

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-144402

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

重要微生物之抗藥性監測行病學研究計畫

109 年成果報告

執行機構：社團法人台灣感染管制學會

計畫主持人：薛博仁

研究人員：柯文謙、陳彥旭、陳郁慧、姜秀子、楊玉英、
盛望徽、王復德、劉昌邦、吳丁樹、盧敏吉、
施智源、李聰明、陳垚生、王立信、簡修洵、
盧柏樑、李文生、顏慕庸、邵蓓嵐、鄭舒偉、
林綺英、林昭男、吳麗鴻、吳怡慧、湯宏仁、
張瑛瑛、李育霖、王梨容

執行期間：109 年 1 月 1 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣伍佰柒拾肆萬元整

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

壹、計畫中文摘要	
貳、計畫英文摘要	
參、本文	
一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等	(1)
二、材料與方法	(17)
三、結果	(28)
四、討論	(59)
五、結論與建議	(64)
六、重要實驗成果及具體建議	(65)
七、參考文獻：請依台灣醫誌編排方式	(71)

關鍵詞：多重抗藥性細菌、抗藥性機轉、分解碳青黴烯的抗藥性基因、台灣地區多中心抗生素抗藥性監測 (SMART)

抗藥性細菌的感染在全球各地都是愈來愈普遍的問題，各種常見的致病細菌對原本有效的抗生素經由種種機轉演變成抗藥性菌株，有些甚至變成多重抗藥性菌株，造成臨床上治療病人的困擾。過去台灣部分地區曾參與的國際或泛太平洋地區的重要抗生素感受性的調查研究，此外也有一些性質相近的本土病原菌抗生素感受性的調查與監測，包括台灣地區多中心抗生素抗藥性監測 (Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan, SMART) 或疾病管制署常規執行的台灣院內感染監視系統 (Taiwan Nosocomial Infection Surveillance, TNIS)。另外疾管署為了因應日漸嚴重抗藥性的問題，自 2011 年起連續推動的科技研究計畫包括 2011 年「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計畫」以及 2012-2015 年「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」，提供近年來台灣地區很重要的微生物抗藥趨勢資料。

本計畫為了承續之前的監測資料、了解抗生素抗藥性演進和探討抗藥性機轉，以「全球衛生安全綱領 (GHSA)」的「對抗抗微生物製劑抗藥性行動方案」為參考基準，進行為期四年(2017.01.01-2020.12.31)的監測計畫。結合國內區域級以上的 18 家醫院(含 13 家醫學中心，與 5 家區域教學醫院)，建立一個菌株收集平台。第一年 (2017 年) 針對臨床最常見的革蘭氏陰性菌株 *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、non-Typhoid *Salmonella*、*Shigella* species 和 *Nisseria gonorrhoeae* 以及革蘭氏陽性菌株 *Staphylococcus aureus* 及 *Streptococcus pneumoniae* 等七類細菌菌株進行收集及分析。在第二年 (2018 年) 我們將收菌的平台拓展至更多在台灣有代表性的抗藥性菌株，增加收集血液檢體的 *Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterococcus faecium*、*Haemophilus influenzae*、*Campylobacter* spp. 及切片中的 *Helicobacter pylori* 的菌株，由原先的七類細菌菌株增加為十三類的細菌菌株。在第三和四個年度 (2019-2020 年) 中，我們持續以相同的標準來收集菌株，希望以持續性的監測來觀察台灣重要人體致病菌的抗藥性變化 (除了 *Helicobacter pylori* 在 2019 年起因為另外一個疾管署計劃的啟動，轉由另一個計畫收集)。在收集到菌株後會執行菌種的重新鑑定及儲存。針對不同種類的細菌進行相關種類抗生素的敏

感性試驗。以脈衝式電場膠體電泳分析、血清型分析、多重抗藥性基因的分析比對 (如 KPC、*mcr-1*...)來調查台灣抗藥性細菌的血清型、分布和群突發...等得流行病學。

在今年(2020年)的計畫中，我們發現 *Enterobacteriales* 對於 carbapenem 或是 colistin 的抗藥性大致上呈現穩定的趨勢，在今年並沒有明顯的增加。主要的 carbapenem resistance 或是 carbapenemase 仍存在於 *Klebsiella pneumoniae*，且仍是以 KPC 為主，佔了約 8 成的 carbapenemase。攜帶有製造 *mcr-1* 質體基因的盛行率在 *Enterobacteriales* 菌株上，在 2020 年仍然不高，但卻持續存在。根據往年在生鮮肉品培養上的發現，仍應該持續的監測。*Streptococcus pneumoniae* 及 *Haemophilus influenzae* 在今年的菌株數量跟往年比起來有很明顯的下降，或許是因為 COVID-19 的流行使民眾在戴口罩及洗手的遵從率上升，而減少相關的肺炎感染。*Neisseria gonorrhoeae* 的收案菌株數量有上升，且主要集中在北部地區，雖然相關的抗藥性並沒有增加的趨勢，但需要注意其他相關性行為傳染病的增加。*Pseudomonas aeruginosa* 對於 carbapenem 的 non-susceptible rate 有大幅上升的情形，雖然其中 carbapenemase 產生的比率很低，但 *Pseudomonas aeruginosa* 的抗藥性大多經由其他機轉產生。此一情形對臨床有重大影響，特別是在院內感染的部分(綠膿桿菌是大宗)，需要後續密集監測使否為單一年度因素(如 COVID-19)或是長期的趨勢，且需要加強抗生素管制及院內的感控措施(如把 CRPA 列入接觸隔離)。

承上，建立並持續維繫院際間微生物抗藥性監測體系，間接擴大實驗室能力很重要。如此才能及時掌握微生物抗藥性趨勢達到早期偵測及監控相關感染流行現況，進而採取有效的感染管制介入措施。更重要的是相關的研究成果亦能提供國家於發展強化國家層級監測效能，及國際間防疫一體 (One-health) 的整合性管理策略有所貢獻。

計畫英文摘要

keywords : Antimicrobial resistance, resistance mechanisms, epidemiology, carbapenemase-encoding resistant alleles, Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART)

Antimicrobial resistance (AMR) is a global problem that threat all human health. Many important clinical bacteria, either Gram-positive or Gram-negative ones, was observed to develop resistance in past decades and some resistant strains transmit internationally. These multidrug-resistant bacteria have been proven to result in higher case-fatality rates if patients got their clinical infections than antibiotics-susceptible ones. Apart from some international investigations with respect to AMR in which Taiwan also participated, there were many reviews as well as in vitro surveys (including *Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan* [SMART], and *Taiwan Nosocomial Infection Surveillance* [TNIS] reported by Centers for Disease Control) addressing important Taiwanese resistance data previously. In addition, some technical research plans initiated since 2011, including the 2011 Taiwanese data collection plan regarding clinical aspect as well as current condition of mutational alleles on multidrug-resistant bacteria, the 2012-2015 Taiwanese epidemiological research with respect to clinical aspect along with mutational genes on multidrug-resistant bacteria, also obtained many data about resistance trends on important bacterial pathogens in Taiwan recently.

Based on the GHSA content, we planned to monitor the AMR trends and investigating resistance epidemiology on important clinical bacterial pathogens in Taiwan from 2017 through 2020. In this national project, a total of 18 large hospitals (including 13 medical centers and 5 large regional teaching hospitals) participated the collection of important clinical bacterial pathogens. In first year (2017), we collected isolates including five Gram-negative bacateria (*Escherichia*

E. coli, *Klebsiella pneumoniae*, non-Typhoid *Salmonella*, *Shigella* species and *Nisseria gonorrhoeae*) and two Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*). Since second year (2018), we expanded the bacteria collection including other common important clinical isolates including *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenza*, *Campylobacter* spp. and *Helicobacter pylori* (from tissue biopsy) for total 13 classes of bacteria. The isolates of *E. coli* as well as *K. pneumoniae* were stored and further species identification and antimicrobial susceptibilities were performed in central laboratory. In addition, pulsed-field gel electrophoresis, membranous porin proteins analysis and multidrug-resistant alleles (such as KPC, *mcr-1*, etc) for AMR ones were also investigated.

In the four-year project, many multiple drug resistant bacteria were observed. In *Enterobacteriaceae*, a total of 271 strains were carbapenem resistant (6.1%, 217/3575) and 83 strains carried gene associated with carbapenemase production including *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP} and *bla*_{VIM}. The different resistance associated gene had different distribution in Taiwan. Besides, *mcr-1* gene which is associated with colistin resistant was also found in *E. coli* and *K. pneumoniae*. Fortunately, we did not find co-existence of carbapenemase gene and *mcr-1* in any strain of Enterobacterales. In Taiwan, *A. baumannii* complex still had high resistance to most of antibiotics and carbapenem resistant *P. aeruginosa* increased especially in the last year (2020). As for Gram positive bacteria, susceptibility of *S. pneumoniae* to cefotaxime and ceftriaxone was only about 40% according to meningitis criteria and the resistance to erythromycin was as high as 90%. For four years, half of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant and more than half of *Enterococcus faecium* were vancomycin-resistant.

We hope to the information about AMR help hospitals to establish and re-inhance the cooperation of AMR monitor on clinical pathogens between the hospitals, escalate the capacity of clinical microbiologies in early detection and

realization of latest condition regarding AMR as well as epidemiology of infection diseases. We also implemented in-time effective infection control measures to halt the worsening AMR trends if necessary. Above all, the relevant research results will also be beneficial in strengthening the national AMR monitoring efficacy, and will provide the collaborative management policies in promoting the one-health degree in international infection prevention.

本文

一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

(一) 背景與現況

(1) 政策或法令依據

自從西元1938年盤尼西林問世之後，抗生素在感染症的治療就扮演越來越重要的角色。然而，隨著抗生素使用增加，細菌的抗藥性也隨之而來。包括盤尼西林、頭孢子素、甚至是後來的萬古黴素及碳青黴烯類的後線抗生素也都出現抗藥性細菌，且長期下來有持續增長的趨勢。也因此，抗藥性細菌的盛行，一直以來均是醫藥衛生界長期關注的焦點，無論是衛生福利部、疾病管制署、食品藥物管理署等部門均持續進行抗藥性細菌的監測與相關的因應作為，監測的範圍自急性醫療院衍伸到長期照護機構等。疾病管制署於102開始年推動為期3年之全國性「抗生素管理計畫」，落實抗生素管理，提升醫療照護品質與病人安全，並減少抗藥性的發生。此外，不只是台灣，全球都同樣面臨抗藥性問題，也因此「全球衛生安全綱領（Global Health Security Agenda, 以下簡稱GHSA）」列為首要的行動方案的就是「抗生素抗藥性防治」，而WHO更列出十二種細菌為重要微生物，並根據對新型抗生素的迫切需求分為三個類別(引起肺結核的結核桿菌則未包括在內)。這三個類別分別為第一類、極為重要：*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales*；第二類：高度重要：*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Non-Typhoid Salmonella* (NTS), *Neisseria gonorrhoeae*；第三類：中度重要：*Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*等，因此針對這些菌株，需有計劃性地收集並採用標準化、可靠的檢測方法，透過早期偵測及監控，分析並掌握我國重要微生物抗藥性及相關感染流行現況，始能及時採取有效的感染管制介入措施，並能與國際進行比較。

(2) 問題狀況或發展需求

A. 革蘭氏陽性細菌 (Gram-positive bacteria) :

革蘭氏陽性細菌，是環境當中無所不在的微生物，對於健康的人體，常是無害的寄居者 (colonizers or bystanders)。然而，一旦在人體免疫防衛機能受損時，這些微生物就有可能產生各種侵襲性的感染，給人體帶來很嚴重的傷害。這其中，又以金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)，肺炎鍊球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)，及腸球菌為主要的感染菌種[1, 2]。MRSA，尤其是院內感染來源 (hospital-acquired, HA) 的 MRSA 菌株，通常帶有的是 Staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* type I, II, III。根據嚴格的臨床統計分析，比較社區性來源 [community-acquired; CA] 的 MRSA 感染帶來的死亡率 (31.5%)，HA-MRSA 一直都給病人帶來明顯較高的死亡率 (57.4%) [3]。近年來，雖然前者 (MRSA) 的臨床院內感染發生率，暫時有逐年下降的趨勢 [4]，但是在某些國家，對於原本非常有效的萬古黴素 (vancomycin)，其抗藥性與最低抑菌濃度 (MIC) 卻有逐年上升的大問題 (即 vancomycin MIC creep) [5]，而且社區來的 MRSA 比例也始終居高不下，增加了 vancomycin 的使用量，也導致這些藥物逐漸失效，而面臨到需要仰賴最後一線抗生素，如 linezolid, daptomycin，才能順利治癒病人的窘境。

B. 革蘭氏陰性細菌 (Gram-negative bacteria) :

革蘭氏陰性細菌，因為擁有多醣體的外套膜，能夠產生內毒素，因此往往比革蘭氏陽性菌的感染誘發更嚴重的發炎反應，近而造成凝血功能異常、多重器官衰竭、休克等現象，往往帶來極高的死亡率 [6, 7, 8]。其來源可以

是社區、長照機構、或住院中的環境 [9, 10, 11, 12, 13]，甚至是透過環境當中的介質（包括用來治療病人的醫療無菌點滴，或藥品）[14]，及醫療人員的手部接觸 [15, 16]，造成病人與病人的快速傳播。且在抵抗力較差的病人身上，包含器官移植、肝衰竭、糖尿病、肺部疾病、或是白蛋白小於 3g/dL 營養不良的病人，革蘭氏陰性菌都有極高的機會產生菌血症 [17]。

此外，更令所有的微生物學家及醫療人員恐懼的是，革蘭氏陰性菌在經歷了相當時間的廣效性抗生素治療壓力之下，會從其他細菌身上，獲取原本沒有的多重抗藥性基因 [18]，並產生分解酶將抗生素分解，這些基因包括主要存在於大腸桿菌及克雷伯氏肺炎菌的 AmpC 頭芽孢菌素分解酶 [19, 20]，廣效性 β -lactam 分解酶 (extended-spectrum β -lactamase, 即 ESBL) [21, 22]，以及更具殺傷力的，可分解碳青霉烯類藥物的分解酶 (carbapenemase) [18, 22, 23, 24]。除了產生分解酶，有些革蘭氏陰性細菌已經被證實能夠充分地適應各種惡劣的環境 [24, 25]，甚至抵抗消毒清潔劑的化學作用 [14, 24]。除此之外，有些革蘭氏陰性細菌也會衍生結構上的改變，使抗生素無法進入細胞 [24, 26, 27]，或是藉由細胞壁上的彈射幫浦 (efflux pump) 將抗生素直接排出 [24, 28]。因此，針對革蘭氏陰性菌，不只是偵測抗藥性，對於能夠傳染的分解酶基因變異，特別是 carbapenemase 這類對後線藥物抗藥的基因，也需要一併監測。

(3) 國內外相關研究之文獻探討

A. 國內外革蘭氏陰性細菌的抗生素，感受性測試研究：

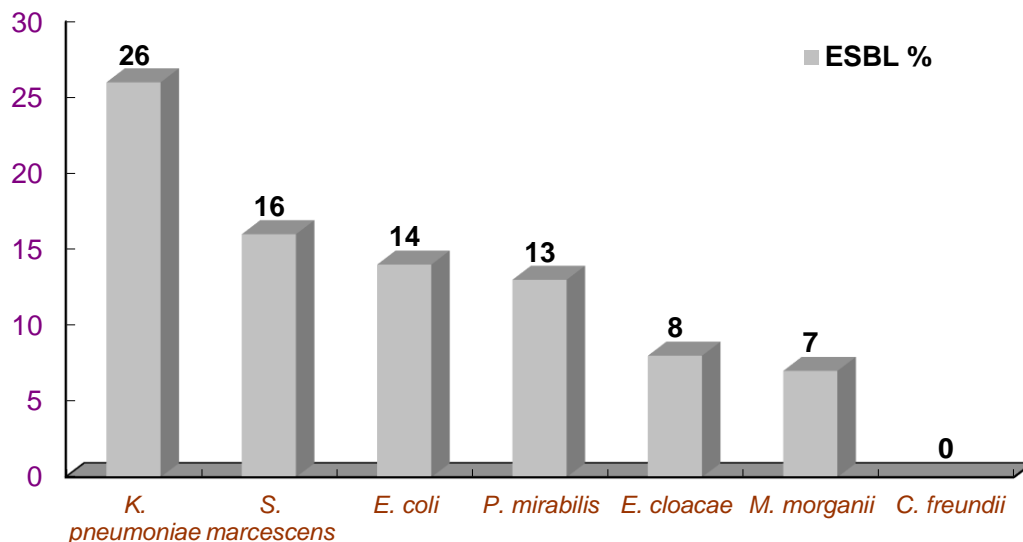
自 2001 年開始，國內外已有多位學者，對於在亞太地區的許多臨床上重要的微生物，其抗藥性及流行病學的趨勢，做一系列深入的分析，且與歐美國家的研究報告做比較，以期能從中明瞭亞太與臺灣地區的相關病原菌，與西方國家的差別。針對全球的造成腹腔內感染革蘭氏陰性細菌 (2004 年蒐

集，仍以 *Escherichia coli* 為最大宗，佔 48%)，其中能夠合成 ESBL 分解酶的比例，對於 *E. coli*，*K. pneumoniae* 與 *Enterobacter species*，分別為 10%，17%，22%；然而，依全球的統計的結果來看，亞洲地區（與拉丁美洲地區並列）的腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌的 ESBL 產生比例，仍居於全球最高位 [29]。針對亞太地區的，1198 株腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌（2004 年蒐集），會產生 ESBL 分解酶的細菌，對於其他各類抗生素的抗藥性（即多重抗藥性），遠高於非產生 ESBL 分解酶的細菌的比例 [30]。將研究的跨越時間拉長（橫跨 2002-2006 年），針對類似的腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌作分析，就發現這些細菌，對於廣效性頭芽孢菌素（extended-spectrum cephalosporins）的敏感度，早已經逐年降低，且正好與整體細菌的 ESBL 產生比例，呈現互相平行的趨勢（2002 年的 12%，上升至 2006 年的 25%）[31]。其中，中國的菌株合成 ESBL 分解酶的比例（37-50%），及對於 fluoroquinolones 呈現非敏感性的比例（60%），遠高於其他國家（其中，台灣的比例分別是 8%-34%，與 22%-35%）[31]。類似的研究，針對 2009 年在亞太地區所蒐集的腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌，ESBL 的產生比例，相對於 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌分別為 36.8% 與 26.3%，實屬相當高的比例結果 [32]。亞太地區的腹腔內感染性 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌，其 ESBL 產生比例，其實比起台灣地區，整體不分來源別的腸內道菌屬 *E. coli*（13%）菌株（蒐集於 2005 年，12 間大型醫院），要高出很多；但是在 *K. pneumoniae* 的 ESBL 分解酶產生比例上（26%），非常接近 [33]。除了探討 ESBL 的比例及對於傳統重要的抗生素趨勢的調查外，國內的 SMART (Surveillance for Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan) 一系列研究，也自 2006 年起，加入了對於新引進國內抗生素的感受性調查 [33]，也包括陸續引進國內的 (1) doripenem，並比較了各種 carbapenem agents，對於抗藥性強且會產生 ESBL 分解酶的感受性，及

抑制 90%的這類型具抗藥性且會合成 ESBL 分解酶細菌的最低抗生素濃度 (即 MIC₉₀) [34]；(2) tigecycline，新一代的廣效性四環黴素類抗生素，依國外的資料，只對於少數種類的重要臨床細菌 (主要包括 *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*)，有較高的抑菌濃度，但其實也對會合成 ESBL 分解酶的細菌，擁有非常優秀的實驗室活性 (MIC₉₀ ≤ 2 mg/L) [35]。事實上，tigecycline 也對於 80.9% 的台灣地區 (蒐集自 19 間大型醫院) 院內感染的 *Acinetobacter baumannii* 菌株，擁有很好的抑制生長能力 (MIC ≤ 2 mg/L) [36]。故而，在這一個嚴重的多重抗藥性病原菌的年代，在台灣地區，tigecycline 也可以被考慮為臨床治療 (特別是合併其他藥物) 的重要選擇之一 [18, 37]。有鑑於全世界各地的臨床革蘭氏陰性細菌，抗藥性趨勢明顯惡化，美國的 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)，於 2011 年，正式修改 (下修) MIC 的感受性判讀標準 (MIC breakpoints)。針對 2002~2010 年在亞太地區所蒐集的腹腔內感染性革蘭氏陰性細菌，和利用修正前的 MIC 的感受性判讀標準的資料相比較，只剩下少數會合成 ESBL 分解酶的腸內細菌，對於 ceftazidime 有敏感性，但是大多數還是對於 carbapenem drugs 敏感 [38]。國內的研究 (蒐集於 2009 年，15 間大型醫院)，針對整體不分檢體來源別的革蘭氏陰性細菌，也得到類似的感受性測試結果 [37]。(3) ceftobiprole，對於綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)，及對於 methicillin 有抗藥性之金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 敏感度的確尚佳 [39]，但國內無此一藥物，也缺乏國外已經上市的類似藥品 ceftaroline，提供臨床治療之用。

**ESBL production rates, among Taiwanese important *Enterobacterales* isolated in ICU,
in SMART 2005**

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009 (Ref .33)

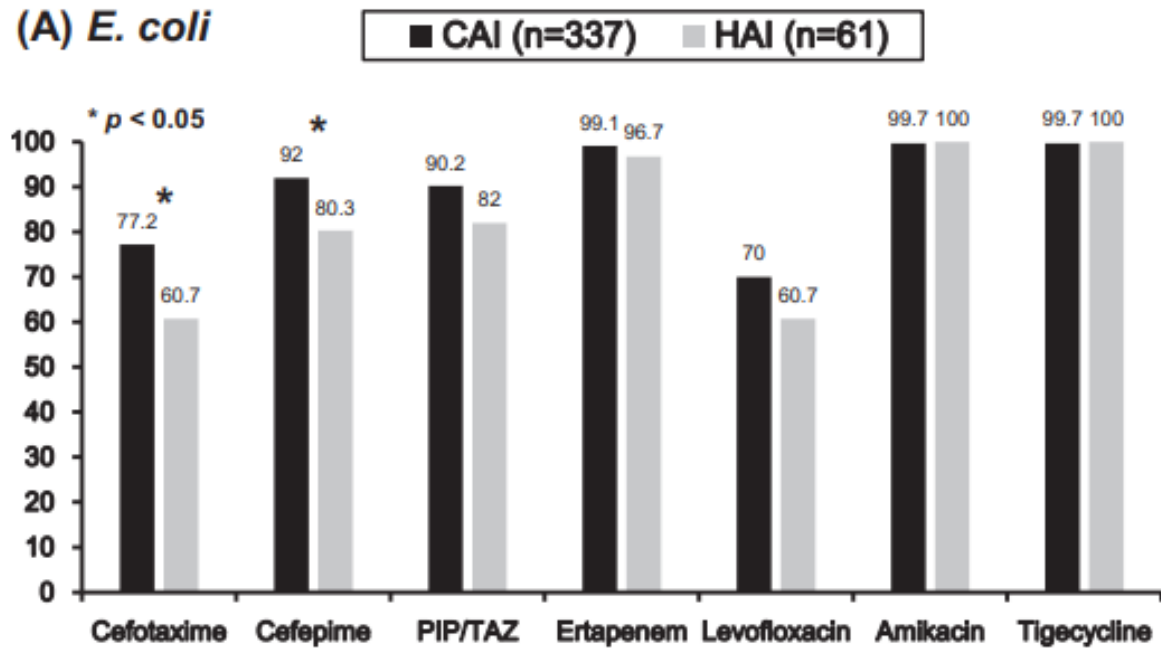


此外，針對亞太地區感染革蘭氏陰性菌的病人，於 2018 年期間，針對 SMART 當中台灣的本土資料分析發現四大主要菌種(*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter baumannii* complex)在不同感染源的抗藥比例也會不同。院內感染的大腸桿菌對於第三代及第四代頭孢子素的敏感度較差，但對於碳青黴烯類藥物的感受度較好而沒有統計學的差異。院內感染的克雷柏氏菌對於碳青黴烯類藥物的感受度則明顯較社區感染來得差。院內感染綠膿桿菌的藥敏分布則是在 pip/taz 及碳青黴烯類藥物明顯比較低，但對於頭孢子素的差異就不明顯。院內感染的 *Acinetobacter baumannii* complex 則是只有 amikacin 及 colistin 較有效[40]。此外，近六年來也發現，中國的 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing 具多重抗藥性的 *K. pneumoniae* sequence type 11 (ST11) 菌株，已經傳播到台灣地區 [18, 41, 42]。

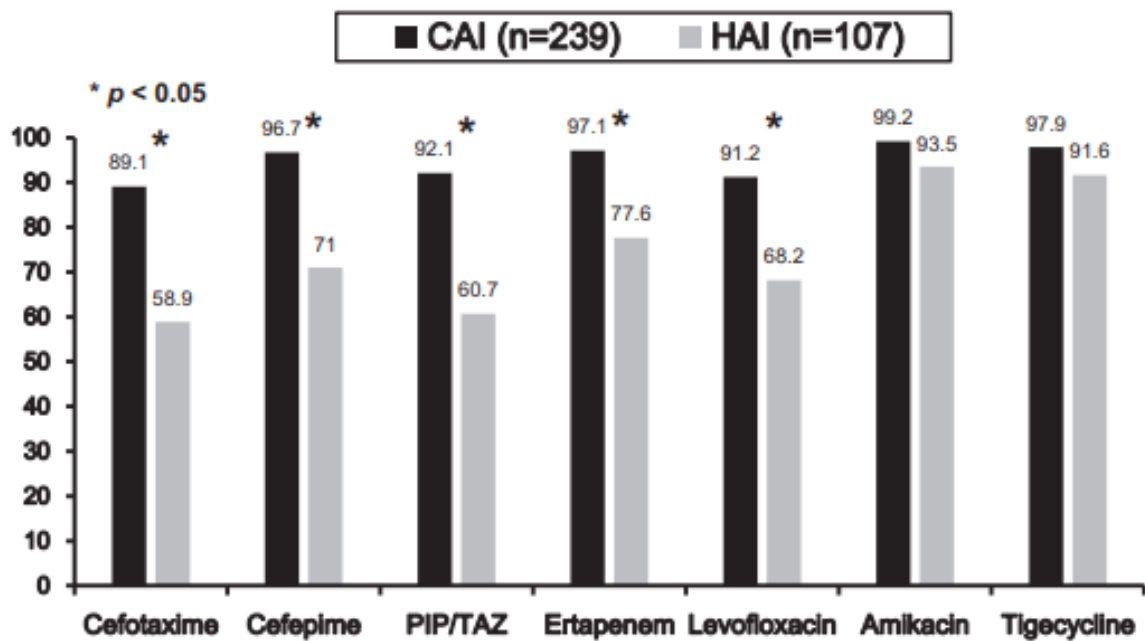
2018 年間，台灣革蘭氏陰性菌的抗藥性分布

Int J Antimicrob Agents. 2019 Sep;54(3):318-328 (Ref. 40)

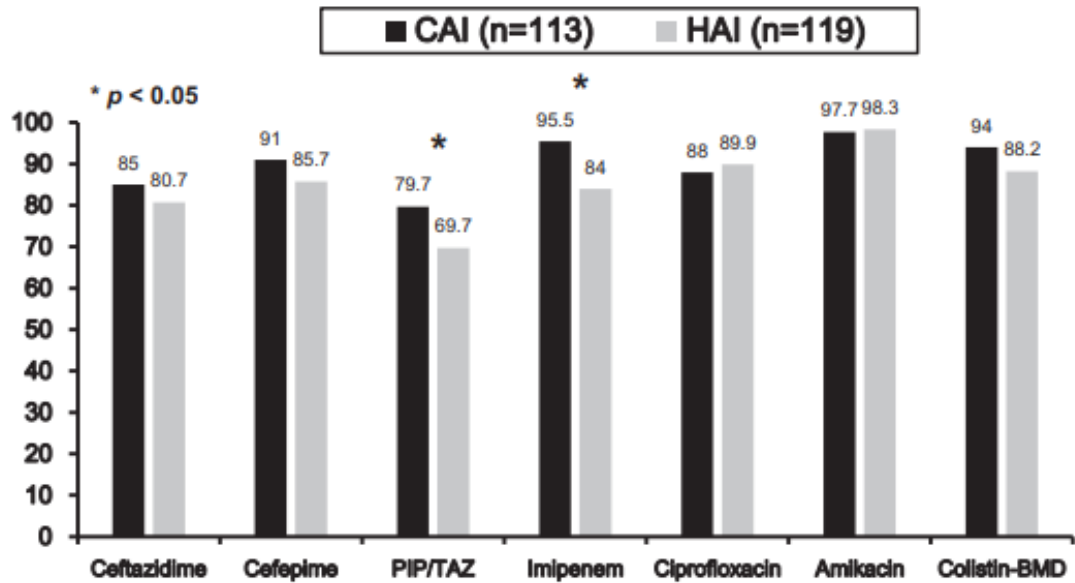
(A) *E. coli*



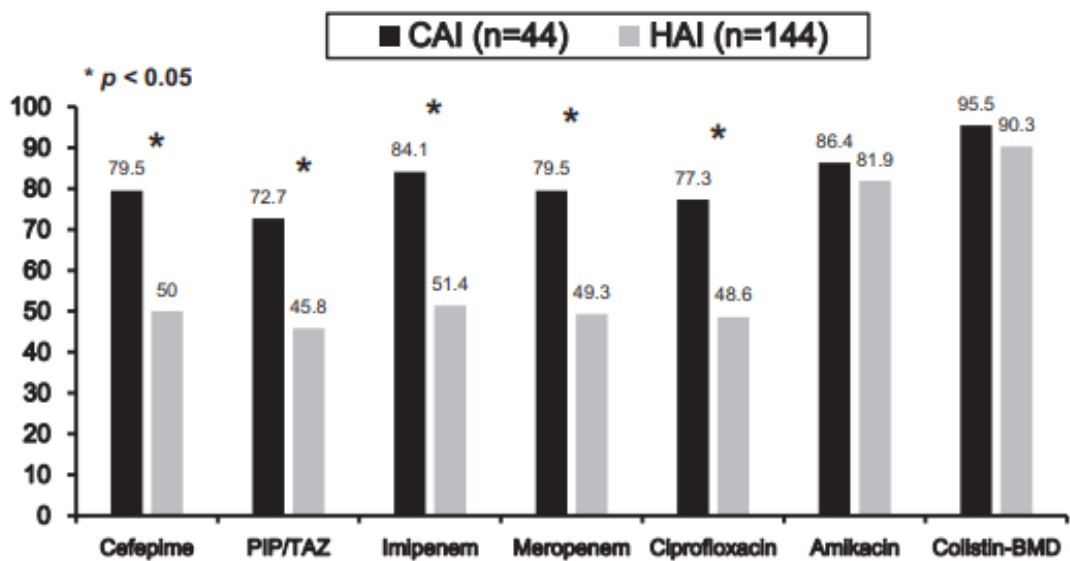
(B) *K. pneumoniae*



(C) *P. aeruginosa*



(D) *A. baumannii* complex

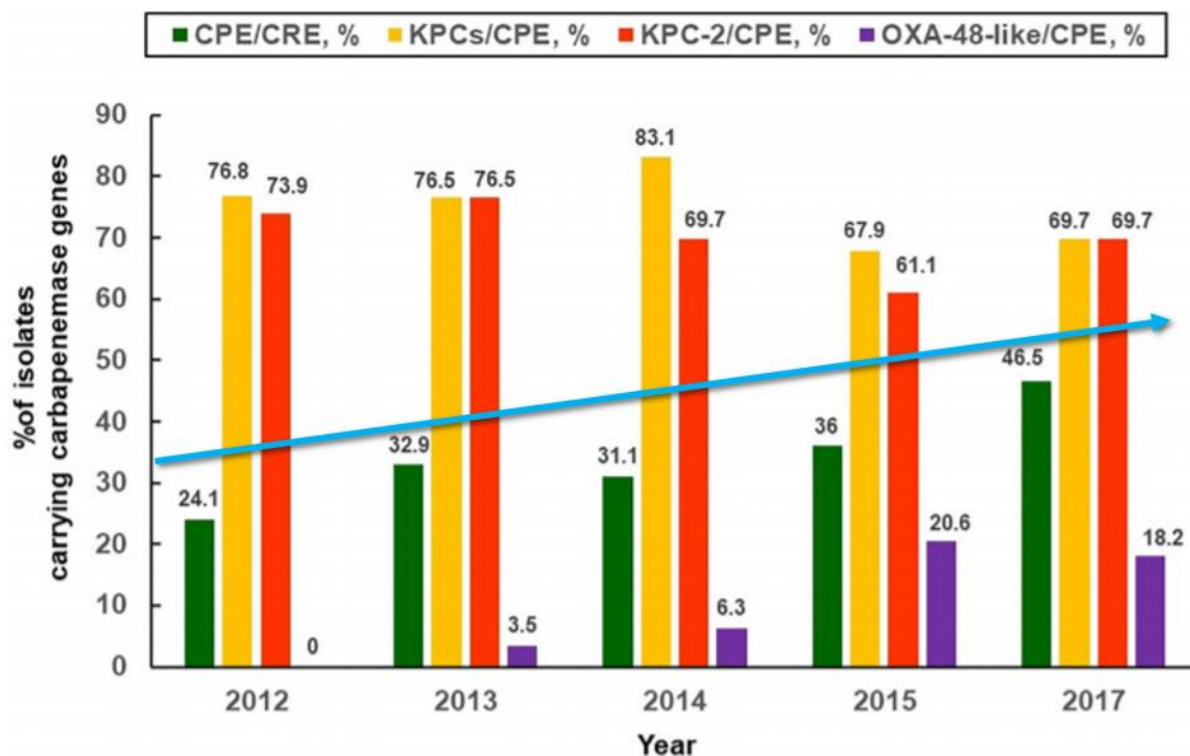


近年來，印度半島的 New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-producing 的多重抗藥革蘭氏陰性細菌已經在全球造成擴散，並曾一度引起大眾的恐慌，而過去在台灣也有零星的案例報導檢驗出 NDM 基因的抗藥菌株。儘管在台灣大多數腸道菌所帶有的 carbapenemase 的抗藥基因以 KPC(特別是 KPC-2)或是 OXA-48-like 為主，但其整體 carbapenem 抗藥的趨勢是逐年上升，且帶有 carbapenemase 的比例也是在逐年增多[43]。在台灣，疾病管制署 (Centers

for Disease Control) 也定期出版全國大型醫院抗藥性監測的資料，發現：追蹤至 2012 年底為止，在台灣北部及西岸南部地區，對於抗綠膿桿菌類 carbapenems 有抗藥性的 *Acinetobacter baumannii*，及對於 Carbapenem(s)有抗藥性的 *Klebsiella pneumoniae* 菌株的流行狀況，有日益嚴重的趨勢 [44]。要擬訂適當的感染控制措施，如果沒有這些臨床上重要細菌抗藥性嚴重度的資料，絕對不可能往正確的方向著手進行，足見探討並進而明瞭此一抗藥性趨勢與機制的重要性。此外，自 2000 年以後，諸多文獻也發現：人類自畜牧類動物等肉類來源的食物得到的感染，日益增加；人類性接觸傳染疾病當中的 *Neisseria gonorrhoeae* 對於 fluoroquinolone 類藥物的抗藥性，也變得逐年嚴重 [4]。故而，針對人畜共通的感染性致病細菌 (zoonosis bacterial pathogens) 與 *N. gonorrhoeae*，近年來其重要性也不容忽略。

2012-2017 年間，台灣本土不同種類 carbapenemase 的分布比例及趨勢 (colored figure)

Front Microbiol. 2018 Nov 27;9:2888 (Ref. 43)



B. 國際上的一些對多重抗藥性惡化窘況的對抗措施：

事實上，當細菌，病毒，真菌和寄生蟲抵抗藥物的作用時，就會產生抗藥性（AMR），多種因素（包括人類、牲畜和農業中藥物的過度使用以及清潔水源、衛生設施和個人衛生條件的不足）加速了全球抗微生物製劑抗藥性的威脅。種種因素使得普通感染更加難以治療，並增加了疾病傳播，重病和死亡的風險。抗生素抗藥性也一直都是全球關注的重要公共衛生議題，尤其是最近十年的這段時期，許多研究都如火如荼地持續在進行。到 2011 年 4 月 7 日，世界衛生日明確訂定「抗微生物製劑抗藥性及其全球傳播」的議題，揭示各國加強微生物抗藥性監測體系之重要性。除此之外，美國於 2014 年聯合多個國家及國際組織發起「全球衛生安全綱領（Global Hygiene Security Agenda）」，從防疫一體（one-health）的角度，強調跨人類、動物及食品等領域，發展整合性管理策略，其中 11 項具體行動方案之首要行動方案，即為「對抗抗微生物製劑抗藥性」，強調：擴大及強化國家層級監測效能，及實驗室檢測能力，乃是抗生素抗藥性防治之關鍵策略。透過早期偵測及監控，掌握抗藥性及相關感染流行現況，始能及時採取有效的感染管制介入措施。美國的聯合醫療委員會(Joint Commission)亦於 2017 年時要求每間醫院及長照機構都要有抗生素管理計畫並監控院內抗藥性細菌的產生，而美國也在 2015 年時制定醫療服務可及性與兒童健康保險項目再授權法案 (Medicare Access and CHIP Reauthorization Act, MACRA)提供新的支付制度，將抗生素的使用量列入醫療給付的重要評量之一。

(4)本計畫與防疫工作之相關性

本研究團隊配合政府所規劃「邁向全球衛生安全-抗生素抗藥性管理行動策略計畫」，以「防疫一體（One Health）」之概念，並以 GHSA「對抗抗微生

物製劑抗藥性行動方案」為參考基準，並將以全國傳染病醫療網區之六個分區為劃分標準，並以區域聯盟為運作策略，建立一菌株收集平台，計畫性且持續性的進行特殊重要微生物的收集。我們以標準化之實驗操作，參考國際 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institutes) 菌株藥敏判讀標準分析 panel，並依據不同的菌種特性利用分子流行病學工具進行菌株抗藥性、傳播機轉等相關分析，同時亦進行菌株基因變異型鑑別，以偵測新興抗藥性基因。本計畫執行期間亦建立有一資料庫，收集各類菌株及其基本流行病學資料，每月分析彙整資料製作監測報告供臨床診療及抗生素政策之參考，並將於每年計畫結案時，菌株交付疾管署保存《如偵測有特殊異常情形，可配合疾管署防疫政策調整之》。

本計劃同時延攬分佈於台北區、北區、中區、南區、高屏區、東區之不同規模醫院具有相關執行經驗的醫師、感控護理師們參與本團隊之運作；我們的優勢是結合醫檢部門、感染症專科及感染管制部門等專業團隊的建立合作網絡，且設立有「計劃單一聯繫窗口」及「建立及時警示機制」，倘計畫研究期間若有偵測出異常情況，除了能立即回饋資訊給計畫參與醫院知悉，使能盡早介入感染管制措施外，亦會同步通知疾管署；除此之外，本研究團隊及各計畫參與醫院亦能配合提供相關資訊，以利疾管署及各分局採取必要之防疫作為。

最終希冀能以 GHSA「對抗抗微生物製劑抗藥性行動方案」為參考基準，除建立並加強醫院間微生物抗藥性監測體系的結盟外，亦結合有對動物微生物及流行病學研究的學者參與團隊運作，間接擴大實驗室能力達到早期偵測及監控，掌握人類與非人類來源之微生物抗藥性及相關感染流行現況，始能及時採取有效的感染管制介入措施；更重要的是亦能提供國家於發展強化國家層級監測效能，及國際間防疫一體 (one-health) 的整合性管理策略有所貢獻。

(二) 研究目的

本研究主要目的在於偵測台灣本土抗藥性的趨勢與改變。並且如同前述文獻[40]所引用的部分，可以針對來自於社區的感染菌株以及院內感染菌株分開分析，這也是不同於其他研究如 SMART 或是 TNIS 的地方。根據過往的資料顯示，不論是革蘭氏陽性細菌還是革蘭氏陰性細菌的抗藥性，都有日益惡化的情形，儘管近幾年仍不斷有新的抗生素在研發，但研發速度均遠不及抗藥性的產生，因此需要此研究來針對不同類別細菌、個別藥物的抗藥性、以及不同的抗藥機轉做監控，才能即時介入抗生素管理，並提醒臨床醫師在開立處方時需注意的地方。另外由於新研發的藥物在一般醫療院所無法進行藥敏測試，因此本研究同時也採用新藥做藥敏試驗，其結果不論是在臨床治療或是減少抗藥性的角色上都能有很大的幫助。

全程計畫之總目標

1. 調查並分析不同來源檢體間微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，且利用流行病學工具分析抗藥菌之間的相關性。
2. 研究微生物完整抗藥機制及演變，藉此發展有效之全面防疫管理策略。

工作項目

■ 總計畫

- (1) 負責計畫之行政統籌、協調等事宜。
- (2) 收集來自各醫院的菌株，進行實驗驗證，彙整資料並加以分析。
- (3) 依據資料彙整分析結果，進行調查並分析不同來源檢體間微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化。
- (4) 利用流行病學工具分析抗藥菌之間的相關性，藉以瞭解微生物完整抗藥

機制及演變。

- (5) 辦理年度教育訓練暨成果發表會，探討抗藥性監測及抗藥性機轉等相關議題。
- (6) 撰寫完整報告，以提供政府相關防疫作為及發展有效抗生素管理策略之參考。

所要完成之工作項目：

1. *E. coli* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌屬的鑑定及儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
 - C. 脈衝式電場膠體電泳分析
 - D. 細胞外膜孔蛋白分析
 - E. 多重基因的偵測及定序分析比對
 - F. 彙整實驗結果，進行分析
2. *K. pneumoniae* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌屬的鑑定及儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
 - C. 脈衝式電場膠體電泳分析
 - D. 細胞外膜孔蛋白分析
 - E. 多重基因的偵測及定序分析比對
 - F. 彙整實驗結果，進行分析
3. *S. aureus* (含 MRSA) 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析

- A. 菌屬的鑑定及儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
 - C. 多重基因座序列分型法 (multilocus sequence typing, for MRSA isolates)
 - D. PVL 基因的偵測 (MRSA isolates)
 - E. SCCmec elements 分型測定 (MRSA isolates)
4. *S. pneumoniae* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
- A. 菌屬的鑑定及儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
 - C. 外層多醣體莢膜的血清型鑒定 (for penicillin-non-susceptible *S. pneumoniae*)
5. **Non-typhoid *Salmonella* species** 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
- A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
6. *Shigella* species 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
- A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
7. *Neisseria gonorrhoeae* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
- A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗

8. *Acinetobacter baumannii* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
9. *Pseudomonas aeruginosa* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
10. *Enterococcus faecium* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
11. *Campylobacter* spp. 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
12. *Haemophilus influenzae* 之微生物抗藥性之盛行率及趨勢變化，與分子流行病學分析
 - A. 菌種的鑒定與儲存
 - B. 抗生素敏感性試驗
13. 建立及時警示機制：研究期間若有偵測出異常情況之資料回饋及介入



- A. 若有偵測出異常情況，當立即回饋資訊給計畫參與醫院窗口知悉，並能盡早介入感染管制措施。



- B. 同步通知疾管署，以利疾管署及各分局採取必要之防疫作為《本研究團隊及各計畫參與醫院可配合提供相關資訊》。
14. 為了解人類與非人類來源之微生物比對是否具有親緣性，視需要將與國內外相關單位合作，運用次世代基因定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 或其他技術，以了解抗藥性基因(如 *mcr-1*, KPC, NDM 等)之傳播機制。

二、材料與方法

本計畫為 4 年期的持續監測計畫，第 2~4 年起，持續累積分析我國重要微生物抗藥性之流行趨勢，同時進行國際間之比較。今年(2020)為第 4 年，原則上延續前三年的計畫研究內容，實施方法並無逐年之不同。

研究設計

1. 建立臨床重要菌株的收集平台：

自國內 18 醫院 (含 13 家醫學中心 [含: 北部 5 家，東部 1 家，中部 3 家，南部 4 家]，及 5 家大型區域教學醫院 [含: 北部 3 家，中部 2 家])，平均地，於一年當中的 12 個月份，收集世界衛生組織所列 priority Antimicrobial resistant (AMR) pathogens (不分 sterile 檢體類別) 包含下列菌株：(1) *E. coli*, (2) *K. pneumoniae*, (3) *S. aureus* (MSSA 或 MRSA), (4) *S. pneumoniae*, (5) non-typhoidal *Salmonella*, (6) *Shigella* species, (7) *Neisseria gonorrhoea*, (8) *Acinetobacter baumannii*, (9) *Pseudomonas aeruginosa*, (10) *Enterococcus faecium*, (11) *Campylobacter* spp.,及(12) *Haemophilus influenzae* 等，總菌株數至少需達大約 2000 株。

分配如下：

- (1) 每一家醫學中心，全年需要連續 (且儘量平均地，自該年的每一個月當中) 收集大約 200 株臨床菌株。其中包括 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 至少各需要連續收集到細菌血流感染 (bloodstream infection, BSI) 菌株 24 株。關於 *S. aureus* (包含 methicillin-susceptible [MSSA] 與 methicillin-resistant [MRSA] phenotypes) 菌株，至少全年需要連續收集到 24 株；其餘則為大約 20 株的 *E. faecium*。
- (2) 每一家大型區域教學醫院，全年需要連續 (亦為儘量平均地，自該年

的每一個月當中) 收集大約 120 株臨床菌株。其中包括 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii* 與 *P. aeruginosa* 至少各需要連續收集到細菌血流感染 (亦為 bloodstream infection, BSI) 菌株 12 株 (菌株之次發性來源, 或是原發性菌血症, 務必要調查清楚並註記)。關於 *S. aureus* (亦包含 MSSA 與 MRSA 兩種) 菌株, 至少全年需要連續收集到 12 株, 其餘則為大約 10 株的 *E. faecium*。

- (3) 除了 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*A. baumannii*、*P. aeruginosa* 與 *Enterococcus faecium* 需為來自血流感染 (BSI) 的菌株外, *S. aureus*、*S. pneumoniae* 與 *Haemophilus influenzae* 菌株則需要是收集自任何無菌部位 (sterile sites) 的檢體, 包括例如血液, 腦脊髓液, 肋膜腔積液, 腹水等。Non-typhoid *Salmonella*, *Shigella* 類細菌, *N. gonorrhoeae* 及 *Campylobacter* spp. 菌株, 則連續地自參與本計畫的醫院收集, 不分檢體類別, 每年自各家參與本研究計畫的醫院, 各需要收集 10-20 株及不設上限株數。
- (4) 全部的菌株, 每月固定時間統一送到台大醫院檢驗醫學部細菌室 (具備有實驗室生物安全防護等級第二、三級能力), 做再次的細菌種類確認 (species identification), 與接下來的抗生素敏感性 (antimicrobial susceptibilities) 的測試檢定 (見下述); 計畫期間所有收集的菌株, 另會以 beads 方式將菌株交付疾管署保存。

■ 病人條件

1. 納入: 需為臨床菌株, 而且每位病人該年度最多只收集一株菌株。
2. 排除: 非上述類型醫院的病人。

菌株提供之合作醫院

總計 11 家	醫學中心	聯絡人
1	國立台大醫院附設醫院	盛望徽
2	台北榮民總醫院	王復德
3	台北馬偕紀念醫院	劉昌邦
4	台北市立萬芳醫院	李文生
5	花蓮慈濟綜合醫院	王立信
6	林口長庚紀念醫院	吳丁樹
7	中國醫藥大學附設醫院	盧敏吉
8	台中榮民總醫院	施智源
9	國立成功大學附設醫院	柯文謙
10	高雄醫學大學附設中和紀念醫院	盧柏樑
11	高雄榮民總醫院	陳堃生
12	彰化基督教醫院*	李育霖
13	永康奇美醫院*	湯宏仁
總計 5 家	區域醫院	聯絡人
1	台北市立聯合醫院	顏慕庸
2	國立台大醫院附設醫院新竹分院	邵蓓嵐
3	衛生福利部桃園醫院	鄭舒偉
4	國立台大醫院附設醫院雲林分院	林綺英
5	秀傳紀念醫院*	楊玉英

*2019 年新增收案醫院

2. 參考國際 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institutes) 菌株藥敏判讀標準分析 panel (以歐美國家為主)，檢測不同來源檢體之微生物抗藥性之結果，並予以分析、比較：
 - (1) 對於臨床上革蘭氏陰性細菌 *E. coli* 及 *K. pneumoniae* 所有菌株，以

Sensititre broth microdilution system (GN panel) 檢測出對於 ampicillin/sulbactam, cefazolin, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, tigecycline, polymixin B, ceftaroline, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, cefepime/zidebactam, cefepime/AAI101, eravacycline, omadacycline, 以及 colistin 的 MIC 值。若出現任何 carbapenem 非敏感性的 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 菌株, 則標記為 Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) 菌株; 另外, 對於 colistin 非敏感性 (colistin-non-susceptible [Col-NS] 或 non-wide type [NWT]) 的菌株, 也將特別註記。

- (2) 對於 *S. aureus* 菌株, 以 Sensititre broth microdilution system (GP panel) 檢測出對於 oxacillin, cefazolin, ceftaroline, vancomycin, teicoplanin, telavancin, dalbavancin, linezolid, tedizolid, moxifloxacin, mupirocin, dapromycin, tigecycline, eravacycline, omadacycline, quinupristin/dalfopristin 的 MIC 值。
- (3) 對於 *S. pneumoniae* 菌株, 以 Sensititre broth microdilution system (GP panel), 檢測出對於 oxacillin, cefazolin, ceftaroline, vancomycin, teicoplanin, telavancin, dalbavancin, linezolid, tedizolid, moxifloxacin, mupirocin, daptomycin, tigecycline, eravacycline, omadacycline, quinupristin/dalfopristin 的 MIC 值。
- (4) 對於臨床上 *Salmonella* 菌株, 以 Sensititre broth microdilution system (GN panel) 檢測對於 ampicillin/sulbactam, cefazolin, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam,

ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxain, levofloxacin, amikacin, tigecycline, polymixin B, ceftaroline, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, cefepime/zidebactam, cefepime/AAI101, eravacycline, omadacycline, 以及 colistin 的 MIC 值。

(5) 對於臨床上 *Shigella* 菌株，以 Sensititre broth microdilution system (GN panel) 檢測對於 ampicillin/sulbactam, cefazolin, cefoxitin, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxain, levofloxacin, amikacin, tigecycline, polymixin B, ceftaroline, eravacycline, omadacycline, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, cefepime/zidebactam, cefepime/AAI101, colistin, 以及 azithromycin (使用 broth microdilution method) 的 MIC 值。

(6) 對於臨床上 *Neisseria gonorrhoeae* 菌株，以 agar dilution method 檢測對於 ceftriaxone, cefotaxime, cefixime, cefpodoxime, ciprofloxacin, gemifloxacin, nemonoxacin, gentamicin, spectinomycin, doxycycline, tigecycline, azithromycin 的 MIC 值。

(7) 對於臨床上革蘭氏陰性細菌 *P. aeruginosa* 及 *A. baumannii* 所有血液培養菌株，以 Sensititre broth microdilution system (GN panel)，檢測出對於 ampicillin/sulbactam, cefazolin, cefoxitin, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxain, levofloxacin, amikacin, tigecycline, polymixin B, ceftaroline, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, cefepime/zidebactam, cefepime/AAI101, eravacycline, omadacycline, 以及 colistin 的 MIC 值。若出現任何 carbapenem(s) 非敏感性的 *P.*

aeruginosa 與 *A. baumannii* 菌株，則標記為 Carbapenem-resistant strains (CR-*P. aeruginosa*, CR-*A. baumannii*) 菌株；另外，對於 colistin 非敏感性 (colistin-non-susceptible [Col-NS] 或 non-wide type [NWT]) 的菌株，也將特別註記。

- (8) 對於臨床上革蘭氏陽性細菌 *E. faecium* 所有來自血液部位的菌株，以 Sensititre broth microdilution system (GP panel)，檢測出對於 oxacillin，cefazolin，ceftaroline，vancomycin，teicoplanin，telavancin，dalbavancin，linezolid，tedizolid，moxifloxacin，mupirocin，daptomycin，tigecycline，eravacycline，omadacycline，quinupristin/dalfopristin 的 MIC 值。
- (9) 對於臨床上 *Campylobacter* 類不分蒐集部位別的菌株，以 broth microdilution method 或其他合適的檢測方法 (使用 CAMHB-LHB 2.5-5% agar)，檢測出對於 ampicillin-sulbactam，cefotaxime，ertapenem，imipenem，ciprofloxacin，gentamicin，erythromycin，azithromycin，tigecycline，colistin 的 MIC 值。
- (10) 對於臨床上 *H. influenzae* 來自無菌部位的菌株，以 broth microdilution method 或其他合適的檢測方法 (使用 *Haemophilus* Test Medium [HTM])，檢測出對於 ampicillin，ampicillin-sulbactam，cefaclor，ceftriaxone，moxifloxacin，levofloxacin，ciprofloxacin，neomonoxacin，azithromycin，tigecycline 的 MIC 值。

3. 各類型菌株，需要增加的測試項目，以及菌株相關之記錄要項：

- (1) 對於臨床上的革蘭氏陰性細菌 *E. coli* 及 *K. pneumoniae* 菌株，若是符合多重抗藥性 (對至少三種不同類型之抗生素) 的表現形態，而且是對於大多數的廣效性第三代 (或:第四代) 頭芽孢菌素 (extended-spectrum 3rd or 4th cephalosporin agents) 具抗藥性 則定義為

Antimicrobial resistance (AMR)；對於符合 AMR 的革蘭氏陰性細菌菌株，要進行雙錠加成性測試 (double-disc synergy test；使用 cefotaxime 或 ceftazidime 錠片，單獨貼，與加上 clavulanic acid 錠片一起貼，來觀察抑菌環直徑的改變結果)來判定 AMR 菌株是否會合成 ESBL 分解酶 (大於 50%的增加比例，即符合 ”ESBL 陽性” 的定義)。

(2) 對於全部的 *S. aureus* 菌株，皆需清楚地記錄下其檢體種類別。若符合 oxacillin MIC >2 mg/L 的定義，則為 MRSA 菌株；每一株 *S. aureus* 菌株，需清楚記錄下其收集時間，是來自院內感染 (nosocomially-acquired；>48 hours after admission)，抑或是來自社區環境的感染 (community-acquired；≤48 hours after admission) 的來源，以供日後分析。

4. 利用分子流行病學工具 (包括使用 pulsed field gel electrophoresis

[PFGE]；staphylococcal cassette chromosome type (SCC*mec*) 與 multilocus sequence typing [MLST]；serotypes of polysaccharide capsule；*lukF/lukS* 基因偵測及合適的 multiplex polymerase chain reaction [multiplex PCR])，將各種類的 CRE (*E. coli*，*K. pneumoniae*)，Col-NS 菌株選出來，研究流行病學趨勢，抗藥性機轉，並且偵測新興抗藥性基因。綜合整體的研究結果，提出合適的抗生素抗藥性防治管理策略之建議，以作為疾管署未來防疫政策規劃之參考依據。

(1)PFGE：針對全部的 CRE (*E. coli* 與 *K. pneumoniae*) 菌株，作

dendrograms 分析，以判斷這些 AMR 菌株在台灣各地，大型醫院的最重要菌株的流行狀況。

(2)SCC*mec* 及 MLST：針對全部的 MRSA 菌株，做 SCC*mec* elements type I~V 的型別鑒定 (typing)，及抽樣每一年的 30% (約 30 株，平

均地選自各醫院)，進行 MLST 的分析，來調查這些 MRSA 抽樣菌株，在台灣地區的流行菌株型別。

(3) Multiplex PCR, or other PCR assays: 針對全部的 CRE (*E. coli* 與 *K. pneumoniae*) 菌株，做 ESBL alleles (含 *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{VEB}, *bla*_{GES}, *bla*_{PER})，AmpC (含 *bla*_{CMY}, *bla*_{MOX}, *bla*_{DHA}, *bla*_{ACT}, *bla*_{MIR})，carbapenemase-encoding alleles (含 *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA}) 的基因偵測 [45]，及針對 Col-NS 的腸內菌屬革蘭氏陰性細菌菌株，做 *mcr-1* 的基因偵測 [46]，計算帶有 carbapenemase 製造基因在 overall carbapenems (ertapenem, 與第二類 carbapenem agents) 非敏感的菌株，在全部的腸內菌屬革蘭氏陰性細菌菌株當中的百分比。以及帶有 *mcr-1* 的基因，在 Col-NS 的 *E. coli*, *K. pneumoniae* 菌株當中的百分比。此外，對於平均抽樣 (如上述的那批，抽樣其中的 30% 的菌株，儘量平均地選自各醫院) 的 MRSA 菌株，檢測是否帶有 Panton-Valentine leukocidin (PVL) 的製造基因 *lukF* 及 *lukS* [3]，搭配這批 MRSA 菌株的收集來源與檢體類別資料，來做比較與分析。

(4) Serotype determinations of polysaccharide capsule: 針對所有的 penicillin 非敏感性 (non-susceptible) 的侵襲性 *S. pneumoniae* 菌株，做 serotype 檢測 [4]，以判斷台灣地區的 penicillin 非敏感性 *S. pneumoniae* 菌株的 serotypes 主要型別，有助未來國人肺炎鏈球菌疫苗的自製。

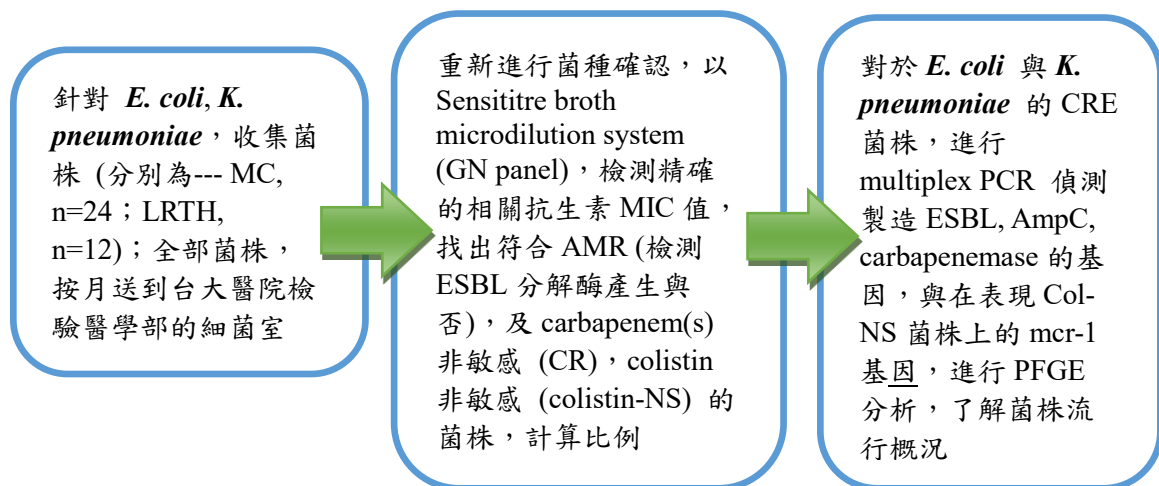
5. 為了解人類與非人類來源之微生物比對是否具有親緣性，視需要將與國內外相關單位合作，運用次世代基因定序 (Next Generation Sequencing,

NGS)或其他技術，以了解抗藥性基因(如 *mcr-1*，KPC，NDM 等)之傳播機制。

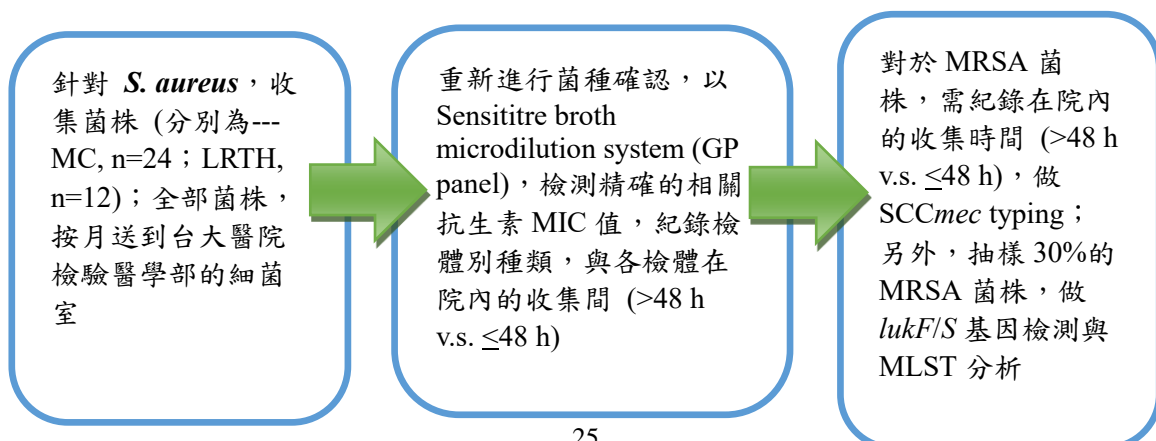
6. 必要時亦將配合參加疾管署或農方召開之相關會議，共同交流分享人類與動物相關領域之研究成果。

■ **流程圖:** 每一年，自參與本研究的國內 18 家大型醫院 (含 13 家醫學中心 [medical centers, MC]，及 5 家大型區域教學醫院 [large regional teaching hospitals, LRTH])，進行

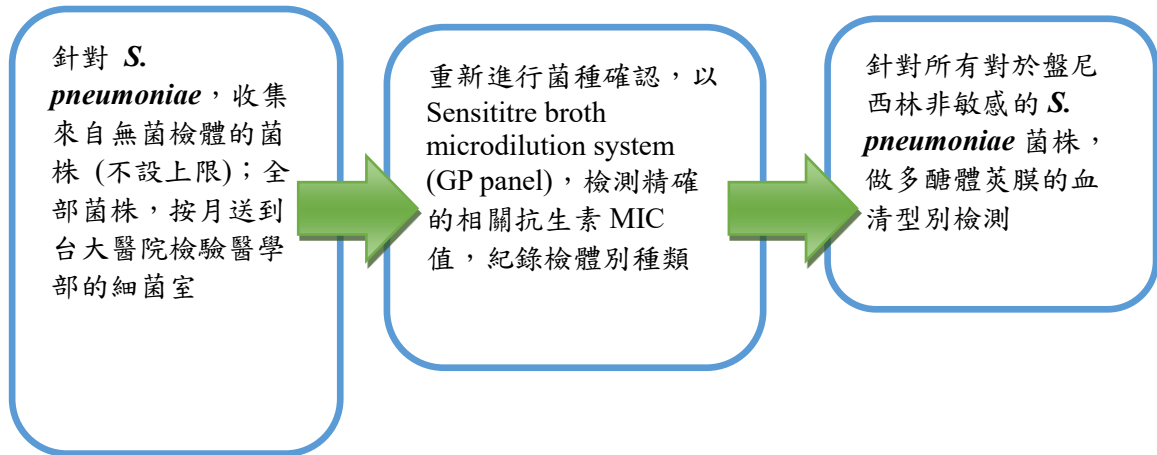
- (1) **菌血症 *E. coli*，與 *K. pneumoniae* 菌株**(次發性來源或是原發性菌血症，須清楚註記):



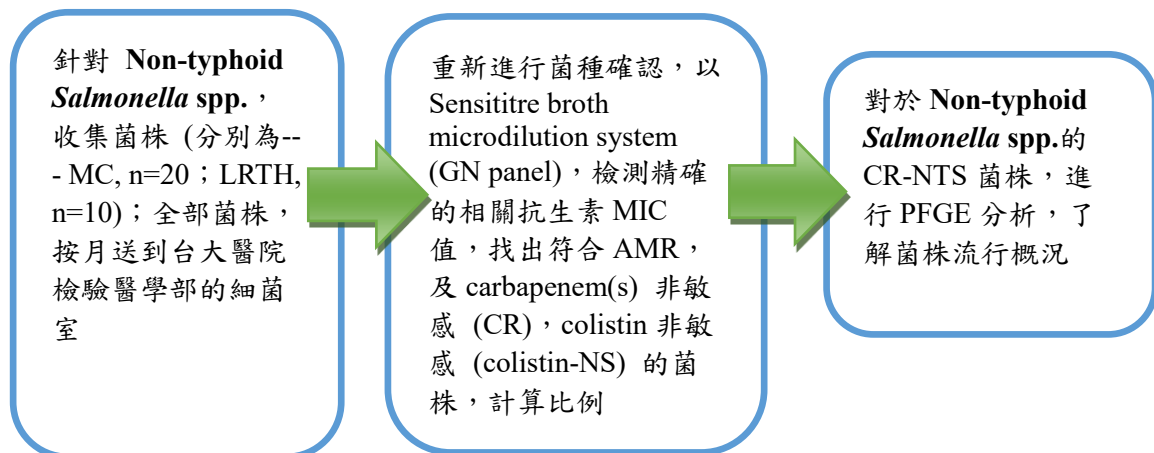
- (2) **來自無菌檢體的，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*):**



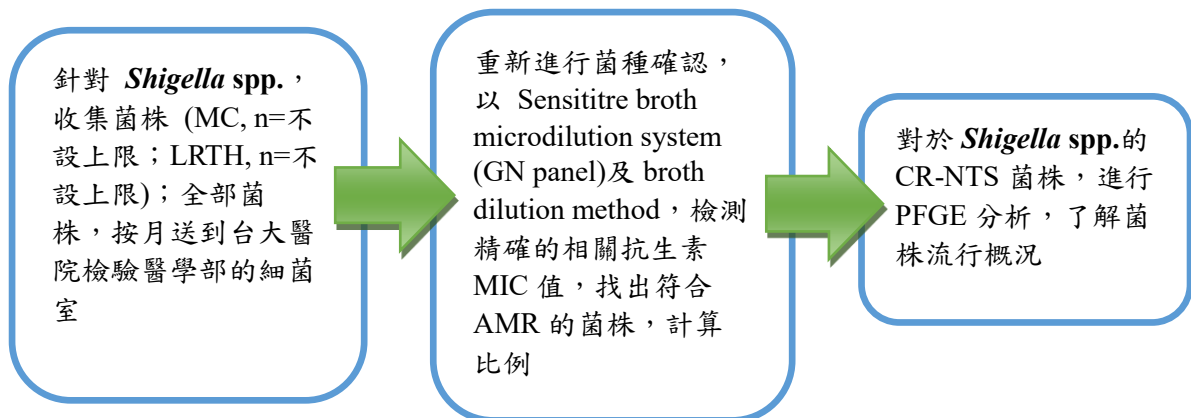
(3) 來自無菌檢體的，肺炎鍊球菌 (*Streptococcus pneumoniae*):



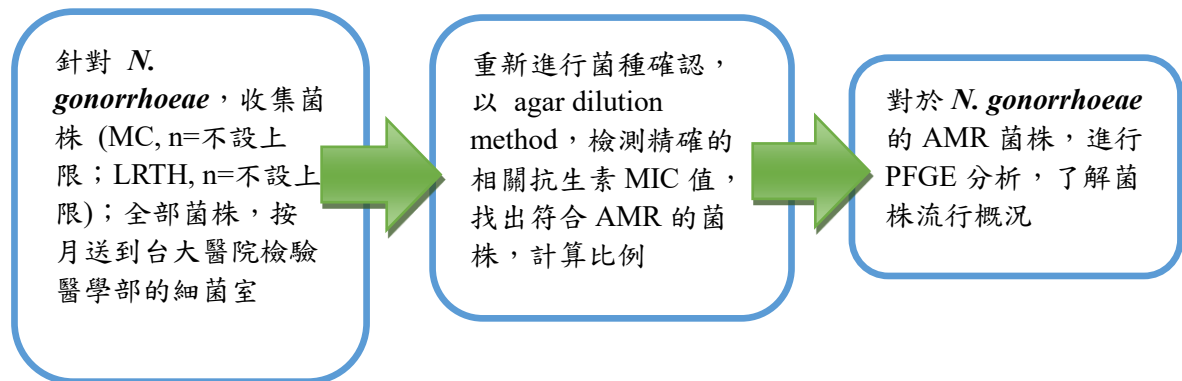
(4) 臨床上 Non-typhoid *Salmonella* 類的菌株 (菌株來源，須清楚註記):



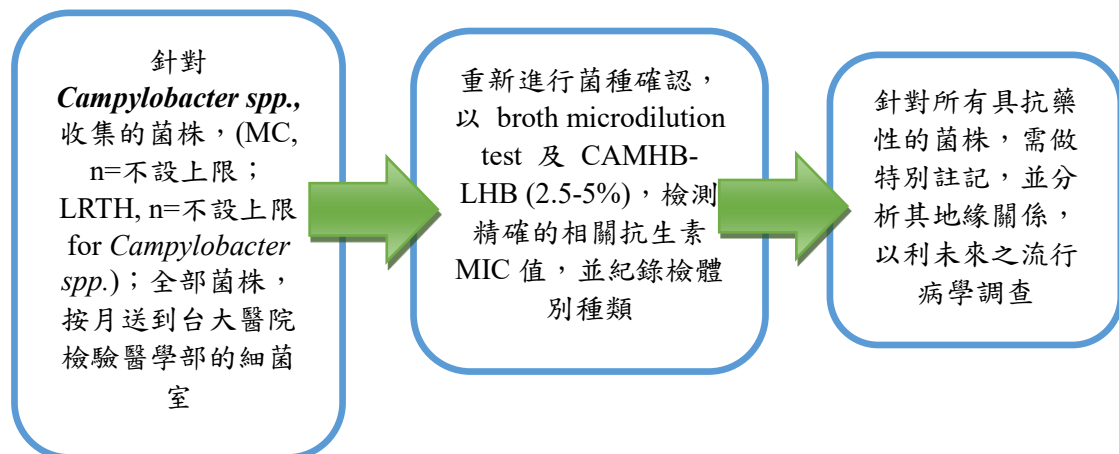
(5) 臨床上 *Shigella* 類的菌株 (菌株來源，須清楚註記):



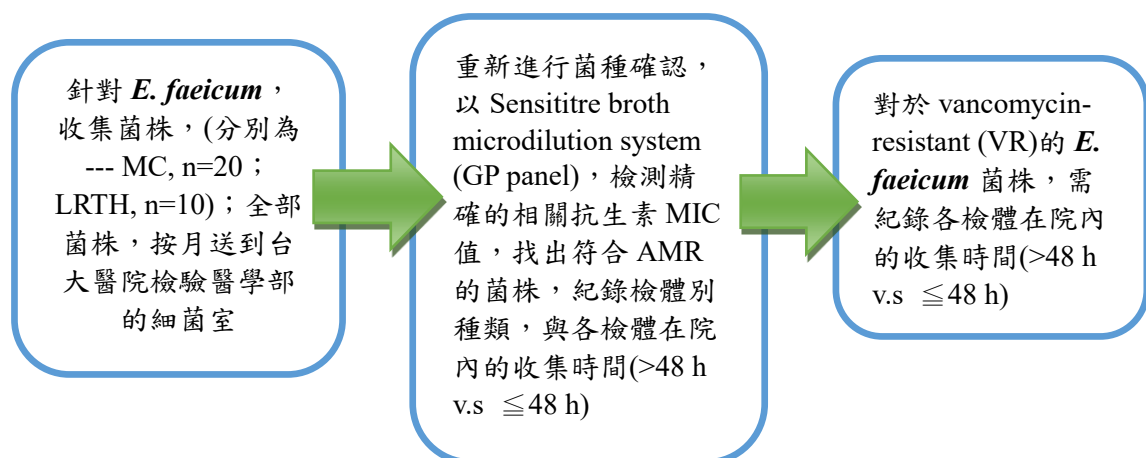
(6) 臨床上不限檢體類別 *N. gonorrhoeae* 的菌株 (菌株來源, 須清楚註記):



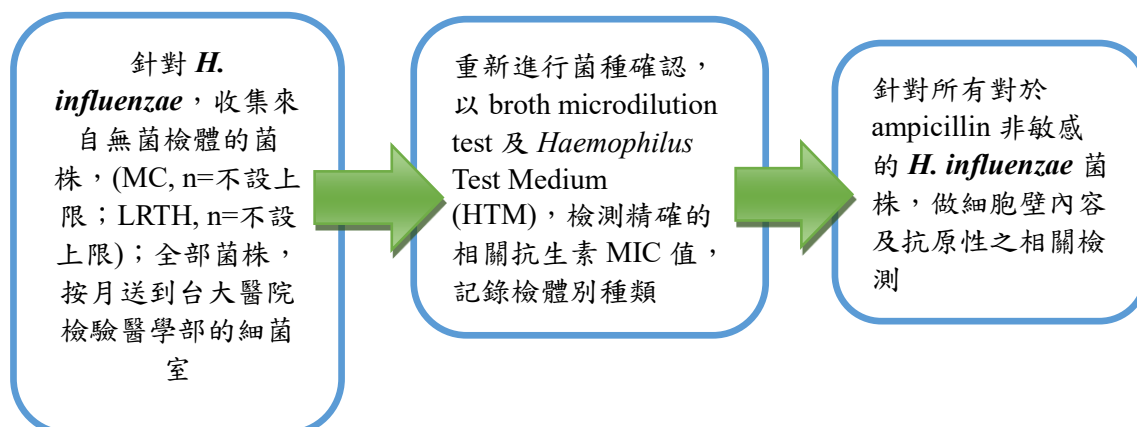
(7) 來自不限檢體類別的 *Campylobacter* 類細菌:



(8) 來自血液檢體的, 腸球菌 (*Enterococcus faecium*) 菌株:



(9) 來自無菌部位檢體的，嗜血桿菌 (*H. influenzae*):



對於 *E. coli*, *K. pneumoniae*, non-typhoid *Salmonella* species 和 *Shigella* species 的分離菌株, 我們採用 Sensititre AST 培養皿 (包括 GN1, GN2, GN3) 來進行全自動檢測細菌鑑定及藥物敏感性試驗。相關數據並依據 2017 年美國臨床實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institutes, CLSI) 的規範進行判讀, 同時隨著 CLSI 2020 更新發布, 為與國際間連結, 本研究計畫也調整判讀標準。此外, 我們使用 BD MAX CRE assay (Xpert[®] Carba-R) 來偵測腸內菌屬菌株上的各種不同的碳青黴烯分解酶的基因序列, 包括 *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-181}, *bla*_{OXA-232}, *bla*_{IMP-1} 等。備註: 利用 multiplex PCR (聚合酶連鎖反應) 內含多對 primers 偵測 *mcr-1* 基因, 其中例如 CLR5-F (5'-CGGTCAGTCCGTTTGTTTC-3') and CLR5-R (5'-CTTGGTCGGTCTGTA GGG-3')。

三、結果

本計畫為 4 年期的持續監測計畫, 今年(2020 年)為第四年計畫, 業已完成(1)建立臨床重要菌株的收集平台, (2)參考國際 (以歐美國家為主) 菌株抗生素敏感性分析 panel, 檢測不同來源檢體之微生物抗藥性之結果, 並

予以分析、比較，(3)各類型菌株，需要增加的測試項目，以及菌株相關之記錄要項，(4)利用分子流行病學工具，研究流行病學趨勢，抗藥性機轉，並且偵測新興抗藥性基因，(5)為了解人類與非人類來源之微生物比對是否具有親緣性，視需要將與國內外相關單位合作，了解抗藥性基因(如 *mcr-1*，*KPC*，*NDM* 等)之傳播機制，(6)必要時亦將配合參加疾管署或農方召開之相關會議，共同交流分享人類與動物相關領域之研究成果。

本研究匯集台灣北、中、南、東共 18 醫院【含 13 家醫學中心(北部 5 家：國立台大醫院附設醫院、台北榮民總醫院、台北馬偕紀念醫院、台北市立萬芳醫院、林口長庚紀念醫院；中部 3 家：中國醫藥大學附設醫院、台中榮民總醫院、彰化基督教醫院；南部 4 家：國立成功大學附設醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、高雄榮民總醫院、永康奇美醫院；東部 1 家：花蓮慈濟綜合醫院)，及 5 家區域教學醫院(北部 3 家：台北市立聯合醫院、國立台大醫院附設醫院新竹分院、衛生福利部桃園醫院；中部 2 家：秀傳醫院、國立台大醫院附設醫院雲林分院)】，收集世界衛生組織所列 priority Antimicrobial resistant (AMR) pathogens (不分 sterile 檢體類別) 包含下列菌株：(1) *E. coli*, (2) *K. pneumoniae*, (3) *S. aureus* (MSSA 或 MRSA), (4) *S. pneumoniae*, (5) non-Typhoid *Salmonella*, (6) *Shigella* species, (7) *N. gonorrhoea*, (8) *Acinetobacter baumannii*, (9) *Pseudomonas aeruginosa*, (10) *Enterococcus faecium*, (11) *Campylobacter* spp., 及(12) *Haemophilus influenzae* 等 12 類菌株。

收集類型為：收集血液檢體的 (1) *Escherichia coli*、(2) *Klebsiella pneumoniae*、(3) *Acinetobacter baumannii*、(4) *Pseudomonas aeruginosa* 及(5) *Enterococcus faecium*，無菌部位檢體的(6) *Staphylococcus aureus*、(7) *Streptococcus pneumoniae* 及(8) *Haemophilus influenzae*，不分檢體類別的(9)

non-typhoidal Salmonella、(10) *Shigella spp.*、(11) *Neisseria gonorrhoeae* 及 (12) *Campylobacter spp.* 等菌株

病人條件為：(1)納入：需為臨床菌株，而且每位病人該年度最多只收集一株臨床菌株。(2)排除：非上述類型醫院的病人。

在計畫的執行面上，為了確保收菌的品質及時效，我們每月固定時間連續 4 天由專人至各醫院收取菌株並核對基本資料；全部的菌株再統一送到台大醫院檢驗醫學部細菌室（具備有實驗室生物安全防護等級第二、三級能力），做再次的細菌種類確認 (species identification)，及抗生素敏感性 (antimicrobial susceptibilities)、分子生物學測試檢定；計畫期間所有收集的菌株，會另以 beads 方式將菌株交付疾管署保存，目前已全數寄送至疾管署研究及檢驗中心。

總結目前已完成的成果，分述如下：

微生物	株數	比例(%)
北部	1033	46.3
中部	634	28.4
南部	418	18.8
東部	144	6.5
小計	2229	100.0

目前已完成 2020 年 1~10 月菌株之菌屬鑑定並儲存，符合收菌標準之菌株共 2,229 株；各類菌株檢體類別及數目，分別為來自(1)血液檢體之 *Escherichia coli*：335 株，*Klebsiella pneumoniae*：316 株，*Acinetobacter baumannii*：187 株，*Pseudomonas aeruginosa*：271 株，*Enterococcus faecium*：240 株；(2)無菌部位(sterile sites)例如血液，腦脊髓液，肋膜腔積

液，腹水…等檢體之 *Staphylococcus aureus*：315 株，*Streptococcus pneumoniae*：35 株，*Haemophilus influenzae*：27 株；(3)不分檢體類別的 Non-typhoid *Salmonella*：226 株，*Shigella* spp.：13 株，*Neisseria gonorrhoeae*：228 株，*Campylobacter* spp.：36 株，如下表所示。

微生物	累積株數	比例(%)
<i>Escherichia coli</i>	335	15.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	316	14.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	315	14.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	1.6
Non-typhoid <i>Salmonella</i>	226	10.1
<i>Shigella</i> spp.	13	0.6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	228	10.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	187	8.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	271	12.2
<i>Enterococcus faecium</i>	240	10.8
<i>Campylobacter</i> spp.	36	1.6
<i>Haemophilus influenzae</i>	27	1.2
小計	2229	100.0

各類菌株於北、中、南、東之分佈及所佔比例，如下表所示。

<i>E. coli</i>	株數	比例(%)	<i>K. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	148	44.2	北部 (8 家)	145	45.9
中部 (5 家)	86	25.7	中部 (5 家)	86	27.2
南部 (4 家)	80	23.9	南部 (4 家)	64	20.3
東部 (1 家)	21	6.3	東部 (1 家)	21	6.6
小計	335	100.0	小計	316	100.0

<i>S. aureus</i>	株數	比例(%)	<i>S. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	139	44.1	北部 (8 家)	15	42.9

中部 (5 家)	87	27.6	中部 (5 家)	9	25.7
南部 (4 家)	68	21.6	南部 (4 家)	7	20.0
東部 (1 家)	21	6.7	東部 (1 家)	4	11.4
小計	315	100.0	小計	35	100.0

<i>Non-Typhoid Salmonella</i>	株數	比例(%)	<i>Shigella spp.</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	105	46.5	北部 (8 家)	7	53.8
中部 (5 家)	64	28.3	中部 (5 家)	3	23.1
南部 (4 家)	40	17.7	南部 (4 家)	3	23.1
東部 (1 家)	17	7.5	東部 (1 家)	0	0
小計	226	100.0	小計	13	100.0

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	株數	比例(%)	<i>Haemophilus influenzae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	136	59.6	北部 (8 家)	8	29.6
中部 (5 家)	58	25.4	中部 (5 家)	12	44.4
南部 (4 家)	11	4.8	南部 (4 家)	6	22.2
東部 (1 家)	23	10.1	東部 (1 家)	1	3.7
小計	228	100.0	小計	276	100.0

<i>Acinetobacter baumannii</i>	株數	比例(%)	<i>P. aeruginosa</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	91	48.7	北部 (8 家)	116	42.8
中部 (5 家)	62	33.2	中部 (5 家)	82	30.3
南部 (4 家)	28	15.0	南部 (4 家)	60	22.1
東部 (1 家)	6	3.2	東部 (1 家)	13	4.8
小計	187	100.0	小計	271	100.0

<i>Enterococcus faecium</i>	株數	比例(%)	<i>Campylobacter spp.</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	108	45.0	北部 (8 家)	15	41.7
中部 (5 家)	73	25.0	中部 (5 家)	12	33.3
南部 (4 家)	47	25.0	南部 (4 家)	4	11.1
東部 (1 家)	12	5.0	東部 (1 家)	5	13.9
小計	240	100.0	小計	36	100.0

基本流行病學資料：總計有 2229 位病人，來源以「來自急診」的人數最多佔 76.3%。性別分布，男性佔 63.1%，女性佔 36.9%。年齡介於 0~10 歲的佔 0.04%，檢出為 Non-typhoid *Salmonella* 居多；11~30 歲的佔 9.9%，檢出以 *N. gonorrhoeae* 居多，其次為 Non-typhoid *Salmonella* 及 *E. faecium*；年齡介於 31~60 歲的佔 29.4%，檢出菌種排行依序為 *S. aureus*、*K. pneumoniae*、*E. coli*；年齡介於 61~90 歲以上所佔的比例最高為 56.6%，檢出菌種以 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. aureus* 為最多。如果單以檢出 *N. gonorrhoeae* 的病人年齡，則以介於 11~40 歲的為最多。

<i>E. coli</i>	株數	比例(%)	<i>K. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	0	0
11~30 歲	6	1.8	11~30 歲	5	1.6
31~60 歲	85	25.4	31~60 歲	90	28.5
61~90 歲以上	244	72.8	61~90 歲以上	221	69.9
小計	335	100.0	小計	316	100.0

<i>S. aureus</i>	株數	比例(%)	<i>S. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	0	0

11~30 歲	5	1.6	11~30 歲	0	0
31~60 歲	99	31.4	31~60 歲	15	42.9
61~90 歲以上	211	67.0	61~90 歲以上	20	57.1
小計	315	100.0	小計	35	100.0

<i>Non-Typhoid Salmonella</i>	株數	比例(%)	<i>Shigella spp.</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	1	0.4	0~10 歲	0	0
11~30 歲	21	9.3	11~30 歲	4	30.8
31~60 歲	69	30.5	31~60 歲	8	61.5
61~90 歲以上	135	59.7	61~90 歲以上	1	7.7
小計	226	100.0	小計	13	100.0

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	株數	比例(%)	<i>Haemophilus influenzae</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	0	0
11~30 歲	155	68.0	11~30 歲	2	7.4
31~60 歲	69	30.3	31~60 歲	12	44.4
61~90 歲以上	4	1.8	61~90 歲以上	13	48.1
小計	228	100.0	小計	27	100.0

<i>Acinetobacter baumannii</i>	株數	比例(%)	<i>P. aeruginosa</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	0	0
11~30 歲	2	1.1	11~30 歲	7	2.6
31~60 歲	65	34.8	31~60 歲	71	26.2
61~90 歲以上	120	64.2	61~90 歲以上	193	71.2

小計	187	100.0	小計	271	100.0
----	-----	-------	----	-----	-------

<i>Enterococcus faecium</i>	株數	比例(%)	<i>Campylobacter spp.</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	0	0
11~30 歲	8	3.3	11~30 歲	5	13.9
31~60 歲	54	22.5	31~60 歲	18	50
61~90 歲以上	178	74.2	61~90 歲以上	13	36.1
小計	240	100.0	小計	36	100.0

■ 其他詳細之病人基本資料，如下表。

病人基本資料

項目	個案數(n=2,229)	百分比(%)
性別		
男性	1407	63.1
女性	822	36.9
病人來源		
1. 門診	472	21.2
2. 急診	1700	76.3
3. 其他，請說明	57	2.6
年齡層		
<1 歲	0	0
1-10 歲	1	0.04
11-20 歲	34	1.5
21-30 歲	186	8.3
31-40 歲	140	6.3

41-50 歲	193	8.7
51-60 歲	322	14.4
61-70 歲	494	22.2
71-80 歲	450	20.2
81-90 歲	317	14.2
>91 歲	92	4.1

每位病人該年度只收集一株臨床菌株 (不重覆)，依據目前蒐集的病人資料顯示，來自社區感染 (Community-acquired infection, CAI，住院小於 48 小時) 的比例佔 64.5%，醫療照護相關感染 (Healthcare-associated infection, HAI，住院大於 48 小時) 的比例則為 35.5%。而社區感染的菌株來源推估可能來自居家個案或長期照護機構，這是一個值得持續關注的現象。

菌株類別(總株數)	CAI 個案數	CAI 百分比	HAI 個案數	HAI 百分比
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i> (335)	274	81.8	61	18.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (316)	209	66.1	107	33.9
<i>Staphylococcus aureus</i> (315)	221	70.2	94	29.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (35)	31	88.6	4	11.4
Non-typhoid <i>Salmonella</i> (226)	183	81.0	43	19.0
<i>Shigella</i> spp. (13)	13	100	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (228)	222	97.4	6	2.6
<i>Acinetobacter baumannii</i> (187)	43	23.0	144	77.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (271)	127	46.9	144	53.1
<i>Enterococcus faecium</i> (240)	62	25.8	178	74.2
<i>Campylobacter</i> spp. (36)	33	91.7	3	8.3

<i>Haemophilus influenzae</i> (27)	24	88.9	3	11.1
	1442	64.5	787	35.5

說明：

- 1.Community-acquired infection (CAI), 社區相關感染
- 2.Healthcare-associated infection (HAI), 醫療照護相關感染
- 3.每位病人該年度只收集一株臨床菌株(不重複)

(一) 菌屬鑑定與相關實驗驗證

本計畫期間共收集有符合收菌標準之菌株共 2,229 株，業已達成菌目標值(2000 株)，達成率 100%，均已完成菌屬再鑑定及相關實驗。

細菌的敏感性試驗判讀標準以 2020 年 CLSI 為依據，是故，相較於 2019 年的判讀標準，主要的異動如下表，因判讀標準不同自然會影響抗藥性的趨勢改變。

Organism	Agent	CLSI 2020 (M100ED30)				CLSI2019 (M100ED29)			
		S	SDD	I	R			WT	NWT
Enterobacterales	Colistin			≤2	≥4			≤2	≤4
	polymyxin B			≤2	≥4				
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colistin			≤2	≥4	≤2		-	≥4
	Polymixin B			≤2	≥4	≤2		4	≥8
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin			≤2	≥4	≤2		-	≥4
	Polymixin B			≤2	≥4	≤2		-	≥4
<i>Enterococcus faecium</i>	Daptomycin		≤4		≥8	≤1	2-4		≥8

1~10 月重要臨床致病原的體外藥物敏感性試驗 (*in vitro* susceptibility)

數據表列及逐項敘述如下：

(1) *E. coli*

如表 1 分析結果所示，來自血液檢體之 *E. coli* 分離菌株 (n = 335)，在常用的前線藥物如 ampicillin-sulbactam 和 cefazolin 均具有一定的抗藥性 (32.2% 和 46.3%)。用來當經驗性治療的選擇，頗有疑慮。

對於台灣地區第二、三代頭孢菌素 (third-generation cephalosporins) cefoxitin 和 ceftazidime 的敏感性約為 72.8%和 74.6%皆低於第四代頭孢子菌素 cefepime (79.7%)。*Escherichia coli* 菌株對 piperacillin/tazobactam 的敏感率為 92.2%。此外，*E. coli* 針對兩種 fluoroquinolone 類抗生素 (Ciprofloxacin、Levofloxacin) 的敏感性均不高，分別為 56.4% 和 63.9% (部分受到 2019 年 CLSI 新判讀標準所影響)。針對 aminoglycoside, amikacin 仍保有極佳的敏感度 (99.4%)。

另外，有 1 株 (0.3%) *E.coli* 對 carbapenem (Ertapenem) 具有抗藥性。有 5 株 (1.5%) *E. coli* 在體外藥物敏感性試驗顯示對 colistin 不具感受性 (抗生素最低抑制濃度值 ≥ 4 mg / L)。

Table 1. 335 株 *E. coli* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Ampicillin/sulbactam	≤ 1 ->64	16	64	121 (36.1)	106 (31.6)	108 (32.2)
Cefazolin	0.5->128	4	>128	64 (19.1)	116 (34.6)	155 (46.3)
Cefoxitin	1->128	8	128	244 (72.8)	25 (7.5)	66 (19.7)
Ceftazidime	0.06->128	0.25	32	250 (74.6)	21 (6.3)	64 (19.1)
Cefepime	≤ 0.03 -128	0.06	8	267 (79.7)	40 (11.9)	28 (8.4)
Cefoperazone/sulbactam	≤ 0.03 ->64	1	32	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam (4 mg/L)	0.25->128	2	16	309 (92.2)	14 (4.2)	12 (3.6)
Ertapenem	≤ 0.03 -4	≤ 0.03	0.12	332 (99.1)	2 (0.6)	1 (0.3)

Imipenem	0.06-1	0.25	0.25	335 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	≤0.03-0.25	≤0.03	≤0.03	335 (100)	0	0 (0)
Doripenem	≤0.03-0.25	≤0.03	0.06	335 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	≤0.03->128	0.25	64	189 (56.4)	31 (9.3)	115 (34.3)
Levofloxacin	≤0.03-128	0.5	16	214 (63.9)	14 (4.2)	107 (31.9)
Amikacin	≤1->64	2	4	333 (99.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
Tigecycline	0.06-1	0.25	0.5	NA	NA	NA
Colistin	0.25-16	0.25	0.5		330 (98.5)	5 (1.5)
Polymixin B	0.25-8	0.5	0.5		330 (98.5)	5 (1.5)
Ceftaroline	≤0.03->64	0.25	>64	204 (60.9)	13 (3.9)	118 (35.2)
Ceftazidime/avibactam	≤0.03-2	0.12	0.25	335 (100)	-	0 (0)
Ceftolozane/tazobactam (4 mg/L)	0.06->64	0.25	2	311 (92.8)	10 (3.0)	14 (4.2)
Cefepime/Zidebactam	≤0.03-1	0.06	0.12	NA	NA	NA
Cefepime/AAI101	≤0.03-8	0.06	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	0.06-1	0.25	0.5	NA	NA	NA
Omadacycline	0.5-32	2	4	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度, 含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(2) *K. pneumoniae*

其次, 就血液檢體之 *K. pneumoniae* 菌株 (n = 316) 而言, 如表 2 所示, 相較於 *E. coli*, 對前線抗生素的抗藥性如 ampicillin-sulbactam 和 cefazolin 似乎有較高的敏感性。對其他頭芽孢子菌素類藥物的敏感性則差異不大。*K. pneumoniae* 菌株對 piperacillin/tazobactam 的敏感性為 82.9%。兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones (包括 ciprofloxacin 和 levofloxacin) 的敏感性, 則分別為 66.8%和 69.9%。*K. pneumoniae* 對 ciprofloxacin 和 levofloxacin 的敏感性, 稍優於 *E. coli*。針對 aminoglycoside, amikacin 仍保有超過九成的敏感性 (96.8%)。

然而，*K. pneumoniae* 對 carbapenem 的抗藥性，則明顯高於 *E. coli*。*K. pneumoniae* 血流感染菌株對 ertapenem 和 imipenem 的不具感受性，分別為 7.6% 和 6.3%，其差異具有統計學上顯著的意義。另外，11 株 (3.5%) *K. pneumoniae* 被證實對 colistin 為不敏感性 (最高的抑菌濃度為 32 mg / L)，高於 *E. coli* 的比例 ($P < 0.05$)。而針對 *K. pneumoniae* 的抗藥性機轉，在後文中會有進一步分析。此外，針對每年血流感染 *K. pneumoniae* 菌株，分析其中會產生高黏稠性質 (hyperviscosity) *K. pneumoniae* 菌株 (hvKP) 的比例，我們發現，每年都有介於 41.7%~45.7% 的比例，屬於這種類型的菌株 (hvKP)，包含 2020 年有 144 株 *K. pneumoniae* 是屬於 hyperviscosity，佔了 45.6%。(如 P.70 表所示)

Table 2. 316 株 *K. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果(2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Ampicillin/sulbactam	2->64	8	>64	194 (61.4)	34 (10.8)	88 (27.8)
Cefazolin	1->128	2	>128	163 (51.6)	51 (16.1)	102 (32.3)
Cefoxitin	1->128	4	>128	220 (69.6)	19 (6.0)	77 (24.4)
Ceftazidime	≤ 0.03 ->128	0.25	>128	226 (71.5)	11 (3.5)	79 (25.0)
Cefepime	≤ 0.03 ->128	0.06	16	259 (82.0)	14 (4.4)	43 (13.6)
Cefoperazone/sulbactam	0.12->64	0.5	>64	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam (4 mg/L)	0.25->128	4	>128	262 (82.9)	6 (1.9)	48 (15.2)
Ertapenem	≤ 0.03 ->64	≤ 0.03	0.5	284 (89.9)	8 (2.5)	24 (7.6)
Imipenem	0.06->128	0.25	1	291 (92.1)	5 (1.6)	20 (6.3)
Meropenem	≤ 0.03 ->64	≤ 0.03	0.12	296 (93.7)	0 (0)	20 (6.3)
Doripenem	≤ 0.03 ->64	0.06	0.25	296 (93.7)	1 (0.3)	19 (6.0)
Ciprofloxacin	≤ 0.03 ->128	0.06	64	211 (66.8)	21 (6.6)	84 (26.6)
Levofloxacin	≤ 0.03 ->128	0.12	32	221 (69.9)	37 (11.7)	58 (18.4)
Amikacin	≤ 1 ->64	≤ 1	2	306 (96.8)	0 (0)	10 (3.2)
Tigecycline	0.12-4	0.5	1	NA	NA	NA
Colistin	0.12->64	0.25	0.5	-	305 (96.5)	11 (3.5)

Polymixin B	0.25->64	0.5	1	-	305 (96.5)	11 (3.5)
Ceftaroline	≤0.03->64	0.12	>64	213 (67.4)	12 (3.8)	91 (28.8)
Ceftazidime/avibactam	≤0.03->64	0.25	1	314 (99.4)	-	2 (0.6)
Ceftolozane/tazobactam (4 mg/L)	0.12->64	0.5	64	265 (83.9)	2 (0.6)	49 (15.5)
Cefepime/Zidebactam	≤0.03->128	0.06	0.5	NA	NA	NA
Cefepime/AAI101	≤0.03->64	0.06	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	0.06-4	0.25	1	NA	NA	NA
Omadacycline	0.5->32	2	8	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(3) non-typhoid *Salmonella*

對於 non-typhoid *Salmonella* 菌株 (n = 226, 大部分檢體來源是血液或胃腸道), 對於大多數 β-內醯胺類 (β-lactam) 抗生素 (除 ampicillin, cefazolin, amoxicillin-clavulanate 外) 敏感性都不錯, 而且對於第三代 cephalosporins 的敏感性, 均超過八成, 而第四代則 cephalosporin 超過九成。Carbapenem 類藥物則接近有 100% 的敏感性。兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones 中, ciprofloxacin 的抗藥性約一成 (10.6%) 而 levofloxacin 則為 9.7%。抗生素藥物敏感性試驗數據, 如表 3 所示。不同於 *E. coli* 和 *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp. 對 colistin 的 MIC 則較高, 抗生素最低抑制濃度 (MIC) 值 ≥ 4 mg / L 的比例為 56.6% (128/226)。

Table 3. 226 株 Non-Typhoid *Salmonella* 抗生素藥物敏感性試驗結果(2020)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Ampicillin/sulbactam	≤1- >64	2	64	143 (63.3)	24 (10.6)	59 (26.1)

Cefazolin	2->128	4	>128	48 (21.2)	104 (46.0)	74 (32.7)
Cefoxitin	≤0.03->128	4	128	178 (78.8)	11 (4.9)	37 (16.4)
Cefepime	0.06->128	0.12	0.5	206 (91.2)	2 (0.9)	18 (8.0)
Cefoperazone/sulbactam	0.25- >64	1	16	NA	NA	NA
Ertapenem	≤0.03-2	≤0.03	≤0.03	225 (99.6)	0 (0)	1 (0.4)
Imipenem	0.12-4	0.25	0.5	225 (99.6)	0 (0)	1 (0.4)
Meropenem	≤0.03-0.5	≤0.03	0.06	226 (100)	0 (0)	0 (0)
Doripenem	≤0.03-0.5	0.06	0.06	226 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	≤0.03-4	≤0.03	1	165 (73.0)	37 (16.4)	24 (10.6)
Levofloxacin	0.06-8	0.06	1	165 (73.0)	39 (17.3)	22 (9.7)
Amikacin	≤1-4	≤1	2	226 (100)	0 (0)	0 (0)
Tigecycline	0.25-4	0.25	1	NA	NA	NA
Colistin	0.25-16	4	8	-	98 (43.4)	128 (56.6)
Polymixin B	0.5-8	4	4	-	111 (49.1)	115 (50.9)
Ceftaroline	0.12- >64	0.25	32	171 (75.7)	6 (2.7)	49 (21.7)
Ceftazidime	0.25->128	0.5	64	181 (80.1)	1 (0.4)	44 (19.5)
Ceftazidime/avibactam	0.25-4	0.25	0.5	226 (100)	-	0 (0)
Piperacillin/tazobactam (4 mg/L)	2->128	4	16	210 (92.9)	3 (1.3)	13 (5.8)
Ceftolozane/tazobactam (4 mg/L)	0.25- >64	0.5	4	202 (89.4)	10 (4.4)	14 (6.2)
Cefepime/Zidebactam	≤0.03-2	0.06	0.12	NA	NA	NA
Cefepime/AAI101	≤0.03- >64	0.12	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	0.12-4	0.25	1	NA	NA	NA
Omadacycline	1- >32	4	16	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(4) *Shigella species*

關於臨床 *Shigella* 菌屬 (n = 13), 抗生素藥物敏感性試驗數據, 如表 4

所示。Ciprofloxacin 和 levofloxacin 的體外活性非常不好，只剩下不到一成的感受性。但不同於 non-typhoid *Salmonella*，*Shigella* 對 colistin 有 100% 的敏感度。且大多數 β -內醯胺類 (β -lactam) 抗生素對 *Shigella* 菌株表現出優異的敏感性。(如下表所示)

Table 4. 13 株 *Shigella* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Ampicillin/sulbactam	≤1-4	2	2	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefazolin	2-8	4	4	1 (7.7)	11 (84.6)	1 (7.7)
Cefoxitin	4-8	8	8	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Ceftazidime	0.12-2	0.12	0.25	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefepime	≤0.03-2	≤0.03	0.06	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefoperazone/sulbactam	0.06-0.5	0.06	0.25	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam	0.25-4	0.5	2	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Ertapenem	≤0.03-0.06	≤0.03	≤0.03	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem	0.25-1	0.25	0.5	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	≤0.03	≤0.03	≤0.03	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Doripenem	≤0.03-0.12	0.06	0.12	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	≤0.03-16	16	16	1 (7.7)	0 (0)	12 (92.3)
Levofloxacin	≤0.03-8	8	8	1 (7.7)	0 (0)	12 (92.3)
Amikacin	2-4	4	4	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Tigecycline	0.06-0.25	0.12	0.12	NA	NA	NA
Colistin	0.12-0.5	0.25	0.25	-	13 (100)	0 (0)
Polymixin B	0.25-0.5	0.25	0.5	-	13 (100)	0 (0)
Ceftaroline	≤0.03-0.12	≤0.03	0.06	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Ceftazidime/avibactam	0.06-2	0.06	0.25	13 (100)	-	0 (0)
Ceftolozane/tazobactam	0.25-1	0.25	0.5	13 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefepime/Zidebactam	≤0.03-1	≤0.03	≤0.03	NA	NA	NA
Cefepime/AAI101	≤0.03-2	≤0.03	0.06	NA	NA	NA
Eravacycline	≤0.03-0.25	0.06	0.12	NA	NA	NA
Omadacycline	0.25-2	0.5	2	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度, 含 50% 及 90% 菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(5) *Nisseria gonorrhoeae*

Nisseria gonorrhoeae 是引起泌尿道和生殖系統感染的重要性傳染病 (sexually-transmitting disease, STD) 病原體之一, 在 2020 年我們共收集了 228 株 *N. gonorrhoeae*, 相較於過去幾年有明顯增加的趨勢, 且主要在北部地區。如表 5 所示, 我們發現 ciprofloxacin 對臨床 *N. gonorrhoeae* 的體外活性非常差 (僅 0.9%)。常規使用的 β-內醯胺類 (β-lactam) 抗生素 (ceftriaxone, cefotaxime, cefixime, cefopodoxime), azithromycin 和 spectinomycin 則有維持對該 STD 病原體的高度敏感性 (> 80%)。

Table 5. 228 株 *N. gonorrhoeae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Ceftriaxone	≤0.015-0.5	0.015	0.06	226 (99.1)	-	-
Cefotaxime	≤0.03-2	0.06	0.25	224 (98.2)	-	-
Cefixime	≤0.03-1	0.06	0.12	223 (97.8)	-	-
Cefpodoxime	≤0.03-8	0.25	0.5	209 (91.7)	-	-
Ciprofloxacin	≤0.008-32	4	16	2 (0.9)	1 (0.4)	225 (98.7)
Gemifloxacin	≤0.015-8	1	4	NA	NA	NA
Nemonoxacin	≤0.03-4	0.5	2	NA	NA	NA
Gentamicin	1-32	8	16	NA	NA	NA

Spectinomycin	2-32	32	32	228 (100)	0 (0)	0 (0)
Doxycycline	0.25-32	8	16	NA	NA	NA
Tigecycline	≤0.03-1	0.5	0.5	NA	NA	NA
Azithromycin	≤0.03-256	0.25	0.5	226 (99.1)	-	-

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(6) *S. pneumoniae*

對於能引起多種侵襲性疾病的 *S. pneumoniae* 菌株 (n = 35), 我們觀察到對於 vancomycin 有非常良好的藥物敏感性(100%)。今年 quinolone 類的代表藥物為 moxifloxacin, 也如同過往其他的 quinolone(levofloxacin 及 moxifloxacin)敏感性都達到八成以上(85.7%)。而 linezolid 仍然維持 100%的高敏感度, 如表 6 所示。

Table 6. 35 株 *S. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Oxacillin	≤0.03->64	16	64	NA	NA	NA
Cefazolin	0.12-128	8	32	NA	NA	NA
Ceftaroline	≤0.03-2	0.12	0.5	33 (94.3)	-	-
Vancomycin	0.25-1	0.5	0.5	35 (100)	-	-
Teicoplanin	≤0.03-0.12	0.06	0.06	NA	NA	NA
Telavancin	≤0.03-0.25	≤0.03	0.06	NA	NA	NA

Dalbavancin	≤0.03	≤0.03	≤0.03	NA	NA	NA
Linezolid	0.5-2	1	1	35 (100)	-	-
Tedizolid	0.12-0.5	0.25	0.25	NA	NA	NA
Moxifloxacin	0.12-8	0.12	4	30 (85.7)	0 (0)	5 (14.3)
Mupirocin	0.12-8	4	8	NA	NA	NA
Daptomycin	0.12-0.5	0.25	0.25	NA	NA	NA
Tigecycline	≤0.03-1	0.06	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	≤0.03-0.06	≤0.03	≤0.03	NA	NA	NA
Omadacycline	≤0.03-0.5	0.06	0.12	NA	NA	NA
Quinupristin/dalfopristin	0.12-2	1	2	30 (85.7)	5 (14.3)	0 (0)

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度,即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(7) *Staphylococcus aureus*

我們從無菌部位檢體所收集到的 *Staphylococcus aureus* 菌株 (n = 315, 血液檢體佔大部分), 其中對 oxacillin 抗藥的比率為 54.0%。值得注意的是, 在 MRSA 菌株中 (n=170) 對於抗肺炎鏈球菌活性有增強作用的 moxifloxacin 這種 respiratory fluoroquinolones 只有 33.5%的敏感性, 但是對於 vancomycin 及 teicoplanin 這兩種常用的 glycopeptide 仍是具有高度敏感性 (99.4%和 100%) (表 8)。相較之下, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 菌株 (n = 145) 的抗生素藥敏結果, 對 moxifloxacin 敏感性仍高 (97.9%) (表 9)。MRSA 對較新的藥物如 daptomycin 的敏感性為 98.8%。而對 linezolid 及 ceftaroline 等後線藥物的敏感性分別為 100%及 95.3%。

Table 7. 315 *S. aureus* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Oxacillin	0.25->64	8	>64	145 (46.0)	-	170 (54.0)
Cefazolin	0.25->128	2	128	NA	NA	NA
Ceftaroline	0.06-8	0.5	1	307 (97.5)	7 (2.2)	1 (0.3)
Vancomycin	0.5-4	1	2	314 (99.7)	1 (0.3)	0 (0)
Teicoplanin	0.12-4	0.5	1	315 (100)	0 (0)	0 (0)
Telavancin	≤ 0.03 -0.5	0.06	0.12	290 (92.1)	-	-
Dalbavancin	≤ 0.03 -0.5	0.06	0.06	314 (99.7)	-	-
Linezolid	1-4	2	4	315 (100)	-	0 (0)
Tedizolid	0.12-2	0.25	0.5	298 (94.6)	16 (5.1)	1 (0.3)
Moxifloxacin	≤ 0.03 -64	0.12	4	199 (63.2)	2 (0.6)	114 (36.2)
Mupirocin	0.12->128	0.25	0.25	NA	NA	NA
Daptomycin	0.12-2	0.5	0.5	312 (99.0)	-	-
Tigecycline	≤ 0.03 -2	0.12	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	≤ 0.03 -0.5	0.06	0.12	NA	NA	NA
Omadacycline	0.06-4	0.25	0.5	NA	NA	NA
Quinupristin/dalfopristin	0.12-2	0.5	1	311 (98.7)	4 (1.3)	0 (0)

- MIC 單位 (最低抑菌濃度, 含 50% 及 90% 菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

Table 8. 170 株 MRSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. (%) of isolates with indicated susceptibility
----------------------------	--------------------------	---

	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Oxacillin	4->64	64	>64	0 (0)	-	170 (100)
Cefazolin	0.5->128	16	>128	NA	NA	NA
Ceftaroline	0.25-8	0.5	1	162 (95.3)	7 (4.1)	1 (0.6)
Vancomycin	0.5-4	1	2	169 (99.4)	1 (0.6)	0 (0)
Teicoplanin	0.12-4	0.5	1	170 (100)	0 (0)	0 (0)
Telavancin	≤0.03-0.5	0.06	0.12	158 (92.9)	-	-
Dalbavancin	≤0.03-0.25	0.06	0.06	170 (100)	-	-
Linezolid	1-4	2	4	170 (100)	-	0 (0)
Tedizolid	0.12-2	0.25	0.5	158 (92.9)	11 (6.5)	1 (0.6)
Moxifloxacin	≤0.03-64	2	8	57 (33.5)	2 (1.2)	111 (65.3)
Mupirocin	0.12->128	0.25	0.25	NA	NA	NA
Daptomycin	0.12-2	0.5	1	168 (98.8)	-	-
Tigecycline	0.06-2	0.12	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	≤0.03-0.5	0.06	0.12	NA	NA	NA
Omadacycline	0.06-4	0.25	0.5	NA	NA	NA
Quinupristin/dalfopristin	0.12-2	0.5	1	167 (98.2)	3 (1.8)	0 (0)

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

Table 9. 145 株 MSSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Oxacillin	0.25-2	1	1	145 (100)	-	0 (0)

Cefazolin	0.25-2	1	1	NA	NA	NA
Ceftaroline	0.06-0.5	0.25	0.5	145 (100)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin	0.5-2	1	1	145 (100)	0 (0)	0 (0)
Teicoplanin	0.12-2	0.5	1	145 (100)	0 (0)	0 (0)
Telavancin	≤0.03-0.5	0.06	0.12	132 (91.0)	-	-
Dalbavancin	≤0.03-0.5	0.06	0.06	144 (99.3)	-	-
Linezolid	1-4	2	4	145 (100)	-	0 (0)
Tedizolid	0.25-1	0.25	0.5	140 (96.6)	5 (3.4)	0 (0)
Moxifloxacin	≤0.03-4	0.06	0.12	142 (97.9)	0 (0)	3 (2.1)
Mupirocin	0.12-0.5	0.25	0.25	NA	NA	NA
Daptomycin	0.12-2	0.5	0.5	144 (99.3)	-	-
Tigecycline	≤0.03-0.5	0.12	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	≤0.03-0.5	0.06	0.12	NA	NA	NA
Omadacycline	0.12-0.5	0.25	0.5	NA	NA	NA
Quinupristin/dalfopristin	0.25-2	0.5	0.5	144 (99.3)	1 (0.7)	0 (0)

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(8) *P. aeruginosa*

在 271 株血流感染的 *P. aeruginosa* 菌株當中, 第三代和第四代頭芽孢菌素類藥物的敏感率則差異不大 (如 Table 10), 皆有約七成至八成的敏感性。而 piperacillin/tazobactam 的敏感率也差不多, 為 72.7%。兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones (ciprofloxacin, 與 levofloxacin) 的藥物敏感性則為 80.1%及 75.6%。上述藥物的敏感性相較於過去幾年皆有些微下降。

特別的是，imipenem 的抗藥性比例有大幅度的上升，過去僅約 14%-15%左右，今年上升到 21%，而 meropenem 的抗藥性約為 12.5%。上述常用的 anti-pseudomonal 藥物抗藥性都有增加的趨勢。僅有 aminoglycoside 和 colistin 在抗藥性的部分沒有明顯增加，分別為 0.7%及 2.2%。

Table 10. 271 株 *P. aeruginosa* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Ampicillin/sulbactam	32->64	>64	>64	NA	NA	NA
Cefazolin	128->128	>128	>128	NA	NA	NA
Cefoxitin	128->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftazidime	0.5->128	4	128	199 (73.4)	16 (5.9)	56 (20.7)
Cefepime	0.5-128	4	32	213 (78.6)	20 (7.4)	38 (14.0)
Cefoperazone/sulbactam	1->64	8	64	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam (4 mg/L)	0.5->128	8	>128	197 (72.7)	26 (9.6)	48 (17.7)
Ertapenem	0.12->64	8	64	NA	NA	NA
Imipenem	0.25-64	2	16	182 (67.2)	32 (11.8)	57 (21.0)
Meropenem	≤ 0.03 ->64	0.5	8	222 (81.9)	15 (5.5)	34 (12.5)
Doripenem	0.06->64	0.5	4	225 (83.0)	19 (7.0)	27 (10.0)
Ciprofloxacin	≤ 0.03 -128	0.25	4	217 (80.1)	17 (6.3)	37 (13.7)
Levofloxacin	0.12->128	0.5	8	205 (75.6)	16 (5.9)	50 (18.5)
Amikacin	≤ 1 ->64	2	4	269 (99.3)	0 (0)	2 (0.7)
Tigecycline	0.5-32	8	16	NA	NA	NA
Colistin	0.25-8	2	2		265 (97.8)	6 (2.2)
Polymixin B	0.25-4	2	2		264 (97.4)	7 (2.6)
Ceftaroline	1->64	32	>64	NA	NA	NA
Ceftazidime/avibactam	0.5->64	2	16	243 (89.7)	-	28 (10.3)

Ceftolozane/tazobactam (4 mg/L)	0.25->64	1	4	245 (90.4)	18 (6.6)	8 (3.0)
Cefepime/Zidebactam	0.25-16	2	4	NA	NA	NA
Cefepime/AAI101	0.5->64	4	16	NA	NA	NA
Eravacycline	0.5-16	4	8	NA	NA	NA
Omadacycline	4->32	>32	>32	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(9) *A. baumannii*

在 187 株血流感染的 *A. baumannii* 中, 和往年類似, 約四成五為 CR-*A. baumannii* (carbapenem resistant *A. baumannii*)。除了 colistin 和 amikacin 外, 其他後線抗革蘭氏陰性菌的藥物敏感性均低於五成, 較去年的抗藥性有增加的趨勢。此種狀況, 在經驗性治療的選擇仍舊造成了很大的困難。Tigecyclin 雖然沒有最低抑菌濃度的判讀標準, 但是 MIC 的變化不大, 跟往年相近, 若以最低抑菌濃度 <4 mg/L 的判讀標準來看的話, 其 MIC₉₀ 只有 2, 表示大多數的 *Acinetobacter baumannii* 仍可用 tigecycline 治療。值得一提的是, 使用含有 colistin 的 broth 稀釋法的培養基來檢測 colistin 的最低抑菌濃度時, 其抗藥性比例雖只有 5.3%, 但因 CLSI 2020 的藥敏條件修改, 目前已沒有 S, 因此剩下 94.7% 的菌株皆落到 I。

Table 11. 187 株 *A. baumannii* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Ampicillin/sulbactam	2->64	32	>64	83 (44.4)	6 (3.2)	98 (52.4)

Cefazolin	4->128	>128	>128	NA	NA	NA
Cefoxitin	4->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftazidime	0.5->128	64	>128	69 (36.9)	16 (8.6)	102 (54.5)
Cefepime	0.06->128	32	>128	82 (43.9)	8 (4.3)	97 (51.9)
Cefoperazone/sulbactam	0.5->64	64	>64	NA	NA	NA
Piperacillin/tazobactam (4 mg/L)	≤0.03->128	>128	>128	69 (36.9)	16 (8.6)	102 (54.5)
Ertapenem	≤0.03->64	>64	>64	NA	NA	NA
Imipenem	0.12-128	32	128	86 (46.0)	1 (0.5)	100 (53.5)
Meropenem	≤0.03->64	64	>64	87 (46.5)	0 (0)	100 (53.5)
Doripenem	≤0.03->64	32	>64	87 (46.5)	0 (0)	100 (53.5)
Ciprofloxacin	0.06->128	64	>128	87 (46.5)	1 (0.5)	99 (52.9)
Levofloxacin	0.06->128	8	64	91 (48.7)	6 (3.2)	90 (48.1)
Amikacin	≤1->64	16	>64	102 (54.5)	7 (3.7)	78 (41.7)
Tigecycline	0.06-4	0.5	2	NA	NA	NA
Colistin	0.25->64	1	2		177 (94.7)	10 (5.3)
Polymixin B	0.25-32	0.5	2		180 (96.3)	7 (3.7)
Ceftaroline	0.12->64	>64	>64	NA	NA	NA
Ceftazidime/avibactam	0.25->64	64	>64	NA	NA	NA
Ceftolozane/tazobactam (4 mg/L)	≤0.03->64	16	>64	NA	NA	NA
Cefepime/Zidebactam	0.06->128	16	64	NA	NA	NA
Cefepime/AAl101	≤0.03->64	32	>64	NA	NA	NA
Eravacycline	≤0.03-2	0.25	1	NA	NA	NA
Omadacycline	0.12-16	2	4	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(10) *Enterococcus faecium*

針對 *Enterococcus faecium* 來說，最大的問題是有將近 50% 以上的比例對於 vancomycin 是具有抗藥性的，也就是 VRE (vancomycin resistant enterococci)，而且主要的菌株來源是屬於院內檢出。因此，VRE 在院內感染中仍舊是需要重視的病原菌之一。在本年的 *E. faecium* 菌株當中，只有 2 株 (0.8%) *E. faecium*，對於 linezolid 具有抗藥性。

Table 12. 240 株 *E. faecium* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I (SDD)	R
Oxacillin	4->64	>64	>64	NA	NA	NA
Cefazolin	16->128	>128	>128	NA	NA	NA
Ceftaroline	0.25->64	>64	>64	NA	NA	NA
Vancomycin	0.5->128	>128	>128	115 (47.9)	0 (0)	125 (52.1)
Teicoplanin	0.06->128	32	128	116 (48.3)	0 (0)	124 (51.7)
Telavancin	≤ 0.03 -> 8	0.5	4	113 (47.1)	-	-
Dalbavancin	≤ 0.03 -32	0.5	16	116 (48.3)	-	-
Linezolid	1-8	2	4	192 (80.0)	46 (19.2)	2 (0.8)
Tedizolid	0.25-2	0.5	1	206 (85.8)	-	-
Moxifloxacin	0.12->128	16	64	NA	NA	NA
Mupirocin	0.25-64	1	1	NA	NA	NA
Daptomycin	0.5-16	4	4		221 (92.1)	19 (7.9)
Tigecycline	≤ 0.03 -16	0.12	0.25	NA	NA	NA
Eravacycline	≤ 0.03 -16	0.06	0.12	NA	NA	NA
Omadacycline	0.06-4	0.12	0.5	NA	NA	NA

Quinupristin/dalfopristin	0.12-32	1	4	129 (53.8)	83 (34.6)	28 (11.7)
---------------------------	---------	---	---	------------	-----------	-----------

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(11) *H. influenzae*

H. influenzae 菌株一共收集到 26 株。如同 *Streptococcus pneumoniae* 一樣菌株數量較往年有大幅下降, 可能和 COVID-19 流行期間民眾的防護措施比較完善有關。其中 Ampicillin 只剩下 30%的敏感性, 即便加上了 sulbactam, 敏感性也只提升至 38.5%。第二代的頭芽孢子菌素類藥物 cefaclor 以及 quinolone 如 ciprofloxacin 和 levofloxacin 的敏感性, 也表現不佳, 分別是 57.7%, 61.5%, 61.5%。比較可靠的藥物, 還是第三代頭芽孢菌素類藥物, 或是 azithromycin 等抗生素。

Table 13. 26 株 *H. influenzae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
Ampicillin	0.5->128	4	>128	8 (30.8)	3 (11.5)	15 (57.7)
Ampicillin-sulbactam	0.5-64	4	8	10 (38.5)	-	16 (61.5)
Cefaclor	4-128	8	64	15 (57.7)	2 (7.7)	9 (34.6)
Ceftriaxone	0.03-0.5	0.03	0.25	26 (100)	-	-
Moxifloxacin	0.03-16	0.03	16	16 (61.5)	-	-
Levofloxacin	0.03->32	0.03	32	16 (61.5)	-	-

Ciprofloxacin	0.03-32	0.03	16	16 (61.5)	-	-
Nemonoxacin	0.03-8	0.03	4	NA	NA	NA
Azithromycin	0.12-128	1	8	22 (84.6)	-	-
Tigecycline	0.06-0.5	0.25	0.25	NA	NA	NA

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(12) *Campylobacter species*

最後是 31 株的 *Campylobacter species*, 本次我們使用了質譜儀, 來區分及鑑定不同種類的 *Campylobacter species*。在 31 株的 *Campylobacter species* 中, 我們分別搜集到 *C. jejuni*, *C. coli* 和 *C. fetus* (Table 14)。而不同種的 *Campylobacter species*, 對於不同種類的受檢測抗生素, 都有著顯著不同的藥物感受性結果。

Table 14. 31 株 *Campylobacter species* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2020)

Agent tested	MIC (µg/ml)								
	<i>C. Jejuni</i> (n=22)			<i>C. coli</i> (n=6)			<i>C. fetus</i> (n=3)		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Ampicillin-sulbactam	0.5-128	32	64	0.5-64	8	32	1-8	2	8
Cefotaxime	1-64	16	32	2-64	16	32	8-32	16	32
Ertapenem	0.03-4	0.25	0.5	0.06-4	0.12	2	0.06-2	0.12	2
Imipenem	0.03-0.12	0.06	0.12	0.06-0.12	0.12	0.12	0.06	0.06	0.06
Ciprofloxacin	0.12->128	32	128	0.12-128	8	64	0.5-8	2	8
Gentamicin	0.12-0.5	0.25	0.5	0.12->32	0.12	0.5	0.5-1	0.5	1
Erythromycin	0.06-128	2	4	0.12->128	2	128	1-2	1	2
Azithromycin	0.03->128	0.25	0.5	0.12->128	0.12	128	0.25-0.5	0.25	0.5
Tigecycline	0.03-0.06	0.03	0.03	0.03-0.03	0.03	0.03	0.03-0.06	0.03	0.06

Colistin	0.5-32	8	32	0.25-32	4	16	16-32	16	32
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ciprofloxacin	2 (9.1)	2 (9.1)	18 (81.8)	2 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
Erythromycin	21 (95.5)	0 (0)	1 (4.5)	3 (50)	0 (0)	3 (50)	3 (100)	0 (0)	0 (0)

- MIC 單位 (最低抑菌濃度,含 50%及 90%菌落數被抑制的最低抗生素濃度, 即為 MIC₅₀ 及 MIC₉₀), mg/L (毫克每公升). S, susceptible (敏感); I, intermediate (中度敏感); R: resistant (抗藥); susceptibility category (敏感性種類); NA, non-applicable (未計算)

(二) 109 年度教育訓練成果

1. 北區教育訓練成果：

109 年度「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」
《北區》成果發表暨台灣抗微生物製劑抗藥性現況研討會
Growing MDRO Threats: Current Status and Advanced Deployment

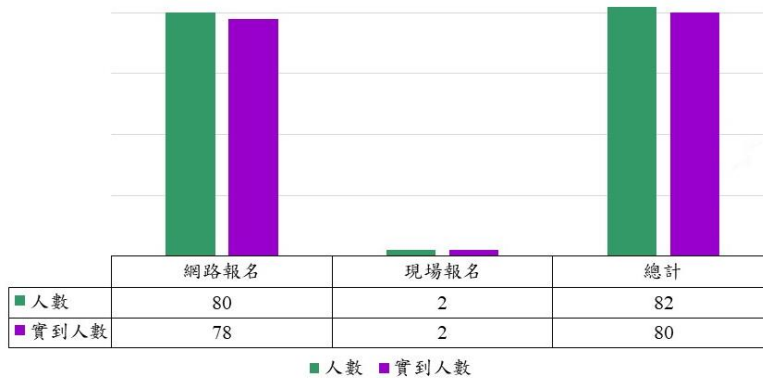
一、時 間：2020 年 10 月 17 日 (星期六) 8:30 ~ 17:00
二、地 點：台北六福萬怡酒店 9 樓水晶廳 (台北市南港區忠孝東路七段 359 號)
三、主辦單位：衛生福利部疾病管制署委託科技計畫_「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」研究團隊、台灣感染症醫學會、台灣微生物學會、社團法人台灣感染管制學會
四、指導單位：衛生福利部疾病管制署
五、課程內容：

時間	題目	主講者	主持人
8:30-9:00	Registration		
9:00-9:10	Opening Remarks	衛福部疾病管制署長官 黃立民 理事長 薛博仁 理事長	
Session 1: Surveillance, detection, and novel agents for MDROs			
9:10-9:40	CBC AMR project report, 2017-2020	簡修洵 醫師	劉永慶 醫師
9:40-10:10	COVID-19 and MDRO co-pathogens: what we have found from the Project	盧敏吉 醫師	柯文謙 醫師
10:10-10:30	Break		
10:30-11:00	MDRO in long-term care facility	劉伯瑜 醫師	劉有增 醫師
11:00-11:30	Novel agents for MDRO	葉忠智 醫師	黃景泰 醫師
11:30-12:00	Rapid tests for MDRO	林進福 主任	何憲成 教授
12:00-13:30	Lunch		
Session 2: Hot spots on resistant pathogens and treatment			
13:30-14:00	Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae	李育霖 醫師	王復德 醫師
14:00-14:30	MDR-Mycobacterium abscessus complex	李欣蓀 醫師	陳森生 醫師
14:30-15:00	MDR-Candida species	林尚儀 醫師	陳彥旭 醫師
15:00-15:20	Break		
15:20-15:50	Antibiotic-resistant scrub typhus	盧進德 醫師	王立信 醫師
15:50-16:20	Drug resistance in malaria	楊雅頌 醫師	張峰義 醫師
16:20-16:50	Potential therapies for COVID-19	李秉穎 醫師	黃玉成 醫師
16:50-17:00	Panel Discussion & Closing Remarks	黃立民 理事長 薛博仁 理事長	

- 經費來源：疾病管制署109年委託科技研究計畫
- 計畫名稱：重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫
- 計畫編號：109年MOHW109-CDC-C-114-144402
- 研究團隊：陳郁慧、林昭男、簡修洵、柯文謙、陳彥旭、姜秀子、楊玉英、盧敏敏、王復德 (協同主持人) 劉昌邦、吳丁樹、盧敏吉、施智源、李聰明、陳森生、王立信、盧柏樑、李文生、顏慕庸、邵苗嵐、鄭舒傑、林綺英、吳麗鴻、吳怡慧、湯宏仁、李育霖、王梨容



北區出席率-98%



2. 中區教育訓練成果：

109年度「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」

《中區》成果發表暨全國感染症月會教育訓練研討會

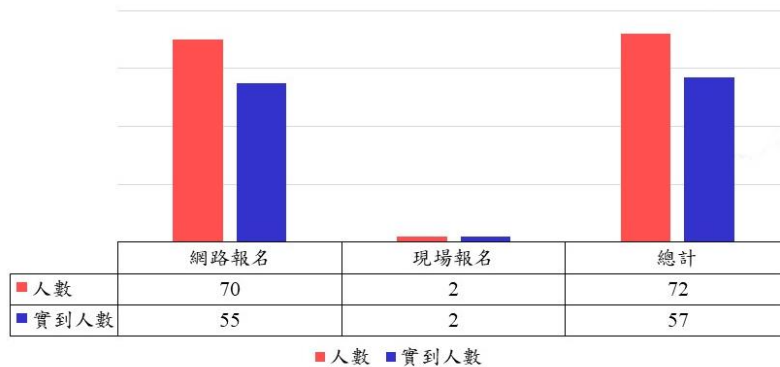
- 一、時 間：2020年10月31日(星期六)13:30~17:00
- 二、地 點：彰化基督教醫院福懋大樓B1(信廳)(彰化縣彰化市建寶街20號500號)
- 三、主辦單位：衛生福利部疾病管制署委託科技計畫「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」研究團隊、社團法人台灣感染症管制學會、彰化基督教醫院
- 四、指導單位：衛生福利部疾病管制署
- 五、課程內容：

時間	題目	主講者	引言人
13:30-13:50	報到		
13:50-14:00	Opening	李育霖醫師	
14:00-14:30	CDC-AMR Project Report: 2017-2020	李育霖醫師	薛博仁教授
14:30-15:00	COVID-19 and MBRO co-pathogens: what we have found from the Project	盧敏吉教授	薛博仁教授
15:00-15:25	Case 1 (小兒感染個案) 16M, fever and headache for 1 week	孫義文醫師	楊順成醫師
15:25-15:35	Coffee break		
15:35-16:00	Case 2 (成人感染個案) 51M, intermittent fever for 7 days	李昱甫醫師	劉尊榮醫師
16:00-16:25	Case 3 (成人感染個案) 73 M, fever and chills for 2 days	楊季瑋醫師	鄭寓仁醫師
16:25-16:50	Case 4 (成人感染個案) 35F, intermittent fever for 4 days	蔡孟翰醫師	陳賢孟醫師
16:50-17:00	Closing remark	李育霖醫師	

- 經費來源：疾病管制署109年委託科技研究計畫
- 計畫名稱：重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫
- 計畫編號：109年MOHW109-CDC-C-114-144402
- 研究團隊：陳郁慧、林昭男、簡修洵、柯文謙、陳彥旭、姜秀子、楊玉英、盛望徽、王復德(協同主持人) 劉昌邦、吳丁樹、盧敏吉、施智源、李聰明、陳森生、王立信、盧柏樑、李文生、顏恭庸、邵蓓嵐、鄭舒婷、林綺英、吳麗鴻、吳怡慧、湯宏仁、李育霖、王梨蓉



中區出席率 - 79%



3. 南區教育訓練成果：

109年度「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」 《南區》成果發表暨全國感染症月會教育訓練研討會

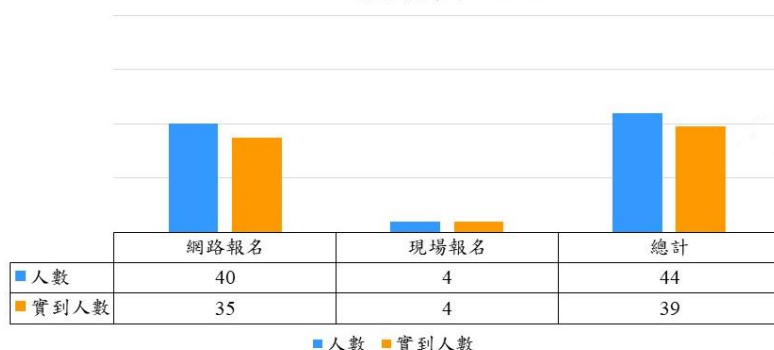
- 一、時間：2020年11月02日(星期一)13:30~17:00
- 二、地點：成大醫院住院大樓12樓A區會議室(一)
- 三、主辦單位：衛生福利部疾病管制署委託科技計畫「重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫」研究團隊、社團法人台灣感染管制學會、國立成功大學醫學院附設醫院
- 四、指導單位：衛生福利部疾病管制署
- 五、課程內容：

時間	題目	主講者	引言人
13:30-13:50	報到		
13:50-14:00	Opening	柯文謙教授/薛博仁教授	
14:00-15:30	CDC-AMR Project Report: 2017-2020	薛博仁教授	柯文謙教授
15:30-16:00	COVID-19 and MBRO co-pathogens: what we have found from the Project	盧敬吉教授	薛博仁教授
16:00-16:50	Emerging threat of shigellosis with antimicrobial resistance in Taiwan: a multicenter retrospective study, 2010-2019	蔡進相醫師	柯文謙教授
16:50-17:00	Closing remark	柯文謙教授/薛博仁教授	

- 經費來源：疾病管制署109年委託科技研究計畫
- 計畫名稱：重要微生物之抗藥性監測及流行病學研究計畫
- 計畫編號：109年MOHW109-CDC-C-114-144402
- 研究團隊：柯文謙、陳彥旭、陳郁慧、姜秀子、楊玉英、盛望徽、王復德、劉昌邦、吳丁樹(協同主持人)盧敬吉、施智源、李聰明、陳森生、王立信、簡修洵、盧柏樑、李文生、顏華庸、邵菡嵐、鄭舒倖、林綺英、林昭男、吳麗鴻、吳怡慧、張瑛瑛、湯宏仁、李育霖



南區出席率－89%



四、討論

在結束今年(2020)的菌株收集及進行一連串實驗後，我們同時也回溯比較過去連續三年的監測數據來觀察整個抗藥性發展的趨勢。和前三年(2017- 2019)相比，大多數的抗藥性狀況維持穩定。2017 年所監測到的 penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 比例為 46.6%，而 2018 年下降至 16.0%，而去年則為 17.2%，和 2018 年相近，沒有明顯的變動。近兩年的穩定資料應該比較貼近現實狀況。針對 *S. pneumoniae* 的抗藥性，在我們 2019 年的研究中發現，雖然以 meningitis 的標準來看對 penicillin 抗藥比率相近(82.8%，53/64)，但若以 non-meningitis 的標準來看 intermediate/resistant 的比例上升至 15.6%/1.6%(詳見第 66 頁)。其結果類似於長庚醫院於 2018 年發表的文章中[47]。若以 meningitis 的標準來看，本研究 and 長庚的菌株對 penicillin 抗藥性類似 (82.8% vs. 81.6%)。和更早之前的資料比較起來，*S. pneumoniae* 對 penicillin 的最低抑菌濃度，有緩慢逐漸上升的趨勢。而另一個常被用來治療的藥物，第三代頭孢菌素的抗藥性也有類似的情形，甚至在相同的標準下，抗藥性的比例還高過 penicillin。在去年的資料中我們可以看到若全數用 non-meningitis 的最低抑菌濃度標準來判讀，penicillin (82.8%) 的敏感性明顯優於 ceftriaxone (64.1%)或 cefotaxime (65.6%)。若以 non-meningitis 的最低抑菌濃度標準做判讀，在交叉比對之下，11 株對 penicillin 不敏感的 *S. pneumoniae* 只有一株對 ceftriaxone 敏感

(9.1%, 1/11)。不過，若以 meningitis 的標準來看，53 株對 penicillin 不敏感的 *S. pneumoniae* 當中，有 13 株對 ceftriaxone 敏感 (24.5%, 13/53)，比例稍微有提高一些，但還不是很令人滿意。因此，在台灣地區，第三代的頭芽孢菌素 ceftriaxone or cefotaxime 可能已經不是很適合當作 penicillin 治療失敗的救援藥物，幸好 vancomycin, teicoplanin, linezolid 仍保有 100% 的敏感性。而一如以往的是，紅黴素依然對無菌部位的 *S. pneumoniae* 菌株，有超過八成的抗藥性。而本研究中，respiratory fluoroquinolones 的敏感性雖然比去年下降一點 (89.7% vs. 85.7%)，但仍保有超過 85% 的敏感性。

因此根據本研究的結果，和過去一系列的資料顯示，在台灣肺炎鏈球菌所引起的侵襲性感染，respiratory fluoroquinolones 類，glycopeptides 類和 linezolid 才有比較值得信賴的感受性結果。在今年所收集的血流感染 *E. faecium* 菌株，抗生素感受性的測試結果，有五成左右的比例對 vancomycin 有抗藥性，而被歸類於 VRE。尤其值得注意的是，院內血流感染的 *E. faecium* 菌株，均有較差的抗生素感受性測試結果。一旦發生院內血流 *E. faecium* 感染，比較可靠的藥物，只剩下 linezolid 及 tedizolid。

在 2020 年，自無菌部位所收集的金黃色葡萄球菌菌株和前三年相近，來自社區的檢體佔大部分。Oxacillin 的抗藥比率仍舊維持在約 50%，不過照這樣的比例來看，一旦發生侵襲性金黃色葡萄球菌感染時，oxacillin 可能不再被推薦為第一線治療抗生素。Fluoroquinolones 類藥物對金黃色葡萄球菌菌株的抗生素敏感性，呈現中等比例的敏感度 (63.2%)，仍然明顯低於 glycopeptide 類抗生素。若分為 MSSA 及 MRSA 來看，fluoroquinolones 對於 MSSA 有 97.9% 的敏感度，對於 MRSA 敏感性比例則下降至 33.5%；針對 MRSA 菌株，今年除了 fluoroquinolones，其他的抗生素敏感性均有九成以上。

有關革蘭氏陰性細菌的部分，在腸內菌的分析，發現我們所關注的幾個重要的抗藥性趨勢大抵持平，例如 2020 年和 2019 年 carbapenem 的抗藥性差異不大；而對 ertapenem 抗藥的比例來說，*E. coli* 在過去四年的抗藥性分別為 2.0%，1.5%，1.4%，0.9%；*K. pneumoniae* 為 10.5%，9.2%，9.9%，10.1%。*K. pneumoniae* 比 *E. coli* 高，但趨勢沒有一直往上增加。當然，相對更早之前的資料，就有明顯的差異 [33]。這幾年的監測資料突顯出了近年來 *K. pneumoniae* 對 carbapenem 抗藥性增長。此嚴重的抗藥問題應是歸因於 *K. pneumoniae* 菌株上的碳青黴烯分解酶 (carbapenemases) 的移入。在 2017 年所收集到的 *K. pneumoniae* 菌株 (n=673)，分別有 23 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*_{KPC} (3.4%)，6 株攜帶 *bla*_{OXA-48} 分解酶基因 (0.9%) 和 1 株帶有 *bla*_{NDM-1} 分解酶基因 (0.2%)；而在 2018 年的 *K. pneumoniae* (n=346) 中則是發現有 15 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*_{KPC} (4.3%)，2 株攜帶 *bla*_{OXA-48} 分解酶基因 (0.6%) 和 2 株帶有 *bla*_{VIM} 分解酶基因 (0.6%)。而 2019 年的 *K. pneumoniae* (n=372) 中，則是發現有 17 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*_{KPC} (4.6%)，2 株攜帶 *bla*_{OXA-48} 分解酶基因 (0.5%) 和 1 株帶有 *bla*_{VIM} 分解酶基因 (0.3%)；今年 2020 年的 *K. pneumoniae* (n=316) 中，發現有 14 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*_{KPC} (4.4%)，3 株攜帶 *bla*_{OXA-48} 分解酶基因 (0.9%) 和 1 株帶有 *bla*_{NDM} 分解酶基因 (0.3%)。KPC 在台灣仍扮演導致 carbapenem 抗藥的主要機轉。之前 Chiu 等人研究發現，產生 KPC-2 分解酶的抗藥性 *K. pneumoniae* 的 ST11 型菌株，已於 2012 年在台灣各地醫院間和醫院內有交叉傳播現象 [46]。而目前已知的流行在這三年的監測下 *K. pneumoniae* 還是以 KPC 為主，型別還是 ST11 為大宗，偶爾會有其他少數的型別出現。

另外一個需要被注意的是帶有 *bla*_{OXA-48} 抗藥性基因的 *K. pneumoniae*，這四年的監測下持續都有出現，雖然所占比率只有 5~10%，但是其持續存

在也代表著這個抗藥性基因已深入在台灣環境的菌叢當中。帶有 *bla*_{OXA-48} 抗藥性基因的 Enterobacterales 菌株，過去多由居住於地中海周圍國家的病人身上所培養出的腸道革蘭氏陰性桿菌檢出 [18]。由於 OXA-48-like carbapenemase 對於 imipenem 具有極高的水解效率，且該質體所攜帶的抗藥性基因 (plasmidic allele) 也具有高度的擴散潛力，未來絕對不可以掉以輕心。尤其在區域的分佈來說，從這四年的地理分佈圖來看，OXA-48 似乎有集中於中台灣散播的趨勢；另外，這些病人幾乎有無出國旅遊史，帶有 *bla*_{OXA-48} 抗藥性基因的 *K. pneumoniae* 已經需要被視為具有高度傳播潛力的重要本土菌株。

此外，對 carbapenem 具抗藥性的 Enterobacterales 臨床治療，能使用的抗生素非常有限，最常見的還是包括了 colistin 和 tigecycline，其中最令人擔心的是經質體攜帶的 *mcr-1* 遺傳決定因子，這也是可在家禽類檢測出的一個重要分解酶抗藥性基因 [45]。在 2011 到 2014 年的研究中，在中國大陸境內生肉品上的 *E. coli* 帶有 15% 的 *mcr-1* (78/523)，在動物身上的帶菌研究也高達 21% (166/804)，而從病人臨床分離的 *E. coli* 菌株，則只有 1% (16/1322)。因此，帶有 *mcr-1* 的菌株目前看來是環伺在環境當中。在這四年的監視下，*E. coli* 帶有 *mcr-1* 抗藥性基因的陽性檢出率分別是 0.9% (2017)，0.3% (2018)，0% (2019)，0% (2020)，*K. pneumoniae* 帶有 *mcr-1* 抗藥性基因的陽性檢出率前兩年均為 0.6%，而去年及今年年均則下降至 0.3%。近年來台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR) 的資料報告，帶有 *mcr-1* 的臨床分離菌株在 2010，2012 和 2014 分別為 0.1% (1/1136)，0.1% (2/1752) 和 0.6% (11/1701)，目前造成人類感染的機會很低。然而從畜牧市場生肉品的 *E. coli* 分離菌株檢出帶有 *mcr-1* 抗藥性基因陽性率，在 2010，2013 和 2015 年分為

1.1% (1/89)，6.6% (6/91) 和 8.7% (11/126)。相較之下，在生鮮肉品分離的腸道革蘭氏陰性菌菌株的 *mcr-1* 盛行率，明顯遠高於人類身上的臨床菌株。

其他的食源性菌株如 *Shigella spp.* 和 *Salmonella spp.*，因為只有 13 株 *Shigella spp.* 菌株，導致無法呈現分析趨勢。大致來說，第三代的頭芽孢菌素的敏感性維持得很不錯，但是其他重要抗生素，譬如 trimethoprim/sulfamethoxazole 則只有一半的敏感性，而 fluoroquinolone 則只有一成的敏感性，大大地影響了經驗性治療上的選擇。另外 non-typhoid *Salmonella spp.* 的藥物敏感性則維持的還不錯，除了 ampicillin-sulbactam (63.3%) 和 cefazolin (21.2%) 外，均有七成以上的敏感性，fluoroquinolone 對於 non-typhoid *Salmonella spp.* 的表現上，亦優於 *Shigella spp.*。但是值得注意的是，連續四年攀升的 non-typhoid *Salmonella spp.* 菌株對 colistin 的抗藥性比例，四年的數據分別為 46.2%，35.7%，60.5%，和今年的 56.6%。在 2018 年的 non-typhoid *Salmonella spp.* 菌株的分析當中，我們發現對於 colistin 有抗藥性的 non-typhoid *Salmonella spp.*，只有 3.7% (3/82) 帶有 *mcr-1* 基因。

另一個令人擔憂的問題，是 ciprofloxacin 對 *N. gonorrhoeae* 的抗藥性趨勢，我們的研究結果，與先前台灣的體外試驗抗生素敏感性數據非常相似 [4]。因此，在台灣地區，第三代頭芽孢菌素類抗微生物製劑（包括了 ceftriaxone，ceftazidime），仍是治療 *N. gonorrhoeae* 的重要合適選擇之一。

在本年的研究中，血流感染的 *A. baumannii* 菌株，對 imipenem 的抗藥性比例約五成左右。過去國衛院的研究中發現了 *A. baumannii* 對 imipenem 的抗藥性由 2002 年的 3.4%，快速地增長至 2010 年的 58.7%；而在我們的研究中，對於抗鮑氏不動桿菌類 carbapenem 的抗藥性，今年為 53.5%，比起去年(42.2%)似乎有一點上升的趨勢。另外血流感染的 *P.*

aeruginosa 菌株，對於抗綠膿桿菌類 carbapenem 抗生素(imipenem)的抗藥性為 21.0%，略高於去年的 14.3%，以國衛院的資料 [48]，落在 10-15%比例來看，有緩慢上升的趨勢。近年來，有一些新的抗生素上市，且可能準備引進台灣，如 ceftolozane-tazobactam，ceftazidime-avibactam，imipenem-relebactam，meropenem-vaborbactam，cefepime-zidebactam。對於這些新抗生素，應該要考慮研究他們的抗藥的機轉，和評估這些抗生素在臨床上的有效程度。

五、結論與建議

不管是革蘭氏陽性 (尤其是社區型感染的 MRSA，與院內血流感染性的 *E. faecium*)，還是革蘭氏陰性細菌 (特別是來自不同的環境別的，會合成 *K. pneumoniae* carbapenemase [KPC] 的血流感染 *K. pneumoniae*，以及對於抗綠膿桿菌類 carbapenem 有抗藥性的血流感染 *P. aeruginosa*)，持續監測臨床上重要致病原的抗微生物之抗藥性趨勢，對於及早展開有效的治療，來降低病人的死亡率，與遏止抗藥性負擔繼續惡化的情況，是非常迫切而且重要的。透過這些體外臨床實驗室抗生素感受性試驗的重要研究數據分析，讓我們對具有高度擴散潛力的質體攜帶性質的抗藥性基因，能夠進行進一步更深入的分子生物學調查，進而啟動及時的感染管制措施，來有效地控制多種抗藥致病原的擴散。

六、重要實驗成果及具體建議

(一) 抗藥性菌株數及四年結果的變化趨勢

Resistant organism	實驗菌株數				% of isolates			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
MRSA	336/669	147/326	187/366	145/315	50.2	45.1	51.1	46.0
PRSP (I+R, nonmeningitis)	44/101	14/87	11/64	-	43.6	16.1	17.2	-
VRE (<i>E. feacium</i>)	-	107/201	110/220	115/240	-	53.2	50	47.9
Ertapenem-R- <i>E. coli</i>	14/686	5/398	5/423	1/335	2	1.3	1.2	0.3
Colistin-NWT <i>E. coli</i>	8/686	1/398	9/414	5/335	1.2	0.3	2.1	1.5
Ertapenem-R- <i>K. pneumoniae</i>	71/673	25/346	28/372	24/316	10.5	7.2	7.5	7.6
Colistin-NWT <i>K. pneumoniae</i>	16/673	14/346	16/372	11/316	2.4	4.0	4.3	3.5
Colistin-NWT <i>Salmonella</i> spp.	102/221	82/230	158/261	128/226	46.2	35.7	60.5	56.6
Imi- or mero-NS <i>P. aeruginosa</i>	-	26/252	43/300	89/271	-	10.3	14.3	32.8
Imi- or mero-NS <i>A. baumannii</i>	-	82/188	84/199	101/187	-	43.6	42.2	54.0

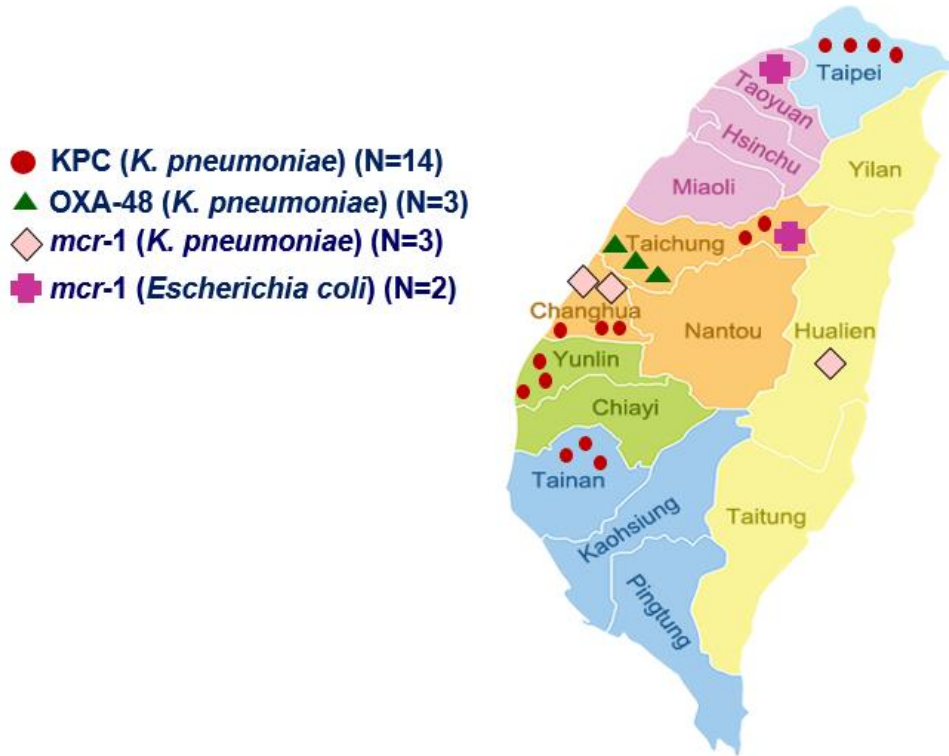
(二) 抗藥性基因比例及四年結果的變化趨勢：CRE and Colistin Non-WT

Resistance genes	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	2017 (N=686)	2018 (N=398)	2019 (N=423)	2020 (N=335)	2017 (N=673)	2018 (N=346)	2019 (N=372)	2020 (N=316)
Ertapenem-NS	14 (2.0%)	6 (1.5%)	6 (1.4%)	3 (0.9%)	71 (10.5%)	32 (9.2%)	37 (9.9%)	32 (10.1%)
<i>bla</i> _{KPC}	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)	23 (3.4%)	15 (4.3%)	17 (4.6%)	14 (4.4%)
<i>bla</i> _{OXA-48}	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)	3 (0.9%)
<i>bla</i> _{NDM-1}	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.3%)
<i>bla</i> _{VIM}	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0%)
Colistin-NWT	8 (1.2%)	2 (0.5%)	9 (2.1%)	5 (1.5%)	16 (2.4%)	22 (6.4%)	16 (4.3%)	11 (3.5%)
<i>mcr-1</i> (/colistin-NWT)	6 (0.9%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

(三) *S. pneumoniae* 對 Penicillin 敏感性試驗結果：

	2017 年(58 株)			2018 年(87 株)			2019 年(64 株)			2020 年(35 株)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>Streptococcus pneumoniae</i>												
Penicillin (nonmeningitis)	31 (53.4)	20 (34.5)	7 (12.1)	73 (83.9)	13 (14.9)	1 (1.1)	53 (82.8)	10 (15.6)	1 (1.6)	-	-	-
Penicillin (meningitis)	5 (8.6)	-	53 (91.4)	15 (17.2)	-	72 (82.2)	11 (17.2)	-	53 (82.8)	-	-	-

(四) 具抗藥性基因之菌株主要的地理分布：



(五) 2020 年與人類相關主要抗藥性議題：

Species	Antibiotic	Resistant (I+R) %
<i>S. aureus</i>	Oxacillin (MRSA)	54.0
<i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin	0
	Linezolid	0
	Fluoroquinolones	14.3
<i>E. coli</i>	3 rd gen. cephalosporins	25.4
	Fluoroquinolones	36.1-43.6
	Carbapenem	0.3
	Colistin (non-WT)	1.5
<i>K. pneumoniae</i>	3 rd gen. cephalosporins	28.5
	Carbapenem	7.9-10.1

	Colistin (non-WT)	3.5
<i>Salmonella</i> spp.	3 rd gen. cephalosporins	19.9
	Fluoroquinolones	27
<i>Shigella</i> spp.	Fluoroquinolones	92.3
<i>N. gonorrhoeae</i>	3 rd gen. cephalosporins	0.9-1.8
<i>E. faecium</i>	Vancomycin	52.1
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolones	20-24.4
	Carbapenem	32.8
	Colistin	2.2
<i>A. baumannii</i>	Carbapenem	54
	Fluoroquinolones	51.3-53.4
	Colistin	5.3
<i>C. jejuni</i>	Ciprofloxacin	90.9
	Erythromycin	4.5
<i>H. influenzae</i>	Ampicillin-sulbactam	43.8
	3 rd gen. cephalosporins	0
	Fluoroquinolones	43.7

(六) 近四年來，血流感染 MRSA 菌株主要 SCCmec 型別年度分布比例，及 PVL 基因陽性年度比例：

2017 MRSA(N=336)

SCCmec	No.(%)
III	78(23.2)
IV	191(56.8)
V _T	67(19.9)
PVL	82(24.4)

2018 MRSA(N=147)

SCC _{mec}	No.(%)
III	33(22.4)
IV	85(57.8)
V _T	29(19.7)
PVL	50(34.0)

2019 MRSA(N=187)

SCC _{mec}	No.(%)
II	1(0.5)
III	32(17.1)
IV	99(52.9)
V	38(20.3)
V _T	17(9.1)
PVL	57(30.5)

2020 MRSA(N=170)

SCC _{mec}	No.(%)
II	6(3.5)
III	31(18.2)
IV	112(65.9)
V _T	21(12.4)
PVL	70(41.2)

(七) 四年來會形成高黏稠性質的血流感染 *K. pneumoniae* 的菌株黏度比例：

Year (no. of isolates)	No. (%) of isolates		No. (%) of <i>K. pneumoniae</i>
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. variicola</i>	hvKP
2017 (669)	653 (97.6)	16 (2.4)	272 (41.7)
2018 (345)	338 (98.0)	7 (2.0)	143 (42.3)
2019 (372)	361 (97.0)	11 (3.0)	165 (45.7)
2020 (316)	310 (98.1)	6 (1.9)	144 (45.6)

■ 綜合研判結果：

1. *Enterobacterales* 對於 carbapenem 或是 colistin 的抗藥性大致上呈現穩定的趨勢，在今年並沒有明顯的增加。主要的 carbapenem resistance 或是 carbapenemase 仍存在於 *Klebsiella pneumoniae*，且仍是以 KPC 為主，佔了約 8 成的 carbapenemase。
2. 攜帶有製造 *mcr-1* 質體基因的盛行率在 *Enterobacterales* 菌株上，在 2020 仍然不高，但卻持續存在。根據往年在生鮮肉品培養上的發現，仍應該持續的監測。
3. *Streptococcus pneumoniae* 及 *Haemophilus influenzae* 在今年的菌株數量跟往年比起來有很明顯的下降，或許是因為 COVID-19 的流行使民眾在戴口罩及洗手的遵從率上升，而減少相關的肺炎感染。
4. *Neisseria gonorrhoeae* 的收案菌株數量有上升，且主要集中在北部地區，雖然相關的抗藥性並沒有增加的趨勢，但需要注意其他相關性

行為傳染病的增加。

5. *Pseudomonas aeruginosa* 對於 carbapenem 的 non-susceptible rate 有大幅上升的情形，雖然其中 carbapenemase 產生的比率很低，但 *Pseudomonas aeruginosa* 的抗藥性大多經由其他機轉產生。此一情形對臨床有重大影響，特別是在院內感染的部分(綠膿桿菌是大宗)，需要後續密集監測使否為單一年度因素(如 COVID-19)或是長期的趨勢，且需要加強抗生素管制及院內的感控措施(如把 CRPA 列入接觸隔離)

七、參考文獻：請依台灣醫誌編排方式

1. Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. *Int J Antimicrob Agent* 2011;37(4):291-5.
2. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in intensive care units in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1013-7.
3. Chen SY, Liao CH, Wang JL, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) staphylococcal cassette chromosome mec genotype effects outcomes of patients with healthcare-associated MRSA bacteremia independently of vancomycin minimum inhibitory concentration. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1329-37.
4. Jean SS, Hsueh PR. Antimicrobial drug resistance in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2011; 110(1):4-13.
5. Zhuo C, Xu YC, Xiao SN, et al. Glycopeptide minimum inhibitory concentration creep among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from 2006-2011 in China. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(6):578-81.
6. Abdelnoor AM, Kassem H, Bikhazi AB, et al. Effect of gram-negative bacterial lipopolysaccharide-derived polysaccharides, glycolipids, and lipopolysaccharides on rabbit and human platelets in vitro. *Immunobiology* 1980;157(2):145-53.
7. Wang X, Quinn PJ. Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. *Subcell Biochem* 2010;53:3-25.

8. Dunn DL. Gram-negative bacterial sepsis and sepsis syndrome. *Surg Clin North Am* 1994;74(3):621-35.
9. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1849-58.
10. Mahesh E. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. *BJMP* 2011;4(1):a406.
11. D'Agata EM, Habtemariam D, Mitchell S. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Inter- and Intradissemination Among Nursing Homes of Residents With Advanced Dementia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(8):930-5.
12. Kuo LC, Yu CJ, Kuo ML, et al. Antimicrobial resistance of bacterial isolates from respiratory care wards in Taiwan: a horizontal surveillance study. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(5):420-6.
13. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362(19):1804-13.
14. Jean SS, Lee WS, Chen FL, et al. *Elizabethkingia meningoseptica*: an important emerging pathogen causing healthcare-associated infections. *J Hosp Infect* 2014;86(4):244-9.
15. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):827-32.
16. An APIC Guideline 2010. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings.
17. Graff LR, Franklin KK, Witt L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med.* 2002;112(3):204.
18. Jean SS, Lee WS, Lam C, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. *Future Microbiol* 2015;10(3):407-25.
19. Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2153-62.
20. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):161-82.
21. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriales: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):159-66.
22. World Health Organization (MDRO literature review). Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multi-drug resistant organisms in health-care settings.

23. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriales: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682-707.
24. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(3):538-82.
25. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(1):1-14.
26. Yang FC, Yan JJ, Hung KH, et al. Characterization of ertapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese university hospital. *J Clin Microbiol* 2012;50(2):223-6.
27. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):826-36.
28. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of Gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1996;178(20):5853-9.
29. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006;58(1):205-10.
30. Hsueh PR, Snyder TA, Dinubile MJ, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(3):238-43.
31. Ko WC, Hsueh PR. Increasing extended-spectrum beta-lactamase production and quinolone resistance among Gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections in the Asia/Pacific region: data from the Smart Study 2002-2006. *J Infect* 2009;59(2):95-103.
32. Chen YH, Hsueh PR, Badal RE, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria. *J Infect* 2011;62(4):280-91.
33. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among Enterobacteriales in intensive care units in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(2):215-20.
34. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. In vitro activities of doripenem and other carbapenems

- against clinically important bacteria isolated in intensive care units: nationwide data from the SMART Programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(4):471-5.
35. Lu CT, Chuang YC, Sun W, et al. Nationwide surveillance in Taiwan of the in-vitro activity of tigecycline against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 3):S179-83.
 36. Liu JW, Wang LS, Cheng YJ, et al. In-vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 3): S188-91.
 37. Jean SS, Hsueh PR, Lee WS, et al. Carbapenem susceptibilities and non-susceptibility concordance to different carbapenems amongst clinically important Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in Taiwan: results from the Surveillance of Multicentre Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(5):457-62.
 38. Huang CC, Chen YS, Toh HS, et al. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacterales isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(Suppl):S4-10.
 39. Jean SS, Lee WS, Yu KW, et al. Rates of susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically important bacteria collected from intensive care units in 2007: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(6):969-976.
 40. ee YL, Lu MC, Shao PL, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among clinically important Gram-negative bacteria, with an emphasis on carbapenems and colistin: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2018. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Sep;54(3):318-328.
 41. Jean SS, Lee WS, Hsueh PR. Nationwide spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K. pneumoniae* sequence type 11 in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46(5):317-9.
 42. Jean SS, Hsueh PR. Spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in Asia. *Future Microbiol* 2014;9(3):273-5.
 43. Jean SS, Hsueh PR. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among Enterobacterales isolates causing intra-abdominal and urinary tract infections in the Asia-Pacific region from 2008 through 2014: Results from the Study

- for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):166-171.
44. 台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS) 2012 年第 3 季 監視報告, from Centers of Disease Control, R.O.C. (Taiwan).
 45. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):161-8.
 46. Chiu SK, Wu TL, Chuang YC, et al. National surveillance study on carbapenem non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: the emergence and rapid dissemination of KPC-2 carbapenemase. *PLoS One* 2013;8(7):e69428.
 47. Lee HY, Wu TL, Su LH, et al. Invasive pneumococcal disease caused by ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51(4):500-9.
 48. Lin KY, Lauderdale TL2, Wang JT, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49(1):52-9.