

計畫編號：MOHW110-CDC-C-114-114401

衛生福利部疾病管制署 110 年委託科技研究計畫

計畫名稱：建立臺灣重要微生物抗藥性與抗微生物製劑使用主動
監測網

年度研究報告

執行機構：財團法人國家衛生研究院

計畫主持人：郭書辰

協同主持人：羅秀容、楊采菱、陳宜君、吳綺容

執行期間：110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣 582 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、摘要.....	2
一、中文摘要.....	2
二、英文摘要.....	5
貳、本文.....	8
一、前言.....	8
二、材料與方法.....	10
三、結果.....	23
四、討論.....	73
五、結論與建議.....	78
六、重要研究成果及具體建議.....	80
七、參考文獻.....	82
八、圖次.....	85
九、表次.....	87
參、經費支用情形.....	89

壹、摘要

一、中文摘要

本計畫收集 (1)*Escherichia coli*、(2)*Klebsiella pneumoniae*、(3)*Staphylococcus aureus*、(4)*Streptococcus pneumoniae*、(5)*Acinetobacter baumannii*、(6)*Pseudomonas aeruginosa*、(7)*Enterococcus faecium*、(8)*Campylobacter* spp.及(9)*Haemophilus influenzae* 等重要致病性細菌，與酵母菌型黴菌及絲狀黴菌，並參考國際菌株藥敏分析 panel，檢測微生物抗藥性之情況，並運用分子流行病學工具如 PCR、PFGE、serotyping 等方式，研究抗藥性及傳播機轉或偵測新興抗藥性基因。

細菌部分，2021 年使用 2020 TSAR(TSAR XII)收集菌株，而 TSAR XII 共有 25 家醫學中心或區域醫院參加，依照健保署業務分區可劃分為：台北區 5 家、北區 2 家、中區 8 家、南區 3 家、高屏區 4 家及東區 3 家；收集之菌株統一在國衛院進行細菌學、藥敏與分生實驗。*E. coli* 與 *K. pneumoniae* 對於 β -lactam 與 non- β -lactam 之敏感性皆下降。carbapenem-resistant *E. coli* 比例上升，2020 年有多株帶有 carbapenemase genes，與過往不同。carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 盛行率仍高，carbapenemase gene 仍為 *bla*_{KPC} 與 *bla*_{OXA-48}，而帶有 *bla*_{KPC} 之菌株已非由單一 clone 造成。人畜共通抗藥性基因 *mcr* 在人類檢體的 *E. coli* 盛行率持續上升，亦可在人類的 *K. pneumoniae* 中發現，只是數目較少，主要為 *mcr-1* 與 *mcr-8*。抗藥 *A. baumannii* 數目減少，但敏感性不變，Class D carbapenemase 仍為主要抗藥機制。整體 *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex 敏感性上升，是由於 non-*baumannii* *Acinetobacter* spp.數目上升造成。加護病房之 MRSA 數目下降，MRSA 也因為 ST8-IVa (USA300)比例變多，而對 non- β -lactam 抗藥性下降。但 VRE 數目與盛行率上升，所幸對於 tigecycline、

linezolid 與 daptomycin 等敏感性仍在 97%以上。PCV13 疫苗降低 *S. pneumoniae* 相關血清型之盛行率，與過去文獻所示相同。

黴菌感染的問題不但是延長住院天數，也造成社會與醫療成本的負擔。全球每年與黴菌感染相關的死亡個案每年有約一百萬。因台灣的氣候與醫藥政策有其獨特之處，其他國家的資料未必能反映出台灣的情形，更無法顯示出台灣本土潛在的問題。台灣多中心酵母菌型黴菌抗藥性監測(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY)，目前分析 200 株比較常見的五種念珠菌。175 及 25 株分別由病人血液及醫院加護病房環境分離的。這些菌株對 amphotericin B 及 anidulafungin 感受性都很高。少數 *Candida glabrata* 及 *Candida krusei* 對 fluconazole 感受性低，有 3 株造成菌血症的 *Candida tropicalis* 對 fluconazole 及 voriconazole 都有抗藥性。值得一提的是，這 3 株都是屬於同一基因型。後續將持續追蹤此新興抗藥菌株並評估其對臨床的衝擊。

而台灣多中心 *Aspergillus* 抗藥性監測顯示麴菌症主要致病菌種(*A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus*)對 amphotericin B、azoles(包括新藥 isavuconazole)及 anidulafungin 的抗藥性比例目前仍偏低(<5%)，因此這些藥物可做為台灣麴菌症的治療藥物。而台灣azole抗藥 *A. fumigatus* 的抗藥機轉多與農業上長期使用azole殺真菌劑有關，顯示農用抗生素適當使用的重要性。目前也已分離出azole抗藥 *A. flavus* 菌株，後續需密切追蹤此新興抗藥議題並評估其對臨床的衝擊。

本計畫亦設計影片與圖片以提供民眾衛教、風險溝通，提升民眾對抗生素風險之正確認知。並與農政主管機關等相關單位共同辦理抗生素合理使用宣導與響應活動。已共同舉辦會議，並邀請專家學者參加。

關鍵字：抗藥性、抗藥基因、分子流行病學、感染控制

二、英文摘要

This project collected (1)*Escherichia coli*, (2)*Klebsiella pneumoniae*, (3)*Staphylococcus aureus*, (4)*Streptococcus pneumoniae*, (5)*Acinetobacter baumannii*, (6)*Pseudomonas aeruginosa*, (7)*Enterococcus faecium*, (8)*Campylobacter* spp., and (9)*Haemophilus influenzae* as well as one pathogenic yeast and mold. The antibiotic susceptibility was determined using standard methods. Molecular epidemiology, antibiotic resistance, spread mechanisms and clonality were determined using PCR, PFGE, or serotyping.

Bacteria were from TSAR (Taiwan surveillance of antimicrobial resistance) collection, 2020, also called TSAR XII. TSAR XII included 25 hospitals; 5 from the Taipei division, 2 from the northern division, 8 from the central division, 3 from the southern division, 4 from the Kaoping division and 3 from the eastern division. All bacteria isolates were subjected to broth microdilution in National Health Research Institutes. In *E. coli* and *K. pneumoniae*, the susceptibility to most β -lactam and non- β -lactam decreased. The proportion of carbapenem-resistant *E. coli* increased and many of carbapenem-resistant isolates in 2020 contained carbapenemase genes. The prevalence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* remained. The most commonly identified carbapenemase genes were *bla*_{KPC} and *bla*_{OXA-48}. Before 2018, isolates with *bla*_{KPC} belonged to similar clones but 2020 isolates were diverse in clonality. The prevalence of *mcr* in clinical *E. coli* isolates has been increasing and *mcr*, mainly *mcr-1* and *mcr-8*, was also found in *K. pneumoniae*. The number of drug-resistant *A. baumannii* has been decreasing but the low susceptibility remained. Class D carbapenemase genes were the main resistant mechanisms. The increasing susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex was due to the increase of drug-susceptible non-*baumannii* *Acinetobacter* spp. In the ICUs, the prevalence of MRSA decreased. The number of MRSA belonging to ST8-IVa

(USA300) increased, resulting in overall increasing susceptibility of non- β -lactam antibiotics. *E. faecium* had increasing resistance to vancomycin but was still susceptible to tigecycline, linezolid, and daptomycin (> 97%). Vaccination with PCV 13 in Taiwan resulted in decreased prevalence of related serotype, in accordance to previous studies.

Fungal infection not only prolongs the duration of hospitalization but also increases the cost of medical care. Fungal infections contributing to approximately one million death annually. Thus, it is important to conduct epidemiological study to monitor the distribution of species and their antifungal susceptibilities. For the yeast infections, we have analyzed 200 isolates of 5 *Candida* spp. commonly causing infections in human. Of 200 isoaltes, 175 were from blood of patients and 25 from hospital environment. Most of isolates were susceptible to both amphotericin B and anidulafungin. Only several *Candida glabrata* and *Candida krusei* were resistant to fluconazole. We identified three *Candida tropicalis* with the same genotype, which were resistant to fluconazole and voriconazole. We will continuously monitor the impact of drug-resistant *Candida tropicalis* to human health.

Our multicenter antimicrobial resistance surceillance of *Aspergillus* clinical isolates revealed low resistance rates (<5%) of amphotericin B, azoles (including new antifungal isavuconazole), and anidulafungin against major pathogenic *Aspergillus* species (*A. fumigatus*, *A. flavus*, and *A. terreus*). Azole-resistant *A. fumigatus* isolates in Taiwan are mostly linked to resistant genotypes that are associated with long-term environmental exposural to azole fungicides, indicating the importance of antifungal stewardship in agriculture to minimize the emergence of azole-resistant human pathogens from the environment. Azole-

resistant *A. flavus* has also emerged, which warrants continuous monitoring and further evaluation of its clinical impact.

This project designed educational video and illustration, aiming to provide knowledge regarding antimicrobial resistance to the public. We collaborated with agricultural department. The antimicrobial resistance meeting and steering committee were also held.

Key word:

antimicrobial resistance, resistance mechanisms, molecular epidemiology, infection control

貳、 本文

一、 前言

抗藥性所造成巨大健康影響與社會負擔，包括延長住院日，增加死亡率，以及直接與間接的經濟負擔。研究機構 Rand Europe 在 2014 年的報告中預估抗藥性會造成的影響，2050 年全球每年將會有一千四百萬人口死於感染超級細菌，每年減少 GDP 一億四千萬美金[1]。實際的數據顯示在歐洲，每年約有 25 000 人死於抗藥性細菌，每年相關之花費可達 15 億歐元[2]。在美國，每年要額外花費兩百億美金在抗藥性相關感染上，每年造成八百萬人的額外住院，上述皆為感染直接相關的影響，其潛在花費如病人因死亡或疾病而失能等損失，據估計可達三百五十億元[3]。

抗藥性的嚴重後果使得各國政府，產業界，媒體與公眾對於此議題的關注逐年增加，世界衛生組織(World Health Organization，WHO)甚至在 2011 年將對抗抗藥性列為重要主題之一，2011 年 4 月 7 日世界衛生日的主題即訂為「抗微生物製劑抗藥性及其全球傳播」，揭示各國加強微生物抗藥性監測體系之重要性。國際對於遏止抗藥性之決心躍然紙上；最重要的行動莫過於美國在 2014 年聯合多個國家及國際組織發起「全球衛生安全綱領(GHSA)」，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為「對抗抗微生物製劑抗藥性」。疾病管制署積極加入 GHSA，希望可藉由國際經驗與合作，共同解決台灣與各國之抗藥性問題。

抗藥性監測系統至為重要且影響廣泛，對於醫學中心，社區醫療院所，學術單位，藥廠以及政府都有多層面的幫助[4]，對於政府而言，長期、持續性且全國性的監測可提供國家主要臨床致病微生物在不同病人群之抗藥趨

勢及演變、指出各國特有抗藥問題、並提供本土經驗性治療準則制定與改善之參考依據，定量性之抗藥測試可監控最小抑制濃度的改變而偵測出浮現中及新興的抗藥問題，亦是調查各國主要臨床致病細菌分子流行病學演變的重要資源。基於上述理由，GHSA「對抗抗微生物製劑抗藥性行動方案」強調擴大及強化國家層級監測效能及實驗室能力係為抗生素抗藥性防治之關鍵策略，WHO也列出急需研發與調查的 priority pathogen，期望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，也希望早日研發新有效藥物。

全國微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)從1998年開始，每兩年從台灣各地的醫學中心與區域醫院收集臨床菌株，進行敏感性與分子流行病學調查，因收菌流程固定，從未間斷，菌株資料皆有保存，因此具有可比較性。過去TSAR針對國內重大抗藥性皆有調查與發表，包括各種WHO priority pathogens。因此熟捻相關技術。因此利用TSAR平台，不僅能達成本計畫目標，更可延伸與過去比較，與未來連結，不會因為計畫中斷而喪失「可比較性」。TSAR同時收集動物/環境之菌株，基於One Health概念下進行許多跨宿主之研究。

抗藥問題嚴重，引起各國注目，台灣抗藥問題同樣嚴峻，台灣政府因此也加入各國行列，誓言對抗抗藥性。因此本研究依循政府政策，也依照GHSA與WHO建議，用國際公認之微生物檢測與分子流行病學研究方法，監測抗藥性及傳播機轉或偵測新興抗藥性基因，將定期邀請感染症醫學會及感染管制學會推薦的專家，共同訂定建議，不只能提供政府參考，作為政策建言與評估之用，同時在學術研究也能有具體成果，給予醫療社群最新的微生物資訊，新藥效果也能提供產業研發方向。

二、 材料與方法

本研究預計使用 2020-2023（每年計畫前一年度）之病原菌，以確保進度合宜且有充分時間實驗。並使用兩期 TSAR 計畫已收集之菌株(2020、2022)，以確保可比較性。有涉及 TSAR 計畫收菌者，其收菌費用與抗藥性測試，使用國衛院經費，不會使用本計畫經費。2021 與 2023 獨立收菌之流程(protocol)，與 TSAR 類似，以確保可比較性。由分佈於全台 6 區之醫學中心或區域醫院收集醫院微生物實驗室判斷為具臨床意義之菌株，於國衛院進行抗藥測試。並請醫院提供所收集菌株之相關資料，包含檢體、採檢日、住院日、生日或年齡，後續研究時若偵測院內感染之抗藥性上升，或有相同 clone，將電話通知醫院窗口異常，並提供醫院所需得分生調查上之協助，已達主動偵測與協助之效果。

每年預計收集細菌、酵母菌型黴菌與絲狀黴菌之數目分別為 1200、200 與 100 株，以下分成細菌、酵母菌型黴菌與絲狀黴菌說明：

(一) 細菌

1. 收菌流程：

計畫前一年即開始每年收菌，共收集四年，從全台各區 TSAR 合作之醫學中心或區域醫院，從門診、住院病人收集不重複之細菌菌株。由於 TSAR 在 2020 與 2022 就會例行收菌（用於計劃 2021 與 2023），所以這兩年會直接由 TSAR 之菌庫中拿取菌株。2021 與 2023 則請各醫院協助「額外」收菌株，收菌流程與 TSAR 相似，並延長收菌時間，但與 TSAR 無關。

2. 菌種鑑定：

由各醫院以生化方式鑑定菌種後，送至國家衛生研究院統一再次確認菌種，以生化特性、Vitek II、分子生物學或 MALDI-TOF 方式鑑定菌株。

3. 敏感性測試：

使用 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)所建議的 broth microdilution [5]，96 孔盤來自於 Sensititre (Trek Diagnostics, East Essex, England)。檢測之抗生素依照菌種而不同，除依照 WHO 與 GHSA 建議外，尚考慮臨床常用之藥物，與國際常見之抗藥性等來選擇抗生素，依照細菌種類，偵測的定量抗生素名稱如下表所示：

表 1 各重要細菌所測試之常用抗生素種類 (格蘭氏陰性)

Drug Name	<i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
Amikacin	x	x	x		
Amoxicillin/clavulanic acid	x			x	
Ampicillin	x			x	
Ampicillin/sulbactam				x	
Aztreonam	x		x		
Cefaclor				x	
Cefazolin	x				
Cefepime	x			x	
Cefixime				x	
Cefotaxime	x	x			
Cefoxitin	x				
Ceftazidime	x	x	x		
Ceftriaxone				x	
Cefuroxime	x			x	
Chloramphenicol				x	
Ciprofloxacin	x	x	x		x
Clarithromycin				*	
Clindamycin					
Colistin	x	x	x		
Daptomycin					

Doripenem	x	x				
Doxycycline		x	x			
Ertapenem	x					
Erythromycin						x
Gentamicin	x	x	x			x
Imipenem	x	x	x	x		
Levofloxacin	x	x	x	x		
Linezolid						
Meropenem	x	x	x	x		
Minocycline		x				
Nalidixic acid						x
Piperacillin-tazobactam	x	x	x			
Sparfloxacin					x	
Streptomycin						x
Tetracycline					x	x
Tigecycline	x	x				
Tobramycin		x	x			
Trimethoprim-sulfamethoxazole	x	x			x	
Vancomycin						

表 2 各重要細菌所測試之常用抗生素種類 (格蘭氏陽性)

Drug Name	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Amoxicillin/clavulanic acid			x
Ampicillin		x	
Azithromycin			x
Cefotaxime			x
Cefoxitin Screen (for Staph only)	x		
Ceftaroline	x	x	
Ceftazidime			
Ceftriaxone	x	x	x
Cefuroxime			x
Chloramphenicol	x	x	x

Ciprofloxacin	x	x	
Clindamycin			x
Colistin	x		
Daptomycin	x	x	x
Ertapenem			x
Erythromycin	x	x	x
Gentamicin	x		
Gentamicin-HL		x	
Imipenem			x
Levofloxacin	x	x	x
Linezolid	x	x	x
Meropenem			x
Minocycline			
Moxifloxacin	x	x	x
Nitrofurantoin	x	x	
Oxacillin	x		
Penicillin	x		x
Rifampin	x	x	
Streptomycin-HL		x	
Telavancin	x	x	
Tetracycline	x	x	x
Tigecycline	x	x	x
Trimethoprim-sulfamethoxazole	x		x
Vancomycin	x	x	x

4. 新藥種類：

已上市或正在研發之抗微生物製劑，因購買困難，目前先列出候選藥物：
Lefamulin, Murepavadin, imipenem/relebactam, Finafloxacin, Delafloxacin, Nemonoxacin, Omadacycline, Plazomicin, Eravacycline, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, Lascufloxacin, Cefiderocol, Sulopenem, Tebipenem, Cefepime/taniborbactam, Cefepime/zidebactam, Cefepime/AAI101, ETX2514+sulbactam, Meropenem/nacubactam, ceftaroline/avibactam, Iclaprim, Tedizolid, Oritavancin.屆時以能取得之抗生素來進行實驗。

5. 酵素表現型測試：

(1). ESBL confirmatory test 測試 ESBL[6]：

針對三代頭孢子素抗藥者 (ceftazidime or cefotaxime $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)，細菌從培養 18-24 小時的培養皿挑取 3-5 個相同菌落至食鹽水，調整菌液濃度至

0.5 McFarland 標準，將菌落畫至 Mueller-Hinter agar plate 後，同時測定 ceftazidime(CAZ)，cefotaxime (CTX)及這兩種藥物加入 clavulanic acid 的最低抑菌濃度。如加入 clavulanic acid 的 CAZ 或 CTX 之 MIC 比沒加入 clavulanic acid 之 MIC 降低八倍以上，即確認是 ESBL producer。

(2). Modified carbapenem inactivation method (mCIM) 與 EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM) 測試 carbapenemases：

針對 carbapenem 抗藥之腸內菌，將進行此兩項測試，實驗流程遵循 CLSI recommendations 建議 [6]。mCIM 陽性者會在進行 eCIM 實驗。mCIM 與 eCIM 兩者皆陽性者，認定為具有 metallo- β -lactamases，而 mCIM 陽性但 eCIM 陰性者，則具有 serine-carbapenemase。mCIM 陰性者則不再進行 eCIM。

6. 血清型鑑定(serotyping)：

使用兩種方式，包括莢膜腫脹試驗(Quellung reaction)與 multiplex 聚合酶連鎖反應。將肺炎雙球菌細菌從培養 18-24 小時的培養皿挑取 3-5 個相同菌落至食鹽水，調整菌液濃度至 0.5 McFarland 標準，將 0.2-1.0 μ l 細菌溶液跟 antiserum (5 μ l) 與 methylene blue (5 μ l)於載玻片上混合，蓋上蓋玻片，十到十五分鐘後，於 1000 倍顯微鏡下觀察莢膜是否腫脹。聚合酶連鎖反應之引子與條件如過去研究所述[7]，利用 21 組 primer 進行 multiplex 聚合酶連鎖反應，針對 1, 3, 4, 5, 6A/B, 7F, 7C, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 18, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 31, 33, 34, 35B, 35F, 與 38，每次皆有一 internal control (primers cpsA-f and cpsA-r)，依照流行病學分成七次反應，依序將血清型檢出。

7. 脈衝式電泳(pulsed-field gel electrophoresis; PFGE)與多位點序列分型 (Multilocus sequence typing, MLST)：

針對抗藥性細菌進行PFGE與MLST，以釐清是否已群突發，或是國際重視之主要菌株。PFGE各種細菌之實驗流程皆不盡相同，國衛院將使用過往的實驗流程(包埋用瓊脂與電泳參數)如過去發表[8,9]。電泳結束後，以1 ug/ml ethidium bromide染色10 ~ 20分鐘。膠片最後放置在UV平台上觀察，並以數位影像處理系統擷取DNA圖譜影像儲存成數位檔案，以供後續電腦軟體(Bionumics)進行圖譜分析比對。MLST依照pubmed網站所建議(<https://pubmlst.org/databases/>)，用引子增幅七種house-keeping 基因，每種菌種皆不相同，序列將送至pubmed的網站等候指定名稱。

8. 聚合酶連鎖反應(polymerase chain reactions, PCR)：

每種菌種之抗藥基因皆不同，不同抗生素之抗藥基因也不同，將視抗藥性狀況進行聚合酶連鎖反應，以釐清抗藥機制與傳播方式。利用 InstaGene matrix (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) 萃取細菌 DNA，做聚合酶連鎖反應，PCR的產物於 1.5% agarose gel (Promega, 的膠片中進行電泳分析。將 agarose 取出，用 EtBr 染色，以紫外光照射觀察並照相，並純化 PCR 的產物進行 DNA 序列定序，再以 NCBI 網站 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 進行 DNA 序列之 BLAST 比對。

(1). *E. coli* 或 *K. pneumoniae* 等腸內菌：

針對 carbapenem 抗藥者進行聚合酶連鎖反應，標的基因包括 *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *vim*, 與 *bla*_{OXA-48} 等[10]，若對三代頭孢子素抗藥者(ceftazidime or cefotaxime $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)，進行聚合酶連鎖反應，標的包括 ESBL(如 *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, 與 *bla*_{TEM} 等) 以及 AmpC (如 *bla*_{MOX}, *bla*_{CMY}, *bla*_{LAT}, *bla*_{BIL-1}, *bla*_{FOX}, *bla*_{CIT}, *bla*_{ACC}, *bla*_{ACT}, *bla*_{MIR}, *bla*_{DHA}, 與 *bla*_{EBC} 等)。對於 colistin 抗藥者，測試

mcr-1 到-9 的存在[9]，與其前後基因 (*ISApl1*)組成，方法如過去文獻所述 [11]。

(2). *Acinetobacter* spp., and *P. aeruginosa* :

不動桿菌之菌種鑑定使用 multiplex PCR。針對不動桿菌與綠膿桿菌中，carbapenem 抗藥性者針對 class A (*bla*_{NMC}, *bla*_{SME}, *bla*_{IMI}, *bla*_{KPC}, and *bla*_{GES}), class B (*bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{GIM}, *bla*_{SPM}, *bla*_{SIM-1}, and *bla*_{NDM-1})，與 class D (*bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-58-like}, and *bla*_{OXA-51-like})進行 PCR [10]。

(3). *S. aureus* :

聚合酶連鎖反應的目標基因包括：SCC*mec*分型將使用 Multiplex PCR [12]，測試MRSA之*ccr*及*mec* 之分型。Panton-Valentine leukocidin gene [12] 與Accessory gene regulator (Agr) [12]之聚合酶連鎖反應亦同。VISA則是增幅相關抗藥基因包括*walkR*, *vraSR*, and *rpoB*，與*yvqF/vraSR*系統等。daptomycin 相關抗藥基因包括：*mprF*, *yycG* (*walkK*), *vraSR*, *tagA*, and *dltABCD*。Linezolid 相關抗藥基因：*cfr*, 23S rRNA binding site, the ribosomal proteins L3 and/or L4。

(4). *Enterococcus* spp. :

vancomycin 抗藥基因標的，如 *vanA*, *vanB*, *vanC1* 或 *vanC2/C3*。同時用多組引子建構 *Tn1546-like* 附近基因狀態，藉以分型，其引子與實驗流程如[13]所述。

(5). *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza* and *Campylobacter* spp. :

S. pneumoniae 使用國際公認的引子來鑑定其血清型[14]，特別是疫苗的血清型如：serotypes 1, 3, 4, 6B, 14, 18C, 19F, 19A, 與 23F。 *Haemophilus*

influenzae 則針對 amoxicillin 抗藥菌株，使用 Multiplex PCR [15]，偵測如 blaTEM-1 and blaROB-1 等 β -lactamase 基因。*Campylobacter* spp. 不容易單純用定序了解抗藥機制，因此需視抗藥性決定 PCR 標的，必要時進行定序。

9. 次世代基因定序(next generation sequencing)：

我們將採用次世代定序技術(next-generation sequencing)取得臨床分離株之基因體資訊。預計選用新興之 Oxford Nanopore，國衛院已利用此平台多有發表，文獻如：[9] [16]。

(二) 酵母菌型黴菌

1. 收菌流程：

每年從全台各區 TSARY 合作之醫學中心或區域醫院，從門診、住院病人收集不重複之菌血症菌株。2021 年以 TSARY 2018 菌庫收集之菌血症的菌株為主，2020 環境菌株為輔。

2. 菌種鑑定：

由各醫院以生化方式鑑定菌種後，在送至國家衛生研究院統一再次確認菌種，以生化特性、分子生物學或 MALDI-TOF 方式鑑定菌種。

3. 敏感性測試：

使用 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 所建議的 broth microdilution [17]。我們將測試菌株對 amphotericin B、anidulafungin、fluconazole、及 voriconazole 的感受性。不同菌種對藥物抗敏性判讀是依 CLSI 所建議。需要強調的有：Amphotericin B 只提供「流行病學切割值」(epidemiological cut-off values)，我們需要關注 amphotericin B 最低抑菌濃度高於流行病學切割值的菌株。Anidulafungin 主要是 *C. guilliermondii* 及 *C. parapsilosis* 兩種菌一組與其他菌種為另一組。Fluconazole 對 *C. krusei* 效力不好，不建議使用 Fluconazole 治療 *C. krusei* 感染，所以沒有建議藥物抗敏性判讀。因為 *C. glabrata* 容易產生抗藥性，所以在 *C. glabrata* 對 Fluconazole 的抗敏性判讀是沒有感受性，等於或大於 64 mg/l 最低抑菌濃度時，就會判為有抗藥性，這數值是比其他菌種（等於或大於 8 mg/l）相對高。

4. 分子流行病學：

對熱帶念珠菌，我們將依前人發表文獻在實驗室建立方法[18]，以 Multilocus sequence typing 方法來分析親源關係。若有需要及經費時，我們亦以次世代基因定序(next generation sequencing)取得臨床分離株之基因體資訊。

5. 抗藥機制：

我們將以 real-time PCR 來分析可能產生氟康唑抗藥的基因（如 *ERG11*, *CDR1*, *MDR1*...）[19,20]之 mRNA 的表現量。

(三) 絲狀黴菌

1. 收菌流程：

計畫前一年即開始每年收菌，共收集四年，從全台各區 TSARM 合作之醫學中心或區域醫院，從門診、住院病人收集來自所有檢體類別的 *Aspergillus* 臨床菌株。由於 TSARM 在 2020 年與 2022 年就會例行收菌（用於計劃 2021 年與 2023 年），所以這兩年會直接由 TSARM 之菌庫中拿取 *Aspergillus* 臨床菌株。2021 年與 2023 年則請各醫院協助「額外」收 *Aspergillus* 臨床菌株（用於計劃 2022 年與 2024 年），收菌流程與 TSARM 相似，但與 TSARM 無關。

2. 菌種鑑定：

除以傳統型態學鑑定外，也將以分子鑑定方式將絲狀黴菌鑑定到「種」(species)，方法如下。以 PCR 方式放大 *Aspergillus* 菌株的 internal transcribed spacer (ITS) 及 calmodulin 基因片段，所得基因序列再與國際黴菌序列資料庫，如 GenBank database、NCBI Reference Sequence Database (RefSeq)、International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) ITS Database、CBS-KNAW

database 等，進行列序列比對以確定菌種。亦會視研究需要使用其它鑑定工具，如 microarray、matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF) 或 whole genome sequencing 等方法，輔助菌種之鑑定[21-23]。

3. 抗黴菌藥物敏感性試驗：

針對重要的致病性菌株，將依循「臨床與實驗室標準協會」(Clinical and Laboratory Standards Institute)所述肉湯微量稀釋法(broth microdilution method)操作指引進行藥敏試驗並判讀試驗結果[24]。測試藥物包含 amphotericin B、itraconazole、voriconazole、posaconazole、isavuconazole 及 echinocandin drugs 等抗黴菌藥物。

4. 抗藥機轉研究：

針對上述試驗所發現的抗藥菌株，進行抗藥機轉研究，如分析 azole 抗藥 *A. fumigatus* 是否帶有抗藥性相關的基因突變(如 Cyp51 A 突變)、抗藥相關基因或 drug efflux pump 表現量是否增加等[25,26]。

5. 菌株親緣關係分析：

使用基因序列分析法比較抗藥菌株間的親緣關係。如使用 microsatellite genotypic analysis 方法，分析 azole 抗藥 *A. fumigatus* 菌株與國內外已發表的臨床及環境抗藥菌株間之親緣關係(國內外抗藥菌株基因資訊可由已發表文獻獲得) [25-28]。

6. 資料分析：

分析內容包含：

- (1). 不同檢體類別的 *Aspergillus* 菌株菌種分布
- (2). 不同 *Aspergillus species* 對不同抗黴菌藥物的敏感性概況
- (3). Azole 抗藥 *A. fumigatus* 的 *Cyp51A* 抗藥基因型趨勢
- (4). 分析性國內外 *Aspergillus* 抗藥菌株間的親緣關係，監測有無主要流行 clone 廣泛散佈

(四) 風險溝通、衛教宣導、響應活動及網際網絡推廣等，以促進民眾對抗藥性之健康識能：

1. 利用網路意見領袖與藝術家，進行知識推廣之科普教育

現代人多仰賴網友或社群意見領袖分享健康資訊，過去用生硬的方式灌輸醫療資訊，民眾常顯得興趣缺缺，要讓健康知識好吸收，可以利用社群平台，並順應使用者習慣，透過有創意與特色的圖文、生動的影音或線上活動，吸引民眾主動前來互動、分享，從中增進健康識能。今年度與國立科學工藝博物館一起企劃、設計相關教具或動畫之製作，以期能達到加深民眾印象之效果。

2. 利用肉品與環境菌株做額外之分析，與農方合作、發表並進行民眾衛教

國衛院感疫所與農委會農業藥物毒物試驗所已有共同執行合作計畫，將收集到台灣各區作物土壤唑類抗藥人類致病黴菌(主要為 *Candida tropicalis* 及 *A. fumigatus*)，這些環境唑類抗藥黴菌，將與此 CDC 四年計畫所收集到臨床抗藥黴菌進行親緣關係分析，了解有無優勢菌株或高致病力菌株在台灣各地傳播情形，並評估抗藥菌對人類健康衝擊的程度。此外，與農方的合作計畫也將進行土壤樣本中各種唑類農藥（與人類使用之唑類抗

生素類似)殘餘量與人類具抗藥性的致病黴菌培養陽性率的相關性分析,辨識與唑類抗藥人類致病黴菌的產生或存在有關的重點農藥。雙方將定期分析與討論監測結果,研究成果可做為評估是否將人類致病菌黴菌列入農藥登記「非目標生物毒性試驗」風險評估微生物及將特定唑類農藥(與人類使用之唑類抗生素類似)納入「化學農藥 10 年減半」政策優先減量使用化學農藥清單的本土流病實證資料。此部分符合農方共同辦理抗生素合理使用宣導與響應活動之目標。亦將邀請農方出席相關研討會,包括每兩年一次的醫療院所及社區抗藥菌研討會與 Symposium of Medical mycology, 共同討論與宣導抗生素合理使用。

動物細菌方面,感疫所定期採檢肉品(豬肉、雞肉、牛肉等)之抗藥細菌,可與此次 CDC 計畫收集之細菌做對比,評估抗藥改變程度,與抗藥菌傳播與演化,並配合農方呼籲之「無抗(生素)飼養」,改以益生菌或酵素飼養,增進動物福祉,減少抗藥性。成果將與農方有良好溝通後,有共識再行發表並教育大眾。亦將邀請農方出席相關研討會,共同討論與宣導抗生素合理使用。

三、 結果

結果依照執行成果，分成三大部分，分項描述：

- (一) 建立主動監測網與菌株收集平台，偵測抗藥性、抗藥機制或新興抗藥性基因
- (二) 衛教宣導，提高民眾對抗藥性議題之正確認知
- (三) 舉辦抗藥性會議與諮詢會議

- (一) 建立主動監測網與菌株收集平台，偵測抗藥性、抗藥機制或新興抗藥性基因：

此部分以細菌、酵母菌型黴菌與絲狀黴菌等三部分呈現：

1. 細菌：

細菌部分，2021 年使用 2020 TSAR(TSAR XII)收集之菌株，而 TSAR XII 共有 25 家醫學中心或區域醫院參加，包含：台北區 5 家(國泰醫療財團法人國泰綜合醫院、羅東博愛醫院、天主教靈醫會羅東聖母醫院、三軍總醫院及醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院)、北區 2 家(敏盛綜合醫院及衛生福利部桃園醫院)、中區 8 家(彰化基督教醫院、中山醫學大學附設醫院、光田醫療社團法人光田綜合醫院、秀傳醫療社團法人秀傳紀念醫院、童綜合醫療社團法人童綜合醫院、台中榮民總醫院、仁愛醫療財團法人大里仁愛醫院及澄清綜合醫院中港分院)、南區 3 家(台灣基督長老教會新樓醫院、戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院及成功大學醫學院附設醫院)、高屏區 4 家(長庚紀念醫院高雄院區、高雄醫學大學附設中和紀念醫院、國軍高雄總醫院及高雄榮民總醫院)與東區 3 家(台灣基督教門諾會醫療財團法人門諾醫院、衛生福利部花蓮醫院、佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院)；TSAR XII 共收集約 7,300 株細菌，涵蓋 *Escherichia coli* 1,706 株、

Klebsiella pneumoniae 711 株、*Acinetobacter baumannii* 218 株、*Pseudomonas aeruginosa* 573 株、*Staphylococcus aureus* 766 株、*Enterococcus faecium* 213 株、*Streptococcus pneumoniae* 47 株、*Campylobacter spp.* 5 株及 *Haemophilus influenzae* 81 株等；其中來自血液檢體之菌株數量分別為：*Escherichia coli* 542 株、*Klebsiella pneumoniae* 213 株、*Acinetobacter baumannii* 32 株、*Pseudomonas aeruginosa* 80 株、*Staphylococcus aureus* 200 株、*Enterococcus faecium* 38 株，而 *Streptococcus pneumoniae*、*Campylobacter spp.* 及 *Haemophilus influenzae* 因血液來源過少故無列出。

本計畫是使用 2020 年之菌株結果，但因為 TSAR 收菌方法一致，具有可比較性，因此特地將 TSAR 過去結果，與本計畫得出之結果相比。相關結果依菌種分別描述於下方：

E. coli

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 14,516 株 *E. coli*；2002 年收集到 1,062 株，而 2020 年收集到 1,706 株，有上升的趨勢。主要檢體來源為尿液。2020 年最主要的來源亦為尿液，共 903 株，其次為血液(542 株)；呼吸道及傷口感染之檢體來源的平均比例較少。

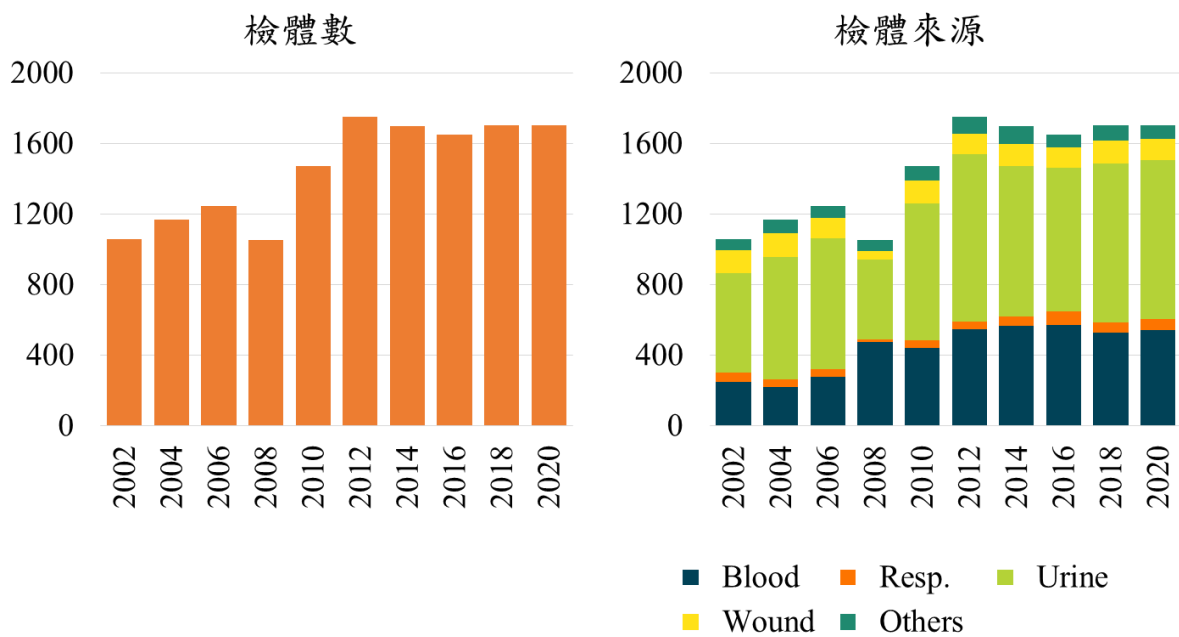
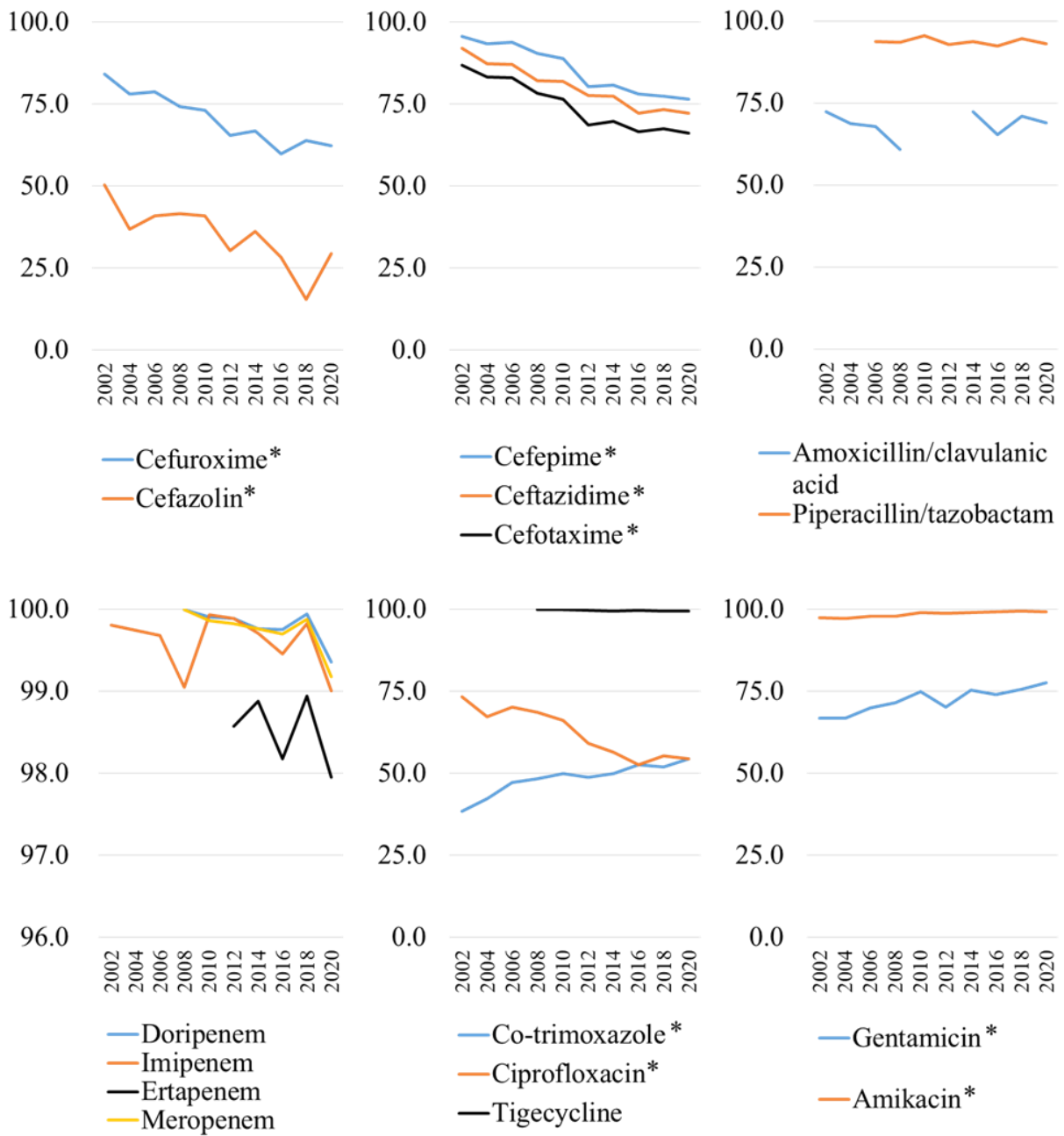


圖 1 歷年 *E. coli* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

依照 2020 年 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 所設定的 breakpoint 來判別評判標準，此處皆以非尿液之 breakpoint 來判讀。Cefuroxime 敏感性在 2002 年為 84.1%，至 2020 年下降為 62.3%、Cefazolin 在 2002 年為 50.5% 至 2020 年為 29.4%、Cefepime 在 2002 年為 95.8% 至 2020 年為 76.6%、Ceftazidime 在 2002 年為 92.1% 至 2020 年為 72.2%、Cefotaxime 在 2002 年為 86.9% 至 2020 年為 66.1%，此類抗生素之敏感性有逐年下降的趨勢。Amoxicillin/clavulanic acid、Piperacillin/tazobactam 等敏感性數值則維持持平。Carbapenems 類抗生素(包含 Doripenem、Imipenem、Ertapenem 與 Meropenem)較無明顯下降趨勢，敏感性數值大約都在 98% 以上。Fluoroquinolones 類敏感性下降，Aminoglycosides 類抗生素之敏感性數值則持平或上升。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 2 歷年 *E. coli* 敏感性

表 3 各區 E. coli 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i> %S					
	台北 (N=309)	北 (N=149)	中 (N=621)	南 (N=221)	高屏 (N=249)	東 (N=157)
Amikacin	99.7	100.0	98.7	99.1	100.0	100.0
Amoxicillin/Clavulanic acid	70.9	69.1	67.6	65.2	71.5	72.0
Cefazolin	30.1	28.9	27.9	27.6	32.9	31.2
Cefepime	78.3	71.1	77.9	71.9	74.7	82.2
Cefotaxime	65.0	61.1	67.5	61.1	65.5	75.8
Ceftazidime	71.5	70.5	72.1	69.2	72.7	78.3
Cefuroxime	61.5	57.0	63.0	57.9	60.6	74.5
Ciprofloxacin	52.4	49.7	56.4	54.8	55.4	52.9
Doripenem	99.4	98.7	99.5	98.6	100.0	99.4
Ertapenem	98.4	98.0	98.1	97.3	98.0	97.5
Gentamicin	75.4	79.2	78.4	75.6	77.1	80.3
Imipenem	99.0	98.7	98.7	98.6	100.0	99.4
Meropenem	99.4	98.7	99.2	98.2	100.0	99.4
Piperacillin/Tazobactam	93.2	92.6	93.2	90.0	94.8	93.6
Tigecycline	99.7	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	54.0	51.0	54.3	53.4	57.8	54.8

(3). Carbapenem-resistant *E. coli* :

對於 4 種 Carbapenem 類抗生素(Doripenem、Imipenem、Ertapenem、Meropenem)等任一種產生抗藥性，即定義為 Carbapenem-resistant；而 Carbapenem-resistant *E. coli* 從 2014 年 0.09% 上升到 2020 年 1.35%。2020 年共檢測到 12 株具 Carbapenemase 基因之 Carbapenem-resistant *E. coli*，分別為 *bla*_{IMP} (2 株), *bla*_{KPC} (5 株), *bla*_{KPC}/*bla*_{OXA-48} (1 株), *bla*_{NDM} (1 株), *bla*_{OXA-48} (2 株), *bla*_{OXA-48}/*bla*_{NDM} (1 株)。

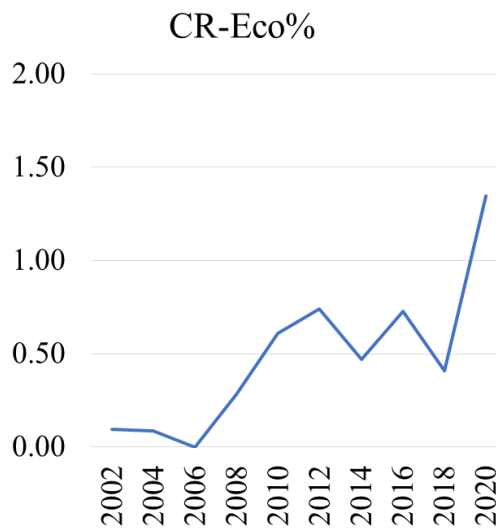


圖 3 歷年 Carbapenem-resistant *E. coli* 百分比

表 4 歷年 Carbapenem-resistant *E. coli* 檢出之 Carbapenemase 基因

年份	<i>bla</i> _{IMP}	<i>bla</i> _{KPC}	<i>bla</i> _{NDM}	<i>bla</i> _{OXA-48}	<i>bla</i> _{VIM}
2014	1				
2016				1	1
2018			1	1	
2020	2	6	2	4	

(4). *mcr* gene in *E. coli* :

2015 年底於中國發現由 plasmid 傳播之 colistin 抗藥性基因 *mcr-1*；而台灣調查研究在人類、動物、零售肉類中都發現具有 *mcr-1* plasmid 之菌株。從 TSAR 菌株庫、零售肉類菌株 868 株及病豬肉類菌株 1,879 株，針對 Colistin 抗藥的 *E. coli* 進行 *mcr-1* 基因 PCR 檢測。從時序上來看，具有 *mcr-1* 基因的 *E. coli* 之比例逐漸上升；人類臨床菌株具有 *mcr-1* 基因之百分比從 0.09% 上升至 1.93%，零售肉類菌株具有 *mcr-1* 基因之百分比從 1.1% 上升至 10%，而病豬分離菌株具有 *mcr-1* 基因之百分比則從 12.5% 上升至 51.6%。

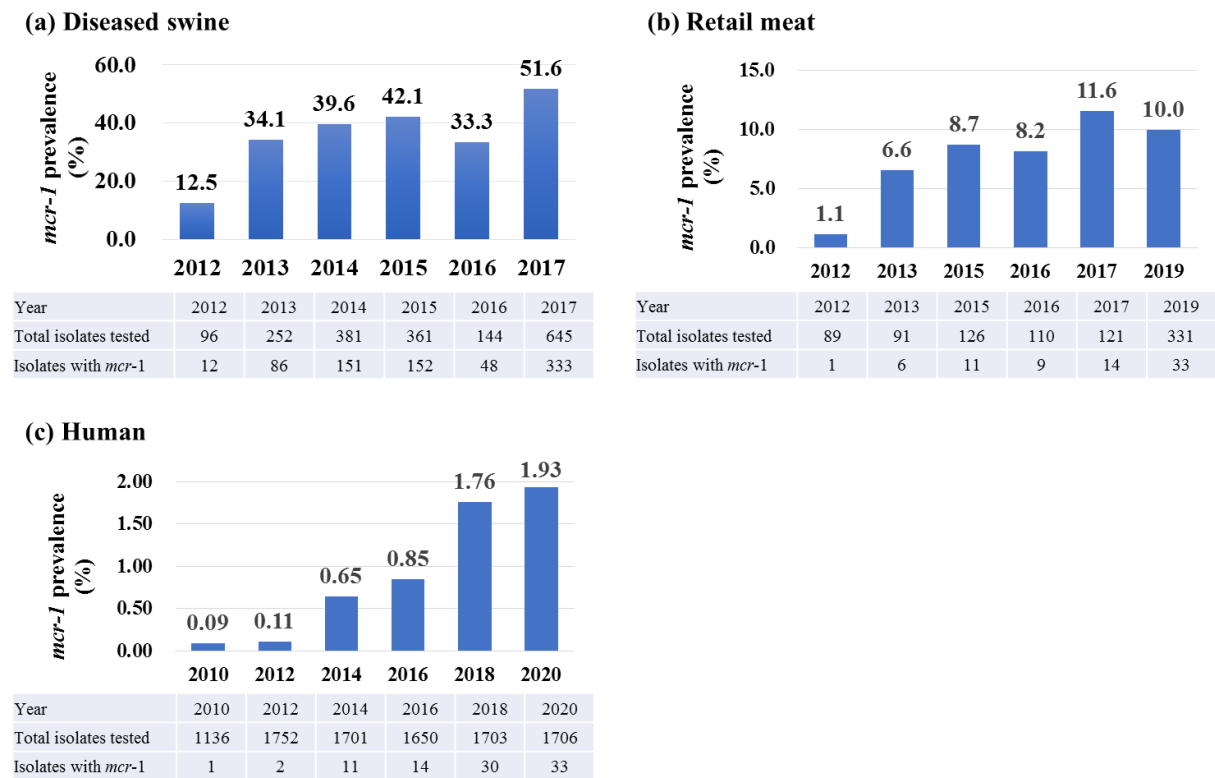


圖 4 病豬、零售肉類及人類來源之 *E.coli mcr-1* 的增加

K. pneumoniae

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 7,059 株 *K. pneumoniae*；2002 年收集到 573 株，而 2020 年收集到 711 株，有上升趨勢；檢體來源平均分布在血液、尿液及呼吸道感染檢體，但傷口來源的比例較少。

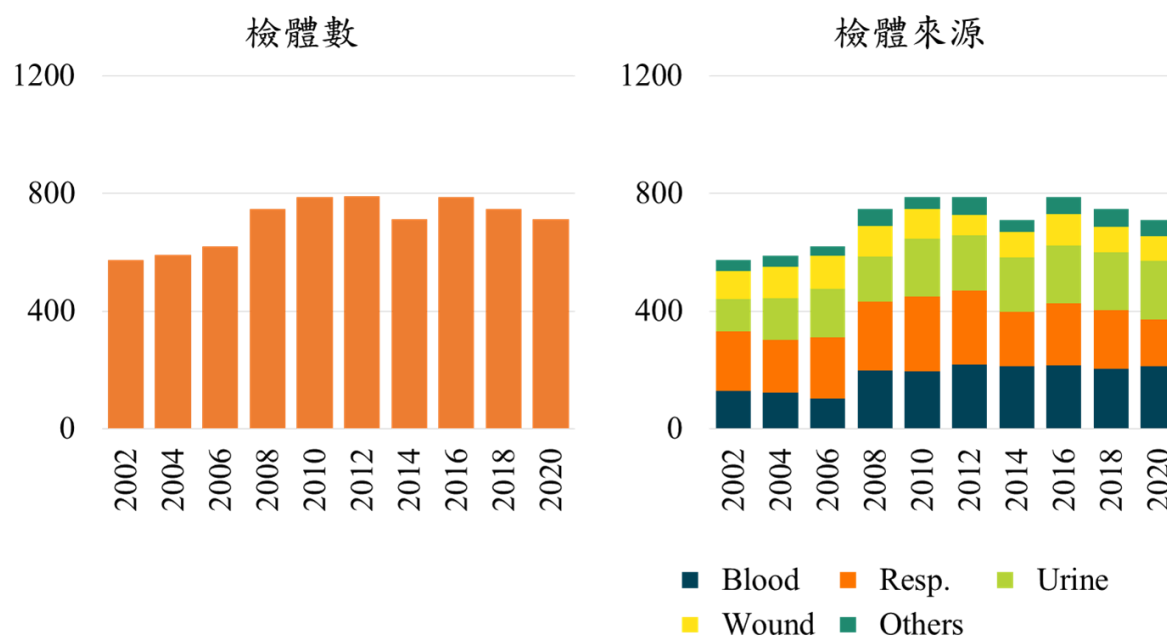
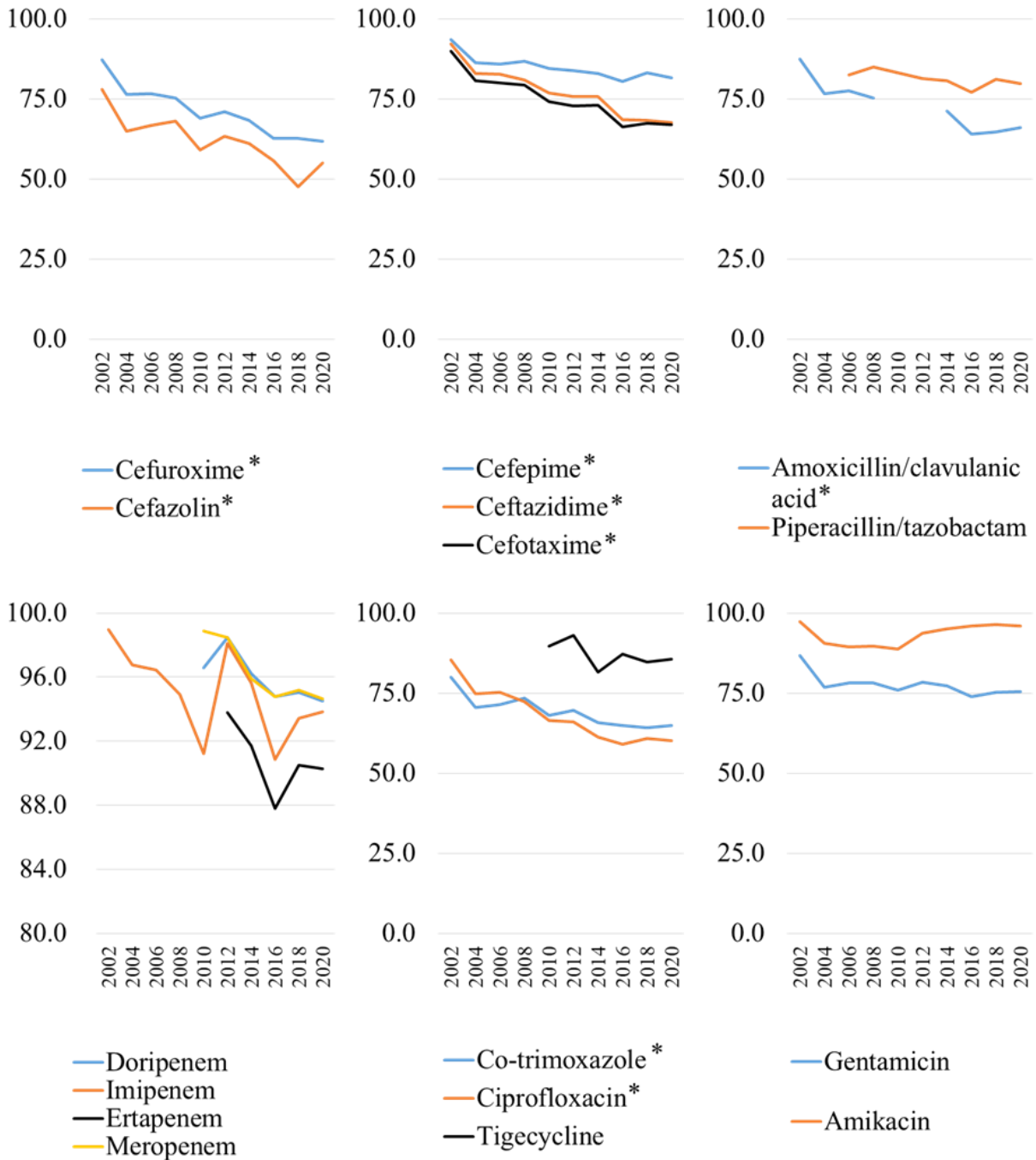


圖 5 歷年 *K. pneumoniae* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

Cefuroxime 在 2002 年敏感性為 87.3% 至 2020 年為 61.7%、Cefazolin 在 2002 年為 78% 至 2020 年為 55.1%、Cefepime 在 2002 年為 93.5% 至 2020 年為 81.7%、Ceftazidime 在 2002 年為 92.3% 至 2020 年為 67.7%、Cefotaxime 在 2002 年為 89.9% 至 2020 年為 67.1%，皆有逐年下降的趨勢；Amoxicillin/clavulanic acid、Piperacillin/tazobactam 等敏感性亦有些微下降；Doripenem、Imipenem、Ertapenem、Meropenem 敏感性雖維持在 90% 以上，

但仍有下降； Tetracyclines 類、Quinolones 類抗生素敏感性數值下降，而唯一持平的是 Aminoglycosides 。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 6 歷年 *K. pneumoniae* 敏感性

表 5 各區 *K. pneumoniae* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>K. pneumoniae</i> %S					
	台北 (N=111)	北 (N=68)	中 (N=238)	南 (N=81)	高屏 (N=134)	東 (N=79)
Amikacin	96.4	95.6	95.4	90.1	98.5	98.7
Amoxicillin/Clavulanic acid	60.4	66.2	67.6	53.1	72.4	72.2
Cefazolin	51.4	55.9	56.3	43.2	59.7	60.8
Cefepime	73.0	79.4	86.1	66.7	90.3	83.5
Cefotaxime	57.7	66.2	70.6	56.8	73.1	70.9
Ceftazidime	61.3	66.2	70.2	56.8	73.1	72.2
Cefuroxime	54.1	60.3	64.7	48.1	69.4	65.8
Ciprofloxacin	49.5	63.2	66.8	45.7	64.9	59.5
Doripenem	90.1	95.6	94.1	90.1	97.8	100.0
Ertapenem	82.9	91.2	89.5	84.0	97.0	97.5
Gentamicin	73.0	79.4	77.3	63.0	73.1	87.3
Imipenem	90.1	95.6	93.3	87.7	97.8	98.7
Meropenem	90.1	95.6	94.5	90.1	97.8	100.0
Piperacillin/Tazobactam	73.9	76.5	83.2	61.7	89.6	83.5
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	66.7	63.2	67.6	58.0	64.2	64.6
Tigecycline (EUCAST)	85.6	83.8	84.9	80.2	91.0	84.8

(3). Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* :

對於 4 種 Carbapenems 類抗生素，如：Doripenem、Imipenem、Ertapenem、Meropenem 等任一抗生素產生抗藥性，定義為 Carbapenem-resistant；比例從 2002 年開始比例往上攀升，共有 270 株為 Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*，其中有 129 株為 carbapenemase-producing。KPC 及 OXA-48 是兩種最常見的 Carbapenemase gene；將 2014-2020 年帶有 *bla*KPC 的 *K.*

pneumoniae 跑脈衝電泳 (pulse-fieldgelectrophoresis, PFGE)，結果顯示 2014-2016 多為 clonal expansion，但 2020 年基因型則十分分散。

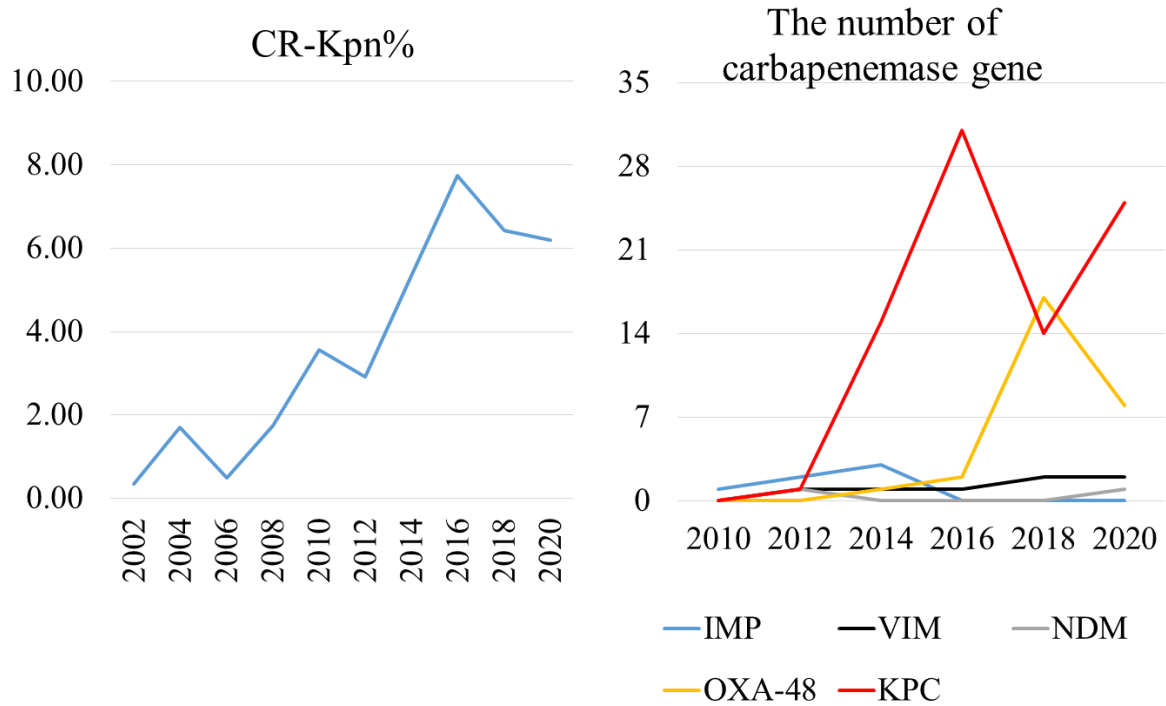


圖 7 歷年 Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 百分比與 carbapenemase gene 檢出數

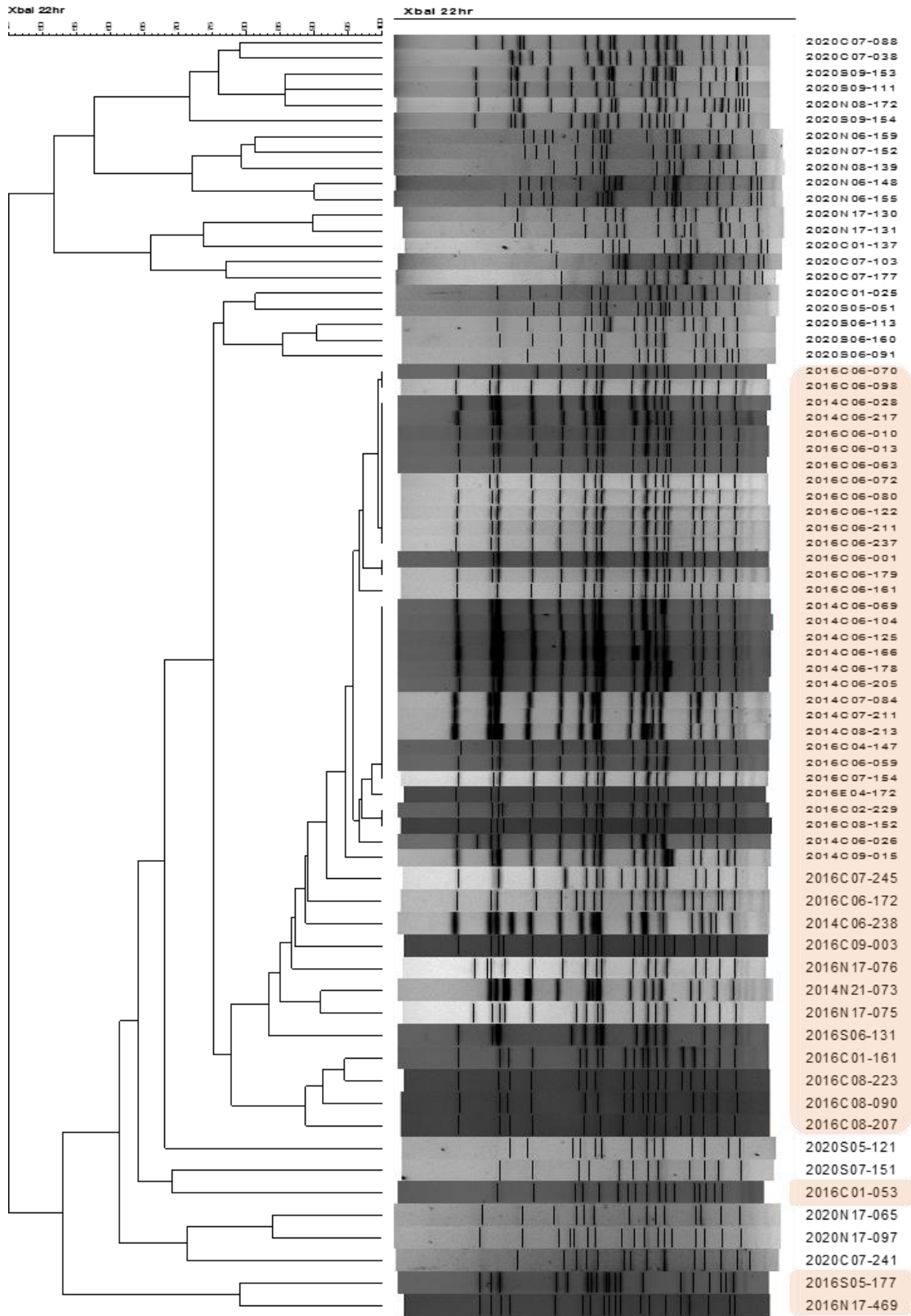


圖 8 2014-2020 年具 *blaKPC* 之 *K. pneumoniae* 脈衝式電泳分型情形

(4). *mcr* gene in *K. pneumoniae* :

2018 年於 *K. pneumoniae* 中發現 *mcr* 基因，從各種檢體皆有檢出，遍佈全台，帶有的 *mcr* gene 多為 *mcr-1* 及 *mcr-8*，所幸對 Carbapenem 皆具敏感性。

表 6 2018-2020 年檢出 *mcr* 基因之 *K. pneumoniae*

Isolate ID	Hospital type	Specimen type	patient location	Age	<i>mcr</i> -like gene
2018C01-239	MC	Blood	Non-ICU	>65	<i>mcr-1</i>
2018S06-082	RH	Pus/discharge	Non-ICU	18-65	<i>mcr-1</i>
2018S07-013	MC	Urine	OPD/ER	Unknown	<i>mcr-3</i>
2018N16-148	RH	Urine	ICU	>65	<i>mcr-8</i>
2018N17-066	MC	Ascites	Non-ICU	>65	<i>mcr-8</i>
2018C01-046	MC	Blood	OPD/ER	>65	<i>mcr-8</i>
2020S05-080	RH	Urine	NON-ICU	>65	<i>mcr-8</i>
2020S09-069	MC	Others	NON-ICU	>65	<i>mcr-1</i>
2020S09-208	MC	Blood	OPD/ER	18-65	<i>mcr-1</i>
2020N24-062	RH	Others	NON-ICU	>65	<i>mcr-1</i>

P. aeruginosa

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 6,144 株 *P. aeruginosa*；2002 年至 2020 年每次收集的數量皆類似，約 600 株。主要檢體來自於呼吸道感染，其次為尿液或是傷口感染。

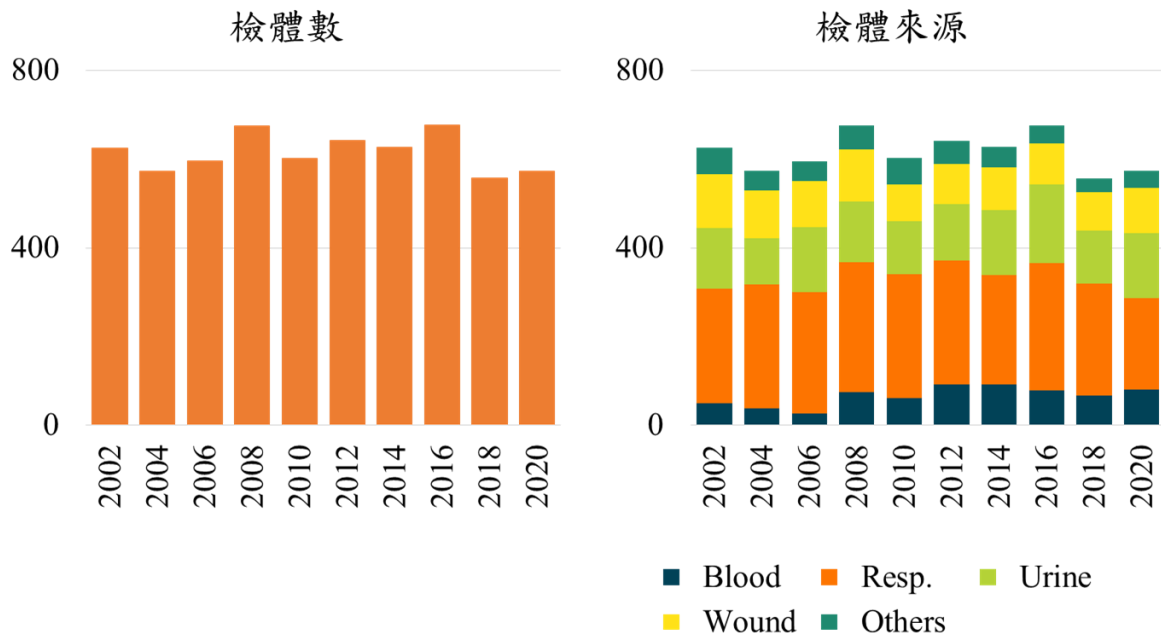
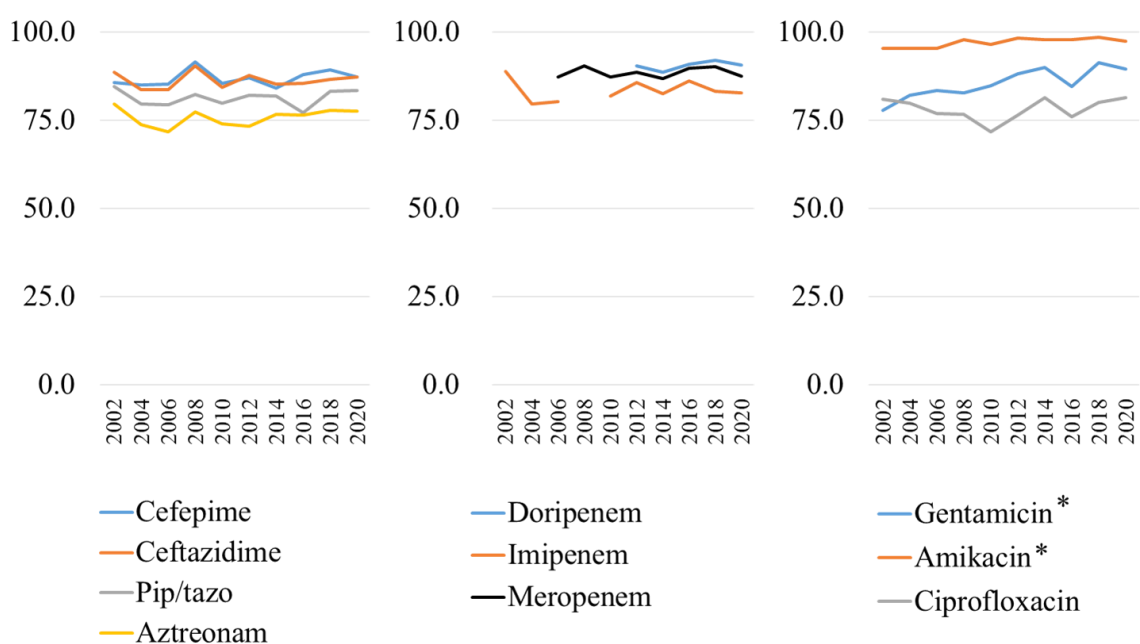


圖 9 歷年 *P. aeruginosa* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

P. aeruginosa 各種抗生素之敏感性並無太大變化。Cefepime 在 2002 年敏感性為 85.6% 至 2020 年為 87.3%、Ceftazidime 在 2002 年敏感性為 88.6% 至 2020 年為 87.3%；Piperacillin/Tazobactam 在 2002 年為 84.6% 至 2020 年為 83.4%；Aztreonam 在 2002 年為 79.7% 至 2020 年為 77.7%。Doripenem、Imipenem、Meropenem 敏感性數值都在 80% 以上；而針對 Fluoroquinolones 類、Aminoglycosides 類抗生素敏感性數值亦持平。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 10 歷年 *P. aeruginosa* 敏感性

表 7 各區 *P. aeruginosa* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>P. aeruginosa</i> %S					
	台北 (N=100)	北 (N=47)	中 (N=187)	南 (N=63)	高屏 (N=101)	東 (N=75)
Amikacin	97.0	97.9	98.4	95.2	98.0	96.0
Aztreonam	73.0	76.6	82.4	76.2	84.2	65.3
Cefepime	76.0	83.0	93.6	87.3	92.1	82.7
Ceftazidime	79.0	78.7	93.6	87.3	94.1	78.7
Ciprofloxacin	85.0	91.5	81.3	81.0	93.1	54.7
Doripenem	92.0	87.2	91.4	85.7	97.0	84.0
Gentamicin	90.0	93.6	93.0	84.1	92.1	78.7
Imipenem	90.0	78.7	82.4	76.2	93.1	68.0
Meropenem	92.0	85.1	88.2	81.0	96.0	76.0
Piperacillin/Tazobactam	76.0	76.6	89.8	84.1	92.1	69.3

Acinetobacter calcoaceticus- *Acinetobacter baumannii* complex (Acb complex)

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 3,088 株 Acb complex；2008-2012 期間數量有突升，後來逐年減少，最高數量可達 400 株以上，但 2020 年僅有 218 株。主要檢體來自於呼吸道感染，佔總體來源的一半以上。

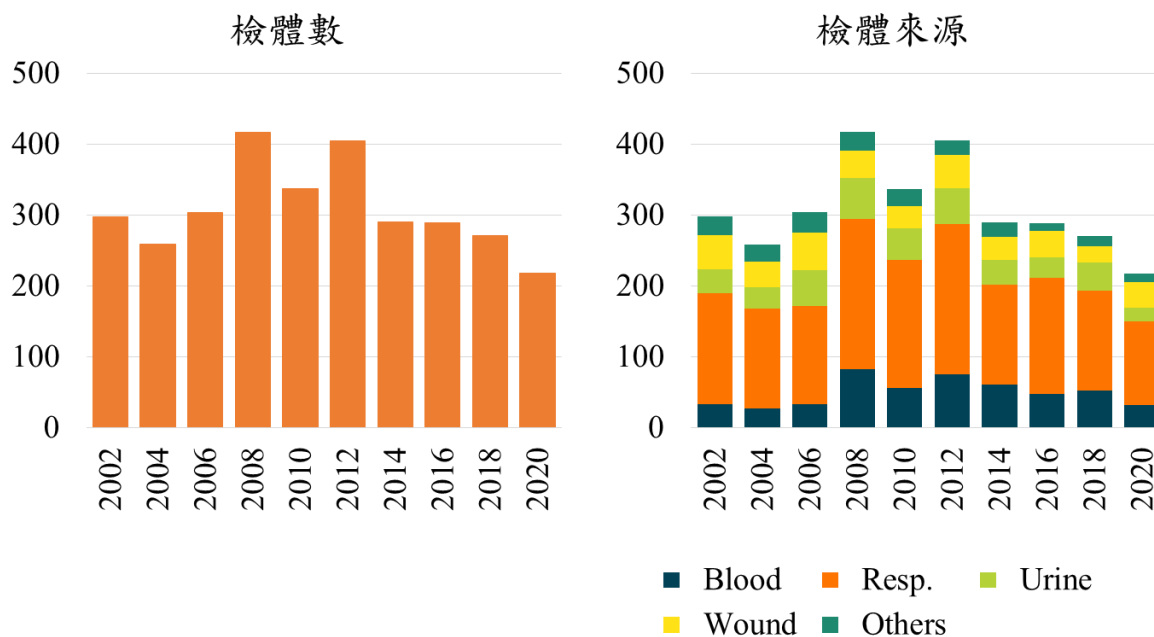
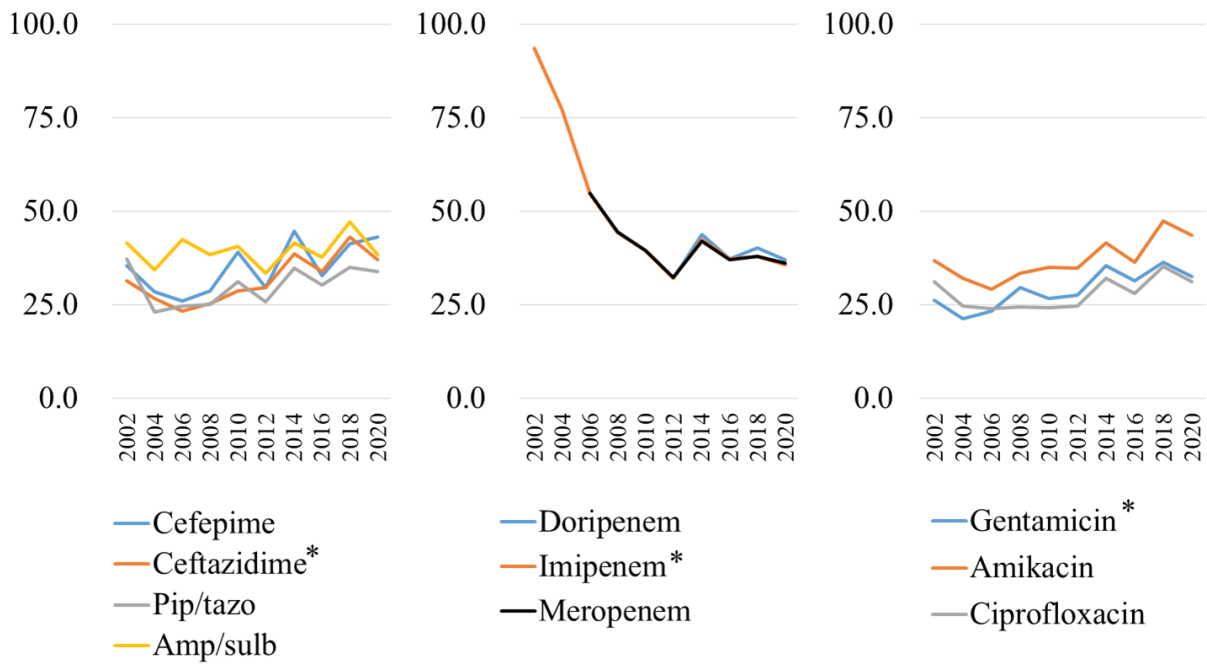


圖 12 歷年 *Acinetobacter* complex 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

Cefepime 敏感性在 2002 年為 35.6% 至 2020 年為 43.1%、Ceftazidime 在 2002 年為 31.5% 至 2020 年為 37.2%；Piperacillin/Tazobactam 及 Ampicillin/Sulbactam 在 2002 年至 2020 年敏感性上升。Fluoroquinolones 類、Aminoglycosides 類抗生素敏感性也上升。眾多抗生素敏感性上升之主要原因為：非 *baumannii* 的 *Acinetobacter* spp.(如 *pittii*、*nosocomialis*、*seifertii* 等) 數量變多，而其對各種抗生素具高敏感性。唯一例外是 Carbapenems 類抗生素，如 Doripenem、Imipenem、Meropenem 敏感性則巨幅下降。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 13 歷年 *Acinetobacter* complex 敏感性

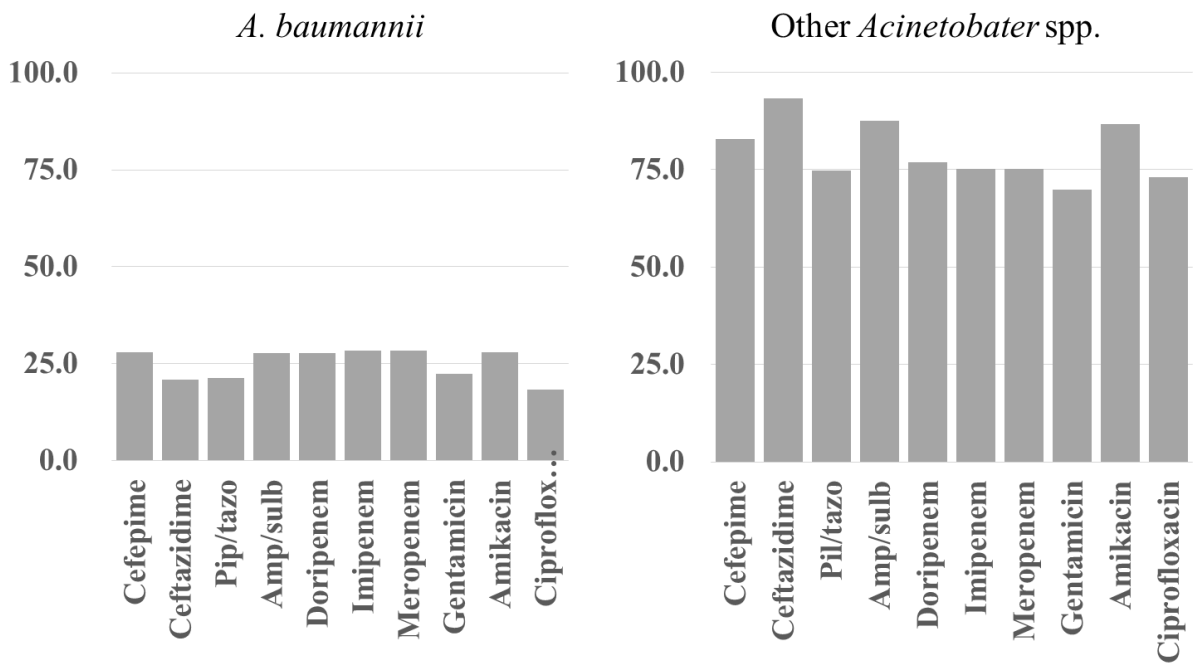


圖 14 *A. baumannii* 與其他 *Acinetobacter* spp. 敏感性之比較

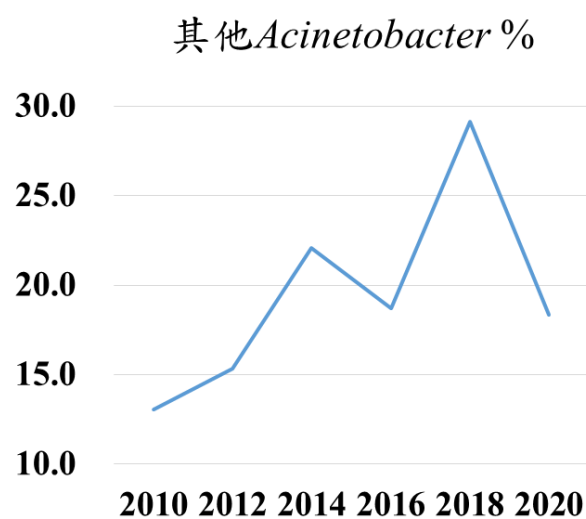


圖 15 歷年來 Acb complex 中其他 *Acinetobacter* spp. 的增加

表 9 各區 *Acinetobacter baumannii* complex 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>Acinetobacter baumannii</i> complex %S					
	台北 (N=46)	北 (N=15)	中 (N=79)	南 (N=32)	高屏 (N=28)	東 (N=18)
Amikacin	50.0	N/A	45.6	31.3	46.4	N/A
Ampicillin/Sulbactam	47.8	N/A	36.7	25.0	46.4	N/A
Cefepime	43.5	N/A	49.4	40.6	46.4	N/A
Ceftazidime	45.7	N/A	36.7	28.1	42.9	N/A
Ciprofloxacin	30.4	N/A	31.6	25.0	42.9	N/A
Doripenem	41.3	N/A	36.7	28.1	46.4	N/A
Gentamicin	34.8	N/A	27.8	28.1	42.9	N/A
Imipenem	39.1	N/A	36.7	25.0	46.4	N/A
Meropenem	39.1	N/A	36.7	25.0	46.4	N/A
Piperacillin/Tazobactam	39.1	N/A	35.4	21.9	42.9	N/A

(3). Carbapenemase gene in Acb complex :

*bla*_{OXA-23} 與 *bla*_{OXA-24} 是較常出現在 Acb complex 中的 Class D carbapenemase 基因型。

表 10 Carbapenemase genes in carbapenem-non-susceptible Acb complex

	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2016	2018	2020
GES									1	
GIM										1
IMP							3			
NDM								1		
VIM									4	
ISAbal- OXA-23-like	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	32	104
OXA24-like			9	18	31	52	39	24	30	25
ISAbal- OXA-51-like	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5	7
OXA58-like	4	1		4	2	9	6	4	6	5

H. influenzae

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 2,563 株 *H. influenzae*；2002 年至 2020 年數量大幅減少，主要檢體來自於呼吸道感染。

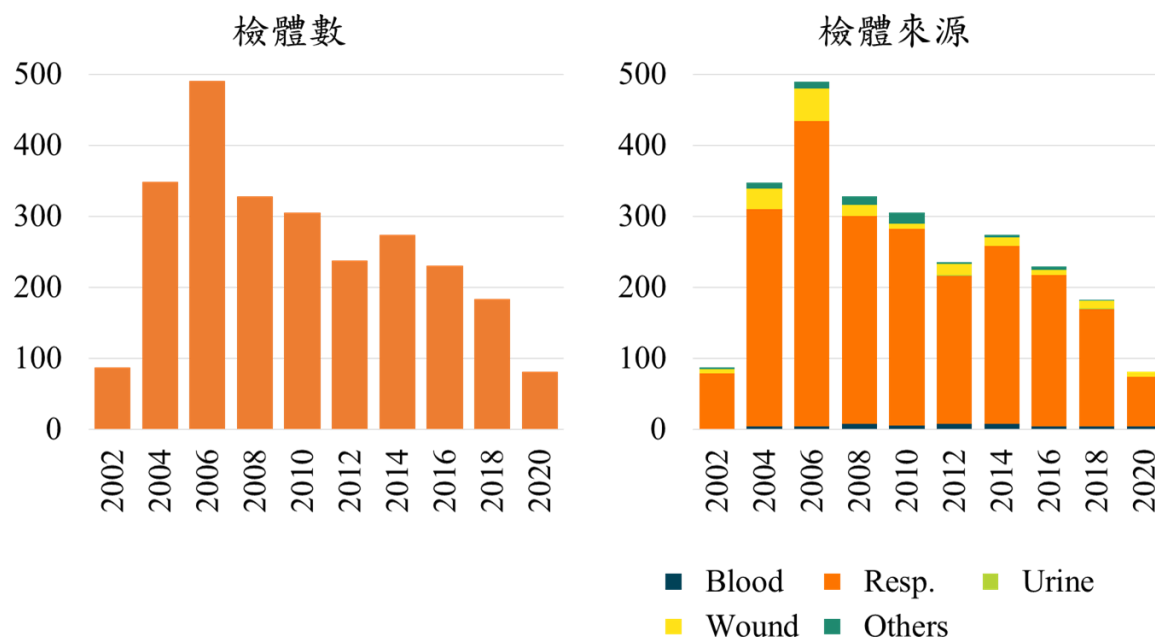
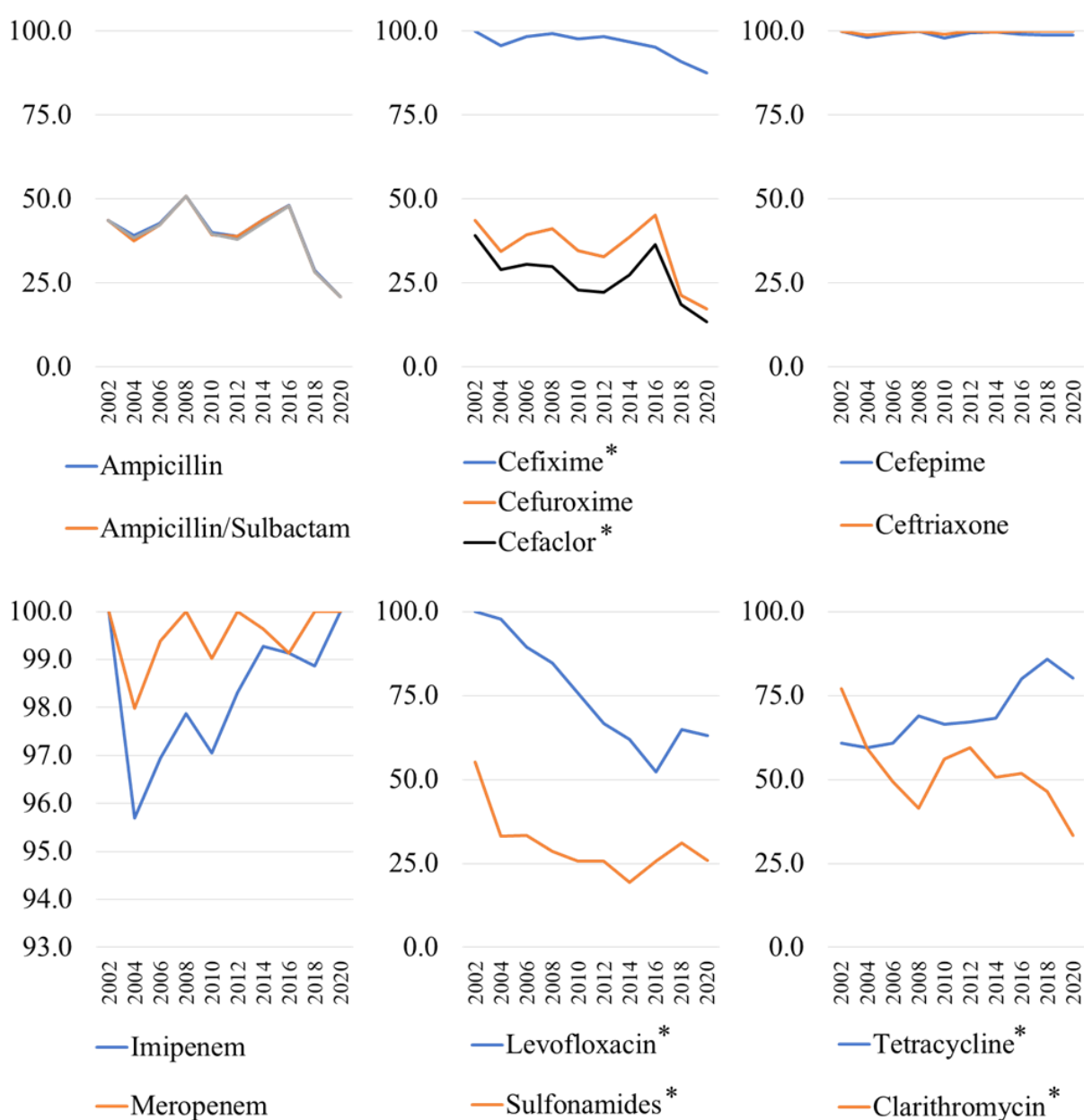


圖 16 歷年 *H. influenzae* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

Ampicillin/sulbactam 與 Ampicillin 敏感性類似，在 2002 年至 2020 年皆持平。Cefixime、Cefuroxime、Cefaclor 敏感性皆有下降，而後線抗生素 Cefepime、Ceftriaxone 敏感性皆維持在 98% 以上。Imipenem、Meropenem 敏感性數值維持在 95% 以上。Fluoroquinolone、Sulfonamides 與 Clarithromycin 則在下降，唯有 Tetracyclines 敏感性上升。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 17 歷年 *H. influenzae* 敏感性

表 11 各區 *H. influenzae* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>H. influenzae</i> %S					
	台北 (N=4)	北 (N=4)	中 (N=56)	南 (N=7)	高屏 (N=3)	東 (N=7)
Ampicillin	N/A	N/A	14.3	N/A	N/A	N/A
Ampicillin/Sulbactam	N/A	N/A	14.3	N/A	N/A	N/A
Cefaclor	N/A	N/A	8.9	N/A	N/A	N/A
Cefepime	N/A	N/A	98.2	N/A	N/A	N/A
Cefixime	N/A	N/A	87.5	N/A	N/A	N/A
Ceftriaxone	N/A	N/A	100.0	N/A	N/A	N/A
Cefuroxime	N/A	N/A	12.5	N/A	N/A	N/A
Clarithromycin	N/A	N/A	32.1	N/A	N/A	N/A
Imipenem	N/A	N/A	100.0	N/A	N/A	N/A
Levofloxacin	N/A	N/A	58.9	N/A	N/A	N/A
Meropenem	N/A	N/A	100.0	N/A	N/A	N/A
Tetracycline	N/A	N/A	76.8	N/A	N/A	N/A
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	N/A	N/A	17.9	N/A	N/A	N/A

S. aureus

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 7,792 株 *S. aureus*；2002 年至 2020 年有微幅下降，平均每次收集的數量約 700 株，菌株平均分布在北中南三區，東部醫學中心或區域醫院較少；主要檢體來自於傷口感染，其次則為血液。

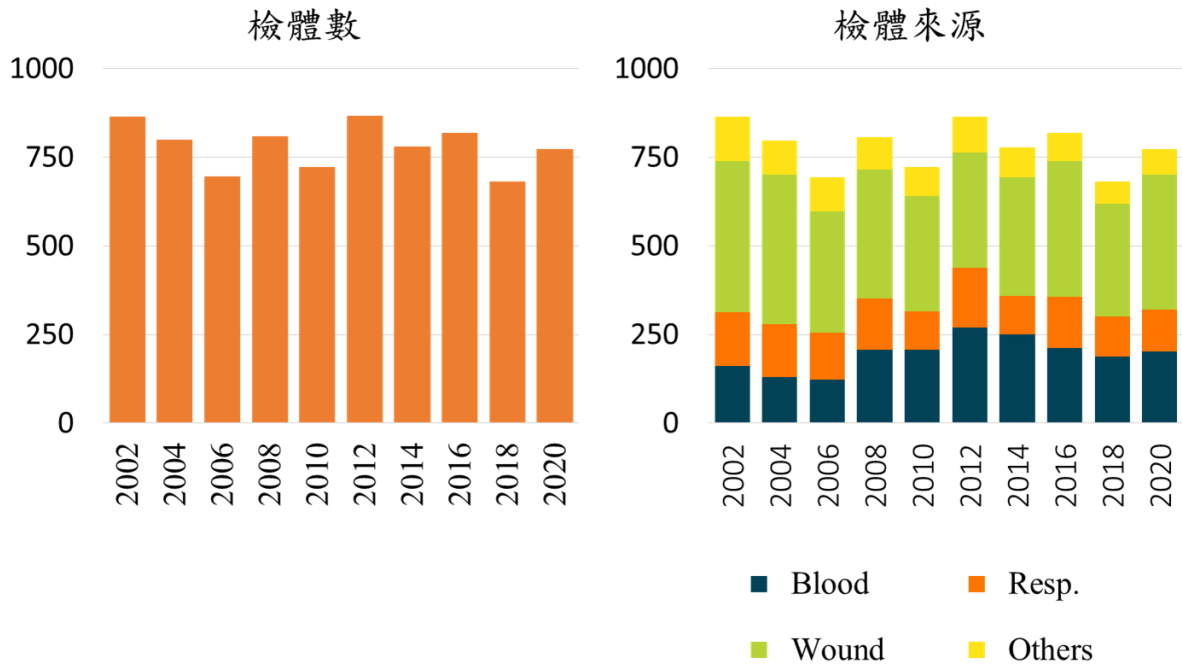


圖 18 歷年 *S. aureus* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

對 Penicillin G、Oxacillin、Rifampin、Gentamicin、Ciprofloxacin 敏感性持平；Erythromycin、Clindamycin、Co-trimoxazole、Vancomycin、Daptomycin、Linezolid、Tigecycline 抗生素敏感性上升。

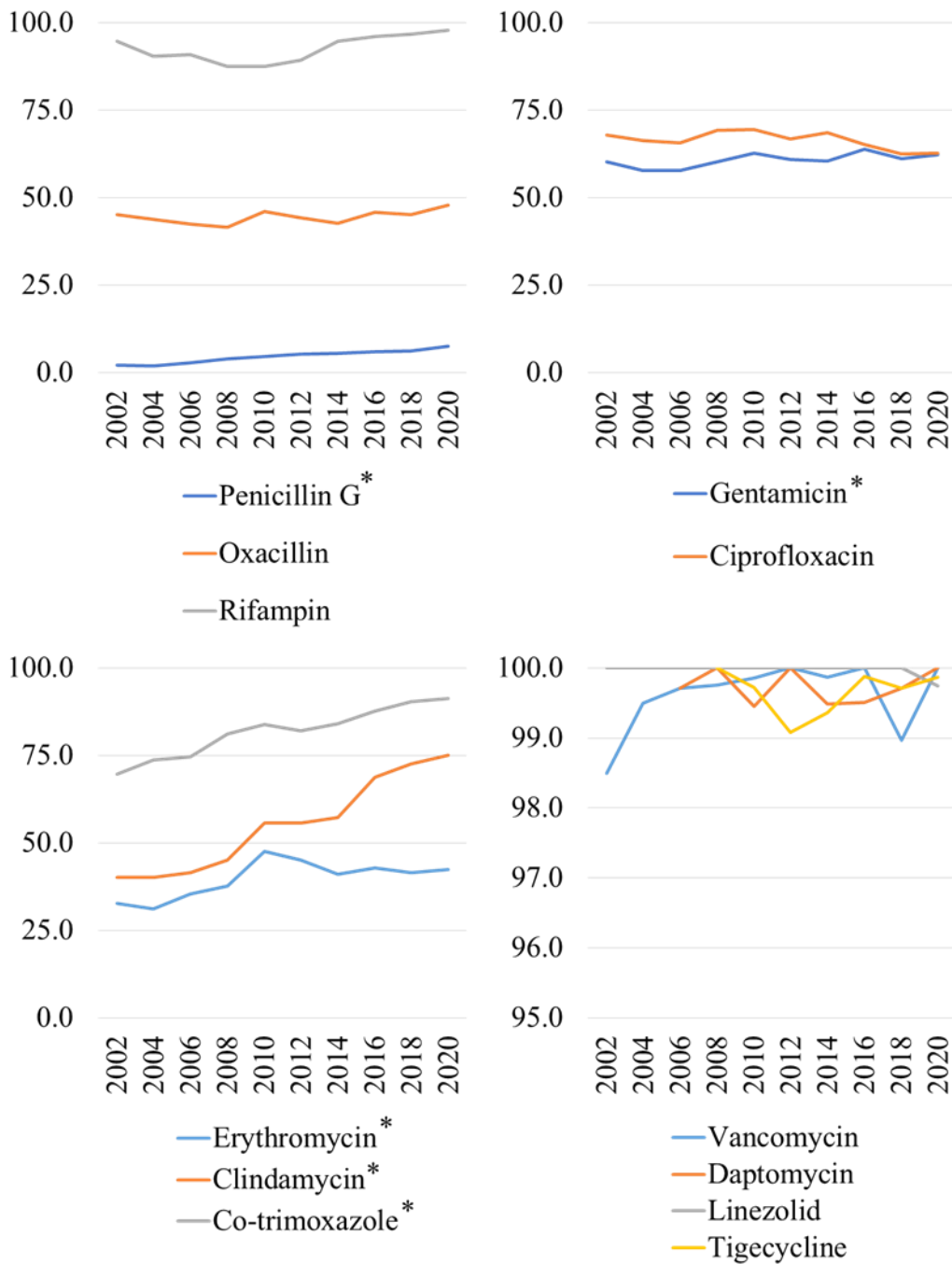


圖 19 歷年 *S. aureus* 敏感性

表 12 各區 *S aureus* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>S aureus</i> %S					
	台北 (n=144)	北 (n=78)	中 (n=252)	南 (n=98)	高屏 (n=99)	東 (n=101)
Cefoxitin	49.3	43.6	53.2	38.8	52.5	40.6
Ceftaroline	98.6	97.4	98.0	99.0	100.0	99.0
Chloramphenicol	78.5	70.5	66.3	69.4	67.7	69.3
Ciprofloxacin	67.4	56.4	66.7	53.1	72.7	50.5
Clindamycin	77.1	75.6	76.2	75.5	65.7	78.2
Daptomycin*	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Erythromycin	41.7	48.7	40.9	36.7	49.5	40.6
Gentamicin	68.1	70.5	59.5	61.2	53.5	64.4
Levofloxacin	68.8	59.0	69.8	58.2	76.8	53.5
Linezolid	100.0	100.0	99.2	100.0	100.0	100.0
Oxacillin	49.3	43.6	53.2	38.8	52.5	40.6
Penicillin G	12.5	9.0	9.1	2.0	4.0	5.0
Rifampin	97.9	94.9	98.0	98.0	98.0	100.0
Tetracycline	67.4	60.3	57.5	63.3	77.8	64.4
Tigecycline	100.0	98.7	100.0	100.0	100.0	100.0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	91.7	91.0	90.5	92.9	92.9	89.1
Vancomycin	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

*SDD results are reported as susceptible.

(3). Methicillin-resistant *S. aureus* 在加護病房盛行率下降：

相對於一般病房、門診或急診，加護病房分離出 MRSA 的比例有明顯下降。ST5-II, ST59-Vt、ST59-IV、ST239-III 等比率下降，取而代之的是 ST8-IVa (USA300)，其抗菌譜與其他 ST 基因型不同，因此 MRSA 之敏感性有所變化，ST8-Iva 對於 Clindamycin 與 Sulfonamides 等 non- β -lactams 抗藥性較低（除了 Fluoroquinolones 之外），因此總體 MRSA 抗藥性下降，唯一例外是 Ciprofloxacin 抗藥性仍維持在 60% 以上。

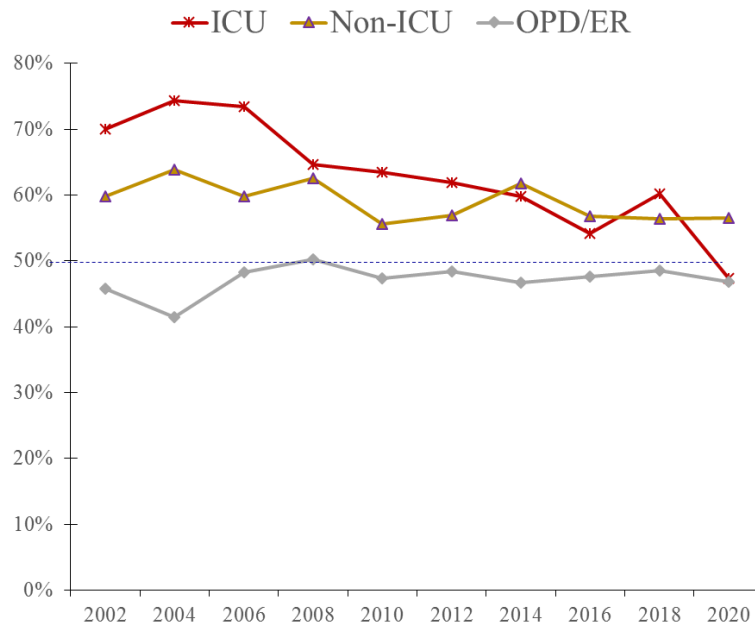


圖 20 加護病房、一般病房、門診或急診之 Methicillin-resistant *S. aureus* 分離率

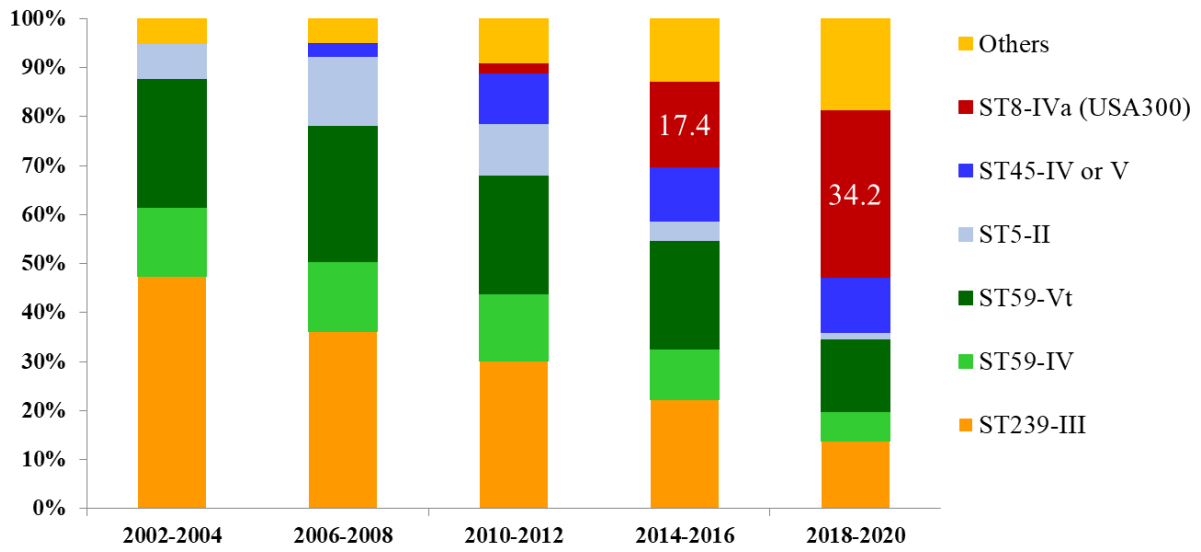
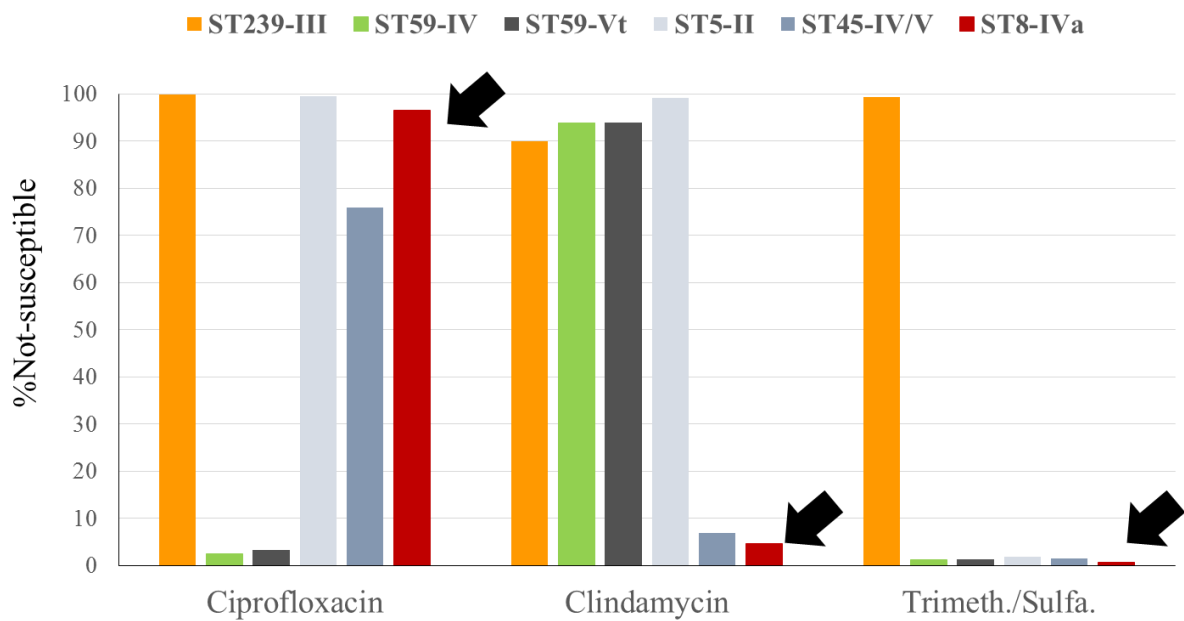


圖 21 歷年 MRSA 之 ST 基因型比例



Data: TSAR III, 2002 – TSAR XII, 2020 combined.
Differences in other non-β-lactam agents not shown.

圖 22 不同 ST 基因型 MRSA 抗菌譜之差異

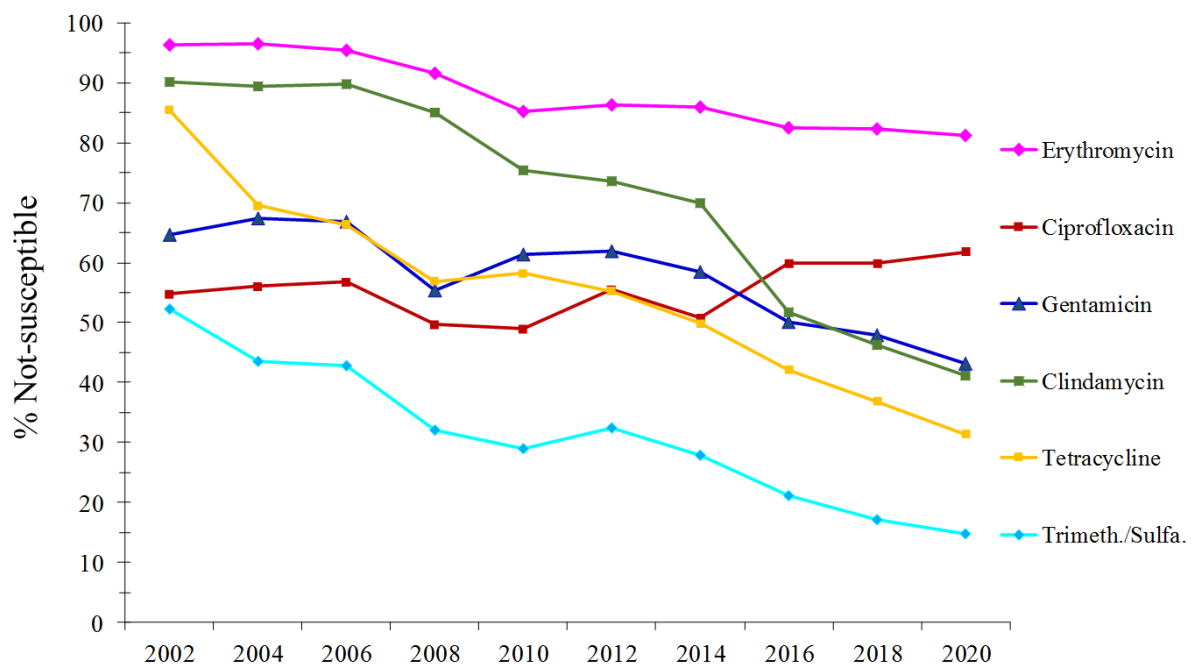


圖 23 歷年 MRSA 之敏感性變化

表 13 各區 MRSA 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	MRSA %S					
	台北 (n=72)	北 (n=43)	中 (n=118)	南 (n=60)	高屏 (n=47)	東 (n=59)
Cefoxitin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ceftaroline	97.2	95.3	95.8	98.3	100.0	98.3
Chloramphenicol	69.4	62.8	55.1	61.7	42.6	52.5
Ciprofloxacin	40.3	27.9	36.4	31.7	53.2	27.1
Clindamycin	62.5	55.8	55.9	65.0	42.6	66.1
Daptomycin*	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Erythromycin	16.7	23.3	16.1	23.3	19.1	18.6
Gentamicin	65.3	62.8	49.2	65.0	36.2	54.2
Levofloxacin	41.7	30.2	39.0	36.7	57.4	28.8
Linezolid	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Oxacillin	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Penicillin G	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Rifampin	98.6	93.0	96.6	98.3	95.7	100.0
Tetracycline	70.8	62.8	58.5	73.3	83.0	71.2
Tigecycline	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	87.5	83.7	81.4	90.0	89.4	83.1
Vancomycin	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

*SDD results are reported as susceptible.

E. faecium

(1). 概述：

2002-2020 年共收集 1,369 株 *E. faecium*；其數目大幅上升，從 2002 年的 49 隻上升至 2020 年之 208 隻，各區域皆有上升；主要檢體來自於尿液。

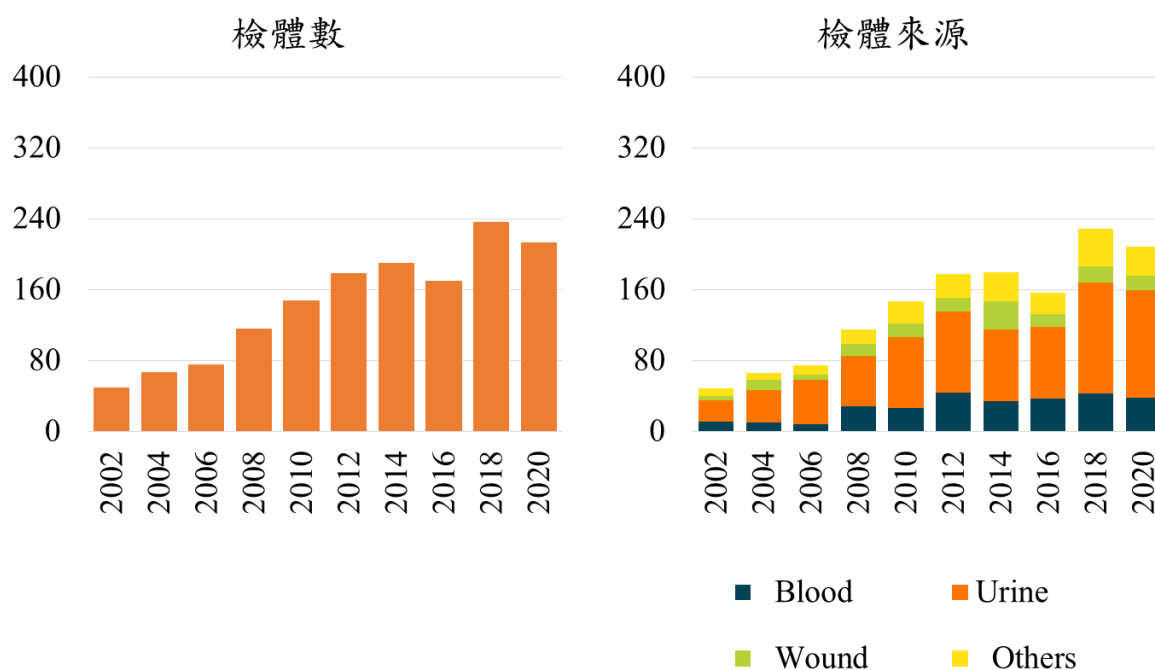
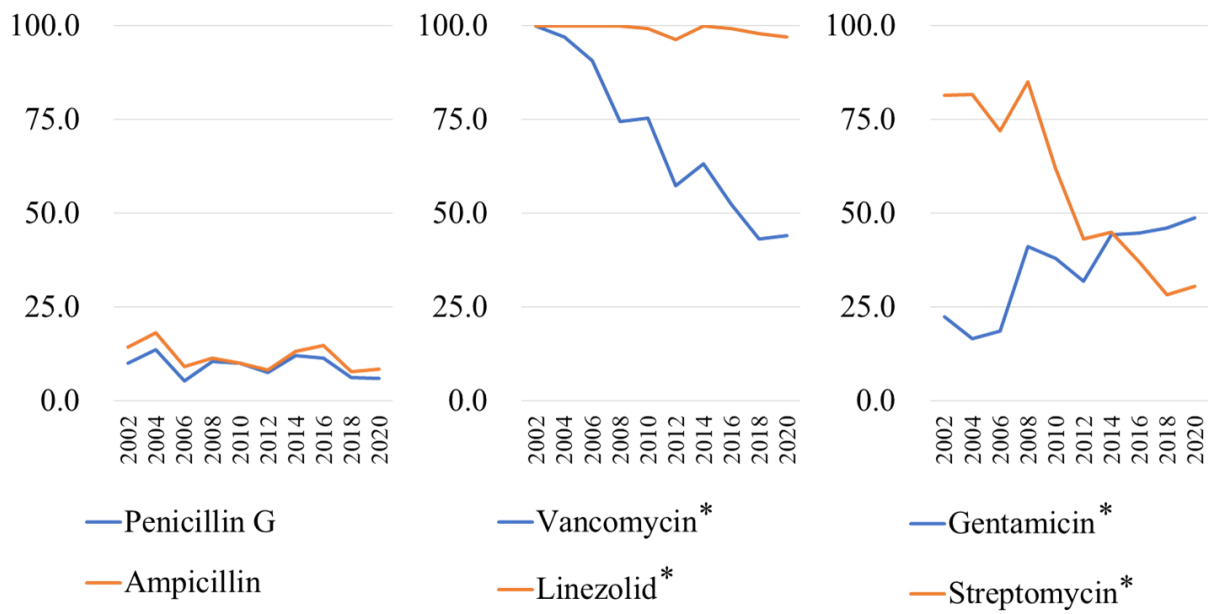


圖 24 歷年 *E. faecium* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

Penicillin G 及 Ampicillin 抗生素敏感性十分低，不到 10%；Vancomycin 敏感性從 100% 下降到 44.2%，所幸 Linezolid 仍在 97% 以上。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 25 歷年 *E. faecium* 敏感性

表 14 各區 *E. faecium* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>E. faecium</i> %S					
	台北 (N=44)	北 (N=14)	中 (N=57)	南 (N=24)	高屏東 (N=24)	東 (N=36)
Ampicillin	9.1	N/A	7.0	8.3	25.0	2.8
Chloramphenicol	50.0	N/A	70.2	91.7	70.8	41.7
Ciprofloxacin	6.8	N/A	3.5	8.3	8.3	0.0
Daptomycin*	95.5	N/A	100.0	100.0	100.0	97.2
Erythromycin	4.5	N/A	0.0	37.5	0.0	0.0
Gentamicin-High	36.4	N/A	54.4	58.3	70.8	36.1
Levofloxacin	6.8	N/A	3.5	8.3	12.5	2.8
Linezolid	93.2	N/A	98.2	100.0	100.0	100.0
Nitrofurantoin	38.6	N/A	43.9	66.7	41.7	55.6
Penicillin G	11.4	N/A	1.8	8.3	16.7	0.0
Rifampin	13.6	N/A	12.3	8.3	12.5	11.1
Streptomycin-High	25.0	N/A	40.4	50.0	41.7	5.6
Tetracycline	25.0	N/A	14.0	12.5	33.3	47.2
Vancomycin	40.9	N/A	54.4	37.5	50.0	30.6

*SDD results are reported as susceptible.

(3). *E. faecium* 盛行率：

在 *Enterococcus spp.* 中 *E. faecalis* 及 *E. faecium* 較常被分離出的兩個致病腸球菌種，*E. faecium* 2002 年開始出現比例原為 12.5% 逐年上升至 2020 年已有 36.7%。由於對 Vancomycin 的抗藥性絕大部分發生於 *E. faecium*，所不論是 Vancomycin-susceptible *E. faecium* 或者 Vancomycin-resistant *E. faecium* 中，其他後線抗生素如 Daptomycin、Linezolid、Tigecycline 的抗藥性比例所幸都不高 (<3%)。

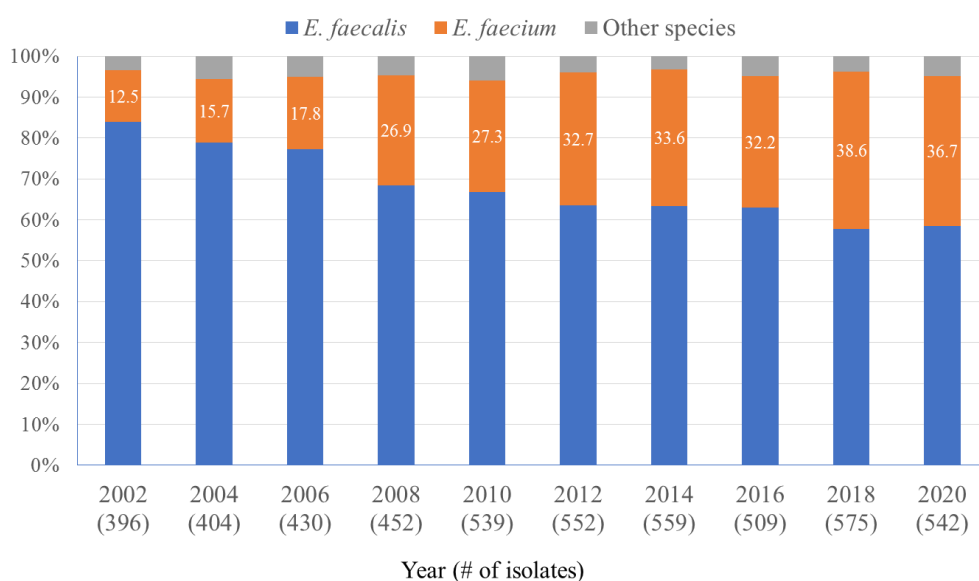


圖 26 歷年 *Enterococcus* spp. 之分離情形

表 15 腸球菌對其他藥物的 non-susceptibility rate

Agent	<i>E. faecalis</i> ^a (n = 1695)	<i>E. faecium</i> (Em) (n = 908)	
		VREm (n = 439)	VSEm (n = 469)
Daptomycin ^b	3.2	1.4	2.3
Linezolid	7.9	0.9	2.8
Tigecycline ^c	0.5	2.5	1.5

^aThere were only 3 Van-R *E. faecalis* isolates so they are not analyzed separately.

^bFor *E. faecium*, daptomycin susceptible is only in SDD category

^cEUCAST breakpoints used for Tigecycline (S, ≤ 0.25 µg/mL; R, > 0.25 µg/mL).

表 16 各區 VRE 基因型分析(2020 年)

	台北(44 株)		北(n=14)		中(57 株)		南(24 株)		東(36 株)		高屏(24 株)	
	n	%	n=	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VRE	26	59.1	N/A	N/A	26	45.6	15	62.5	25	69.4	12	50.0
genotype												
vanA	26	100.0	N/A	N/A	26	100.0	15	100.0	25	100.0	12	100.0
vanB	0	0.0	N/A	N/A	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

S. pneumoniae

(1). 概述：

2002 年至 2020 年共收集 1,928 株 *S. pneumoniae*；2002 年至 2020 年收集的菌株數量明顯下降。主要檢體來自於呼吸道感染，無菌區來源較少。

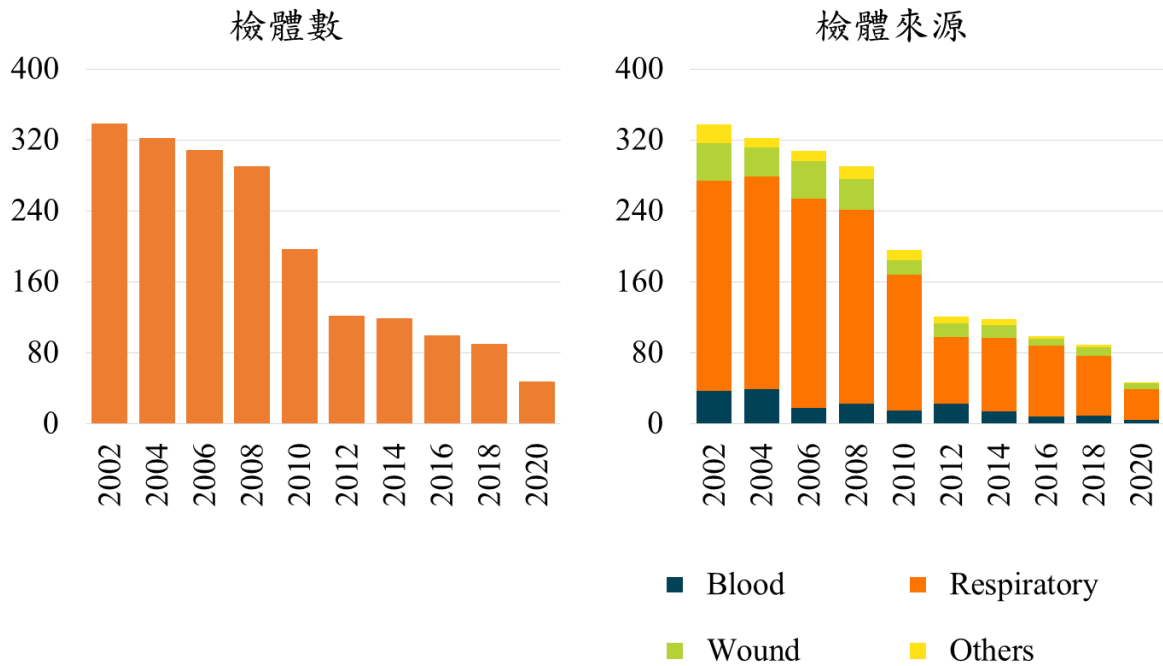
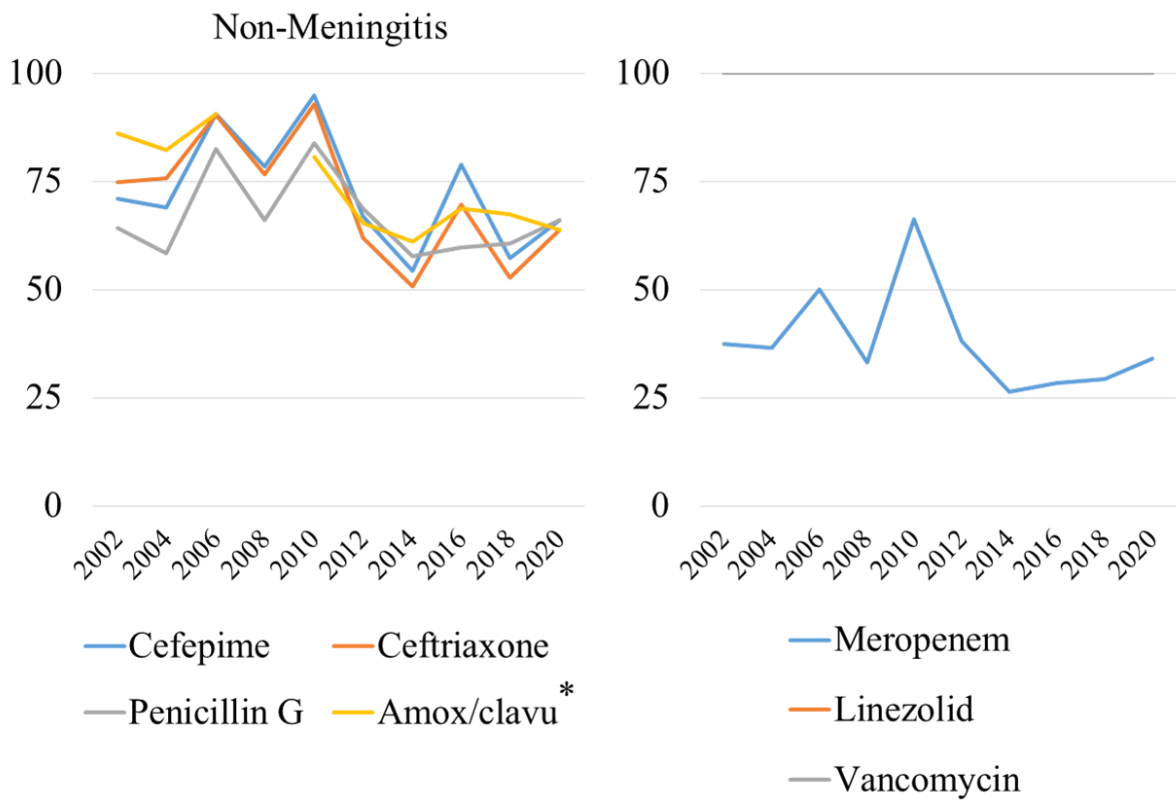


圖 27 歷年 *S. pneumoniae* 基本資訊統計

(2). 敏感性測試：

Vancomycin 及 Linezolid 的敏感性維持 100%，但 meropenem 近年較低，約在 25%。*S. pneumoniae* 有不同的判讀標準，分為 Meningitis 及 non-meningitis；依照 Meningitis 標準判讀時，Cefepime 及 Ceftriaxone 的敏感性變化劇烈，Penicillin G 則是從 25% 往下降到 20%；以 non-meningitis 標準判讀時，Cefepime、Ceftriaxone、Penicillin G 則是逐年下降。



* Trend analysis $P < 0.05$

圖 28 歷年 *S. pneumoniae* 敏感性

表 17 各區 *S. pneumoniae* 的敏感性(2020 年)

Antimicrobial agent	<i>S. pneumoniae</i> %S					
	台北 (N=10)	北 (N=1)	中 (N=24)	南 (N=2)	高屏 (N=3)	東 (N=7)
Amoxicillin/Clavulanic acid	N/A	N/A	66.7	N/A	N/A	N/A
Cefepime	N/A	N/A	66.7	N/A	N/A	N/A
Ceftriaxone	N/A	N/A	66.7	N/A	N/A	N/A
Linezolid	N/A	N/A	100.0	N/A	N/A	N/A
Meropenem	N/A	N/A	29.2	N/A	N/A	N/A
Penicillin G	N/A	N/A	70.8	N/A	N/A	N/A
Vancomycin	N/A	N/A	100.0	N/A	N/A	N/A

(3). 疫苗對於 *S. pneumoniae* 的盛行率之影響：

S. pneumoniae 有將近 92 種以上的血清型，大約只有 30 種血清型會造成人類感染，而在臨床上常見的感染大多集中於 13 種的血清型。而在 2002 年尚未接種疫苗前 *S. pneumoniae* 盛行率高達將近 80%，而在接種包含 13 種血清型(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)的結合型疫苗(PCV13)，這些血清型比例逐年下降，2020 年僅佔 19.1%。

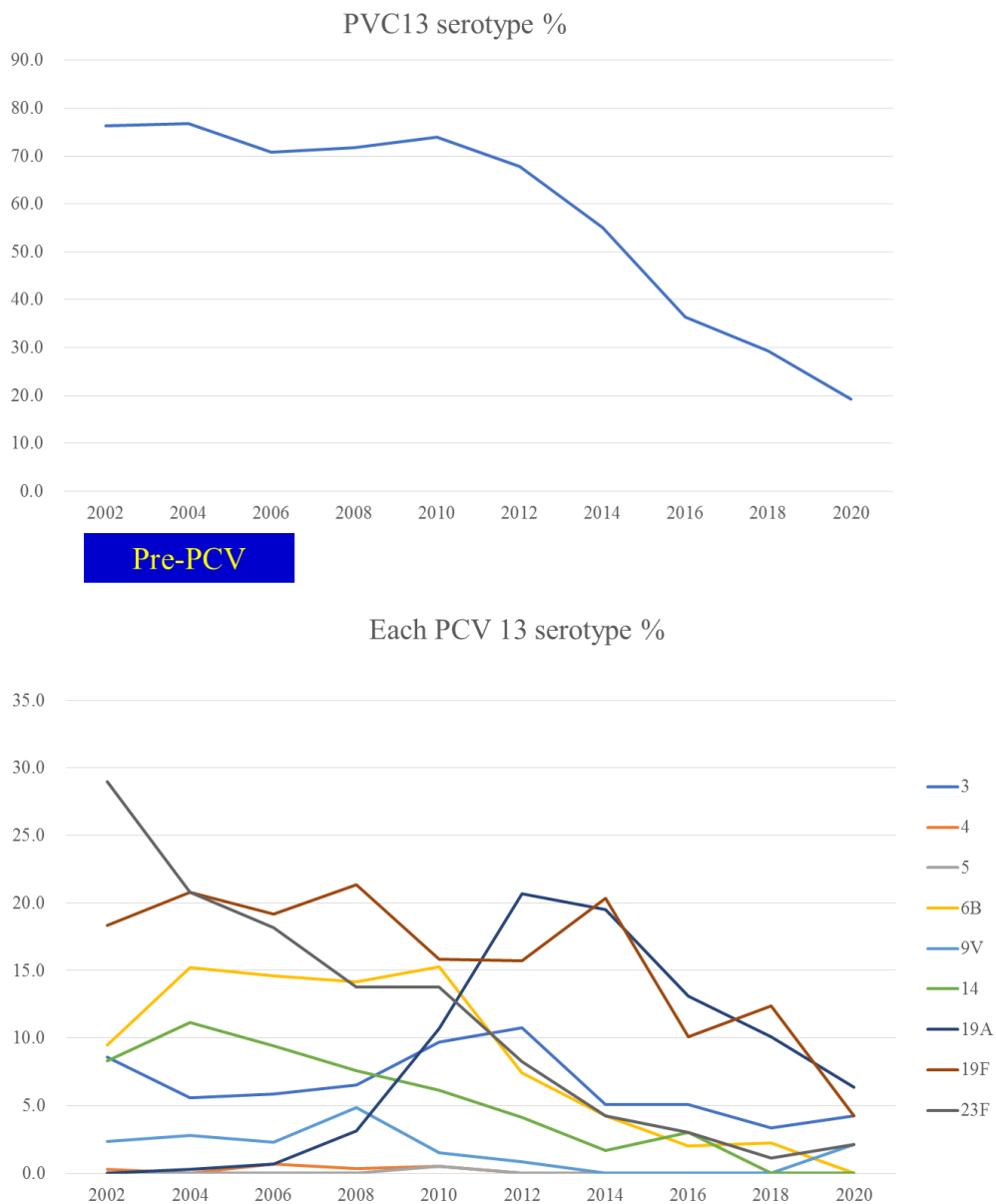


圖 29 結合型疫苗(PCV13)對於 *S. pneumoniae* 血清型的影響

2. 酵母菌型黴菌：

目前分析 200 株比較常見的五種念珠菌。包括 84 株 *C. albicans*、44 株 *C. tropicalis*、36 株 *C. glabrata*、34 株 *C. parapsilosis* 及 2 株 *C. krusei*，詳如表 18。175 及 25 株分別由病人血液及醫院加護病房環境分離的。這結果與先前研究相似處是：*C. albicans* 是最常引起菌血症的念珠菌種，佔 42%。84 株 *C. albicans* 菌株對 anidulafungin、fluconazole 及 voriconazole 感受性都很高。但有 16 株(19%) amphotericin B 最低抑菌濃度是等於或大於 1mg/l，這需要在後續菌株收集與分析。

在其他菌種，除了 1 株從醫院地板分離的 *Candida glabrata* 對 amphotericin B 比較有抗藥性(最低抑菌濃度 4mg/L)外，其他菌株對 amphotericin B 及 anidulafungin 感受性都很高。

另外，僅有數隻 *Candida glabrata* 及 *Candida krusei* 對 fluconazole 感受性較低，有 3 株造成菌血症的 *Candida tropicalis* 對 fluconazole 及 voriconazole 都有抗藥性(表 18-21)。值得一提的是，這三株都是屬於同一基因型 DST506。後續將持續追蹤此新興抗藥菌株並評估其對臨床的衝擊。

表 18 The percentage of 200 *Candida* isolates

Species	Isolate no. (%)
<i>C. albicans</i>	84 (42)
<i>C. tropicalis</i>	44 (22)
<i>C. glabrata</i>	36 (18)
<i>C. parapsilosis</i>	34 (17)
<i>C. krusei</i>	2 (1)
Total	200

表 19 Fluconazole susceptibilities of 200 *Candida* isolates

Species	Fluconazole MIC (mg/L)			Total
	≤2 (%)	4 (%)	≥8 (%)	
TSARY 2018				
<i>C. albicans</i>	80 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	80
<i>C. tropicalis</i>	32 (88.9)	1 (2.8)	3 (8.3)	36
<i>C. glabrata</i>	27 (93.1)	2 (6.9)	0 (0.0)	29
<i>C. parapsilosis</i>	28 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2
Total	167 (95.4)	3 (1.7)	5 (2.9)	175
Hospital environment				
<i>C. albicans</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4
<i>C. tropicalis</i>	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8
<i>C. glabrata</i>	6 (85.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	7
<i>C. parapsilosis</i>	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Total	24 (96.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	25
All				
<i>C. albicans</i>	84 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84
<i>C. tropicalis</i>	40 (90.9)	1 (2.3)	3 (6.8)	44
<i>C. glabrata</i>	33 (91.7)	2 (5.5)	1 (2.8)	36
<i>C. parapsilosis</i>	34 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2
Total	191 (95.5)	3 (1.5)	6 (3.0)	200

表 20 Voriconazole susceptibilities of 200 *Candida* isolates

Species	Voriconazole MIC (mg/L)					Total
	≤0.125 (%)	0.25 (%)	0.5 (%)	1 (%)	≥2 (%)	
TSARY 2018						
<i>C. albicans</i>	80 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	80
<i>C. tropicalis</i>	33 (91.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.5)	1 (2.8)	36
<i>C. glabrata</i>	29 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29
<i>C. parapsilosis</i>	28 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28
<i>C. krusei</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	172 (98.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	175
Hospital environment						
<i>C. albicans</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4
<i>C. tropicalis</i>	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8
<i>C. glabrata</i>	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7
<i>C. parapsilosis</i>	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Total	25 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25
All						
<i>C. albicans</i>	84 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84
<i>C. tropicalis</i>	41 (93.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (2.3)	44
<i>C. glabrata</i>	36 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
<i>C. parapsilosis</i>	34 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34
<i>C. krusei</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	197 (98.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	200

表 21 Anidulafungin susceptibilities of 200 *Candida* isolates

Species	Anidulafungin MIC (mg/L)					Total
	≤0.125 (%)	0.25 (%)	0.5 (%)	1 (%)	≥2 (%)	
TSARY 2018						
<i>C. albicans</i>	80 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	80
<i>C. tropicalis</i>	36 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
<i>C. glabrata</i>	29 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0.0)	3 (10.7)	11 (39.3)	12 (42.9)	2 (7.1)	28
<i>C. krusei</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	147 (84.0)	3 (1.7)	11 (6.3)	12 (6.9)	2 (1.1)	175
Hospital environment						
<i>C. albicans</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4
<i>C. tropicalis</i>	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8
<i>C. glabrata</i>	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	6
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Total	19 (76.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	25
All						
<i>C. albicans</i>	84 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84
<i>C. tropicalis</i>	44 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44
<i>C. glabrata</i>	36 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
<i>C. parapsilosis</i>	0 (0.0)	4 (11.8)	13 (38.2)	15 (44.1)	2 (5.9)	34
<i>C. krusei</i>	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	166 (83.0)	4 (2.0)	13 (6.5)	15 (7.5)	2 (1)	200

表 22 Amphotericin B susceptibilities of 200 *Candida* isolates

Species	Amphotericin B MIC (mg/L)				Total
	≤0.5 (%)	1 (%)	2 (%)	4 (%)	
TSARY 2018					
<i>C. albicans</i>	64 (80.0)	15 (18.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	80
<i>C. tropicalis</i>	32 (88.9)	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	36
<i>C. glabrata</i>	19 (65.5)	9 (31.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	29
<i>C. parapsilosis</i>	24 (85.7)	4 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	28
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	139 (79.4)	34 (19.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	175
Hospital environment					
<i>C. albicans</i>	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4
<i>C. tropicalis</i>	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	8
<i>C. glabrata</i>	4 (57.1)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	7
<i>C. parapsilosis</i>	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Total	17 (68.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	25
All					
<i>C. albicans</i>	68 (81.0)	15 (17.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	84
<i>C. tropicalis</i>	38 (86.4)	5 (11.4)	1 (2.3)	0 (0.0)	44
<i>C. glabrata</i>	23 (63.9)	11 (30.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	36
<i>C. parapsilosis</i>	27 (79.4)	7 (20.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	34
<i>C. krusei</i>	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2
Total	156 (78.0)	40 (20.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	200

3. 絲狀黴菌：

今年已完成 TSARM-III (2020 年)共 165 株 *Aspergillus* 菌株分子鑑定 (calmodulin 序列分析)及藥敏試驗。於菌種分佈，麴菌症最重要的致病菌種 *A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus* 分別佔了 22.4% (37 株)、25.4% (42 株) 及 15.8% (26 株) (表 23)。上述 3 菌種共 105 株菌株的藥物敏感性結果簡述如下(表 24)。

表 23 *Aspergillus* 臨床菌株菌種分佈(2020 年)

<i>Aspergillus</i> species	Isolate no. (%)
Section <i>Nigri</i>	49 (29.7%)
<i>Aspergillus</i> Section <i>Flavi</i>	43 (26.1%)
<i>A. flavus</i>	42 (25.4%)
<i>A. tamarii</i>	1 (0.6%)
Section <i>Fumigati</i>	38 (23.0%)
<i>A. fumigatus</i>	37 (22.4%)
<i>A. thermomutatus</i>	1 (0.6%)
Section <i>Terrei</i>	26 (15.8%)
<i>A. terreus</i>	26 (15.8%)
Section <i>Nidulantes</i>	4 (2.4%)
Section <i>Circumdati</i>	3 (1.8%)
Section <i>Versicolores</i>	2 (1.2%)
Total	165 (100%)

表 24 *A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus* 菌株抗黴菌藥物最小抑菌濃度分布(2020 年)

	MIC (ug/ml)										MIC ₅₀ / MIC ₉₀	GM	
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	≥16			
Amphotericin B													
<i>A. fumigatus</i> , n=37				2	26	9						0.5/1	0.57
<i>A. flavus</i> , n=42				1	9	30	2					1/1	0.86
<i>A. terreus</i> , n=26				1	11	13	1					1/1	0.73
Itraconazole													
<i>A. fumigatus</i> , n=37		2	4	12	17					2		0.5/0.5	0.38
<i>A. flavus</i> , n=42				8	30	4						0.5/0.5	0.47
<i>A. terreus</i> , n=26	1	19	1	5								0.06/0.25	0.08
Voriconazole													
<i>A. fumigatus</i> , n=37				15	20	1	1					0.5/0.5	0.40
<i>A. flavus</i> , n=42		1			3	31	4	1	1	1		1/2	1.12
<i>A. terreus</i> , n=26				2	20	3	1					0.5/1	0.54
Posaconazole													
<i>A. fumigatus</i> , n=37	10	23	2			2						0.06/0.12	0.06
<i>A. flavus</i> , n=42			23	18	1							0.12/0.25	0.17
<i>A. terreus</i> , n=26	9	14	3									0.06/0.12	0.05
Isavuconazole													
<i>A. fumigatus</i> , n=37				14	17	4				2		0.5/1	0.5
<i>A. flavus</i> , n=42			1		12	27		1		1		1/1	0.86
<i>A. terreus</i> , n=26			2	6	17	1						0.5/0.5	0.39

GM, geometric mean; MIC, minimum effective concentration

少部分 *A. flavus* (2 株, 4.7%) 及 *A. terreus* (1 株, 3.8%) 菌株對 amphotericin B 感受性降低(MIC 高達 2 ug/ml)。 *A. fumigatus* 及 *A. flavus* 菌株表現繼發性 azole 抗藥性的比例分別為 5.4% (2 株) 及 7.1% (3 株)，目前尚未發現 azole 抗藥 *A. terreus* 菌株(表 25)。 2 株 azole 抗藥 *A. fumigatus* 都來自彰化一病患肺部切片檢體，若此病人僅取一菌株列入分析，*A. fumigatus* 的 azole 抗藥性比例則為 2.8% (1/36)。 3 株 azole 抗藥 *A. flavus* 則分別分離自台中、彰化及高雄病患。整體而言，3 主要菌種菌株的 azole 抗藥性比例為 3.8% (4/104)。

表 25 azole 抗藥 *A. fumigatus* 及 *A. flavus* 菌株來源及抗藥性相關特徵分析

Location	Sample type	Resistance mechanism (Cyp51A mutation)	MIC (ug/ml)					MEC (ug/ml)
			AmB	ITC	VRC	PSC	ISC	AND
<i>A. fumigatus</i>								
彰化	lung	TR34/L98H, S297T, F495I	0.5	>16	2	1	16	≤0.004
彰化	BAL	TR34/L98H, S297T, F495I	0.5	>16	1	1	16	≤0.004
<i>A. flavus</i>								
彰化	wound	wild type	1	0.5	4	0.25	1	≤0.004
台中	sputum	wild type	1	1	>16	0.5	16	≤0.004
高雄	ear	wild type	1	1	8	0.25	4	≤0.004

AmB, amphotericin B; AND, anidulafungin; BAL, bronchoalveolar lavage; ITC, itraconazole; ISC, isavuconazole; MEC, minimum effective concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; PSC, posaconazole; VRC, voriconazole.

2 株 azole 抗藥 *A. fumigatus* 的抗藥機轉為 *cyp51A* (azole 作用目標) 發生 TR34/L98H, S297T, F495I 突變，菌株親緣分析顯示此抗藥菌株親緣型別和一群本土的 TR34/L98H, S297T, F495I 菌株親緣型別相同(屬相同 clone)(圖 30)。本實驗室早期的監測顯示此親緣型別菌株分離自北中南東台灣各區土壤，並分別在 2012 及 2015 引起造成北台灣兩位病人的致命肺麴菌症[25,28]。3 株無親緣關係的 azole 抗藥 *A. flavus* 菌株均未在 *cyp51A*、*cyp51B* 及 *cyp51C* 基因上發現相關抗藥性突變，抗藥機轉仍未明。於 3 主要菌種並未發現 echinocandin 抗藥菌株。

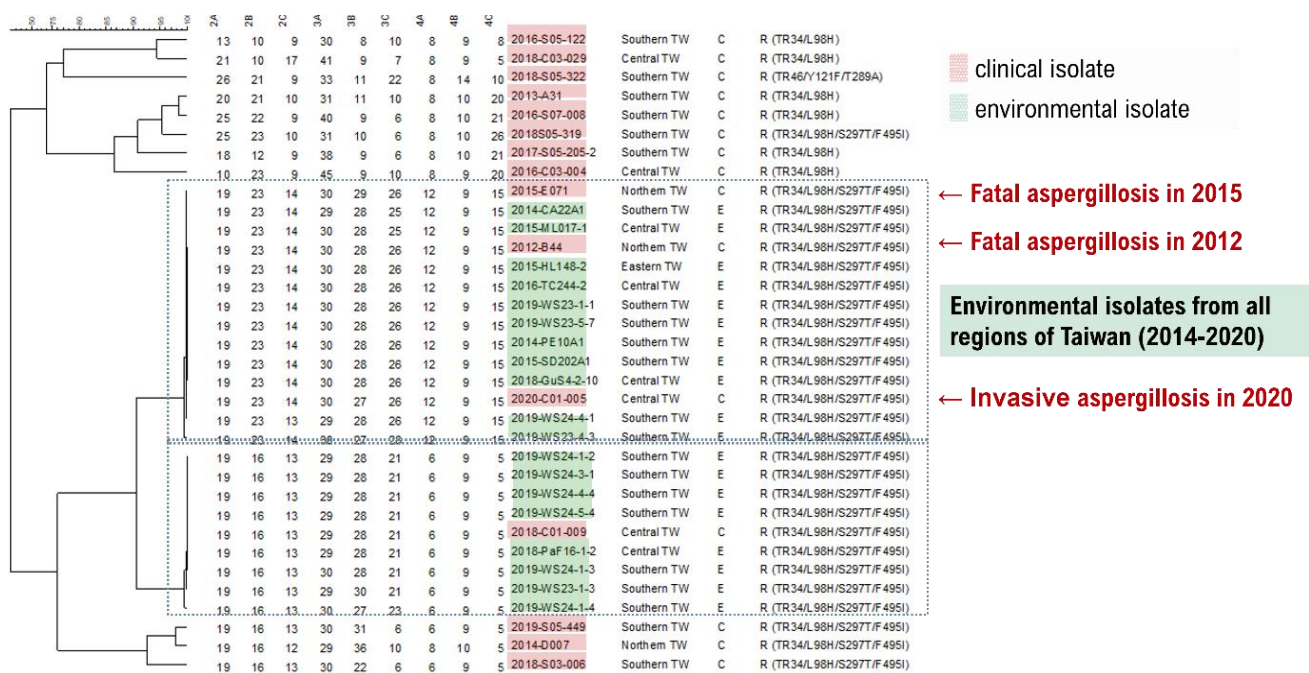


圖 30 國內 azole 抗藥 *A. fumigatus* 臨床及環境菌株親緣關係圖

(二) 衛教宣導，提高民眾對抗藥性議題之正確認知：

此部分之主要目標是讓觀眾理解抗生素與抗藥性的相關知識，今年度與國立科學工藝博物館一起企劃、設計相關教具或動畫之製作，在兼顧知識推廣與提高學習興趣的條件下，規劃了「介紹動畫」與「科普遊戲」兩個部分，希望民眾能先看過動畫再進行遊戲，以期能達到加深民眾印象之效果。衛教動畫短片已大致上完成，尚需要針對影片中之圖案與內容進行微調與修改，預計校稿完成後於年底前發佈，內容包含微生物介紹、抗生素原理與抗藥性介紹等，並配合淺顯易懂的旁白；亦完成互動式網頁遊戲教具之腳本及企劃內容，將持續與科工館討論並完成後續製作、測試、上線等事宜。動畫短片和遊戲上線後將以匿名之網路活動回饋單於社群媒體測量「民眾對抗生素風險認知正確性」，目前倫理委員會仍在審理，活動回饋單可得知效益與觸及率。



圖 31 抗生素抗藥性知識推廣之「介紹動畫」與「科普遊戲」示意圖

今年度亦以發表期刊方式進行風險溝通、衛教宣導，共 5 篇：

1. 周怡君、曾國鑿、羅秀容(民 110)。印度新生兒加護病房爆發 *Dirkmeia churashimaensis* 黴菌菌血症感染。感染控制雜誌，31(1)，42-45。
2. 周怡君、曾國鑿、陳盈之、謝禮雲、羅秀容(民 110)。以電腦分子模擬的方式探討白色念珠菌(*Candida albicans*)羊毛甾醇 14 α -脫甲基酶(Erg11p)變異與 fluconazole 抗藥性之間的關係。感染控制雜誌，31(3)，147-150。
3. 陳盈之、曾國鑿、周怡君、羅秀容(民 110)。真菌在人類腸道菌叢的規則與重要性。感染控制雜誌，31(4)，199-200。

4. 楊聖永、吳綺容(民 110)。環境唑類抗藥煙麴黴的健康一體化(One Health) 議題：Where We Are。感染控制雜誌，31(5)，256-262。
5. 吳綺容、楊采菱(民 110)。台灣肺炎鏈球菌在疫苗施打前後的血清型分布及抗藥性趨勢。感染控制雜誌，31(2)，73-82。

(三) 舉辦抗藥性會議與諮詢會議：

於 2021 年 8 月 13 日以 Webex 線上視訊會議舉辦 2021 致病性黴菌研討會。會議邀請農業藥物毒物試驗所呂水淵研究員及初建研究員分別分享「三唑類農藥對大鼠生殖與內分泌干擾的影響」及「臺灣農業環境中三唑類農藥之監測及安全評估」講題，簡介目前台灣三唑類農藥使用現況及安全性評估。此外，以防疫一體做法，與農政主管機關等相關單位共同辦理抗生素合理使用宣導與響應活動，已順利於 110 年 9 月 24 日舉辦「2021 醫療院所及社區抗藥菌研討會」線上研討會並召開 MIRC 諮詢會議。會議中邀請醫界、學界、農方及主政機關等各領域專家出席，針對致病菌、抗藥性的相關議題進行演說與討論，達到共同討論與宣導抗生素合理使用之目標；並於研討會結束後依研討會結論與諮詢委員進行抗藥性監測之座談討論，進一步討論與強化 TSAR/TSARY/TSARM 未來之執行方向與策略。

感染症與農業專家之建議呼應 Global action plan on antimicrobial resistance 之六大目標①提升細菌抗藥性之警覺性②監測與控管③感染預防與控制④研究和開發⑤透過提升管理手段謹慎使用抗菌劑⑥持續與國際進行合作，並推動提升農用抗生素登記管理，強化農業生產謹慎使用抗生素，加強實驗室監測能力，以達降低抗藥性細菌產生及傳播機會。

YouTube TW 搜尋

Via Cisco Webex

Results - Clinical Diagnosis

Variables	Total (N = 456)	1:2 case control analysis		P value	Propensity-score matched analysis		
		C. innocuum (N = 152)	C. difficile (N = 304)		C. innocuum (N = 150)	C. difficile (N = 150)	P value
Clinical diagnosis							
Clostridium-associated diarrhea	375 (82.2)	96 (63.2)	279 (91.8)	<0.001	94 (62.7)	128 (85.3)	<0.001
Extra-intestinal clostridial infection (EI-CI)	81 (17.8)	56 (36.8)	25 (8.2)	<0.001	56 (37.3)	22 (14.7)	<0.001
Bacteremia	3 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.3)	0.01	2 (1.3)	1 (0.7)	0.007
Intra-abdominal infection	33 (7.2)	21 (13.8)	12 (3.9)	<0.001	21 (14)	12 (7.9)	<0.001
Biliary tract infection	4 (0.9)	3 (2.0)	1 (0.3)	0.074	3 (2.0)	1 (0.7)	0.314
Recurrent infection	15 (3.3)	0 (0)	15 (4.9)	0.005	0 (0)	15 (9.9)	0.002
Skin and soft tissue infection	36 (7.9)	23 (15.1)	13 (4.3)	<0.001	23 (15.3)	13 (8.7)	0.002
Genital tract infection*	2 (0.4)	2 (1.3)	0 (0)	0.045	2 (1.3)	0 (0)	0.156
Complication							
Deix	34 (7.5)	17 (11.2)	17 (5.6)	0.032	17 (11.3)	17 (11.3)	0.06
Bowel perforation	14 (3.0)	11 (7.2)	3 (1.0)	<0.001	11 (7.2)	1 (0.7)	0.003
Hypovolemic or septic shock	43 (9.4)	22 (14.5)	21 (6.9)	0.009	21 (14.0)	12 (7.9)	<0.001

* C. innocuum infection had a 7.6 times higher risk of developing EI-CI (36.8% versus 5.2%, OR 7.6; 95% CI, 4.5 to 12.7, P <0.001)

2021 醫療院所及社區抗藥菌研討會
283 人正在觀看 · 預定發布時間：2021年9月24日

圖 32 「2021 醫療院所及社區抗藥菌研討會」線上研討會會議截圖

(四) 菌株收集進度(2022 年分析)：

2021 年初邀請全台各區醫學中心或區域醫院參加計畫之收菌，同意合作之醫院共 10 家(包含醫療財團法人羅許基金會羅東博愛醫院、醫療財團法人徐元智先生醫藥基金會亞東紀念醫院、三軍總醫院、彰化基督教醫療財團法人彰化基督教醫院、臺中榮民總醫院、戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院、國立成功大學醫學院附設醫院、長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院、高雄榮民總醫院及佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院)，並於計畫之 IRB 及生安會審查通過後開始收菌，依計畫之規劃將收集到 12 月。收菌流程為：合作醫院收集細菌、黴菌等共 11 種之特定病原體，採每季寄回國衛院保存之方式(避免頻繁寄送菌株造成菌株活性降低且減少合作醫院之人力負擔)，

4 月至 12 月共收集 9 個月，後續實驗與分析則在 2022 年進行。截至今年 9 月止已收到各醫院所收集之菌株，累計 999 株，細菌、酵母菌型黴菌及絲狀黴菌分別為 814 株、105 株及 80 株。10 月至 12 月仍在持續執行收菌，大部分的菌種收菌情況皆符合預期，因此預計至年底將可收集達預期數目(細菌 1,200 株、酵母菌型黴菌 200 株與絲狀黴菌 100 株)。

(五) 菌株交付：

依計畫書所訂，年底前須將 2021 年分析之菌株及資料交付疾管署，目前正在整理菌株並申請國衛院生物安全委員會同意菌株移轉之證明，將會於 12 月底前送至疾管署研檢中心，亦會符合傳染病檢體之相關規定運送。

四、討論

本研究每年針對重要微生物，包括 WHO 所列 priority AMR pathogens 之細菌與黴菌建立主動監測網，從全台 6 區醫院收取人類的臨床菌株至國衛院感疫所進行相關實驗分析，如菌株鑑定、MIC、菌株基因分型、調查抗藥菌的分子生物學及流行病學特性，以瞭解抗藥機制與傳播方式；並針對以上實驗結果，規劃利用衛教宣導、風險溝通及舉辦會議的方式，提供民眾對抗藥性議題之正確認知。

(一) 細菌：

E. coli 與 *K. pneumoniae* 在 2020 年對於大部分抗生素之敏感性均降低，與過去趨勢類似(2002-2016 年)。Carbapenem 抗藥之 *E. coli* 逐年上升，所幸目前仍大約在 1.5% 以下，然而今年 carbapenemase-producing 之 *E. coli* 數目與比例都上升，值得注意。

Carbapenem 抗藥之 *K. pneumoniae* 仍在 6-7% 間，以 *bla*_{KPC} 與 *bla*_{OXA-48} 為主要 carbapenemase gene。本研究過往收集之 Carbapenem 抗藥 *K. pneumoniae* 多為 clonal expansion，而 2020 年的，卻是不同 clone，可能原因包括：有易傳播之質體攜帶 carbapenemase，或 Carbapenem 抗藥 *K. pneumoniae* 演化出不同族群，需要更多後續調查方可分辨。

mcr 基因主要出現於 *E. coli* 中，所幸菌株對於 carbapenem 具感受性。而 *K. pneumoniae* 雖然較少有 *mcr* 基因，但在 2018 年後，還是有少數臨床菌株攜帶之，相同地，我們並未分離到同時對於 carbapenem 與 colistin 抗藥之 *E. coli* 或者 *K. pneumoniae*。過往認為 colistin 為最後一線之抗生素，但是隨著許多新藥的推出，colistin 之重要性明顯降低，從 CLSI 將 colistin 的

breakpoint 調高，可見一斑。然而，雖然對於腸內菌與綠膿桿菌重要性減低，colistin 對於 *A. baumannii* 的治療佔有舉足輕重的角色。

A. baumannii 數目逐年下降，但 *A. baumannii* 抗藥性保持不變，有變化的是 non-baumannii 的 *Acinetobacter* species 數目增加，因為他們對各種抗生素具有很好的敏感性，所以造成整體 Acb complex 抗藥性下降。Acb complex 抗藥性下降常被錯誤解釋為 *A. baumannii* 的抗藥性有改善，使用生化或 multidiff 鑑定 Acb complex 仍有一定的錯誤率，因此仍需用分子生物學的方式確認，以免錯誤解釋。

加護病房中 MRSA 比率逐年下降，且基因型的變化造成 non-beta-lactam 類敏感性上升。ST5-II, ST59-Vt、ST59-IV、ST239-III 等比率下降，取而代之的是 ST8-IVa (USA300)。如同不動桿菌，此部分若非分子生物學之調查，很可能會被誤認為是 MRSA 抗藥性因某些介入措施而改善，而忽略基因型別演變之重要性。

A. baumannii 與 *S. aureus* 的變化是否可歸因於感控措施，目前莫衷一是，因為其他菌種抗藥性仍在上升，比如 *E. faecium* 之數目與對 vancomycin 之抗藥性則在上升。因此很難不考慮菌株基因型的變化，而單用感控措施解釋菌株抗藥性的變化。相較之下，*S. pneumoniae* 拜疫苗之賜，數目大幅下降，此部分已經廣泛被各國與台灣報導，本研究亦有相同發現，則不再贅述。

(二) 酵母菌型黴菌：

我們偵測到造成菌血症同一基因型的 *C. tropicalis* 對 fluconazole 及 voriconazole 都有抗藥性 (表 8)。其中一株來自南部醫院，另外兩株是來自

北部同一家醫院。除了 *C. krusei* 外，其他四種常見菌也在醫院加護病房環境分離到。如何防治有抗藥性 *C. tropicalis* 在台灣擴散，需要更多研究，鑑定出抗藥性菌株的可能棲息地。

(三) 絲狀黴菌：

近來我們分析南台灣一醫學中心 2016-2019 年期間的 24 位流感相關黴菌症病例，結果顯示 *A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus* 為最常見的致病菌種，分別佔了 62.5%、25.0% 及 16.7% (已投稿期刊，審稿中)。此 CDC 台灣多中心 *Aspergillus* 抗藥性監測結果顯示黴菌症主要致病菌種 (*A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus*) 對 amphotericin B、azole 藥物 (包括新藥 isavuconazole) 及 anidilafungin 的抗藥性比例目前仍偏低 (<5%)，因此這些藥物可做為台灣黴菌症的治療藥物。不過少部分 *A. flavus* 及 *A. terreus* (<5%) 菌株對 amphotericin 感受性降低，因此治療上仍以 azole 藥物為優先考量。面對唑類治療反應不佳的 *A. fumigatus* 或 *A. flavus* 黴菌症患者，也應將 azole 抗藥性列入鑑別診斷。

我們先前的監測發現在帶有 TR34/L98H, S297T, F495I 抗藥基因的本土 *A. fumigatus* 菌株中，有一群具相同親緣型別的環境及臨床菌株。而 2020 年在一位病人的肺部組織也分離出相同親緣的 azole 抗藥 *A. fumigatus* 菌株。目前學界認為 TR34/L98H, S297T, F495I 抗藥基因型和長期使用 azole 類殺真菌劑有關。上述觀察顯示此型別菌株已適應台灣環境且廣泛散佈各地，並持續威脅人類健康。此監測結果呼應 One Health 理念，強調農用抗生素適當使用的重要性。

(四) 侷限：

本研究未收到足量之 *Campylobacter* spp.。將在下一個年度改變收菌策略，估計可收到更多 *Campylobacter* spp.。另外，因疫情影響，實體活動無法舉辦（如科普列車與科普日），僅能線上舉行，因此我們會利用網路與社群媒體，持續衛教民眾。

(五) 國際比較：

Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 在中國的盛行率從 2008 年的 2.5-3%，上升到 2018 年的 15.8-25%，carbapenemase gene 則以 *bla_{KPC}* 為主。[29] 美國 64 家長期照護醫院(long-term acute care hospital)，則偵測到 24.6%的 Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*。[30] 中國一家醫院偵測之 Carbapenem-resistant *E. coli* 從 2012 年的 0.85% 增加到 2017 年的 1.85%，carbapenemase gene 主要為 *bla_{KPC}* 與 *bla_{NDM}*。[31] 在其他國家也看到 *mcr* 基因，大多存在於 *E. coli* (90%)，少數則存在於 *K. pneumoniae*，且其他國家也是動物與肉品上的 *mcr* 盛行率較高。[32]

Carbapenem-resistant *A. baumannii* 則是在亞洲地區較為抗藥；歐洲地區，例如瑞士之 carbapenem 抗藥只有 9.2%，而德國只有 4.2%，但在韓國 imipenem 抗藥可達 85%。[33-35]

MRSA 的 USA300 在各國皆有發現，不僅在美國最為常見，包括加拿大、歐洲各國、南美洲、日本都可以看到；台灣直到近年 USA300 的比例才上升。[36]

VRE 在美國與加拿大於 2000 年前已經高度盛行，當時 VRE 在台灣的盛行率仍低，但近年台灣之 VRE 急起直追，是需要重視之議題。[37]

五、結論與建議

(一) 細菌：

藉由全國性且方法學固定的長期監測系統，可以了解臨床上重要致病原之數量與抗藥性演變，依照分子生物學及流行病學特性，其控制策略亦不盡相同。疫苗（預防感染）仍為最有效之方法，在肺炎雙球菌可看到明顯的成效。院內感染菌疫苗研發不易，因此仍以感染控制、抗生素管制等方式進行控制，其抗藥性可能會因其基因型組成、抗藥機制等因素而有所變化，因此分析不易。人畜共通之抗藥機制，需要以防疫一體之概念進行控制。本研究結果可供政府與學研界參考，或作後續研究。我們之後也將利用網路與社群媒體方式衛教宣導，提升民眾對抗藥性議題之正確認知。

(二) 酵母菌型黴菌：

1. *C. albicans* 還是引起感染最常見的念珠菌種，*C. tropicalis* 不但是最常見非 *albicans* 最常見的念珠菌種，對 azole 對藥性也比其他菌種高。
2. 對 fluconazole 有抗藥性的 *C. tropicalis* 對 voriconazole 也有抗藥性。
3. 常見念珠菌種在醫院環境也可以被偵測到。

(三) 絲狀黴菌：

1. 台灣麴菌症主要致病菌種(*A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus*)對 amphotericin B、azole 藥物(包括新藥 isavuconazole)及 anidilafungin 抗藥性比例目前仍偏低(<5%)，因此這些藥物可做為台灣麴菌症的治療藥物。
2. 少部分 *A. fumigatus* 和 *A. flavus* 菌株具 azole 抗藥性，因此面對唑類治療反應不佳的 *A. fumigatus* 或 *A. flavus* 麴菌症患者，應將 azole 抗藥性列入鑑別診斷。

3. Azole 抗藥 *A. fumigatus* 的抗藥機轉多與農業上長期使用 azole 殺真菌劑有關(TR34/L98H mutation)，且有一優勢型別菌株廣佈台灣環境並在 2020 年造成病人肺部感染。因此，需要相關單位共同研究合作，辨識那些是易篩選出抗藥菌的高風險農藥及慣行農作法。

六、重要研究成果及具體建議

(一) 計畫之新發現或新發明：

1. 細菌：

人畜共通抗藥性基因 *mcr* 在人類檢體的 *E. coli* 盛行率持續上升，亦可在人類的 *K. pneumoniae* 中發現。carbapenem-resistant *K. pneumoniae* 盛行率仍高，帶有 *bla*_{KPC} 之菌株已非由單一 clone 造成。抗藥 *S. aureus* 與 *A. baumannii* 之數目持續下降，但 VRE 數目與盛行率上升，PCV13 疫苗降低 *S. pneumoniae* 相關血清型之盛行率。

2. 酵母菌型黴菌：

(1) 超過 75% 植物病害是真菌引起的，農業每年使用大量 azole 類殺真菌劑。這對篩選具抗藥性人類致病酵母菌型黴菌的影響，需要相關單位更多關注。

(2) 如何防治有抗藥性 *C. tropicalis* 在台灣擴散，需要更多研究，鑑定出抗藥性菌株的可能棲息地。

3. 絲狀黴菌：

(1) 台灣麴菌症主要致病菌種 (*A. fumigatus*、*A. flavus* 及 *A. terreus*) 對 amphotericin B、azole 藥物及 anidilafungin 感受性仍高 (> 95%)。

(2) 台灣 azole 抗藥 *A. fumigatus* 菌株的抗藥機轉多與長期使用 azole 殺真菌劑有關 (TR34/L98H mutation)，且有一優勢型別菌株廣佈台灣環境並在 2020 年病人肺部組織分離出。

(3) 已分離出 azole 抗藥 *A. flavus* 菌株。

(二) 計畫對民眾具教育宣導之成果：

衛教影片剛於十月底完成，預計在校稿完成後（十一月至十二月間）線上公佈進行科普教育推廣活動，影片內容包含微生物介紹、抗生素原理與抗藥性介紹等並搭配淺顯易懂、生動活潑的旁白，再以活動回饋單來評估衛教影片對於提升民眾理解抗生素與抗藥性相關知識之成效。

(三) 計畫對醫藥衛生政策之具體建議：

1. 藉由全國性且方法學固定的長期監測系統，可以了解臨床上重要致病原之數量與抗藥性演變，依照分子生物學及流行病學特性，其控制策略亦不盡相同。疫苗（預防感染）仍為最有效之方法，在肺炎雙球菌可看到明顯的成效。院內感染菌疫苗研發不易，因此仍以感染控制、抗生素管制等方式進行控制，其抗藥性可能會因其基因型組成、抗藥機制等因素而有所變化，因此分析不易。對抗人畜共通之抗藥機制，應遵循防疫一體 (One Health)，與農方有良好互動，共同對抗人畜共通抗藥性。
2. 持續監測酵母菌型及絲狀型黴菌抗藥性及評估其對臨床的衝擊有其必要性，且臨床及農業 azole 類用藥需要一起考量，以減少篩選具抗藥性的致病菌。
3. 面對唑類治療反應不佳的 *A. fumigatus* 或 *A. flavus* 麴菌症患者，應將 azole 抗藥性列入鑑別診斷。

七、參考文獻

1. Jirka Taylor MH, Erez Yerushalmi, Richard Smith, Jacopo Bellasio, Raffaele Vardavas, Teresa Bienkowska-Gibbs, Jennifer Rubin. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance. In, 2014.
2. Anonymous. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/> Accessed 10, Sep, 2016.
3. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84.
4. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:502-11.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second informational supplement*. CLSI Document M100-S22. Wayne, PA: CLSI. 2012.
6. Anonymous. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically—11th Edition: Approved Standard M07*. CLSI, Wayne, PA: CLSI; 2018.
7. Pai R, Gertz RE, Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:124-31.
8. Huang YC, Su LH, Wu TL, et al. Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from a teaching hospital in Northern Taiwan. *Journal of clinical microbiology* 2006;44:2268-70.
9. Chen FJ, Lauderdale TL, Huang WC, et al. Emergence of *mcr-1*, *mcr-3* and *mcr-8* in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2020.
10. Chen FJ, Huang WC, Liao YC, et al. Molecular epidemiology of emerging carbapenem resistance in *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii* in Taiwan, 2010 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
11. Kuo SC, Huang WC, Wang HY, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in *Escherichia coli* isolates from humans and retail meats, Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2327-9.
12. Chen FJ, Huang IW, Wang CH, et al. *mecA*-Positive *Staphylococcus aureus* with Low-Level Oxacillin MIC in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology* 2012.
13. Kuo AJ, Shu JC, Liu TP, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a university hospital in Taiwan, 2002-2015: Fluctuation of genetic populations and emergence of a new structure type of the Tn 1546-like element. *J Microbiol Immunol* 2018;51:821-8.
14. Brito DA, Ramirez M, De Lencastre H. Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2003;41:2378-84.
15. Tristram SG, Nichols S. A multiplex PCR for beta-lactamase genes of *Haemophilus influenzae* and description of a new *bla*_{TEM} promoter variant. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:183-5.
16. Liao YC, Cheng HW, Wu HC, et al. Completing circular bacterial genomes with assembly complexity by using a sampling strategy from a single MinION run with barcoding. *Front Microbiol* 2019;10.
17. Anonymous. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 1st ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA 2017.

18. Chou HH, Lo HJ, Chen KW, et al. Multilocus sequence typing of *Candida tropicalis* shows clonal cluster enriched in isolates with resistance or trailing growth of fluconazole. *Diagn Microb Infect Dis* 2007;58:427-33.
19. Bizerra FC, Nakamura CV, De Poersch C, et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida tropicalis* and antifungal resistance. *FEMS Yeast Res* 2008;8:442-50.
20. Jin L, Cao Z, Wang Q, et al. MDR1 overexpression combined with ERG11 mutations induce high-level fluconazole resistance in *Candida tropicalis* clinical isolates. *BMC Infect Dis* 2018;18:162.
21. Hsiao CR, Huang L, Bouchara JP, et al. Identification of medically important molds by an oligonucleotide array. *J Clin Microbiol* 2005;43:3760-8.
22. F MA, L PMS, Gm BDN, et al. Evaluating VITEK MS for the identification of clinically relevant *Aspergillus* species. *Med Mycol* 2020;58:322-7.
23. Schwarz P, Guedouar H, Laouiti F, et al. Identification of Mucorales by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Fungi (Basel)* 2019;5.
24. Clsi. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi: Approved Standard-Second Edition M38-A2. CLSI, Wayne, PA, USA, 2008.
25. Wang HC, Huang JC, Lin YH, et al. Prevalence, mechanisms and genetic relatedness of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* exhibiting resistance to medical azoles in the environment of Taiwan. *Environ Microbiol* 2018;20:270-80.
26. Wu Cj LW, Lai Cc, Chao Cm, Ko Wc, Wang Hc, Dai Ct, Hsieh Mi, Choi Pc, Yang JI, Chen Yc. Multicenter Study of Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* Clinical Isolates, Taiwan1. *Emerg Infect Dis* 2020;26:804-6.
27. De Valk HA, Meis JF, Curfs IM, et al. Use of a novel panel of nine short tandem repeats for exact and high-resolution fingerprinting of *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Clin Microbiol* 2005;43:4112-20.
28. Wu CJ, Liu WL, Lai CC, et al. Multicenter study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* clinical isolates, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2020;26:806-9.
29. Hu Y, Liu C, Shen Z, et al. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008-2018. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1771-9.
30. Han JH, Goldstein EJ, Wise J, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Network of Long-Term Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis* 2017;64:839-44.
31. Tian X, Zheng X, Sun Y, et al. Molecular Mechanisms and Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Chinese Patients During 2002-2017. *Infect Drug Resist* 2020;13:501-12.
32. Luo Q, Wang Y, Xiao Y. Prevalence and transmission of mobilized colistin resistance (*mcr*) gene in bacteria common to animals and humans. *Biosafety and Health* 2020;2:71-8.
33. Ramette A, Kronenberg A, Burnens A, et al. Prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from 2005 to 2016 in Switzerland. *BMC Infectious Diseases* 2018;18:159.
34. Said D, Willrich N, Ayobami O, et al. The epidemiology of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex in Germany (2014–2018): an analysis of data from the national Antimicrobial Resistance Surveillance system. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2021;10:45.

35. Kim YA, Park YS. Epidemiology and treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in Korea. *Korean J Intern Med* 2018;33:247-55.
36. Nimmo GR. USA300 abroad: global spread of a virulent strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:725-34.
37. Anonymous. Vancomycin-resistant enterococci rates by country. https://cddep.org/tool/vancomycin_resistant_enterococci_rates_country/.

八、圖次

圖 1	歷年 <i>E. coli</i> 基本資訊統計	25
圖 2	歷年 <i>E. coli</i> 敏感性	26
圖 3	歷年 Carbapenem-resistant <i>E. coli</i> 百分比	28
圖 4	病豬、零售肉類及人類來源之 <i>E. coli mcr-1</i> 的增加	29
圖 5	歷年 <i>K. pneumoniae</i> 基本資訊統計	30
圖 6	歷年 <i>K. pneumoniae</i> 敏感性	31
圖 7	歷年 Carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i> 百分比與 carbapenemase gene 檢出數	33
圖 8	2014-2020 年具 <i>blaKPC</i> 之 <i>K. pneumoniae</i> 脈衝式電泳分型情形	34
圖 9	歷年 <i>P. aeruginosa</i> 基本資訊統計	36
圖 10	歷年 <i>P. aeruginosa</i> 敏感性	37
圖 11	歷年 MDR <i>P. aeruginosa</i> 百分比	38
圖 12	歷年 <i>Acinetobacter complex</i> 基本資訊統計	39
圖 13	歷年 <i>Acinetobacter complex</i> 敏感性	40
圖 14	<i>A. baumannii</i> 與其他 <i>Acinetobacter spp.</i> 敏感性之比較	40
圖 15	歷年來 <i>Acb complex</i> 中其他 <i>Acinetobacter spp.</i> 的增加	41
圖 16	歷年 <i>H. influenzae</i> 基本資訊統計	43
圖 17	歷年 <i>H. influenzae</i> 敏感性	44
圖 18	歷年 <i>S. aureus</i> 基本資訊統計	46
圖 19	歷年 <i>S. aureus</i> 敏感性	47
圖 20	加護病房、一般病房、門診或急診之 Methicillin-resistant <i>S.</i> <i>aureus</i> 分離率	49
圖 21	歷年 MRSA 之 ST 基因型比例	50
圖 22	不同 ST 基因型 MRSA 抗菌譜之差異	50
圖 23	歷年 MRSA 之敏感性變化	51
圖 24	歷年 <i>E. faecium</i> 基本資訊統計	53

圖 25	歷年 <i>E. faecium</i> 敏感性.....	54
圖 26	歷年 <i>Enterococcus</i> spp.之分離情形	56
圖 27	歷年 <i>S. pneumoniae</i> 基本資訊統計	57
圖 28	歷年 <i>S. pneumoniae</i> 敏感性	58
圖 29	結合型疫苗(PCV13)對於 <i>S. pneumoniae</i> 血清型的影響	59
圖 30	國內 azole 抗藥 <i>A. fumigatus</i> 臨床及環境菌株親緣關係圖	68
圖 31	抗生素抗藥性知識推廣之「介紹動畫」與「科普遊戲」示意圖	錯誤! 尚未定義書籤。
圖 32	「2021 醫療院所及社區抗藥菌研討會」線上研討會會議截圖	71

九、表次

表 1	各重要細菌所測試之常用抗生素種類 (格蘭氏陰性).....	11
表 2	各重要細菌所測試之常用抗生素種類 (格蘭氏陽性).....	12
表 3	各區 <i>E. coli</i> 的敏感性(2020 年)	27
表 4	歷年 Carbapenem-resistant <i>E.coli</i> 檢出之 Carbapenemase 基因 .	28
表 5	各區 <i>K. pneumoniae</i> 的敏感性(2020 年).....	32
表 6	2018-2020 年檢出 mcr 基因之 <i>K. pneumoniae</i>	35
表 7	各區 <i>P. aeruginosa</i> 的敏感性(2020 年).....	37
表 8	Carbapenemase genes in carbapenem-non-susceptible <i>P. aeruginosa</i>	38
表 9	各區 <i>Acinetobacter baumannii</i> complex 的敏感性(2020 年)	41
表 10	Carbapenemase genes in carbapenem-non-susceptible <i>Acb</i> complex	42
表 11	各區 <i>H. influenzae</i> 的敏感性(2020 年).....	45
表 12	各區 <i>S aureus</i> 的敏感性(2020 年)	48
表 13	各區 MRSA 的敏感性(2020 年).....	52
表 14	各區 <i>E. faecium</i> 的敏感性(2020 年).....	55
表 15	腸球菌對其他藥物的 non-susceptibility rate.....	56
表 16	各區 VRE 基因型分析(2020 年).....	56
表 17	各區 <i>S. pneumoniae</i> 的敏感性(2020 年)	58
表 18	The percentage of 200 <i>Candida</i> isolates.....	60
表 19	Fluconazole susceptibilities of 200 <i>Candida</i> isolates	61
表 20	Voriconazole susceptibilities of 200 <i>Candida</i> isolates	62
表 21	Anidulafungin susceptibilities of 200 <i>Candida</i> isolates	63
表 22	Amphotericin B susceptibilities of 200 <i>Candida</i> isolates.....	64
表 23	<i>Aspergillus</i> 臨床菌株菌種分佈(2020 年).....	65

表 24	<i>A. fumigatus</i> 、 <i>A. flavus</i> 及 <i>A. terreus</i> 菌株抗黴菌藥物最小抑菌 濃度分布(2020 年).....	66
表 25	azole 抗藥 <i>A. fumigatus</i> 及 <i>A. flavus</i> 菌株來源及抗藥性相關特 徵分析.....	67

參、經費支用情形

項 目	本年度核定金額	支 用 狀 況
人事費	1,410,839 元	已使用 1,323,685 元。 1. 支付主持人費及 2 位助理薪資之相關費用。 2. 預留至年底主持人費與 2 位助理薪資含年終之相關費用。
業務費	3,665,683 元	已使用 2,723,865 元，支付計畫執行相關費用。
管理費	743,478 元	已使用 10,658 元。
總計	5,820,000 元	依契約，第 1 期款為總價 30% (1,746,000 元)，第 2 期款為總價 50% (2,910,000 元)，已收到之經費合計 4,656,000 元整。截至 11 月初已使用 4,058,208 元，執行率為 87%。