

出國報告（出國類別：研習）

國際抗藥性微生物監測與防制策略 研習

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：蔡婉宜技士

派赴國家：美國舊金山

出國期間：108年6月19日至6月26日

報告日期：107年8月23日

摘要

為研習國際抗藥性微生物監測與防制策略，參加 2019 年美國微生物學會所籌辦，為期 5 天的研討會(ASM Microbe)，於 6 月 20 日至 24 日假美國舊金山舉行。本次研習會議討論主題多元，從臨床感染症治療到應用環境科學都有。其中有關「抗生素抗藥性」議題，探討內容包括抗生素之機轉及研究發展、抗藥性監測、抗生素管理…等，涵蓋面向從基礎研究、臨床治療到政策討論。此行研習期間多方汲取抗生素抗藥性相關講習及海報展示，除了觀察國際目前最重視抗藥性仍屬 CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 外，也看到美國建立的抗生素抗藥性實驗室網絡 (Antibiotic Resistance Laboratory Network, ARLN)，能有效整合各區檢驗資源，並且觀察到美國抗生素管理的方向，已從監測抗生素總耗用量，轉變成注重抗生素使用的合理性。此次與會經驗有助於我國了解國際抗藥性微生物監測與防制策略，可提供進一步推展抗藥性管理政策之參考。

目錄

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
一、出國行程.....	5
二、研習內容.....	5
(一) 6/20(四)：開幕式.....	8
(二) 6/21(五)：One Health Solutions for Tracking Antimicrobial Resistance	8
(三) 6/22(六)：Antimicrobial Agents Lecture.....	10
(四) 6/23(日)：Progress in Detection of Antimicrobial Resistance: CLSI, FDA and Public Health Solutions.....	14
(五) 6/24(一)：Antibiotic Resistance and Stewardship-Epidemiology, Detection and Impact on Stewardship.....	16
(六) 海報展示.....	16
參、心得與建議.....	18

壹、目的

在抗生素抗藥性防治上，本署已推動國家型抗生素管理計畫，並建立抗生素抗藥性通報監測機制，期藉由參與本次會議了解國際微生物抗藥性監測與防治之研究發展趨勢及實務經驗，提供相關業務推動的借鏡，並於研習期間與相關專家學者或機構經驗交流，建立聯繫管道。

貳、過程

一、出國行程

本次出國日期自 108 年 6 月 19 日起至 6 月 26 日止，含路程日共計 8 天，行程表如表 1。

表 1、出國行程表

日期	地點	工作日誌
6/19(三)	台北→美國	路程&抵達
6/20(四) 6/23(日)	美國	參加美國微生物學會研討會
6/24(一)	美國	參加美國微生物學會研討會& 返程
6/25(二)	美國	路程
6/26(三)	美國→菲律賓→台北	抵達

二、研習內容

美國微生物學會研討會(ASM Microbe)為該國微生物領域之年度盛會，每年吸引近 4,200 人來自世界各地相關領域的專家學者共襄盛舉。今年為期 5 天的研討會中，主辦單位規劃了 8 大類主題的專題演講或座談會供與會者在短時間內深入探討關注的議題，主題包括：「抗生素及抗藥性」、「應用與環境科學」、「臨床感染症和疫苗」、「臨床和公共衛生微生物學」、「生態學、進化和生物多樣性」、「宿主-微生物學」、「分子生物學及生理學」、「進階微生物學」。其中有關「抗生素抗藥性」議題，將會就抗生素之機轉及研究發展、抗藥性監測、抗生素管理等面向探討。

本次研討會於美國舊金山 Moscone Center 舉行，會場共有 3 大場館，分為北棟(圖 1)、南棟及西棟。研討會採平行會議方式舉辦，整體研討會規劃如表 2，與會者可自由依關注的議題參加相對應的演講場次，並於上午或下午演講結束後，由主會場(南棟)移動至海報展示的專屬會場(北棟)(圖 2)了解

各國研究成果。主辦單位也在會場每層樓依研討會討論的 8 大類主題安排其專屬的交誼空間(圖 3)，供與會者休憩及交流。

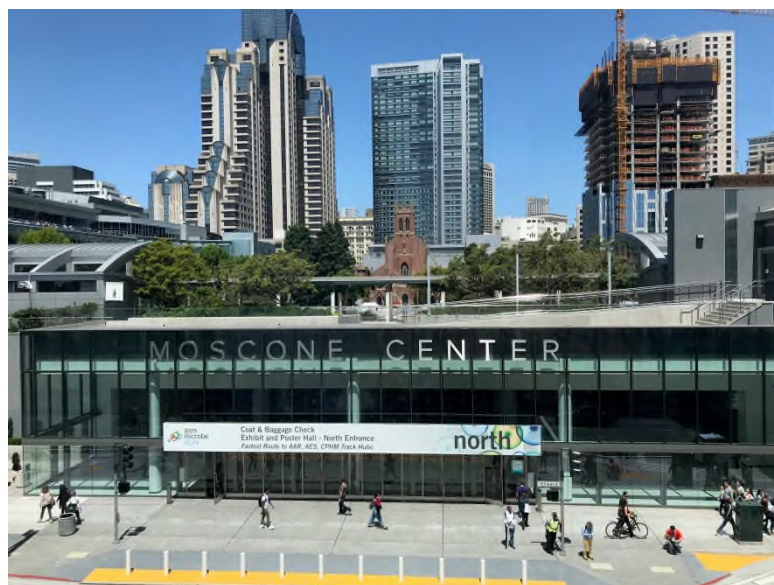


圖 1、研討會會場：Moscone Center(北棟)

表 2、研討會行程

時間	行程
08:30~10:30	Cross-Track sessions
10:30~12:00	Poster Presentation
13:30~16:00	Symposia/ Concurrent Sessions
16:00~17:00	Poster Presentation



圖 2、研討會會場：Moscone Center(北棟及南棟)

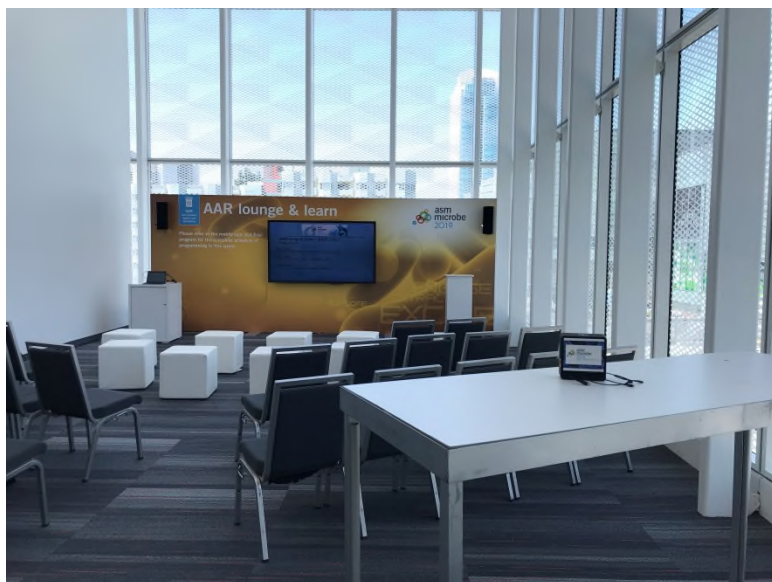


圖 3、研討會抗生素抗藥性專屬交誼空間

研討會第一天(6/20)主要為 opening session 及額外付費的工作坊課程，例如：由 Society of Infectious Disease Pharmacists (SIDP)舉辦的 Antimicrobial Stewardship : Beyond the Basics、ASM Clinical Microbiology workshop 等。第二天至第五天為一系列的專題演講及海報展示。綜整此行專題演講及海報展示之研習內容，分別摘述每日研習重點如下：

(一)6/20(四)：開幕式

研討會首日為額外付費的工作坊課程及開幕式。主辦單位共邀請 3 位講者在開幕演說分享其專業領域的研究成果，講者有荷蘭萊登大學超結構生物學教授 Dr. Ariane Briegel、加州大學生物化學及生物物理學教授 Dr. Joseph DeRisi 及 2018 年諾貝爾化學獎得主 Dr. Frances Arnold。

講者 Dr. Joseph DeRisi 分享該校領導的一項由臉書創辦人 Mark Zuckerberg、Bill and Melinda Gates 基金會資助的合作計畫，輔導低所得國家(如：巴基斯坦、尼泊爾、巴西等)利，運用基因體定序方法進行傳染病調查。該資助計畫聚焦於有關病原體研究、新生兒敗血症、人畜共通傳染病、抗生素抗藥性等議題。他們採用近年來十分熱門的總體基因體學世代定序(Metagenomics Next Generation Sequencing, mNGS)的技術，從腦脊髓液診斷神經性感染性疾病，並且能在一般檢體中分離病原體。由於基因定序的技術逐漸普及化，執行成本日益降低，已大幅降低其操作門檻，但其伴隨產出大量的數據為研究人員需要面臨另一種挑戰。

講者 Dr. Frances Arnold 甫於 2018 年獲得諾貝爾化學獎，其研究領域為化學工程，因率先運用定向演化(Orthogenesis)方法，誘導蛋白質序列突變，優化蛋白質功能而獲獎。講者演講中分享她的研究歷程，雖然技術面不甚了解，但策略上調控大自然的蛋白質結構與功能，並且設計出不同應用功能蛋白質，應用於再生燃料及藥物開發的發想，實在讓人敬佩不已。

(二)6/21(五)：One Health Solutions for Tracking Antimicrobial Resistance

研討會第二天參與有關防疫一體打擊抗藥性系列講習，探討內容包含產食性動物使用醫療用抗生素、家禽、水環境與抗藥性間的關係。當中一位講者 Amy E. Kirby 為美國 CDC 國家新興及人畜共通傳染病中心內，水源性疾病預防單位的資深研究員(該單位組織架構如圖 4)，演講主題為探討改善全球水源供應以減少抗生素抗藥性傳播的重要性。

講者首先揭示人及動物使用抗生素、動物集中飼養、廢水排放到環境…等因素，都可促使抗生素抗藥性發生，目前已知有 11 種微生物的抗藥性可藉由水傳播。該國曾在 2017 年、2018 年發生兩次 Multidrug-resistant *E.coli* 感染 outbreak，經調查發現與游泳相關，且有找到相同菌株。

接著講者分享該單位執行的 1 項研究成果，經過連續 6 個月採集特定地點的地上水以研究 Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* 量後，發現在第 3 至 6 個月呈現 10 倍以上的高峰，當中 66% 檢體檢測出 ESBL *E.coli*，調查後發現突然的高峰來自於當地連續 2 周的大雨。

由於現行的水質監測尚未涵蓋抗生素相關指標，且水處理過程亦未納入移除抗生素的流程，因此該單位未來將致力於建立國家整體水質監測標準，並利用全基因體定序(Whole genome sequence)比對三方(人體、動物、環境)間檢體，進行 ESBL-1 轉換到環境的風險評估。

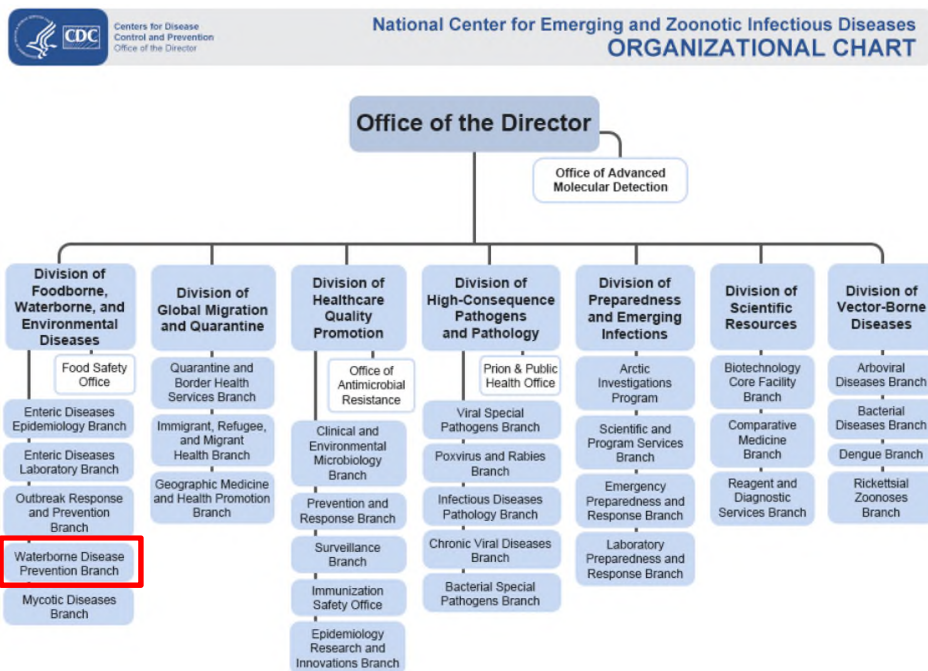


圖 4、美國 CDC 國家新興及人畜共通傳染病中心組織架構

(三)6/22(六)：Antimicrobial Agents Lecture

研討會第三天參加抗生素使用與管理相關講習，由美國國立衛生研究院疫苗研究中心副主任 Dr. Barney Graham 新興傳染病疫苗的發展。另由美國 CDC 國家新興及人畜共通傳染病中心健康照護品質促進小組(該單位組織架構如圖 5)的副主管 Arjun Srinivasan(圖 6)分享抗生素管理(Antimicrobial Stewardship, ASP)的最新概念。

由於過去的抗生素管理較著重在監測整體抗生素的用量，當個別單位的抗生素使用量較多時，就會提醒醫師避免不當開立抗生素，但講者提出的概念重申，好的抗生素管理在於正確的時間給予正確的抗生素，使用正確的劑量，正確的療程，並非限制醫師使用抗生素。因此抗生素使用的少可能是不好的，抗生素用量較多可能是好的。

講者分享該國建立的 Standardized Antimicrobial Administration Ratio (SAAR)，進行醫療院所同儕間的比較，以促使處方開立者更審慎使用抗生素。SAAR 為美國 CDC 在 2014 年建立用於分析抗生素使用情形的指標，利用國內現有醫院通報抗生素使用資料(大部分為住院資料，並有少數急診數據)建立模型，以舊有資料預估抗生素使用量，取抗生素使用量的觀測值除以預測值得到的比值即 SAAR(公式： $SAAR = \text{Observed Antimicrobial Use} / \text{Predicted Antimicrobial Use}$)。若 SAAR 的值大於 1，則表示該單位可能有抗生素使用過量情形，後續就會進行原因調查。

SAAR 會依 3 種條件(抗生素類別、病房類別、成人或兒童)計算，總計共有 40 項指標，包含 25 項成人指標(圖 7)及 15 項兒童指標(圖 8)。自美國 CDC 官網擷取 SAAR 指標運用範例如圖 9，該例為同家醫院不同病房(PMICU、PMSICU、PEDMED、PESURG)使用 Azithromycin 的 SAAR 計算結果，可以從圖中發現 PESURG 病房在 2018 年第 3 及第 4 季的 SAAR 偏高，將成為進一步調查原因的標的。

除了前述運用 SAAR 作為抗生素管理工具外，講者也提出擴大抗生素管理合作對象的概念，包含護理師及未接受感染專科訓練的藥師。由於護理師對於醫囑執行流程最為熟悉，因此可以協助把關採集尿液或呼吸道檢體時機的適當性；也由於護理師的業務最貼近病患，因此可以及時發現病人是否有發生 Penicillin allergy。一般藥師雖沒有接受感染科專科訓練，但仍可協助辨識 Penicillin allergy、確認處方以避免重複使用相同抗菌範圍抗生素、限制抗生素使用療程(Duration)。

最後講者也對於敗血症的治療提出看法，對於疑似敗血症的病人，及時給予正確抗生素，就是好的抗生素管理，因此治療敗血症不會與抗生素管理相衝突。

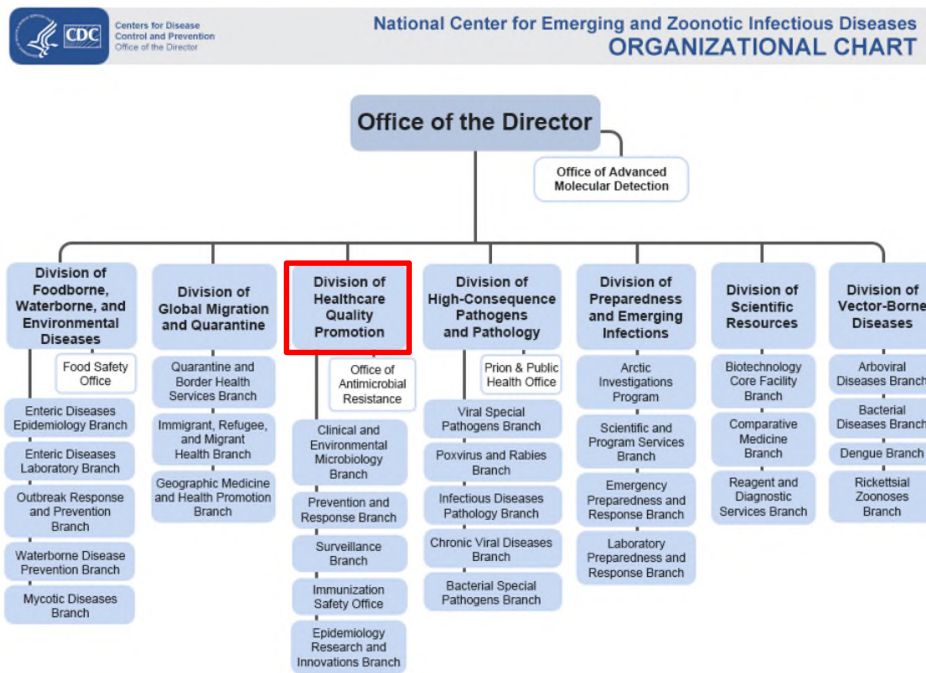


圖 5、美國 CDC 國家新興及人畜共通傳染病中心組織架構



圖 6、講者 Arjun Srinivasan 照片

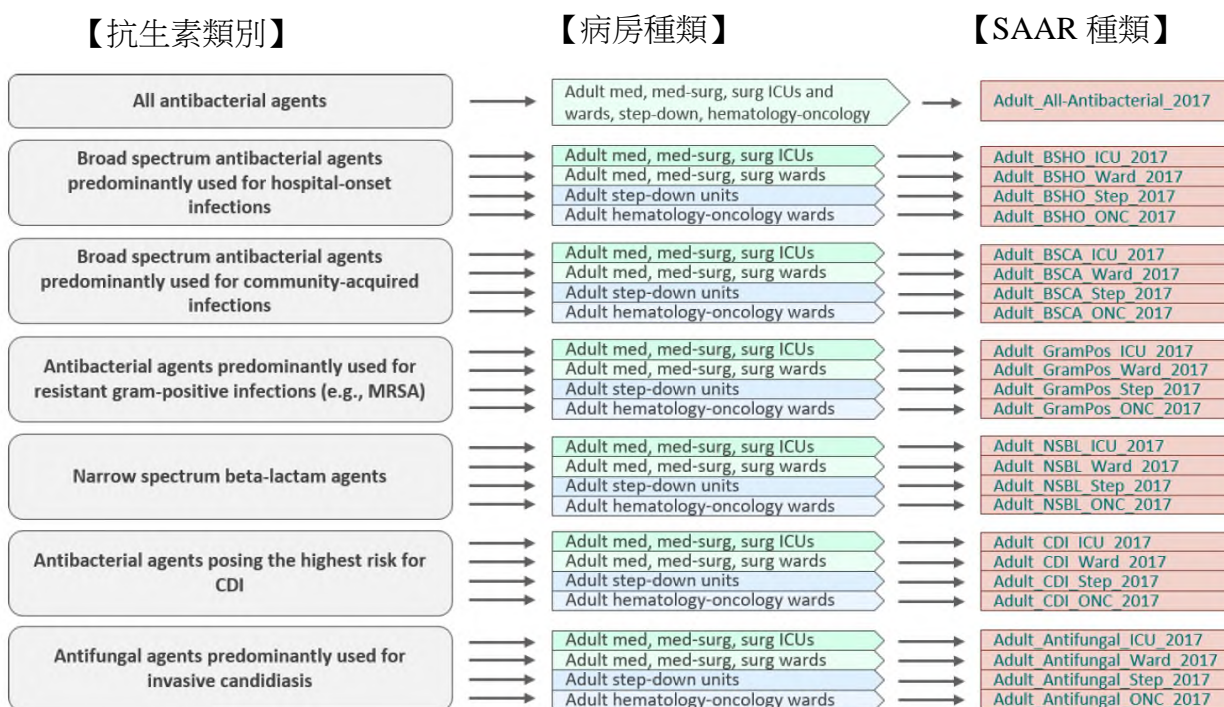


圖 7、成人 SAAR 指標列表

【抗生素類別】

【病房種類】

【SAAR 種類】

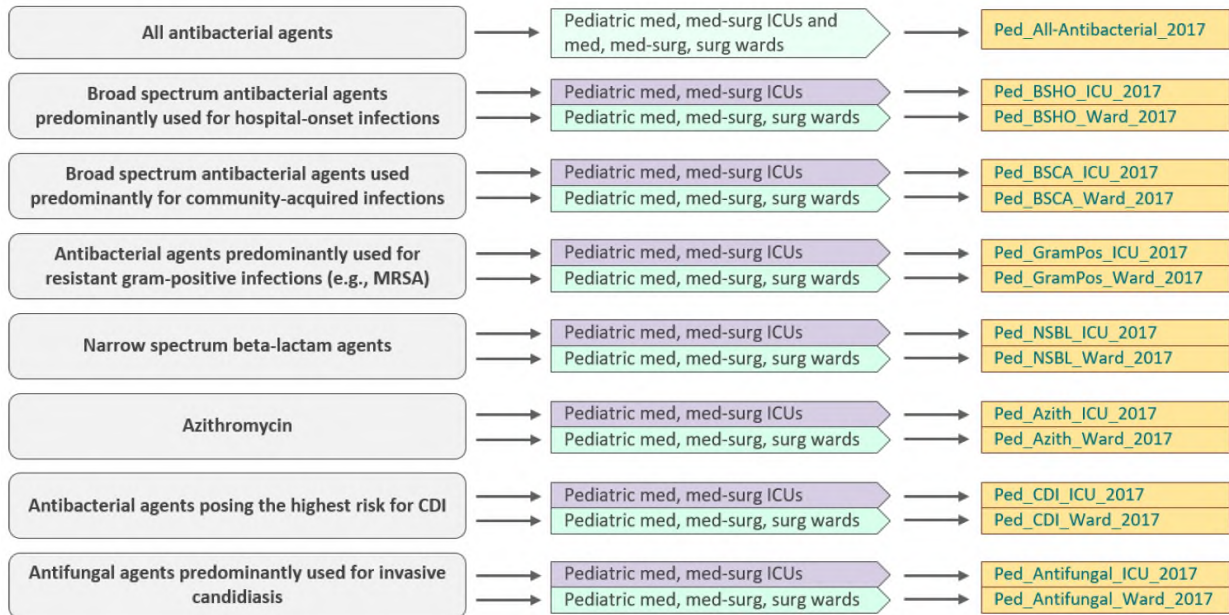


圖 8、兒童 SAAR 指標列表

Azithromycin used in pediatric SAAR ICUs										
Facility Org ID	SAAR Type 2017 Baseline	Location	Summary Yr/Qtr	CDC Location	Antimicrobial Days	Predicted Antimicrobial Days	Days Present	SAAR	SAAR p-value	95% Confidence Interval
13860	Ped_Azith_ICU_2017	PMICU	2018Q3	IN.ACUTE:CC.M_PED	8	5.650	187	1.416	0.3282	0.658, 2.689
13860	Ped_Azith_ICU_2017	PMSICU	2018Q3	IN.ACUTE:CC.MS_PED	11	9.185	304	1.198	0.5315	0.630, 2.082

Azithromycin used in pediatric SAAR wards										
Facility Org ID	SAAR Type 2017 Baseline	Location	Summary Yr/Qtr	CDC Location	Antimicrobial Days	Predicted Antimicrobial Days	Days Present	SAAR	SAAR p-value	95% Confidence Interval
13860	Ped_Azith_Ward_2017	PEDMED	2018Q3	IN.ACUTE:WARD:M_PED	9	5.453	264	1.650	0.1531	0.805, 3.029
13860	Ped_Azith_Ward_2017	PEDSURG	2018Q3	IN.ACUTE:WARD:S_PED	39	3.343	1160	11.666	0.0000	8.411, 15.788
13860	Ped_Azith_Ward_2017	PEDSURG	2018Q4	IN.ACUTE:WARD:S_PED	34	3.314	1150	10.260	0.0000	7.219, 14.174

圖 9、SAAR 指標運用範例

(四)6/23(日)：Progress in Detection of Antimicrobial Resistance: CLSI,

FDA and Public Health Solutions

研討會第四天參與有關抗生素抗藥性檢驗相關講習，當日講題內容包含目前臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institutes, CLSI)準則、美國抗生素抗藥性實驗室網路及抗藥基因 MCR-1 快速檢測方法等。

1. 美國抗生素抗藥性實驗室網路

講者 Dr. Jean Patel 過去曾任職美國 CDC，負責抗生素抗藥性實驗室網路 (Antibiotic Resistance Laboratory Network, ARLN) 計畫，因此在演講中介紹 ARLN 的規畫。該計畫建置於 2016 年，目的為提升國家抗生素抗藥性檢驗量能，利於中央及各地方政府即時掌握抗藥性群突發疫情，以利防範傳播並保護民眾健康。

ARLN 整合 7 個區域性 public health laboratories、1 個國家結核分子監測中心(National Tuberculosis Molecular Surveillance Center)，及 56 個區域性 Reference laboratories，建構出完整抗藥性檢驗網路。

每個區域性 public health laboratories 均可執行核心抗藥性檢驗項目，包含：檢測 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) 移生、檢測新興抗藥性基因，如 carbapenemase genes、*Candida* species 之鑑別及敏感性試驗、擴大建立新藥或藥物組合之敏感性試驗，以評估最適用藥組合。

除了核心檢驗項目外，部份區域性 public health laboratories 亦被賦予其他重要檢驗項目，例如：利用 WGS 檢驗 drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* 或 *Mycobacterium Tuberculosis*。

ARLN 的建置可強化政府對新興抗藥性的掌握，當醫療院所檢送罕見抗藥檢體至 ARLN 實驗室，藉由監測該區域實驗室檢驗結果，可及時提供該地方政府及中央主管機關訊息。該抗生素抗藥性實驗室網路除可整合各

區檢驗資源，亦有監測抗藥性功能。講者在最後也提出該網絡的挑戰，主要來自於檢驗數據的整合，多數數據仍以 Pdf 形式儲存，造成分析運用的困難，且醫療院所與 public health laboratories 資料格式尚未整合，因此成為該單位未來努力的方向。

除了抗藥性檢體檢驗，CDC 同時也 and FDA 合作，建置 AR 檢體庫，用以認證實驗室抗藥性檢驗能力、研究抗藥機轉、亦可促進新抗微生物製劑研究及發展。

2. Rapid Detection of MCR-1-Mediated Colistin Resistance Using the NG-Test MCR-1 Lateral Flow Assay

有關抗藥基因 MCR-1 快速檢測方法，是由 Johns Hopkins University School of Medicine 的研究人員 Alexander J. Fenwick 分享該校團隊快速偵測 MCR-1 調控對 Colistin 抗藥的研究成果。

MCR-1 (plasmid-mediated colistin resistance) 為 1 新型抗藥基因，因能對最後線抗生素產生抗藥性、容易傳播，而引起各界的關注。該團隊利用側流層析技術(Lateral Flow Assay)開發出快速診斷人體檢體是否有 MCR-1 抗藥的試劑，取該國 CDC-FDA 抗藥性檢體資料庫及該校附設醫院蒐集到的 238 個檢體(含 12 個 Reference isolates)進行測試後，可在短時間(15-20 分鐘)內偵測檢體是否存在 MCR-1 Enzyme(但不能檢測基因)，而且實驗步驟簡單。

雖然實驗結果顯示該檢驗與 MCR-2 有些微交互反應，且尚未經過 FDA 核可，但仍代表診斷試劑的發展持續進步中。

(五)6/24(一)：Antibiotic Resistance and Stewardship-Epidemiology,

Detection and Impact on Stewardship

研討會最後一天為半天的活動，當日參加有關抗藥性流行病學及管理之講習。

講者 Helio S. Sader 為美國 JMI laboratories 微生物暨監測部門資深主任，在演講裡分享該公司執行多年「SENTRY Antimicrobial Surveillance Program」近年監測結果。SENTRY 計畫起始於 1997 年，藉由蒐集醫療院所提供因肺炎、腹腔感染、侵襲性黴菌感染而住院病人之血液、皮膚、軟組織、呼吸道、尿液等檢體，進行長期性抗藥性盛行率之監測，以了解各區域抗藥性趨勢變化，進而提供抗藥性相關研究發展方向。該計畫之參與採自願制，全球有意願醫療院所均可聯繫申請，目前有超過 200 處機構共同參與，以美國及歐洲的樣本數最多。

講者分享的內容，以國際間高度關注的抗藥性菌種- CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 監測結果為主，由於 carbapenem 類抗生素通常被視為治療多重抗藥性細菌的最後防線，因此該抗藥性對臨床感染症治療有相當威脅性。在 SENTRY 所蒐集的數據顯示，2017 年全球 CRE 比率，以拉丁美洲最高(6.2%)，其次為歐洲(4.1%)、太平洋區域亞洲(3.1%)、北美洲(1%)。另外，以檢體數最多的美國來看，2013 年至 2018 年間，具有 carbapenem 抗藥性的 *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CRKP) 比率逐年降低，由接近 7% 降至 2.5%。若觀察造成 CRE 的基因之一的 NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1)，在 SENTRY 所蒐集的數據顯示，腸道菌帶有 NDM-1 之陽性率以埃及、印度、巴基斯坦、塞爾維亞等國家最高(>5%)。

(六)海報展示

本次研討會各國政府單位研究部門、學術單位、醫療單位都非常踴

躍參與分享其研究成果，觀察美國 CDC、FDA 均有多篇論文的投稿。我國臺大醫院、台北榮民總醫院、台中豐原醫院、陽明大學、中山醫學大學…等單位亦有發表抗生素抗藥性相關研究成果。

主辦單位除了在會場依照 8 大探討主題分區設置看板供與會者張貼海報外，也有規劃各主題專屬研究分享專區(圖 10)，提供研究人員每人 5 分鐘分享其研究成果。

在各國研究成果發表中，對於韓國其中 1 篇研究印象深刻，該研究係由該國 CDC 發表，利用國內抗藥性監測體系蒐集的 2008 至 2017 年間之檢體，進行分生研究(包含全基因體定序、PCR…等)後，發現有東南亞旅遊史的韓國人有較大感染對 Ciprofloxacin 抗藥的 *S. enterica* serovar Kentucky(ST198-X1)之風險。



圖 10、抗生素抗藥性議題專屬研究分享空間

參、心得與建議

一、心得

抗生素抗藥性防治為國際當前重要公共衛生議題，為有效減緩抗生素抗藥性，我國響應世界衛生組織倡議，過去以抗生素合理使用及感染管制為重要介入措施，積極推動國家型抗生素管理、中心導管、導尿管與呼吸器等侵入性醫療裝置及手術等組合式照護計畫，以促進抗生素專業合理使用，降低病人醫療照護相關感染風險，減少抗藥性之發生，促進病人安全並提升醫療品質，保障國人健康與安全。

由於抗藥性防治措施須由落實抗生素管理、強化抗藥性檢驗及監測量能、促進研究及新興檢驗試劑、抗微生物藥品研發多管齊下，因此在抗藥性檢驗上，這次看到美國建立的抗生素抗藥性實驗室網絡（Antibiotic Resistance Laboratory Network, ARLN），能有效整合各區檢驗資源，且各區 Reference laboratories 均可自行檢驗核心抗藥性檢驗項目。而我國實驗室數量眾多，現行 CRE 鑑定或進行抗藥性基因檢測係採志願通報送驗方式辦理，若參考該國作法，未來可考慮針對實驗室重要抗藥性檢驗方法加以認證，以強化各區抗藥性檢驗能力及提升檢驗效率。

在國際抗藥性趨勢，仍以 CRE（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）最受各界重視，許多演講及海報均聚焦於該主題。抗藥性的監測，雖然目前世界衛生組織已建立全球抗藥性調查系統(Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS)，但尚處於初步執行階段，全球參與率尚未超過 30%，加上檢驗數據型態多元，因此整合上較困難。國際上也有製藥公司、實驗室執行各國抗藥性監測計畫，同樣在收案定義及樣本來源有所不同，因此成為解讀抗藥性監測結果的限制。縱使全球抗藥性監測面臨前述限制，但多方蒐集各國及組織抗藥性監測結果，仍可初步掌握全球抗藥性發生趨勢。

有關美國抗生素管理的方向，經過本次研習專家學者的分享，觀察到已

從監測抗生素總耗用量，轉變成注重抗生素使用的合理性，並採用其設計的標準化指標 Standardized Antimicrobial Administration Ratio (SAAR)作為敦促醫療院所落實抗生素管理的數據基礎。由於該指標的運算需要先建置抗生素耗用量預測模型始得與實際數據進行比較，在數據蒐集與處理上較為複雜，因此若經評估採行，可參考美國經驗從小規模測試做起。

此行除於海報展示會場向機構或學術單位請教其研究成果外，本次研習講者部分為政府部門或重要組織的現職人員，已嘗試於會後洽其討論，囿於與會者討論熱烈，故先取得聯繫方式，未來仍可作為本署推動抗藥性防治的國際諮詢對象。

二、建議

美國微生物學會舉辦的研討會討論主題多元，從基礎研究、臨床治療到政策討論，從人體、動物到環境的細菌、病毒、其他病原體都有相對應的主題，且規劃完善，非常推薦本署人員參與。

抗生素抗藥性為目前各國關注的焦點議題，我國在抗生素抗藥性防治上已有具體成效可與他國分享交流，建議可積極參與相關學術或公共衛生會議，分享我國寶貴經驗，提升國際能見度。