

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-134504

衛生福利部疾病管制署 108 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

年度研究報告

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、陳堯生、王立信、簡修洵、  
盧柏樑、李文生、顏慕庸、邵蓓嵐、鄭舒倬、  
林綺英、林昭男、吳麗鴻、吳怡慧、湯宏仁、  
張瑛瑛、李育霖

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新臺幣陸佰肆拾伍萬元整

\*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 ( 29 )

四、討論 ( 56 )

五、結論與建議 ( 61 )

六、重要實驗成果及具體建議 ( 62 )

七、參考文獻：請依台灣醫誌編排方式 ( 68 )

## 計畫中文摘要

**關鍵詞：** 抗生素抗藥性、台灣地區多中心抗生素抗藥性監測 (SMART)、抗藥性機轉、流行病狀況、分解碳青黴烯酶的抗藥性基因

自從本世紀開始，在國際上，不管是臨床上重要的革蘭氏陽性細菌，抑或是革蘭氏陰性細菌，抗生素抗藥性的趨勢，都被觀察到有逐步上升的趨勢。遭逢這些多重抗藥性細菌的感染，相較於對大多數藥物抗生素感受性皆敏感的細菌感染，前者已經被證實會給病人帶來較高的死亡率。過去，除了台灣部分地區所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外，也有做一些性質相近的本土病原菌抗生素感受性的調查與綜合評論，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)、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)，以及自 100 年起連續推動的科技研究計畫，如「100 年度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」、「101-104 年度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」，均蒐集了近年來台灣地區很重要的微生物抗藥趨勢資料。

為了持續監視微生物之抗生素抗藥性演進變化，與更清楚地瞭解其抗藥性機轉，本計畫將以 GHSA「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(106.01.01-109.12.31)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* 及 *Klebsiella pneumoniae*，革蘭氏陽性菌株 *Staphylococcus aureus* 及 *Streptococcus pneumoniae* 和 non-Typhoid *Salmonella*、*Shigella* species、*Nisseria gonorrhoeae* 等七類細菌菌株進行收集及分析。而在第二年 (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，包括收集血液檢體的 *Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa* 及 *Enterococcus faecium*、*Haemophilus influenzae*、*Campylobacter* spp. 及 Biopsy 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，發現多種多重抗藥性菌株。在今年第三個年度 (2019 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 (*Helicobacter pylori* 在 2019 年因為另外一個 CDC 計劃的啟動，轉由另一個計畫收集)。相同的，在收集到菌株後會執行菌種的鑑定及儲存、相關種類抗生素的敏感度試驗、脈衝式電場膠體電泳分析、細胞外膜孔蛋白分析、多重抗藥性基因的分析比對 (如 KPC、*mcr-1*...) 在今年的計畫中，我們一樣發現了許多多重抗藥性的菌株，包括一株帶有 *mcr-1* 基因的 *Klebsiella pneumoniae*。另外有 20 個菌株帶有會產生 carbapenemase 的抗藥性基因包括 19 株 *K. pneumoniae* (其中，有 16 個 *bla*<sub>KPC</sub>，2 個 *bla*<sub>OXA-48-like</sub> 和 1 個 *bla*<sub>VIM</sub>，1 株 *E. coli* 帶有 *bla*<sub>KPC</sub>。而針對重要的革蘭氏陽性菌株 cefotaxime 和 ceftriaxone 若以腦膜炎的標準來判讀對 *Streptococcus pneumoniae* 仍只有 54.7% 和 62.5% 的敏感性，而 Erythromycin 更是有高達 89.1% 的抗藥性比例。此外接近一半的 *Staphylococcus aureus* isolates 為 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*。因此，建立並加強醫院間微生物抗藥性監測體系的結盟，間接擴大實驗室能力達到早期偵測及監控，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。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, SMART, resistance mechanisms, epidemiology, carbapenemase-encoding resistant alleles

Since this century, gradual rise of the trend regarding antimicrobial resistance (AMR) on many important clinical bacteria, either Gram-positive or Gram-negative ones, was observed 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.

For continuously monitoring the evolutionary change of AMR trends as well as understanding the resistance mechanisms clearly that will provide the robust evidence to guide correct antibiotic prescription, based on the GHSA content, we conduct this 4-year plan in monitoring the AMR trends and investigating resistance epidemiology on important clinical bacterial pathogens in Taiwan from 2017 through 2020. In this national plan, a total of 18 large hospitals (including 13 medical centers and 5 large regional teaching hospitals) will participate the

collection of important clinical bacterial pathogens, including the isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. The isolates of *E. coli* as well as *K. pneumoniae* collected will be undergone further species identification and store, concerning antimicrobial susceptibilities, and: pulsed-field gel electrophoresis, analysis of membranous porin proteins and multidrug-resistant alleles (such as KPC, *mcr-1*, etc) for AMR ones. We hope to establish and re-inhance the cooperation of AMR monitor on clinical pathogens between the participating hospitals, escalate the capacity of clinical microbiologies in early detection and realization of latest condition regarding AMR as well as epidemiology of infection diseases. As thus, we could implement 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.

In accordance with 2019 susceptibility data, we found one bloodstream isolate of *Klebsiella pneumoniae* harbored *mcr-1*. A total of 20 isolates harbored carbapenemase-encoding resistance alleles including 19 *K. pneumoniae* with 16 *bla*<sub>KPC</sub>, 2 *bla*<sub>OXA-48</sub> and 1 *bla*<sub>VIM</sub> and 1 *E. coli* with *bla*<sub>KPC</sub>. In addition, cefotaxime and ceftriaxone showed poor susceptible rates against invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates by meningitis MIC criteria, each had 45.3% and 37.5% resistant rates. Erythromycin also showed as high as 89.1% resistance in *Streptococcus pneumoniae*. About half of *Staphylococcus aureus* isolates had methicillin-resistant though it was mainly acquired from the community setting. Continuous surveillance of resistance trend in Taiwan is warranted in the future.

## 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

我國抗藥性細菌的盛行，一直以來均是醫藥衛生界所長期關注的焦點及討論的議題。因此無論是衛生福利部、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。抗藥性問題不只是單一國家所面臨的問題，而是全球性的。疾病管制署於102年推動為期3年之全國性「抗生素管理計畫」，目的是期望各層級之醫療院所，面對抗微生物製劑抗藥性之挑戰，能持續推動及落實抗生素管理，提升醫療照護品質與病人安全。除此之外，我國亦響應103年以美國為首，聯合世界衛生組織、聯合國農糧組織、世界動物衛生組織、歐盟及29個國家等，所推動的「全球衛生安全綱領（Global Health Security Agenda, 以下簡稱GHSA）」，並積極參與相關國際活動，GHSA包含11項重要行動方案，而被列為首要的行動方案的就是「抗生素抗藥性防治」，此防治之關鍵策略就是強調擴大及強化國家層級監測效能及實驗室能力；而被WHO列為重要微生物之十二種細菌，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)。這三個類別分列為第一類、極為重要：*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*；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* species, *Haemophilus influenzae*等，所以應計劃性收集菌株並採用標準化、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，這些微生物就會有機會大舉入侵，產生各種侵襲性的感染，給人體帶來很嚴重的傷害。這其中，又以對於 methicillin 有抗藥性之金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) [1]，及肺炎鍊球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) [2]，臨床上最為常見。MRSA，尤其是院內感染來源 (hospital-acquired, HA) 的 MRSA 菌株，通常帶有 Staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* type I, II, III。根據嚴格的臨床統計分析，比上社區性來源 [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]，也導致這些藥物逐漸失效。所以，近年來，常需要仰賴少數的最後一線抗生素，包括 linezolid, daptomycin，才能達成順利治癒重症病人的窘境。

### 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 [6]，造成所謂內毒素的強烈引發發炎特質 [7]，故而人類一旦得到革蘭氏陰性細菌的感染，比起革蘭氏陽性細菌，容易引發更嚴重的全身性生理反應，特別是嚴重凝血功能異常，



多重器官衰竭，及休克，往往帶來極高的死亡率 [8]。革蘭氏陰性細菌的感染，可來自社區 [9,10]、安養中心 (即：長照機構)[11]、以及最重要的，醫院的環境 [12, 13]；此外，許多的革蘭氏陰性細菌之間，還可以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 [15,16,17]，造成病人與病人的快速傳播。此外，更令所有的微生物學家及醫療人員恐懼的是：許多種類的革蘭氏陰性細菌，可能在病人身上，在經歷了相當時間的廣效性抗生素治療壓力之下，會自同樣的動物體內環境當中，其他攜帶比較嚴重的抗藥性的革蘭氏陰性細菌身上，獲取某些臨床上具有顯著意義的多重抗藥性基因 [18]，可以製造出包括：質體上可合成製造的 AmpC 頭芽孢菌素分解酶 (plasmidic AmpC  $\beta$ -lactamase，主要存在於大腸桿菌 [*Escherichia coli*]，及克雷伯氏肺炎菌 [*Klebsiella pneumoniae*]上) [19, 20]，廣效性  $\beta$ -lactam 分解酶 (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, 即 ESBL) [21, 22]，以及更具殺傷力的，可分解 carbapenem 類藥物的分解酶 (carbapenemase) [18,22,23,24]。這些革蘭氏陰性細菌當中的某些具備特殊基因型的菌株，早已經被證實能夠充分地適應各種惡劣的環境 [24, 25]，甚至能夠抵抗某些種類的消毒清潔劑的化學作用 [14, 24]。除此之外，這些革蘭氏陰性細菌身上，也會在某些抗生素的治療壓力之下，衍生出抗生素進入細胞內的各種通道 (porin) 的減少或消失 [24,26,27]，及演化出可以將各種抗生素直接逐出細胞外，位於細胞壁上的彈射幫浦 (efflux pump) [24,28]。這些機制，都是革蘭氏陰性細菌，對於各類型抗生素產生高度抗藥性的原因。然而，礙於成本考量，與技術層面的問題，臨床微生物實驗室 (Clinical laboratory) 一般無法針對這些細菌，作全部的抗藥性機轉的探索。事實上，臨床微生物實驗室的主要工作，除了以各種方法 (人工，或機械化自動) 鑑定微生物的種類 (species identification) 外，也負責這些微生物，對於相關重要種類抗生

素的最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration [MIC], mg/L) 加以測定，已決定出對這些抗生素的敏感或抗藥性的結果，提供臨床醫師做出對抗生素選擇上的正確決定。

### (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:

自民國 90 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 (民國 93 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 (民國 93 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 (橫跨民國 91-95 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 (民國 91 年的 12%，上升至民國 95 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，針對民國 98 年在亞太地區所蒐集的腹腔

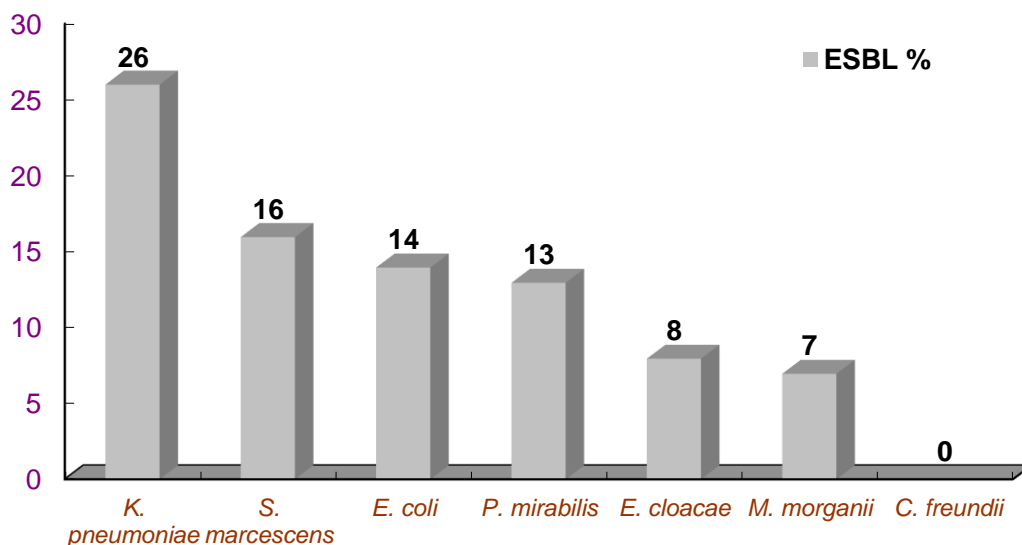
內感染性革蘭氏陰性細菌，ESBL 的產生比例，相對於 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌分別為 36.8% 與 26.3%，實屬相當高的比例結果 [32]。亞太地區的腹腔內感染性 *E. coli* 與 *K. pneumoniae* 細菌，其 ESBL 產生比例，其實比起台灣地區，整體不分來源別的腸內道菌屬 *E. coli* (13%) 菌株 (蒐集於民國 94 年，12 間大型醫院)，要高出很多；但是在 *K. pneumoniae* 的 ESBL 分解酶產生比例上 (26%)，非常接近 [33]。除了探討 ESBL 的比例及對於傳統重要的抗生素趨勢的調查外，國內的 SMART (Surveillance for Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan) 一系列研究，也自民國 95 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 MIC<sub>90</sub>) [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 (MIC<sub>90</sub> ≤ 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)，於民國 100 年，正式修改 (下修) MIC 的感受性判讀標準 (MIC breakpoints)。針對民國 91~99 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（蒐集於民國 98 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 *Enterobacteriaceae* isolated in ICU, in SMART 2005**

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



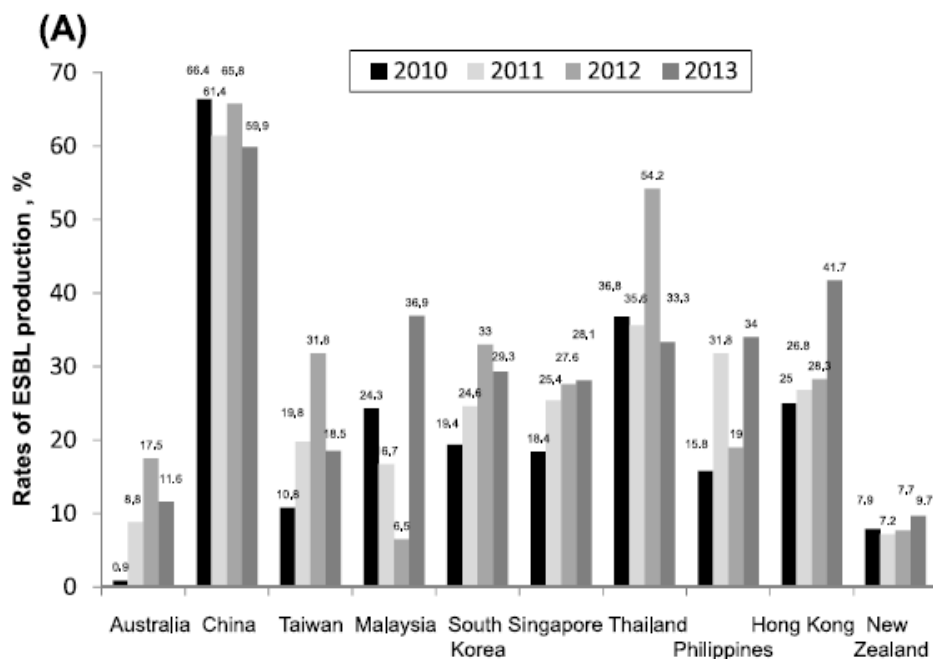
此外，針對亞太地區病人，於民國 99 年至民國 102 年期間，罹患革蘭氏陰性細菌所造成的泌尿道感染（以 *E. coli* 為最大宗菌株），SMART 也分析了當中的革蘭氏陰性細菌，ESBL 在各國的分佈比例，以及：有或沒有產生 ESBL 分解酶，對於臨床上重要的抗生素的感受性是否有差異。結果顯示：產生 ESBL 分解酶的年比例，台灣地區相較於中、泰、菲等國，比例相對仍低；但民國 101-102 年間，*E.coli* 與 *K. pneumoniae* 產生 ESBL 分解酶的比

例，則頗為接近 [40]。

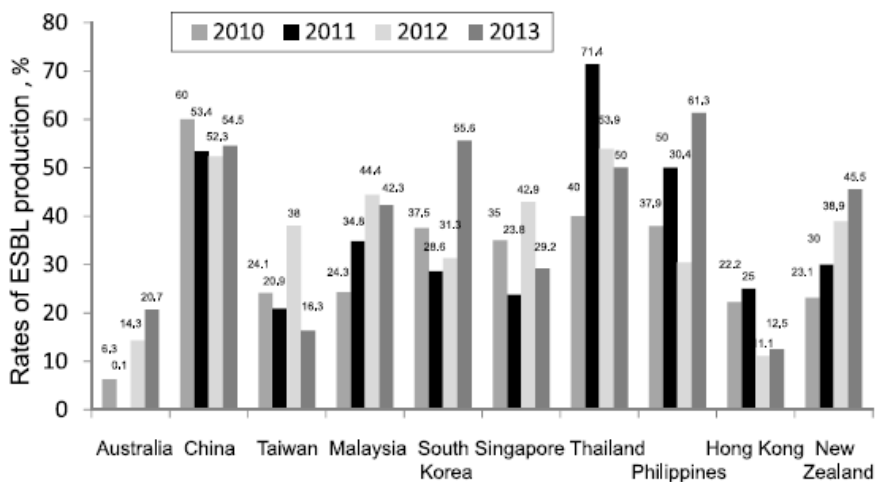
另外，值得一提的是，Amikacin 及 piperacillin-tazobactam 對於會產生 ESBL 分解酶的 *E. coli* 泌尿道菌株，實驗室敏感百分比，不遜於 carbapenem agents (故而，可以考慮在臨床病人治療上，使用前兩種藥物，作為治療院內或長照機構內、自其他醫療院所環境轉診過來的，罹患 *E. coli* 泌尿道感染菌株)；但對於其他種類的造成泌尿道感染的革蘭氏陰性細菌 (包括 *K. pneumoniae*, *Enterobacter* species, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*)，則發現此一狀況無法比照應用。而 fluoroquinolone 類藥物，依此次相關臨床上重要的抗生素感受性測試結果，則不適合推薦為第一線治療潛在多重抗藥性所有的泌尿道感染菌株 [40]。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]。

**ESBL production rates among (A) *E. coli*, and (B) *K. pneumoniae* causing urinary tract infections in nine Asia-Pacific countries between 2010 and 2013**

Int J Antimicrob Agents 2016 (Ref. 40)



(B)



近六年來，印度半島的 New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)-producing 的多重抗藥革蘭氏陰性細菌 (以 *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 最多) 菌株，借由人民之間經濟、文化及宗教的密切交流，也已經逐步向中南半島、菲律賓、馬來西亞 ..... 等地擴散，構成了未來使用 carbapenem 類藥物，治療重症感染病人的威脅 [43]。而來自亞太地區，包括腹腔內及泌尿道感染的腸內菌屬的革蘭氏陰性細菌 (收集於民國 97 年至 103 年之間)，我們的最新 SMART 研究也發現：在來自台灣病人的菌株中，有 9.8% 的比例對於 imipenem 有非敏感性的表現 (non-susceptible phenotype)；而台灣菌株整體對於 carbapenem agents (ertapenem and/or imipenem) 有抗藥性的機轉，仍以 ESBL 分解酶 (CTX-M-14, CTX-M-55 為主, SHV-12 次之) 合併 AmpC (CMY-2, DHA-1 為主, ACT 次之) 分解酶為主，比例上，仍然高過會產生 carbapenemase 分解酶的菌株。儘管台灣地區的菌株目前檢測到會產生 carbapenemase 分解酶的菌株還不算太高 [43]；但按照 MDM 與 KPC 傳播的模式及效率 [18]，若不定期監測並適時及早防範，假以時日，就會在台灣地區，出現抗藥性大

流行的可怕結果 [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：追蹤至民國 101 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，自公元 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。

表格：

民國 97-103 年間，亞太地區病人，重要的造成腹腔內或泌尿道感染的 2,673 株腸內菌屬革蘭氏陰性細菌，其重要的 ESBL 分解酶，及 AmpC 分解酶的地理分布  
J Antimicrob Chemother 2017 (Ref. 43, in press)

Species, specific $\beta$ -lactamase variants (no. of isolates)	No. (percentage) of isolates that produce specific $\beta$ -lactamase from indicated country/region											
	Australia	Hong Kong	Japan	Kazakhstan	Korea	Malaysia	New Zealand	Philippines	Singapore	Taiwan	Thailand	Vietnam
<i>Escherichia coli</i> (n= 1739)	65	86	22	30	128	77	69	120	99	290	163	590
ESBL												
CTX-M-15 (625)	28 (43.1)	13 (15.1)	4 (18.2)	28 (93.3)	37 (28.9)	28 (36.4)	47 (68.1)	84 (70)	45 (45.5)	51 (17.6)	48 (29.4)	212 (35.9)
CTX-M-55 (220)		10 (11.6)	1 (4.5)		10 (7.8)	13 (16.9)	2 (2.9)	2 (1.7)	6 (6.1)	67 (23.1)	48 (29.4)	61 (10.3)
CTX-M-14 (348)	9 (13.8)	48 (55.8)	5 (22.7)		56 (43.8)	9 (11.7)	14 (20.3)	5 (4.2)	17 (17.2)	73 (25.2)	24 (14.7)	88 (14.9)
CTX-M-27 (375)	19 (29.2)	5 (5.8)	9 (40.9)		11 (8.6)	12 (15.6)	3 (4.3)	13 (10.8)	14 (14.1)	36 (12.4)	39 (23.9)	214 (36.3)
others (187)	8 (12.3)	12 (14)	4 (18.2)	4 (13.3)	19 (14.8)	15 (19.5)	3 (4.3)	11 (9.2)	17 (17.2)	34 (11.7)	10 (6.1)	50 (8.5)
AmpC												
OMY-2 (178)	3 (4.6)				4 (3.1)	7 (9.1)		1 (0.8)	6 (6.1)	85 (29.3)	8 (4.9)	64 (10.8)
others (29)				1 (3.3)	5 (3.9)			13 (10.8)	1 (1)	7 (2.4)		2 (0.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=714)	18	14	9	11	50	64	49	118	74	127	78	102
ESBL												
CTX-M-15 (407)	13 (72.2)	3 (21.4)	2 (22.2)	11 (100)	16 (32)	49 (76.6)	44 (89.8)	88 (74.6)	56 (75.7)	19 (15)	57 (73.1)	49 (48)
CTX-M-14 (84)	2 (11.1)	3 (21.4)		1 (9.1)	4 (8)	1 (1.6)		1 (0.8)	4 (5.4)	38 (29.9)	9 (11.5)	21 (20.6)
SHV-12 (104)			1 (11.1)		13 (26)	5 (7.8)	4 (8.2)	16 (13.6)	5 (6.8)	34 (26.8)	10 (12.8)	16 (15.7)
others (152)	2 (11.1)	4 (28.6)	8 (88.9)	1 (9.1)	11 (22)	10 (15.6)	2 (4.1)	15 (12.7)	12 (16.2)	31 (24.4)	14 (17.9)	42 (41.2)
AmpC												
DHA-1 (109)	1 (5.6)	7 (50)		1 (9.1)	10 (20)	4 (6.3)	1 (2)	11 (9.3)	9 (12.2)	49 (38.6)	1 (1.3)	15 (14.7)
others (20)				1 (9.1)	11 (22)					1 (0.8)		7 (6.9)
<i>Enterobacter</i> spp. (n=220) <sup>b</sup>	33	4	3	3	19	0	13	13	12	68	16	36
ESBL												
CTX-M-15 (32)				2 (66.7)	2 (10.5)			8 (61.5)	1 (8.3)		13 (81.3)	6 (16.7)
CTX-M-14 (14)				1 (33.3)								13 (36.1)
SHV-12 (23)	6 (18.2)							2 (15.4)	2 (16.7)	7 (10.3)	1 (6.3)	5 (13.9)
others (11)		1 (25)		1 (33.3)				2 (15.4)		3 (4.4)		4 (11.1)
AmpC												
ACT (180)	28 (84.8)	1 (25)	3 (100)		17 (89.5)		10 (76.9)	11 (84.6)	10 (83.3)	54 (79.4)	15 (93.8)	31 (86.1)
MIR (60)	9 (27.3)	3 (75)			8 (42.1)		7 (53.8)	2 (15.4)	4 (33.3)	22 (32.4)	2 (12.5)	3 (8.3)
others (8)								5 (38.5)				3 (8.3)

<sup>a</sup>One isolate might harbour more than one resistance allele encoding an ESBL and/or AmpC  $\beta$ -lactamase. The genetic data regarding ESBL and plasmidic AmpC enzymes for the remaining 55 isolates (comprising 21 isolates of *Proteus mirabilis*, 16 isolates of *Klebsiella oxytoca*, 10 isolates of *Citrobacter freundii*, 2 isolates of *Providencia rettgeri*, 3 isolates of *Serratia marcescens* and 1 isolate each of *Citrobacter koseri*, *Cronobacter sakazakii* and *Providencia stuartii*) are not listed in this table.

<sup>b</sup>The isolates of *Enterobacter* spp. comprised 200 isolates of *Enterobacter cloacae*, 14 *Enterobacter asburiae*, 3 *Enterobacter aerogenes*, 2 *Enterobacter kobei* and 1 *Enterobacter amnigenus*.

表格:

民國 97-103 年間，亞太地區病人，重要的造成腹腔內或泌尿道感染的 146 株腸內菌屬革蘭氏陰性細菌，其重要的 carbapenem 分解酶種類，及其地理分布

J Antimicrob Chemother 2017 (Ref. 43, in press)

Species, carbapenemase-encoding allele variants (number)	Country							Total
	Australia	Japan	Malaysia	Philippines	Taiwan	Thailand	Vietnam	
<i>Escherichia coli</i> (n=28)								
KPC-2							5	5
NDM-1				2			13	15
NDM-4							1	1
NDM-5							2	2
IMP types (IMP-6,14)		1				1		2
OXA-48							3	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=77)								
KPC-2				2	2		3	7
VIM-1					1			1
NDM-1	1		1	12		2	16	32
NDM-4							2	2
NDM-7				6				6
IMP-26	3			14				17
other IMP types (IMP-1,3,6,14)		7 <sup>a</sup>						8
OXA-48						1	5	5
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1)								
NDM-1				1				1
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=34)								
VIM-1					1			1
NDM-1				3			19 <sup>b</sup>	22
NDM-7				1				1
IMP types (IMP-4,8,14)	3				5	1		9
OXA-48							2 <sup>b</sup>	2
<i>Enterobacter kobei</i> (n=1)								
NDM-4							1	1
<i>Citrobacter freundii</i> (n=5)								
NDM-1							2	2
IMP-26	3							3
Total (no. of isolates)	10 (10)	8 (7)	1 (1)	41 (41)	9 (9)	5 (5)	74 (73)	148 (146)

<sup>a</sup>One isolate (collected from Japan) of *K. pneumoniae* co-produced enzyme of IMP-1 and IMP-3 variants.

<sup>b</sup>One isolate (collected from Vietnam) of *E. cloacae* co-produced enzyme of NDM-1 and OXA-48 variants.

## 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，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。到民國 100 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，美國於民國 103 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。



#### (4)本計畫與防疫工作之相關性

本計劃的菌株來源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。我們將以標準化之實驗操作，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。本計畫執行期間亦將建立一資料庫，收集各類菌株及其基本流行病學資料，製作臨床上和流行病學上有用的監測報告，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”，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

自本世紀一開始，細菌抗藥性的趨勢，不論是革蘭氏陽性細菌，還是革蘭氏陰性細菌，都有日益惡化的狀況出現。事實上，在最近這十年來，雖然針對臨床上具有抗藥性的革蘭氏陽性細菌，還有一些新的抗生素逐批上市，但相較之下，針對臨床上具有抗藥性的革蘭氏陰性細菌，新發展成功的抗生素種類，則乏善可陳。主要的原因，還是與後者（革蘭氏陰性細菌），在某些（特別是單一類型的）抗生素治療下，即令種類選擇與治療劑量正確，在同一細菌身上，卻更容易地衍生出新的、帶有多樣化抗藥性機制的基因型相同的菌株，有密切的關聯性。這類型的多重抗藥性的革蘭氏陰性細菌感染，大多給病人（尤其是免疫機能不全者）帶來非常高的死亡率。故而，探討國內臨床上重要致病菌的抗藥嚴重程度（non-susceptible degrees）的變化，同時找出確定的抗藥機轉，對於臨床上正確的治療藥物的選擇，合併有效的感染控制措施的擬定，進而控制住細菌抗藥性日益惡化的趨勢，絕對都有相當大的助益。

### 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，今年為第 3 年，原則上延續前兩年的研究內容，實施方法並無逐年之不同已達監測抗藥性趨勢的期待。

第 2~4 年起，將累積持續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。

### 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，南部 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-typhoid 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 2400 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 <b>13</b> 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	陳堉生
12	彰化基督教醫院*	李育霖
13	永康奇美醫院*	湯宏仁
總計 <b>5</b> 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	鄭舒倖
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 (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：

(1) 對於臨床上革蘭氏陰性細菌 *E. coli* 及 *K. pneumoniae* 所有菌株，以 Vitek 2 automated susceptibility system 檢測出對於 ampicillin，amoxicillin-clavulanate，co-trimoxazole，cefoxitin，ceftriaxone，ceftazidime，piperacillin-tazobactam，cefepime，ceftaroline，fosfomycin，gentamicin，amikacin，imipenem，meropenem，doripenem，ertapenem，ciprofloxacin，levofloxacin，moxifloxacin，nemonoxacin，tigecycline，以及 colistin (使用 broth microdilution method) 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 Enterobacteriaceae (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 Vitek 2 automated susceptibility system 檢測出對於 vancomycin, teicoplanin, lipo-glycopeptides, gentamicin, cefoxitin, ceftaroline, linezolid, daptomycin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampicin, tetracycline, tigecycline 的 MIC 值。

(3) 對於 *S. pneumoniae* 菌株，以 Vitek 2 automated susceptibility system，檢測出對於 erythromycin, azithromycin, penicillin, ampicillin, amoxicillin-clavulanate, oxacillin, co-trimoxazole, clindamycin, ceftriaxone, cefepime, ertapenem, doripenem, levofloxacin, moxifloxacin, nemonoxacin, vancomycin, linezolid, rifampicin, tetracycline, tigecycline 的 MIC 值。

(4) 對於臨床上 *Salmonella* 菌株，以 Vitek 2 automated susceptibility system 檢測對於 ciprofloxacin，levofloxacin，ceftriaxone，ceftazidime，

imipenem, doripenem 的 MIC 值。

- (5) 對於臨床上 *Shigella* 菌株，以 Vitek 2 automated susceptibility system 檢測對於 ciprofloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, ceftazidime, azithromycin 的 MIC 值。
- (6) 對於臨床上 *Neisseria gonorrhoeae* 菌株，以 agar dilution method 檢測對於 cefixime, ceftriaxone, azithromycin, spectinomycin, ciprofloxacin, gentamicin 的 MIC 值。
- (7) 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, amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, ertapenem, meropenem, doripenem, tetracycline, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole 的 MIC 值。
- (8) 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 Vitek 2 automated susceptibility system，檢測出對於 ampicillin-sulbactam, cefotaxime, minocycline, doxycycline, tigecycline, trimethoprim-sulfamethoxazole (只針對 *A. baumannii* 菌株), aztreonam, ceftozolane-tazobactam (只針對 *P. aeruginosa* 菌株), piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacin, levofloxacin, gentamicin, amikacin, netilmicin, 以及 colistin (使用 broth microdilution method) 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]) 的

菌株，也將特別註記。

- (9)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 Vitek 2 automated susceptibility system，檢測出對於 penicillin, ampicillin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, tetracycline, tigecycline, ciprofloxacin, levofloxacin, fosfomycin, chloramphenicol, quinupristin-dalfopristin 的 MIC 值。
- (10)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, erythromycin, ciprofloxacin, gentamicin, kanamycin, tetracycline, clindamycin 的 MIC 值。
- (11)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, amoxicillin-clavulanate, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, azithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, gemifloxacin, ertapenem, meropenem, doripenem, tetracycline, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole 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 3<sup>rd</sup> or 4<sup>th</sup> 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*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>VEB</sub>, *bla*<sub>GES</sub>, *bla*<sub>PER</sub>) , AmpC (含 *bla*<sub>CMY</sub>, *bla*<sub>MOX</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>, *bla*<sub>ACT</sub>, *bla*<sub>MIR</sub>) , carbapenemase-encoding alleles (含 *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>) 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。

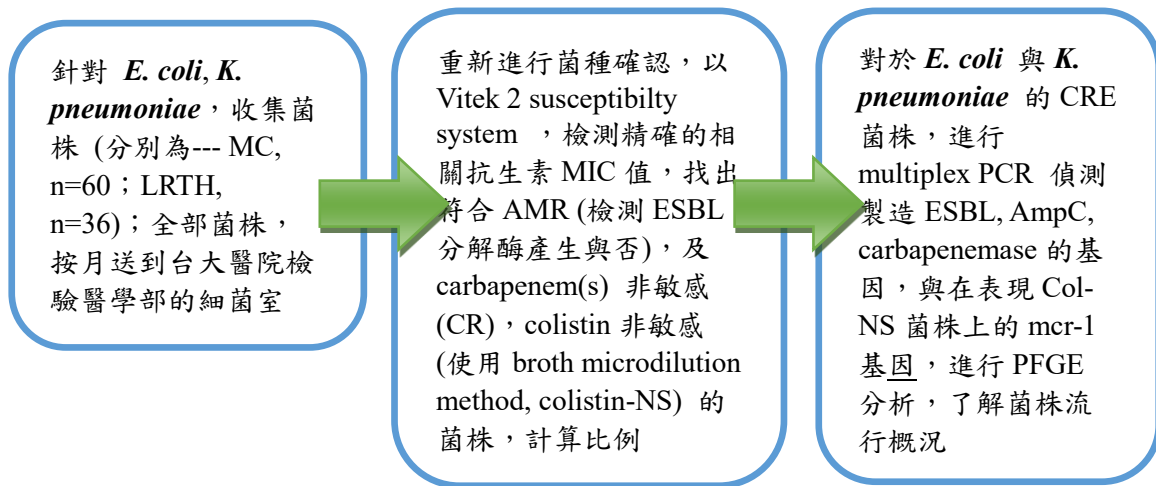
(4) Serotype determinations of polysaccharide capsule: 針對所有的 penicillin 非敏感性 (non-susceptible) 的侵襲性 *S. pneumoniae* 菌株，做 serotype 檢測 [4] , 以判斷台灣地區的 penicillin 非敏感性 *S. pneumoniae* 菌株的 serotypes 主要型別，有助未來國人肺炎鏈球菌疫苗的自製。

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。

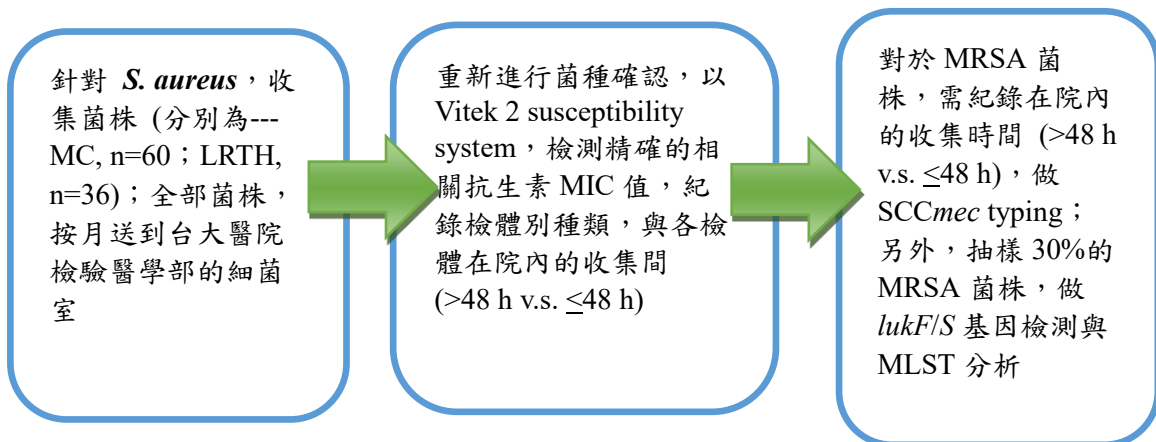
6. 必要時亦將配合參加疾管署或農方召開之相關會議，共同交流分享人類與動物相關領域之研究成果。

■ **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

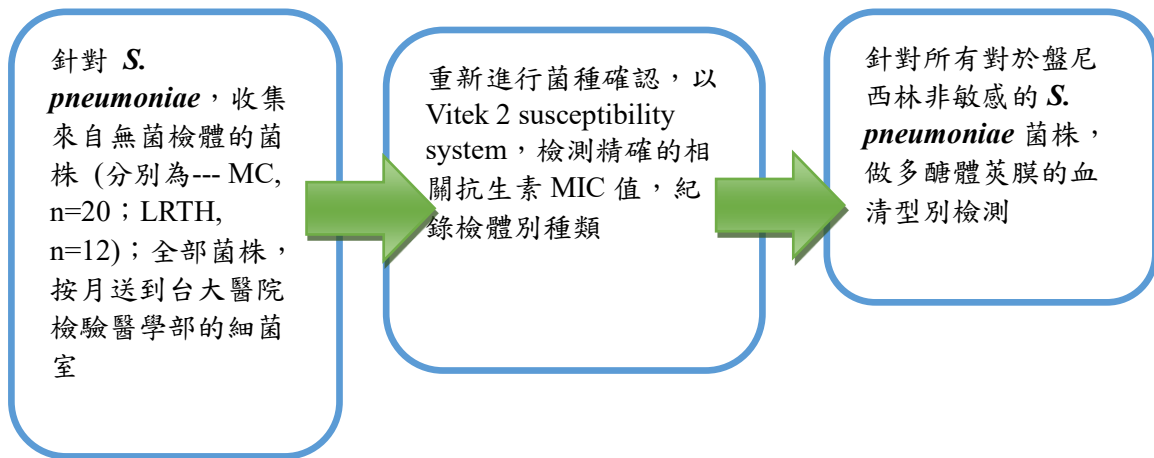
(1) **菌血症 *E. coli*，與 *K. pneumoniae* 菌株**（次發性來源或是原發性菌血症，須清楚註記）：



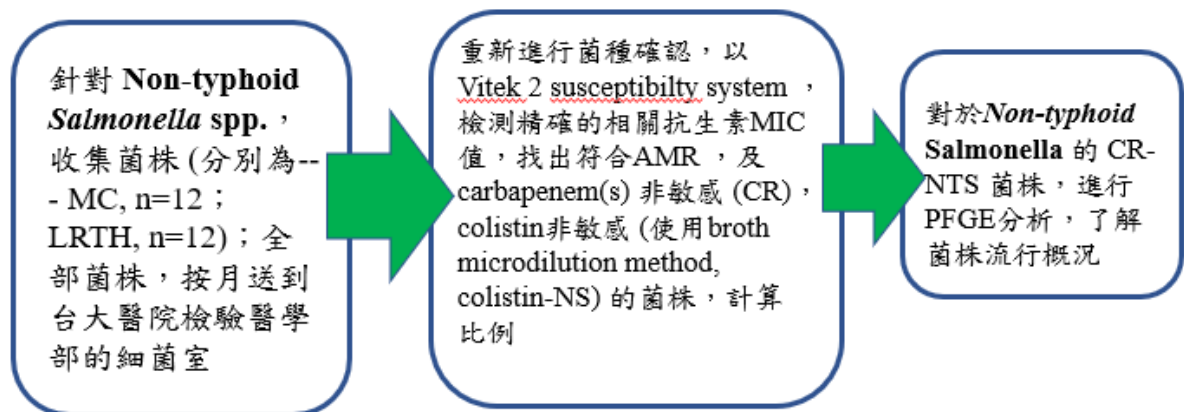
(2) **來自無菌檢體的，金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)**：



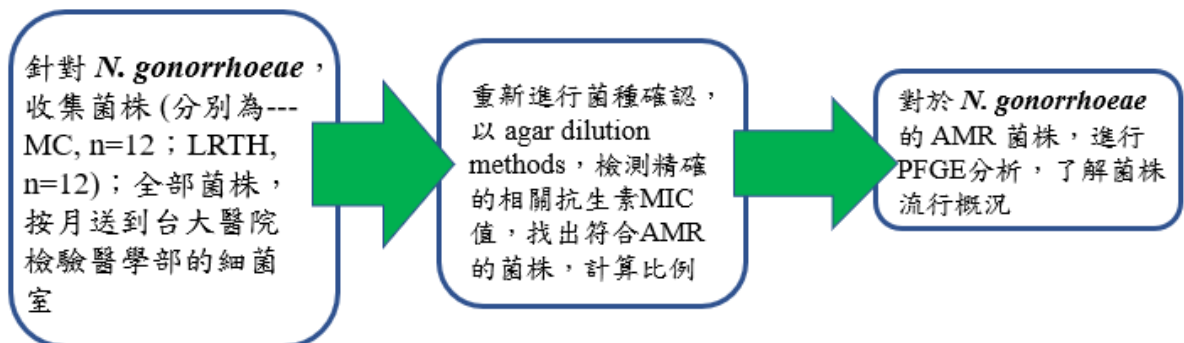
(3) 來自無菌檢體的，肺炎鍊球菌 (*Streptococcus pneumoniae*):



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

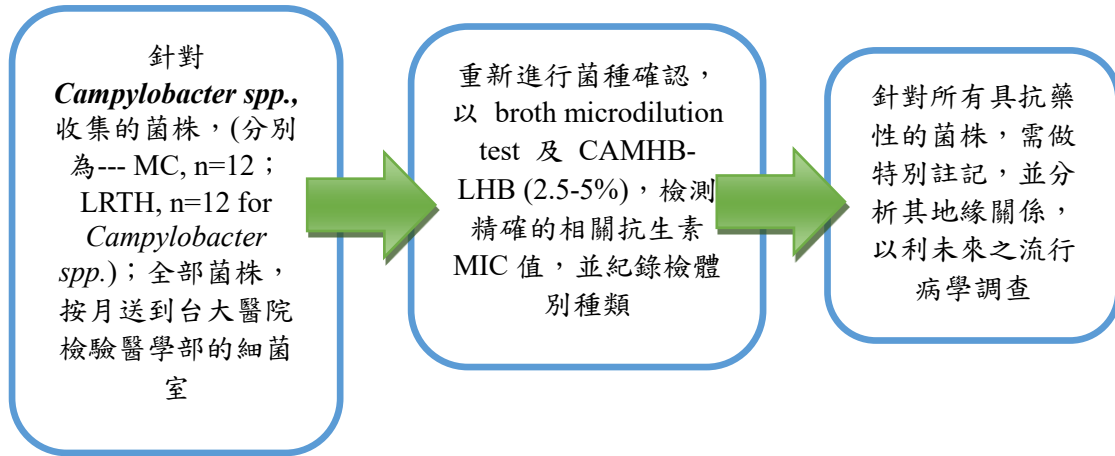


(5) 臨床上不限檢體類別 *N. gonorrhoeae* 的菌株 (菌株來源，須清楚註記):

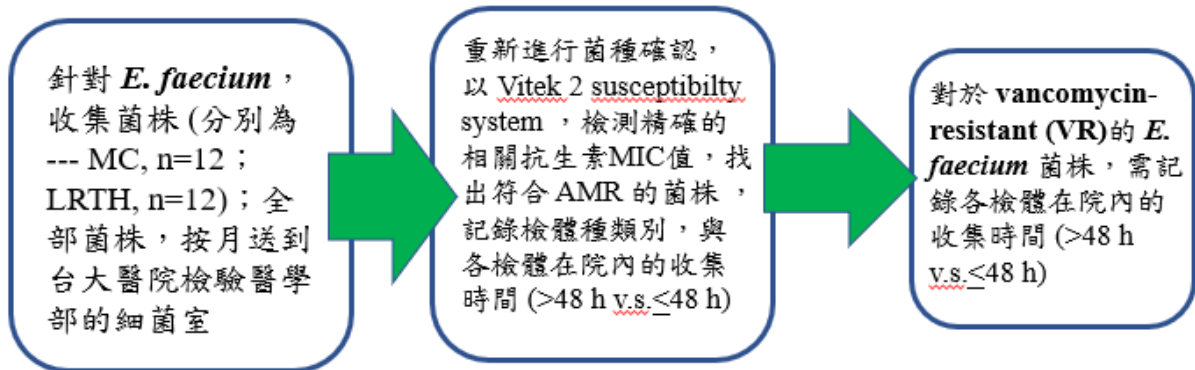




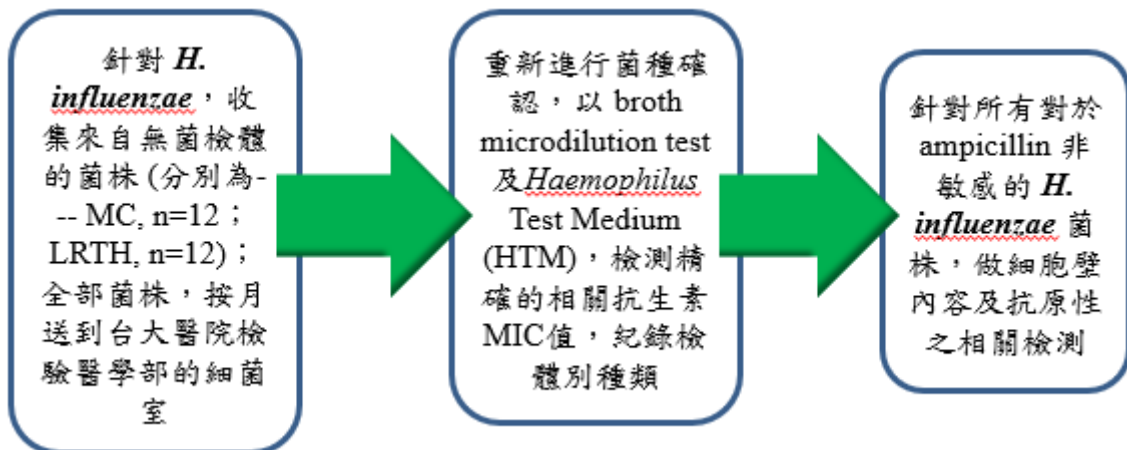
(6) 來自不限檢體類別的 *Campylobacter* 類細菌:



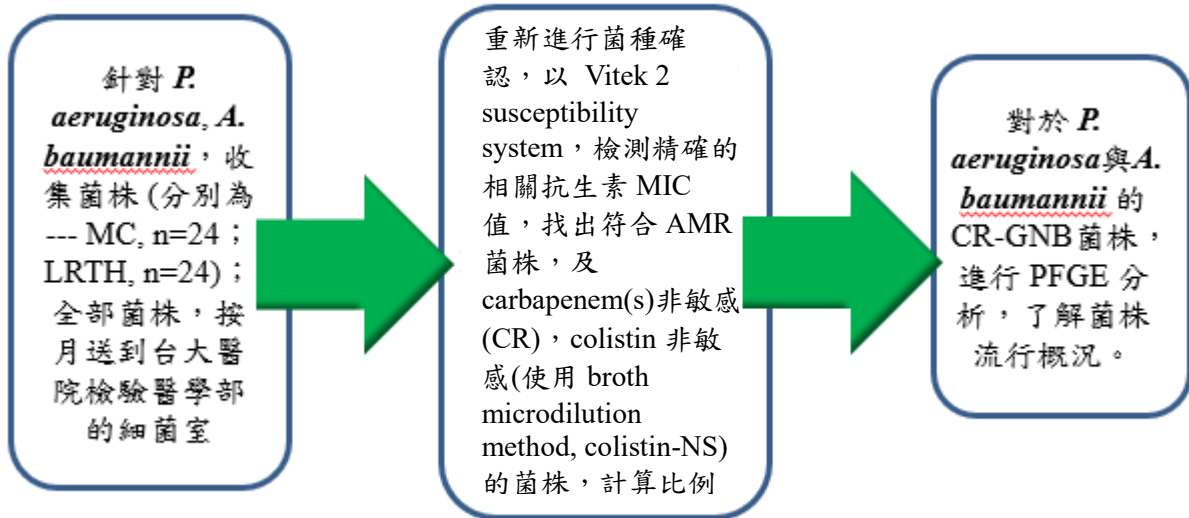
(7) 來自血液檢體的, 腸球菌 (*Enterococcus faecium*) 菌株:



(8) 來自無菌部位檢體的, 嗜血桿菌 (*H. influenzae*):



(9) 菌血症 *P. aeruginosa* 與 *A. baumannii* 的菌株(次發性來源，或是原發性菌血症，須清楚註記):



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。此外，我們使用 BD MAX CRE assay (Xpert<sup>®</sup> 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*<sub>KPC</sub>，*bla*<sub>NDM</sub>，*bla*<sub>VIM</sub>，*bla*<sub>OXA-48</sub>，*bla*<sub>OXA-181</sub>，*bla*<sub>OXA-232</sub>，*bla*<sub>IMP-1</sub> 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'-CGGTCAGTCCGTTTGTTC-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(108 年)為第三年計畫，業已已完成(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 1 家：秀傳醫院，南部 1 家：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，我們自 2 月起，每月連續 4 天定時由專人至各醫院收取菌株並核對基本資料後，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)，及抗生素敏感性 (antimicrobial susceptibilities)、及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，目前已寄送 1~9 月菌株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：

目前已完成 108 年 1~9 月菌株之菌屬鑑定並儲存，符合收菌標準之菌株共 2,499 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*：423 株，*Klebsiella pneumoniae*：372 株，*Acinetobacter baumannii*：199 株，*Pseudomonas aeruginosa*：300 株，*Enterococcus faecium*：220 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*：366 株，*Streptococcus pneumoniae*：64 株，*Haemophilus influenzae*：65 株；(3)不分檢體類別的 Non-typhoid *Salmonella*：261 株，*Shigella* spp.：10 株，*Neisseria gonorrhoeae*：187 株，*Campylobacter* spp.：32 株，如下表所示。

微生物	株數	比例(%)
北部	1136	45.5
中部	620	24.8
南部	610	24.4
東部	133	5.3
小計	2499	100.0

微生物	累積株數	比例(%)
<i>Escherichia coli</i>	423	16.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	372	14.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	366	14.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	64	2.6
Non-typhoid <i>Salmonella</i>	261	10.4
<i>Shigella</i> spp.	10	0.4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	187	7.5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	199	8.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	300	12.0
<i>Enterococcus faecium</i>	220	8.8
<i>Campylobacter</i> spp.	32	1.3
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	2.6
小計	2499	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)	205	48.5	北部 (8 家)	163	43.8
中部 (3 家)	92	21.7	中部 (3 家)	93	25.0
南部 (6 家)	102	24.1	南部 (6 家)	92	24.7
東部 (1 家)	24	5.7	東部 (1 家)	24	6.5
小計	423	100.0	小計	372	100.0

<i>S. aureus</i>	株數	比例(%)	<i>S. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	146	39.9	北部 (8 家)	26	40.6
中部 (3 家)	94	25.7	中部 (3 家)	13	20.3
南部 (6 家)	102	27.9	南部 (6 家)	21	32.8
東部 (1 家)	24	6.6	東部 (1 家)	4	6.3
小計	366	100.0	小計	64	100.0

Non-Typhoid <i>Salmonella</i>	株數	比例(%)	<i>Shigella</i> spp.	株數	比例(%)
北部 (8 家)	121	46.4	北部 (8 家)	8	80.0
中部 (3 家)	59	22.6	中部 (3 家)	0	0
南部 (6 家)	65	24.9	南部 (6 家)	2	20.0
東部 (1 家)	16	6.1	東部 (1 家)	0	0
小計	261	100.0	小計	10	100

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	株數	比例(%)	<i>Haemophilus influenzae</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	120	64.2	北部 (8 家)	20	30.8
中部 (3 家)	36	19.3	中部 (3 家)	13	20.0
南部 (6 家)	24	12.8	南部 (6 家)	27	41.5
東部 (1 家)	7	3.7	東部 (1 家)	5	7.7
小計	187	100	小計	65	100

<i>Acinetobacter baumannii</i>	株數	比例(%)	<i>P. aeruginosa</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	95	47.7	北部 (8 家)	125	41.7
中部 (3 家)	65	32.7	中部 (3 家)	83	27.7
南部 (6 家)	33	16.6	南部 (6 家)	80	26.7
東部 (1 家)	6	3.0	東部 (1 家)	12	4.0
小計	199	100	小計	300	100

<i>Enterococcus faecium</i>	株數	比例(%)	<i>Campylobacter spp.</i>	株數	比例(%)
北部 (8 家)	88	40.0	北部 (8 家)	19	59.4
中部 (3 家)	68	30.9	中部 (3 家)	4	12.5
南部 (6 家)	57	25.9	南部 (6 家)	5	15.6
東部 (1 家)	7	3.2	東部 (1 家)	4	12.5
小計	220	100	小計	32	100

有關 2499 位病人之基本流行病學資料。病人來源以「來自急診」的人數最多佔 77.1%。性別分布，男性佔 59.1%，女性佔 40.9%。年齡介於 0~10 歲的佔 0.2%，檢出為 *Non-typhoid Salmonella* 居多；11~30 歲的佔 6.8%，檢出以 *N. gonorrhoeae* 居多，其次為 *Non-typhoid Salmonella* 及 *Campylobacter spp.*；年齡介於 31~60 歲的佔 30.3%，檢出菌種排行依序為 *K. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli*；年齡介於 61~90 歲以上所佔的比例最高為 62.7%，檢出菌種以 *E. coli*、*S. aureus*、*K. pneumoniae* 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(%)
0~10 歲	0	0
11~30 歲	7	1.7
31~60 歲	101	23.9
61~90 歲以上	315	74.5
小計	423	100

<i>K. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0
11~30 歲	3	0.8
31~60 歲	116	31.2
61~90 歲以上	253	68.0
小計	372	100

<i>S. aureus</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0
11~30 歲	2	0.5
31~60 歲	106	29.0
61~90 歲以上	258	70.5
小計	366	100

<i>S. pneumoniae</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0
11~30 歲	1	1.6
31~60 歲	25	39.1
61~90 歲以上	38	59.4
小計	64	100

Non-Typhoid <i>Salmonella</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	3	1.1
11~30 歲	19	7.3
31~60 歲	97	37.2
61~90 歲以上	142	54.4
小計	261	100

<i>Shigella</i> spp.	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0
11~30 歲	5	50
31~60 歲	5	50
61~90 歲以上	0	0
小計	10	100

<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	113	60.4	11~30 歲	2	3.1
31~60 歲	68	36.4	31~60 歲	17	26.2
61~90 歲以上	6	3.2	61~90 歲以上	46	70.8
小計	187	100	小計	65	100

<i>Acinetobacter baumannii</i>	株數	比例(%)	<i>P. aeruginosa</i>	株數	比例(%)
0~10 歲	0	0	0~10 歲	1	0.3
11~30 歲	4	2.0	11~30 歲	6	2
31~60 歲	75	37.7	31~60 歲	84	28
61~90 歲以上	120	60.3	61~90 歲以上	209	69.7
小計	199	100	小計	300	100

<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	0	0	11~30 歲	8	25
31~60 歲	57	25.9	31~60 歲	6	18.8
61~90 歲以上	163	74.1	61~90 歲以上	18	56.3
小計	220	100	小計	32	100

- 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=2,499)	百分比
性別		
男性	1478	59.1
女性	1021	40.9
病人來源		
1. 門診	514	20.6
2. 急診	1926	77.1
3. 其他，請說明	59	2.4
年齡層		
<1 歲	0	0
1-5 歲	3	0.1
6-10 歲	1	0.04
11-20 歲	19	0.8
21-30 歲	151	6.0
31-40 歲	150	6.0
41-50 歲	212	8.5
51-60 歲	396	15.8
61-70 歲	570	22.8
71-80 歲	465	18.6
81-90 歲	428	17.1
>91 歲	104	4.2

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，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。

菌株類別	CAI 個案數	CAI 百分比	HAI 個案數	HAI 百分比
<i>Escherichia coli</i> (423)	340	80.4	83	19.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (372)	239	64.2	133	35.8
<i>Staphylococcus aureus</i> (366)	258	70.5	108	29.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (64)	58	90.6	6	9.4
Non-typhoid <i>Salmonella</i> (261)	206	78.9	55	21.1
<i>Shigella</i> spp. (10)	8	80.0	2	20.0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (187)	182	97.3	5	2.7
<i>Acinetobacter baumannii</i> (199)	47	23.6	152	76.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (300)	146	48.7	154	51.3
<i>Enterococcus faecium</i> (220)	57	25.9	163	74.1
<i>Campylobacter</i> spp. (32)	23	71.9	9	28.1
<i>Haemophilus influenzae</i> (65)	47	72.3	18	27.7
<b>總株數</b>	1611	64.5	888	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

截至 108.10.15 止，已完成 1~9 月儲存的 2,499 株菌株之菌屬鑑定及相關實驗。細菌的敏感性試驗標準以 2019 年 CLSI 為依據，相較於之前也些

許變動如下表，因標準不同會影響抗藥性的趨勢判讀。

Organism	Agent	CLSI 2019 (M100 ED29)			CLSI 2018 (M100 ED28)		
		S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ciprofloxacin	≤0.25	0.5	≥1	≤1	≤2	≤4
	Levofloxacin	≤0.5	1	≥2	≤2	≤4	≤8
<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	≤0.5	1	≥2	≤1	≤2	≤4
	Levofloxacin	≤1	2	≥4	≤2	≤4	≤8

1~9 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 所示分析結果，來自血液檢體之 *E. coli* 分離菌株 (n = 423)，在常用的前線藥物如 ampicillin-sulbactam，TMP/SMX 和 cefazolin 均具有一定的抗藥性 (45.2%，42.8% 和 39.5%)。用來經驗性治療的選擇，頗有疑慮。

對於台灣地區第三代頭孢菌素 (third-generation cephalosporins) cefotaxime 和 ceftazidime 的敏感率約為 66.4%和 78.7%，皆低於第四代頭孢子菌素 cefepime (89.1%)。*Escherichia coli* 菌株對 piperacillin/tazobactam 的敏感率為 91.6%。此外，*E. coli* 針對兩種 fluoroquinolone 抗生素 (Ciprofloxacin、Levofloxacin) 的敏感性均不高，分別為 54.8% 和 47.5% (部分受到 2019 年 CLSI 新判讀標準所影響)。針對 aminoglycoside，gentamicin 有約兩成的抗藥性但 amikacin 仍保有極佳的敏感度 (99.8%)。

另外，有 5 株 (1.2%) *E.coli* 對 carbapenem (Ertapenem) 具有抗藥性。另外，有 9 株 (2.1%) *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  $\geq 4$  mg / L)。

**Table 1.** 423 株 *E. coli* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility			
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R	WT
Ampicillin-sulbactam	$\leq 2$ - $\geq 32$	16	$\geq 32$	156 (36.9)	76 (18.0)	191 (45.2)	
Cefazolin	$\leq 4$ - $\geq 64$	$\leq 4$	$\geq 64$	256 (60.5)		167 (39.5)	
Cefmetazole	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	32	373 (88.2)	26 (6.1)	24 (5.7)	
Cefotaxime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	$\geq 64$	281 (66.4)	<b>3 (0.7)</b>	<b>139 (32.9)</b>	
Ceftazidime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	16	333 (78.7)	3 (0.7)	87 (20.6)	
Cefepime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	4	377 (89.1)	19 (4.5)	27 (6.4)	
Piperacillin-tazobactam	$\leq 4$ - $\geq 128$	$\leq 4$	8	387 (91.5)	21 (5.0)	15 (3.5)	
Ertapenem	$\leq 0.5$ - $\geq 8$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	417 (98.6)	<b>1 (0.2)</b>	<b>5 (1.2)</b>	
Imipenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	422 (99.8)	0 (0)	1 (0.2)	
Meropenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	422 (99.8)	0 (0)	1 (0.2)	
Ciprofloxacin	$\leq 0.25$ - $\geq 4$	$\leq 0.25$	$\geq 4$	232 (54.8)	36 (8.5)	155 (36.6)	
Levofloxacin	$\leq 0.12$ - $\geq 8$	1	$\geq 8$	201 (47.5)	80 (18.9)	142 (33.6)	
Gentamicin	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	334 (79.0)	0 (0)	89 (21.0)	
Amikacin	$\leq 2$ - $\geq 64$	$\leq 2$	4	422 (99.8)	0 (0)	1 (0.2)	
TMP-SMX	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	242 (57.2)	-	181 (42.8)	
Tigecycline	$\leq 0.5$ -4	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	NA	NA	NA	
Colistin	$\leq 0.5$ - $\geq 16$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$				416 (98.3)
Colistin-broth dilution	0.5->32	1	1				<b>414 (97.9)</b>

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 = 372) 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, TMP-

SMX 和 cefazolin 似乎有較高的敏感性。對第三代和第四代頭芽孢子菌素類藥物的敏感率則差異不大。*K. pneumoniae* 菌株對 piperacillin/tazobactam 的敏感率為 80.1%。兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones (包括 ciprofloxacin 和 levofloxacin) 的敏感度，則分別為 70.7%和 65.6%。*K. pneumoniae* 對 ciprofloxacin 和 levofloxacin 的敏感率，遠優於 *E. coli*。針對 aminoglycoside，gentamicin 有約一成成的抗藥性但 amikacin 仍保有超過九成的敏感度 (96.5%)。

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 9.9% 和 7.8%，其差異具有統計學上顯著的意義。另外，16 株 (4.3%) *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，每年都有介於四成到接近一半 (41.7%~45.7%) 的比例，屬於這種類型的菌株 (hvKP)。其中 K1 的數量又比 K2 多，尤其是 2019 年的菌株。(如 P.66 表所示)

■ Table 2. 372 株 *K. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果(2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility			
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R	WT
Ampicillin-sulbactam	$\leq 2$ - $\geq 32$	8	$\geq 32$	246 (66.1)	8 (2.2)	118 (31.7)	
Cefazolin	$\leq 4$ - $\geq 64$	$\leq 4$	$\geq 64$	262 (70.4)		110 (29.6)	
Cefmetazole	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	$\geq 64$	299 (80.4)	22 (5.9)	51 (13.7)	
Cefotaxime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	$\geq 64$	279 (75)	17 (4.6)	76 (20.4)	

Ceftazidime	≤1-≥64	≤1	≥64	285 (76.6)	15 (4.0)	72 (19.4)	
Cefepime	≤1-≥64	≤1	32	325 (87.4)	7 (1.9)	40 (10.8)	
Piperacillin-tazobactam	≤4-≥128	≤4	≥128	298 (80.1)	14 (3.8)	60 (16.1)	
Ertapenem	≤0.5-≥8	≤0.5	≤0.5	335 (90.1)	9 (2.4)	28 (7.5)	
Imipenem	≤0.25-≥16	≤0.25	1	343 (92.2)	12 (3.2)	17 (4.6)	
Meropenem	≤0.25-≥16	≤0.25	≤0.25	349 (93.8)	1 (0.3)	22 (5.9)	
Ciprofloxacin	≤0.25-≥4	≤0.25	≥4	263 (70.7)	17 (4.6)	92 (24.7)	
Levofloxacin	≤0.12-≥8	≤0.12	≥8	244 (65.6)	55 (14.8)	73 (19.6)	
Gentamicin	≤1-≥16	≤1	≥16	300 (80.6)	11 (3.0)	61 (16.4)	
Amikacin	≤2-≥64	≤2	≤2	359 (96.5)	0 (0)	13 (3.5)	
TMP-SMX	≤1-≥16	≤1	≥16	267 (71.8)	-	105 (28.2)	
Tigecycline	≤0.5-≥8	≤0.5	2	NA	NA	NA	
Colistin	≤0.5-≥16	≤0.5	≤0.5				363 (97.6)
Colistin-broth dilution	0.5->32	1	2				356 (95.7)

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 = 261, 其中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 (11.1%) 而 levofloxacin 則為 6.5%。反之，trimethoprim- sulfamethoxazole 在體外試驗活性表現則不佳，有 27.6% 的抗藥性。抗生素藥物敏感性試驗數據，如表 3 所示。

■ **Table 3.** 261 株 Non-Typhoid *Salmonella* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ampicillin-sulbactam	$\leq 2$ - $\geq 32$	$\leq 2$	$\geq 32$	165 (63.2)	5 (1.9)	91 (34.9)
Cefotaxime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	4	222 (85.1)	3 (1.1)	36 (13.8)
Ceftazidime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	16	223 (85.4)	0 (0)	38 (14.6)
Cefepime	$\leq 1$ - $\geq 64$	$\leq 1$	$\leq 1$	246 (94.3)	0 (0)	15 (5.7)
Piperacillin-tazobactam	$\leq 4$ - $\geq 128$	$\leq 4$	$\leq 4$	256 (98.1)	3 (1.1)	2 (0.8)
Ertapenem	$\leq 0.5$ -4	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	260 (99.6)	0 (0)	1 (0.4)
Imipenem	$\leq 0.25$ -1	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	261 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	261 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	$\leq 0.25$ -2	$\leq 0.25$	1	232 (88.9)		29 (11.1)
Levofloxacin	$\leq 0.12$ -4	$\leq 0.12$	1	197 (75.5)	47 (18.0)	17 (6.5)
TMP-SMX	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	189 (72.4)	-	72 (27.6)
Tigecycline	$\leq 0.5$ - $\geq 8$	$\leq 0.5$	2	NA	NA	NA
Colistin	$\leq 0.5$ - $\geq 16$	4	8	NA	NA	NA
Colistin-broth dilution	1-8	4	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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 = 10, 全部來自糞便檢體), 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, 只剩下二至三成的感受性。此外, trimethoprim-sulfamethoxazole 僅有 50.0% 的敏感率, 較前幾年更低一些, 但因菌株數較少, 有需要再觀察對這些抗生素的敏感性, 是否有持續降低的趨勢。此外大多數  $\beta$ -內醯胺類 ( $\beta$ -lactam) 抗生素對 *Shigella* 菌株表現出優異的敏感性。

■ **Table 4. 10** 株 *Shigella* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ampicillin-sulbactam	$\leq 2$ - $\geq 32$	$\leq 2$	$\leq 2$	9 (90)	0 (0)	1 (10)
Cefotaxime	$\leq 1$ -32	$\leq 1$	$\leq 1$	9 (90)	0 (0)	1 (10)
Ceftazidime	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefepime	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Piperacillin-tazobactam	$\leq 4$	$\leq 4$	$\leq 4$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Ertapenem	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	$\leq 0.25$	10 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	$\leq 0.25$ - $\geq 4$	$\geq 4$	$\geq 4$	3 (30)	0 (0)	7 (70)
Levofloxacin	$\leq 0.12$ - $\geq 8$	4	4	2 (20)	1 (10)	7 (70)
TMP-SMX	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	5 (50)	-	5 (50)
Tigecycline	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	NA	NA	NA

Colistin	≤0.5	≤0.5	≤0.5	NA	NA	NA
Colistin-broth dilution	0.5-1	1	1	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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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* 是引起泌尿道和婦科系統感染的重要性傳染病 (sexually-transmitting disease, STD) 病原體之一, 在 108 年我們共收集了 187 株 *N. gonorrhoeae*。如表 5 所示, 我們發現 ciprofloxacin 對臨床 *N. gonorrhoeae* 的體外活性非常差 (僅 1.6%)。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.** 187 株 *N. gonorrhoeae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ceftriaxone	≤0.015-0.25	0.015	0.06	187 (100)	-	-
Cefotaxime	≤0.03-1	0.06	0.25	181 (96.8)	-	-
Cefixime	≤0.03-0.5	0.06	0.12	186 (99.5)	-	-
Cefpodoxime	≤0.03-4	0.25	0.5	170 (90.9)	-	-
Ciprofloxacin	≤0.008-64	2	16	3 (1.6)	2 (1.1)	182 (97.3)
Gemifloxacin	≤0.015-8	1	4	NA	NA	NA

Nemonoxacin	≤0.03-8	1	2	NA	NA	NA
Gentamicin	2-16	8	16	NA	NA	NA
Spectinomycin	8-32	32	32	187 (100)	0	0
Doxycycline	0.25-32	16	16	NA	NA	NA
Tigecycline	0.06-1	0.5	0.5	NA	NA	NA
Azithromycin	≤0.03->256	0.25	0.5	184 (98.4)	-	-

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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*

如表 6 所示, 對於侵入性 *S. pneumoniae* 菌株 (n = 64, 血液檢體佔大部分), 我們觀察到在 β-內醯胺類 (β-lactam) 抗生素中, 普遍具有一定比例的抗藥性。反而是 penicillin 若以 nonmeningitis 的最低抑菌濃度標準來判讀時, 仍具有 82.8% 的敏感性。相較之下, 其他的 β-lactam 敏感性均未達 70%。Respiratory fluoroquinolones (levofloxacin 和 moxifloxacin) 的抗生素藥物敏感性體外活性非常好, 高達 96.9%。而擁有高敏感性的藥物包括 vancomycin 和 linezolid, 在其他抗生素治療失敗的病患, 可以當成是很好的挽救藥物。反之, erythromycin, clindamycin 和 tetracycline 均有八成甚至接近九成的抗藥比例, 不適合拿來做為經驗性治療的選擇。

■ **Table 6.** 64 株 *S. pneumoniae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (μg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Penicillin (nonmeningitis)	≤0.06-≥8	2	4	53 (82.8)	10 (15.6)	1 (1.6)

Penicillin (meningitis)				11 (17.2)	-	53 (82.8)
Cefotaxime (nonmeningitis)	≤0.12-≥8	1	4	42 (65.6)	15 (23.4)	7 (10.9)
Cefotaxime (meningitis)				29 (45.3)	13 (20.3)	22 (34.4)
Ceftriaxone (nonmeningitis)	≤0.12-≥8	1	4	41 (64.1)	12 (18.8)	11 (17.2)
Ceftriaxone (meningitis)				24 (37.5)	17 (26.6)	23 (35.9)
Erythromycin	≤0.12-≥8	≥8	≥8	7 (10.9)	0 (0)	57 (89.1)
Clindamycin	≤0.25-≥1	≥1	≥1	13 (20.3)	0 (0)	51 (79.7)
Tetracycline	≤0.25-≥16	≥16	≥16	9 (14.1)	0 (0)	55 (85.9)
Tigecycline	≤0.06	≤0.06	≤0.06	NA	NA	NA
Levofloxacin	0.5-≥16	0.5	1	62 (96.9)	0 (0)	2 (3.1)
Moxifloxacin	0.12-≥4	0.12	0.12	62 (96.9)	1 (1.6)	1 (1.6)
Gentamicin	≤64-≥512	≤64	≤64	NA	NA	NA
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	≤0.5-≥16	≤0.5	8	37 (57.8)	4 (6.3)	23 (35.9)
Rifampicin	≤0.06	≤0.06	≤0.06	64 (100)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin	≤0.12-0.5	0.5	0.5	64 (100)	-	-
Teicoplanin	≤0.12	≤0.12	≤0.12	NA	NA	NA
Linezolid	≤2	≤2	≤2	64 (100)	-	-
Chloramphenicol	2-≥16	2	≥16	52 (81.3)	-	12 (18.8)

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 = 366, 血液檢體佔大部分), 其中對 oxacillin 抗藥的比率為 51.1%。值得注意的是, 約有四分之一的 MRSA 菌株 (n=187) 對兩種 respiratory fluoroquinolones 類藥物有感受性, 僅少數 MRSA 對 erythromycin 具有感受

性 (只有 17.6%)。目前並未發現 MRSA 對於兩種常規使用的 glycopeptide 類抗生素不具感受性的菌株 (表 8)。相較之下, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 菌株 (n = 179) 的抗生素藥敏結果, 對兩種 fluoroquinolone 抗微生物製劑感受性尚佳 (95.0%), 但是約有兩成的 MSSA 菌株對 erythromycin 有抗藥性 (表 9)。MRSA 對較新的藥物如 daptomycin 的敏感性為 97.9%。而對 trimethoprim/sulfamethoxazole 的敏感性 MSSA 明顯優於 MRSA (97.2% vs. 70.6%, *P* value <0.05)。此外, 我們也特別針對近三年 (2017 年, 2018 年, 2019 年) 的血流感染 MRSA 菌株, 分析其 SCCmec types, 以及分析攜帶有會製造 PVL 的基因的菌株比例。我們發現第 IV 及 V<sub>T</sub> 型 SCCmec 所佔比例, 高達 77% 到 83%; 具有 PVL 基因的比例, 則大約佔了四分之一到三分之一左右。(如 P.65-66 表所示)

■ **Table 7.** 366 *S. aureus* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Penicillin	≤0.03-≥0.5	≥0.5	≥0.5	19 (5.2)	-	347 (94.8)
Oxacillin	≤0.25-≥4	≥4	≥4	179 (48.9)	-	187 (51.1)
Cefazolin	≤4-≥64	≤4	≥64	NA	NA	NA
Erythromycin	≤0.25-≥8	≥8	≥8	159 (43.4)	3 (0.8)	204 (55.7)
Clindamycin	≤0.12-≥4	0.25	≥4	278 (76.0)	0 (0)	88 (24.0)
Tetracycline	≤1-≥16	≤1	≥16	191 (52.2)	0 (0)	175 (47.8)
Ciprofloxacin	≤0.5-≥8	≤0.5	≥8	217 (59.3)	2 (0.5)	147 (40.2)
Levofloxacin	≤0.12-≥8	0.25	≥8	219 (59.8)	0 (0)	147 (40.2)
Gentamicin	≤0.5-≥16	≤0.5	≥16	239 (65.3)	54 (14.8)	73 (19.9)
Trimethoprim/Sulfa methoxazole	≤0.5-≥16	≤0.5	≥16	306 (83.6)	-	60 (16.4)
Fusidic Acid	≤0.5-≥32	≤0.5	8	NA	NA	NA

Vancomycin	≤0.5-2	1	1	366 (100)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	1-4	2	2	366 (100)	-	0 (0)
Daptomycin	≤0.12-4	0.5	1	360 (98.4)	-	-

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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.** 187 株 MRSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Penicillin	≥0.5	≥0.5	≥0.5	0 (0)	-	187 (100)
Oxacillin	≥4	≥4	≥4	0 (0)	-	187 (100)
Cefazolin	≤4-≥64	≤4	≥64	NA	NA	NA
Erythromycin	≤0.25-≥8	≥8	≥8	33 (17.6)	1 (0.5)	153 (81.8)
Clindamycin	≤0.12-≥4	0.25	≥4	108 (57.8)	0 (0)	79 (42.2)
Tetracycline	≤1-≥16	≤1	≥16	98 (52.4)	0 (0)	89 (47.6)
Ciprofloxacin	≤0.5-≥8	≥8	≥8	47 (25.1)	2 (1.1)	138 (73.8)
Levofloxacin	≤0.12-≥8	4	≥8	49 (26.2)	0 (0)	138 (73.8)
Gentamicin	≤0.5-≥16	4	≥16	94 (50.3)	33 (17.6)	60 (32.1)
Trimethoprim/Sulfa methoxazole	≤0.5-≥16	≤0.5	≥16	132 (70.6)	-	55 (29.4)
Fusidic Acid	≤0.5-≥32	≤0.5	8	NA	NA	NA
Vancomycin	≤0.5-2	1	1	187 (100)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	1-4	2	2	187 (100)	-	0 (0)
Daptomycin	≤0.12-4	0.5	1	183 (97.9)	-	-

- 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

MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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.** 179 株 MSSA 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Penicillin	≤0.03-≥0.5	≥0.5	≥0.5	19 (10.6)	-	160 (89.4)
Oxacillin	≤0.25-2	0.5	0.5	179 (100)	-	0 (0)
Cefazolin	≤4	≤4	≤4	NA	NA	NA
Erythromycin	≤0.25-≥8	≤0.25	≥8	126 (70.4)	2 (1.1)	51 (28.5)
Clindamycin	≤0.12-≥4	0.25	0.5	170 (95.0)	0 (0)	9 (5.0)
Tetracycline	≤1-≥16	≤1	≥16	93 (52.0)	0 (0)	86 (48.0)
Ciprofloxacin	≤0.5-≥8	≤0.5	≤0.5	170 (95.0)	0 (0)	9 (5.0)
Levofloxacin	≤0.12-≥8	0.25	0.25	170 (95.0)	0 (0)	9 (5.0)
Gentamicin	≤0.5-≥16	≤0.5	8	145 (81.0)	21 (11.7)	13 (7.3)
Trimethoprim/Sulfa methoxazole	≤0.5-≥16	≤0.5	≤0.5	174 (97.2)	-	5 (2.8)
Fusidic Acid	≤0.5-≥32	≤0.5	8	NA	NA	NA
Vancomycin	≤0.5-2	1	1	179 (100)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	1-2	2	2	179 (100)	-	0 (0)
Daptomycin	≤0.12-2	0.5	1	177 (98.9)	-	-

■ 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 300 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)，而且均有約八成至九成的敏感性。相較之下，對於 piperacillin/tazobactam 的敏感率反而稍差，為 79.3%，相近於兩種 anti-pseudomonal fluoroquinolones ( ciprofloxacin, 與 levofloxacin) 均保持有大約 85% 左右的敏感性。而 carbapenem 的藥物也差不多在 85% 左右。Aminoglycoside 仍舊維持著很好的感受性。今年的 colistin 的抗藥性只有 1.7%，比去年 (2018 年) 的 8.7% 還要低。

**Table 10.** 300 株 *P. aeruginosa* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ceftazidime	$\leq 1$ - $\geq 64$	4	16	257 (85.7)	19 (6.3)	24 (8)
Cefepime	$\leq 1$ - $\geq 64$	2	8	272 (90.7)	13 (4.3)	15 (5)
Piperacillin-tazobactam	$\leq 4$ - $\geq 128$	8	$\geq 128$	238 (79.3)	24 (8)	38 (12.7)
Imipenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	2	$\geq 16$	257 (85.7)	0 (0)	43 (14.3)
Meropenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	$\leq 0.25$	4	260 (86.7)	12 (4)	28 (9.3)
Ciprofloxacin	$\leq 0.25$ - $\geq 4$	$\leq 0.25$	1	257 (85.7)	13 (4.3)	30 (10)
Levofloxacin	$\leq 0.12$ - $\geq 8$	0.5	4	252 (84)	7 (2.3)	41 (13.7)
Gentamicin	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	2	282 (94)	2 (0.7)	16 (5.3)
Amikacin	$\leq 2$ - $\geq 64$	$\leq 2$	4	296 (98.7)	1 (0.3)	3 (1)
Colistin	$\leq 0.5$ - $\geq 16$	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	299 (99.7)	-	1 (0.3)
Colistin-broth dilution	1-32	2	2	295 (98.3)	-	5 (1.7)

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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 199 株血流感染的 *A. baumannii* 中，和往年類似，約四成為 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約在 50~60% 左右。此種狀況，在經驗性治療的選擇仍舊造成了很大的困難。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，則檢測出 8.5% 的抗藥性比例。

**Table 11.** 199 株 *A. baumannii* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ampicillin-sulbactam	$\leq 2$ - $\geq 32$	$\leq 2$	$\geq 32$	122 (61.3)	16 (8.0)	61 (30.7)
Ceftazidime	$\leq 1$ - $\geq 64$	16	$\geq 64$	96 (48.2)	25 (12.6)	78 (39.2)
Cefepime	$\leq 1$ - $\geq 64$	8	$\geq 64$	105 (52.8)	8 (4.0)	86 (43.2)
Piperacillin-tazobactam	$\leq 4$ - $\geq 128$	32	$\geq 128$	98 (49.2)	7 (3.5)	94 (47.2)
Imipenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	$\leq 0.25$	$\geq 16$	115 (57.8)	0 (0)	84 (42.2)
Meropenem	$\leq 0.25$ - $\geq 16$	0.5	$\geq 16$	112 (56.3)	2 (1.0)	85 (42.7)
Ciprofloxacin	$\leq 0.25$ - $\geq 4$	0.5	$\geq 4$	110 (55.3)	1 (0.5)	88 (44.2)
Levofloxacin	$\leq 0.12$ - $\geq 8$	$\leq 0.12$	$\geq 8$	111 (55.8)	30 (15.1)	58 (29.1)
Gentamicin	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	119 (59.8)	7 (3.5)	73 (36.7)
Amikacin	$\leq 2$ - $\geq 64$	$\leq 2$	$\geq 64$	161 (80.9)	5 (2.5)	33 (16.6)
TMP-SMX	$\leq 1$ - $\geq 16$	$\leq 1$	$\geq 16$	113 (56.8)	-	86 (43.2)
Tigecycline	$\leq 0.5$ - $\geq 8$	$\leq 0.5$	4	NA	NA	NA
Colistin	$\leq 0.5$ -2	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	199 (100)	-	0 (0)

Colistin-broth dilution	1-32	1	2	182 (91.5)	-	17 (8.5)
-------------------------	------	---	---	------------	---	----------

- 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 MIC<sub>50</sub> 及 MIC<sub>90</sub>), 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, 最大的問題是有一半的比例, 對於 vancomycin 有抗藥性, 也就是 VRE (vancomycin resistant enterococci), 而且在我們的 CDC-AMR 計劃中, *E. faecium* 的檢體搜集病人來源, 有近四分之三還是蒐集自住院中的病人身上。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, 只有一株 (0.5%) *E. faecium*, 對於 linezolid 具有抗藥性。

**Table 12.** 220 株 *E. faecium* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antimicrobial agent tested	MIC (µg/ml)			No. (%) of isolates with indicated susceptibility		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	S	I	R
Ampicillin	≤2-≥32	≥32	≥32	26 (11.8)	-	194 (88.2)
Penicillin	≤0.12-≥64	≥64	≥64	25 (11.4)	-	195 (88.6)
Erythromycin	≤0.25-≥8	≥8	≥8	11 (5)	14 (6.4)	195 (88.6)
Clindamycin	≤0.12-≥4	≥4	≥4	NA	NA	NA
Tetracycline	≤1-≥16	≥16	≥16	74 (33.6)	0 (0)	146 (66.4)
Ciprofloxacin	≤0.5-≥8	≥8	≥8	21 (9.5)	5 (2.3)	194 (88.2)
Levofloxacin	0.5-≥8	≥8	≥8	22 (10)	6 (2.7)	192 (87.3)

TMP-SXT	≤0.5-≥16	4	≥16	NA	NA	NA
Vancomycin	≤0.5-≥32	2	≥32	110 (50)	0 (0)	110 (50)
Linezolid	1-≥8	2	2	216 (98.2)	3 (1.4)	1 (0.5)

(11) *H. influenzae*

*H. influenzae* 菌株一共收集到 64 株。其中 Ampicillin 只剩下 28% 的感受性，即便加上了 sulbactam，感受性也只提升至 50%。第二代的頭芽孢子菌素類藥物 cefaclor 的敏感性，也表現不佳 (53%)。比較可靠的藥物，還是第三代頭芽孢菌素類藥物，或是 azithromycin，fluoroquinolone 等抗生素。

**Table 13.** 64 株 *H. influenzae* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicillin	0.12->128	4	>128	18 (28.1)	13 (20.3)	33 (51.6)
Ampicillin- sulbactam	0.12-32	2	16	32 (50)	-	32 (50)
Cefaclor	0.5-128	8	64	34 (53.1)	13 (20.3)	17 (26.6)
Ceftriaxone	0.03-0.5	0.03	0.25	64 (100)	-	-
Azithromycin	0.25-64	1	2	61 (95.3)	-	-
Ciprofloxacin	0.03-32	0.03	1	60 (93.8)	-	-
Moxifloxacin	0.03->32	0.03	0.5	60 (93.8)	-	-
Levofloxacin	0.03->32	0.03	1	60 (93.8)	-	-
Nemonoxacin	0.03-16	0.03	0.25	NA	NA	NA
Tigecycline	0.12-0.5	0.12	0.25	NA	NA	NA

(12) *Campylobacter species*

最後是 32 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 32 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 15)。

**Table 14.** 31 株 *Campylobacter species* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

Agent tested	MIC (mg/L)					
	<i>C. Jejuni</i> (n=19)		<i>C. coli</i> (n=6)		<i>C. fetus</i> (n=6)	
	Range	MIC <sub>90</sub>	Range	MIC <sub>90</sub>	Range	MIC <sub>90</sub>
Ampicillin-sulbactam	0.5-64	64	4-128	64	1-4	4
Cefotaxime	4-64	32	16-64	32	4-32	16
Ertapenem	0.03-2	0.5	1-4	2	0.06-0.5	0.25
Imipenem	0.03-0.12	0.12	0.12-0.25	0.12	0.03-0.06	0.06
Ciprofloxacin	0.12-128	128	16-128	64	0.5-16	1
Gentamicin	0.12->32	0.5	0.25->32	>32	0.12-0.5	0.5
Erythromycin	0.25->128	2	128->128	>128	0.5-2	2
Azithromycin	0.06->128	0.5	32->128	>128	0.12-32	0.5
Tigecycline	0.03-0.06	0.03	0.03-0.06	0.03	0.03-0.06	0.06
Colistin	2-32	32	1-8	8	8-16	16

**Table 15.** 不同 *Campylobacter species* 抗生素藥物敏感性試驗結果 (2019)

	<i>C. Jejuni</i> (n=19)			<i>C. coli</i> (n=6)			<i>C. fetus</i> (n=6)		
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
Ciprofloxacin	2 (10.5)	0 (0)	17 (89.5)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	5 (83.3)	0 (0)	1 (16.7)
Erythromycin	17 (89.5)	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	6 (100)	0 (0)	0 (0)

#### 四、討論

在結束今年的菌株收集及實驗後，我們比較了連續三年來的監測數據來觀察整個抗藥性發展的趨勢。和前兩年相比，大多數的抗藥性維持穩定的狀況。第一年所監測到的 penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 比例為 43.6%，而在去年兩年下降至 16.1%，而今年則為 17.2%，和去年 (2018 年) 相近，沒有明顯的變動。所以應該可以再回頭去看第一年所收集的 *S. pneumoniae* 菌株是否有甚麼因素而造成抗藥性比例偏高。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%。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%)。和更早資前的資料比較起來，*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。在今年的資料中我們可以看到若均以 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，兩個 respiratory fluoroquinolones 均保有超過 95% 的敏感性，比去年更進步一點 (96.9% vs. 89.7%)。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，幾乎跟去年相同：有近九成對傳統治療腸球菌的藥物，如 penicillin 或 ampicillin，有抗藥性。不僅如此，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。

在 2019 年，自無菌部位所收集的金黃色葡萄球菌菌株和前兩年相近，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，一旦發生療侵入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 類藥物對整個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 (59.3%)，但是不論是 ciprofloxacin 或 levofloxacin 對金黃色葡萄球菌的敏感性，仍然明顯低於 glycopeptide 類抗生素。但若分開來看，對於 MSSA 而

言，fluoroquinolones 有 95% 的敏感度，對於 MRSA 而言，敏感性比例則下降至 25% 左右；針對 MRSA 菌株，除了 glycopeptide，linezolid 和 daptomycin 之外，其他的抗生素敏感性均不高。其中，常被用來治療 MRSA 感染的重要口服抗生素，trimethoprim/sulfamethoxazole，其敏感性為 70.6% (< 80%)；因此，在社區型 MRSA 感染治療使用上，也必須特別留意其治療反應。以社區型感染的 MRSA 所占的比例和敏感性來分析，在經驗性治療的選擇上，trimethoprim/sulfamethoxazole 仍然是可以考慮的選擇之一，因為其抗生素感受性，在眾多的口服抗生素的選擇上，僅次於 fusidic acid 和 linezolid。

而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，如對 carbapenem 的抗藥性，2019 年和 2018 年的比較差異不大，如對 ertapenem 抗藥的比例來說，*E. coli* 在過去三年的抗藥性為 2.0%，1.3%，1.2%；*K. pneumoniae* 為 10.5%，7.2%，7.5%。*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*<sub>KPC</sub> (32.4%)，6 株攜帶 *bla*<sub>OXA-48</sub> 分解酶基因 (8.5%) 和 1 株帶有 *bla*<sub>NDM-1</sub> 分解酶基因 (1.4%)；而在 2018 年的 *K. pneumoniae* (n=346) 中則是發現有 15 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*<sub>KPC</sub> (46.9%)，2 株攜帶 *bla*<sub>OXA-48</sub> 分解酶基因 (6.3%) 和未有帶 *bla*<sub>NDM-1</sub> 分解酶基因 (0%)。而 2019 年的 *K. pneumoniae* (n=372) 中，則是發現有 17 株 *K. pneumoniae* 攜帶 *bla*<sub>KPC</sub> (46.0%)，2 株攜帶 *bla*<sub>OXA-48</sub> 分解酶基因 (5.4%) 和帶有 *bla*<sub>VIM</sub> 分解酶基因 (2.7%)。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*<sub>OXA-48</sub> 抗藥性基因的 *K. pneumoniae*，三年的監測下持續的有出現，雖然占率只有 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*<sub>OXA-48</sub> 抗藥性基因的 Enterobacteriaceae 菌株，過去多出現在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上面 [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，從過去三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，這些病患幾乎有無出國旅遊史，帶有 *bla*<sub>OXA-48</sub> 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，針對 carbapenem 有抗藥性的 Enterobacteriaceae 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)，而從病患臨床分離的 *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，目前造成人類感染的機會仍然很低。在這三年的監視下，*mcr-1* 陽性的比例，在 *E.*

*coli* 分別是 0.8% (2017), 0.2% (2018) 和 0% (2019), *K. pneumoniae* 前兩年為年均為 0.6%, 而今年則下降至 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); 而從畜牧市場生肉品的 *E. coli* 分離菌株來看, 在 2010, 2013 和 2015 年分為 1.1% (1/89), 6.6% (6/91) 和 8.7% (11/126)。從目前的資料看起來, 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。

而針對其他的食源性菌株如 *Shigella* spp. 和 *Salmonella* spp. 來說, *Shigella* spp. 因為菌株只有 10 株, 導致菌株較少而不易分析趨勢。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 則只有二到三成的敏感性, 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 (63.2%) 和 trimethoprim/sulfamethoxazole (72.4%) 外, 均有八成以上的敏感性, fluoroquinolone 對於 non-typhoid *Salmonella* spp. 的表現上, 亦優於 *Shigella* spp.。但是值得注意的是, 連續三年攀升的 non-typhoid *Salmonella* spp. 菌株對 colistin 的抗藥性比例, 三年的數據分別為 46.2%, 35.7%, 和今年的 60.5%。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, 今年的菌株也需要再做進一步的抗藥性機轉的分析。

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, 與先前的台灣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 的抗藥性比例約四成左右。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，對於抗綠膿桿菌類 carbapenem 的抗藥性，似乎有一點下降的趨勢，今年為 42.2%。另外血流感染的 *P. aeruginosa* 菌株，對於抗綠膿桿菌類 carbapenem 抗生素的抗藥性為 14.3%，略高於去年的 10.3%，報告類似於國衛院的資料 [48]，落在 10-15%，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) 抗藥性菌株數及三年結果的變化趨勢

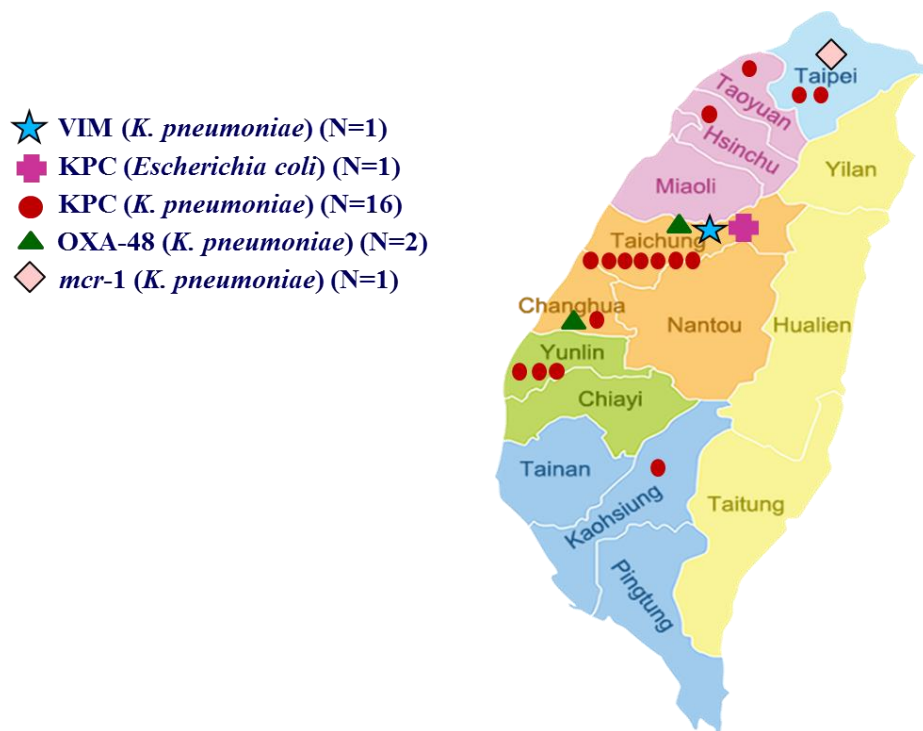
Resistant organism	實驗菌株數			% of isolates		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
MRSA	336/669	147/326	187/366	50.2	45.1	51.1
PRSP (I+R, nonmeningitis)	44/101	14/87	11/64	43.6	16.1	17.2
VRE ( <i>E. feacium</i> )	-	107/201	110/220	-	53.2	50
Ertapenem-R- <i>E. coli</i>	14/686	5/398	5/423	2	1.3	1.2
Colistin-NWT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

(二) 抗藥性基因比例及三年結果的變化趨勢：CRE and Colistin Non-WT

Resistance genes	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	2017 (N=686)	2018 (N=398)	2019 (N=423)	2017 (N=673)	2018 (N=346)	2019 (N=372)
Ertapenem-NS	14 (2.0%)	6 (1.5%)	6 (1.4%)	71 (10.6%)	32 (10.8%)	37 (9.9%)
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (16.7%)	23 (32.4%)	15 (46.9%)	17 (46.0%)
<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (8.5%)	2 (6.3%)	2 (5.4%)
<i>bla</i> <sub>NDM-1</sub>	1 (7.1%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.3%)	1 (2.7%)
Colistin-NWT	8 (1.2%)	2 (0.5%)	9 (2.1%)	16 (2.4%)	22 (6.3%)	16 (4.2%)
<i>mcr-1</i> (/colistin-NWT)	6 (75%)	1 (0.3%)	0 (0%)	4 (25%)	2 (9.1%)	1 (6.3%)

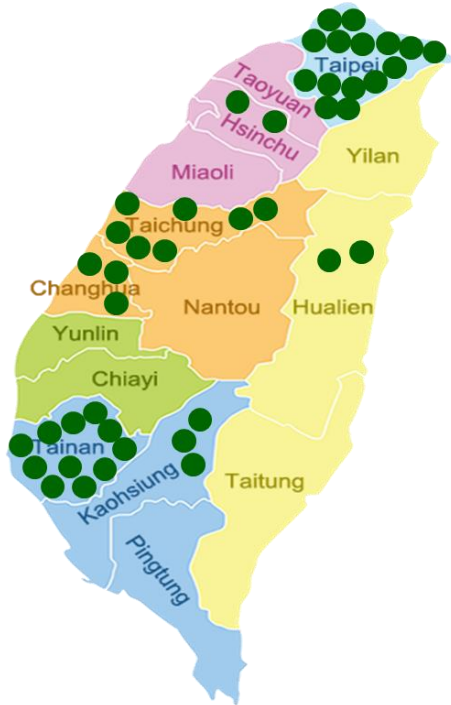
(三) 具抗藥性基因之菌株主要的地理分數：

(1) CRE 的地理分布圖(2019 年)

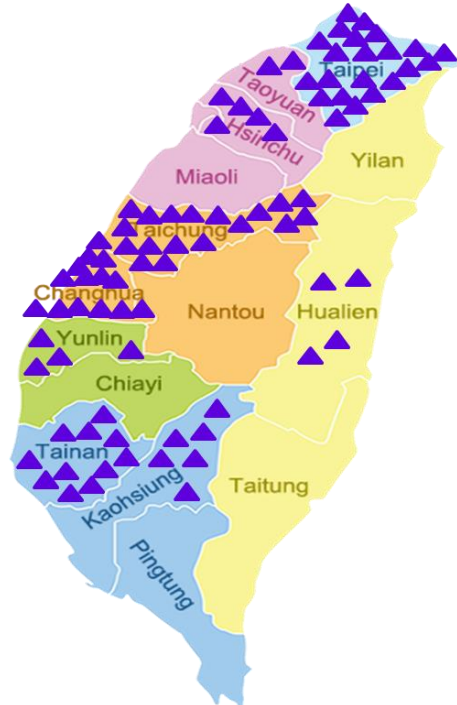


## (2) carbapenem 抗藥菌株地理分布圖

CR-*P. aeruginosa* (N=43)



CR-*A. baumannii* (N=87)



### (四) 與人類相關主要抗藥性議題：

Species	Antibiotic	Resistant (I+R) %
<i>S. aureus</i>	Oxacillin (MRSA)	52.3
<i>S. pneumoniae</i>	3 <sup>rd</sup> gen. cephalosporins (meningitis)	54.7 – 62.5
	Erythromycin	89.1
	Fluoroquinolones	3.1
<i>E. coli</i>	3 <sup>rd</sup> gen. cephalosporins	21.3-33.6
	Fluoroquinolones	52.5
	Carbapenem	0.2-1.4
	Colistin (non-WT)	2.1
<i>K. pneumoniae</i>	3 <sup>rd</sup> gen. cephalosporins	23.4-25.0
	Carbapenem	6.2-9.9
	Colistin (non-WT)	4.3
<i>Salmonella</i> spp.	3 <sup>rd</sup> gen. cephalosporins	14.9
	Fluoroquinolones	11.1-24.5

<i>S. flexneri</i>	Fluoroquinolones	70.0
<i>N. gonorrhoeae</i>	3 <sup>rd</sup> gen. cephalosporins	0.5-3.2
<i>E. faecium</i>	Vancomycin	50
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolones	14.3-16.0
	Carbapenem	14.3
	Colistin	1.7
<i>A. baumannii</i>	Carbapenem	42.7-43.7
	Fluoroquinolones	40.2-44.2
	Colistin	8.5
<i>C. jejuni</i>	Ciprofloxacin	89.5
	Erythromycin	10.5

(五) 近三年來，血流感染 MRSA 菌株主要 SCC<sub>mec</sub> 型別年度分布比例，及 PVL 基因陽性年度比例：

2017 MRSA(N=336)

SCC <sub>mec</sub>	No.(%)
III	78(23.2)
IV	191(56.8)
V <sub>T</sub>	67(19.9)
PVL	82(24.4)

2018 MRSA(N=147)

SCC <sub>mec</sub>	No.(%)
III	33(22.4)
IV	85(57.8)
V <sub>T</sub>	29(19.7)

PVL	50(34.0)
-----	----------

2019 MRSA(N=187)

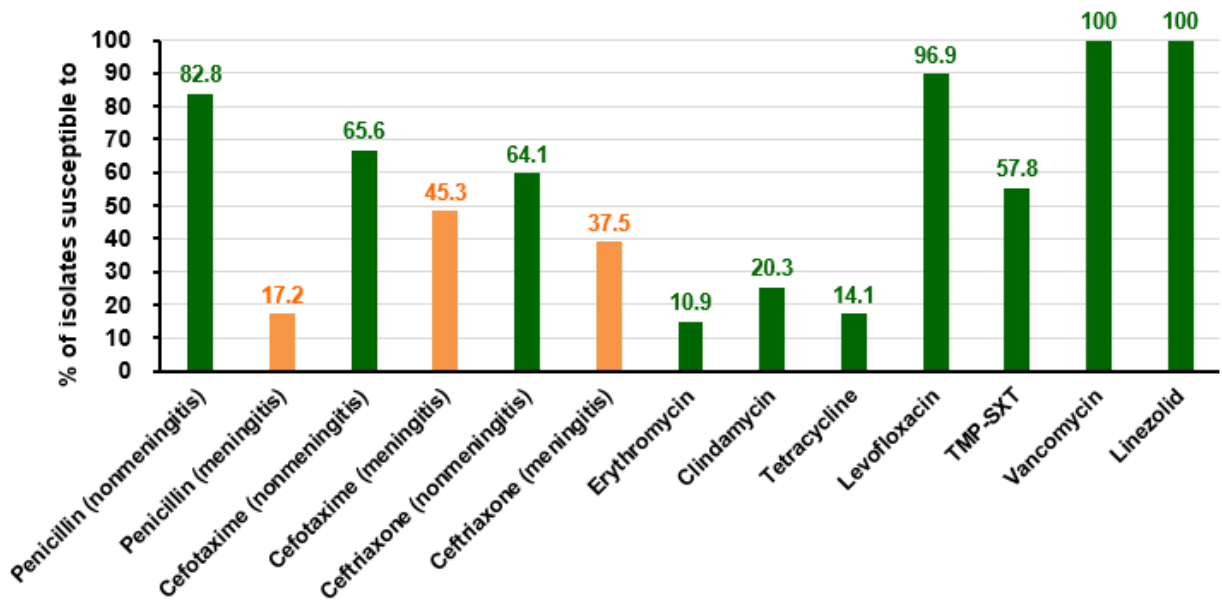
SCC <sub>mec</sub>	No.(%)
II	1(0.5)
III	32(17.1)
IV	99(52.9)
V	38(20.3)
V <sub>T</sub>	17(9.1)
PVL	57(30.5)

(六) 近三年來，會形成高黏稠性質的血流感染 *K. pneumoniae* 的菌株的黏度比例：

Year (no. of isolates)	N0. (%) of isolates		No. (%) of <i>K. pneumoniae</i>			No. (%) of hvKP	
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. variicola</i>	hvKP	K1	K2	K1	K2
2017 (669)	653 (97.6)	16 (2.4)	272 (41.7)	75 (11.5)	42 (6.4)	67 (24.6)	36 (13.2)
2018 (345)	338 (98.0)	7 (2.0)	143 (42.3)	53 (15.7)	26 (7.7)	46 (32.2)	23 (16.1)
2019 (372)	361 (97.0)	11 (3.0)	165 (45.7)	41 (11.4)	6 (1.7)	34 (20.6)	6 (3.6)



(七) 侵襲性 *S. pneumoniae* 本年的抗生素感受性測試結果：



■ 綜合研判結果：

1. KPC 仍然在今年的 *K. pneumoniae* 扮演重要的角色，雖然不像 TNIS 的資料其抗藥性的比例有持續的增加，但是一部分在社區性的檢體也可以觀察到抗藥性的比例增加的趨勢，故而，是否有社區化的趨勢，需要持續的關注。
2. *bla*<sub>OXA-48</sub> (*K. pneumoniae*) 雖然比例沒有升高，但由區域流行來看，已經有集中於台灣中區的情況發生，院內和院際間的散播，以及適時必要的感染管制措施的介入，仍然是值得關注與考慮的問題。
3. 攜帶有製造 *mcr-1* 質體基因的盛行率在 Enterobacteriaceae 菌株上，在 2019 年被觀察到比例不高，但卻持續存在。根據往年在生鮮肉品培養上的發現，應該都需要持續的監測。
4. 許多抗藥性比率的增加或降低，都能提供臨床醫師在選擇經驗性治

療的參考；另外，導入分子生物的檢測抗藥性基因技術，來協助發展精準醫療，也是未來需要努力的方向。

#### 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. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, et al. Infection Control Programs and Antibiotic Control Programs to Limit Transmission of Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Evolution of Old Problems and New Challenges for Institutes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(8):8871-82.
  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 Enterobacteriaceae: 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, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: 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 Enterobacteriaceae 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 Enterobacteriaceae. *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 Enterobacteriaceae 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. Jean SS, Coombs G, Ling T, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47(4):328-34.
  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  $\beta$ -lactamases, AmpC  $\beta$ -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae 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.