

# 臺灣南部某醫學中心 KPC-2 與 KPC-17 產碳青黴烯酶腸桿菌菌株特性之比較

賴欣瑜<sup>1</sup> 陳宏睿<sup>1</sup> 陳盈伶<sup>2</sup> 梁惠雲<sup>2</sup> 何宗翰<sup>3</sup> 湯宏仁<sup>1,2,3</sup> 龔貞寧<sup>2</sup>

奇美醫療財團法人奇美醫院 <sup>1</sup>內科部感染科 <sup>2</sup>感染管制中心 <sup>3</sup>醫學研究部

本研究回溯 2020 年至 2022 年臺灣南部某醫學中心 726 株 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) 菌株，分析其基因定序，並針對其中共 136 株帶有 KPC 基因的菌株進行分組分析，包括 102 株 KPC-2 及 34 株 KPC-17。檢出 KPC 的菌株中，以 *Klebsiella pneumoniae* 最多佔 83.8%；其次為 *Escherichia coli* 9.6%。檢體來源以尿液和痰液為主，分別為 36.8% 及 30.2%。比較 KPC-2 與 KPC-17 兩種不同基因型菌株之特性，雖然兩組之間在個案之人口學、菌株種類、就醫來源、住院天數、抗生素使用史、及死亡率，沒有達到統計顯著差異，但發現有三種抗生素之抗藥性在兩組之間有統計顯著差異（皆為  $p < 0.05$ ），包括 amikacin、gentamicin、以及 tigecycline。兩組病人之就醫來源雖然均以住家佔多數，但是一年內反覆住院的比率也高。此外，對於過去一年曾經住院的族群中，我們也發現曾在 3 個月或 6 個月內住院的病人，較容易感染 KPC-17。國內各醫療院所在抗生素廣泛使用下，使得碳青黴烯酶抗藥性基因的傳播不只會在醫療院所中發生，同時也會在社區中有傳播的可能。因此我們應該加強抗生素的管理及落實感染管制措施，以降低抗藥性菌種的散佈。（**感控雜誌 2023;33:283-295**）

**關鍵詞：**KPC-2、KPC-17、具碳青黴烯抗藥性腸桿菌

## 前 言

腸桿菌科細菌 (*Enterobacteriaceae*) 是人類感染症中常見的致病

菌，會造成肺炎、泌尿道感染、菌血症等。然而，隨著抗生素的廣泛使用，發生抗藥性菌種的比例也越來越高，甚至對後線的碳青黴烯類抗

民國 112 年 4 月 28 日受理  
民國 112 年 5 月 18 日修正  
民國 112 年 8 月 30 日接受刊載

通訊作者：龔貞寧  
通訊地址：台南市永康區中華路 901 號  
通訊電話：06-2812811

DOI: 10.6526/ICJ.202310\_33(5).0001

中華民國 112 年 10 月第三十三卷五期

生素 (carbapenem) 也產生了抗藥性，即具碳青黴烯抗藥性之腸桿菌科細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) [1,2]。根據臺灣院內感染監視資訊系統 (Taiwan healthcare-associated infection and antimicrobial resistance surveillance system, THAS) 之報告，國內區域級以上醫院加護病房醫療照護相關感染個案中，感染 CRE 的比率由 2013 年的 9.4% 逐年增加至 2022 年第 3 季的 26.6%，且目前無明顯下降趨勢 [3]。

造成碳青黴烯抗藥性腸桿菌的機轉可分為產碳青黴烯酶 (carbapenemase producing CRE, CP-CRE) 及非產碳青黴烯酶 (non CP-CRE) 兩種，其中尤為重要的是碳青黴烯酶抗藥性基因在細菌中傳播所造成的抗藥性，常見的有 KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)、NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase)、IMP (Imipenemase-type metallo-beta-lactamase)、VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase)、以及 OXA-48 (Oxacillin-hydrolysing beta-lactamases) 等。此類細菌不僅造成抗生素治療上的困難，也容易造成後續併發症及死亡率的上升，而迫使醫療端的支出增加，無疑是本世紀醫療最重大的挑戰之一 [4]。自從第一株具 KPC 基因的肺炎克雷伯氏菌在 1996 年於美國北卡羅來納州被發現之後 [5]，產 KPC 菌株已逐漸在美國東北

部以外的地區傳播，KPC 也成為全球最常見的碳青黴烯酶 [6,7]。臺灣首例 KPC-2 抗藥性基因是在 2010 年於一名臺商身上發現 [8]，而後在 2011 年發生 KPC-2 在北部的醫院內及醫院間傳播之情形 [9]。在臺灣一個為期 22 年 (1998 至 2019 年) 的觀察性研究中發現，含碳青黴烯酶的肺炎克雷伯氏菌其基因流行趨勢已從 IMP-8、NDM-1、和 VIM-1 轉變為 KPC-2 和迅速出現的 OXA-48 [10]。

從 KPC 質體分析中我們得知 KPC-17 與 KPC-2 基因僅差一個胺基酸 (F207L; Ambler (ABL) numbering) [11]，而在臺灣的流行病學分佈上則有所不同。2014 年南臺灣曾出現過 KPC-17 的群聚事件 [12]；北部醫院則以 KPC-2 為傳播主流 [9]。然而，大部份針對 KPC 基因型的研究多以 KPC-2 為主，臺灣也僅有四篇敘述性文獻提及 KPC-17 [12-15]，但對於兩者型別之間的比較並無研究進行探討。因此，本研究蒐集本院 2020 年至 2022 年檢出帶有 KPC 的菌株，藉由比較 KPC-2 與 KPC-17 兩種不同基因型菌株之特性，以了解兩者在人口學、菌株種類、就醫來源暨住院史、藥物敏感性試驗、及抗生素使用史是否有所差異。

## 研究方法

### 實驗設計與資料收集

本研究採回溯性研究，回顧本

院 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期間 CRE 送驗基因定序菌株，研究對象來自臺灣南部某醫學中心之就醫者，包含急診、門診、以及住院病人。CRE 送驗基因定序條件為對 carbapenem 類抗生素（doripenem 及 ertapenem）產生抗藥性之腸桿菌菌株；如為相同病人，不同菌株皆呈抗藥性時需再次送驗（例如：第一次送驗菌種為 *K. pneumoniae*，第二次為 *Escherichia coli* 且均對 doripenem 及 ertapenem 有抗藥性）；如遇 CRE 已解除個案，再檢出抗藥菌株時需再次送驗。收案條件為經基因定序確定為 KPC 者，並將其分成 KPC-2 及 KPC-17 兩組進行分析。

透過病歷回顧及雲端資料查閱，蒐集個案之年齡、性別、過去病史、就醫來源、住院天數、是否死亡、住院史（過去 3 個月、6 個月、及 12 個月內）、以及抗生素使用史。住院史部分，藉由雲端資料查詢，若於前述三組時間內曾有他院住院史亦納入。基於每位個案臨床狀況不同、抗生素使用療程不一樣，抗生素使用史納入條件為於本院或經雲端藥歷查詢在他院至少有使用三天以上之靜脈注射或口服抗生素。在分析基本人口學時，予以排除重複個案（同一病人不同次菌株送驗）。菌株分析變項為菌種、檢體來源、與藥物敏感性試驗；排除條件為同一病人當次住院之不同檢體菌株，若菌種及藥物敏感性試驗相同時，則視為同一菌株，在菌株分

析時予以排除。另外，由於本院這三年期間藥敏試驗項目有所更動，故如有未試驗之抗生素，則排除計算該藥敏試驗類別。

## 分析方法

本研究以描述性統計來呈現個案基本資料在 KPC-2 及 KPC-17 兩組的分佈差異。連續型變數先進行常態分佈檢定，若為常態分佈則採用平均值及標準差呈現資料集中趨勢，並以獨立樣本 t 檢定來比較兩組間的分佈差異；若為非常態分佈，則以中位數及第 25 與第 75 百分位數呈現，並使用 Mann-Whitney U 檢定來比較兩組間的差異。類別變數則採用出現次數與百分比來看兩組的分佈狀態，並以 Fisher's exact test 比較兩組間的出現次數分佈差異。此外，為能了解兩組之間收案菌株來源與住院史的相關性，本研究採用邏輯斯迴歸分析 (Logistic regression) 估算其結果，並以勝算比 (odds ratio, OR) 及其 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 來呈現。此研究以 R version 4.2.2 統計軟體進行資料分析，並以  $p$  值小於 0.05 視為具有統計學上的顯著意義。

## 結果

回溯 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期間，本院共送驗 726 株碳青黴烯抗藥性腸桿菌，其碳青黴烯酶基因的定序結果如表一。總共

表一 產碳青黴烯酶基因型檢出總表

檢出基因別	總株數	2020 年	2021 年	2022 年
KPC-2	102	25	45	32
KPC-17	34	14	11	9
NDM-1	10	2	5	3
NDM-5	21	0	6	15
NDM-7	1	0	0	1
OXA-48	2	0	0	2
OXA-181	73	0	11	62
OXA-232	1	0	1	0
KPC-2+NDM-5	1	0	0	1
KPC-2+NDM-5+OXA-181	1	0	0	1
KPC-2+OXA-181	1	0	0	1
NDM-5+OXA-181	10	0	1	9

檢出 136 株帶有 KPC，其中 75% 為 KPC-2 (102/136)、KPC-17 則佔 25% (34/136)；共檢出 32 株帶有 NDM，NDM-1、NDM-5、及 NDM-7 分別為 10、21、及 1 株；OXA 家族則檢出 76 株，大多以 OXA-181 為主。其中有 13 株菌株同時併有兩種以上碳青黴烯酶基因。我們發現，在這三年期間本院仍是以 KPC-2 為主要流行型別，KPC-17 則有緩降趨勢。

表二為本研究收案人口學統計，排除重複個案後，共收錄 122 位，男性佔 59.8% (73/122)、女性佔 40.2% (49/122)；平均年齡 KPC-2 組為 74.8 歲、KPC-17 組為 76.1 歲。無論是年齡、性別、過去病史、或是住院天數，兩組在統計學上均無顯著差異。排除無住院者及重複個案後，有 27

名個案於本次收案住院期間死亡，住院期間總死亡率 (all-cause mortality) 為 24.1% (27/112)。

收案菌株之分析如表三，培養出的菌種以 *K. pneumoniae* 83.8% (114/136) 為大宗，*E. coli* 9.6% (13/136) 排名第二。檢出 KPC-2 之菌株中，最多的是 *K. pneumoniae* 佔 80.4% (82/102)、其次為 *E. coli* 11.8% (12/102)、以及其他 7.8% (8/102)；KPC-17 則是 *K. pneumoniae* 94.1% (32/34) 最多、其他佔 5.9% (2/34)。檢體來源以尿液 36.8% (50/136) 和痰液 30.2% (41/136) 為主，其次為傷口 12.5% (17/136)、肛門拭子 11.0% (15/136)、血液 2.9% (4/136)、以及其他 6.5% (9/136)，兩組在菌種及檢體來源並無顯著差異。表四為收案菌株



表二 收案人口學統計 ( $n = 122$ )<sup>1</sup>

	KPC-2 ( $n = 90$ )	KPC-17 ( $n = 32$ )	$p$ 值*
年齡			
平均值 ± 標準差	74.8 ± 13.2	76.1 ± 13.1	0.636
性別			0.405
男	56(62.2%)	17(53.1%)	
女	34(37.8%)	15(46.9%)	
過去病史 <sup>2</sup>			
糖尿病	50(55.6%)	12(37.5%)	0.100
心血管疾病 <sup>a</sup>	68(75.6%)	23(71.9%)	0.813
腦血管疾病 <sup>b</sup>	26(28.9%)	5(15.6%)	0.162
慢性腎疾病	18(20.0%)	12(37.5%)	0.058
肺部疾病 <sup>c</sup>	20(22.2%)	6(18.8%)	0.804
癌症	16(17.8%)	6(18.8%)	1.000
消化系統疾病 <sup>d</sup>	27(25.6%)	12(37.5%)	0.255
手術史	55(61.1%)	21(65.6%)	0.678
住院天數 <sup>3</sup>			0.455
中位數 (25-75 百分位)	31.0(16.0-51.0)	27.5(17.0-39.0)	
是否死亡 <sup>4</sup>			1.000
是	21(25.6%)	6(20.0%)	
否	61(74.4%)	24(80.0%)	

註 1：排除重複個案

註 2：

a：高血壓、心臟疾病、周邊動脈阻塞疾病

b：腦中風、顱內出血

c：慢性阻塞性肺疾病、慢性呼吸衰竭

d：胃潰瘍、肝臟疾病

註 3：排除無住院者

註 4：排除無住院者及重複個案

\* categorical variables analysis by the Fisher's exact test and continuous variables analysis by the independent samples t-test or Mann-Whitney U test

來源及住院史分析，兩組病人之就醫來源雖然均以住家佔多數（KPC-2 為 71.6%、KPC-17 為 70.6%），但是一年內反覆住院的比率也高。此外，對於過去一年內曾經住院的族群中，我們發現曾在 3 個月或 6 個月內住院的

病人與其有 KPC-17 的相關性呈現統計上的顯著差異。

收案菌株之藥物敏感性試驗結果顯示兩組菌株對大多數的抗生素有產生抗藥性（表五），其中有三種抗生素之抗藥性在 KPC-2 與 KPC-17 之

表三 收案菌株之菌種及檢體來源分析 (n = 136)

	KPC (n = 136)	KPC-2 (n = 102)	KPC-17 (n = 34)	p 值*
菌種				0.701
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	114(83.8%)	82(80.4%)	32(94.1%)	
<i>Escherichia coli</i>	13(9.6%)	12(11.8%)	1(2.9%)	
<i>Serratia marcescens</i>	4(2.9%)	3(2.9%)	1(2.9%)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2(1.5%)	2(2.0%)	0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(0.7%)	1(0.9%)	0	
<i>Providencia stuartii</i>	1(0.7%)	1(0.9%)	0	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1(0.7%)	1(0.9%)	0	
檢體來源				0.836
尿液	50(36.8%)	37(36.3%)	13(38.2%)	
痰液	41(30.2%)	30(29.4%)	11(32.4%)	
傷口	17(12.5%)	13(12.8%)	4(11.8%)	
直腸拭子	15(11.0%)	11(10.8%)	4(11.8%)	
血液	4(2.9%)	4(3.9%)	0	
膽汁	3(2.2%)	3(2.9%)	0	
肋膜液	1(0.7%)	1(0.9%)	0	
腹水	3(2.2%)	1(0.9%)	2(5.9%)	
關節液	1(0.7%)	1(0.9%)	0	
中央靜脈導管	1(0.7%)	1(0.9%)	0	

\* 使用 Fisher's exact test

間有統計顯著差異，包括 amikacin、gentamicin、以及 tigecycline。對 amikacin 的抗藥性比率中，KPC-2 組為 66.7% (68/102)、KPC-17 組僅 5.9% (2/34)；KPC-2 和 KPC-17 對 gentamicin 的抗藥性比率分別為 79.4% (81/102) 及 23.5% (8/34)。相反地，KPC-2 組反而僅有 7.8% (8/102) 對 tigecycline 產生抗藥性、KPC-17 組則為 44.1% (15/34)。兩組過去 3、6、及 12 個月內的抗生素使用史分析如表六（使用療程少於 5 次，且於藥

物敏感性試驗結果無統計顯著差異者予以排除），結果顯示，相較於其他抗生素，tigecycline 的使用比例是 KPC-17 較 KPC-2 高。

## 討 論

本研究回溯 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日為期三年，分別收案 102 株 KPC-2 與 34 株 KPC-17 菌株。我們發現帶有 KPC-17 的菌株相較於帶有 KPC-2 的菌株，其在

表四 收案菌株來源及住院史分析 ( $n = 136$ )

	KPC-2 ( $n = 102$ )	KPC-17 ( $n = 34$ )	OR(95%CI)* Event=KPC-17	$p$ 值
就醫來源				
住家	73(71.6%)	24(70.6%)	0.49(0.18,1.35)	0.168
他院	17(16.7%)	2(5.9%)	0.18(0.03,0.98)	0.047
養護機構	12(11.8%)	8(23.5%)	1.00(Ref.)	
3 個月內曾經住院				0.049
是	52(51.0%)	24(70.6%)	2.31(1.01,5.31)	
否	50(49.0%)	10(29.4%)	1.00(Ref.)	
6 個月內曾經住院				0.034
是	60(58.8%)	27(79.4%)	2.70(1.08,6.78)	
否	42(41.2%)	7(20.6%)	1.00(Ref.)	
12 個月內曾經住院				0.371
是	73(71.6%)	27(79.4%)	1.53(0.60,3.91)	
否	29(28.4%)	7(20.6%)	1.00(Ref.)	

\* 勝算比 (OR) 及其 95% 信賴區間 (CI) 採用邏輯斯迴歸分析 (Logistic regression) 估算其結果

表五 收案菌株之藥物敏感性試驗抗藥性結果分析 ( $n = 136$ )

	KPC-2 ( $n = 102$ )	KPC-17 ( $n = 34$ )	$p$ 值 *
抗生素種類			
Amikacin	68 (66.7%)	2 (5.9%)	< 0.0001
Ampicillin	101 (99.0%)	34 (100%)	1.000
Ceftazidime	101 (99.0%)	33 (97.1%)	0.438
Ciprofloxacin	101 (99.0%)	32 (94.1%)	0.154
Ceftriaxone	101 (99.0%)	34 (100%)	1.000
Cefazolin	101 (99.0%)	34 (100%)	1.000
Gentamicin	81 (79.4%)	8 (23.5%)	< 0.0001
Doripenem	97 (95.1%)	33 (97.1%)	1.000
Ertapenem	100 (98.0%)	33 (97.1%)	1.000
Piperacillin-tazobactam	99 (97.1%)	33 (97.1%)	1.000
Amoxicillin-clavulanate	99 (97.1%)	34 (100%)	0.572
Tigecycline	8 (7.8%)	15 (44.1%)	< 0.0001

\* 使用 Fisher's exact test

表六 收案菌株抗生素使用史分析

抗生素種類	3 個月內使用次數 (%)		6 個月內使用次數 (%)		12 個月內使用次數 (%)				
	KPC-2 (n = 102)	KPC-17 (n = 34)	KPC-2 (n = 102)	KPC-17 (n = 34)	KPC-2 (n = 102)	KPC-17 (n = 34)			
		<i>p</i> 值		<i>p</i> 值		<i>p</i> 值			
Penicillin	67 (65.7)	19 (55.9)	0.304	74 (72.6)	19 (55.9)	0.070	78 (76.5)	21 (61.8)	0.095
Cephalosporin	69 (67.7)	24 (70.6)	0.749	69 (67.7)	25 (73.5)	0.520	75 (73.5)	26 (76.5)	0.734
Carbapenem	36 (35.3)	14 (41.2)	0.537	43 (42.2)	14 (41.2)	0.920	44 (43.1)	14 (41.2)	0.841
Tigecycline	3 (2.9)	8 (23.5)	0.0007*	4 (3.9)	8 (23.5)	0.0017*	4 (3.9)	8 (23.5)	0.0017*
Aminoglycoside	3 (2.9)	1 (2.9)	1.000*	3 (2.9)	1 (2.9)	1.000*	3 (2.9)	1 (2.9)	1.000*
Fluoroquinolone	33 (32.4)	12 (35.3)	0.752	38 (37.3)	12 (35.3)	0.837	41 (40.2)	14 (41.2)	0.919
Glycopeptide	26 (25.5)	8 (23.5)	0.819	28 (27.5)	8 (23.5)	0.653	28 (27.5)	8 (23.5)	0.653
Fosfomycin	28 (27.5)	9 (26.5)	0.911	30 (29.4)	9 (26.5)	0.742	32 (31.4)	10 (29.4)	0.830
Colistin	17 (16.7)	5 (14.7)	0.788	18 (17.7)	5 (14.7)	0.691	19 (18.6)	6 (17.7)	0.898

\* 使用 Fisher's exact test



aminoglycoside 類抗生素的抗藥性比率較低，在 tigecycline 的抗藥性比率較高。除此之外，對於過去一年曾經住院的族群中，我們也發現曾在 3 個月或 6 個月內住院的病人，較容易感染 KPC-17。

細菌對抗生素產生抗藥性，主要是因為抗藥性基因的產生、抗生素的使用、以及抗藥性細菌的散佈。本研究中，KPC-17 組在 aminoglycoside 類的抗藥性比率較低，在 amikacin 僅 5.9%、gentamicin 則是 23.5%；在 KPC-2 組則較高，對 amikacin 抗藥性比率為 66.7%、gentamicin 則高達 79.4%。文獻指出細菌對 aminoglycoside 類的抗藥機轉可分為以下三種：(1) 含有 aminoglycoside-modifying enzymes (AMEs)、(2) 特定 efflux pumps 的過度表現 (overexpression)、以及 (3) 帶有 16S RMTases encoding genes (例如：*armA*, *rmtA* to *rmtH*, *npmA*, and *npmB*)，其中又以 *armA* 和 *rmtB* 分布最廣泛 [16-19]。有研究分析兩株對碳青黴烯類抗生素產生抗藥性之肺炎克雷伯氏菌 (*K. pneumoniae*)，其 *armA* 基因是位於可自行有效傳遞的質體 (effective self-transmissible plasmids) 上，傳遞高劑量 aminoglycoside 抗藥性的表現型；*rmtB* 則跟 KPC-2 同時出現在活動質體 (mobilization plasmids)，增加多重抗藥的傳播 [20]。

研究中亦發現對 tigecycline 的

抗藥性比率在 KPC-2 組僅 7.8%，低於 KPC-17 組 44.1%。研究指出 tigecycline 跳脫了 tetracycline 類典型的抗藥機制，即 encoding efflux pump 的 *tet(A)* 至 *tet(E)* 基因、和提供核糖體保護的 *tet(M)* 基因 [21]；對 tigecycline 的藥物敏感性降低可能與 (1) resistance-nodulation-cell division (RND) 蛋白家族的 efflux pump 過度表現、以及 (2) 基因突變 (例如：*tet(A)*, *tet(M)*, *trm* 等) 有關 [22]。有文獻顯示一株同時帶有 *tet(A)* 突變及 KPC-2 基因的肺炎克雷伯氏菌 (*K. pneumoniae*)，於使用 tigecycline 期間增加了 tigecycline 抗藥性 [23]。

帶有 KPC 基因的菌株所引起的感染，可選用的抗生素較少，最佳治療方式目前仍沒有定論。因此，了解病人的病生理、感染部位、以及針對藥物最低抑制濃度的藥物動力學 / 藥效學原理的應用，在抗生素選擇上相當重要 [24]。組合療法 (例如：aminoglycoside 類、colistin、fosfomycin、tigecycline、及高劑量 meropenem) 可能對高風險病人有益，取決於病人的過去病史、感染源、以及是否出現敗血性休克；對於低風險患者則建議使用單一藥物 [25]。一份收錄了 24 組對照研究的系統性回顧顯示，在治療 CRE 菌血症感染時，tigecycline 與其他抗生素相比，總死亡率 (all-cause mortality) 沒有差異 [26]。另外在 398 位產 KPC 基因的肺炎克

雷伯氏菌 (*K. pneumoniae*) 引起的菌血症中，使用 tigecycline 的死亡率顯著低於對照組 (OR 0.64, 95% CI 0.42-0.97) [26]。若病人為 CRE 腹內感染，合併嚴重敗血症或敗血性休克，可以 tigecycline 做為骨幹，搭配 polymyxin 類或 meropenem 使用 [27]。aminoglycoside 類對於包括 CRE 在內的大多數尿道感染致病菌有著良好的活性，一份包含 13 項研究、總共收錄 13804 位病人的統合分析顯示 aminoglycoside 類單次劑量的使用對於下泌尿道感染有效，且微生物治療率高達 87-100% [28]。若病人為菌血症或嚴重敗血性休克，且有高機率為多重抗藥性格蘭氏陰性菌感染者，可使用 aminoglycoside 類搭配其他抗生素使用 [29]。再者，一些新型的藥物如 eravacycline，對包括 CP-CRE 在內的格蘭氏陰性菌具有體外試驗活性 [30]；plazomicin 則是跳脫了 aminoglycoside-modifying enzymes 的作用，在臨床試驗中對 CRE 的效果相較之下比 amikacin 及 gentamicin 好 [25]。更重要的是，為了避免非必要的抗生素過度使用，也需要仔細評估此 CRE 菌株的臨床意義。

本研究顯示兩組病人之就醫來源雖然均以住家為主，但是一年內反覆入院的比率也高。有研究提及 KPC-2 已被證明能長期存活在人-動物-環境界面中，故容易在生活環境中造成有風險的傳播 [31]，對應本研究相對高比率的住院史，或許可推測這些抗

藥性菌株在醫院與社區間存在著互相傳播的可能性。文獻指出在南臺灣某次 KPC-17 感染的群聚事件中，以院內感染比率佔 58.9% 為最高 [12]，而我們也發現過去一年曾經住院的族群中，曾在 3 個月或 6 個月內住院的病人，較容易感染 KPC-17。在兩組抗生素使用比率中，carbapenem 類並非最高，以 3 個月內使用史為例，KPC-2 組僅 35.3%、KPC-17 組為 41.2%；反倒是 penicillin 類及 cephalosporin 類使用率較高。其中 penicillin 類在 3 個月內使用率分別為 KPC-2 組 65.7%、KPC-17 組 55.9%；cephalosporin 類則分別為 KPC-2 組 67.7%、KPC-17 組 70.6%。有文獻提及曾經使用抗生素治療便有機會導致 CRE 移生 (colonization)，無論是 1 個月內或 3 個月內的使用史都有可能 [32,33]。另一方面，也有研究指出若使用過特定的抗生素會比較容易出現產 KPC 基因的肺炎克雷伯氏菌 (*K. pneumoniae*)，如 carbapenem 類或 cephalosporin 類 [34]；若使用 fluoroquinolone 類則可能導致 carbapenemase-producing *Enterobacteriales* 的移生 [35]，本研究中 cephalosporin 類、carbapenem 類、及 fluoroquinolone 類確實有較高的使用率。

本研究的限制有四點：首先，資料來源是根據本院電子病歷及雲端病歷獲得，若是有未收錄至雲端病歷之其他醫療院所住院史及過去抗生素

使用史則無法得知。第二，收案之菌株並未經由脈衝式膠體電泳鑑定是否為相同菌株，因此有重複收案的可能性。第三，我們並沒有針對 KPC-2 和 KPC-17 的菌株做 aminoglycoside 類及 tigecycline 抗藥性基因定序，故無法直接證實其相關性。第四，本研究是臺灣南部單一醫院的回溯性分析，且個案數較少，爾後需蒐集更多個案數並綜合其他醫療院所資料才能進一步驗證本研究的發現。

## 結 論

產碳青黴烯酶碳青黴烯抗藥性腸桿菌是個重要的感染議題，我們的研究顯示帶有 KPC-17 的菌株相較於帶有 KPC-2 的菌株，其對 aminoglycoside 類的抗藥性比率較低；對 tigecycline 則較高。此外，我們也發現曾在 3 個月或 6 個月內住院的病人比較容易感染 KPC-17。在多數個案曾反覆住院的情形之下，此類抗藥性菌株或許已有機會在醫院與社區間，發生互相傳播的可能。因此我們應該加強抗生素的管理及落實感染管制措施，以降低抗藥性菌種的散佈。

## 參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署。CRE 抗藥性檢測。摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/XE0kRC83F4xbWn42lufaMg>
2. Hobson CA, Pierrat G, Tenailon O, et al: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0044722.
3. 2022 年臺灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (THAS 系統) 監視季報 (第 3 季)。摘自 <https://thas.cdc.gov.tw>.
4. Oliveira J, Reygaert WC. Gram Negative Bacteria. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 8, 2022
5. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al: Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61.
6. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, et al: Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis* 2019;6.
7. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, et al: Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00567-17.
8. Chung KP, Tseng SP, Huang YT, et al: Arrival of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-2 in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1182-84.
9. 李聰明 (2013)。國內碳青黴烯類抗藥性腸桿菌的基因型變異及群突發。〔博士論文。中山醫學大學〕臺灣博碩士論文知識加值系統。摘自 <https://hdl.handle.net/11296/67sabg>.
10. Lai CC, Yu WL: *Klebsiella pneumoniae* harboring carbapenemase genes in Taiwan: Its evolution over 20 years, 1998-2019. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 58:106354.
11. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, et al: A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991;276:269-70.
12. Yu WL, Lee MF, Tang HJ, et al: Emergence of KPC new variants (KPC-16 and KPC-17) and ongoing outbreak in southern Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:347.
13. Chiu SK, Ma L, Chan MC, et al: Carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: Dissemination and increasing resistance of carbapenemase producers during 2012-2015. *Sci Rep* 2018;8:8468.

14. Ma L, Wang JT, Wu TL, et al: Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. PLoS One 2015;10:e0141179.
15. Tseng IL, Liu YM, Wang SJ, et al: Emergence of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* and spread of KPC-2 and KPC-17 in Taiwan: A nationwide study from 2011 to 2013. PLoS One 2015;10:e0138471.
16. Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y: Aminoglycoside resistance: The emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. Infect Dis Clin North Am 2016;30:523-37.
17. Kawai A, Suzuki M, Tsukamoto K, et al: Functional and structural characterization of acquired 16S rRNA methyltransferase NpmB1 conferring pan-aminoglycoside resistance. Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e0100921.
18. Miró E, Grünbaum F, Gómez L, et al: Characterization of aminoglycoside-modifying enzymes in *Enterobacteriaceae* clinical strains and characterization of the plasmids implicated in their diffusion. Microb Drug Resist 2013;19: 94-9.
19. Poole K: Efflux-mediated multiresistance in gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2004;10:12-26.
20. Zhou Y, Ai W, Guo Y, et al: Co-occurrence of rare ArmA-, RmtB-, and KPC-2-encoding multidrug-resistant plasmids and hypervirulence iuc operon in ST11-KL47 *Klebsiella pneumoniae*. Microbiol Spectr 2022;10:e0237121.
21. Pournaras S, Koumaki V, Spanakis N, et al: Current perspectives on tigecycline resistance in *Enterobacteriaceae*: Susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. Int J Antimicrob Agents 2016;48:11-8.
22. Sun J, Chen C, Cui CY, et al: Plasmid-encoded tet(X) genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli*. Nat Microbiol. 2019; 4:1457-64.
23. Liao W, Wang L, Zheng X, et al: Evolution of tet(A) variant mediating tigecycline resistance in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* during tigecycline treatment. J Glob Antimicrob Resist 2022;28:168-73.
24. Bassetti M, Peghin M: How to manage KPC infections. Ther Adv Infect Dis 2020;7: 2049936120912049.
25. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al: Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev 2018;31:e00079-17.
26. Wang J, Pan Y, Shen J, et al: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017;16:24.
27. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al: Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. J Microbiol Immunol Infect. 2022;55:359-86.
28. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD: A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy?. Antimicrob Agents Chemother. 2018;63:e02165-18.
29. Thy M, Timsit JF, de Montmollin E: Aminoglycosides for the treatment of severe infection due to resistant gram-negative pathogens. Antibiotics (Basel). 2023;12:860.
30. Newman JV, Zhou J, Izmailyan S, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of eravacycline. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01174-18.
31. Furlan JPR, da Silva Rosa R, Ramos MS, et al: Genetic plurality of blaKPC-2-harboring plasmids in high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* of environmental origin. Sci Total Environ 2023;881: 163322.
32. Al Khamis M, AlMusa Z, Hashhoush M, et al: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A retrospective review of presentation, treatment, and clinical outcomes in a tertiary care referral hospital. Cureus 2022;14:e27094.
33. Mills JP, Talati NJ, Alby K, et al: The epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization and infection among long-term acute care hospital residents. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:55-60.
34. Tascini C, Lipsky BA, Iacopi E, et al: KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization is a risk factor for mortality in patients with diabetic foot infections. Clin Microbiol Infect 2015;21:790. e1-3.
35. Kim YA, Lee SJ, Park YS, et al: Risk factors for carbapenemase-producing *Enterobacteriales* infection or colonization in a Korean intensive care unit: A case-control study. Antibiotics (Basel). 2020; 9:680.



# Comparison of Characteristics of KPC-2 and KPC-17 Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Strains in A Southern Taiwanese Medical Center

Hsin-Yu Lai<sup>1</sup>, Hung-Jui Chen<sup>1</sup>, Ying-Ling Chen<sup>2</sup>, Hui-Yun Liang<sup>2</sup>,  
Chung-Han Ho<sup>3</sup>, Hung-Jen Tang<sup>1,2,3</sup>, Chen-Ning Kung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Infection Control Center,

<sup>3</sup>Department of Medical Research, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

This study retrospectively analyzed the genetic sequences of 726 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) strains isolated from a southern Taiwanese medical center from January 01, 2020 to December 31, 2022. A total of 136 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing strains (102 KPC-2 and 34 KPC-17) were identified and grouped for analysis. Among the KPC-carrying pathogens, 83.8% were *K. pneumoniae* and 9.6% were *Escherichia coli*. The most common specimen types were urine and sputum, accounting for 36.8% and 30.2% of the samples, respectively. Although this study did not find statistically significant differences between the two groups in terms of demography, bacterial species, origin, average length of hospitalization, previous antibiotic use, and mortality rate, significant differences were observed in the resistance rates to three antibiotics (all with  $p$  values < 0.05): amikacin, gentamicin, and tigecycline. Although the patients in both groups mainly came from home, the previous hospitalization rates within 1 year were also high. Additionally, the patients who were hospitalized within the previous 3–6 months were more likely to acquire infection with KPC-17-producing strains. Owing to the widespread use of antibiotics in medical institutions in Taiwan, the spread of carbapenemase-encoding genes occurs in hospitals, communities, and long-term care facilities. Therefore, it is crucial to strengthen antibiotic stewardship and infection control measures to reduce the emergence and further transmission of carbapenem-resistant strains.

Keywords: KPC-2, KPC-17, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*