

計畫編號：MOHW103-CDC-C-114-134504

衛生福利部疾病管制署 103 年委託科技研究計畫

計畫名稱：國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及  
臨床相關資料之蒐集與流行病學研究

## 年度/全程研究報告

執行機構：奇美醫療財團法人奇美醫院

計畫主持人：莊銀清

研究人員：盧柏樑、蕭樑基、林永崇、王振泰、吳竹蘭、  
馮長風、王立信、李細祥、李禎祥、班仁知、  
商仕達、張科、陳昕白、黃景泰、黃琮興、  
甘麗平、盧敏吉、柯文謙、施智源、馬靈、  
邱勝康、葉國明、陳宜君、盤松青、盧章智、  
郭安靜、湯宏仁、陳郁慧、黃鈴茹、林邑聰、  
詹宇鈞、蔡昱果、李美鳳

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先  
徵求本署同意\*

## 目錄

封面

目錄

計畫中文摘要

計畫英文摘要

本文

- |                           |       |
|---------------------------|-------|
| (1) 前言：包括研究問題之背景與現況及研究目的等 | (1)   |
| (2) 材料與方法                 | (8)   |
| (3) 結果                    | (24)  |
| (4) 討論                    | (56)  |
| (5) 結論與建議                 | (71)  |
| (6) 計畫重要研究成果及具體建議         | (78)  |
| (7) 參考文獻                  | (91)  |
| (8) 圖、表                   | (101) |

## 計畫中文摘要

本計畫之研究目標為：(1) 瞭解臺灣目前重要多重抗藥細菌的流行病學之現況；(2) 找出臺灣感染抗 carbapenem 腸內菌 (CRE) 的病人之危險因子，以提出對 CRE 從抗藥機轉到臨床治療的完整防疫策略；(3) 建置一套合適的抗藥性細菌監測系統提供疾管署作為提昇院內感控措施與效能之參考，以防治 CRE 並減緩其對國人健康之不良影響。為達成以上的目標，本計畫整合了 7 個子計畫團隊來進行，計畫內容探討分析台灣重要多重抗藥細菌，包含 CRE、萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌(VISA/VRSA) 及萬古黴素抗藥腸球菌(VRE)的抗藥現況、表現型與基因型間之關聯性及其抗藥機轉，並針對 CRE 研究其感染病人的危險因子、評估合宜的感控措施與抗生素使用量的調查。本研究將可建立一個最新的本土重要多重抗藥細菌之資料庫，並結合 CRE 感染的病人之臨床資料與感控措施之調查，提供疾病管制署作為台灣防治多重抗藥細菌的重要參考資料。

由於本計畫 2012 年度計畫合作醫院所處區域之分配與疾管署公告之全省行政劃分區有異，為避免計畫成果發生醫院所在區域與疾管署及其他醫療院所之認知有差距，故 2013 年起調整醫院歸屬區域與疾管署相同，並重新計算菌株相關統計，所有資料均溯及 2012 年。

本計畫自 2012 年 1 月 10 日開始執行至 2014 年 9 月 30 日止，已由台

灣共計 20 家醫院（層級包括醫學中心和區域醫院），收集包含 CRE 1334 株（*K. pneumoniae* 1068 株及 *E. coli* 266 株）、MRSA 1209 株、VRE 469 株菌株，與 CRE 感染病人的臨床資料與感控措施。來自各院的 CRE、MRSA 及 VRE 菌株的鑑定資料與抗藥性調查、抗藥機制和分子流行病學分析實驗結果及 CRE 感染病人的病歷相關資料及感控資料都被建檔並加以分析。

本報告為 4 年期整合型計畫第 3 年的成果，今年度共由 18 家醫院，收集包含 CRE 362 株（*K. pneumoniae* 298 株及 *E. coli* 64 株）、MRSA 351 株、VRE 165 株菌株；而 7 個子計畫的重要研究成果為：

子計畫 1-3：帶有 KPC carbapenemase 的菌株已於台灣出現，且其數目在醫學中心有增加之勢。而分子定型的研究顯示在 CRE 的 *K. pneumoniae* 中，最盛行的 clone 為 ST11，*E. coli* 則為 ST43(ST131)。

子計畫 4：ST5、ST59 及 ST239 在台灣 MRSA 血液分離株是最盛行的 clone，而部份菌株對 vancomycin、linezolid 及 daptomycin 已經有抗藥性的產生。對 linezolid 與 daptomycin 等新一代的抗 MRSA 抗生素，已有抗藥性菌株出現；並且對 daptomycin 的抗藥性比率，相較於 2012 年的 1.1%，本年度有明顯增加的趨勢（4.8%）。

子計畫 5：VRE 盛行率以北台灣居高(55.8%)，全部都是 *E. faecium*

(Efm-VRE) (100%)，及大多屬於高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型，其分子分型都屬於 CC17，而對 tigecycline, daptomycin and linezolid 大多仍具有感受性(95.8-100%)。

子計畫 6：CRE 菌株檢出與否，受限於各醫院臨床實驗室之檢測能力；同時抗藥性菌株檢出資訊回饋給臨床單位後之感染管制措施介入處置各院間具有差異。醫院間 CRE 感控訊息的交流及感染 CRE 的長照病人資訊仍較缺乏。

子計畫 7：分析碳青黴烯非敏感性腸桿菌(*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*)菌血症病例結果發現，病人的疾病嚴重度(APACHE II Score)是14天死亡率的獨立危險因子，而適當的抗生素使用則是獨立的保護因子，在接受適當治療的抗生素病人中，合併的抗生素治療在單變項的分析，具有較低死亡率的趨勢。

總言之，由本計畫第三年期研究結果顯示，已得到初步涵蓋臨床菌株、感染病人、及病人臨床治療與醫院感控等各面向之全國性特殊多重抗藥菌之重要資料，預期持續進行將可累積足量的資料分析而獲得具有代表性的研究成果，特別是在防治 CRE 方面。而全球抗藥性細菌感染及擴散日益嚴重，台灣與國際往來頻繁，本研究所調查的最新監測資料，包含：KPC-CRE 抗藥菌的出現、各院現行的 CRE 感控措施及 CRE 感染病人資料，皆有助於

當局及時因應抗藥性細菌流行現況有所作為。但由於目前所收集的資料量仍不足作為提供政策建議所需，因此藉由明年度持續性地監測調查研究，預期將可提供政府足夠的資訊，以訂定最合適的感染控制計畫而預防疫情爆發，減低抗藥性細菌對國人健康的不良影響。

關鍵詞：多重抗藥細菌、台灣、感染控制、carbapenem 抗藥腸內桿菌 (CRE)、萬古黴素抗藥金黃色葡萄球菌 (VISA/VRSA)、萬古黴素抗藥腸球菌 (VRE)

## 計畫英文摘要

The objectives of this four-year project are to: (1) investigate the present situation of multidrug-resistant bacteria in Taiwan; (2) to find out the risk factor associated with the emerging of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE); and (3) to set up the appropriate control strategy of this type of resistance. To achieve the above investigation, the proposal contained 7 integrated sub-projects including: a complete analysis of the mechanisms causing the resistance; prospective analysis of patients risk for resistant bacterial infection; and determines the appropriate infection control strategy and antibiotic usage. Throughout the investigations, a complete database of resistant bacteria and patients' information will be set up simultaneously and those data will be available for all investigators in this program and Taiwan CDC to do any future analysis. These data will also become the first baseline data of carbapenem resistance in Taiwan as well as the data for VISA/VRSA and VRE results.

To avoid the inconsistency due to the allocation of hospitals into four different regions leading to the difference on rate of resistance between the database from CDC and our project, we will re-distribute our hospitals' allocation in according to CDC system and re-organize our data in 2012-3.

In this study, 20 hospitals (either medical centers or regional hospitals) were participated in this program. We collected 1334 CRE (including 1068 *K. pneumoniae* and 266 *E. coli*), 1209 MRSA, and 469 VRE isolates since Jan. 10th, 2012. Clinical isolates and clinical medical records of CRE infected patients from each hospital were obtained and will be stocked in laboratory and

centralized in our data system. For laboratory base analysis, molecular epidemiology and mechanism of CRE, VISA / VRSA, and VRE were investigated by different laboratories.

In this year (Jun.-Aug., 2014), 18 hospitals were participated in this program. We collected 362 CRE (including 298 *K. pneumoniae* and 64 *E. coli*), 351 MRSA, and 165 VRE isolates. The report presents the third year progress of our four-year integrated project. Important findings for 7 different sub-projects of this study were included:

Sub-project 1-3: KPC carbapenemase is emerging in Taiwan and spread rapidly in medical centers. Our data also showed that the recent pandemic clone ST11 in *K. pneumoniae* and ST43(ST131) in *E. coli* were the dominant clones in Taiwan.

Sub-project 4: ST5, ST59, and ST239 were dominant clones in Taiwan MRSA blood isolates and shown their non-susceptibility to vancomycin, linezolid and daptomycin. Increasing incidence of linezolid and daptomycin resistant-MRSA was observed especially in daptomycin resistance. The daptomycin resistance was increasing from 1.1% in 2012 to 4.8% in 2014.

Sub-project 5: VRE were largely identified in North Taiwan, and all isolates belonged to *E. faecium* (Efm-VRE). Efm-VRE isolates were all belonging to *vanA* genotype and affiliated with clonal complexes CC17, and shown susceptible to tigecycline, daptomycin and linezolid (95.8-100%).

Sub-project 6: CRE surveillance activities were limited by the hospital laboratory capabilities. Different recommendations of enhanced infection control measures for patients with CRE infections were observed in our participated hospitals. The information exchange between hospitals and



long-term care facilities of patients colonized with CRE is lacking.

Sub-project 7: Cases with carbapenem non-susceptible *K. pneumoniae* and *E. coli* bacteremia were identified during the study period. In the multivariate analysis, 14-day mortality was independently associated with high APACHE II scores. Appropriate antimicrobials treatment was independently associated with survival. Among patients who received appropriate antibiotics, combination therapy was associated with lower 14-day mortality in the univariate analysis.

In conclusion, our result provided the first preliminary national data and evidence based information for infection control and prevention as well as the patients' management for multidrug-resistant bacterial infections, especially for CRE infections. Since the prevalence and severity of multidrug-resistant bacterial infections is getting worse globally. Taiwan should keep in mind on early preparation and continuous monitor for the situation locally. The present data is yet insufficient to provide a solid data in making suggestion on the purpose of this project but could be consolidated by increasing data collection. The continuity of this project must be proceeded to achieve the final aim of this four years project.

Keywords : Multidrug-resistant bacteria, Taiwan, infection control,

CRE, VISA/VRSA, VRE

## (1)前言：包括研究問題之背景與現況及研究目的等

病原菌對抗生素抗藥性的日益提升已引起全球廣泛的關注。抗生素是現代醫學的基石，當它的療效越來越降低的時候勢必造成整體醫療照護水準的降低。而細菌抗藥性之產生及防範其擴散等議題係全球各國一直關注的醫療及公共衛生議題，2006年 *Clinical Infectious Diseases*<sup>1</sup> 發表帶有抗藥性細菌的病人，將延長住院天數、增加醫療成本支出及病人的死亡率，因此預防抗藥性細菌感染及擴散是醫護過程不可忽視的問題，避免造成醫療成本負擔，影響醫療照護品質，使得世界衛生組織(WHO)特別呼籲各國，應加強抗藥性細菌監測與防治工作，甚至在 2011 年 4 月 7 日世界衛生日的主題即是「抗微生物製劑抗藥性及其全球傳播」，明白揭示各國需加強微生物抗藥性監測體系，了解各國細菌抗藥之現況。故需有效監測抗藥性細菌之流行現況與變遷，及早偵測新興和盛行的抗藥機制。服膺世界衛生組織對抗藥性細菌防疫策略，國內相關研究需求迫切，特別是針對台灣重要多重抗藥細菌（包含 carbapenem 抗藥的腸內菌(CRE)、萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌(VISA/VRSA)及萬古黴素抗藥腸球菌(VRE)）。

2010 年 *The Lancet Infectious Diseases* 期刊<sup>2</sup>發表帶有 NDM-1 基因之腸道菌感染症案例後，引起各國臨床醫療及公共衛生之關注。據歐盟官方([www.esac.ua.ac.be](http://www.esac.ua.ac.be)) 顯示，多重抗藥腸內菌所造成的嚴重感染有持續成長的趨勢，醫師據為嚴重病人使用最後一線 carbapenem 藥物增加。

我國疾病管制署為加強監測 NDM-1 腸道菌感染症 (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1 *Enterobacteriaceae*) 造成的感染事件之發生，並進行必要之防治，更於 2010 年 9 月 9 日正式公告，將「NDM-1 腸道菌感染症」列入第四類法定傳染病，因此各醫療院所和醫師一旦發現疑似病例，必須在 24 小時內通報，同時將菌株送到疾病管制局進行確認。Carbapenem 類的抗生素(ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem)在對 *Enterobacteriaceae* 引起的感染一貫以來都保持有相當好的療效。它優於第三及第四代的 cephalosporins 抗生素之處是它不會被細菌產生的 AmpC 或 ESBL 酵素水解。儘管 imipenem 已經上市 20 年，對它的抗藥性仍屬少數。但是由於近年來 ESBL 在全球的廣泛又快速的傳播，使 carbapenem 類的用量直線上升。隨著 CRE 的出現，特別是近年來被稱為超級細菌的帶有 KPC 和 NDM-1<sup>3-5</sup> 酵素之腸內菌在世界各地爆發疫情，對健康照護政策形成重大挑戰。CRE 通常對所有的  $\beta$ -lactam 類藥物以及其他類的藥物都抗藥，使得感染 CRE 的病人在治療上的選擇變得非常有限。在感控上感染 CRE 的病人通常被認為是一個傳播源，正確診斷出 CRE 的患者並採取及時隔離措施是預防擴散的一個重要步驟。CRE 發生機制主要是菌株得到 carbapenemase 或菌株產生 extended-spectrum cephalosporinase，如 AmpC 型的  $\beta$ -lactamase 合併細菌外膜的缺失<sup>6</sup>。在這些抗藥機制中最重要的是 carbapenemase，因為它不同與其他的 CRE 抗藥機制，它是可以傳播的(transferable)。當前 CRE

在全球的快速增加已引起了國內外相當大的關注。在臺灣的腸內菌中曾經有 IMP-8 和 VIM-2 爆發的報導<sup>7</sup>，2011 年臺灣有了 KPC-2 爆發的報導<sup>8</sup> 以及在克雷白氏肺炎桿菌中有 NDM-1 colonized 的報導<sup>4</sup>。但並沒有全國性的 CRE 之抗藥情形與機制的流行病學調查來提供有效防治具有 carbapenem 抗藥性的腸內菌的感染控制政策的重要資訊，故我們將依循著上述的研究目標，整合菌株流行病學及抗藥機轉、感染病人用藥及感控措施三大面向，共分為五個子計畫建立臺灣 CRE 監測資料庫供防疫所需，子計畫分工的研究內容及目標為：子計畫 1 為國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析；子計畫 2 為國內 CR-*Klebsiella* spp.之抗藥性機轉研究；子計畫 3 為國內 CR-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究；子計畫 6 為院感措施介入對防治 CRE 之成效評估；子計畫 7 為國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析。整合這些子計畫的研究結果將建立全國第一個 CRE 防疫資料庫，有利於政府相關部門運用這個資料庫為將來制定適當的感染控制政策及預防超級細菌基因的入侵，也可對多重抗藥性細菌研究與防治提供全面且重要的資訊。

在國內抗藥性菌株基因型變異現況與表現型之關聯性與抗藥性機轉上，我們亦整合了對萬古黴素不敏感或具抗性的金黃色葡萄球菌 (VISA/VRSA) 及萬古黴素抗藥腸球菌 (VRE) 進行研究，以提供政府對重要多重抗藥性菌株防疫最即時的流行病學資訊。

甲氧苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是臨床上重要的致病菌之一，它同時也是高度抗藥的細菌之一。想要成功的治療 MRSA 所造成的感染，及時投予有效的治療藥物是十分關鍵的。因此，長時間追蹤、監測臨床 MRSA 分離菌株（特別是自血液中分離出的菌株）的分子流行病學，包括各種藥物的感受性，是十分重要的。根據衛生署疾病管制局所負責之「台灣院內感染監測系統」的報告所顯示，MRSA 歷年來一直是十大院內感染致病菌株之一<sup>9</sup>。MRSA 可引起各種不同的臨床感染症，其中又以血流感染 (bloodstream infection, BSI) 因能導致嚴重的併發症與死亡率，特別受到重視<sup>10-12</sup>。

相較於 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)，MRSA 因自其它細菌（目前懷疑是 coagulase-negative staphylococci）獲得了一段基因，SCC*mec* element，因而能合成盤尼西林結合蛋白 2a，產生對所有乙內醯胺類( $\beta$ -lactams) 抗生素之抗藥性，根據 SCC*mec* element 的結構，目前已知在 MRSA 上主要有五種不同 type 的 SCC*mec* element<sup>13</sup>。許多的非  $\beta$ -lactams 抗生素，MRSA 也都有各種不同的抗藥機轉而對之產生抗藥性，而造成治療 MRSA 感染症的一大挑戰，因僅有有限的抗生素可供使用。自 1960 年代以來，醫界一直仰賴 glycopeptide 類抗生素，特別是 vancomycin，作為治療 MRSA 感染的主要抗生素。然而，使用 vancomycin 來治療 MRSA 感染，存在著某些問題，其一，vancomycin 在組織中的

濃度不高，特別是肺部、感染性心內膜炎的贅生物（vegetation）、與骨頭中，造成治療的效果不佳。其二，vancomycin 的殺菌速度並不快，使得臨床治療收效較慢。其三，vancomycin 有一定程度的腎毒性，使得其劑量無法拉高；一般而言，其血液中波谷濃度應控制在 15 – 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  的範圍內，可以收到最佳的療效；而一旦波谷濃度高於 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其腎毒性就會明顯增加，並且沒有額外的治療效果。其四，近年來許多國家均發現其臨床的 MRSA 分離菌株，對 vancomycin 的 MIC 有緩慢爬升的現象（MIC creeping）；而近來的研究也發現，當 MRSA 對 vancomycin 的 MIC 值大於 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  時，就算仍落在具有感受性的範圍內，也會使得臨床上利用 vancomycin 來治療時有較高的失敗率。其五，目前已發現部分 MRSA 菌株對 vancomycin 有所謂的耐受性（tolerance）存在。其六，目前已有分離出 vancomycin-intermediate *S. aureus*（VISA）與 vancomycin-resistant *S. aureus*（VRSA）即無法使用 vancomycin 來治療<sup>14</sup>。幸而近年來有一些新的抗生素研發上市，如 linezolid、daptomycin、與 tigecycline 等；然而，這些新一代的抗生素，台灣地區分離出的 MRSA 菌株對其感受性到底如何，則比較缺乏大規模、長時間的追蹤監測；對於台灣地區 MRSA 菌株中，有多少比率是 vancomycin MIC  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、多少是 VISA、多少是 VRSA，也一樣缺乏大規模、長時間的追蹤監測，是故分工以子計劃 4 進行國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析。

腸球菌(Enterococci)是重要的院內感染病原菌，臨床相關感染以 *Enterococcus faecalis* 及 *Enterococcus faecium* 為主；由於腸球菌對 glycopeptide 類抗生素，如 vancomycin 與 teicoplanin 抗藥性的浮現，使得腸球菌抗藥性菌株的篩檢、菌種的鑑定及瞭解其流行病學上的特性益形重要。第一株抗萬古黴素的腸球菌(vancomycin-resistant Enterococci, VRE)的臨床菌株首度在 1988 年於歐洲發現後<sup>15,16</sup>，已快速的在世界各地的醫院擴散，根據美國 National Nosocomial Infections Surveillance 的報告，VRE 菌株由 1989 年 0.3% 上升至 2003 年 30%，已成為院內感染的主要菌種<sup>17</sup>；另一全球性的監控計劃也發現，有三分之一以上的 *E. faecium* 對萬古黴菌呈抗藥性，並且有 80% 以上帶有 *vanA* 基因<sup>18</sup>；同樣的在台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 歷年的調查的資料顯示，醫學中心加護病房 *E. faecium* 院內感染個案對 vancomycin 類抗生素具抗藥性之比例(VRE)由 2004 年的 10% 增加至 2013 年第 3 季的 52%，區域醫院則由 0% 增加至 38%，並且台灣北部的盛行率 49-57% 遠高於台灣中南部 31-44%<sup>19</sup>，同時在台灣不同的醫院也有類似的報告<sup>20-22</sup>。另外，VRE 的血流感染的也隨着 VRE 的流行有明顯增加，在林口長庚醫院的統計資料顯示[未發表之資料]，在 2003 年以前，每年只有小於 10 件的 VRE 血流感染個案，但在 2010 年 VRE 造成的血流感染已高達 58 件。VRE 血流感染症造成的問題很多，有文獻報告指出，VRE 會造成治療期間延長，死亡率上昇及治療費用增加<sup>23,24</sup>。所以對 VRE 的抗藥機制及抗藥性

的監控是非常必要的，這樣才可以採取適當的措施來減少病原體或有某些抗藥機制的進一步擴散或轉移。

造成萬古黴素的抗藥與 *van* 基因的存在有關，目前在 VRE 中發現 *van* 抗藥基因，包括 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG*、*vanL*、*vanM* 及 *vanN* 九種<sup>25-28</sup>。*vanA* 及 *vanB* 是 VRE 主要帶有的抗藥基因<sup>17,29</sup>。在台灣，首株 VRE-AH803 菌株在 1996 年由團隊中的盧章智醫師所發表<sup>30</sup>，研究證實其帶有對萬古黴素有高度抗藥性 (MIC=512 µg/mL) 的 *vanA* 基因。目前在台灣 VRE 菌株的抗藥性研究結果，也是以帶 *vanA* 及 *vanB* 抗藥基因為主<sup>31</sup>，同時也有 *vanB2* 基因的發現<sup>32</sup>。根據 TNIS 的統計結果<sup>19</sup>，VRE 菌株在各醫療院所陽性比率居高不下，一直持續在加護病房之病人身上移生，甚至發生 VRE 菌血症，在這種狀況之下，如何控制 VRE 菌株傳遞變成非常重要的話題。故分工以子計畫 5 研究國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析。

綜言之，本 4 年期整合型計畫的研究目的為提出對國內多重抗藥細菌由抗藥機轉到臨床治療的完整防治策略，藉完整分析台灣多重抗藥菌株的多重抗藥機轉、感染病人臨床資料、感染控制及抗生素用量，並縱向貫連 2011 年度的研究結果，以提供足量樣本的研究結果，建立完整的資料庫，分析出具備足夠質量之本土研究結果，以進一步提出對國內抗多重抗藥菌株的防治建言。



## (2) 材料與方法

### 菌株與資料庫

本計畫為一結合基礎、臨床與感控的四年期整合型研究，目前為第三年，本年度共收集來自 18 家醫院的菌株，分別為分布於台灣北、中、南、東等部之 11 家醫學中心 (ntuh, 編號 A)、(tpevgh, 編號 B)、(tsgh, 編號 C)、(cgmhkl, 編號 D)、(csh, 編號 S)、(vghtc, 編號 U)、(chimei, 編號 J)、(nckuh, 編號 T)、(kmuh, 編號 K)、(cgmhks, 編號 L)、(tzuchi, 編號 O) 及 7 家區域醫院 (ymh, 編號 Q)、(cgmhkl, 編號 E)、(h804ty, 編號 F)、(cgmhcy, 編號 I)、(kmuhsk, 編號 M)、(h802ks, 編號 N)、(h805hl, 編號 P) 之病人檢體中具多重抗藥細菌的菌株。菌株送驗流程，由計畫合作醫院每月固定時間將符合收菌標準之菌株匯送至國家衛生研究院，再由其處理分讓轉送至子計畫實驗執行單位。所收集的菌株有 3 類，收菌標準定義為 (1) CRE：腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*) 具有 carbapenem 類不敏感性 (non-susceptible) 之菌株，限 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*，不限檢體部位且 Imipenem 或 Meropenem  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  之菌株；另，針對沒有作 Imipenem 或 Meropenem，只作 Ertapenem 藥敏性試驗之醫院，則只送對 Ertapenem 具抗藥性之 CRE 菌株；(2) MRSA：無菌部位且 Vancomycin  $> 1 \mu\text{g/mL}$  之 SA 菌株。(3) VRE：血液檢體。計畫執行期間，每個病人只收一株菌株，以採檢之第一株為主 (不重複)。自 2014 年 01 月 01 日截至 2014 年 9 月 30 日止 (1-8 月菌株)，初步由參與醫院以計畫收菌標準收集 CRE

共 412 株(*K. pneumoniae* 323 株及 *E. coli* 89 株)、MRSA 351 株、VRE 169 株；而後再將菌株送達國家衛生研究院進行菌種鑑定和第二次的 MIC 確認。

本研究也同時建立了一個完善的雲端資料庫包含菌株的實驗室分析結果與病歷資料，而各醫院參與計畫的人員可以用設定的帳號及密碼登入網路資料庫，依權限下載及更新資料，再上傳資料共享；雲端管理有助於各計畫主持人及時掌握進度及資料的準確性，發現問題及時聯絡溝通。

## 研究的材料與方法

### 子計畫 1 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析

#### 1. 菌屬的鑑定及儲存

使用由 bioMérieux 所生產的 VITEK II system 進行腸內菌屬的鑑定，臨床菌株如經鑑定為腸內菌屬則重新培養並保留在-70 °C 含 10% glycerol 的 Luria-Bertani (LB) 培養液裏。

#### 2. 抗生素敏感性試驗

本研究所納入的菌株將利用 Clinical and Laboratory Standards Institute 所建議 broth microdilution method 來檢測下列各抗生素的最小抑菌濃度 (Minimal inhibitory concentrations, MICs)<sup>33</sup>：ampicillin, ampicillin-sulbactam, cefazolin, cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone,

aztreonam, ertapenem, imipenem, meropenem, gentamicin, amikacin, tetracycline, tigecycline, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfonamides, chloramphenicol, fosfomycin 及 colistin，而 tigecycline 的敏感性試驗將利用 E-test 的方式來取得，本研究的抗生素敏感性試驗將用 *P. aeruginosa* ATCC 27853 和 *E. coli* ATCC 25922 兩株菌株當作標準對照菌株，tigecycline 的判讀標準將以 FDA 所建議的為主<sup>34</sup>，而其他抗生素的判讀標準則以 CLSI 為標準<sup>35</sup>。

### 3. 脈衝式電場膠體電泳分析

依過去所述之方式製備細菌的基因體 DNA 並進行脈衝式電場膠體電泳分析<sup>36</sup>。依據製造廠所建議之方法使用限制酶 *Xba*I 將 DNA 切為片段，再利用脈衝式電場，以 0.5 倍 TBE 溶液作為脈衝液，在 1% 洋菜膠體進行電泳分離這些片段，電泳時間 22 小時，電壓 200V，設定溫度為 14°C，電場轉換時間為 2 至 40 秒，所使用之儀器為 Bio-Rad CHEF MAPPER apparatus。電泳結束後以 ethidium bromide 進行膠體的染色，在紫外光下照相，所得之基因體 DNA 染色條帶將根據 Tenover 等人所述之方法進行判讀<sup>37</sup>。

### 4. 多重基因分析比對 (multilocus sequences typing)

當分離菌株具有相同的 pulsotype 時，這些菌株將進一步進行多重基因分析比對，以利和國際 CRE 菌株進行流行病學分析。本研究使用七個基因(*gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *rpoB* 及 *tonB*)來做比對，所有的實驗步

驟將如之前的參考文獻<sup>38</sup>。Primers 的基因序列如附表 1，PCR 反應的條件為 94°C 3 分鐘，35 循環 94°C 30 秒，50°C 30 秒，72°C 30 秒，然後再 72°C 5 分鐘。利用 PCR 純化 kit 純化所合成的產物，使用 ABI 3700 DNA sequencer 進行定序。

## 5. 總結當年度實驗資料並加以分析

將分析抗菌譜與分子分型之相關性，以及各醫院間及各醫院內的 CRE 的分子流行病學，配合子計畫七可再進行更詳細之分析，以協助判定 CRE 在醫院內之傳播情形。

## 子計畫 2 國內 CR-*Klebsiella* spp. 之抗藥性機轉研究

### 1. CR-*Klebsiella* spp. 抗 carbapenem 相關基因的偵測及定序

對 carbapenem 具有抗藥性的克雷白氏肺炎桿菌臨床菌株進行已知 carbapenem 抗藥性相關基因的偵測，主要針對 carbapenem 類抗生素抗性相關基因，包括 carbapenemase、cephalosporinase (AmpC 及 ESBL) 及外膜孔蛋白基因，如：*bla*<sub>SHV</sub>，*bla*<sub>TEM</sub>，*bla*<sub>CTX-M</sub>，*bla*<sub>IMI</sub>，*bla*<sub>SME</sub>，*bla*<sub>GES</sub>，*bla*<sub>NMC</sub>，*bla*<sub>KPC</sub>，*bla*<sub>OXA</sub>，*bla*<sub>CMY</sub>，*bla*<sub>DHA</sub>，*bla*<sub>IMP</sub>，*bla*<sub>VIM</sub>，*bla*<sub>NDM</sub> 等，及外膜孔蛋白 (OmpK35 及 OmpK36) 基因 (引子序列詳如附表 1)，進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，並將增幅產物進行定序分析得知其基因內容及種類。

## 2. 細胞外膜孔蛋白分析

以 Mueller-Hinton 液體培養基培養至對數期的菌液以超音波震碎菌體後超高速離心，加入醯基肌氨酸鈉洗滌產物後進行丙烯醯胺膠體電泳，為 Limanskey 等學者所使用的方法<sup>39</sup>。比較對 carbapenem 具有感受性的標準菌株與本研究中具有 carbapenem 抗藥性卻不帶有 carbapenemase 基因的菌株兩者的細胞外膜蛋白。菌株先於 37°C LB 培養液中隔夜培養，利用離心取得細菌，用 ice-cold PBS 清洗後，重新懸浮於 PBS 液體以及 1 mM dithiothreitol，利用超音波打破細菌的細胞膜，低溫離心收集上清液，加入 N-Lauroyl sarcosinate (sodium salt)，最終濃度為 2.2% (wt/vol)，此產物將保存於 20°C 三十分鐘，於 4°C 下 100,000g 離心取得外膜碎片，再次用 2.2% (wt/vol) sodium N-lauroyl sarcosinate 沖洗一次，最後重新懸浮於 20 mM Tris-HCl (pH 8.0)–0.1 mM EDTA–1% SDS。上述產物將用 SDS- PAGE 分析，polyacrylamide gels 的濃度為 12.5%，使用 Coomassie blue staining 染色，所有的產物在執行電泳前須煮沸 5 分鐘。

## 3. 總結當年度實驗資料並加以分析

### 子計畫 3 國內 CR-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究

#### 1. CR-*E. coli* 抗 carbapenem 相關基因的偵測及定序

對 carbapenem 具有抗藥性的大腸桿菌臨床菌株進行已知

carbapenem 抗藥性相關基因的偵測，主要針對 carbapenem 類抗生素抗性相關基因，包括 carbapenemase、cephalosporinase (AmpC 及 ESBL)及外膜孔蛋白基因，如：*bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>IMI</sub>, *bla*<sub>SME</sub>, *bla*<sub>GES</sub>, *bla*<sub>NMC</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>CMY</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub> 等、及外膜孔蛋白 (OmpF 及 OmpC) 基因 (引子序列詳如附表 1)，進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，並將增幅產物進行定序分析得知其基因內容及種類。

## 2. 細胞外膜孔蛋白分析

以 Mueller-Hinton 液體培養基培養至對數期的菌液以超音波震碎菌體後超高速離心，加入醯基肌氨酸鈉洗滌產物後進行丙烯醯胺膠體電泳，為 Limanskey 等學者所使用的方法<sup>39</sup>。比較對 carbapenem 具有感受性的標準菌株與本研究中具有 carbapenem 抗藥性卻不帶有 carbapenemase 基因的菌株兩者的細胞外膜蛋白。菌株先於 37°C LB 培養液中隔夜培養，利用離心取得細菌，用 ice-cold PBS 清洗後，重新懸浮於 PBS 液體以及 1 mM dithiothreitol，利用超音波打破細菌的細胞膜，低溫離心收集上清液，加入 N-Lauroyl sarcosinate (sodium salt)，最終濃度為 2.2% (wt/vol)，此產物將保存於 20°C 三十分鐘，於 4°C 下 100,000g 離心取得外膜碎片，再次用 2.2% (wt/vol) sodium N-lauroyl sarcosinate 沖洗一次，最後重新懸浮於 20 mM Tris-HCl (pH 8.0)–0.1 mM EDTA–1% SDS。上述產物將用 SDS-PAGE 分析，polyacrylamide gels 的濃度為

12.5%，使用 Coomassie blue staining 染色，所有的產物在執行電泳前須煮沸 5 分鐘。

3. 總結當年度實驗資料並加以分析

#### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 抗生素感受性測試：

利用 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 所提出的 broth dilution 方法，對所分離出的 MRSA 菌株，測試 clindamycin, erythromycin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, gentamicin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, tigecycline 與 daptomycin 等抗生素的最低抑菌濃度<sup>33</sup>。而感受性的判讀標準，也按照 CLSI 所建議的條件加以判讀<sup>35</sup>。

2. 分子分型研究：

(1) 利用脈場膠電泳分析法來對分離出的 MRSA 進行分子分型研究。其作法簡述如下<sup>40,41</sup>：從隔夜培養之羊血平板上挑取單一菌落，以 1mL PIV 溶液（1 mol/L, NaCl, 0.01 mol/L Tris pH 8.0）清洗一次後，接種到 0.5 的 PIV 溶液中，測波長 620 nm，並調整菌液濃度至 OD 值在 3.0 之間，取等體積 1.6% 低熔點的洋菜膠與菌液均勻混合，分裝入填充模型（plug mold），靜置 10 分鐘使其凝固，取出填充物（plug）將之在 37°C 4 小時使用 lysostaphin (50 g/mL) 分解，置入 1mL 之 EC buffer (6 mmol/L, Tris,

pH 8.0, 1 mol/L NaCl, 0.1 mol/L EDTA, pH 8.0, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% Sarkosyl), 溶解之溶液用 1 mL ESP buffer (0.5 mmol/L EDTA, pH9.0, 0.1% Sarkosyl, 1 mg/mL proteinase K) 代替後, 50°C 隔夜振盪, 洋菜膠填充物 (plug) 以 10 mL TE buffer 清洗 3 次, 每次於室溫下靜置 30 分鐘; 再移到含 TE 溶液之試管, 切下 1.0 到 1.5 mm 厚的薄片 (slice of plug), 置入含 250 ul 之限制酶溶液內含 20 單位 Sma I 之限制酵素之反應溶液, 25 度下; 經 DNA 分解 agarose plugs 放入 1 mL of TE buffer 37°C 1 小時, plug 插入 1% agarose gels, 切斷的片段以電泳槽 CHEF-DR III (Bio-Rad) 跑膠質, 以 *S. aureus* NCTC 8325 當作分子量指標。PFGE 分型圖譜相似性比較, 主要根據 D 係數 (Dice coefficients) 計算公式, 即兩分離株彼此相對位置相同之帶狀片斷數目乘於 2 再除以二者片斷數目總合, 為 D 係數。當這些菌株 D 係數  $\geq 0.8$  時, 即被認為來自相關菌源; 菌株間僅少數片斷相對位置不同之移位, 可能是經由簡單之基因插入或刪除或限制酵素辨認位置之產生或喪失<sup>42</sup>。

(2) 利用 MLST 對分離出之 MRSA 進行分子分型研究: 按照 Enright et al 等人提出的方法以及引子來進行 MLST 的分型<sup>43</sup> (引子序列詳如附表 1), 細菌染色體 DNA 的抽取, 按照我們先前所使用的方法加以進行<sup>44</sup>。使用 Gene Amp PCR system 9600 進行 PCR, 對於 PCR 的產物, 則使用 377 automated fluorescent DNA sequencing system 進行基因序列分析。再將所得之結果, 與 website: [www.mlst.net](http://www.mlst.net) 之資料庫進行比對, 對每一



MRSA 菌株，給定一組 7 個數字的序列，而後比對其 MLST 之 sequence type。

(3) SCCmec elements 之型別判定:MRSA 所攜帶的 SCCmec element 之型別判定，乃依照 Zhang et al 等人所提出的聚合酶鏈鎖反應 (PCR)，來加以判定<sup>13</sup>。PCR 進行的條件為：94°C 5 分鐘，接著 10 個循環的 94°C 45 秒鐘，65°C 45 秒鐘，72°C 1.5 分鐘；接著再 25 個循環的 94°C 45 秒鐘，55°C 45 秒鐘，72°C 1.5 分鐘；最後 72°C 10 分鐘。進行 PCR 所需的引子詳如附表 1。

(4) PVL gene 的偵測:依照 Lina et al 等人提出的方法來偵測 PVL gene<sup>45</sup>。PCR 的條件則為 94°C 30 秒，55°C 30 秒，72°C 1 分鐘，共進行 30 個循環。進行 PCR 所需的引子詳如附表 1。

### 3. 資料分析：

分析每一分年血液分離出之 MRSA 菌株，對各種抗生素，包含 teicoplanin, vancomycin, linezolid, tigecycline, daptomycin, fusidic acid, clindamycin, erythromycin, ciprofloxacin, minocycline, gentamicin, 以及 trimethoprim/sulfamethoxazole 等的 MIC 分佈；MRSA 菌株中有多少是對 vancomycin 具感受性但 MIC 值偏高 (2 µg/mL)、多少是 vancomycin intermediate (MIC = 4 or 8 µg/mL)、多少是 vancomycin resistant (MIC ≥ 16 µg/mL)；MRSA 菌株 PFGE 分子分型的分佈、PVL 基因的盛行率、

SCC*mec* element typing 之分佈、MLST 之分佈。並利用 MLST 與 pulstotype 加以分層，考慮不同的 MLST 分型、pulstotype 下，各種抗生素感受性、vancomycin 抗藥性、PVL 基因之有無、與 SCC*mec* element typing 之分佈；也利用地域來源加以分層，考慮不同的地域來源下，各種抗生素感受性、vancomycin 抗藥性、PVL 基因之有無、pulstotype、MLST typing、與 SCC*mec* element typing 之分佈。最後比較研究期間，上述各參數的逐年狀況。

## 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

### 1. 菌屬的鑑定及儲存

使用 MALDI-TOF 進行腸球菌菌種的鑑定，改用此系統的準確度與分生的鑑定相同，但效率和正確性會更好。臨床血液培養的菌株如經鑑定為腸球菌屬則重新培養並保留在-70°C 含 10% glycerol 的 Luria-Bertani (LB) 培養液裏。

### 2. 抗生素敏感性試驗

本研究所納入的菌株將利用 E-test 操作 vancomycin, tigecycline, teicoplanin, daptomycin、及 linezolid，另外 vancomycin 的敏感性試驗將另外使用 CLSI 所建議的 broth microdilution method 來檢測最小抑菌濃度 (MICs)<sup>33</sup>，本研究的抗生素敏感性試驗將用 *S. aureus* ATCC 29213 和 *E. faecalis* ATCC 29212 兩株菌株當作對照菌株，tigecycline 的判讀標準將以 FDA 所建議的為主<sup>34</sup>，而其他抗生素的判讀標準則以 CLSI 為標準<sup>35</sup>。

### 3. 萬古黴素抗藥 *van* 基因偵測

對萬古黴素具有抗藥性的腸球菌臨床菌株進行已知 vancomycin 抗藥性 7 種 *van* 基因的偵測，包括 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG* 基因分型<sup>46,47</sup>（引子序列詳如表 1），進行聚合酶鏈合反應增幅偵測菌株抗藥性基因的有無，作用條件為 94°C 5 分鐘，35 循環 94°C 60 秒，依不同引子設定 58~60°C 60 秒，72°C 60 秒，然後再 72°C 10 分鐘。產物以 1.5% agarose gel 進行電泳分析，以 *E. faecalis* ATCC 29212 作為陰性對照組。

### 4. 脈衝式電場膠體電泳分析(PFGE analysis)

依過去所述之方式製備細菌的基因體 DNA 並進行脈衝式電場膠體電泳分析<sup>36</sup>。依據製造廠所建議之方法使用限制酶 *SmaI* 將 DNA 切為片段，再利用脈衝式電場，以 0.5 倍 TBE 溶液作為脈衝液，在 1% 洋菜膠體進行電泳分離這些片段，電泳時間 22 小時，電壓 200V，設定溫度為 14°C，電場轉換時間為 2 至 40 秒，所使用之儀器為 Bio-Rad CHEF MAPPER apparatus。電泳結束後以 ethidium bromide 進行膠體的染色，在紫外光下照相，所得之基因體 DNA 染色條帶將根據 Tenover 等人所述之方法進行判讀<sup>37</sup>。

### 5. 多重基因分析比對(multilocus sequences typing)

本研究使用七個管家基因(housekeeping gene)，包括 *adk* (adenylate

kinase), *atpA* (ATP synthase, alpha subunit), *ddl* (D-alanine:D-alanine ligase), *gyd* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), *gdh*(glucose-6-phosphate dehydrogenase), *purK* (phosphoribosylaminoimidazol carboxylase ATPase subunit), and *pstS* (phosphate ATP-binding cassette transporter) 做比對，所有的實驗步驟將如之前的參考文獻<sup>48</sup>。Primers 的基因序列如附表 1。而 7 組管家基因定序的結果，會上網比對 MLST 資料庫(<http://efaecium.mlst.net>)，以得到 ST 分型的結果。

## 子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

### 1. 抗藥性基因檢測回饋機制：

執行方式為實驗室端檢出抗藥性基因（如 KPC-、NDM-、OXA-..）的同時，(a) 除立即直接通知該發生醫院外，(b) 並同步通知子計畫六聯絡窗口，以便立即轉知疾病管制署感染管制及生物安全組。透過與衛生主管機關合作，迅速蒐集發生個案之基本資料，包含有個案來源、年齡、入院日至出院日天數、住院科別、入院日至採檢日天數、採檢部位、侵入性裝置使用狀況、預後（動態）等。另，建置有各醫院之抗藥性基因分析資料庫，據此持續監測當月各抗藥性基因檢出率跟去年同期比之趨勢變化，如有異常並能即時回饋資訊給該發生醫院，以利該院進行調查並實施感染管制介入措施。

2. 「對 carbapenem 具抗藥性腸道菌(CRE)感染管制措施 (含 KPC&NDM-1)」各醫院臨床實務執行及有效介入之差異性分析：

資料提供之流程，以歷年所有之參與計畫合作的醫院為對象，透過電子郵件提供該院現有之感控措施等相關文件檔案至子計畫六執行單位。資料提供之單位分別為感染控制委員會/感染控制中心(室)/感染科。另，為了探討不同醫療機構執行遏阻多重抗藥性細菌傳播發生之風險所採取之感染管制措施，及所面臨之實際問題。於第三年起(2014)，另採線上調查表填寫方式，進行「醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況(Clinical Online Network Practice Questionnaire)」調查。主要目的是藉以瞭解機構內特別是針對 CRE (含 NDM-1& KPC ) 實務執行感管措施(含採取之隔離防護措施、處置及隔離條件)及有效介入之差異性，希冀作為提供衛生福利部疾管署感染管制措施臨床建議之參考。

3. 運用世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) WHONET Software (<http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>) 及美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Epi Info (<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>) 等統計軟體，比較兩者之於醫院內部及院際間常規監測下菌株消長趨勢或群突發警訊之適切性。

操作方式為彙整各計畫合作醫院端各自登錄於雲端資料庫的 CRE 個案資料後，再依據該軟體格式內容逐筆輸入各項資料，如相關代碼設

定(醫院名稱及菌株類型)、實驗室相關數據，警戒值設定等；資料輸出可依據監測指標進行相關數據分析，並可依據不同需求而產生不同圖表。

## 子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

### 1.研究設計

我們將進行多中心的病例對照研究，病人來源包含參與本計畫的 18 家區域醫院以上等級的醫院。收集的病例為感染 CRE 的住院病人，我們藉由每天在各自醫院的微生物的細菌培養報告中去收集研究的病例，每一個病例於其醫院選擇一個對照病例，CRE 的對照組是 carbapenem-susceptible *Enterobacteriaceae* (CSE)、對照組選擇的條件並需同時具備下面的條件：和病例具相同的感染部位、年齡相差 5 歲以內、診斷的時間與病例相距一個月內；符合的對照病例再隨機選擇 1 個來和病例作對照，如有多個個案符合對照條件，則隨機選擇 1 個來和病例作對照，如無符合條件的對照組，則依序放寬條件為診斷時間(診斷的時間距離最近的個案組，但不超過當年年度為原則)及年齡。病歷個案收集的排除的條件為:個案菌株培養來源為門診，且未在 48 小時內入院(因無入院，資料收集不完整，無法分析)。

### 2.病例的追蹤及預後

所有收錄的病人將追蹤至出院或是死亡，我們將分析其感染抗藥性

細菌的危險因子、總死亡率、住院天數、抗生素治療的結果以及死亡率的危險因子。

### 3.資料的收集

我們將從病歷中收集下列的資料：

病人基本資料：年齡、性別、感染部位、病人的來源(家中，其他醫院或是其他慢性療養機構)及感染型式(社區型、院內感染或是健康照顧機構相關感染)，過去三個月的住院情況。

感染時的嚴重度 (APACH II score、SOFA score、APACHII score 所收集的資料包含病人的體溫，血壓，心跳，呼吸速度，氧氣使用狀況，血中鈉離子，鉀離子，血中肌肝酸，血小板數量，白血球數量，動脈血的 PH 值，其中動脈血的 PH 值當病人的感染情況非相當嚴重時，臨床常規不一定會執行，當無資料值將以 0 分計算，病人意識狀態(Glasgow coma scales, GCS)，年紀，與重大慢性疾病的有無等資料加以計算；而 SOFA score 所紀錄的資料為氧氣使用狀況，病人的意識狀態，血壓與是否適用強心劑，血小板的數量與血中肌肝酸的值來計算，感染是否以嚴重敗血症或是敗血性休克表現可由上述所收集的資料來判斷、感染當時其他與預後相關的實驗室檢驗數據血中的白蛋白、紅血球數量等。

潛在疾病的嚴重度以 Charlson score 評估，收集的資料為病例所記載以下疾病的有無，愛滋病、心肌梗塞，鬱血性心臟病，周邊血管疾病，

慢性肺氣腫，過敏免疫風濕科疾病，潰瘍性疾病，白血病，淋巴瘤，腫瘤疾病的轉移，腎臟疾病，腦血管疾病，肝臟疾病與糖尿病。

感染當時身上與感染可能相關的管路：血液透析管路，胸腔與腹腔的引流管，氣管內管，中央靜脈導管的有無。

除上列所列資料外另外收集病人感染時初次所使用的抗生素(超過3天以上)以及病人本次住院的癒後(死亡或是存活)與住院天數。

#### 4.統計分析

我們使用 backward, conditional stepwise multivariable logistic regression model 來分析感染抗藥性細菌的危險因子以及死亡率的危險因子。



### (3) 結果

#### I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉

##### (I) CRE

在 412 株 CRE 中，有 50 株因為不符收菌標準(同一病人不同部位重複收菌，菌種鑑定有誤或 MIC 不符收菌標準)而被剔除，因為有些醫院只有用 ertapenem 的 disc 篩選，所以就只能收 ertapenem resistant 的菌株，而很多 ertapenem resistant 的菌株對於 imipenem 或 meropenem 是敏感的，所以最終被剔除而導致數目上有減少。

#### 子計畫 1 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學分析

##### 1. 菌株和藥物敏感試驗性試驗結果

在被剔除後餘下的 362 株 CRE (*K.pneumoniae* 298 株及 *E.coli* 64 株)，這一批菌對各類藥物的 MIC<sub>50</sub>，MIC<sub>90</sub> 和抗藥性比率見表 2 和表 3。這 298 株 *K. pneumoniae* 對 penicillin 類中的 ampicillin，對 non-expanded spectrum cephalosporins 中的第一代藥物 cefazolin 和第二代藥物 cefuroxime，對 expanded spectrum cephalosporins 中的第三代藥物 ceftazidime，對 antipseudomonal penicillins+beta-lactamase inhibitors 中的 ticarcillin-clavulanic acid，共 4 類藥物中的至少一種藥物的 non susceptible 比率都達 100%，符合國際間對腸內菌定義的多重抗藥標準(大於等於三類藥物，每一類藥物至少有一種 non susceptible)，所以它們屬於多重抗藥性

細菌(MDR, multidrug-resistant)。對 quinolone 的 non-susceptible rate ciprofloxacin(91.9%)，levofloxacin(87.2%)。對 aminoglycoside 類的抗藥性沒有那麼高，對 gentamicin 和 amikacin 的 non-susceptible rate 分別是 61.4% 和 27.1%。還有一個重要的發現就是在 *K. pneumoniae* 中 colistin 的抗藥性 (EUCAST guideline, >2µg/mL) 比率也由去年的 14.5%，變成今年的 19.8%，其中有 11 株帶有 KPC-2 基因。colistin 用於 carbapenem resistant 的治療，屬最後線用藥的藥物，限用於抗生素無效的革蘭氏陰性菌，國外目前也只有零星的幾個國家有 colistin resistant 的報導，對治療 NDM-1 有效的 tigecycline 也有抗藥菌株的出現 (13 株, 4.4%)。在 *E.coli* 部分，它對下列幾項藥物的抗性達到了 100%，包括 ampicillin, ceftazidime, ceftazolin, cefoxitin, cefuroxime, cefotaxime, Ticarcillin-clavulanic acid, Piperacillin-tazobactam。但是與 *K. pneumoniae* 相比下列藥物的抗藥性明顯低於 *K. pneumoniae* 包括：amikacin(9.4%)，ciprofloxacin(79.7%)，colistin(7.8%)，gentamicin(46.9%)，levofloxacin(78.1%)，Sulfamethozole/Trimethoprin(62.5%)，Tigecycline(0%)。

## 2. 脈衝式電場膠體電泳分析和多重基因分析比對

CR-*K. pneumoniae* 共計 298 株，經由 PFGE 分型後，除了有 7 株菌株沒有辦法以限制酵素切出圖譜，其餘 291 株菌株根據 Tenover 等人判讀標準，顯示在台灣流行菌株並未有北中南地區性的流行，而是在本地區共通性的散播(圖 1)。

本年度收菌中目前共收有63株KPC-*K. pneumoniae*之菌株，它們在PFGE分型有相似的pattern，除了B-225及G-50這兩株屬不同clone以外，其餘KPC菌株為同一clone（主要分布於cluster 3），指出在台灣可能有群聚感染的現象(圖 2)。另共計收有6株OXA-48，都出現在中區醫院(S, n=5；U, n=1)，其中S醫院有三株為同一個clone，指出此醫院之OXA-48可能有群聚感染的問題存在(圖3)。

而在CR-*E. coli*共計64株，經由PFGE分型後，約有6個小clone，為北區醫院有三個clone(A-243、B-180、B-187；A-255、B-212及F-41、F-51)，其餘皆為基因型相異(圖 4)，而南區醫院有一株OXA48陽性菌株，為境外移入個案，此菌株沒有辦法切出PFGE圖譜。

根據 pulsotype 80% 相似度為做區分同源性依據，不同 pulsotype 進而做 MLST 分型，同一 pulsotype 也選用一株菌株做 MLST，因此共計用 94 種不同的 pulsotype 來進行 MLST，MLST 分型結果除了部分為 New type (21/94, 22%) 以外，其餘以 ST11 (16/94, 17%) 為主要 ST，其次為 ST15 (10/94, 11%) 及 ST37 (5/94, 5%)，ST1、ST23、ST268、ST661 (3/94, 3%)，ST36 (2/94, 2%)其餘為不同 ST，分別為 ST4、ST20、ST29、ST45、ST48、ST107、ST111、ST235、ST278、ST307、ST327、ST378、ST412、ST475、ST495、ST515、ST534、ST556、ST580、ST665、ST709、ST784、ST950、ST1147、ST1224、ST1411、ST1544、ST1618 (1/94, 1%)，如圖 5。而在不同醫院收到的 KPC 菌株，有三種 pulsotype，

利用 MLST 分型後大多皆為 ST11，除了 G-50 為 ST15，顯示某一類的 ST11 clone 具有特別容易帶有 KPC 抗藥基因的趨勢(圖 3)；而 OXA-48 菌株亦皆為 ST11 (圖 4)。

而 *E. coli* 共計有 64 株，全做 MLST 後，除了部分為 New type (2/64, 3%) 以外，其餘菌株以 ST131 (等同另一 MLST scheme 所訂之 ST43)(22/64, 34%) 為主，其次為 ST405 (6/64, 9%)，ST2003 (5/64, 8%)，ST68、ST457 (3/64, 5%)，ST354 (2/64, 3%)，其餘皆為不同 ST，分別為 ST10、ST38、ST46、ST58、ST67、ST69、ST77、ST117、ST156、ST216、ST349、ST410、ST617、ST963、ST1011、ST1177、ST1193、ST1340、ST2773、ST3033 及 ST3472 (1/64, 2%)，如圖 6。而南區醫院有一株 OXA48 的陽性菌株，為 ST405。

## 子計畫 2 國內 CR-*Klebsiella* spp. 之抗藥性機轉研究

### 1. Carbapenemase, AmpC 和 ESBL 基因檢測的結果

首先我們對目前較受矚目的 KPC 和 NDM-1 基因進行調查。在 298 株 CR-*K. pneumoniae* 中，我們發現了 63 株 KPC 陽性，經過定序和序列比對之後確認它們都是 KPC-2，NDM-1 基因有被發現一株在南部。而 298 株 CR-*K. pneumoniae* 的 ESBL、Carbapenemase 和 AmpC 基因檢測的統計數目詳如表 4、表 5、表 6。

## 2. 細胞外膜孔蛋白分析

外膜缺失的調查完成 298 株，Omp35 缺失的有 284 株，Omp36 缺失的也有 160 株，Omp35 和 Omp36 同時缺失的有 152 株。外膜缺失與合併 carbapenemase，合併 AmpC beta-lactamase 以及 合併 ESBL 的統計顯示於表 7，由於大部分菌株產生多個 beta-lactamase 我們在統計 carbapenem 抗藥機制時採單一計算為原則(不重複)，優先計算 carbapenemase (順序是 KPC-2 > OXA-48 > IMP-8 > VIM-1)，其次是 AmpC (在 *K. pneumoniae* 菌是優先算 DHA-1 再算 CMY-2)。

### 子計畫 3 國內 CR-*E. coli* 與其他 CRE 之抗藥性機轉研究

#### 1. Carbapenemase, AmpC 和 ESBL 基因檢測的結果

在 *E. coli* 部分，64 株中 KPC、IMP 沒有發現，但有發現 1 株 NDM-5，1 株 OXA-48，2 株有 VIM；AmpC 有發現 55 株有 CMY-2，2 株有 DHA-1；ESBL 發現 5 株有 OXA-1，2 株 SHV-12，30 株 TEM 基因陽性，CTX-M 基因中屬 CTX-M-1 Group 的有 20 株，屬 CTX-M-9 Group 的有 17 株(表 8)。

#### 2. 細胞外膜孔蛋白分析

外膜缺失的調查完成 64 株，OmpC 缺失的有 51 株，OmpF 缺失的有 59 株，OmpC、OmpF 全部缺失的有 47 株。在統計 carbapenem 抗藥機制時採單一計算為原則(不重複)，優先計算 carbapenemase (順序是

NDM-> OXA-48> VIM-1)，其次是 AmpC (在 *E. coli* 則是優先算 CMY 再算 DHA-1)最後是 ESBL，見表 8。

從 2014 年的監測結果來看，*E. coli* 的抗藥性沒有 *K. pneumoniae* 嚴重。*E. coli* 中 NDM- 和 OXA-48 雖有被發現，但各只有一株，並沒有爆發的情形，KPC、IMP-8 始終沒有被發現。在臺灣 CRE 的主要抗藥機制仍是外膜缺失合併 AmpC beta-lactamase 為主。KPC-*K. pneumoniae* 菌株在今年持續增加，並呈現上揚趨勢(2013 年 1-8 月有 52 株，2014 年 1-8 月就有 63 株)，所以持續的監測和感染控制的介入是當務之急，此外對 colistin 和 tigecycline 等一些用於 CRE 或 ESBL 產生菌治療的後線藥物的抗藥性也將持續在我們的警惕監測之中。

## (II) MRSA

### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

本研究計畫執行期間，截至 2014 年 9 月 30 日止，兩年半符合收菌標準的菌株為 1013 株。其中包含 2014.01~2014.08 月份菌株，來自無菌部位檢體之 MRSA 351 株（北部 150 株，中部 74 株、南部 116 株、東部 11 株）。

以兩年半所收集的 1013 株 MRSA 菌株進行分析，在藥物的感受性分析上，對 ciprofloxacin 具感受性的為 31.9%，對 clindamycin 為 27.5%，對 erythromycin 為 11.2%，對 gentamicin 為 22.5%，對 rifampin 為 80.4%，對

tetracycline 為33.7%，對trimethoprim/sulfamethoxazole 為50.0%，對linezolid 為99.4%，對daptomycin 為94.9%，對teicoplanin 為96.0%，對vancomycin 為97.3%（20株MIC為4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，2株MIC為8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

對於 vancomycin 的 MIC 分布，分析如下：MIC 為 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的佔 0.7%，MIC 為 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的佔 47.4%，MIC 為 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的佔 49.4%，MIC 為 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的為 2.1%，MIC 為 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的為 0.4%。

主要的MLST型態為ST239（計447株），ST59（計190株），ST45（計81株），ST5（計91株），ST30（計34株），ST8（計20株），ST900（計20株），和ST573（計11株）；其餘包含ST6，7，15，22，72，81，97，188，241，338，508，672，770，834，1054，1448，1598與2483等計38株（有81株為untypable）。MLST之逐年分布，如圖 7所示，顯示年度間的差異並不大；但ST45菌株，在2013年有短暫增加的趨勢，而ST59則有緩慢增加、但ST239則有緩慢減少的趨勢。PFGE分子分型的結果如圖 8。

在SCC*mec* element的分型分析上，type II有95株，type III有474株，type IV有167株，type V有184株，untypable的有93株。在PVL基因有無的偵測上，總計有92株MRSA被測得帶有PVL基因。

考慮地域分布與MRSA菌株對各種抗生素感受性的關係，由於來自台灣東部的菌株只有27株，故摒除臺灣東部不予分析（圖 9）。由圖9可知，在後線抗生素的感受性上，來自於南北臺灣的菌株並沒有明顯的差異；而對於ciprofloxacin、clindamycin、和trimethoprim/sulfamethoxazole感受性，

則以南台灣較好；對tetracycline之感受性，則以中台灣、南台灣優於北台灣。對vancomycin不具感受性的22隻菌株（散佈於9家醫院），13株來自於北台灣（編號A醫院3株，編號D醫院9株，編號B醫院1株），2株來自中台灣（編號S醫院），6株來自於南台灣（編號L醫院3株，編號K醫院1株，編號J醫院2株），1株來自東台灣（編號O醫院）。對linezolid不具感受性的7隻菌株中，3株來自北台灣（編號A醫院、編號D醫院）、1株來自中台灣（編號S醫院）、3株來自南台灣（2株來自編號J醫院，1株來自編號T醫院）；對daptomycin不具感受性的49株菌株當中，來自北台灣的有31株（編號A醫院7株，編號B醫院5株，編號C醫院4株，編號D醫院10株，編號E醫院2株，編號F醫院3株），來自中台灣的有5株（編號G醫院3株，編號S醫院2株），南台灣有13株（編號J醫院3株，編號K醫院4株，編號L醫院6株）。

依MLST types來考慮藥物的感受性，詳見圖 10（僅分析主要的MLST types，ST239，ST59，ST45，ST5）。相較於ST 239菌株，ST5、ST45、ST59菌株明顯的對非beta-lactams類抗生素較具感受性；而ST45更明顯對clindamycin的感受性超過80%；ST5則對rifampin的感受性較其他三者來的低。至於在後線抗生素方面，24株VISA菌株中，屬於ST239的有18株，屬於ST5的有1株，屬於ST59的有2株，其餘3株為untypable；而對daptomycin不具感受性的49菌株中，7株屬於ST5，2株屬於ST45，10株屬於ST59，23株屬於ST239，而ST30，81，508，573，900則各有1株，另外有2株為Untypable；而對linezolid不具感受性的菌株中，2株屬於ST5，3株屬於ST59，



1株屬於ST239，1株為untypable。

考慮北、中、南、東台灣之分離菌株主要MLST分布，ST239、ST59、ST45、及ST5分別佔50.7%、49.2%、27.8%、89.3%，15.0%、17.5%、26.2%、3.6%，9.0%、4.8%、8.8%、0%，與9.2%、9.5%、9.5%、0%；可見北台灣相較於南台灣，有較多的ST239，較少的ST59。

在不同MLST types的SCC*mec*分型之分布中，ST239的菌株，均帶著type III的SCC*mec* element；而ST59的菌株，則有19株帶著type IV的SCC*mec* element，另外169株帶著type V的SCC*mec* element；ST5的菌株，則均帶著type II的SCC*mec* element；ST45的菌株中，有69株帶著type IV的SCC*mec* element，有12株帶著type V的SCC*mec* element；ST30帶著type IV的SCC*mec* element。在不同MLST types的PVL基因有無之分布中，帶有PVL基因的菌株，分別屬於ST5（1/91），ST8（13/20），ST30（10/34），ST45（SCC*mec* type IV, 1/69; SCC*mec* type V, 1/12），ST59（52/190，均屬於SCC*mec* type V），ST239（5/447），ST508（1/6），ST900（1/20），ST1149（1/3），與ST1598（1/1）；帶有PVL基因的菌株，絕大多數攜帶著type IV或V的SCC*mec* element，僅有6株帶著type II或III。

有關vancomycin和teicoplanin這兩個同屬於glycopeptides類的抗生素，MRSA菌株對其最低抑菌株對其最低是否一致，本研究計畫亦深入分析，由表9可知，部分菌株對vancomycin和teicoplanin的最低抑菌濃度並不一致；特別是那些對vancomycin之MIC為1-4 µg/mL的菌株，其teicoplanin之

MICs可由0.25 -16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 不等，差異頗大。

另外，daptomycin是臨床上用來治療對vancomycin之MIC偏高（ $> 1\mu\text{g}/\text{mL}$ ）的MRSA菌株的重要用藥。當MRSA對vancomycin的MIC值為2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （410株）時，有115株對daptomycin的MIC為小於或等於0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，有258株為1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，有37株為大於或等於2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （抗藥性）；當MRSA對vancomycin的MIC值為4或8時（即為VISA，計22株），有12株對daptomycin的MIC為1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而另外10株對daptomycin的MIC均為大於或等於2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （抗藥性）。就daptomycin的MIC逐年分布來說，MICs $\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 之比率，2012年為34.0%，2013年為42.6%，2014年為53.3%，有明顯增加的現象（ $P<0.001$ ）；抗藥的49菌株之逐年分布，2012年為21株（5.7%），2013年為13株（4.3%），2014年為15株（4.5%），並無逐年增加之趨勢。

22株VISA菌株的藥物感受性如圖11所示，顯見最有效之藥物為linezolid，而daptomycin僅有54.4%之感受性。由圖12的PFGE patterns可知，VISA菌株目前並無明顯的clonal spread之現象；但daptomycin-resistant MRSA則有。在三年的研究期間，VISA之盛行率有增加（未達統計學上意義）的趨勢（2012年為1.6%，2013年為2.3%，2014年為2.7%）。

### (III) VRE

#### 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

2014.01~2014.08月份菌株，血液培養的VRE總共收菌169株，其中有4株經再次檢測後vancomycin藥敏結果確認為感受性或其他檢體別不符合送菌標準，因此納入研究共165株。經鑑定確認*E. faecium*占165株(100%)。菌株收集來自18家醫院(圖13)。以北部6家醫院收集92株(55.8%)最多，南區5家院收集58株(35.2%)次之，以及中區2家醫院收集6株(3.6%)及東區1家醫院9株(5.5%)。

#### 1. 藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果分析

在收集的 165 株 VRE 菌株中，已全數完成藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測，所有 VRE 菌株皆為 *van A* 基因型。165 株 *van A* 基因型 VRE 的最低抑菌濃度(MIC)檢測的結果(表 10)。VRE 對 vancomycin, teicoplanin, tigecycline, daptomycin 及 linezolid 等 5 種抗生素的抗藥性分別為 100%、94.5%、4.2%、2.4%、0%。對於後線的抗 VRE 藥物 linezolid、tigecycline、daptomycin 的 MIC<sub>90</sub> 依然在感受性範圍，但對 tigecycline、daptomycin 二種抗生素已有抗藥菌株，分別為 7 株及 4 株。*vanA* 基因型對 vancomycin 的 MIC 皆超過 >32μg/mL，但對 teicoplanin 藥敏有 9 株為感受性(≤8μg/mL)，即 *vanB* 表現型，占 5.5%，分佈於北部四家醫院(cgmhkl、cgmhlc、ntuh、tsgh)、南部及東部各一家醫院(cgmhcy、tzuchi)。

## 2. 脈衝式電場膠體電泳(PFGE)分析和多重基因分析(MLST)比對

在MLST分型方面，165株VRE-fm菌株經eBURST program分析結果如圖 14。所有VRE-fm菌株MLST分型結果，共可分20型，皆屬於clonal complex 17(CC17)。其中以ST78、ST17、ST341型最多，各占58株(35.2%)、56株(33.9%)、22株(13.3%)，其次ST414與ST252各占5株(3.0%)；其他各型分別占1-3株；另外我們也發現了7株(4.2%)新的ST型，北區醫院占3株，南區醫院3株，東區醫院1株。各種ST型在醫院的分佈如圖 13，ST78型在全台的10家醫院中都有發現，主要分佈在cgmhkl、ntuh、tsgh、cgmhcy、chimei、nckuh、tzuchi。ST17型也在10家醫院發現，主要分佈在cgmhkl、ntuh、nckuh。ST341在6家醫院發現，主要分佈在ntuh。

VRE-fm的脈衝式電場膠體電泳分析結果如圖 15、16、17，我們分析了165株菌株，共分成69種pulsotype型。其中ST78有一主要的pulsotype I占28株(48.3%)，其分布為北部醫院10株 (4家醫院)，中部醫院2株，南部醫院15株 (4家醫院)，東部醫院1株，其中以nckuh 7株及cgmhkl 6株最多；ST17的pulsotype則較分散，只發現一個pulsotype III有5株 (8.9%)，其分佈北、南部3家醫院(各1-2株)；ST341主要的pulsotype II占8株(36.4%)，其分布在北、中、南部5家醫院，各1-2株。其他pulsotype則無醫院或區域的群聚現象。

## II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌 (CRE) 之成效

### 子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

2014.01~2014.08 月份菌株共收集 412 株 CRE 菌株 (CR/*K. pneumoniae* 323 株 & CR/*E. coli* 89 株)，經菌株鑑定及 MIC 測試後 (排除 50 株)，符合收菌標準的僅存 362 株 (CR/*K. pneumoniae* 298 株 & CR/*E. coli* 64 株)。這些菌株於北、中、南、東等各部地理分佈情況顯示，北部 7 家醫院有 181 株 (CR/*K. pneumoniae* 153 株 & CR/*E. coli* 28 株)，中部 2 家醫院有 86 株 (CR/*K. pneumoniae* 69 株 & CR/*E. coli* 17 株)、南部 7 家醫院有 86 株 (CR/*K. pneumoniae* 70 株 & CR/*E. coli* 16 株)、東部 2 家醫院有 9 株 (CR/*K. pneumoniae* 6 株 & CR/*E. coli* 3 株)。檢體類別則以尿液 (123 株)、痰液 (81 株) 為最多，其次為血液 (32 株)、傷口分泌物 (22 株)、膿 (11 株)、膽汁 (9 株)、腹水 (9 株) 以及其他 (75 株)。

#### (1) 抗藥性基因檢測回饋機制

CRE 菌株之抗藥性基因檢測結果顯示，2014.01~2014.08 月份菌株共篩檢出極易基因轉移且具高度傳播擴散風險的 63 株 KPC、1 株 NDM 及 7 株 OXA-48 等抗藥性基因。CRE 中具有 KPC 抗藥性基因的 *K. pneumoniae* 高於 *E. coli* (CR/*K. pneumoniae* : CR/*E. coli*, 63 : 0)，具有 NDM 抗藥性基因的 CRE 僅為 *E. coli* (CR/*K. pneumoniae* : CR/*E. coli*, 0 : 1)，而值得關注的是自 2013 年開始出現出具有 OXA-48 抗藥性基

因的 CRE，2014 年延續檢出（CR/*K. pneumoniaec* : CR/*E. coli*, 6 : 1），同時 2014 年 3 月亦出現有第一株 NDM-5（CR/*E. coli*）。

CRE 具抗藥性基因菌株之地理分佈，63 株具 KPC 抗藥性基因菌株分佈概況為北部 30 株、中部 24 株、南部 9 株、東部 0 株；其中 KPC-2 無論是 CR/*K. pneumoniaec* 或 CR/*E. coli* 均以北部的醫院居多，其次為中部及南部，KPC-17 則分別出現於北部一家醫院及南部三家醫院。NDM-5 僅出現於南部某一家醫院。7 株具 OXA-48 抗藥性基因之菌株分佈概況為北部 0 株、中部 6 株、南部 1 株、東部 0 株；以中部醫院檢出居多，其次為南部，均為 CR/*K. pneumoniaec*，僅有 1 株 CR/*E. coli* 出現於南部某一家醫院。

整體而言，CRE 具抗藥性基因菌株之地理分佈，KPC-2 普遍聚集於北部醫院，KPC-17 北部醫院出現兩例，另六例則聚集於南部醫院；NDM-5 出現於南部醫院，OXA-48 則聚集於中部醫院。

具 KPC 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，以尿液（26 株）最多，其次為痰液（12 株）、血液（4 株）、傷口分泌物（4 株）、糞便（4 株）、膽汁（4 株）、膿（2 株）、胸水（1 株）、肛門拭子（1 株）、膿瘍（1 株）、尿管（1 株）、導管末端（1 株）及其他（2 株）。檢出具 NDM 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，尿液（1 株）。檢出具 OXA 抗藥性基因菌株之 CRE 檢體類別，尿液（4 株）最多，其次為痰液（2 株）、膿（1 株）。是故，無論是 KPC、NDM 或 OXA 等抗藥性

基因菌株之檢體類別均是以尿液檢體最多，痰液檢體次之。

CRE 菌株檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率 2014 年度為 17.4% (63/362)；而分佈於北、中、南、東各部之 KPC 抗藥性基因檢出率之地理分佈趨勢顯示，則為北部 16.6% (30/181)、中部 27.9% (24/86)、南部 10.5% (9/86)、東部 0% (0/9)。整體而言，有逐年逐月升高趨勢，2014 年度以中部居高。另，2014 年度自 CR/*K. pneumoniae* 檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 21.1% (63/298)，而其分佈狀況為北部 19.6% (30/153)、中部 34.8% (24/69)、南部 12.9% (9/70)、東部 0% (0/6)；各醫院 CR/*K. pneumoniae* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例，詳見表 11。2014 年度自 CR/*E. coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 0% (0/64)；各醫院 CR/*E. coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例，詳見表 12。

### 甲、 成效

由本計畫所建置之各醫院抗藥性基因分析資料庫的資料顯示，兩年半(2012~2014.08)共篩檢出極易基因轉移且具高度傳播擴散風險的 KPC-、NDM-及 OXA-48 等抗藥性基因中，發現 CR/ *K. pneumoniae* 持續不斷感染 KPC 菌株的個案增加，OXA-48 也有類似傾向。NDM 則為 CR/ *E. coli*。

而以計劃期間當月 KPC 檢出率跟去年同期比之 KPC 變化趨勢顯示，18 家計劃合作醫院共有 7 家（六家醫學中心及一家區域醫院）出現警訊，比例達 38.9%。依據本計畫之回饋通知機制，均立即通知該院提

醒儘早介入調查或轉知相關單位處理，藉以釐清是否有關連或為單一事件。各醫院 KPC 檢出率趨勢分析結果，分述如下：

編號A醫院：2012年度1~12月共檢出11例KPC，檢出率為10.7% (11/103)。2013年度1~12月共檢出9例KPC，檢出率為18.8% (9/48)，同年12月檢出1例OXA-48個案。以2014年1~8月份跟去年（2013年）同期比，2014年檢出率為11.9% (5/42) 相較於2013年的20.6% (7/34)，雖減少了8.7%，如圖 18，但1~4月為零檢出，5月出現該院第一例KPC個案為KPC-17，6月又連續新增3例，值得關注的是除了2例KPC-2外，又發生第二例KPC-17。該院目前所出現的CRE抗藥性基因檢出形態有KPC-2、KPC-17及OXA-48。

編號B醫院：2012年度1~12月共檢出5例KPC，檢出率為13.5% (5/37)，個案散發零星出現於不同月份。2013年度1~12月共檢出34例KPC，檢出率為33.7% (34/101)，但自2013年從1月到4月連續檢出每個月至少3株(含)以上KPC，最高單月達6株，依據趨勢圖顯示疑似有KPC群聚發生，經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，5月以後KPC檢出率逐月有趨緩，但每月仍持續有新增個案且至少為2例(含以上)，至9月份檢出率又竄升達66.7% (2/3)，10、12月KPC個案更高達4例，檢出率介於22.2~ 66.7%，疑似第二波KPC群聚，院方持續關注並挹注感控措施後，直到2014年2月檢出率趨緩下降，自3月後延續去年雖有減少之趨勢，但目前每月仍至少有1例新增個案(大部分個案均為KPC-2，唯獨2013



年10月份檢出1例為該院且是本計畫首例之KPC-3個案)，6月則新增檢出3例，檢出率達 42.9%，以2014年1~8月份跟去年（2013年）同期比，2014年檢出率為20.4%（11/54）相較於2013年的32.4%（23/71），減少了12.0%，如圖 19，感控措施介入後顯見成效。該院目前所出現的CRE抗藥性基因檢出形態有KPC-2、KPC-3。

編號C醫院：2012年度1~12月共檢出0例KPC，檢出率為0%（0/16）。2013年度1~12月共檢出4例KPC，檢出率為19.0%（4/21），同年11月首次檢出1例OXA-48個案。以2014年1~8月份跟去年（2013年）同期比，2014年檢出率為60.0%（6/10）相較於2013年的14.3%（2/14），增加了45.7%。依據趨勢圖顯示，2014年KPC檢出個案與去年相比，有逐月增加的趨勢，且2、3、5、6、7月連續檢出個案，檢出率介於33.3%~100%，如圖 20。該院目前抗藥性基因檢出形態有KPC-2及OXA-48。

編號D醫院：2012年度1~12月共檢出32例KPC，檢出率為35.2%（32/91），該院自2012年度2月初檢出一例KPC個案後，由趨勢圖顯示個案數及檢出率逐月增加，高峰期自4、5月起延續到10月，而以10月份檢出率為最高達62.5%（5/8），疑似有KPC群聚發生；經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，2013年度1~12月共檢出15例KPC，檢出率為17.6%（15/85），無論是送驗菌株數或檢出率均有下降趨緩。以2014年1~8月份跟去年（2013年）同期比，2014年檢出率為11.8%（6/51）相較於2013年的19.7%（12/61），減少了7.9%。整體而言，無論是送驗菌株數

( KPC個案)或檢出率均有下降趨緩，但每月幾乎均有單一發生個案，如圖 21。另於2012年9月及2013年5月各發生2例NDM-1個案，為截至目前為止(2014.06)本計畫執行期間唯一出現的院區。該院目前抗藥性基因檢出形態有KPC-2 及NDM-1。

編號 I 醫院：2012 年度 1~12 月共檢出 0 例 KPC，檢出率為 0% (0/11)。2013 年度 1~12 月共檢出 7 例 KPC，檢出率為 31.8% (7/22)，相較於去年 (2012 年) 有明顯增加之趨勢 (增加了 31.8%)；依據趨勢圖顯示，2013 年自 1 月及 2 月有 KPC 檢出後，除 3、4 月的檢出率為 0% 外，5、6、7 月份又逐月有新增個案，檢出率分別為 100.0%、 66.7%、 100.0%，疑似有散發群聚現象，經由醫院內部疫調並進行感染控制措施後，至 2014 年 1~6 月份以後 KPC 檢出率有逐月減少趨於零，偶發 1 例，以 2014 年 1~8 月份跟去年 (2013 年) 同期比，2014 年檢出率為 19.2% (5/26) 相較於 2013 年的 50.0% (6/12)，減少了 30.8%，如圖 22。今年度 4 月及 5 月陸續都有檢出 KPC，檢出率為 33.3% (1/3) 及 50.0% (1/2)。整體而言，無論是送驗菌株數 ( KPC 個案) 或檢出率均有下降趨緩，且 6、7 月雖零檢出，但 8 月新增檢出之 3 例 KPC-17 (檢出率達 42.9%)，有別於之前的 KPC-2。該院目前抗藥性基因檢出形態均為 KPC-2 及 KPC-17。

編號 S 醫院：為 2013 年新加入本計畫之醫院，2013 年度 1~12 月共檢出 10 例 KPC，檢出率為 41.7% (10/24)，依據趨勢圖顯示，該院自

2013 年 8 月份檢出首例後，每月均有檢出 2 例(含)以上之個案，檢出率介於 66.7%~ 100%，疑似有 KPC 群聚發生，而同年度的 10、12 月份別檢出 2 例 OXA-48 個案，此為本計畫首例 OXA-48 之發生醫院，經醫院高度關注且進行流病調查，同時加強執行環境清潔消毒、隔離，同時針對外院轉入或入 ICU/ RCC /RCW 的病人實施主動篩檢與預隔離措施等感染控制措施後，直到 2014 年 2 月更高達 6 例(66.7%)，但自 3 月後截至目前為止，但如以 2014 年 1~8 月份跟去年（2013 年）同期比，2014 年檢出率為 33.3%( 15/45)相較於 2013 年的 8.3%( 1/12)，增加了 25.0%。但整體而言，無論是陽性個案數或檢出率逐月均有明顯有下降或為零檢出，顯見成效，如圖 23。但值得關注的是，繼 2013 年檢出 2 例 OXA-48 個案後（10、12 月），2014 年 6、7、8 月又再度檢出 5 例。該院目前抗藥性基因檢出形態有 KPC-2 及 OXA-48。

編號 U 醫院：為 2014 年新加入本計畫之醫院，2014 年 1~8 月份之 KPC 檢出率為 22.5%（9/40），自 3 月起，每個月至少檢出一株(含)以上之 KPC，且 KPC 檢出率顯見有逐月升高的趨勢，如圖 24。8 月份新增檢出 2 例，檢出率達 50.0%，請持續關注監測，必要時亦需介入調查，藉以釐清是否有關連或為單一事件為宜。同時 6 月也同時檢出 1 例 OXA-48 個案，疑似有散發群聚現象。該院目前抗藥性基因檢出形態有 KPC-2 及 OXA-48。

## 乙、 KPC 個案流病基本資料分析

2014.01~2014.08 共所檢出有 63 個 KPC 陽性個案；透過本計畫抗藥性基因檢測回饋機制與衛生主管機關合作，目前已完整收集 32 筆資料，其餘 KPC 個案尚未蒐集完成。以實際收集為 32 筆個案資料，資料完成率為 50.8% (32/63\*100%)。僅針對 32 筆個案資料進行統計分析，結果顯示：

個案來源以醫院本身的病人居多，佔 56.3% (18/32)，其他醫院（醫院、醫院附設護理之家或呼吸照護病房）轉入的佔 28.1% (9/32)，來自人口密集機構（長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院）佔 15.6% (5/32)。

性別比為男性 53.1%(17 例)、女性 45.9%(15 例)。個案平均年齡為 75±14 歲（43~95 歲），年齡層介於 70-90 歲(含以上)居多，共 24 例佔 75.0%，其中 90 歲以上佔 6.3%(2 例)，80-89 歲佔 43.8%(14 例)，70-79 歲則為 25.0%(8 例)；年齡層介於 50-69 歲也有 5 例佔 15.6%，50 歲以下佔 9.4%(3 例)。詳見表 13。

疾病史部份，32 例都具有疾病史(100%)，其中有 3 個（含）以上疾病診斷的病人佔 84.4%(27 例)，有 2 個疾病診斷的病人佔 9.4%(3 例)，有 1 個疾病診斷的病人佔 6.3%(2 例)，疾病類型詳見表 14 說明。

這些病人當中，住院的有 32 個，這 32 個病人當中於此次住院之前三個月曾經住院的有 18 例佔 56.3%，不曾住院的有 14 例佔 43.8%。這

些個案住院超過 30 天以上的有 18 例佔 56.3%，小於(含)30 天的有 14 例佔 43.8%。平均住院天數為  $86.4 \pm 184.9$  天(0-1054)。住院超過 30 天(含)以上才採檢並檢出 KPC 抗藥性基因的 CRE 菌株有 11 例佔 34.4%。其中住院小於 30 天(含)檢出 KPC 抗藥性基因的 CRE 菌株有 21 例佔 65.6%，31-60 天為 18.8%(6 例)、61-90 天為 9.4%(3 例)、91 天以上為 6.3%(2 例)，入院後平均檢出 KPC 天數為  $49.1 \pm 148.5$  天(0-848)。而檢出 KPC 後仍繼續住院治療到出院的天數，小於(含)30 天的有 22 例佔 68.8%，31-60 天為 12.5%(4 例)、61-90 天為 9.4%(3 例)、91 天以上為 9.4%(3 例)。

病人預後部分，仍住院 3 例，已出院 20 例（其中轉到人口密集機構的有 4 例，12.5%），病危出院 2 例，往生 7 例，其他詳見表 15。

在接受侵入性導管裝置的部份，32 例個案中，4 個無接受侵入性導管裝置，28 個病人接受侵入性導管裝置，其中使用三種（含）以上侵入性裝置佔 67.9%（19/28），使用兩種侵入性裝置佔 32.1%（9/28），使用一種侵入性裝置佔 0%（0/28）。導管類型有尿管、鼻胃管、中心靜脈導管、呼吸器及其他裝置，侵入性導管類型部分，以鼻胃管使用比例最高達 96.4%（27/28），依序為尿管佔 85.7%（24/28），呼吸器佔 67.9%（19/28），其它裝置 35.7%（10/28），中央靜脈導管佔 21.4%（6/28）。

在抗生素使用方面，這 32 個 KPC 個案在感染前一個月(CRE 檢出之前)未曾使用過抗生素的佔 37.5%（12 例），曾使用 3 天以上抗生素的佔 62.5%（20 例）；在使用種類的部份，同時使用三種(含)以上抗生素

佔 70.0% (14/20) ，同時使用二種抗生素佔 25.0% (5/20) ，使用一種抗生素佔 5.0% (1/20) 。而 KPC 個案感染後使用抗生素未超過 3 天以上者有 6.3% (2/32) ，感染後使用抗生素超過 3 天以上的則有 93.8% (30/32) 。同時使用三種(含)以上抗生素佔 62.5%(20/32) ，同時使用二種抗生素佔 31.3%(10/32) ，使用一種抗生素佔 0%(0/32) 。

### **(3) 對 carbapenem 具抗藥性腸道菌(CRE)感染管制措施(含 NDM-1&KPC)」感染管制措施之臨床實務現況分析**

以歷年所有之參與計畫合作的醫院為對象，收集該院針對多重抗藥性微生物或 CRE 之感控措施等相關文件檔案，及採用網路調查表填寫方式，進行「醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況

(Clinical Online Network Practice Questionnaire)」調查。書面文件資料提供率 100%，線上調查表填寫回覆率為 100%，相關差異性分析分述如下：

書面文件資料彙整分析結果顯示，目前各家醫院對於此類抗藥性細菌的臨床照護，相同點是均採用標準措施(standard precaution)以及接觸隔離的防護措施，相異點是各家醫院的對於病人病室的隔離安置有所不同及解除隔離條件亦不一。病室的隔離安置部分，採就地隔離的有一家，大部分醫院均先以單人房或一般隔離病室為原則，或將有相同抗藥性菌株移生或感染之病人集中於同一房間 (cohort) 。解除隔離條件部分，大多數醫院均以連續採集 3 次培養陰性才解除隔離 (肛門拭子或原

感染部位)，但間隔時間不一，有些是一週後複驗且採檢間隔有一天、三天或一週等條件，有些是不同日即可，少部分醫院則以一次肛門拭子陰性結果為解除隔離條件。

整體而言，醫院皆訂定有「多重抗藥性微生物感染管制措施」之政策，其中 CRE（含 NDM-1 或 KPC）亦包含於其中，只有一家醫學中心因為該院曾經有疑似 KPC 群聚，故特別訂定有「CRE 的感染管制措施」。在醫護人員的教育與訓練之執行面，皆有定期舉辦相關研討會，並與病人、家屬進行相關衛教。在審慎的使用抗微生物製劑部分，均有感染科醫師進行抗生素管理，但在此份文件上並無清楚載明該類病人使用抗生素的規範。在環境措施部分，大部分醫院文件內容並未特別闡述清楚，且消毒劑類別跟使用濃度不一。

「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查表（附件一），共分為六大部分，第一部份：基本資料，第二部份：實驗室檢驗，第三部份：臨床監測，第四部份：感染管制措施，第五部份：教育訓練，第六部份：環境措施。填寫者為感染科醫師、或感管護理師、或感管醫檢師。回覆結果統計分析如下：

**第一部份：基本資料**，醫院評鑑等級屬於醫學中心的比例佔 63%（12/19）、為區域醫院的比例佔 37%（7/19）。醫院的病床數介於 1,000~1,499 床居多比例佔 32%（6/19）。醫院的感控執行人力（含專任/兼任之醫師、感控護理師、醫檢師），介於 5~10 人的比例最多佔 47%

(9/19)。

**第二部份：實驗室檢驗**，「臨床微生物檢驗」由委外機構執行的僅有一家（5.3%），這些臨床微生物實驗室（非研究部門）含委外檢驗機構均具備有「微生物抗藥性」的檢測能力（如鑑定、藥敏試驗），且 100%（19/19）具備有『檢測 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE 藥敏試驗結果』的能力。在抗藥性基因檢測能力部分，具備有『多重抗藥性微生物』及『CRE 抗藥性基因』之抗藥性基因檢測能力的醫院各有 4 家佔 21%。臨床實驗室針對「CRE 陽性菌株」建立有通知機制的為 95%（18 家），但完全沒有通知的有 2 家（11%）通知的時效上以「立即」通知的比例最高達 82%，通知的方式分別有書面、電腦資訊畫面提示、電話、簡訊、傳真及電子郵件等 6 種。通知的對象分別有感染控制人員、該病人的主治醫師、醫療團隊（除了主治醫師外，尚包含有其他醫療照護人員）、病房等 4 類，只通知一類對象的有 4 家（24%）且是只通知感染控制人員，另通知兩類（含）以上對象的有 13 家（77%）。

**第三部份：臨床監測**，這些醫院對『CRE 菌株』之監測頻率以“每天一次”為最多（10 家，53%），“每月一次”次之（4 家，21%），不定期通知則為（3 家，16%）。“過去 12 個月中”，醫院出現有 CRE 感染病人或移生的病人的比例為 95%（18 家），而當出現首例 CRE 的個案時，有檢視“過去 6-12 個月內”是否有 CRE 個案，藉以了解院內 CRE 之流行現況的有 15 家佔 80%。對高危險族群〈長期照護機構的入院病人及接受



呼吸照護的入院病人) 主動監測方面，分別只有 2 家醫院 (11%) 及 5 家醫院 (26%)，其餘醫院沒有執行的理由以「成本及人力限制」的比例居高將近 80%。點盛行率調查部分，有執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)的點盛行率調查”的醫院有 4 家，主要的調查單位是加護病房，其次是先前發現個案的單位或有許多病人使用廣效性抗生素單位。當醫院出現“首例”或“院內發現「多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)」群突發疫情”時，有 10 家醫院 (53%) 會針對“跟陽性個案有流行病學上相關的病人或其他人員”進行全面性主動篩檢監測，同時若經調查後，確定院內之高風險區域時，也會針對當時該區域內所有病人進行主動篩檢，來檢驗是否帶有多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)。

**第四部份：感染管制措施部分**，所有的醫院 (100%) 都認為「多重抗藥性微生物傳播之感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物是重要的；也有制定相關的感染管制措施 (政策)，包含「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物，例如 CRE 或 VISA/VRSA」且都會針對 CRE 陽性結果 (移生或感染) 的病人，採取感染管制措施。雖然所有的醫院都聽過「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物」，但認為「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物的感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物覺得重要的有 17 家 (90%)。

病人安置部分，當醫院對於已知來自“長期照護機構”的入院病人之安置方式，採就地隔離有 12 家 (63%)，認為不需處理的有 7 家 (37%)。

對於已知來自“已證實有 CRE 院內群突發醫院”的入院病人之安置方式，採就地隔離有 9 家 (47%)，轉至醫院內部指定隔離區 (病房或區域，包含普通隔離病房及單人病室) 的有 9 家 (47%)，不需處理的有 1 家。當發現有“CRE 移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 8 家 (42%)，轉至醫院內部指定隔離區有 10 家 (53%)，不需處理有 1 家 (5%)。發現有“具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 6 家 (32%)，轉至醫院內部指定隔離區有 13 家 (68%)；當轉到醫院內部指定之病房隔離時 (非健保病房) 時，不需支付隔離病房費用，由醫院全額吸收的有 14 家 (74%)，仍需補病房差額的有 5 家 (26%)。

8 家醫院 (42%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”；6 家醫院 (32%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”，同時會依病人狀況採取防護措施及使用防護用具；5 家醫院 (26%) 認為『就地隔離』代表的意思就是“原地安置，並有隔離防護標示”，同時會在病人周圍畫定隔離範圍且依病人狀況採取防護措施及使用防護用具。

18 家醫院對於解除隔離防護措施的條件，依據菌種不同而異，但以“連續三次不同天培養陰性”為解除隔離條件居多佔 72% (13 家) 採檢部位之選擇最多是選擇原病灶部位 (10 家)。19 家醫院對於特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人，當轉送其他醫療單位或出院時 (含長

期照護機構)，均會有特別註記於病歷上或交班。

**第五部份：教育訓練**，19 家醫院每年均定期舉行預防多重抗藥性微生物傳播相關的教育訓練，訓練內容包括接觸隔離措施和手部衛生的正確使用。但只有 14 家醫院有針對 CRE 病人出院或居家照護的方式，教導照護病人的家屬或照護者，比例達 79%，教導的方式以書面單張為主。

**第六部份：環境措施**，95%的醫院對「特定多重抗藥性微生物」都有制訂標準的環境清潔管理措施（18 家），且對於清潔人員有建立一套標準執行作業之流程，並進行定期的稽核，稽核頻率以不定期、每天一次、每月一次等各佔 21%（4/19）。58%沒有安排專屬的清潔人員（11 家）但有 32%的醫院針對“CRE 移生或感染的病人”的病房或照護區，安排有專屬的清潔人員（6 家）。使用於特定多重抗藥性微生物移生或感染病人的病房或照護區的環境清潔消毒溶劑，100%使用次氯酸鈉 (Sodium hypochlorite; 漂白水)，11%過氧化氫 (Hydrogen peroxide; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。

#### **(4) 世界衛生組織 WHONET Software 及美國疾病管制中心 Epi Info**

##### **兩統計軟體評估**

運用 WHONET(WHO)& Epi Info(CDC)之統計軟體，建置 CRE 個案資料庫，目前已登錄完成 2012 年至 2014 年 1~8 月份菌株之 CRE 個案菌株資料並進行各菌株抗生素藥敏試驗結果，多重抗藥性型態，醫院及社區群突發偵測的分析，將分析後的數據轉為 excel 檔，並可因應不同

需求製作圖表來呈現分析結果。“CRE 抗生素藥敏試驗結果”及“KPC 菌株的動態趨勢”，2014 年度有來自 18 家醫院之 362 株 CRE 菌株，分別為 CR/*K. pneumoniae* 298 株及 CR/*Escherichia coli* 64 株。Carbapenem 類的抗生素對 CR/K.p 藥敏試驗結果：非感受性 (non susceptible) 比率 Ertapenem 96.0%、Imipenem 98.4%、Meropenem 79.5%、Doripenem 78.9%，顯示具高度抗藥性，而 Tigecycline 及 Colistin 對 CR/K.p 非感受性 (non susceptible) 比率分別為 4.4%、19.8%。Carbapenem 類的抗生素對 CR/*E.coli* 的藥敏試驗結果，亦顯示有高度的抗藥性，其非感受性 (non susceptible) 比率分別是 Ertapenem 100.0%、Imipenem 96.9%、Meropenem 81.3%、Doripenem 78.1%，但對 Tigecycline 及 Colistin 其非感受性 (non susceptible) 比率分別為 0%、7.8%，如圖 25。

另，KPC 菌株動態趨勢仍是以北部檢出菌株數較多，其次為中部、南部。而以區域性單年度來看，發現北部的 KPC 檢出數量有逐年減少的趨勢，反而是中部有逐年上升的趨勢，尤其是 2014 的中部更是明顯的檢出 KPC 菌株數量；南部也是有逐年上升的趨勢，東部則尚無檢出，如圖 26。

### III. 感染多重抗藥性細菌 (CRE) 病人之流行病學研究

#### 子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

##### 一、 收案情況

因本研究為回溯性的病例研究，因此方法學有其先天上的限制，也就是感染及移生的案例並無法非常明確的區分。因此本年度的期末報告，將呈現自2012年1月至2014年6月份碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (Carbapenem non-susceptible *Enterobacteriaceae*) 菌血症的病例的分析結果，此研究結果將特別著重在抗生素治療的部分，可以使我們臨床醫師對這感染症的處理及預後有更清楚的認識。

##### 二、 感染症的分布情形

2012 年 1 月至 2014 年 6 月有 83 例碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (Carbapenem non-susceptible *Enterobacteriaceae*) 菌血症病例，刪除一些不適合分析的案例後，一共留下 72 份資料，包含 58 例克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及 14 例大腸桿菌 (*Escherichia Coli*) 的案例。分析的資料包括了病人的潛在性疾病，病人感染前的抗生素使用，以及在醫院中接受的各項醫療措施以及感染後的抗生素治療等。我們以 14 天死亡率作為我們分析的目標。由於臨床上抗生素治療很容易更換，因此適當的定義是很重要的。我們定義適當的抗生素治療為在菌株分離日起 7 天內有使用體

外藥敏測試有敏感性的抗生素，並持續超過 48 小時。對於碳青黴烯類抗生素的抗敏性判讀標準(Clinical breakpoint)，我們採用美國 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)的定義，台灣 carbapenem 的使用皆是標準劑量適用，因此 Imipenem、Doripenem、Meropenem 最小抑菌濃度  $\leq 2\text{mg/L}$  且在標準劑量下視為適當抗生素。Tigecycline 根據文獻指出血清尖峰濃度不足  $1\text{mg/L}$ ，所以我們定義最小抑菌濃度小於  $0.5\text{mg/L}$  的情形下為適當抗生素使用。Colistin 則是採用 EUCAST 的 Clinical breakpoint，即最小抑菌濃度  $\leq 2\text{mg/L}$  視為敏感性。Fosfomycin 則採用 CLSI 針對大腸桿菌的 Clinical breakpoint，即最小抑菌濃度  $\leq 64\text{mg/L}$  視為敏感性。其他抗生素則直接採用 CLSI 的定義。

### 三、 感染抗藥性菌株的危險因子分析

#### 3.1 碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (Carbapenem non-susceptible *Enterobacteriaceae*) 菌血症案例基本微生物學及臨床特性

72 例菌株的藥物敏感性報告如表 16。可以見到對 colistin 的敏感性最高(93.0%)，依序為 amikacin (84.7%), tigecycline (95.8%), gentamicin (54.2%)。其中產生 carbapenemase 的有 19 例，以 KPC-2 為主(13/19，68.4%)，其他包括 VIM-1 4 例(4/19, 21.1%) 和 IMP-8 3 例(3/19, 15.8%) (其中一名病人同時帶有 KPC-2 和 VIM-1)。整體而言，男性佔了 42 例 (58.3%)，整體平均年齡為 70.9 歲，所有案例都是醫療照護相關感染或是院內感染。最常見的菌血症來源是呼吸道感染 (21/72，29.2%)，其次

是腹腔內感染 (19/72, 26.3%)，原發性菌血症(11/72, 15.3%)，泌尿道感染(10/72, 13.9%)，中央管路感染 8(8/72, 11.1%)，皮膚軟組織感染(3/72, 4.2%)。

### 3.2 碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*)不同分子特性分析

整體病人 14 天的死亡率為 40.2%，28 天的死亡率為 52.8%。我們接下來以 carbapenemase 的有無分成兩組，來比較其各項臨床及微生物學特性表 17。其中產生 carbapenemase 的菌株在 imipenem 最小抑菌濃度高於非產生 carbapenemase 的組別，病人感染帶有 carbapenemase 的菌株接受手術以及皮膚軟組織感染的比例高於不具有 carbapenemase 的組別，其他各項臨床特性及死亡率兩組無差別。

### 3.3 碳青黴烯非敏感性腸桿菌 (*Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae*)菌血症死亡率危險因子分析

表 18 列出可能跟 14 天死亡率相關的因子。可以見到較高的 APACHE II Score 和敗血性休克是危險因子，泌尿道感染和適當的抗生素使用則是保護因子。我們選用單變項 P 值小於 0.05 的變項進入多變項邏輯迴歸分析，結果顯示只有較高的 APACHE II score 是獨立的危險因子(OR=1.09, 95 % CI=1.01-1.18, P=0.03)，而適當的抗生素使用是獨立保護因子(OR=0.33, 95 % CI= 0.11-0.99, P=0.049)。其中合併抗生素的部份，排除掉未使用適當抗生素的個案後，剩下的 41 位病人中，使用合併抗生素療法有較低的死亡率

趨勢(OR=0.22, 95 % CI= 0.04-1.21, P=0.067)，可能因為個案數較少的關係，未達到統計上的意義。表 19 則詳細列出 72 個病人接受抗生素治療的情形。



## (4) 討論

### I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉

#### (I) CRE

##### 子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究

具有 carbapenem 抗藥性的腸內菌 (CRE) 主要集中於和克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌，CRE 通常對所有的 beta-lactam 類藥物以及其他類的藥物都抗藥，對感染 CRE 的病人在治療上的選擇變得非常有限，且對一些藥物的抗藥性比率相較於去年度有上升的趨勢。在感控上感染 CRE 的病人通常被認為是一個傳播源，正確診斷出 CRE 的患者並採取及時隔離措施是預防擴散的一個重要步驟。

在 2012 年度 1-8 月中這兩種菌對 colistin 及 tigecycline 的抗藥性比例皆低，但 2014 年度 1-8 月中克雷白氏肺炎桿菌的 tigecycline 抗藥性約有 13%。顯示臨床上可用的治療藥物選項有減少之情形。本研究利用基因分子分型實驗亦發現北區部分醫院有單一醫院內或不同醫院的小型 clonal 傳播，且在北區醫院有較多 KPC 陽性菌株出現之現象，此現象需要密切監測，避免因為各醫院之間病人的轉院頻繁所導致，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施以及流行病學是必要的，以免此類抗藥性菌株在不同醫院的傳播導致臨床治療的困難。

本研究也利用基因分子分型實驗進一步監控各醫院感控及是否有

院內流行的爆發，以及了解台灣 CRE 菌株的多變性及地區移動性。我們的研究發現 KPC 之菌株在 PFGE 分型有相似的 pattern，顯示在台灣有一流行菌株。此外今年度亦偵測到 OXA-48 陽性之菌株，且主要出現於中區醫院，且經由 PFGE 分析圖譜後，可能有群聚感染的問題存在。

從今年的監測結果來看，*E. coli* 的抗藥性沒有 *K. pneumoniae* 嚴重。NDM- 和 OXA-48 雖有發現(各一株，*E. coli*)但沒有爆發的發生，也始終沒有被發現。在臺灣 CRE 的主要抗藥機制仍是外膜缺失合併 AmpC beta-lactamase。KPC 產生 *K. pneumoniae* 菌在今年有持續並較去年的情形略為加劇(2013 年 1-8 月有 52 株，2014 年 1-8 月就有 63 株)，所以持續的監測和感染控制的介入是當務之急。此外對 colistin 和 tigecycline 及 fosfomycin 等一些用於 CRE 或 ESBL 產生菌治療的後線藥物的抗藥性也將持續在我們的警惕監測之中。

## (II) MRSA

### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在本研究中，我們發現了 ST5、ST45、ST59、及 ST239 是臺灣地區主要的 MRSA 菌株分型，這和先前國內許多的研究相符合。值得注意的是，ST45 菌株在以往的監測資料中並不常見，但由本計畫則發現其已成為台灣地區第三順位常見的臨床 MRSA 菌株分型，這是否會對台灣地區 MRSA 的

臨床感染症造成衝擊，必須要小心觀察。

本研究計畫至今共收集到22株vancomycin-intermediate *S. aureus*。雖然相較於來自美國得研究，VISA所佔比率可能達2.2%以上（VISA/所有的MRSA菌株），臺灣地區的VISA比率仍不高（2.5%，但為VISA/對vancomycin之MIC偏高的MRSA菌株）。但這22株MRSA來自北臺灣、中臺灣、南臺灣、與東臺灣，顯見台灣各區域均可見VISA菌株。並且，除了ST239外，ST5及ST59也出現VISA菌株；而來北台灣和南台灣的VISA菌株，均有集中在某些醫院的現象；這些在在顯示，VISA菌株似乎在台灣地區有逐步擴散開來的趨勢，並且有intra-hospital spread之跡象，十分值得注意。

本研究發現，對daptomycin抗藥的菌株有49株。在這49株菌株當中，有23株屬於ST239；而ST5、ST30、ST45、ST59、ST81、ST508、ST573、與ST900也都有daptomycin抗藥性出現；而daptomycin抗藥菌株，就如同VISA一樣，有集中在某些醫院的趨勢，加以此49菌株之PFGE banding pattern顯現有clustering的狀況，顯示daptomycin抗藥的MRSA菌株，在台灣應有clonal spread的情況。本研究計畫主要收集對vancomycin MIC > 1 $\mu$ g/mL的MRSA菌株；對於這些高vancomycin MIC的菌株，daptomycin是很重要的alternative agents；而22株VISA菌株中，daptomycin的感受性更只有54.4%；一旦daptomycin的抗藥性在高vancomycin MIC的MRSA菌株上升到一定程度，將對台灣地區治療MRSA感染產生極大的衝擊。因此，持續監測daptomycin抗藥性的狀況，是十分的必要的。

直到目前的菌株收集，僅發現7株linezolid抗藥的MRSA[屬於ST239 (3) ，ST5 (1) ，ST59 (3) ]，抗藥比率為0.7%。然而有趣的是，就時序上言，首先發現linezolid抗藥的菌株為ST239，但值得注意的是ST59菌株對linezolid的抗藥比率最高（1.7%），此部分值得多加注意。

抗生素的感受性之南、北臺灣的差異，主要發生在ciprofloxacin、clindamycin、tetracycline、和trimethoprim/sulfamethoxazole上；主要原因為南台灣地區有較多ST59、ST45菌株。然而由於本研究最終收集到、來自中臺灣與東臺灣的菌株實在過少，對於中臺灣與東臺灣的MRSA微生物學特性（藥物感受性、PVL基因有無、MLST分型等），無從真切瞭解。這在後續得研究中，應該加強改善。

在SCC*mec* element types的分布研究中，我們得研究結果均相似於先前的研究報告：不同的MLST types，攜帶著不同的SCC*mec* elements，並且有一定的一致性。我們得研究中，四大sequence types裡的ST239菌株，均帶著type III的SCC*mec* element，ST5均帶著type II的SCC*mec* element，ST45帶著type IV的SCC*mec* element，而ST59則帶著type IV或V的SCC*mec* element；這些結果均與先前臺灣地區的相關研究互相呼應、不相違背。

在過去的研究中發現，帶有PVL基因的MRSA菌株，通常都帶著type IV或V的SCC*mec* elements，這和我得研究結果也是相謀合的。然而，在本研究中，極少部分帶著type II或III SCC*mec* element的MRSA菌株，也帶有PVL基因。由於PVL基因代表著一定的virulence，而type II或III SCC*mec* element

通常比type IV或V SCC*mec* element更具抗藥性；一旦virulent基因和抗藥性基因走在一起，其後果值得密切追蹤。

另外值得注意的一件事情，在所收集的1013株MRSA菌株中，對daptomycin之MIC偏高 ( $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 的比率，有逐年明顯增加的趨勢。Daptomycin感受性的判讀標準為 $1 \mu\text{g/mL}$ ；雖然daptomycin抗藥性的MRSA菌株並沒有逐年增加，然而其MIC =  $1 \mu\text{g/mL}$ 的比率卻明顯增加。此一事實對臨床的衝擊，主要來自於如下的研究結果：當daptomycin的MIC  $0.5 \mu\text{g/mL}$ 時，若使用daptomycin治療、並想達到有效的bactericidal effect時，daptomycin的劑量只需每天每公斤6 mg；而一旦daptomycin的MIC =  $1 \mu\text{g/mL}$ 時，劑量必須為8 mg/Kg. day。因此，台灣地區若使用daptomycin來治療MRSA的感染，特別是菌血症，應考慮將劑量提高。

原本的研究構思中，相針對不同的 pulsotypes，分析其藥物感受性的分布、PVL 基因有無、SCC*mec* element 分型等，但由於 pulsotypes 的分型過多，造成在分析上面臨所謂 sparse data 的困境；因此在此報告中並未呈現此一部份的分析。

### (III) VRE

#### 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在此次收集18家醫院血流感染的165株VRE菌株中，北部地區收集菌株的比例 (55.8%)雖高於中(3.6%)及南部(35.2%)，這與第一~二年(2012-2013年)調查的結果比較(62.7%、17.9%、14.2% vs 71.1%、17.8%、8.6%)，北台

灣是VRE相關感染最為嚴重地區，但已有慢慢散佈到南部的現象。再以菌株鑑定的結果作分析，VRE菌株100%是*E. faecium* (2012-2013年VRE-fm占98.5%)。比較抗藥性結果，對5種抗生素的抗藥性並無明顯差異，VRE-fm對tigecycline抗藥性4.2%~8.8%，與台灣VRE-fm對tigecycline的抗藥性的研究報告<sup>49,50</sup>，感受性介於90%~100%一致，而VRE-fm對daptomycin抗藥性由2012年0%上升至2014年2.4%，雖然無統計上意義，但值得注意。

在MLST分型的研究中，VRE-fm菌株皆屬於CC17譜系，這與世界流行的是一致<sup>51</sup>。CC17的VRE-fm一般認為是高抗藥的菌株，對ampicillin及ciprofloxacin呈抗藥，這也增加VRE治療上的困難。

MLST的分型結果發現(圖 14)，的ST型由2012年ST17、ST414、ST78、ST314，2013年的ST17、ST78、ST341、ST414改變為2014年ST78、ST17、ST341、ST414/ST252。2012年發現原排第二的ST414，在2013年為第四名，在2014年已下降至5株。相反的ST78已取代ST17成為最多的MLST分型，且在全台灣多數的醫院皆可發現有增加的趨勢。

北及南台灣主要流行為ST17型，而中台灣及東台灣為ST78型。2012年~2014年各醫院分佈情形如(圖 27)：北部地區chmhlk以ST17、ST78、ST414為主；ntuh以ST17、ST341、ST414為主；tpevgh以ST17、ST78、ST252為主；tsgh以ST17、ST78、ST252為主。中部地區cmuh以ST17、ST78、ST341為主。南部地區kmuh以ST17、ST18、ST262為主；chimei以ST78為主；nckuh以ST17、ST78、ST341為主。東部地區tzuchi以ST78為主。

MLST及PFGE的結果分析，我們發現2014年共有3個pulsotype在台灣各醫院內及醫院間流行，其中最主要的屬於ST78的pulsotype I，(與2013年pulsotype 5相似)，在全台10家醫院皆有發現，但無醫院集中或月份集中的現象。分析2012年至2014年的pulsotype可發現(表20)，每年都有3-7型主要的流行pulsotype，但流行的pulsotype有些不同，每一pulsotype可在不同的醫院、區域、或期間出現。2014年pulsotype I主要是延續2013年pulsotype 5的流行，在2013年pulsotype 5主要在中區cmuh發現(20株cmuh占11株，55%)，但在2014年則已散播至10家醫院，也使ST78成為2014年分離最多的ST型。

## II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌 (CRE) 之成效

### 子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

本研究計畫執行期間，截至2014年9月30日止，兩年半符合收菌標準的菌株為1116株CRE菌株(CR/*K. pneumoniae* 938株 & CR/*E. coli* 178株)，菌株之分佈情況為北部746株，中部146株、南部204株、東部20株。因為本計畫“CRE菌株收菌標準”有別於疾管局「法定傳染病監視通報系統」(以下簡稱法傳系統)之“CRE抗藥性檢測之送驗條件”(a)對carbapenem類抗生素(doripenem、imipenem、meropenem或ertapenem等)任一種不具感受性(nonsusceptible)之腸道菌(Enterobacteriaceae)。且(b)對以下任一第三代頭孢子菌素類

(third-generation cephalosporins)具有抗藥性: ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime。所以相對計畫內所收集之菌株數與法傳系統接收的菌株數（含菌種類別）必定有所差異；更進一步發現 2013 年度本計畫參與醫院，同時也循法傳系統進行通報的有 5 家，其菌株數與抗藥性基因檢驗結果有落差，推論可能有 CRE 菌株重複，或遺漏送驗抗藥性菌株之情形發生。為減少檢驗資源浪費或 CRE 資訊的不完整，也為了讓全國 CRE 菌株抗藥性基因資料庫能臻完整，除維持原本每月定期將所發現的抗藥性基因陽性個案數、所有菌株提供給疾管署（感染管制及生物安全組與研究檢驗及疫苗研究中心）的作業模式外，更建立與疾管署的合作平台，定期分享討論檢驗資源，進行資料比對與維護，期待能藉此更了解 CRE 相關抗藥性機制。

但我們同時也發現根據 2012 年衛生福利部資料庫顯示，全國尚有一百五十多家醫療院所未參與本計畫及循法傳系統通報，其中不乏醫學中心、區域醫院及地區醫院（不含人口密集機構）。但因為目前抗藥性基因檢測係採志願通報，且醫院是否具有菌株鑑定及驗證抗藥性基因能力，得視醫院規模而異，這也是值得思考關注的方向。不過，經此計劃期間舉辦多場次的成果發表及研習會後，至 2014 年參與本研究計畫，同時也會循法傳系統進行通報的醫院由 2013 年的 5 家增加到 9 家（2 家區域醫院及 7 家醫學中心）。但無論如何透過此科技計畫方式擴大監視的範圍，來蒐集具抗藥性之特定菌株並透過專業實驗室進行抗藥性基因



檢測，同時利用這些抗藥性菌株彼此間 PFGE 之分析結果，可以清楚得知該抗藥性菌株是否有跨院區之流行趨勢，儘早回饋檢視該 KPC 發生醫院之感控措施是否完善，同時介入調查，如此不僅能及時遏制該院內的流行，亦可降低院際間抗藥性基因流竄之風險。

1116株CRE菌株經過抗藥性基因檢測結果顯示：(一)經本計劃檢出之抗藥性基因檢測共有KPC-、NDM-、OXA-..等三類；其中KPC- 207株 (CR/*K. pneumoniae* 204株、CR/*E.coli* 3株)、NDM- 5株 (CR/*K. pneumoniae* 1株、CR/*E.coli* 4株)、及OXA- 11株 (CR/*K. pneumoniae* 10株、CR/*E.coli* 1株)。CRE具抗藥性基因菌株之地理分佈，KPC-2及NDM-1普遍聚集於北部醫院，KPC-3亦同 (僅一例)，KPC-17北部醫院出現兩例，另七例則聚集於南部醫院；NDM-5出現於南部醫院，OXA-48則聚集於中部醫院。

KPC菌株經過定序和序列比對之後，除了2012年有1株KPC-17、2013年有1株KPC-3、及2014年有3株KPC-17外，其他都是KPC-2；且以基因變異度80%為區分依據，進行KPC陽性菌株間關聯性分析，發現在同一家醫院和不同家醫院間有同一clone存在的情形。

繼2013年10月本計劃首次於中部某醫院檢出OXA-48後、其他醫院也零星檢出 (北部醫院檢出2株、南部醫院1株)，但2014年又陸續新增檢出6株，其中發現有在同一家醫院且為同一clone存在的情形，這表示OXA-48菌株已造成此間醫院內的傳播，但在未來是否也會造成廣泛

流行是值得關注的。

(二) CRE菌株之KPC抗藥性基因總檢出率為18.5% (207/1116)，各年度分別為2012年15.8% (54/341)、2013年21.8% (90/413)，及2014年(1-8月)17.4% (63/362)，有逐年逐月升高趨勢；另以北、中、南、東各部之KPC抗藥性基因檢出率之地理分佈趨勢顯示，各年度檢出率分別為19.8% (148/746)、26.7% (39/146)、9.8% (20/204) 及0% (0/20)；但其中2012年度以北部居高，2013年度、2014年度則以中部居高。進一步發現 *K. pneumoniae* 中持續不斷感染KPC菌株的個案增加，OXA-48也有類似傾向。而以計劃期間當月KPC檢出率跟去年同期比之KPC變化趨勢顯示，20家計劃合作醫院共有8家（七家醫學中心及一家區域醫院）出現警訊，比例達40%。依據本計畫之回饋通知機制，且經院方積極評估調查且介入處置後，均呈現有下降趨勢或零檢出，顯見成效。

在抗藥性基因檢測的部分，由於絕大部分KPC都屬於同一個cluster，且KPC基因在transposon上，它的快速傳播能力不容輕視，所以透過「抗藥性基因檢測回饋機制」，一檢出抗藥性基因（如KPC-、NDM-、OXA-..）陽性菌株時，立即通知該發生醫院，且與疾病管制署合作，同時介入調查，確實能減緩醫院內抗藥性基因的流行，及降低院際間抗藥性基因流竄之風險。

2014年度所匯集的KPC發生個案基本資料分析結果顯示，我們發現個案來源跟2013年一樣仍是以來源自於醫院本身的病人居多，這些個案

在此次住院之前三個月不曾住院的有14例佔43.8%；平均年齡為 $75 \pm 14$ 歲相較於2013年度的 $78 \pm 13$ 歲，KPC個案的年齡層相差不大，但平均住院天數為 $86.4 \pm 184.9$ 天亦較去年長。這些個案在疾病史部份，32例具有疾病史佔100%，其中有3個（含）以上疾病診斷的病人即佔了84.4%(27例)；且使用兩種（含以上）侵入性裝置的比例就佔了100%，比去年(2013)的88.8%還高；KPC個案無論是感染前一個月(CRE檢出之前)或感染後使用抗生素超過3天以上的比例均偏高，分別為62.5%及93.8%；且使用種類超過三種(含)以上抗生素的比例亦高，分別為70.0%及62.5%。這就有可能解釋為何這些KPC個案來源為醫院本身的病人居多了，這樣的結果跟去年是一樣的。

所以如果沒能針對一些特定族群（老人、使用多種侵入性裝置者或長期同時使用多種類抗生素）或比較與陽性個案居住於同一病室（高風險區）期間的病人之彼此間重疊性或時序上關連性調查，來進行主動篩檢、加強環境清潔及介入相關照護的感染管制措施等防治政策，則極易有可能造成感染擴散導致瀕臨群突發之風險；根據本計劃於2014年所進行之「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查結果，對來自高危險族群〈來自長期照護機構的入院病人及接受呼吸照護的入院病人〉分別只有2家醫院（11%）及5家醫院（26%）會進行主動監測，其餘醫院沒有執行的理由有80%是因為「成本及人力限制」；而會執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如KPC或NDM)的點盛行率調查”的醫院也

僅有4家（21%），主要的調查單位是加護病房，其次是先前發現個案的單位或有許多病人使用廣效性抗生素單位。另，這些KPC個案出院後的動態追蹤並未能為醫療人員所掌握或記錄交班，本研究限制並未能追蹤帶有這類抗藥性細菌的病人的來源與動向，因此急性照護機構及慢性養護機構之間，是否會因著病人轉移的常態，而可能造成機構間此類抗藥性菌株跨院區傳播成為潛在的散播源是值得更進一步探討的。

反觀，計劃合作醫院所提供之 CRE 感染管制措施文件中，並未特別針對具抗藥性基因菌株的感染管制措施特別處置；對於 CRE 抗藥性細菌的臨床照護，相同點是均採用標準措施以及接觸隔離的防護措施；相異點是各家醫院的對於病人病室的隔離安置有所不同及解除隔離條件亦不一。以臨床實務面而言，根據本計劃於 2014 年所進行之「醫院執行多重抗藥性感染管制措施之實務現況」網路調查結果顯示當發現有“CRE 移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 8 家（42%），轉至醫院內部指定隔離區有 10 家（53%），不需處理有 1 家（5%）。發現有“具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”時，採就地隔離有 6 家（32%），轉至醫院內部指定隔離區有 13 家（68%）；當轉到醫院內部指定之病房隔離時（非健保病房）時，不需支付隔離病房費用，由醫院全額吸收的有 14 家（74%），仍需補病房差額的有 5 家（26%）。隔離病室的差額費用及隔離防護用具的耗費，因涉及醫院行政管理面及受限於非健保支付的範圍，再加上受到床位需求壓力的影響，可能也會

影響解除隔離條件之設定執行。這些因素是否會影響病人隔離照護的落實面，亦是值得更進一步的探討。但因為參與本計劃的 12 家醫學中心中就有 5 家（編號 B、D、G、J、O 醫院）自 2013 年開始成為抗生素管理計畫示範中心，並需執行抗生素管理及多重抗藥性細菌防治相關之感染管制措施，其中兩項分別為（a）必須針對入住加護病房病人執行 VRE、CRE、CRAB 及 MRSA 之檢測（任一或全部），並採取必要之接觸隔離感控措施；（b）針對環境清潔人員執行病房(室)內環境清消之標準作業流程（含加護病房、一般病房），製作數位教學影片、終期消毒之查核清單，並訂定相關之稽核機制，所以上述所提到若干會影響病人隔離照護實務操作的因素，或許會有具體改善。

而機構內抗藥性細菌發生的趨勢，亦為醫院常規監測的項目之一，但各機構間抗藥性細菌的轉移就很難被偵測到，依據本研究所建置於 WHONET Software 及 Epi Info 兩種免費可單機作業的統計軟體，持續累積近兩年半資料量的分析顯示，2013 年度 CRE 菌株數仍以北部醫院送菌率最高達 87.5%（7/8 家），其次為南部 85.7%（6/7 家）、中部 66.7%（2/3 家）、東部 50.0%（1/2 家），且都集中於中、大型的醫療機構，這可能受到醫院規模、醫院體系、人力、醫療環境資源及病人嚴重度等因素而有所差異；相對亦有可能影響到 KPC 抗藥性基因菌株分布區域的差異性，故仍需長期且持續進行抗藥性細菌的監測，並累積有足夠且穩

定的數據才能更進一步的探討分析達即時偵測群突發 (Outbreak) 之警示。

而目前藉由『抗藥性基因檢測回饋機制』，每月通知抗藥性基因陽性檢測結果給發生醫院，同時提供『本年度當月跟去年同期比之趨勢圖及分析』給該院參考，以利該院針對異常進行調查並實施感染管制介入措施，藉以釐清是否有關連或為單一事件。但本研究限制是目前為單向回饋，僅能就趨勢圖變化，來呈現該院 CRE/KPC 個案逐月增減的現象，來推估該院執行感控措施介入成效，無法具體追蹤該院實際執行狀況是否也受到上述因素所影響。

### **III. 感染多重抗藥性細菌 (CRE) 病人之流行病學研究**

#### **子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析**

這兩年半的菌血症研究，不同的抗藥機制並未在臨床表現及預後有差別。在死亡率的獨立危險因子探討部分，只有病人的疾病重度 (APACHE II Score) 具顯著的意義。而適當的抗生素使用則是顯著的保護因子。由於過去的文獻雖顯示適當的抗生素是保護因子，但適當抗生素的定義不是很明確，我們對 tigecycline 及 carbapenem 的使用和文獻相比，有更清楚的定義。而依照我們定義下的結果，可以清楚見到適當的

抗生素對於 14 天的死亡率是獨立的保護因子。而合併抗生素療法比單一抗生素有效果更好的趨勢，但因為案例數目的限制，無法得到統計上的意義；本研究是目前國內唯一的碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症研究，我們將繼續收集足夠的案例來做更完整的分析。

## **(5) 結論與建議**

### **I. 菌株基因型變異現況與表現型之關聯性及抗藥性機轉**

#### **(I) CRE**

##### **子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究**

在本年度的流行病學調查中，我們發現當菌株對 carbapenems 有抗藥性時，對其他類的抗生素的抗藥性比例也相當的高(包括第三代的 cephalosporin, quinolone 類 和 cephamycins 類)。這一現象在克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌中有共同性。克雷白氏肺炎桿菌對第四代 cephalosporin 的抗藥性比例接近 82.9%，而在大腸桿菌中相較於 2013 年的 1-8 月菌株為 60.0%，在 2014 年度 1-8 月菌株的抗藥性更上升至 68.8%。克雷白氏肺炎桿菌和大腸桿菌對 beta-lactam 類的藥物(ATM、TIM、TZP、AMP)抗藥性也相當嚴重，在 2014 年度 1-8 月菌株分別達到 88.9-100% (KP) 和 92.2-100% (EC)。對 carbapenem 的抗藥性，在 2012 年度 1-8 月菌株中克雷白氏肺炎桿菌明顯比大腸桿菌來的嚴重，但在 2012 年度 1-8 月菌株中大腸桿菌的抗藥性比克雷白氏肺炎桿菌還要嚴重。2013 年度 1-8 月菌株中克雷白氏肺炎桿菌中對 imipenem, meropenem 和 doripenem 三者的抗藥性比例分別為 79.5%、65.0% 和 70.0% 亦比 2012 年度的 63.8%、58.3%和 53.7%有大幅的上升。而在 2014 年度 1-8 月菌株 carbapenem 的抗藥性，在 imipenem, meropenem 和 doripenem 三



者的抗藥性跟 2013 年度 1-8 月菌株相差不遠，分別為 79.2%、68.0% 和 69.0%。而大腸桿菌對三者的抗藥性比例在 2013 年度 1-8 月菌株分別為 82.5%、65.0%和 52.5%相較 2012 年度 1-8 月菌株之 63.6%、51.5%和 36.4% 抗藥性亦有明顯上升，而在 2014 年度 1-8 月菌株為 76.5%、60.9%和 46.9% 反而有下降的趨勢。另外，在 2012 年度 1-8 月菌株中這兩種菌對 colistin 及 tigecycline 的抗藥性比例皆低，但 2014 年度 1-8 月菌株中克雷白氏肺炎桿菌的 tigecycline 抗藥性約有 13%。

利用基因分子分型實驗亦發現還是有醫院內及醫院間的小型 clone 傳播，由於目前醫院之間病人的轉院頻繁，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施是必要的，以免此類抗藥性菌株在不同醫院的傳播導致臨床治療的困難。

## (II) MRSA

### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

經由本研究，我們歸納出下列幾點結論與建議：

1. VISA 菌株確實存在於台灣地區，雖然目前其盛行率仍不高，以血液分離菌株且高 vancomycin MIC 族群而言，只有 2.5%。然而這樣的菌株來自台灣各區，且絕大部分 (75%) 屬於同一個 sequence types (ST239)，大部分菌株也都集中在某些醫院，似乎有 horizontal

spread的現象，值得持續注意與監測。

2. 對於VISA菌株，daptomycin的感受性僅有54.4%；Linezolid之感受性仍有100%。
3. 對於linezolid、daptomycin這兩個新一代的抗MRSA抗生素來說，本研究證實血液分離MRSA菌株對其感受性仍高，但是抗藥性卻是存在的。特別是對daptomycin的抗藥性升高至5.1%，並且已有部分clonal spread之狀況。這樣的抗藥性一旦散播開來之後，對臨床的衝擊不可謂不大，因此後續的監測與抗藥性機轉的研究，是必須進行的。
4. ST239、ST59、ST45、與ST5是分離自血液的MRSA菌株最主要的sequence types。ST45為new emerging的sequence type，其對MRSA臨床感染症是否有所衝擊，是否會增加臨床感染的incidence，值得我們進一步探討。
5. 在來自美國的報告中，CA-MRSA對clindamycin的感受極高，因而clindamycin被推薦為治療藥物選擇之一。台灣地區的CA-MRSA菌株，主要為ST59及ST45；根據本計畫的研究成果，ST59菌株對clindamycin的感受性偏低（12.2%），僅ST45菌株之感受性較高（86.4%）；因此，台灣地區並不適合以clindamycin作為anti-CA-MRSA的empirical therapy。
6. 雖然研究中的MRSA菌株對各種抗生素的感受性並無區域性上的差

別，但以MLST進行分子分型則發現現南、北台灣在分子分型的結果上有明顯的不同：南台灣的ST239比率較低，ST59則比率較高；這也連帶造成北台灣與南台灣菌株在某些抗生素感受性、PVL的陽性率上的不同。

7. 研究中的MRSA菌株，絕大部分帶有PVL基因的均來自於帶著SCC*mec* type IV或V的MRSA。
8. 研究發現，對於daptomycin之MIC偏高的菌株，有逐年增加的趨勢，並且比率已超過50%。

### (III) VRE

#### 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

在此次收集 18 家醫院血流感染的 165 株 VRE 菌株中，顯示北台灣是 VRE 相關感染較為嚴重地區。菌株鑑定的結果 100%皆為 *E. faecium*，由上可知 VRE 菌株增加是以 VRE-fm 為主。有研究顯示這類細菌的出現可能與醫院中抗生素(如 imipenem 或 clindamycin 等)的使用增加有關<sup>22</sup>，如果有適當的感染管制措施介入，將有助於此類細菌的控制。VRE-fm 的藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果，以高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型的 VRE 為主，占 98.2%，*vanA* 基因型-*vanB* 表現型的 VRE 菌株，只占 9 株。在這些 VRE-fm 細菌中，tigecycline，daptomycin 及 linezolid 等抗生素，還有 96-100%的感受性，應該是治療此菌感染的首選藥物。但對 tigecycline 及 daptomycin 已開始產生抗藥性，尤其是

daptomycin 抗藥性 3 年來有增加的趨勢，是一警訊，應小心的用藥以減少此類抗藥性的增加。在 MLST 分型的研究中，VRE-fm 菌株主要是屬於 CC17 譜系，ST17 及 ST78 是最多的 ST 型，並比對 PFGE 分析的結果，有 3 個 pulsotype 在台灣各醫院內及醫院間流行，雖沒有醫院集中的現象，但可以發現最多的 pulsotype I 是由 2013 年 cmuh 開始增加，在 2014 年散佈到全台的醫院，由以上結果可見 VRE-fm 有院內及醫院間的散播，雖然各醫院針對 VRE 都有隔離的政策，但還是有明顯散播現象，特別是 2014 年 ST 78 在北中南東各醫院都有增加而且集中於一個 pulsotype，是需要進一步監測及關注的。透過此分子流行病學的調查及抗藥性狀態的分析，對台灣 VRE 的菌株特性已有初步的了認識，未來應持續收集菌株納入研究，讓我們持續監控本土 vancomycin 抗藥性腸球菌的傳播狀況及菌株關聯性，以協助擬定最佳之感染控制措施及治療方針。

## **II. 院感措施介入對防治國內多重抗藥性細菌（CRE）之成效**

### **子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估**

在本次的抗藥性細菌的監測與感染管制措施的調查中，我們發現抗藥性細菌的監測必需更要受到重視，才能夠及時發現並儘速採取介入措施。

醫院自身必須建立有抗藥性細菌的監測系統，且落實執行監測作業外，而除了期待全面透過法傳系統檢送菌株以作抗藥性基因檢測外，另

依一方面，應可尋求區域內機構間的合作，特別是有實驗室限制能力的醫院（含人口密集機構）更應主動加入，建立全面化的監測資訊聯繫網絡，藉以提高監測的時效性及完整性，俾利掌握抗藥性細菌（基因）變化的流行病學資訊，特別是當醫院發生有群突發事件可為介入處置措施之參考。依據我們的研究資料顯示，兩年半（截至 2014 年 9 月 30 日止）CRE 菌株（CR/*K. pneumoniae* & CR/*E. coli*）之 KPC 抗藥性基因總檢出率為分別為 2012 年 15.8%（54/341）、2013 年 21.8%（90/413），及 2014 年(1-8 月) 17.4%（63/362），高於黃等人發表之 2011 年 KPC 群突發調查報告的 CRE 菌株（CR/*K. pneumoniae* & CR/*E. coli*）檢出 KPC 抗藥性基因之總檢出率為 4.2%（27/650）<sup>1</sup>，腸道菌(Enterobacteriaceae)，對 carbapenem 類抗生素產生抗藥性的比例確實日益增加，除此之外，又新增檢出其他的抗藥性基因（NDM-、OXA-），因此更需要高度關注，同時期待完整收集國內菌株藉以了解相關抗藥性機制，為政府制定相關政策之參考。

而醫院即使收到抗藥性檢測的陽性報告時，如無相關作為，並依規定進行感染管制措施時，或無法針對來自高風險單位的病人進行主動隔離篩檢，恐難避免有感染原擴散之風險；加上依據之前調查各醫院對於 CRE 感染管制措施的執行上顯示有差異，故建立一套依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式（bundle）多重抗藥性細菌感控措施是有必要

的，而此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

### **III. 感染多重抗藥性細菌 (CRE) 病人之流行病學研究**

#### **子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析**

這兩年半的菌血症研究，不同的抗藥機制並未在臨床表現及預後有差別。在死亡率的獨立危險因子探討部分，只有病人的疾病重度 (APACHE II Score) 具顯著的意義。而適當的抗生素使用則是顯著的保護因子。由於過去的文獻雖顯示適當的抗生素是保護因子，但適當抗生素的定義不是很明確，我們對tigecycline及carbapenem的使用和文獻相比，有更清楚的定義。而依照我們定義下的結果，可以清楚見到適當的抗生素對於14天的死亡率是獨立的保護因子。而合併抗生素療法比單一抗生素有效果更好的趨勢，但因為案例數目的限制，無法得到統計上的意義；本研究是目前國內唯一的碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症研究，我們將繼續收集足夠的案例來做更完整的分析。

## (6) 計畫重要研究成果及具體建議

### I. 重要研究成果

#### (I) CRE

##### 子計畫 1-3 國內 CRE 之抗藥現況與分子流行病學及抗藥性機轉研究

本計畫的重要研究成果是明瞭臺灣 CRE 的抗藥現況和病人的感染來源。臺灣 CRE 的抗藥機制與美國不同，絕大部分不是由 carbapenemase 造成(雖然也有四個主要的 carbapenemase KPC, IMP-8, VIM-1, OXA-48，但出現數量少)，主要是由 ESBL/AmpC cephalosporinase 合併外膜的缺失引起的 carbapenem ”抗藥”。雖然抗藥，但 MIC 尚在低的水準，如果以 2010 年 CLSI 的標準來看的話，對 carbapenem 仍屬於敏感的範圍，所以治療上除 ertapenem 之外的其他 carbapenem 是不是完全不能使用，然而實務上醫院的臨床微生物室無法測定每一種 carbapenem 的抗藥性，因此需要藉由此研究以瞭解這種抗藥性菌株對各種 carbapenem 的抗藥性流行病學。另外這些菌對 colistin 和 tigecycline 的抗藥性比率低，是治療上的另一個選擇。從本研究各醫院菌株的分型結果來看，北區醫院內部都沒有大 outbreak 的發生，然確有少數病人有相同 clone，有些許北部醫院有相同的 clone，應為病人轉院所導致。從序列型別( Sequence type; ST )來看，雖然 ST11 有相當的比例，但因為 ST 顯示的是它們是否為同一來源或演化上非常的接近。

## 子計畫 6 院感措施介入對防治 CRE 之成效評估

經由此研究結果我們發現 CRE 菌株檢出與否（含抗藥性基因），受限於各醫院臨床實驗室之檢測能力；同時抗藥性菌株檢出資訊回饋給臨床單位後之感染管制措施介入處置的差異。

重要發現一，是區域級以上的醫院，普遍均具有檢測 CRE 菌株的能力，但地區醫院或長期照護機構則卻未必有該檢測能力，可能仰賴外包檢驗機構，這樣的結果相對會影響到 CRE 菌株檢出資訊回饋給各醫院臨床單位之時效性。

重要發現二，區域級以上的醫院，大部份均建立有多重抗藥性菌株之感染管制措施，少部分醫院有特別針對 CRE(含抗藥性基因)或 NDM-1 另行規範。臨床執行面之落實性及嚴謹度受限於各醫院的行政管理及成本因素而有差異，特別是在隔離病室的安排、隔離時間及解除隔離條件等方面。

重要發現三，針對帶有 CRE 菌株的病人來源與動態，含追蹤轉介之執行，各醫院並未有特殊關注。本研究發現住院一段時間後才檢出 CRE 菌株的病人佔多數，該病人但是否來自其他醫院或長期照護機構轉入之病人，則無法得知；同時病人出院之後的動態及追蹤交班，亦無法得知。



## 子計畫 7 國內 CRE 感染病人的抗生素使用及其他相關醫療處置之流行病學資料分析

經由本研究，我們歸納出下列重要結果：

1. 不同抗藥機轉的菌血症對於病人的預後並無差異。
2. 在我們的定義下選擇適當抗生素在 14 天死亡率上是顯著的獨立保護因子。
3. 我們研究中定義的適當抗生素是採用 CLSI 的標準下敏感性的藥物，而 tigecycline 則是 mic 小於或等於 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  才是合適的選擇，而 carbapenem 的部分則是 mic 小於或等於 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，在標準劑量下仍是合適的選擇。
4. 合併療法可能優於單獨療法。

本計畫最重要研究成果為選擇的適當抗生素在 14 天死亡率上是顯著的獨立保護因子。因此依據本研究的成果，暫時建議如下：即使在敏感性報告出來之後，選用適當的抗生素對病人預後是有幫助的。適當抗生素是的定義是採用 CLSI 的標準下敏感性的藥物，而 tigecycline 則是使用在 mic 小於或等於 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的案例，而 carbapenem (imipenem/meropenem/doripenem) 的部分在標準劑量下選擇 mic 小於或等於 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的案例使用。

## (II) MRSA

### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 台灣地區的血​​液分離MRSA with high vancomycin MIC ( $>1\mu\text{g/mL}$ ) 菌株，有2.2%的vancomycin non-susceptible菌株；分布區域遍及台灣各區，值得警惕與持續監測。
2. 對各種新抗生素的感受性，南、北台灣差異不大；但南台灣菌株對 ciprofloxacin、clindamycin、tetracycline、trimethoprim/sulfamethoxazole 有較高的感受性。
3. ST5，ST45，ST59，ST239為最主要的菌株分型。
4. 對linezolid與daptomycin等新一代的抗MRSA抗生素，已有抗藥性菌株出現；並且對daptomycin的抗藥性比率，有明顯增加的趨勢（5.1%）；而初步資料更擔心會有所謂intra-hospital spread的狀況，必須持續監測。
5. 對vancomycin之MIC偏高的MRSA菌株，對daptomycin的MIC也逐年升高。
6. vancomycin的non-susceptibility，與linezolid及daptomycin的抗藥性，主要出現在某些特定的sequence types（ST5，ST59，ST239）中。

### (III) VRE

#### 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 北台灣是 VRE 相關感染較為嚴重地區。165 株 VRE 菌株鑑定的結果 100% 皆為 *E. faecium*，由上可知 VRE 菌株增加是以 Efm-VRE 為主。
2. VRE-fm 的藥物敏感試驗性試驗與抗藥基因檢測結果，以高抗藥型的 *vanA* 基因型-*vanA* 表現型的 VRE 為主，占 98.2%，*vanA* 基因型-*vanB* 表現型的 VRE 菌株，只占 9 株。在這些 VRE-fm 細菌中，tigecycline，daptomycin 及 linezolid 等抗生素，還有 96-100% 的感受性，應該是治療此菌感染的首選藥物。但對 tigecycline 及 daptomycin 已開始產生抗藥性，尤其是 daptomycin 抗藥性 3 年來有增加的趨勢，是一警訊，應小心的用藥以減少此類抗藥性的增加。
3. 在 MLST 分型的研究中，VRE-fm 菌株主要是屬於 CC17 譜系，ST17 及 ST78 是最多的 ST 型，並比對 PFGE 分析的結果，有 3 個 pulsotype 在台灣各醫院內及醫院間流行，雖沒有醫院集中的現象，但可以發現最多的 pulsotype I 是由 2013 年 cmuh 開始增加，在 2014 年散佈到全台的醫院，由以上結果可見 VRE-fm 有院內及醫院間的散播，雖然各醫院針對 VRE 都有隔離的政策，但還是有明顯散播現象，特別是 2014 年 ST 78 在北中南東各醫院都有增加而且集中於一個

pulsotype，是需要進一步監測及關注的。

## **II. 具體建議**

### **(I) 防治 CRE**

#### **(i) 實驗室部份**

1. 由於 *K. pneumoniae* ST11 和 *E. coli* ST43 目前在臺灣已出現流行情形，我們建議加強實驗室檢查，確保每個醫院的臨床實驗室都有一套合適的方法來偵測 CRE。醫院內包括實驗室、感控部門、藥局及所有醫護人員對 CRE 的認知有一個標準的定義，一旦 CRE 陽性患者出現的時候，能夠及時相互配合提供病人照護。
2. 不管是 AmpC 基因和 ESBL 基因通過質粒傳播造成在臺灣腸內菌的廣泛存在，外加外膜的缺失導致 carbapenem 的抗藥，還是醫院內及醫院間的小型 clonal 傳播，由於目前醫院之間病人的轉院頻繁，因此嚴格執行此類病人的接觸隔離措施是必要的，以免此類抗藥性菌株在不同醫院的傳播導致臨床治療的困難
3. 從 MIC 結果可以知道目前剛在臺灣上市的新一代 carbapenem 類藥物 doripenem，其抗藥性比例已達到 7 成，因此這些菌株對 imipenem, meropenem 及 doripenem 的抗藥機轉可能有部分相同，而 tigecycline 的抗藥已經出現，本研究顯示當臨床面臨此類抗藥性細菌感染時，選擇用藥更要謹慎。在 *E. coli* 部分，較為特別的是 amikacin 的感受性仍

有 91%，顯示本藥物可能可以在臨床上與其他藥物合併使用，以增加治療的成功率。

## (ii) 感染控制部份

基於上述之研究結果結論與建議，對於感染控制部份，我們提供以下幾點建議：

### 1. 應建立醫院及機構內抗藥性細菌全面化的監測資訊聯繫網絡

尋求區域內機構間的合作，提昇或補足醫院的臨床實驗室偵測 CRE 的能力，包括對 CRE 的標準定義的認知，針對感控部門、實驗室、藥局及所有醫護人員等進行教育訓練，期望能了解並掌握抗藥性基因的流行病學資訊，一旦發生異常可及時介入處置，這同時必須有衛生主管機關的合作協助及提供必要資源。

### 2. 故建立一套標準化的多重抗藥性細菌感控措施供遵循。

依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式 (bundle) 多重抗藥性細菌感控措施病人的處置，此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

### 3. 高危險族群之主動篩檢

主動性監測(active surveillance testing, AST)目的是為了發現那些潛在的可能獲得並傳播 CRE 的人。醫院如能針對可能攜帶有抗藥性細菌之高危險

族群，進行抗藥性細菌的主動篩檢，同時在結果未被報告之前，對疑似個案應先採取合宜之隔離措施，將有助於其他人遭受感染的機率。

#### 4. CRE 發生時，機構內及機構間的聯絡

當 CRE 被偵測到或 AST 的培養是陽性的時候，無論是機構內病人的轉床運送或檢查，之前均要確實將該訊息及應注意事項交班給對方；或 CRE 的病人要被移送至另外一個健康照護機構，接受機構必須被明確告知。

#### 5. 持續的教育訓練

CRE 的預防和控制策略的教育訓練。

#### 6. 應建立醫院及機構內抗藥性細菌全面化的監測資訊聯繫網絡

尋求區域內機構間的合作，提昇或補足醫院的臨床實驗室偵測 CRE 的能力，包括對 CRE 的標準定義的認知，針對感控部門、實驗室、藥局及所有醫護人員等進行教育訓練，期望能了解並掌握抗藥性基因的流行病學資訊，一旦發生異常可及時介入處置，這同時必須有衛生主管機關的合作協助及提供必要資源。

#### 7. 故建立一套標準化的多重抗藥性細菌感控措施供遵循。

依據行政管理、環境控制及醫療照護等不同面向且具有設計良好的實驗、臨床或流行病學研究的強力支持之組合式（bundle）多重抗藥性細菌感控措施病人的處置，此措施亦應包括加強抗生素的合理使用，亦即推動抗生素管理計畫以減緩細菌抗藥性的產生。

## 8. 高危險族群之主動篩檢

主動性監測(active surveillance testing, AST)目的是為了發現那些潛在的可能獲得並傳播 CRE 的人。醫院如能針對可能攜帶有抗藥性細菌之高危險族群，進行抗藥性細菌的主動篩檢，同時在結果未被報告之前，對疑似個案應先採取合宜之隔離措施，將有助於其他人遭受感染的機率。

## 9. CRE 發生時，機構內及機構間的聯絡

當 CRE 被偵測到或 AST 的培養是陽性的時候，無論是機構內病人的轉床運送或檢查，之前均要確實將該訊息及應注意事項交班給對方；或 CRE 的病人要被移送至另外一個健康照護機構，接受機構必須被明確告知。

## 10. CRE 的預防和控制策略的教育訓練

對於各類醫療機構的工作人員須定及給予關於 CRE 的預防和控制策略的教育訓練，探視者必須穿手術衣、戴手套和口罩，進入和離開隔離病房之前都要洗手，避免在病房內漫步和進入別的病人房間。

### (iii) 病人與衛生政策方面

1. 在尚未有新的有效抗生素問世前，嚴格的執行院內的感染措施與各醫院的 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 是有其必要性，因此對於此類的病人除了在醫院內需要嚴格的執行接觸隔離照顧之外，在慢性

養護機構也需要注意其對此類病人的照顧是否可能造成此類菌株在慢性養護機構的擴散。

2. 國人的就醫觀念認為在醫院治療的時間越久病人的健康狀況會更理想，尤其國人常誤認為體力尚未恢復為住院的適應症之一，往往臨床醫師病人病情控制後，討論合適出院時間時常常會有很大的阻力，而國人也較不喜歡將治療延續到家中，降低病人的住院天數，然而本研究提出一個客觀的研究結果顯示當住院天數超過三週，病人得到 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 的機會就會增加，研究也指出半身癱瘓的病人，或是需要更換鼻胃管以及尿管的病人也是容易感染 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 的危險族群，而目前人口老化，此類病人又是占住院病人的大宗，因此宣導此類病人在疾病獲得控制，無須點滴注射藥物、傷口無須開刀清瘡時應儘早離開醫院，降低感染此類院內抗藥性菌株的機會。然而目前國內對於此類 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* 在慢性養護機構照顧情況的研究甚少，未來仍應發展一主動監測系統來觀察此類病人轉至慢性養護中心後菌株的發展情形。
3. 在降低抗藥性細菌產生的策略中，以降低抗生素使用量與嚴格執行傳播途徑為基準之防護(Transmission-based Precaution) 兩大策略是目前最為接受的，在本研究的收案過程當中，我們發現各家醫院的菌株數量似乎有隨著時間開始慢慢的上升，尤其是 carbapenem-resistant *K.*



*pneumoniae* 在小便與痰液的培養，雖然在這兩處的培養結果並不能全然代表病人的感染狀態(可能為移生 colonization 或是感染)，然而站在防疫的概念上，此類病人更要採取嚴格的接觸隔離，根據疾病管制局於 2007 年所公佈的醫療(事)機構隔離措施建議，目前對於此類抗藥性細菌的臨床照護除了標準措施(standard precaution)外應採取嚴格的接觸隔離，而有效的標準防護措施包含洗手及手套、隔離衣、護目鏡、用具及設備的消毒，與環境的清潔等，而接觸隔離措施則需考慮盡可能單獨房間或將感染相同病原菌的病人放置於同一房間。

4. 目前的衛生政策對於慢性照顧的醫療單位並未對這些帶有抗藥性細菌的可出院病人做統一的規範，由各慢性照顧單位自行決定對這些抗藥性細菌的病人採取何種照顧的措施，如慢性機構為附屬於醫院，則對於抗藥性細菌病人的入住會採取較為嚴格的措施，如需等病人的抗藥性菌株消失後才准許病人入住，然而病人在等待的過程當中，也暴露在院內感染的風險當中，因此對於這些慢性養護機構仍應訂定標準照顧隔離措施，以避免此類菌株在慢性養護中心造成擴散。
5. 醫院必須建制抗生素管理的綱領來明智而審慎的使用抗生素。

## (II) 防治 MRSA

### 子計畫 4 國內 MRSA 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 持續監測臨床 MRSA 分離菌株對 vancomycin 的 MIC 分布。
2. 對於 high vancomycin MIC 的 MRSA 菌株，進行臨床研究，瞭解在這樣的狀況下，是否有其他抗生素作為更好的治療選擇。
3. 持續對 MRSA 帶菌者/感染者進行必要的感染控制措施，以免抗藥性的水平散播。
4. 持續對抗生素使用進行合理的感染管制措施，以避免過度、專一的 selective pressure 出現，造成某些特殊的抗藥性菌株大量增殖。
5. 持續監測臨床 MRSA 菌株對 linezolid 及 daptomycin 的感受性，並對其抗藥性機轉進行研究。
6. 使用 daptomycin 治療臨床 MRSA 感染時，應考慮提高劑量為 8 mg/Kg.day。
7. 持續對臨床 MRSA 分離菌株的分子分型（如利用 MLST 進行分型）進行監測，以瞭解是否有新的菌株分型出現、出現後是否對整個 MRSA 的臨床流行病學、抗藥性狀況造成影響。

### (III) 防治 VRE

#### 子計畫 5 國內 VRE 血液分離株之抗藥性機轉研究與分子流行病學分析

1. 持續監測臨床菌血症 VRE 分離菌株 PFGE 及 MLST 分型，以監控是否有群突發。
2. 持續對 VRE 感染者進行必要的感染控制措施，以免抗藥性的水平散播。
3. 持續對抗生素使用進行合理的感染管制措施，以避免過度、專一的 selective pressure 出現，造成某些特殊的抗藥性菌株大量增殖。
4. 持續監測臨床菌血症 VRE 分離菌株對後線藥物 tigecycline, daptomycin 及 linezolid 之感受性變化，提供治療用藥的參考。

## (7) 參考文獻

1. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical Infectious Diseases* 2006;**42**:S82-S9.
2. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases* 2010;**10**:597-602.
3. Andrade LN, Curiao T, Ferreira JC, Longo JM, Climaco EC, Martinez R, et al. Dissemination of *bla*<sub>KPC-2</sub> by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among *Enterobacteriaceae* species in Brazil. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;**55**:3579-83.
4. Wu HS, Chen TL, Chen IC, Huang MS, Wang FD, Fung CP, et al. First identification of a patient colonized with *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*<sub>NDM-1</sub> in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2010;**73**:596-8.
5. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-β-lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;**16**:1699-701.
6. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases* 2009;**9**:228-36.
7. Yan JJ, Ko WC, Chuang CL, Wu JJ. Metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in a university hospital in Taiwan:

- prevalence of IMP-8 in *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2002;**50**:503-11.
8. Lee CM, Liao CH, Lee WS, Liu YC, Mu JJ, Lee MC, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* sequence type 11 in Taiwan in 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2012;**56**:5016-22.
  9. 李聰明，蘇秋霞，周偉惠等。2009 年台灣院內感染監視系統分析報告。感染控制雜誌 (2011) 21:195-201.
  10. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, Chen YC, Wang JT, Hung CC, et al. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: impact on the outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006;**57**:511-9.
  11. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:53-9.
  12. Whitby M, Mclaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;**175**:264-7.
  13. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology* 2005;**43**:5026-33.
  14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al.

- Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:e18-55.
15. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant *enterococci*. *Lancet* 1988;**1**:57-8.
  16. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;**319**:157-61.
  17. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med* 2006;**119**:S11-9; discussion S62-70.
  18. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;**24**:121,34.
  19. 中華民國疾病管制署, 台灣院內感染監視系統 (TNIS). 2013 第三季
  20. Lai C, Wang C, Chu C, Tan C, Lu C, Lee Y, et al. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and *enterococci* causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2011;**30**:265-71.
  21. Chang CM, Wang LR, Lee HC, Lee NY, Wu CJ, Ko WC. Characterisation of vancomycin-resistant *enterococci* from hospitalised patients at a tertiary centre over a seven-year period. *J Hosp Infect* 2010;**74**:377-84.
  22. Chiang PC, Wu TL, Su JY, Huang YC, Chiu YP, Chia JH, et al. Unusual increase of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* but not *Enterococcus faecalis* at a university hospital in Taiwan. *Chang Gung*

- Med J* 2007;**30**:493-503.
23. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;**135**:484-92.
  24. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Horowitz HW, et al. Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant *enterococci* in an endemic setting. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2001;**22**:437-42.
  25. Lebreton F, Depardieu F, Bourdon N, Fines-Guyon M, Berger P, Camiade S, et al. D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;**55**:4606-12.
  26. Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. *vanM*, a new glycopeptide resistance gene cluster found in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;**54**:4643-7.
  27. Boyd DA, Willey BM, Fawcett D, Gillani N, Mulvey MR. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* N06-0364 with low-level vancomycin resistance harboring a novel D-Ala-D-Ser gene cluster, *vanL*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;**52**:2667-72.
  28. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;**42 Suppl 1**:S25-34.
  29. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*

- 2011;**66**:713-21.
30. Ben RJ, Lu JJ, Young TG, Chi WM, Wang CC, Chu ML, et al. Clinical isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996;**95**:946-9.
  31. Hsieh YC, Ou TY, Teng SO, Lee WC, Lin YC, Wang JT, et al. Vancomycin-resistant enterococci in a tertiary teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;**42**:63-8.
  32. Lu JJ, Perng CL, Ho MF, Chiueh TS, Lee WH. High prevalence of VanB2 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Taiwan. *Journal of clinical microbiology* 2001;**39**:2140-5.
  33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard – 9<sup>th</sup> ed. CLSI document M07-A9, 2012. .
  34. Pankey GA. Tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2005;**56**:470-80.
  35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22<sup>nd</sup> Informational Supplement. CLSI document M100-S22, 2012. .
  36. D'agata EM, Gerrits MM, Tang YW, Samore M, Kusters JG. Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and amplified fragment-length polymorphism for epidemiological investigations of common nosocomial pathogens. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2001;**22**:550-4.
  37. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing.



- Journal of clinical microbiology* 1995;**33**:2233-9.
38. Diancourt L, Passet V, Verhoef J, Grimont PA, Brisse S. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *Journal of clinical microbiology* 2005;**43**:4178-82.
  39. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *Journal of clinical microbiology* 2002;**40**:4776-8.
  40. Wang JT, Chen YC, Yang TL, Chang SC. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;**42**:199-203.
  41. Chen ML, Chang SC, Pan HJ, Hsueh PR, Yang LS, Ho SW, et al. Longitudinal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1999;**98**:426-32.
  42. Jorgensen M, Givney R, Pegler M, Vickery A, Funnell G. Typing multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*: conflicting epidemiological data produced by genotypic and phenotypic methods clarified by phylogenetic analysis. *Journal of clinical microbiology* 1996;**34**:398-403.
  43. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology* 2000;**38**:1008-15.
  44. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;**355**:666-74.
  45. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et

- al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:1128-32.
46. Domingo MC, Huletsky A, Giroux R, Boissinot K, Picard FJ, Lebel P, et al. High prevalence of glycopeptide resistance genes *vanB*, *vanD*, and *vanG* not associated with enterococci in human fecal flora. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;**49**:4784-6.
47. Lu JJ, Perng CL, Chiueh TS, Lee SY, Chen CH, Chang FY, et al. Detection and typing of vancomycin-resistance genes of enterococci from clinical and nosocomial surveillance specimens by multiplex PCR. *Epidemiol Infect* 2001;**126**:357-63.
48. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *Journal of clinical microbiology* 2002;**40**:1963-71.
49. Lu CL, Chuang YC, Chang HC, Chen YC, Wang JT, Chang SC. Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia in Taiwan: implication of sequence type for prognosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;**67**:2243-9.
50. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolates of Gram-positive bacteria in Taiwan. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;**14**:124-9.
51. Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and*

*Infectious Diseases* 2012;**18**:619-25.

52. 黃繼慶，慕蓉蓉，朱建華，顏哲傑，張峰義：2011 年醫院碳青黴烯 (carbapenem)類抗生素抗藥性肺炎克雷伯氏菌群突發調查報告。疫情報導月刊 2012；28：152-162。.
53. Yan JJ, Lee NY, Chen HM, Wang MC, Ko WC, Tsai LH, et al. Bloodstream infections caused by IMP-8-producing *Enterobacteriaceae* isolates: the need for clinical laboratory detection of metallo- $\beta$ -lactamases? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2012.
54. Chia JH, Su LH, Lee MH, Kuo AJ, Shih NY, Siu LK, et al. Development of high-level carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* among patients with prolonged hospitalization and carbapenem exposure. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)* 2010;**16**:317-25.
55. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;**18**:54-60.
56. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Kuo AJ, Chia JH, Wu TL, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;**44**:125-30.
57. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, Carattoli A, Venditti C, Falcone M, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a

- double case-control study. *Infection* 2012.
58. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews* 2007;**20**:440-58, table of contents.
  59. Chia JH, Siu LK, Su LH, Lin HS, Kuo AJ, Lee MH, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Taiwan: resistance due to combined CMY-2 production and porin deficiency. *J Chemother* 2009;**21**:621-6.
  60. Giakkoupi P, Tambic-Andrasevic A, Vourli S, Skrlin J, Sestan-Crnek S, Tzouvelekis LS, et al. Transferable DHA-1 cephalosporinase in *Escherichia coli*. *International journal of antimicrobial agents* 2006;**27**:77-80.
  61. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:15-22.
  62. Chia JH, Chu C, Su LH, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF, et al. Development of a multiplex PCR and SHV melting-curve mutation detection system for detection of some SHV and CTX-M  $\beta$ -lactamases of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* in Taiwan. *Journal of clinical microbiology* 2005;**43**:4486-91.
  63. Eckert C, Gautier V, Saladin-Allard M, Hidri N, Verdet C, Ould-Hocine Z, et al. Dissemination of CTX-M-type  $\beta$ -lactamases among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Paris, France. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;**48**:1249-55.
  64. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodriguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *International journal of antimicrobial agents* 2008;**32**:534-7.

65. Kallman O, Motakefi A, Wretling B, Kalin M, Olsson-Liljequist B, Giske CG. Cefuroxime non-susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* overexpressing *ramA* and *acrA* and expressing *ompK35* at reduced levels. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;**62**:986-90.
66. Lee S.C., Wu M.S., Shih H.J., Huang S.H., Chiou M.J., See L.C., and Siu L.K. Identification of vancomycin-resistant enterococci clones and inter-hospital spread during an outbreak in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2013;**13**:163.

## (8) 圖、表

表 1、 Primers used in this study

目標基因/分群	引子名稱	引子序列 (5'-3')	參考文獻
子計畫一所用的引子序列 (MLST 的分型)			
<i>gapA</i>	gapA : F : 173	TGAAATATGACTCCACTCACGG	38
	gapA : R : 181	CTTCAGAAGCGGCTTTGATGGCTT	
<i>mdh</i>	mdh : F : 130	CCCAACTCGCTTCAGGTTTCAG	38
	mdh : R : 867	CCGTTTTTCCCCAGCAGCAG	
<i>pgi</i>	pgi : F : 1R	GAGAAAAACCTGCCTGTACTGCTGGC	38
	pgi : R : 1F	CGCGCCACGCTTTATAGCGGTTAAT	
<i>phoE</i>	phoE : F : 604.1	ACCTACCGCAACACCGACTTCTTCGG	38
	phoE : R : 604.2	TGATCAGAAGTGGTAGGTGAT	
<i>infB</i>	infB : 1F	CTCGCTGCTGGACTATATTCG	38
	infB : 1R	CGCTTTCAGCTCAAGAAGCTTC	
<i>tonB</i>	tonB : 1F	CTTTATACCTCGGTACATCAGGTT	38
	tonB : 2R	ATTCGCCGGCTGRGCRGAGAG	
子計畫二及三所用的引子序列 (抗藥基因的偵測)			
Class A carbapenemases			
NMC	NMC-F	GCATTGATATACCTTTAGCAGAGA	58
	NMC-R	CGGTGATAAAATCACACTGAGCATA	
SME	SME-F	AGATAGTAAATTTTATAG	58
	SME-R	CTCTAACGCTAATAG	
IMI	IMI-F	ATAGCCATCCTTGTTTAGCTC	58
	IMI-R	TCTGCGATTACTTATCCTC	
KPC	KPC-F	ATGTCACTGTATCGCCGTCT	58
	KPC-R	TTTTTCAGAGCCTTACTGCCC	
GES	GES-F	GTTTTGCAATGTGCTCAACG	58
	GES-R	TGCCATAGCAATAGGCGTAG	
Class B metalloenzymes			
IMP-1	IMP-1-F	TGAGCAAGTTATCTGTATTC	58
	IMP-1-R	TTAGTTGCTTGGTTTTGATG	
IMP-2	IMP-2-F	GGCAGTCGCCCTAAAACAAA	58
	IMP-2-R	TAGTTACTTGGCTGTGATGG	
VIM-1	VIM-1-F	TTATGGAGCAGCAACCGATGT	58
	VIM-1-R	CAAAAGTCCCGCTCCAACGA	
VIM-2	VIM-2-F	AAAGTTATGCCGCACTCACC	58
	VIM-2-R	TGCAACTTCATGTTATGCCG	
NDM	NDM-F	TCTCGACAATGCCGGGTTT	In this study
	NDM-R	GAGATTGCCGAGCGACTT	
AmpC $\beta$ -lactamases			
CMY	CMY-F	CAAGTTTGATTCCTTGGACTCT	59
	CMY-R	CTCATCGTCAGTTATTGCAGCT	
DHA-1	DHA-1-F	CTGATGAAAAAATCGTTATC	60
	DHA-1-R	ATTCCAGTGCACTCAAATA	
Class D oxacillinases			
OXA-48	OXA-48-F	TTGGTGGCATCGATTATCGG	61
	OXA-48-R	GAGCACTTCTTTTGTGATGGC	
ESBL genes			
SHV	SHV-F	AACGGAACTGAATGAGGCGCT	62
	SHV-R	TCCACCATCCACTGCAGCAGCT	

CTX-M-1 group	CTX-M-1F	GGTAAAAAATCACTGCGTC	63
	CTX-M-1R	TTGGTGAGATTTTAGCCGC	
CTX-M-2 group	CTX-M-2F	TGGGTTACGATTTTCGCCGC	63
	CTX-M-2R	TGGGTTACGATTTTCGCCGC	
CTX-M-9 group	CTX-M-9F	ATGGTGACAAAGAGAGTGCA	63
	CTX-M-9R	CCCTTCGGCGATGATTCTC	
TEM	TEM-F	ATGAGTATTC AACATTTCCG	63
	TEM-R	CCAATGCTTAATCAGTGAGG	
Outer membrane protein in <i>E. coli</i>			
OmpF	OmpF-F	GCAGTGGCAGGTGTCATAAA	64
	OmpF-R	TCGGCATTTAACAAAGAGGTG	
OmpC	OmpC-F	GCAGGCCCTTTGTTTCGATA	64
	OmpC-R	GCCGACTGATTAATGAGGGTTA	
Outer membrane protein in <i>K. pneumoniae</i>			
OmpK35	OmpK35-F	GAAGGTTCCCAGACCACAAA	65
	OmpK35-R	ACGGCCATAGTCGAATGAAC	
OmpK36	OmpK36-F	GCCGACTGATTAGAAGGGTAA	54
	OmpK36-R	GCGTGCTTAGAACTGGTAAAC	
子計畫四所用的引子序列 (MLST 的分型)			
<i>arc</i> C (Carbamate kinase)	arcC-Up	TTGATTCACCAGCGCGTATTGTC	43
	arcC-Dn	AGGTATCTGCTTCAATCAGCG	
<i>aroE</i> (Shikimate dehydrogenase)	aroE-Up	ATCGGAAATCCTATTTACATTC	43
	aroE-Dn	GGTGTGTATTAATAACGATATC	
<i>glpF</i> (Glycerol kinase)	glpF-Up	CTAGGAACTGCAATCTTAATCC	43
	glpF-Dn	TGGTAAAATCGCATGTCCAATTC	
<i>gmk</i> (Guanylate kinase)	gmk-Up	ATCGTTTTATCGGGACCATC	43
	gmk-Dn	TCATTA ACTACAACGTAATCGTA	
<i>pta</i> (Phosphate acetyltransferase)	pta-Up	GTTAAAATCGTATTACCTGAAGG	43
	pta-Dn	GACCCTTTTGTTGAAAAGCTTAA	
<i>tpi</i> (Triosephosphate isomerase)	tpi-Up	TCGTTCAATTCTGAACGTCGTGAA	43
	tpi-Dn	TTTGCACCTTCTAACAATTGTAC	
<i>yqiL</i> (Acetyl coenzyme A acetyltransferase)	yqiL-Up	CAGCATA CAGGACACCTATTGGC	43
	yqiL-Dn	CGTTGAGGAATCGATACTGGAAC	
子計畫四所用的引子序列 (SCCmec elements 之型別判定)			
SCCmec I	Type I-F	GCTTTAAAGAGTGTGCTTACAGG	13
	Type I-R	GTTCTCTCATAGTATGACGTCC	
SCCmec II	Type II-F	CGTTGAAGATGATGAAGCG	13
	Type II-R	CGAAATCAATGGTTAATGGACC	
SCCmec III	Type III-F	CCATATTGTGTACGATGCG	13
	Type III-R	CCTTAGTTGTCGTAACAGATCG	
SCCmec IVa	Type IVa-F	GCCTTATTCGAAGAAACCG	13
	Type IVa-R	CTACTCTTCTGAAAAGCGTCG	
SCCmec IVb	Type IVb-F	TCTGGAATTACTTCAGCTGC	13
	Type IVb-R	AAACAATATTGCTCTCCCTC	
SCCmec IVc	Type IVc-F	ACAATATTTGTATTATCGGAGAGC	13
	Type IVc-R	TTGGTATGAGGTATTGCTGG	
SCCmec IVd	Type IVd-F5	CTCAA AATACGGACCCCAATACA	13
	Type IVd-R6	TGCTCCAGTAATTGCTAAAG	
SCCmec V	Type V-F	GAACATIGTTACTTAAATGAGCG	13
	Type V-R	TGAAAGTTGTACCCTTGACACC	

<i>mecA</i>	MecA147-F	GTGAAGATATAACCAAGTGATT	13
	MecA147-R	ATGCGCTATAGATTGAAAGGAT	
Class A <i>mec</i>	mecI-F	CCCTTTTTATACAATCTCGTT	13
	mecI-R	ATATCATCTGCAGAATGGG	
Class B <i>mec</i>	IS1272-F	TATTTTTGGGTTTCACTCGG	13
	mecR1-R	CTCCACGTTAATTCCATTAATACC	
	ccrAB-β2	ATTGCCTTGATAATAGCCITCT	13
Type 1 <i>ccr</i>	ccrAB-α2	AACCTATATCATCAATCAGTACGT	13
Type 2 <i>ccr</i>	ccrAB-α3	TAAAGGCATCAATGCACAAACACT	13
Type 3 <i>ccr</i>	ccrAB-α4	AGCTCAAAGCAAGCAATAGAAT	13
Type 5 <i>ccr</i>	ccrC-F	ATGAATTCAAAGAGCATGGC	13
	ccrC-R	GATTTAGAATTGTCGTGATTGC	
子計畫四所用的引子序列 (PVL gene 的偵測)			
PVL gene	luk-PV-1	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA	45
	luk-PV-2	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAAAGC	
子計畫五所用的引子序列 (Van 基因的偵測)			
<i>vanA</i>	vanAF	AATGTGCGAAAAACCTTGCG	47
	vanAR	CCGTTTCCTGTATCCGTCC	
<i>vanB</i>	vanBF	CAAATCACTGGCCTACATTC	47
	vanBR	TCTGCATCCAAGCACCCG	
<i>vanC1</i>	vanC1F	GGTATCAAGGAAACCTC	47
	vanC1R	CTTCCGCCATCATAGCT	
<i>vanC2/C3</i>	vanC2/C3F	AATGTGCGAAAAACCTTGCG	47
	vanC2/C3R	CCGTTTCCTGTATCCGTCC	
<i>vanD</i>	vanDF	TTTGTAAGCCTGCCCGTTC	46
	vanDR	CCAAGTAYCCGGTAAATCTTC	
<i>vanE</i>	vanEF	AAATAATGCTCCATCAATTTGCTGA	46
	vanER	ATAGTCGAAAAAGCCATCCACAAG	
<i>vanG</i>	vanGF	TTGGAGGCAATTCAACAGAGT	46
	vanGR	TCGCAGCCAACAACAGGTATT	
子計畫五所用的引子序列 (MLST 的分型)			
<i>adk</i>	adk1	TATGAACCTCATTTTAATGGG	48
	adk2	GTTGACTGCCAAACGATTTT	
<i>atpA</i>	atpA1	CGGTTTCATACGGAATGGCACA	48
	atpA2	AAGTTCACGATAAGCCACGG	
<i>ddl</i>	ddl1	GAGACATTGAATATGCCTTATG	48
	ddl2	AAAAAGAAATCGCACCG	
<i>gdh</i>	gdh1	GGCGCACTAAAAGATATGGT	48
	gdh2	CCAAGATTGGGCAACTTCGTCCCA	
<i>gyd</i>	gyd1	CAAAGTGTAGCTCCAAGGC	48
	gyd2	CATTCGTTGTCATACCAAGC	
<i>purK</i>	purK1	GCAGATTGGCACATTGAAAGT	48
	purK2	TACATAAATCCCCCTGTTY	
<i>pstS</i>	pstS1	TTGAGCCAAGTCGAAGCTGGAG	48
	pstS2	CGTGATCACGTTCTACTTCC	



表 2、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and non-susceptible rate of 298 *K. pneumoniae* isolates

	<i>K. pneumoniae</i>		
	MIC <sub>50</sub> ( g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( g/mL)	non susceptible rate %
ampicillin	>=32	>=32	100
cefazolin	>=32	>=32	100
cefuroxime	>=32	>=32	100
ceftazidime	>=32	>=32	100
cefotaxime	>=64	>=64	96.6
cefepime	>=32	>=32	86.6
TIM <sup>a</sup>	>=128	>=128	99.6
TZP <sup>b</sup>	>=128	>=128	95.9
aztreonam	>=32	>=32	95.3
cefoxitin	>=32	>=32	99.7
gentamicin	>=16	>=16	61.4
amikacin	<=4	>=64	27.1
ciprofloxacin	>=4	>=4	91.9
levofloxacin	>=8	>=8	87.2
SXT <sup>c</sup>	>=4	>=4	84.2
ertapenem	>=8	>=8	96
imipenem	>=8	>=8	98.4
meropenem	4	>=8	79.5
doripenem	>=4	>=4	78.9
colistin	<=0.5	>=4	19.8
tigecycline	0.5	1	4.4

a: ticarcillin/clavulanic acid; b : piperacillin/tazobactam

c: trimethoprim/sulphamethoxazole

**表 3、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and non susceptible rate of 64 *E. coli* isolates**

	<i>E.coli</i>		
	MIC <sub>50</sub> ( g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( g/mL)	non susceptible rate %
ampicillin	>=32	>=32	100
cefazolin	>=32	>=32	100
cefuroxime	>=32	>=32	100
ceftazidime	>=32	>=32	100
cefotaxime	>=32	>=32	100
cefepime	16	>=32	87.5
TIM <sup>a</sup>	>=128	>=128	100
TZP <sup>b</sup>	>=128	>=128	100
aztreonam	>=32	>=32	98.4
cefoxitin	>=32	>=32	100
gentamicin	>=16	>=32	46.9
amikacin	<=4	16	9.4
ciprofloxacin	>=4	>=4	79.7
levofloxacin	>=8	>=8	78.1
SXT <sup>c</sup>	>=4	>=4	62.5
ertapenem	>=8	>=8	100
imipenem	4	>=8	96.9
meropenem	4	>=32	81.3
doripenem	2	>=4	78.1
colistin	<=0.5	<=0.5	7.8
tigecycline	<=0.25	<=0.25	0

TIM<sup>a</sup>: ticarcillin/clavulanic acid; TZP<sup>b</sup>: piperacillin/tazobactam

SXT<sup>c</sup>: trimethoprim/sulphamethoxazole

**表 4、ESBL genes detected in 298 carbapenem non susceptible *K. pneumoniae* isolates**

<i>K. pneumoniae</i> (298)	
CTX-M-1 group	33
CTX-M-9 group	135
CTX-M-1/CTX-M-9 group combine	5
Negative	135

**表 5、Carbapenemase genes detected in 298 Carbapenem non susceptible *K. pneumoniae* isolates**

<i>K. pneumoniae</i> (298)	
IMP-(IMP-8)	3
IMP negative	295
VIM-(VIM-1)	5
VIM negative	293
NDM-	0
OXA-48	6
KPC-(KPC-2 , 17)	63
NMC-	0
SME-	0
IMI-	0

**表 6、AmpC genes detected in 298 carbapenem non susceptible *K.pneumoniae* isolates**

<i>K.pneumoniae</i> (298)	
CMY-2	8
CMY- negative	290
DHA-1	137
DHA- negative	161

表 7、Mechanisms of Carbapenem non-susceptible KP in 2014

$\beta$ -lactamases <sup>a</sup>	Outer membrane profile			
	2014 (N = 298)			
	35/36	$\Delta$ 35	$\Delta$ 36	$\Delta$ 35/36
Carbapenemases				
KPC-2	0	63	0	0
OXA-48	0	6	0	0
IMP-8	0	2	1	0
VIM-1	0	5	0	0
AmpC				
DHA-1	4	23	1	94
CMY-2	0	0	0	5
ESBLs				
CTX-M-9 group	0	0	0	20
CTX-M-1 group	0	0	0	13
SHV-type (SHV-5,12,120)	0	0	0	8
Others	0	0	0	12

<sup>a</sup> 多數菌株產生多個  $\beta$ -lactamase，統計時採單一計算為原則（不重複），優先計算 carbapenemase，其次是 AmpC，最後是 ESBL，詳細順序如表所列，由上而下

表 8、Mechanisms of Carbapenem non-susceptible *E.coli* in 2014

$\beta$ -lactamases <sup>a</sup>	Outer membrane profile (64)			
	F/C	$\Delta$ F	$\Delta$ C	$\Delta$ F/C
CAR				
NDM-5	0	0	1	0
KPC-	0	0	0	0
OXA-48	0	1	0	0
IMP-8	0	0	0	0
VIM-1	0	2	0	0
AmpC				
CMY-2,42	0	9	3	42
DHA	0	0	0	0
ESBL				
CTX-M or SHV-	0	0	0	5

<sup>a</sup> 多數菌株產生多個  $\beta$ -lactamase，統計時採單一計算為原則（不重複），優先計算 carbapenemase，其次是 AmpC，最後是 ESBL，詳細順序如表所列，由上而下

表 9、Vancomycin和teicoplanin兩者最低抑菌濃度間的關係

Vancomycin MICs (mg/L)	Teicoplanin MICs (mg/L)							
	<=0.25	0.5	1	2	4	8	>16	ALL
0.5	5	2	0	0	0	0	0	7
1	41	224	185	30	1	0	0	481
2	0	23	200	122	15	5	1	366
4	0	0	2	7	7	4	0	20
8	0	0	0	0	0	0	2	2
All	46	249	387	159	23	9	3	876

表 10、2014 年含 *vanA* 抗藥基因的 VRE 菌株之各種抗生素抗藥性比較

抗生素	2014年(165株)			
	範圍	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	抗藥性%
Vancomycin	>256	-	-	100
Teicoplanin	3~>256	32	64	94.5
tigecycline	0.047~1	0.125	0.19	4.2
daptomycin	0.5~8	2	4	2.4
linezolid	0.75~2	1.5	2	0

表 11、2014 年度(1-8 月)各計畫合作醫院 CR/K. pneumoniae 檢出 KPC 抗藥性基因之比例

分佈	編號	CRKP	KPC	百分比(%)
北部(7)	A	30	5	16.7
	B	49	11	22.4
	C	10	6	60.0
	D	43	6	14.0
	E	8	0	0.0
	F	13	2	15.4
	Q	0	0	0
小計		153	30	19.6
中部(2)	S	36	15	41.7
	U	33	9	27.3
小計		69	24	34.8
南部(7)	I	23	5	21.7
	J	16	2	12.5
	K	5	0	0.0
	L	3	0	0
	M	0	0	0
	N	0	0	0
	T	23	2	8.7
小計		70	9	12.9
東部(2)	O	6	0	0.0
	P	0	0	0
小計		6	0	0.0
總計		298	63	21.1

表 12、2014 年度(1-8 月)各計畫合作醫院 CR/*E.coli* 檢出 KPC 抗藥性基因之比例

分佈	編號	CREC	KPC	百分比(%)
北部(7)	A	12	0	0.0
	B	5	0	0
	C	0	0	0
	D	8	0	0.0
	E	0	0	0
	F	3	0	0.0
	Q	0	0	0
小計		28	0	0.0
中部(2)	S	9	0	0.0
	U	8	0	0.0
小計		17	0	0.0
南部(7)	I	3	0	0
	J	4	0	0.0
	K	2	0	0
	L	1	0	0
	M	0	0	0
	N	0	0	0
	T	6	0	0.0
小計		16	0	0.0
東部(2)	O	3	0	0
	P	0	0	0
小計		3	0	0.0
總計		64	0	0.0



表 13、2014 年度 32 例 KPC 個案基本資料

項目	個案數(n=32)	百分比(%)
<b>病人來源</b>		
醫院個案	18	56.3
人口密集機構 <sup>*1</sup>	5	15.6
其他醫院 <sup>*2</sup>	9	28.1
<b>性別</b>		
男性	17	53.1
女性	15	46.9
<b>年齡層</b>		
50 歲以下	3	9.4
50-59 歲	2	6.3
60-69 歲	3	9.4
70-79 歲	8	25.0
80-89 歲	14	43.8
90 歲以上	2	6.3
<b>年齡(平均值±標準差)</b>	<b>75 ± 14 (43-95)</b>	

\*1.人口密集機構：長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院

\*2.其他醫院：醫院、醫院附設護理之家或呼吸照護病房

表 14、2014 年度 32 例 KPC 個案疾病資料

項目	個案數(n=32)	百分比(%)
<b>疾病史</b>		
有	32	100.0
1 個疾病診斷	2	6.3
2 個疾病診斷	3	9.4
3 個（含）以上疾病診斷	27	84.4
無	0	0.0
<b>疾病類型</b>		
糖尿病	17	53.1
心臟衰竭	15	46.9
腦中風	14	43.8
半身不遂	10	31.3
血液透析	10	31.3
洗腎	9	28.1
冠狀動脈疾病	7	21.9
惡性腫瘤	7	21.9
胃潰瘍	7	21.9
肝硬化	7	21.9
實質固態瘤	6	18.8
其他心血管疾病	5	15.6
其他神經學疾病	5	15.6
癡呆	5	15.6
其他胃腸疾病	5	15.6
慢性阻塞性肺部疾病	4	12.5
周邊動脈阻塞性疾病	4	12.5
慢性肝炎	4	12.5
C 肝病毒	3	9.4
使用類固醇	2	6.3
B 肝病毒	1	3.1

表 15、2014 年度 32 例 KPC 個案住院基本資料

	個案數(n=32)	百分比(%)
<b>此次住院之前三個月是否曾經住院</b>		
是	18	56.3
否	14	43.8
<b>住院天數</b>		
0-3 天	2	6.3
4-30 天	12	37.5
31-60 天	7	21.9
61-90 天	4	12.5
91 天以上	7	21.9
<b>平均住院天數(平均值±標準差)</b>	<b>86.4 ± 184.9 (0-1054)</b>	
<b>入院日至採檢日天數 (KPC)</b>		
0-3 天	12	37.5
4-30 天	9	28.1
31-60 天	6	18.8
61-90 天	3	9.4
91 天以上	2	6.3
<b>入院後平均檢出 KPC 天數(平均值±標準差)</b>	<b>49.1 ± 148.5 (0-848)</b>	
<b>檢出 KPC 後至出院的天數</b>		
0-3 天	4	12.5
4-30 天	18	56.3
31-60 天	4	12.5
61-90 天	3	9.4
91 天以上	3	9.4
<b>病人預後</b>		
仍住院	3	9.4
出院	20	62.5
家中	16	50.0
人口密集機構 <sup>*1</sup>	4	12.5
病危出院	2	6.3
家中	2	6.3
人口密集機構 <sup>*1</sup>	0	0.0
死亡	7	21.9

\*1.人口密集機構：長期照護機構、護理之家、呼吸照護病房、安養院

表 16、72 例碳青霉烯非敏感性腸桿菌菌血症對藥物敏感性報告

Antimicrobial agent	MIC <sup>a</sup> range ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> <sup>b</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> <sup>c</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	No. (%) of isolates susceptible
Ciprofloxacin	0.25 to $\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	5 (6.9)
Levofloxacin	1 to $\geq 8$	$\geq 8$	$\geq 8$	6 (8.3)
Ampicillin-sulbactam	$\geq 32$	$\geq 32$	$\geq 32$	0 (0)
Piperacillin-tazobactam	16 to $\geq 128$	$\geq 128$	$\geq 128$	1 (1.4)
Ceftriaxone	$\geq 64$	$\geq 64$	$\geq 64$	0 (0)
Ceftazidime	16 to $\geq 64$	$\geq 64$	$\geq 64$	0 (0)
Aztreonem	$\leq 1$ to $\geq 32$	$\geq 32$	$\geq 32$	2 (2.8)
Cefepime	$\leq 1$ to $\geq 64$	$\geq 64$	$\geq 64$	7 (9.7)
Amikacin	$\leq 4$ to $\geq 64$	$\leq 4$	$\geq 64$	61 (84.7)
Gentamicin	$\leq 1$ to $\geq 16$	2	$\geq 16$	39 (54.2)
Ertapenem	2 to $\geq 8$	$\geq 8$	$\geq 8$	0 (0)
Imipenem	1 to $\geq 8$	$\geq 8$	$\geq 8$	2 (2.8)
Meropenem	$\leq 0.25$ to $\geq 8$	$\geq 8$	$\geq 8$	11 (15.2)
Doripenem	$\leq 0.25$ to $\geq 8$	$\geq 8$	$\geq 8$	11 (15.2)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	$\leq 0.5$ to $\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	14 (19.4)
Tigecycline	$\leq 0.25$ to $\geq 4$	$\leq 0.25$	1	69 (95.8)
Colistin	$\leq 0.5$ to $\geq 4$	$\leq 0.5$	2	67 (93.0)

<sup>a</sup>MIC: minimum inhibitory concentration.

<sup>b</sup>MIC<sub>50</sub>: MIC for 50% of isolates.

<sup>c</sup>MIC<sub>90</sub>: MIC for 90% of isolates.

表 17、感染具有 carbapenemase 和不具 carbapenemase 的碳青霉烯非敏感性腸桿菌菌血症的病人臨床特性比較

Variable	Carbapenemase-mediated CnsKP (n=19)	Non-carbapenemase-mediated CnsKP (n= 53)	<i>P</i>
Demographics			
Age, years, mean ± SD	70.2±15.0	71.2±14.4	0.622
Male sex	10 (52.6)	32 (60.4)	0.596
Nosocomial-acquired isolate	17 (89.5)	44 (83.0)	0.716
ICU-acquired isolate	6 (31.6)	17 (33.3)	1.000
LOS, median (IQR)	35 (13.0-87.0)	56 (30.5-97.5)	0.485
Previous hospitalization <sup>a</sup>	11 (52.9)	25 (37.8)	0.379
Source of bacteremia			
Primary bacteremia	4 (21.1)	7 (13.5)	0.470
Pneumonia	3 (15.8)	18 (34.0)	0.156
Urinary tract infection	4 (21.1)	6 (11.3)	0.439
Intra-abdominal infection	3 (15.8)	16 (30.2)	0.363
Skin and soft-tissue infection	3 (15.8)	0 (0)	0.016
Catheter-associated infection	2 (10.5)	6 (11.3)	1.000
Imipenem MIC ≥4	19 (100)	39 (73.6)	0.015
Imipenem MIC ≥8	17 (89.5)	35 (66.0)	0.073
Polymicrobial infection	4 (21.1)	16 (30.2)	0.558
Comorbidities			
Diabetes mellitus	10 (52.6)	18 (34.0)	0.178
COPD	2 (10.5)	5 (9.4)	1.000
Heart failure	3 (15.8)	12 (22.6)	0.744
Cerebrovascular disease	5 (26.3)	11 (20.8)	0.749
Chronic renal failure	12 (63.2)	27 (50.9)	0.428
Liver cirrhosis	3 (15.8)	4 (7.5)	0.371
Malignancy	6 (31.6)	21 (39.6)	0.592
Immunocompromised state	5 (23.5)	10 (24.3)	0.521
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	4 (3-7)	5 (2-7)	0.589
Indwelling central venous catheter	13 (68.4)	34 (64.2)	0.505
Indwelling urinary catheter	9 (47.4)	30 (56.6)	0.594
Nasogastric tube	14 (73.7)	39 (73.6)	1.000

Surgical drainage	4 (21.1)	11 (20.8)	1.000
Mechanically ventilated at isolation	10 (52.6)	18 (34.0)	0.178
Renal dialysis at isolation	9 (47.4)	16 (30.2)	0.261
Septic shock	6 (31.6%)	11 (20.8%)	0.359
Previous surgery <sup>a</sup>	9 (47.4)	11 (20.8%)	0.037
Prior use of antibiotics <sup>b</sup>			
Any	9 (47.4)	36 (67.9)	0.167
β-Lactams plus β-lactamase inhibitors	3 (15.8)	8 (15.1)	1.000
Fluoroquinolones	1 (5.3)	7 (13.2)	0.672
Carbapenems	4 (21.1)	22 (41.5)	0.165
Third- and fourth-generation cephalosporins	4 (21.1)	12 (22.6)	1.000
Glycopeptides	2 (10.5)	10 (18.9)	0.497
Aminoglycosides	0 (0.0)	0 (0.0)	
Metronidazole	0 (0.0)	4 (7.5)	0.567
Colistin	0 (0.0)	3 (5.7)	0.561
Tigecycline	2 (10.5)	4 (7.5)	0.651
APACHE II score, mean ± SD	26.3±10.5	25.7±8.2	0.788
14-day mortality <sup>c</sup>	7 (36.8)	22 (41.5)	0.790
28-day mortality <sup>d</sup>	9 (47.4)	29 (54.7)	0.604
In-hospital death	11 (57.9)	37 (69.8)	0.401

Data are the number (%) unless specified otherwise.

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BSI, bloodstream infection; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; LOS, length of hospital stay; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>During the 3 months preceding BSI onset.

<sup>b</sup>During the 30 days preceding BSI onset.

<sup>c</sup>Death within 14 days of the isolation of CnsKP

<sup>d</sup>Death within 28 days of the isolation of CnsKP

表 18、感染碳青霉烯非敏感性腸桿菌菌血症的 14 天死亡率單變項分析結果

	Result for patients who:		OR (95% CI)	P
	Survived (n = 43)	Died (n = 29)		
Age, mean (SD)	71.1 (15.8)	70.7(12.6)	NA	0.899
Male gender	24(55.8%)	18 (62.1%)	1.30 (0.50-3.39)	0.634
Nosocomial infection	34 (79.1%)	27 (93.1%)	3.57 (0.71-13.04)	0.181
ICU	13 (31.7)	10 (34.5)	1.13 (0.41-3.11)	0.808
Imipenem MIC $\geq$ 8	28 (65.1%)	24 (82.8%)	2.57 (0.82-8.12)	0.117
Carbapenemase-producing isolates	12 (27.9%)	7 (24.1%)	0.82 (0.28-2.42)	0.790
<i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates	37 (86.0%)	21 (72.4%)	0.43 (0.13-1.39)	0.225
Polymicrobial infection	13 (30.2%)	7 (24.1%)	0.73 (0.25-2.14)	0.604
Source of bacteremia				
Primary bacteremia	6 (14.3%)	5 (17.2%)	1.25 (0.34-4.56)	0.750
Pneumonia	11 (25.6%)	10 (34.5%)	1.53 (0.55-4.28)	0.440
Urinary tract infection	10 (23.3%)	0	NA	0.004
Intra-abdominal infection	12 (27.9%)	7 (24.1%)	0.82 (0.28-2.42)	0.790
Skin and soft-tissue infection	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3.11 (0.27-36.00)	0.561
Catheter related infection	3 (7.0%)	5 (17.2%)	2.78 (0.61-12.68)	0.254
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	4 (2-6)	5 (3-7)	NA	0.181
Comorbidities				
Diabetes mellitus	18 (41.9%)	10 (34.5%)	0.73	0.625

			(0.28-1.94)	
Chronic obstructive lung disease	4 (9.3%)	3 (10.3%)	1.13 (2.32-5.45)	1.000
Heart failure	8 (18.6%)	7 (24.1%)	1.39 (0.44-4.38)	0.768
Cerebrovascular disease	10 (23.3%)	6 (20.7%)	0.86 (0.27-2.70)	1.000
Chronic renal failure	21 (48.8%)	18 (62.1%)	1.71 (0.66-4.47)	0.337
Liver cirrhosis	4 (9.3%)	3 (10.3%)	1.13 (0.23-5.45)	1.000
Malignancy	13 (30.2%)	14 (48.3%)	2.15 (0.81-5.72)	0.142
Indwelling central venous catheter	27 (62.8%)	20 (69.0%)	1.32 (0.48-3.58)	0.624
Indwelling urinary catheter	27 (62.8%)	12 (41.4%)	0.42 (0.16-1.10)	0.094
Nasogastric tube	28 (65.1%)	25 (86.2%)	3.35 (0.98-11.43)	0.059
Surgical drainage	7 (16.3%)	8 (27.6%)	1.96 (0.62-6.18)	0.375
Surgery in recent 30 days	13 (30.2%)	7 (24.1%)	0.73 (0.25-2.14)	0.604
Septic shock	5 (11.6%)	12 (41.4%)	5.36 (1.63-17.63)	0.005
Hemodialysis at isolation	12 (27.9%)	13 (44.8%)	2.10 (0.78-5.65)	0.207
Mechanically ventilated at isolation	13 (30.2%)	15 (51.7%)	2.45 (0.93-6.57)	0.086
Appropriate empirical antibiotics use <sup>a</sup>	9 (20.9%)	3 (10.3%)	0.44 (0.11-1.77)	0.338
Appropriate antibiotics use <sup>b</sup>	30 (71.7%)	11 (37.9%)	0.27 (0.10-0.72)	0.009
Combination antibiotics use <sup>c</sup>	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0.22 (0.04-1.21)	0.067
APACHE II score, mean (SD)	22.7 (6.94)	30.5 (9.25)	NA	<0.001

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BSI,



bloodstream infection; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; LOS, length of hospital stay; OR, odds ratio; SD, standard deviation; ICU, Intensive care unit; MIC, minimal inhibition concentration

<sup>a</sup> Patient who received at least one active drug within 48hrs after BSI onset

表 19、碳青黴烯非敏感性腸桿菌菌血症病人使用抗生素治療的詳細資料

Antimicrobial regimens	n (%)	Mortality, n (%)
Appropriate antimicrobial therapy	41	11 (26.8)
Combination therapy	17 (23.6)	2 (11.8)
Aminoglycoside + Colistin	2 (2.8)	0 (0)
Aminoglycoside + Carbapenem	2 (2.8)	0 (0)
Aminoglycoside + Levofloxacin	1 (1.4)	0 (0)
Aminoglycoside + Tigecycline	1 (1.4)	0 (0)
Carbapenem + Fosfomycin	1 (1.4)	0 (0)
Carbapenem + Tigecycline	1 (1.4)	0 (0)
Cefepime + Fosfomycin	1 (1.4)	0 (0)
Colistin + Carbapenem + Tigecycline	1 (1.4)	0 (0)
Colistin + Carbapenem	2 (2.8)	0 (0)
Colistin + Tigecycline	4 (5.6)	2 (50)
Fosfomycin + Tigecycline	1 (2.3)	0 (0)
Monotherapy	24 (33.3)	9 (41.7)
Aminoglycoside	2 (2.8)	0 (0)
Cefepime	1 (1.4)	0 (0)
Tigecycline	2 (2.8)	0 (0)
Fosfomycin	1 (1.4)	0 (0)
Carbapenem <sup>b</sup>	4 (5.6)	1 (25)
Colistin	12 (16.7)	7 (58.3)
Fluoroquinolone	2 (2.8)	1 (50)
Inappropriate antimicrobial therapy	31(43.1)	18 (58.1)

表 20、2012年~2014年流行的pulsotypes改變情況

MLST分型	2012年	2013年	2014年
	Pulsotype (No.)	Pulsotype (No.)	Pulsotype (No.)
ST17	A (13)	1 (6)	-
	B (11)	2 (5)	-
	C (6)	-	-
	-	3 (10)	-
	-	-	II (5)
ST341	D (11)	-	-
	-	4 (10)	III (8)
ST414	E (9)	-	-
	F (7)	-	-
ST18	G (5)	-	-
ST78	-	5 (20)	I (28)

2014-8 KP (298 entries)

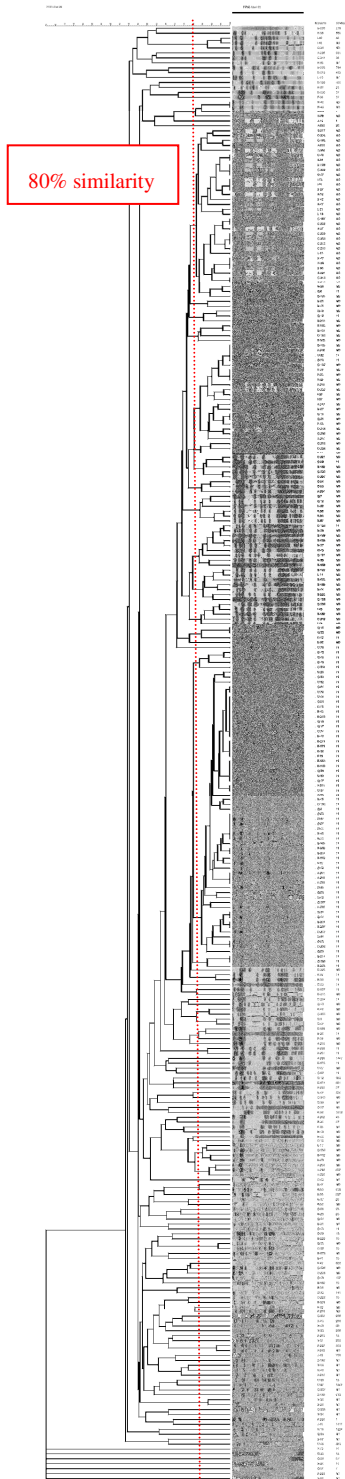


圖 1、PFGE patterns and ST of *K. pneumoniae*

2014-8 KPC (63 entries)

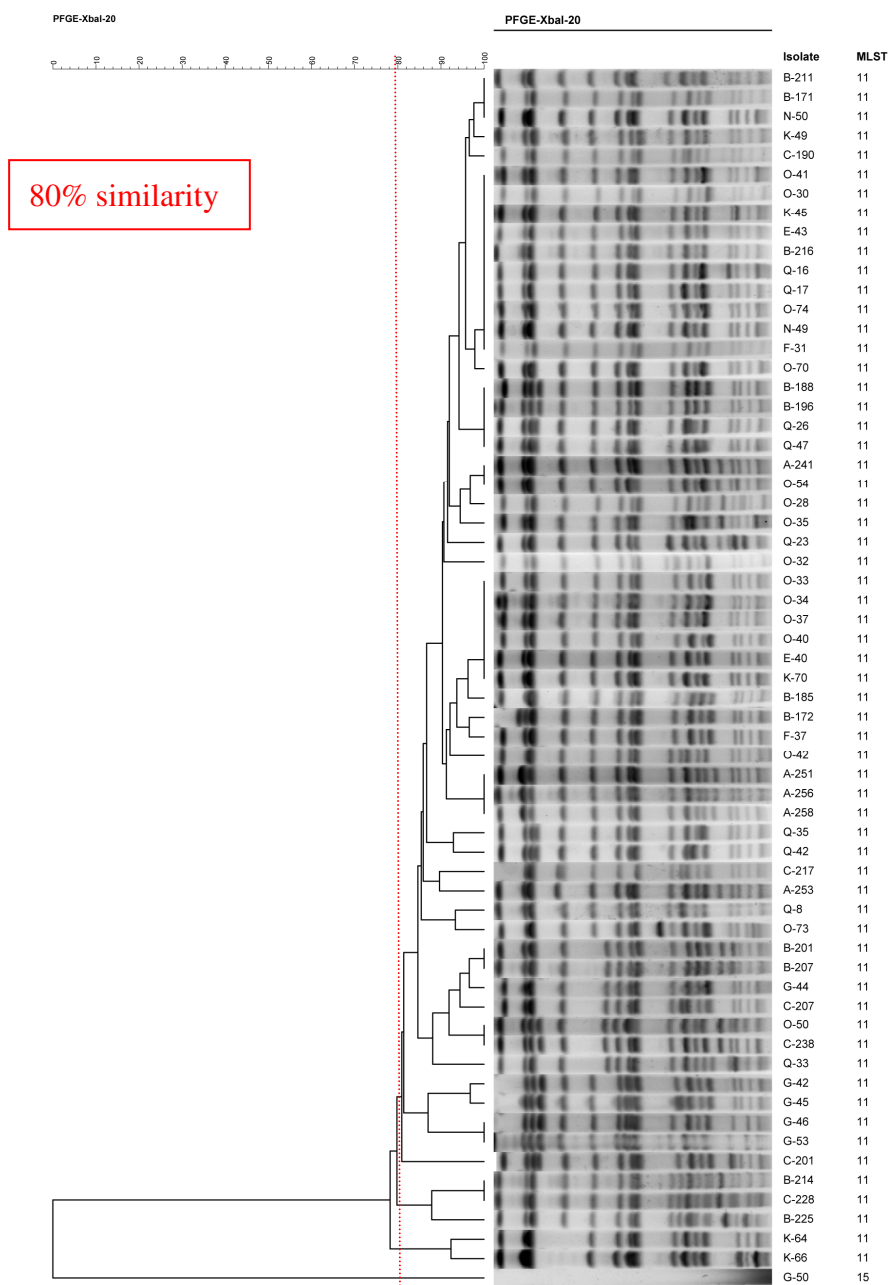


圖 2、PFGE patterns and ST of KPC

### 2014 1-8 OXA48 (6 entries)

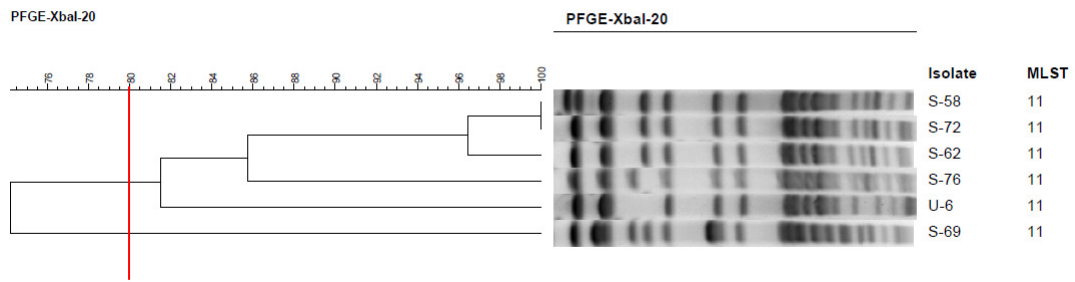


圖 3、PFGE patterns and ST of OXA48

2014-8 EC (64 entries)

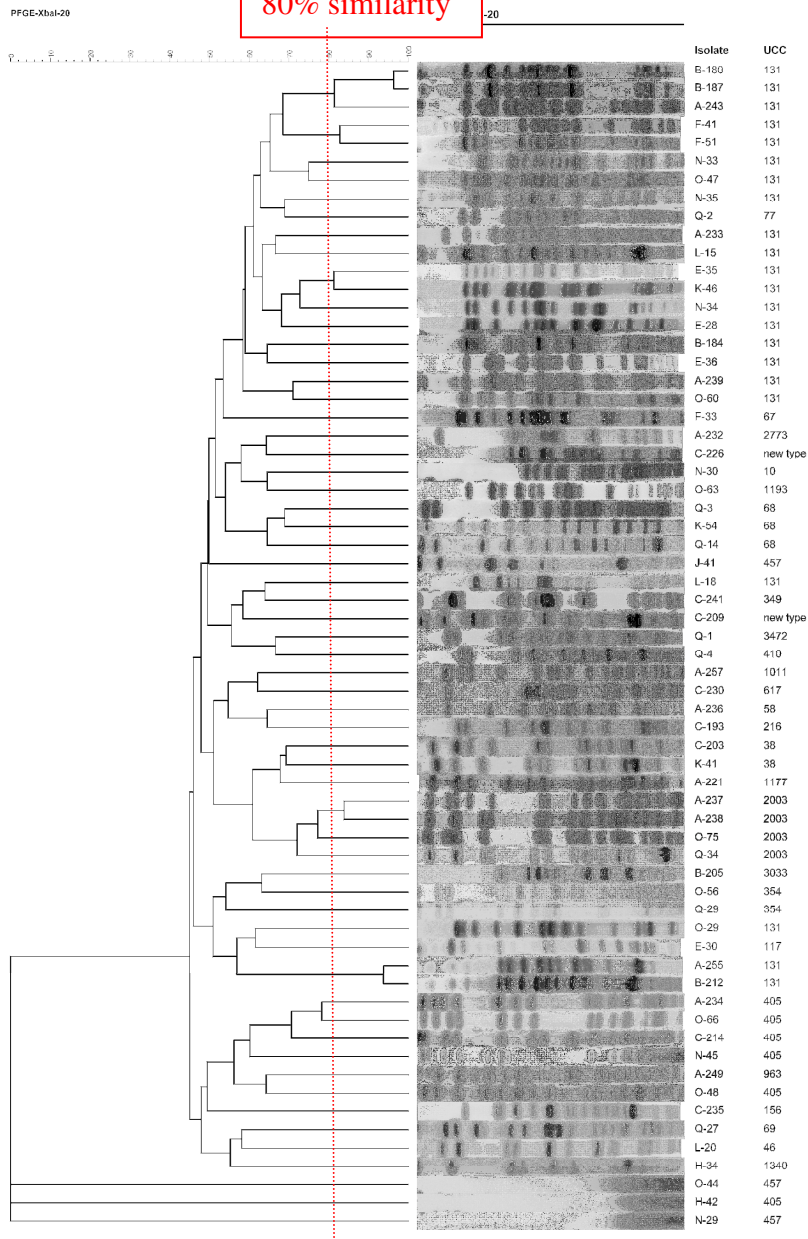


圖 4、PFGE patterns and ST of *E. coli*

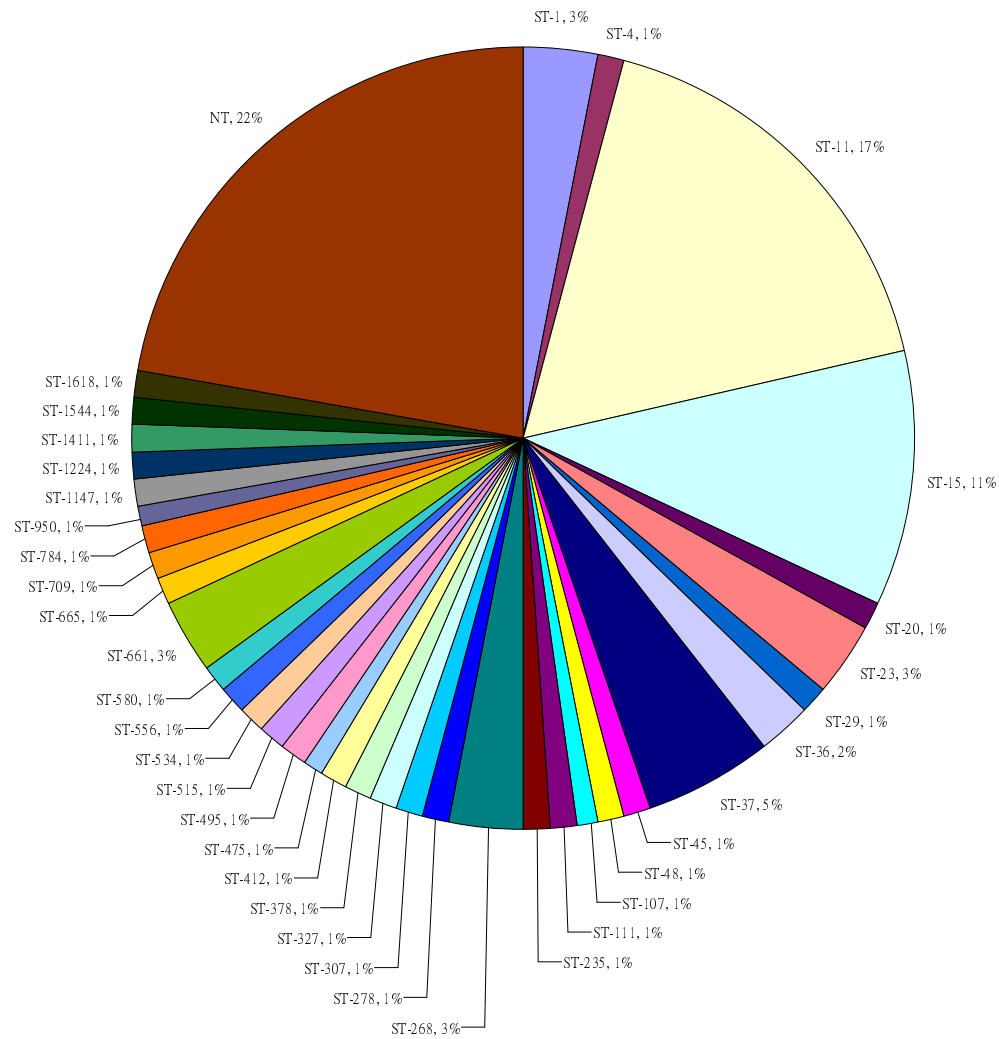
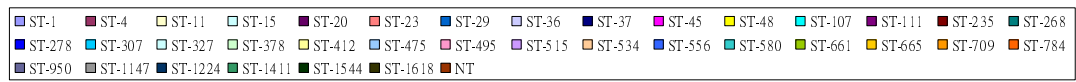


圖 5、MLST of *K. pneumoniae*



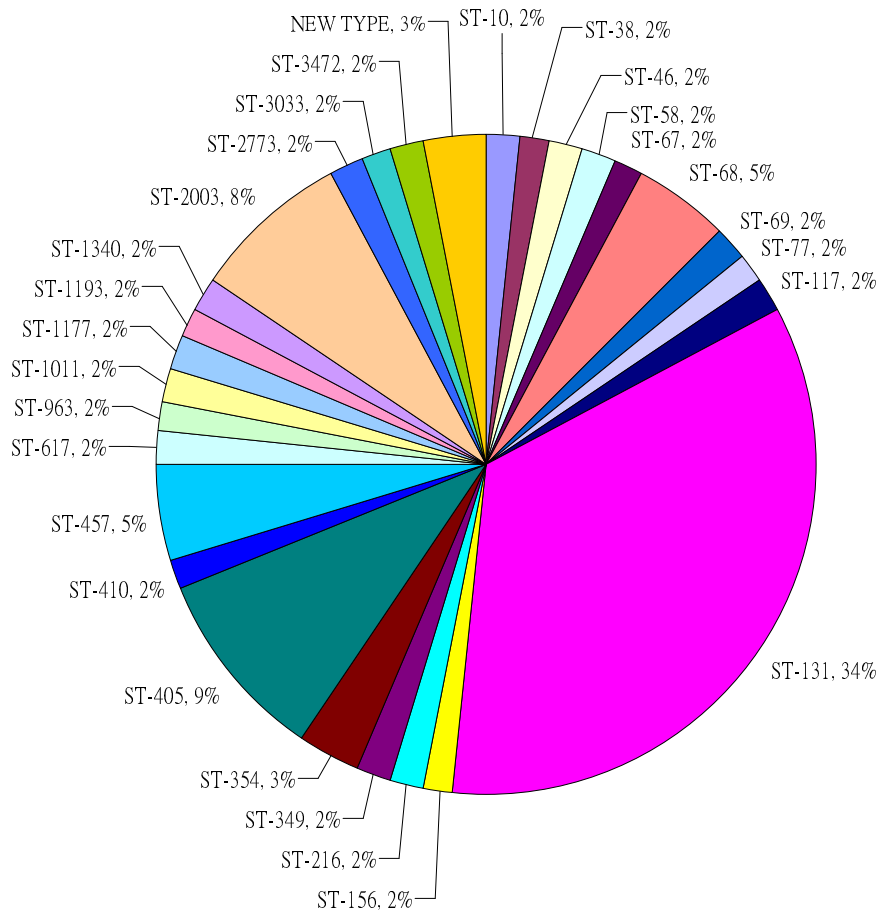
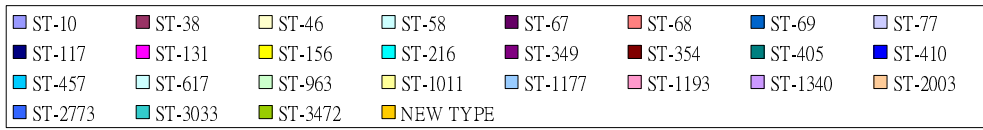


圖 6、MLST of *E. coli*

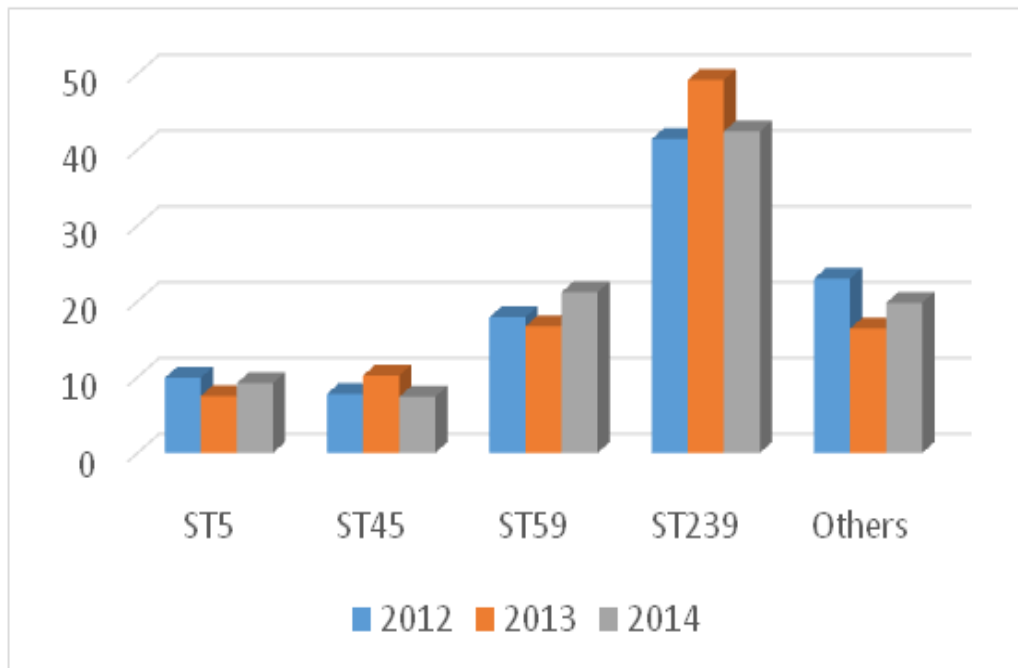


圖7、MLST的逐年分布

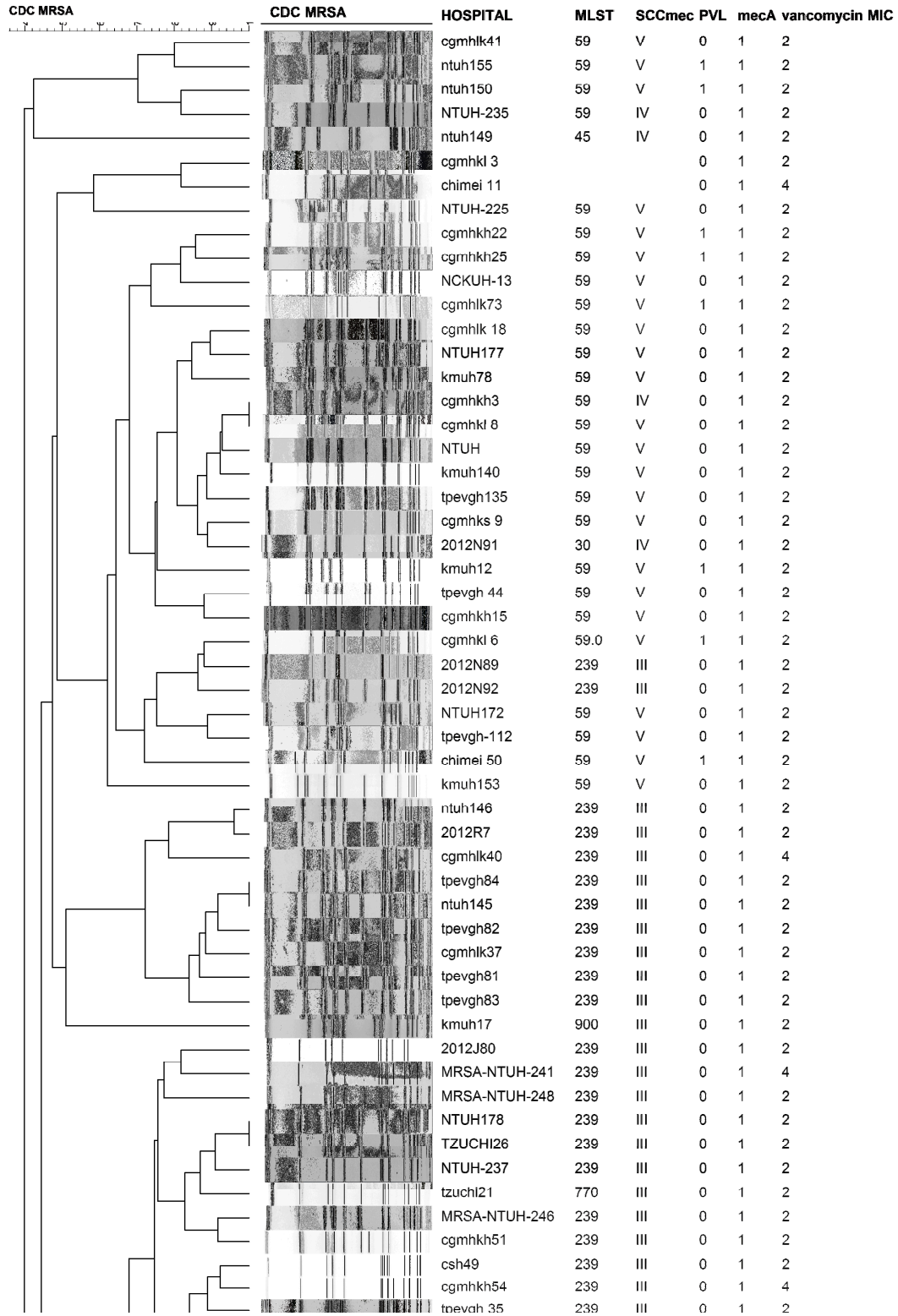


圖 8、Pulsotypes

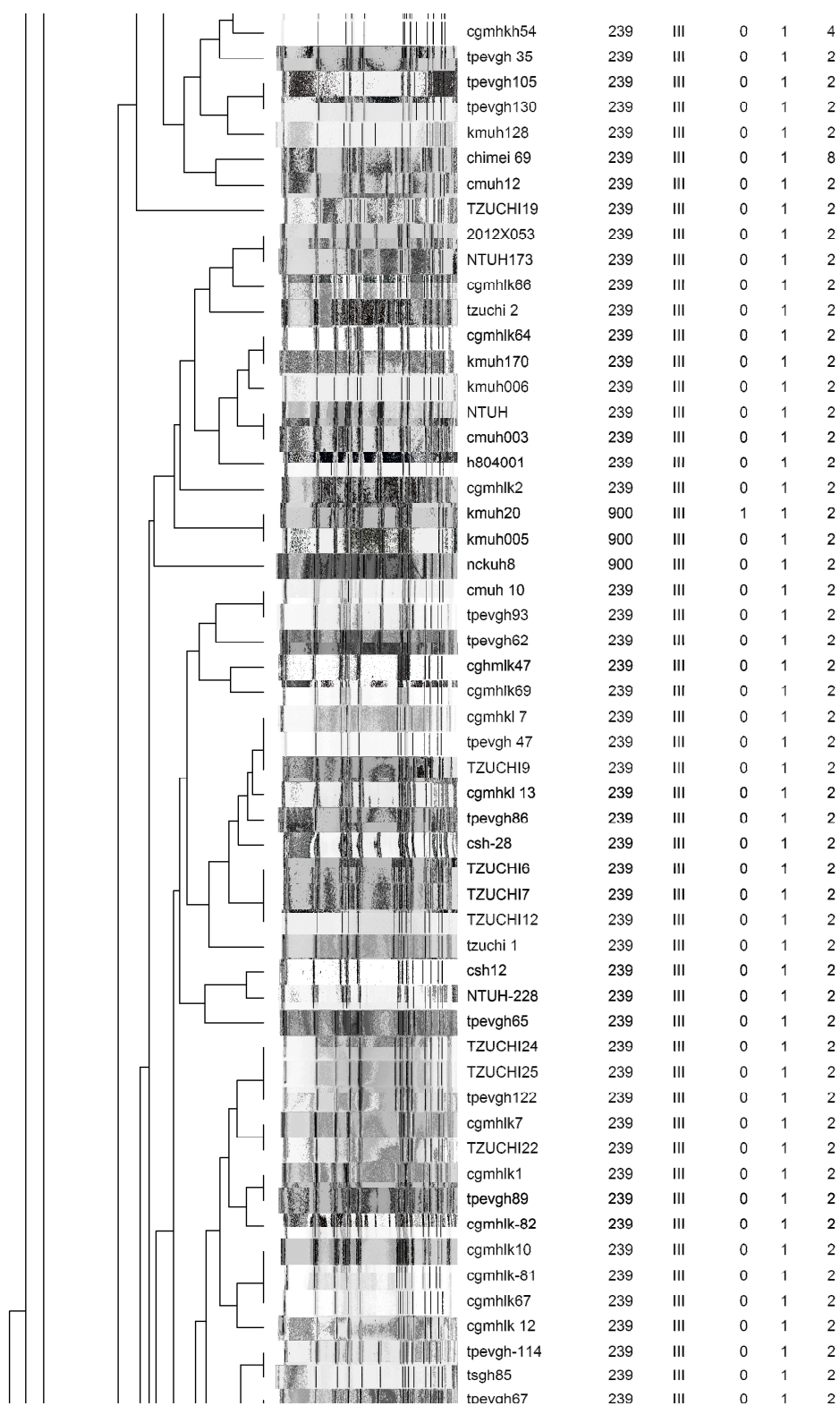


圖 8、繼續

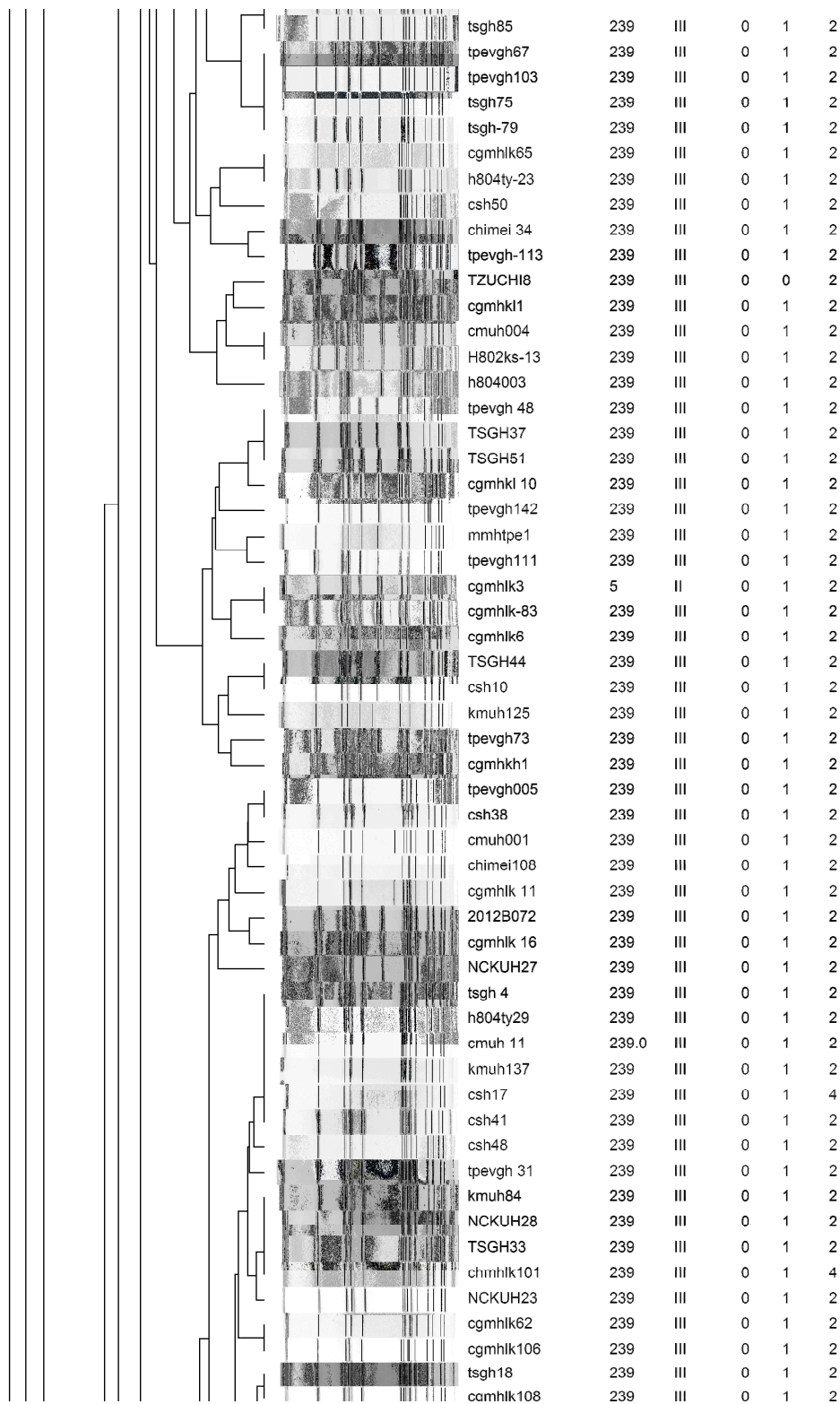


圖 8、繼續

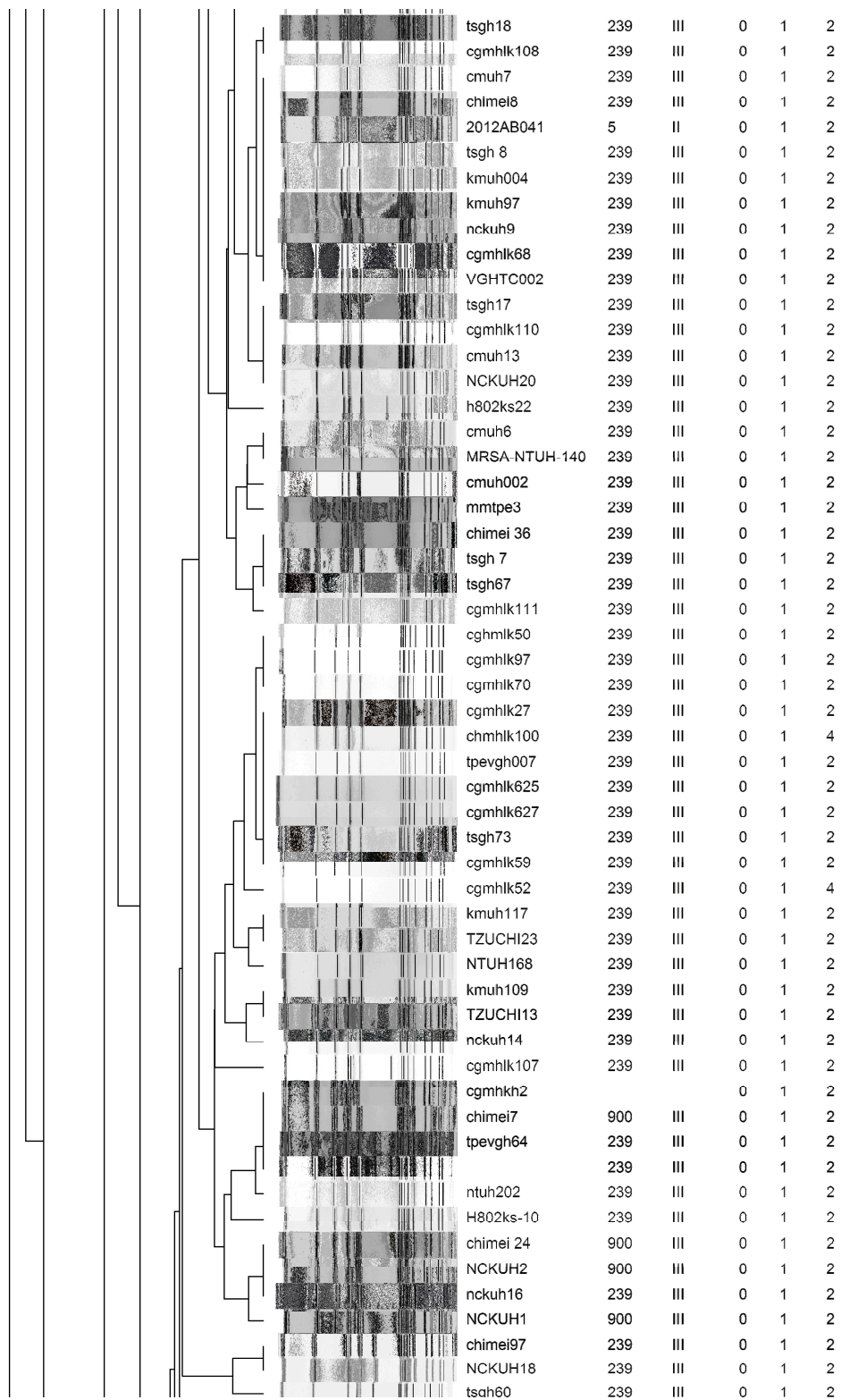


圖 8、繼續

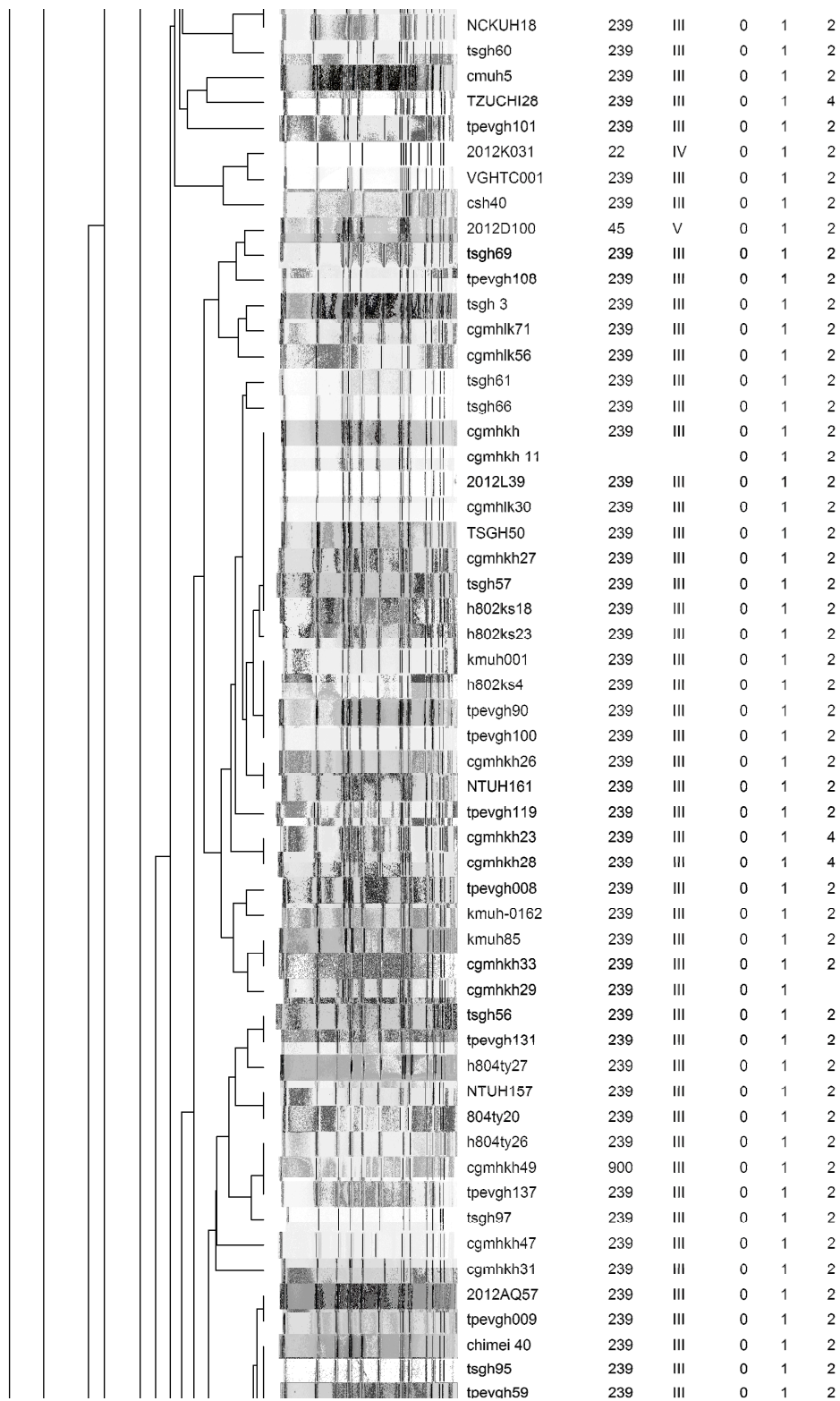


圖 8、繼續

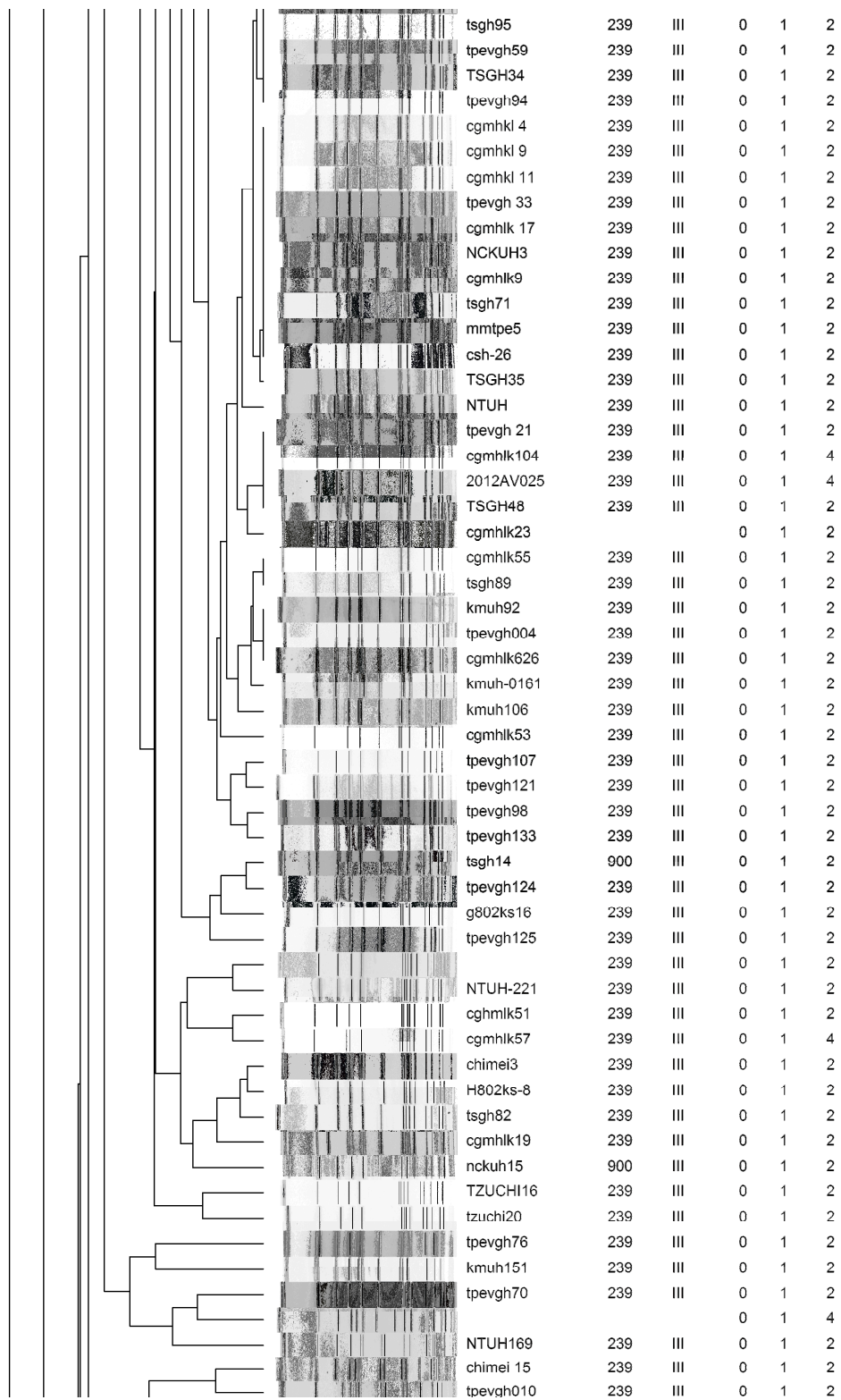


圖 8、繼續



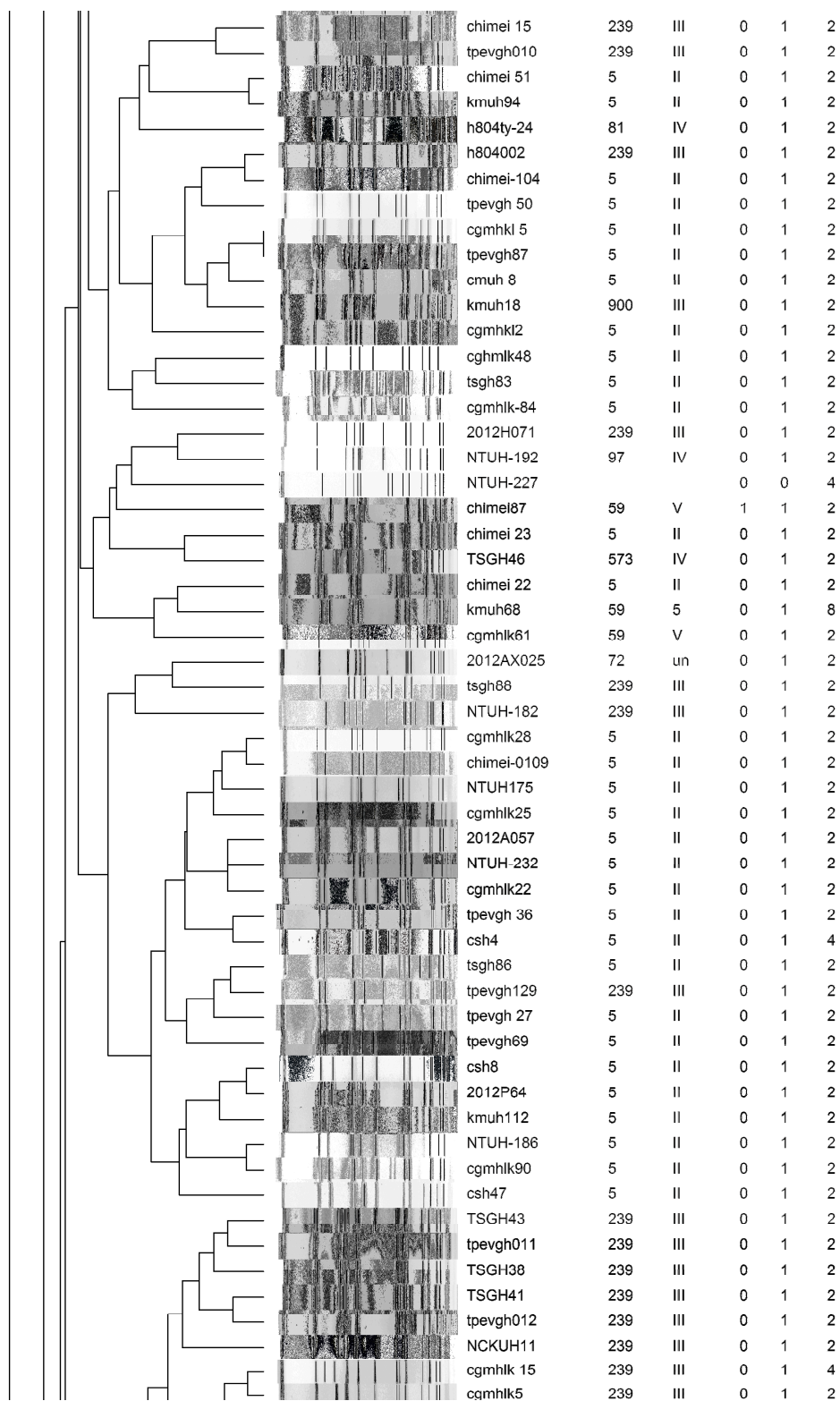


圖 8、繼續

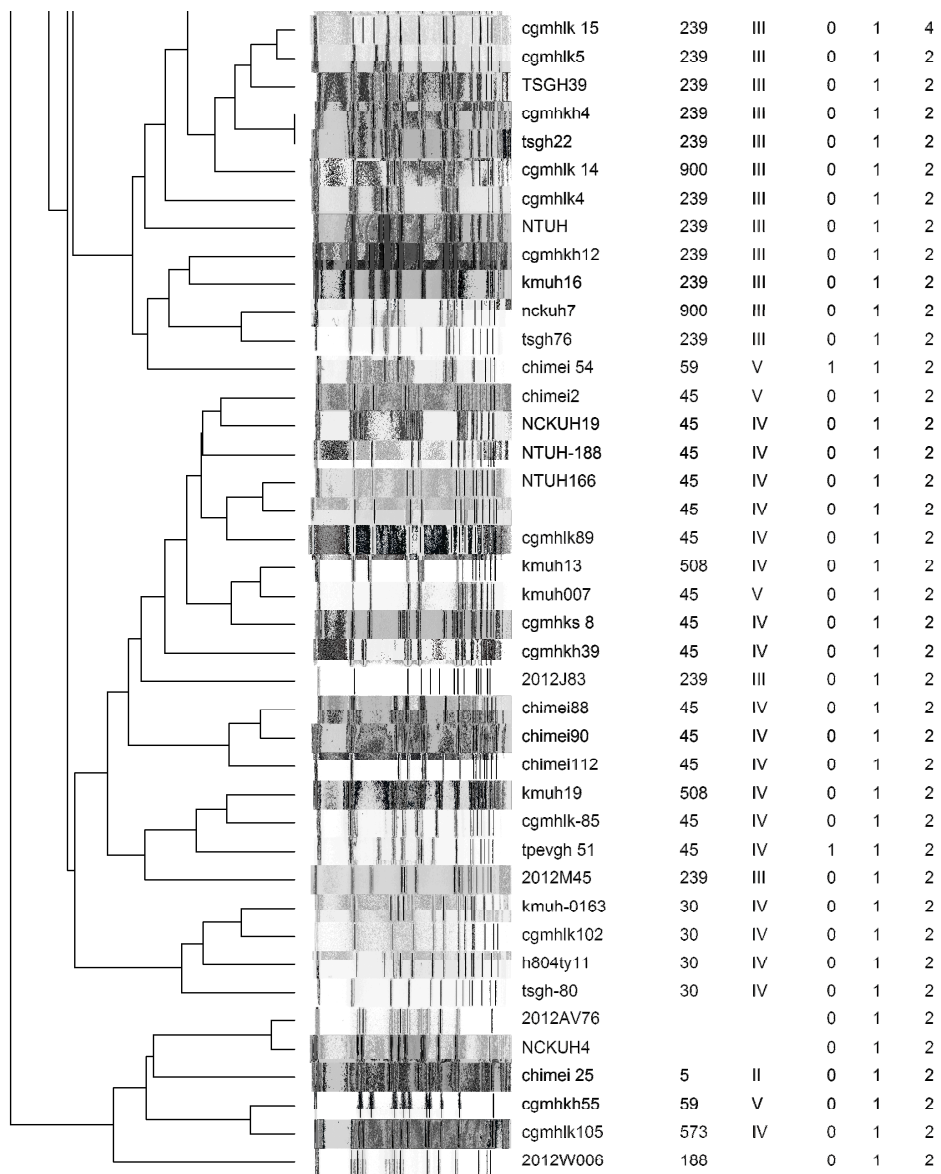


圖 8、繼續

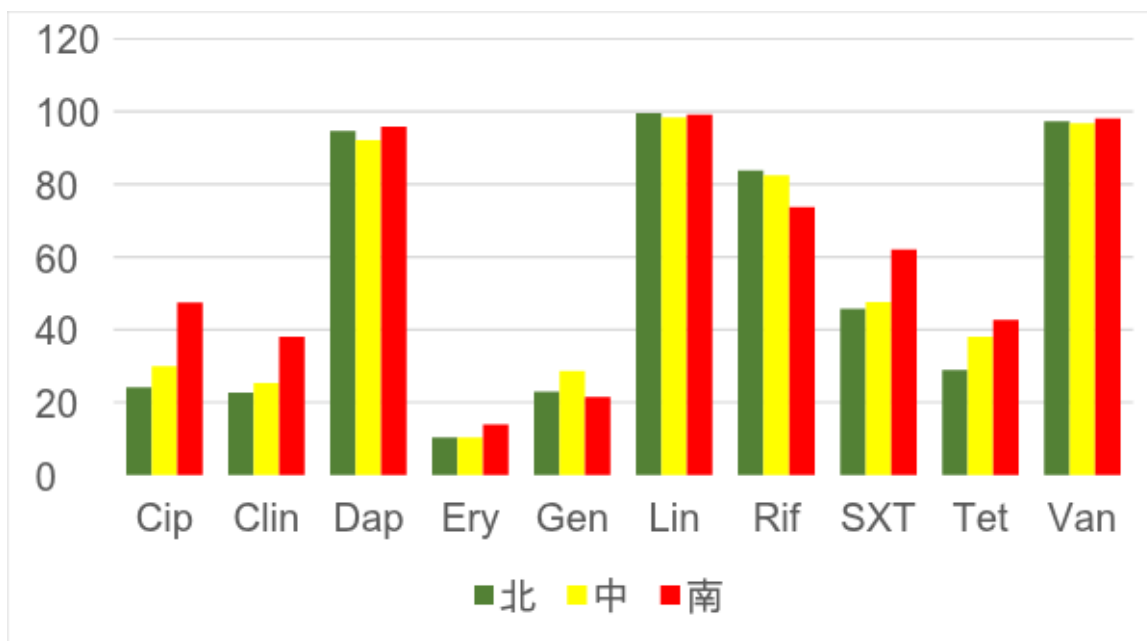
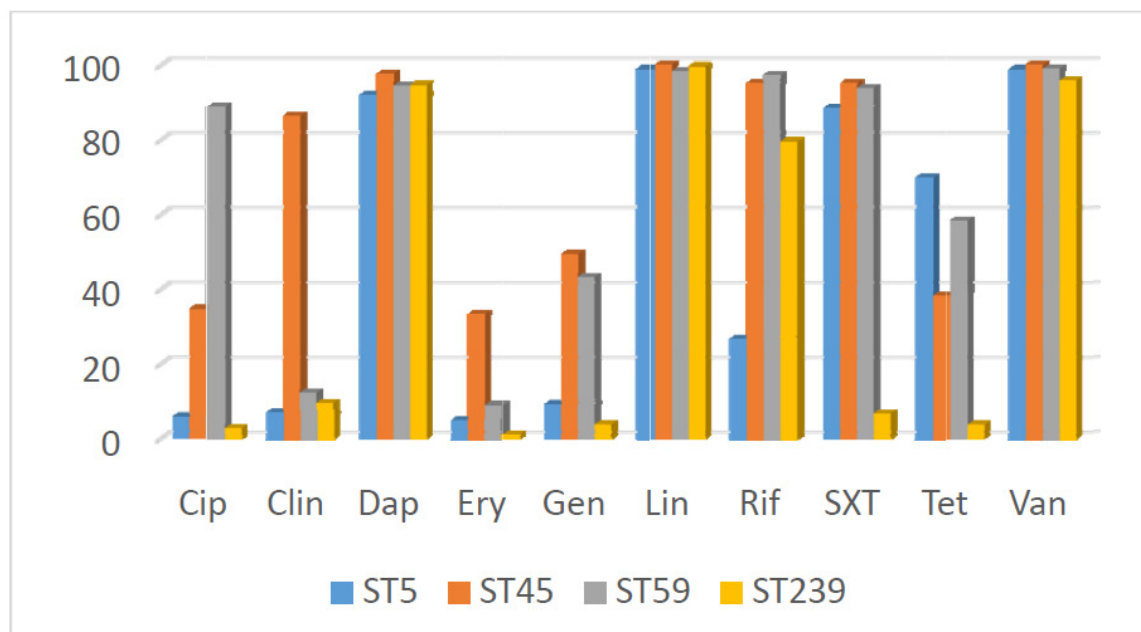
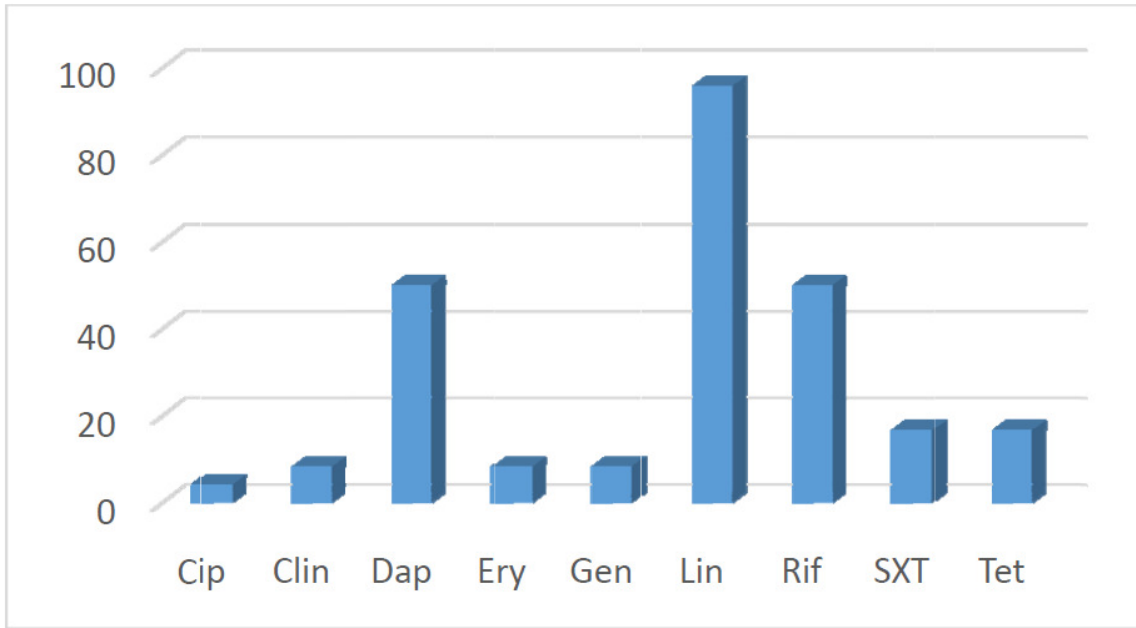


圖 9、依地理分布考慮 MRSA 菌株對各種抗生素的感受性



Abbreviation: Cip, ciprofloxacin; Clin, clindamycin; Dap, daptomycin; Ery, erythromycin; Gen, gentamicin; Lin, linezolid; Rif, rifampin; Tei, teicoplanin; Tet, tetracycline; Tig, tigecycline; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; Van, vancomycin.

圖 10、依主要的 MLST types，考慮 MRSA 菌株對各種抗生素感受性



Abbreviation: Cip, ciprofloxacin; Clin, clindamycin; Dap, daptomycin; Ery, erythromycin; Gen, gentamicin; Lin, linezolid; Rif, rifampin; Tei, teicoplanin; Tet, tetracycline; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

**圖11、22株VISA菌株的藥物感受性**

(49 entries)

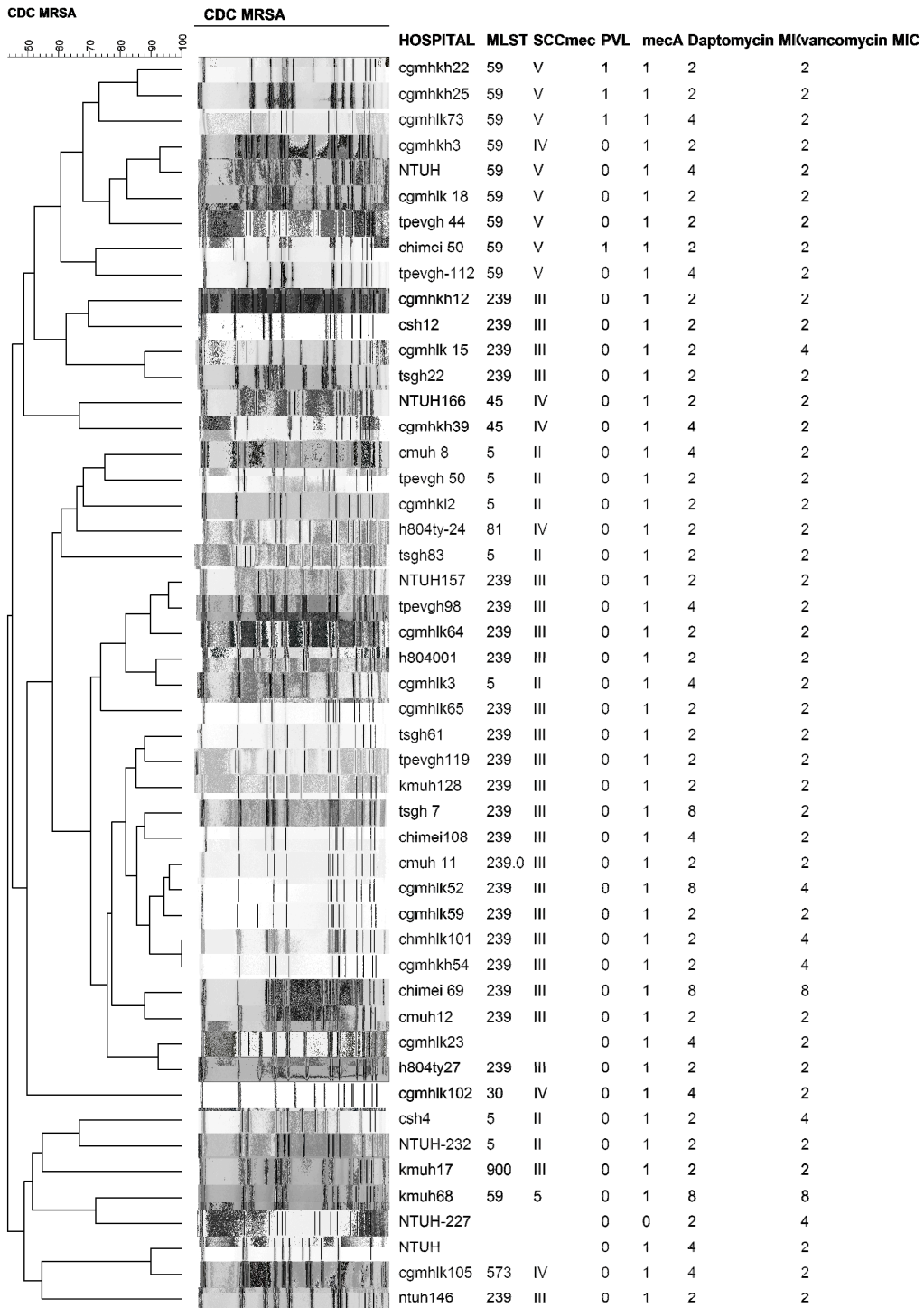


圖 12、對 daptomycin 或 vancomycin 不具感受性的菌株之 PFGE 圖

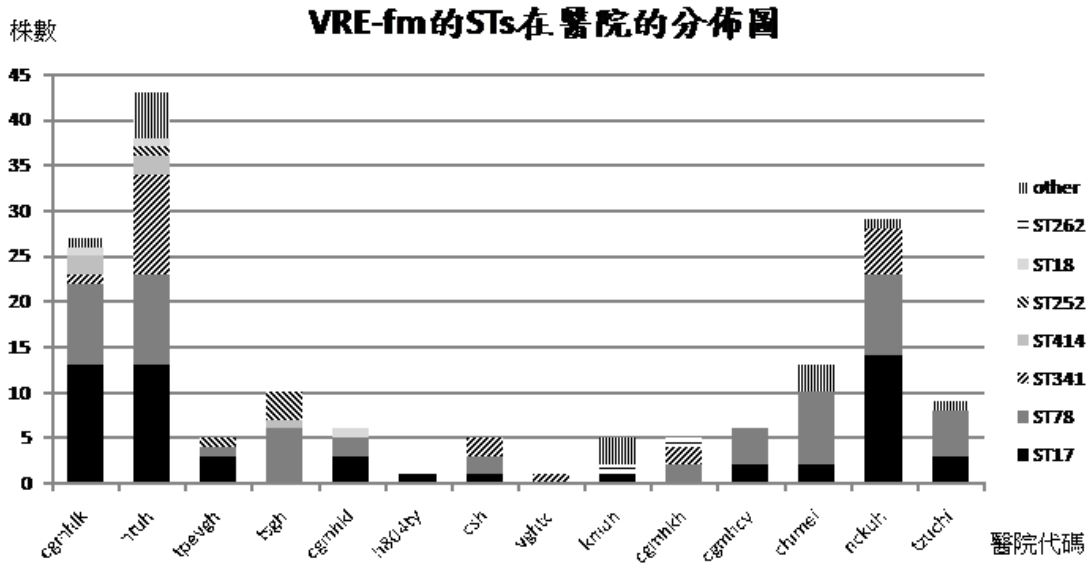
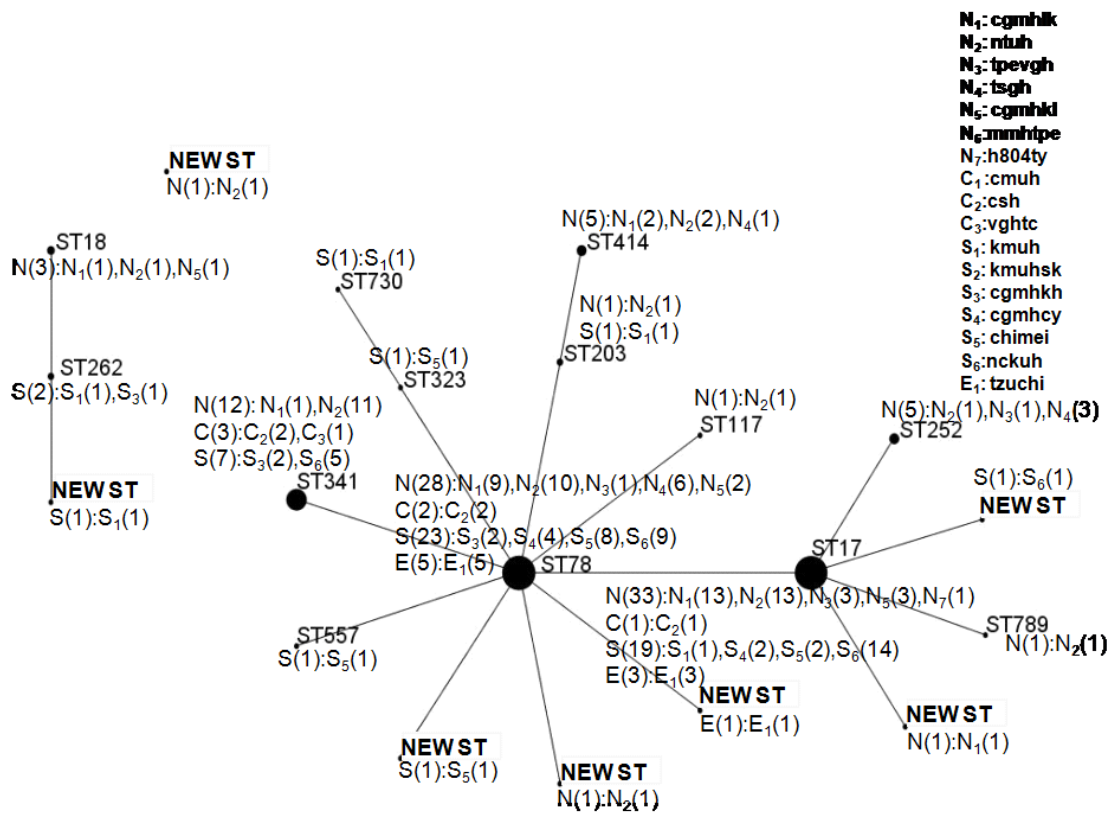


圖13、VRE-fm 菌株的STs型在各醫院的分佈圖



註 1：ST 型旁及括號內的數字為分佈的菌株數。

註 2：醫院編號: N<sub>1</sub>~N<sub>7</sub>代表北台灣醫院；C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>代表中台灣醫院；S<sub>1</sub>~S<sub>6</sub>代表南台灣醫院；E<sub>1</sub>代表東台灣醫院

圖 14、165 株 VRE-fm 菌株經 eBRUST program 分析的結果及各醫院分佈的情況。

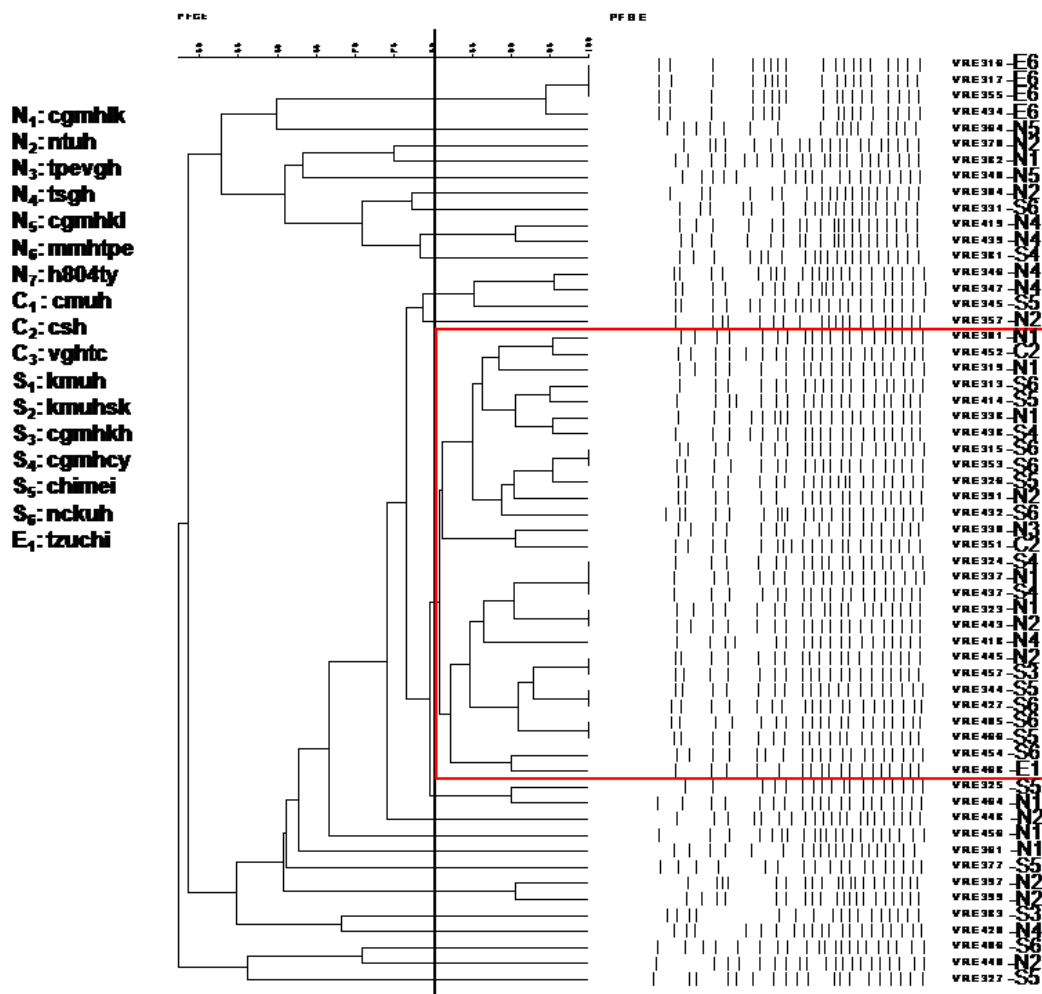


圖 15、58 株 ST78 菌株的 PFGE 結果

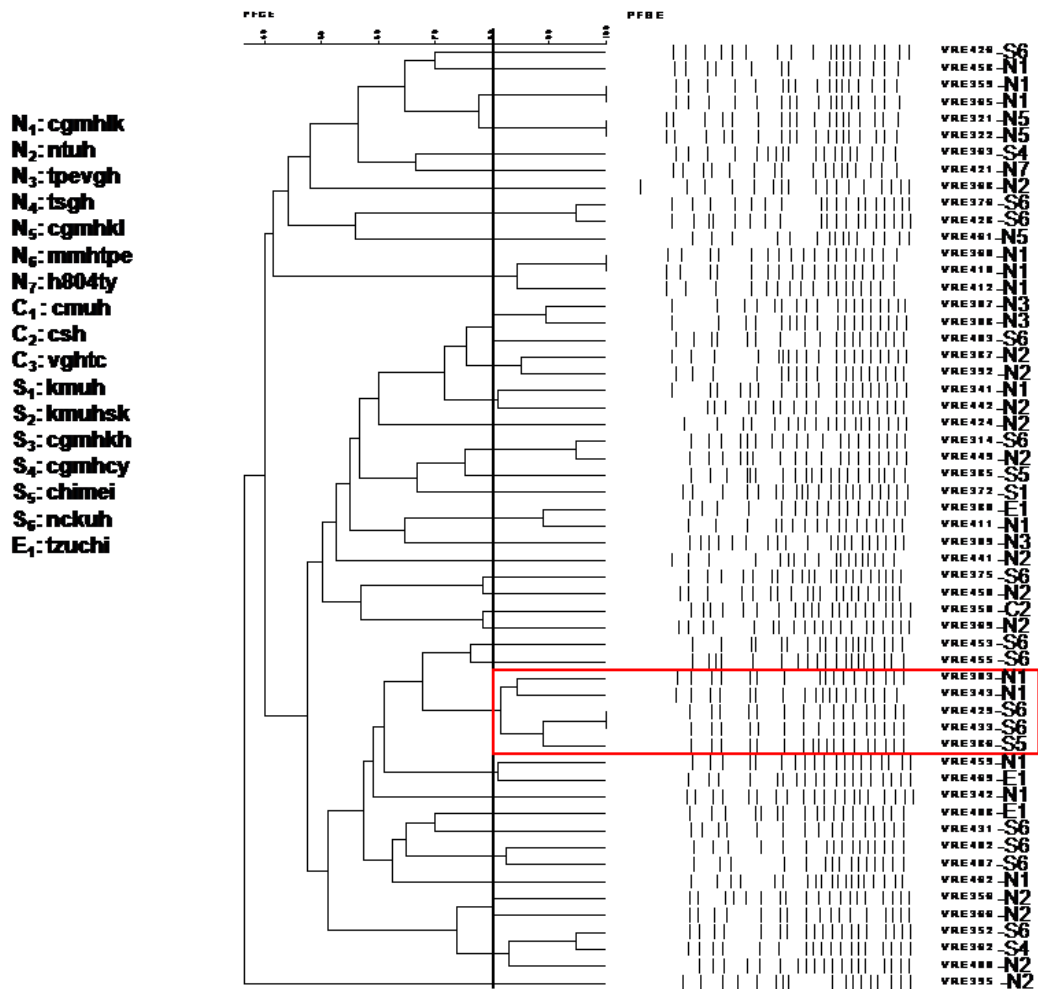


圖 16、56 株 ST17 菌株的 PFGE 結果



- N<sub>1</sub>: cgmhik
- N<sub>2</sub>: ntuh
- N<sub>3</sub>: tpevgh
- N<sub>4</sub>: tsgh
- N<sub>5</sub>: cgmhkl
- N<sub>6</sub>: mmhrpe
- N<sub>7</sub>: h804ty
- C<sub>1</sub>: cmuh
- C<sub>2</sub>: csh
- C<sub>3</sub>: vghc
- S<sub>1</sub>: kmuh
- S<sub>2</sub>: kmuhsk
- S<sub>3</sub>: cgmhkh
- S<sub>4</sub>: cgmhcy
- S<sub>5</sub>: chime
- S<sub>6</sub>: nckuh
- E<sub>1</sub>: tzuchi

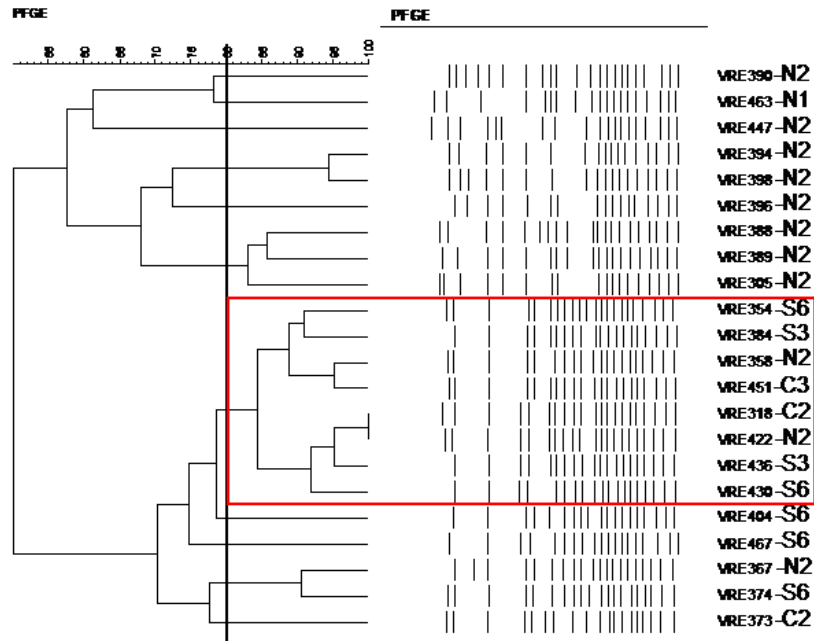


圖 17、22 株 ST341 菌株的 PFGE 結果

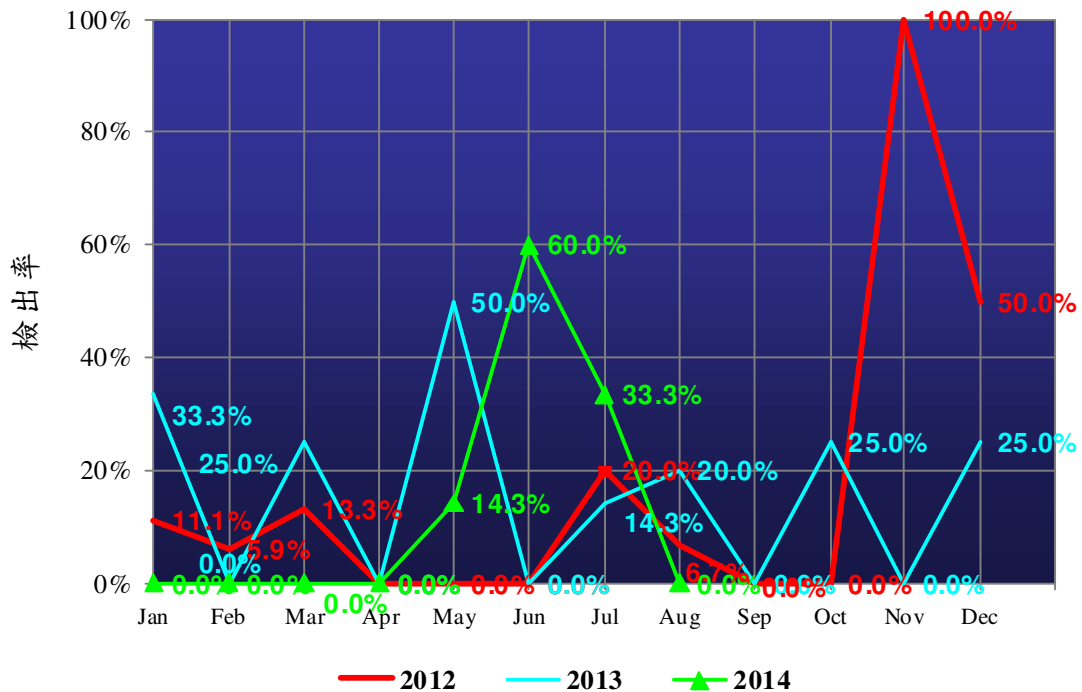


圖 18、編號 A 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

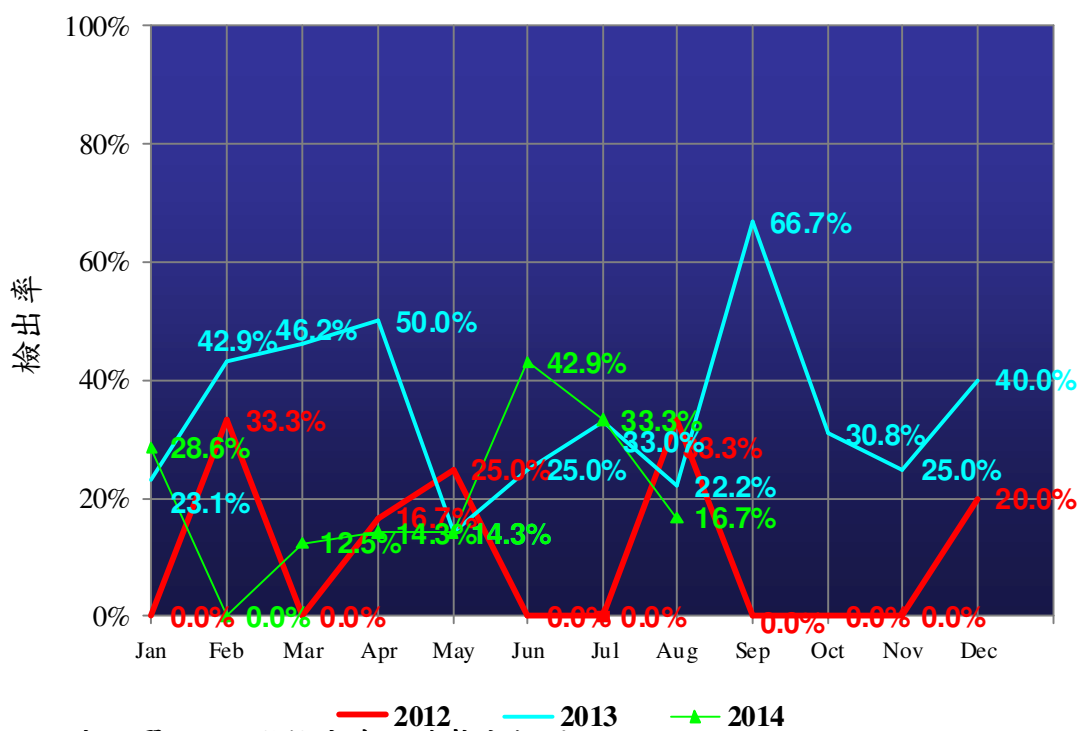


圖 19、編號 B 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

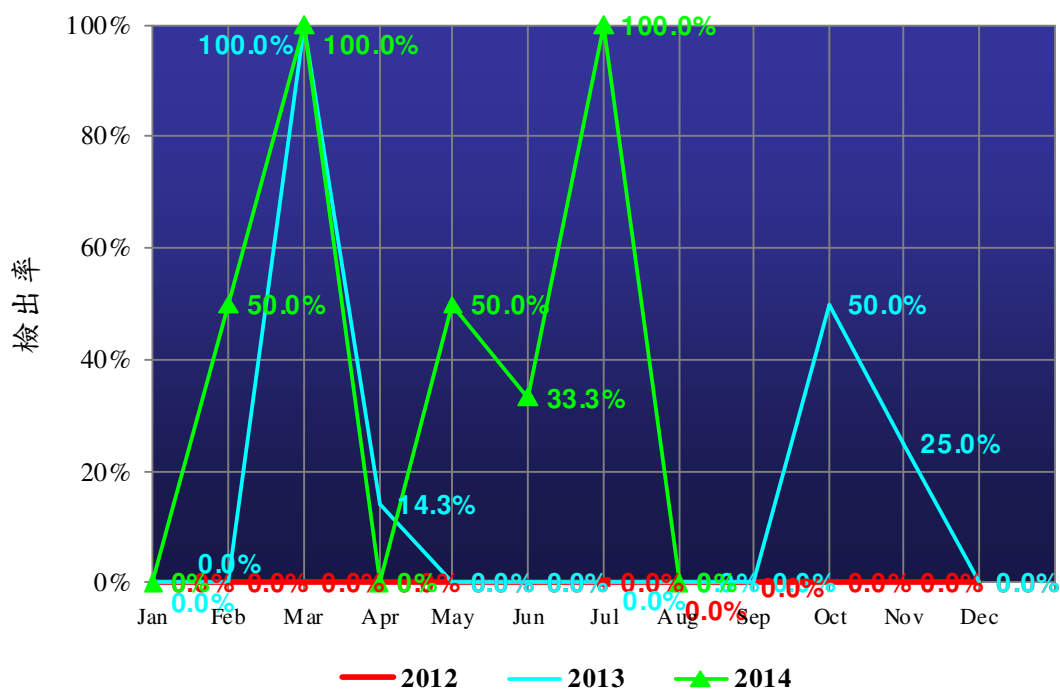


圖 20、編號 C 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

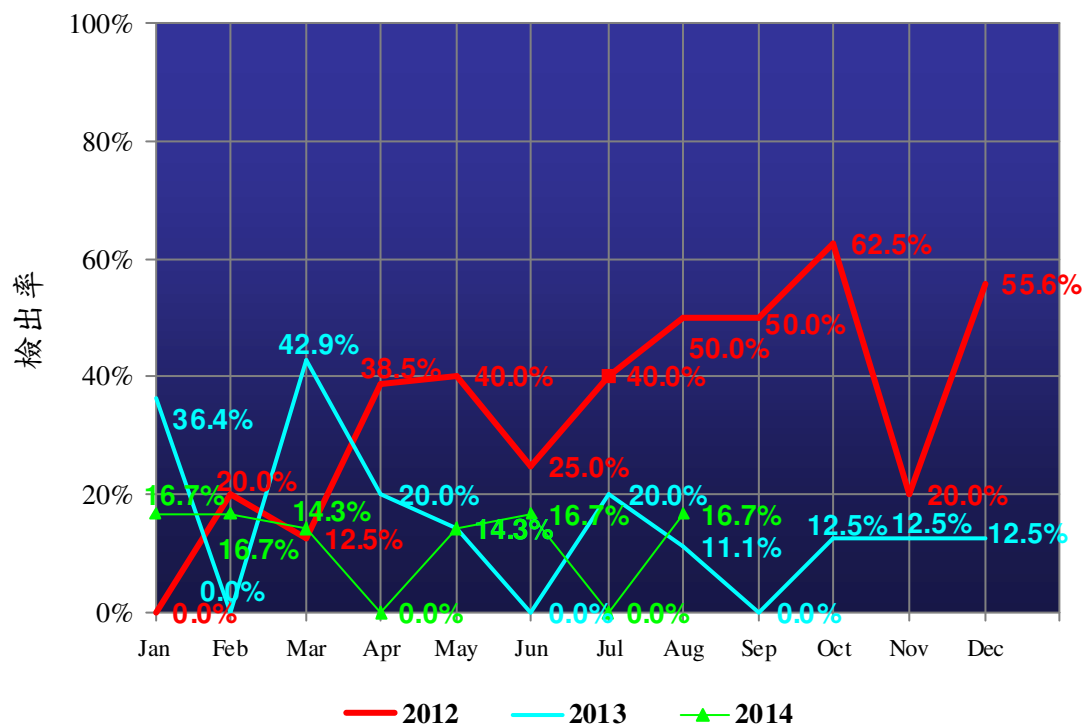


圖 21、編號 D 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

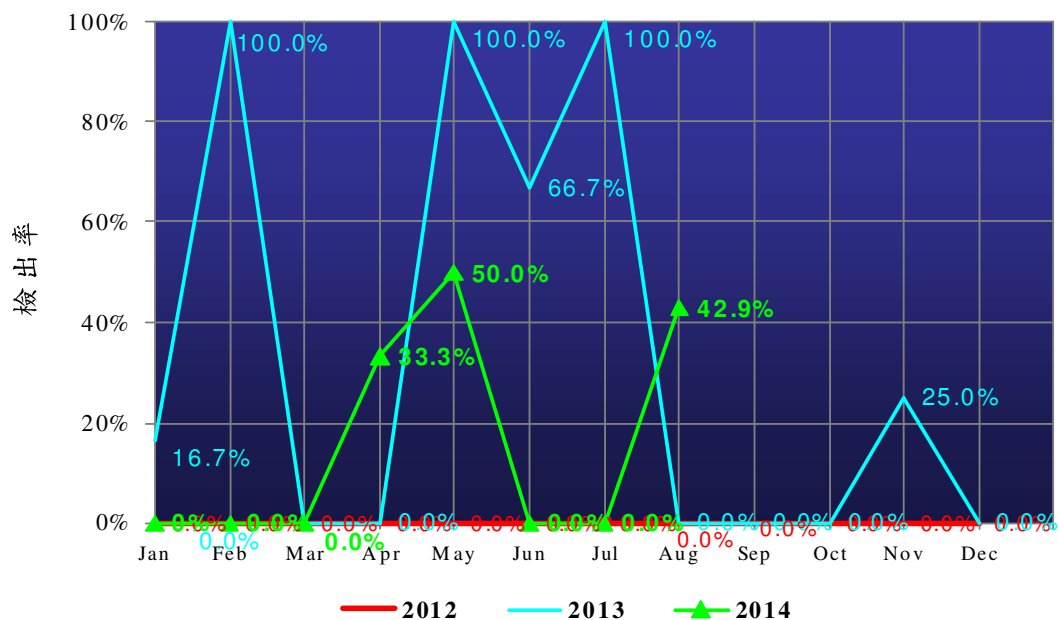


圖 22、編號 I 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

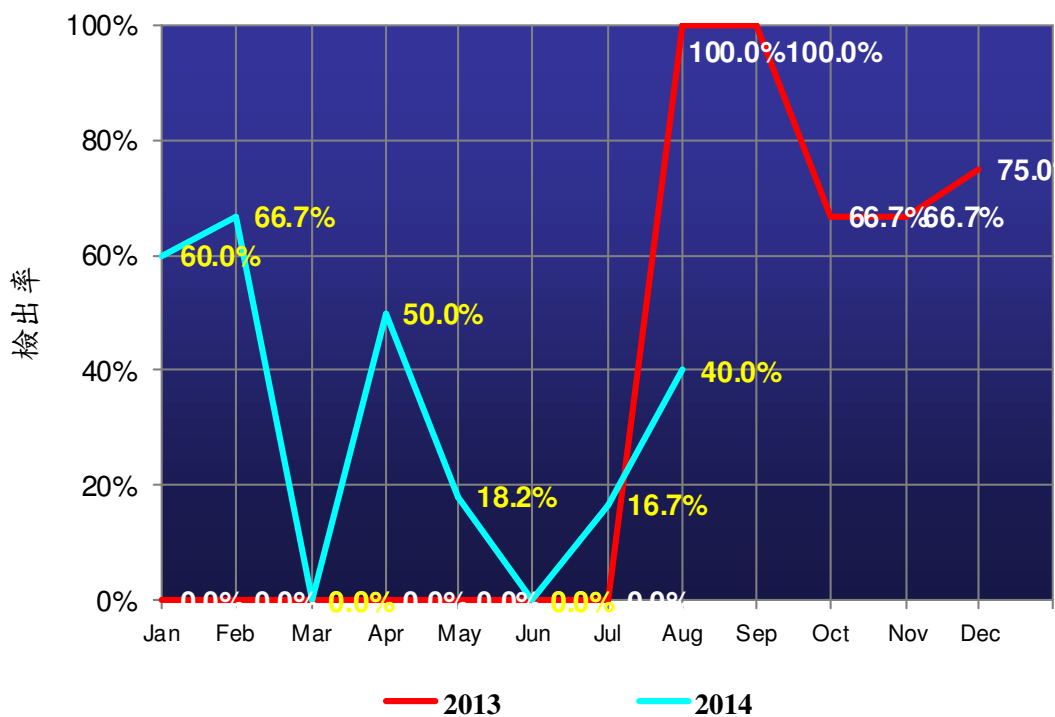


圖 23、編號 S 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖



圖 24、編號 U 醫院 KPC 檢出率之趨勢分析圖

2014年度(1-8月菌)CR/*K. pneumoniae* 與CR/*Escherichia coli*  
對抗生素抗藥性百分比

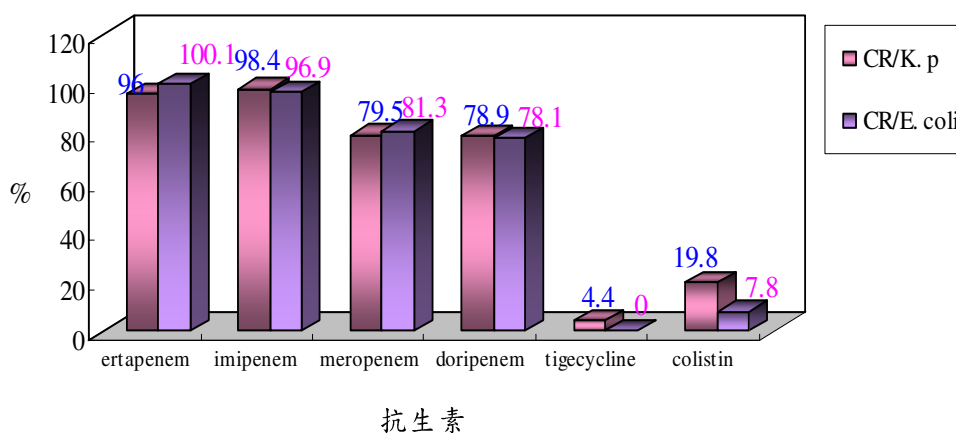


圖 25、WHONET 統計軟體分析圖\_2014 年度(1-8 月菌)CR/*K. pneumoniae* 與 CR/*Escherichia coli* 抗生素藥敏試驗結果

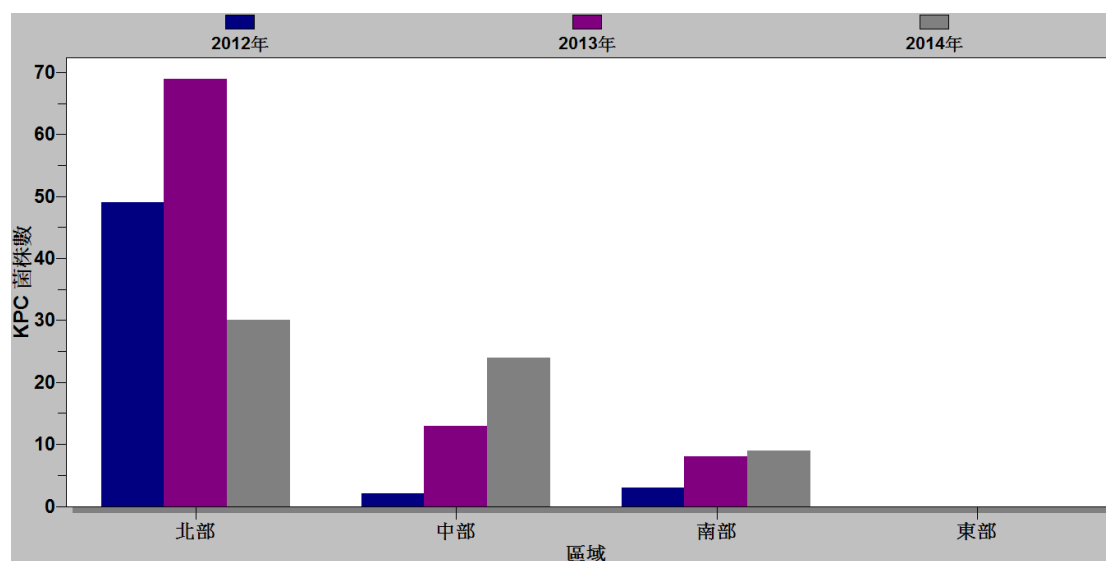


圖 26、Epi Info 統計軟體分析圖\_分析 2012 年~2014 (1-8 月菌) KPC 菌株動態趨勢及各部的分佈情況

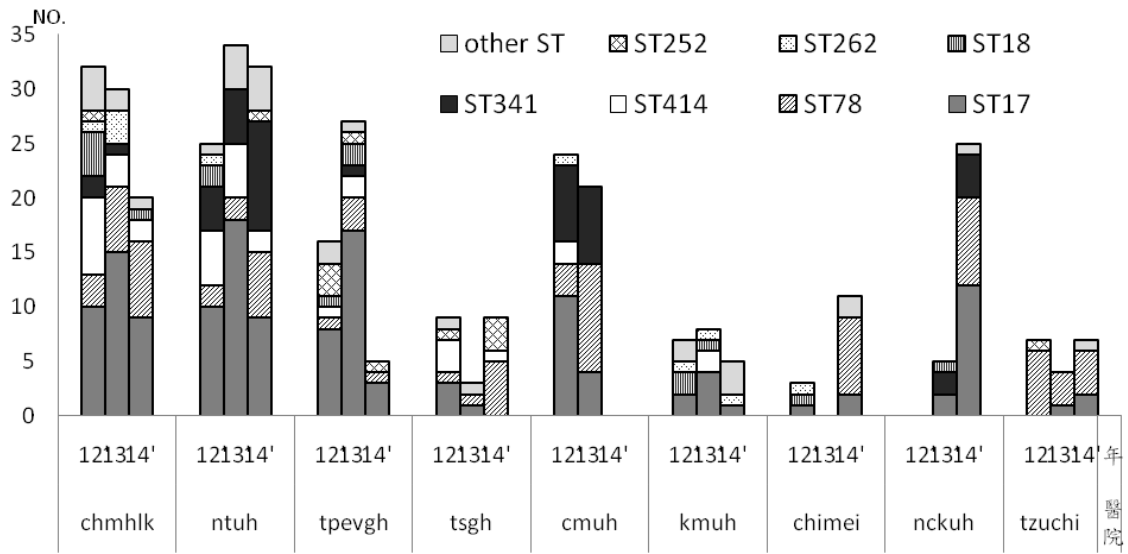


圖 27 、2012~2014 年 9 家主要送檢醫院 VRE-fm 之 ST 分型結果

附件、一

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

親愛的感染管制同仁，您好：

這是一份探討台灣多重抗藥性微生物傳播之於各醫院執行感染管制措施之實務現況調查，本計劃乃蒙衛生福利部疾病管制署委託辦理之「國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集與流行病學研究」（科技計劃編號 MOHW103-CDC-C-114-134504），您的回答對於衛生福利部疾病管制署推動多重抗藥性之微生物防制之政策具有相當的重要性。

麻煩您收到後請撥冗協助完成此調查表，由於答題不全則資料無法分析，因此懇請您務必逐題作答（共有 76 題），避免遺漏，資料送出之前，也請再度確認點選之正確性及填題完整性後始送出，再次感謝您的協助，如對此調查表字義或操作上有任何疑慮，歡迎您與我們連絡。聯絡電話 (06)2812811 轉 53736（奇美醫院陳郁慧專員）或(06)2812811 轉 57117（計劃研究助理曾君貴小姐）。

調查表以匿名方式進行，未涉及倫理與法律問題，且您所填答的資料僅供本計劃研究之參考用，我們將會善盡保密責任，絕不將您個人和醫院資料對外公開，也絕不挪作其他用途，敬請安心填答。！謝謝您！！

為了感謝您的協助，本計畫將提供每份調查表填寫費用 300 元/份【完整填寫後，每家醫院只適用乙次，將委託貴院的計劃主持人轉交領據給貴填寫者填寫】，在此致上萬分之謝意。

敬頌 鈞安

總計畫主持人 莊銀清 敬上

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

### 問卷填答之原則

本問卷**包含六大部份**，請根據每一部份的情境指引說明來填寫問題，請盡可能地完整、精確，同時儘速的完成填答。

### 第一部份：基本資料

#### ✓ 基本資料

1. 醫院名稱（依區域排列）：
  - A 台大醫院  B 台北榮民總醫院  C 國防醫學院  D 林口長庚紀念醫院
  - E 基隆長庚醫院  F 國軍桃園總醫院  Q 國立陽明大學附設醫院蘭陽院區
  - G 中國醫學大學附設醫院  S 中山醫學大學附設醫院  U 台中榮民總醫院
  - I 嘉義長庚紀念醫院  J 奇美醫療財團法人奇美醫院  T 成功大學附設醫院
  - K 高雄醫學大學附設中和紀念醫院  L 高雄長庚醫院  M 高雄市長小港醫院
  - N 國軍高雄總醫院  O 花蓮佛教慈濟綜合醫院  P 國軍花蓮醫院
2. 貴院之評鑑等級：1.醫學中心 2.區域醫院
3. 請問貴院之權屬別：
  - 1.公立醫院  2.私立醫院  3.署立醫院  4.市立醫院
  - 5.榮民醫院  6.軍醫院  7.大學附設醫院
4. 貴院之病床數：
  - 1. 100 床(含)以下  2. 101~299 床  3. 300~499 床  4. 500~799 床
  - 5. 800~999 床  6. 1000~1499 床  7. 1500~1999 床  8. 2000~2499 床
  - 9. 2000~2499 床
5. 貴院目前感控執行人員（含專任/兼任之醫師、護理師、醫檢師）之人數為：
  - 1. 少於 5 人  2. 5~10 人  3. 11~14 人  4. 15~19 人  5. 20 人以上
6. 請問您的身份別為（填答者）？
  - 1.感染科醫師 2.感管護理師 3.感管醫檢師

### 第二部份：實驗室檢驗

7.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院的「臨床微生物檢驗」是否由委外機構執行？
8.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床實驗室（或委外檢驗機構）是否具備有「微生物抗藥性」的檢測能力（如鑑定、藥敏試驗）？
9.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床微生物實驗室（或委外檢驗機構）是否具備有多重抗藥性微生物之「抗藥性基因」的檢測能力？
10.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床微生物實驗室（非研究部門）（或委外檢驗機構）是否具備有『檢測 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE 藥敏試驗結



醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

		果』的能力？
11.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床實驗部門（非研究部門）（或委外檢驗機構）是否具備有『檢測 VISA(vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus) 及 VRSA(vancomycin-resistant Staphylococcus aureus)藥敏試驗結果』的能力？
12.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床實驗部門（非研究部門）（或委外檢驗機構）是否具備有『CRE 抗藥性基因』的檢測能力嗎？
13.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床實驗部門（非研究部門）（或委外檢驗機構）是否具備有『VISA/VRSA 抗藥性基因』的檢測能力嗎？
14.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否會將 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE 或 CRE/VISA/VRSA 的菌株，透過「法定傳染病通報系統」來協助鑑定或進行抗藥性基因檢測嗎？
15.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院臨床微生物實驗室（或委外檢驗機構）驗出 CRE 菌株時，是否建立有通知機制？
16.		請問驗出 CRE 菌株時，貴院接獲通知時效是？ <input type="checkbox"/> 1.沒通知 <input type="checkbox"/> 2.立即 <input type="checkbox"/> 3.24 小時內 <input type="checkbox"/> 4.7 天
17.		承上，請問是經何種方式得知 CRE 菌株陽性的通知？（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒通知 <input type="checkbox"/> 2.書面 <input type="checkbox"/> 3.電腦資訊畫面提示 <input type="checkbox"/> 4.電話 <input type="checkbox"/> 5.傳真 <input type="checkbox"/> 6.電子郵件
18.		承上，請問通知對象為？（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒通知 <input type="checkbox"/> 2.感染控制人員 <input type="checkbox"/> 3.該病人的主治醫師 <input type="checkbox"/> 4.醫療團隊 (除了主治醫師外，尚包含有其他醫療照護人員) <input type="checkbox"/> 5.病房
19.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問在過去 12 個月中，貴院的臨床檢體是否有培養出 CRE 菌株？
20.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否會針對『特定的多重抗藥性微生物』進行監測？
21.		一般情況下，貴院監測『特定的多重抗藥性微生物』的頻率為？ <input type="checkbox"/> 1.沒監測 <input type="checkbox"/> 2.不定期 <input type="checkbox"/> 3.每天一次 <input type="checkbox"/> 4.每週一次 <input type="checkbox"/> 5.每月一次 <input type="checkbox"/> 6.每半年一次 <input type="checkbox"/> 7.每年一次
<b>第三部份：臨床監測</b>		
22.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對『CRE 菌株』進行監測（監測方式不限）？
23.		一般情況下，貴院監測 CRE 菌株的頻率為？ <input type="checkbox"/> 1.沒監測 <input type="checkbox"/> 2.不定期 <input type="checkbox"/> 3.每天一次 <input type="checkbox"/> 4.每週一次 <input type="checkbox"/> 5.每月一次 <input type="checkbox"/> 6.每半年一次 <input type="checkbox"/> 7.每年一次

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

24.		請問在“過去 12 個月中”，貴院是否出現有 CRE 感染病人或移生的病人？ <input type="checkbox"/> 1.有 <input type="checkbox"/> 2.沒有 <input type="checkbox"/> 3.不清楚 <input type="checkbox"/> 4.沒監測
25.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問當貴院出現首例 CRE 的個案時，是否有檢視貴院“過去 6-12 個月內”是否有 CRE 個案，藉以了解院內 CRE 之流行現況？
26.		請問您認為「主動監測」的執行，對醫院管理多重抗藥性微生物重要嗎？ <input type="checkbox"/> 1.不重要 <input type="checkbox"/> 2.普通 <input type="checkbox"/> 3.重要
27.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對“入院 48 小時內的所有病人”進行細菌培養，藉以監測 CRE 檢出情況？
28.		* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案 <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性 <input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制 <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施 <input type="checkbox"/> 5.其他_____
29.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對來自“長期照護機構的入院病人”進行細菌培養之主動篩檢監測，藉以監測 CRE 檢出情況？（高危險族群）
30.		* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案 <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性 <input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制 <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施 <input type="checkbox"/> 5.其他_____
31.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對“接受呼吸照護的入院病人”進行細菌培養之主動篩檢監測，藉以監測 CRE 檢出情況？（高危險族群）
32.		* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案 <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性 <input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制 <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施 <input type="checkbox"/> 5.其他_____
33.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對來自“已證實有 CRE 院內群突發醫院的入院病人”進行細菌培養之主動篩檢監測，藉以監測 CRE 檢出情況？（高危險族群）
34.		* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案 <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性 <input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制 <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施 <input type="checkbox"/> 5.其他_____
35.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有執行“高風險單位之多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)的點盛行率調查”，藉以監測院內多重抗藥性基因的流行現況？ *說明：『高風險單位』，例如，加護病房、先前發現個案的單位、有許多病人使用廣效性抗生素單位。
36.		承上，請問高風險單位的點盛行率之調查單位？（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有執行 <input type="checkbox"/> 2.加護病房 <input type="checkbox"/> 3.先前發現個案的單位 <input type="checkbox"/> 4.有許多病人使用廣效性抗生素單位
37.		* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案 <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性 <input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制 <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施 <input type="checkbox"/> 5.其他_____

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

38.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問貴院是否會執行「多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)的接觸者篩檢」，藉以監測院內多重抗藥性基因的流行現況？</p> <p>*說明：『接觸者』意指同病房或同病室之病人或直接接觸病人的醫療照護相關人員。</p>
39.		<p>* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案      <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性</p> <p><input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制      <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施      <input type="checkbox"/> 5.其他_____</p>
40.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問當貴院出現“首例”或“院內發現「多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)」群突發疫情”時，是否有針對“跟陽性個案有流行病學上相關的病人或其他人員”進行全面性主動篩檢監測？</p>
41.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問若經調查後，確定院內之高風險區域時，是否會針對當時該區域內所有病人進行主動篩檢，來檢驗是否帶有多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)？</p>
42.		<p>* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案      <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性</p> <p><input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制      <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施      <input type="checkbox"/> 5.其他_____</p>
43.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問是否會針對 48 小時內來自高風險區域（如：長期照護機構或已證實有 CRE 院內群突發醫院）之入院病人進行主動篩檢，來檢驗是否帶有多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)？</p>
44.		<p>* (若勾『否』請填此題)，沒有監測的理由：（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.沒有發生個案      <input type="checkbox"/> 2.沒執行的必要性</p> <p><input type="checkbox"/> 3.成本及人力限制      <input type="checkbox"/> 4.缺乏配套措施      <input type="checkbox"/> 5.其他_____</p>
<b>第四部份：感染管制措施</b>		
45.		<p>請問您認為「多重抗藥性微生物傳播之感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物重要嗎？</p> <p><input type="checkbox"/>1 不重要 <input type="checkbox"/>2.普通 <input type="checkbox"/>3.重要</p>
46.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問貴院是否有針對「各類多重抗藥性微生物」制定相關的感染管制措施（政策）？</p>
47.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問您是否有聽過「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物」嗎？</p>
48.		<p>請問您認為「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物的感染管制措施」的制定，對醫院管理多重抗藥性微生物重要嗎？</p> <p><input type="checkbox"/>1.不重要 <input type="checkbox"/>2.普通 <input type="checkbox"/>3.重要</p>
49.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問貴院是否有針對「具抗藥性基因之多重抗藥性微生物，例如 CRE 或 VISA/VRSA」制定相關的感染管制措施（政策）？</p>
50.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	<p>請問貴院是否有針對 CRE 陽性結果（移生或感染）的病人，採取感染管制措施嗎？</p>
51.		<p>請問當貴院對於已知來自“長期照護機構”的入院病人，下列那項安置為優先？</p>

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

	<input type="checkbox"/> 1.不需處理 <input type="checkbox"/> 2.就地隔離 <input type="checkbox"/> 3.轉普通隔離病房 <input type="checkbox"/> 4.轉單人病室 <input type="checkbox"/> 5.轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域）
--	--

醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

52.		<p>請問當貴院對於已知來自“<u>已證實有 CRE 院內群突發醫院</u>”的入院病人，下列那項安置為優先？</p> <p><input type="checkbox"/> 1.不需處理    <input type="checkbox"/> 2.就地隔離    <input type="checkbox"/> 3.轉普通隔離病房    <input type="checkbox"/> 4.轉單人病室  <input type="checkbox"/> 5.轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域）</p>
53.		<p>請問貴院對於下列那一類“<u>特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人</u>”之安置有特別規範？（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)  <input type="checkbox"/> 2.Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (VRE)  <input type="checkbox"/> 3.<i>Acinetobacter</i>, multidrug-resistant  <input type="checkbox"/> 4.<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i> etc. Extended Spectrum <math>\beta</math>-Lactamase (ESBL)  <input type="checkbox"/> 5.<i>Clostridium difficile</i>  <input type="checkbox"/> 6.Carbapenemase resistant Enterobacteriaceae (CRE)  <input type="checkbox"/> 7.其他_____</p>
54.		<p>請問當貴院對於已知“『<u>特定</u>』多重抗藥性微生物移生或感染”的住院病人，下列那項安置為優先？（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.不需處理    <input type="checkbox"/> 2.就地隔離    <input type="checkbox"/> 3.轉普通隔離病房    <input type="checkbox"/> 4.轉單人病室  <input type="checkbox"/> 5.轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域）</p>
55.		<p>請問當貴院中發現有“<u>CRE 移生或感染的住院病人</u>”時，下列那項安置為優先？</p> <p><input type="checkbox"/> 1.不需處理    <input type="checkbox"/> 2.就地隔離    <input type="checkbox"/> 3.轉普通隔離病房    <input type="checkbox"/> 4.轉單人病室  <input type="checkbox"/> 5.轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域）</p>
56.		<p>請問當貴院中發現有“<u>具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人</u>”時，下列那項安置為優先？</p> <p><input type="checkbox"/> 1.不需處理    <input type="checkbox"/> 2.就地隔離    <input type="checkbox"/> 3.轉普通隔離病房    <input type="checkbox"/> 4.轉單人病室  <input type="checkbox"/> 5.轉至醫院內部指定隔離區（病房或區域）</p>
57.		<p>請問貴院對於依規定將病人轉到醫院內部指定之病房隔離時（非健保病房）時，該隔離病房費用支付方式為。</p> <p><input type="checkbox"/> 1.不需支付，由醫院全額吸收    <input type="checkbox"/> 2.仍需補病房差額</p>
58.		<p>請問貴院認為『就地隔離』，其代表的意思是：（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.原地安置，不做任何標示    <input type="checkbox"/> 2.原地安置，但會在病人周圍畫定隔離範圍  <input type="checkbox"/> 3.不需另採取隔離防護措施    <input type="checkbox"/> 4.需依病人狀況採取防護措施及使用防護用具</p>
59.	<p><input type="checkbox"/>1.是    <input type="checkbox"/>2.否</p>	<p>請問貴院對於“<u>特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人</u>”，是否定有解除隔離防護措施的條件？</p>

## 醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

60.		請問貴院對於“ <u>特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人</u> ”，解除隔離的條件？（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒規範，但依據病人治療情況由醫師決定 <input type="checkbox"/> 2.連續三次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 3.連續二次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 4.連續一次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 5.陰性培養結果一週後，再複檢培養陰性
61.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院對於“ <u>CRE 移生或感染的病人</u> ”，是否定有解除隔離防護措施的條件？
62.		請問貴院對於“ <u>CRE 移生或感染的病人</u> ”，解除隔離的條件？（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒規範，但依據病人治療情況由醫師決定 <input type="checkbox"/> 2.連續三次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 3.連續二次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 4.連續一次不同天培養陰性 <input type="checkbox"/> 5.陰性培養結果一週後，再複檢培養陰性
63.		採檢部位 <input type="checkbox"/> 1.原病灶部位 <input type="checkbox"/> 2.肛門拭子 <input type="checkbox"/> 3.原病灶部位及肛門拭子
64.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院對於 <u>特定多重抗藥性微生物移生或感染的住院病人</u> ，當轉送其他醫療單位或出院時（含長期照護機構），是否有特別註記於病歷上或交班。
<b>第五部份：教育訓練</b>		
65.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否每年定期舉行預防多重抗藥性微生物傳播相關的教育訓練。
66.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	是否對於抗生素藥物的管控建立一套標準流程，並且供臨床醫師使用的規範與建議抗生素藥物的用量。
67.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	是否有定期舉行醫護人員教育訓練，訓練內容應包括接觸隔離措施和手部衛生的正確使用。
68.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	是否有教導照護病人的家屬或照護者，針對 CRE 病人出院或居家照護的方式？
69.		教導的方式?（可複選） <input type="checkbox"/> 1.沒有特別說明 <input type="checkbox"/> 2.書面單張 <input type="checkbox"/> 3.團體衛教講習 <input type="checkbox"/> 4.其他方法
<b>第六部份：環境措施</b>		
70.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院是否有針對「 <u>特定多重抗藥性微生物</u> 」制定標準的環境清潔管理措施。

醫院執行多重抗藥性微生物感染管制措施之實務現況調查

71.		<p>請問貴院對於下列那一類“特定多重抗藥性微生物移生或感染病人”的病房或照護區，安排有專屬的清潔人員？（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (VRE)</p> <p><input type="checkbox"/> 3.<i>Acinetobacter</i>, multidrug-resistant</p> <p><input type="checkbox"/> 4.<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i> etc. Extended Spectrum <math>\beta</math>-Lactamase (ESBL)</p> <p><input type="checkbox"/> 5.<i>Clostridium difficile</i></p> <p><input type="checkbox"/> 6.Carbapenemase resistant Enterobacteriaceae (CRE)</p> <p><input type="checkbox"/> 7.以上都沒有安排專屬的清潔人員</p>
72.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院收住“CRE 移生或感染的病人”的病房或照護區，是否安排有專屬的清潔人員？
73.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	請問貴院對於“具多重抗藥性基因(如 KPC 或 NDM)移生或感染的住院病人”的病房或照護區，是否安排有專屬的清潔人員？
74.	<input type="checkbox"/> 1.是 <input type="checkbox"/> 2.否	對於清潔人員是否有建立一套標準執行作業之流程，並進行定期的稽核？
75.		<p>稽核頻率？</p> <p><input type="checkbox"/> 1.沒監測 <input type="checkbox"/> 2.不定期 <input type="checkbox"/> 3.每天一次 <input type="checkbox"/> 4.每週一次</p> <p><input type="checkbox"/> 5.每月一次 <input type="checkbox"/> 6.每半年一次 <input type="checkbox"/> 7.每年一次</p>
76.		<p>請問貴院使用於特定多重抗藥性微生物移生或感染病人的病房或照護區的環境清潔消毒溶劑？（可複選）</p> <p><input type="checkbox"/> 1.次氯酸鈉 (Sodium hypochlorite; 漂白水)</p> <p><input type="checkbox"/> 2.過氧化氫 (Hydrogen peroxide; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</p> <p><input type="checkbox"/> 3.酚化合物 (Phenolics Compounds/ chlorinated phenols)</p> <p><input type="checkbox"/> 4.四級胺化合物 (Quaternary ammonium compounds)</p> <p><input type="checkbox"/> 5.其他 _____</p>

**參考文獻**

1. Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*(CRE). 2012 CRE Toolkit.
2. 衛生福利部疾病管制署 (2013, 7月23日), CRE 防治指引。
3. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Acute Care Facilities. MMWR 2009.3.20 vol.58 no.10.
4. 衛生福利部疾病管制署 (2007, 4月11日)·預防和控制多重抗藥性微生物傳播之感控措施指引·源自 US CDC, 2006·疾病管制局全球資訊網·
5. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. US CDC, 2003.