頒佈了6點行動綱領，希望世界各國都能確實執行。我國身為世界的一員，絕對有義務呼應世界衛生組織的建議而有所作為，但是4年過去了，我們的成效仍然有限。台灣醫界應該還需要更加努力。

## 細菌如何產生抗藥性

細菌是活的生物，抗生素是自然界微生物產生用來對付微生物的東西。細菌染色體上先天就帶有某些抗藥基因以求自保，待人類研發出高濃度的抗生素成為藥物之後，最容易暴露於高濃度藥物的腸內細菌，率先將抗藥基因由染色體移轉到質體。由質體攜帶的抗藥基因，不但產生酶的濃度高，可以縱向傳給子代，並橫向傳給其他細菌，造成抗藥性大量擴散。所以有使用抗生素，細菌產生抗藥性是必然的。但抗生素又是救命的藥，如何使用才能延緩抗藥性的產生，才是關鍵。畢竟人類研發新抗生素的速度遠不及細菌產出抗藥性的速度，以拖待變是目前唯一的辦法。

細菌如果不碰到抗生素，根本不必要產生抗藥性；如果碰到抗生素後立即被殺死，死菌也無從產生抗藥性。最擔心的情況是只將細菌殺得半死，細菌在進行困獸之鬥時就產生了抗藥性。所以抗藥細菌的產生多半是人為的，以不合適的治療為最重要的原因。醫護同仁的手推波助瀾加速抗藥細菌之散播，虛應故事的感染控制政策正是抗藥菌氾濫的幫兇。

## 台灣高抗藥性產生的原因

在台灣，醫師處方抗生素到底犯了那些禁忌，使得台灣抗藥性居高不下呢？說穿了就是太多半調子用藥，讓細菌在治療過程中就產生了抗藥性。例如在治療感染的時候，醫師習慣上不讓抗生素一步到位，必須一代、二代、三代向上累進，一定要等到五天後血液培養長出了細菌，才執行標靶治療將細菌殲滅。在感染之初血液培養還沒結果之前，細菌量是最多的，

抗生素的使用若是半調子，當然讓細菌有產生抗藥性的機會。更何況很多感染症根本長不出細菌，這時醫師的用藥就如同無頭蒼蠅一般，亂打一通，全是半調子，當然誘導出很多抗藥性細菌。

台灣這種逐步漸進的治療模式，在全世界是創舉。當初健保署之所以採納這樣的政策，是以費用考量為前提，先使用便宜的藥，較欠缺學理根據。結果反而造成抗藥性細菌之增多，台灣抗藥細菌產生的這項政策的影響確實非常深遠，現在台灣仍有不少醫院仍以費用為最優先之考量。時代不同了，是到該檢討的時候了。目前在台灣仍然有些醫師選用抗生素藥物不對，另外還有為數不少的醫界同仁在用藥劑量方面都不符合治療準則。若劑量、治療間隔及療程如不遵照學理的話，這無疑又提供細菌產生抗藥性的空間<sup>(1)</sup>。

這種逐步漸進的治療方式還產生了一項重要的後遺症，就是會增長抗生素的治療療程。由於沒有一種抗生素能殺死所有的細菌，人體到處又都充滿了格蘭氏陰性與陽性細菌，總有細菌會沒法由現有治療藥物所完全覆蓋，最終產生抗藥性。到底要治療多久才會有產生抗藥性細菌之虞呢？依據一項呼吸器肺炎的治療研究，若完全依據指南治療病人，病人的發燒、白血球數、氧氣飽和度均會在一週左右回到正常。如果此時醫師不停藥繼續治療，大約到二週左右痰中就會出現抗藥細菌，接下來當然就是抗藥細菌感染<sup>(2)</sup>。這個研究告訴我們以抗生素治療二個禮拜內基本上可以達到療效，但不會產生抗藥性，二週以內的治療是安全的。但在逐步漸進的治療方式中，能在兩週內搞定發燒病人的機會就會降低，當然就更容易誘發出抗藥細菌。

台灣在30年前就開始由感染科醫師負責管控抗生素的使用，但感染科醫師人數有限，沒有辦法評估到每一筆抗生素的使用。因此感染症醫學會就制定了各個臨床症候群的抗生素使用原則，這就是要打破以前的舊思維，讓醫師在治療感染症時能夠一步到位，減少抗藥細菌產生的機會。在美國，藥廠非適應症非法律行銷是要被重罰的，所以美國的抗藥性才會減低。台灣負責主管的衛生福利部應該仿效美國嚴打抗生素的不按使用指示必須重罰之制度落實執行，台灣的細菌抗藥性才有希望下降。

## 養殖業的抗生素濫用必須禁止

在世界衛生組織的6項建議中，有建議各國減少動物飼養時的抗生素使用。養殖業的抗生素濫用在台灣是個大問題，它會造成社區感染菌株或環境菌株的抗藥性增加。台灣曾有報導沙門氏桿菌的抗藥性竟然是來自於養豬業，就是一個鮮活的例子。

在養殖業使用抗生素是一項傳統，當作生長促進劑。說抗生素能夠促進生長，這是個天方夜譚；但若不用抗生素，可能就有一大群動物都得了感染而死，完全不用好像也不對。養殖業用的抗生素量非常大，通常是一桶一桶的倒著用，和人類一小瓶一小瓶的打，簡直不能同日而語。養殖業的抗生素通常來源複雜，走私的也有，在台灣幾乎所有人用的抗生素養殖業都有，而且幾乎絕大多數的養殖業都有使用抗生素。這樣的濫用嚴重度比人高過數百倍，有這個存在，醫院在怎麼嚴管都沒有用。衛福部應該與農委會做好跨部會之溝通，訂定到底哪些產業可以使用，那些產業不可以使用，可以用的藥又有哪些？該如何取得？把養殖業用的抗生素都能夠標準化才能夠減少致病細菌產生抗藥性的機會。

## 感染控制不被重視是抗藥菌擴散的主因

如果使用抗生素不恰當，頂多在使用者身上製造出抗藥菌株，對他目前或後續的治療會產生影響，但無論如何影響都在個人。若攜帶了抗藥菌的病人住院，醫療照顧者未遵守標準作業流程執行醫療，就會造成抗藥細菌擴散到抗藥無辜病人的身上。因此感染控制是遏止抗藥細菌在醫院內擴散的主要手段。

台灣醫院院內感染控制的啟蒙幾乎與感染科的啟蒙同時，也由同一批人在主導。其實感染科與感染控制是不同的，感染科強調發燒病人的處理，感染控制強調的是去除造成感染的風險因子。近20年在2011年世界衛生組織的呼籲後，國內在疾管署及醫策會的關注下開始由抗藥細菌的監控，轉型成抗藥細菌的管控，台灣抗藥細菌管控的起步遠較先進國家較晚。目前有報告指出在英國的醫院中可以好幾個月看不到一株MRSA，而台灣醫院內80%的金黃色葡萄球菌可以是MRSA。這正是我們需要深思與檢討的地方。

## 現況是否有反轉的空間

台灣的現況很多人都習以為常，以為extended-spectrum  $\beta$ -lactamases(ESBL)就該菌種佔25%，methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)就該菌種佔80%，Vancomycin-resistant enterococcus(VRE)就該菌種佔10%。其實並非如此，以MRSA為例，在美國就認為降低50%的感染是可能的。在美國也認為MRSA是否能降低代表了這個醫院是否有能力降低其他抗藥細菌<sup>(3)</sup>。MRSA是最多，也是公認的強勢菌株，MRSA感染都可經由強勢的感控作為而下降，其他的抗藥細菌當然沒有理由不能下降<sup>(4,5)</sup>。

MRSA無法經由治療而產生，散播主要是經由人的傳播。其他抗藥細菌較為複雜，都與抗生素使用及人的傳播雙方面有關係，因此兩方面都必須注重才有可能下降<sup>(6,7)</sup>。美國及歐洲有可能，台灣只要肯做一定可以達成。目前疾管署及醫策會在國內聯合推動的抗生素管控計畫，肯定可以有效降低抗藥細菌的比率，先決條件是必須要落實執行。更重要的是在計畫執行過後，醫院大概都無法堅持走下去，這由以前的手部衛生運動及導管相關感染運動的推廣中便可見一斑。往往在推廣活動過去後，一切船過水無痕，又再回復原狀。如果不能持續進行，那麼我國的抗藥細菌要能有效下降相信難度會高於其他國家。

## 結語

細菌為了生存或多或少都具備抗藥機制，在遭受人為的刺激後，會由低階的抗藥性轉成高階的抗藥性，並能縱向及橫向的傳播到子代及其他細菌。所以抗藥菌的產生有細菌先天的因素，及人為後天的不良操作。抗藥細菌的散播則主要藉由院內感染，生成與散播相輔相成造就了現今台灣的高抗藥性醫療環境。這其實是台灣應該檢討的地方，它代表部分醫師不依據指南用藥，或是在診斷感染症方面有加強的地方；更代表了我們的感染管制仍然沒有全部確實的遵循標準作業流程。台灣醫界的技術絕對可達世界水平，但光看我國的抗藥細菌比率，就知道我國的醫療品質仍有很大的努力空間。全體醫界必須照著疾管署及醫策會推動的抗生素管制政策去執行，即使計畫結束，在

院內仍應持續推動，方能免於被認為台灣是細菌高抗藥性的國家。

### 參考文獻

1. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al.: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-527.
2. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, et al.: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371-1375.
3. Burton DC, Edwards JR, Horan TC, et al.: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007. *JAMA* 2009; 301:727-736.
4. Ahmad M, Urban C, Mariano N, et al.: Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:352-355.
5. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S, et al.: Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34:499-503.
6. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al.: Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-1237.
7. Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al.: Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med* 2002;162:1515-1520.

