

計畫編號：MOHW110-CDC-C-315-114406

衛生福利部疾病管制署 110 年科技研究計畫

計畫名稱：沙門氏菌與曲狀桿菌等病原抗藥性趨勢調查計畫

110 年度研究成果報告

執行機關：疾病管制署檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：廖盈淑

協同主持人：邱乾順 研究員

研究人員：鄧如琇、王佑文

執行期間：110 年 1 月 1 日至 110 年 12 月 31 日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目錄

	頁 碼
目錄	1
計畫中文摘要	2
計畫英文摘要	3
計畫內容	
一、前言	(4-5)
二、材料與方法	(6-9)
三、結果	(10-15)
四、討論	(16-17)
五、結論與建議	(18)
六、參考文獻	(19)
七、圖、表	(20-31)
政府研究計畫(期末報告)摘要資料表(GRB)	(32-33)
期末執行進度審查意見回復表	(34)
計畫重要研究成果及具體建議	(35)
	計 35 頁

摘要

依據「防疫一體」的核心要求，開發和實施統一的方法，共同監測人類和動物的抗生素使用和抗藥性趨勢。本計畫與農業委員會動植物防疫檢疫局進行跨部會合作，由農衛雙方共同建立人畜共通食媒性病原的抗生素抗藥性監測方法，並一同執行抗藥性監測，建立該類病原的藥敏試驗資料分享機制，以做為雙方共同討論和規劃抗生素管控政策的基礎。本項計畫的主要監測目標為以下兩項病原：人畜共通的沙門氏菌、曲狀桿菌，藉由可相互比對的監測成果資料，將更能清楚比較抗生素抗藥性消長的趨勢，與其在醫療與禽畜生長環境中的演變異同與存在範圍的樣貌。

關鍵詞：

防疫一體、藥物敏感性試驗、人畜共通食媒性病原、抗生素抗藥性

Abstract

The core requirement of " One Health " is to develop and implement a unified method to jointly monitor the trend of antimicrobial resistance in bacterial isolates from humans and animals. This project is cooperated with the Animal and Plant Disease Prevention and Quarantine Bureau of the Agriculture Committee. The agriculture and public health agencies jointly established an antimicrobial resistance monitoring protocol for zoonotic food-borne pathogens, and carried out resistance monitoring. An information sharing mechanism has been implemented by both sectors to serve as a basis for antimicrobial control policies. In this year, the study has been focused on the monitoring antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* and *Campylobacter* spp.

keywords :

One Health, antimicrobial susceptibility testing, zoonotic food-borne pathogens, antimicrobial resistance

一、前言：

世界衛生組織(WHO)於 2017 年公布的「Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics」文件[1]，列出建議各國優先列入抗藥性監測的重要致病菌種類，除了受到極度重視的抗碳青黴烯類腸道菌屬(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)外，曲狀桿菌(*Campylobacter* spp.)以及沙門氏菌(*Salmonella* spp.)也都名列於高度優先監測的名單中，此類發生重要抗生素抗藥性的菌種已成為嚴重的全球公共衛生負擔之一。

近期國外發表的文獻指出，美國陸續從感染個案與自亞洲進口的海鮮產品中分離到先前的台灣監測報告的多重抗藥性 Anatum 血清型沙門氏菌，研究發現大多數的感染個案都具有亞洲旅遊史[2]。另外在 2019 年 5 月間有國際疫情發布，為美國一件對於 azithromycin 失去感受性的 Newport 血清型沙門氏菌的疫情上升。該國於 2018 年首次檢出此菌株系，至疫情發布時已累計至 250 例，其中有 4 成具有墨西哥旅遊史。當時 WHO 初步評估可能的感染來源為受汙染的起司或牛肉[3]。

根據本實驗室近五年的監測，觀察到國內的特殊血清型沙門氏菌會因為具有攜帶多個抗藥性基因的細菌質體而演變出高度的抗藥性，並因此迅速傳播，增加臨床治療的難度與醫療支出負擔[4-7]。另一方面，曲狀桿菌在我國的監測資料不足，亦不清楚其抗生素抗藥性的趨勢發展，因此有必要系統性地將該類食媒病原之抗生素抗藥性進行監測與風險評估。

本項研究積極配合「2025 衛生福利科技政策白皮書」，希望參考美國國家抗生素抗藥性監視系統(National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS)與歐盟由歐洲疾病預防暨管制中心 (ECDC) 與歐洲食品安全署(European Food Safety Authority, EFSA)共同合作在人畜共通病原的抗生素抗藥性監測方式，建立我國人畜共通食媒病原的抗生

素抗藥性背景值。

110 年計畫之主要執行內容為：

一、 評估人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與建立方法學標準

針對沙門氏菌與曲狀桿菌，建立人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與方法學標準，資料整合的方向將選擇以美國國家抗生素抗藥性監視系統(National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS)的監測資料為模板。

二、 針對自臨床收集的沙門氏菌與曲狀桿菌操作藥物敏感性試驗

針對自臨床收集的沙門氏菌與曲狀桿菌菌株，使用選定的抗生素項目，測定菌株的抗生素最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)，並根據選用的判讀準則進行抗藥性判定。年度目標為完成 200 株曲狀桿菌與 500 株沙門氏菌的藥物敏感性試驗。

三、 跨機關資訊與技術交流

彙整已建立的抗藥性監測方式與現有監測成果資料，透過「食媒性疾病跨部會專案經理人平台」進行報告與意見交流。該項平台連結本署、食品藥物管理署，與農業委員會動植物防疫檢疫局三個機關，以定期召開會議與特殊疫情需求的隨時聯繫兩種方式進行交流。

二、材料與方法：

(一) 評估人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與建立方法學標準

1. 參考美國國家抗生素抗藥性監視系統(National Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS)的監測用藥種類

(1) NARMS 監測系統成立於 1996 年，由美國食品和藥物管理局 (FDA)、疾病控制與預防中心(CDC)和美國農業部(USDA)之間進行跨機構合作。

(2) 該項系統選擇用於測試的抗生素種類是基於它們在人類醫學和獸醫學中的重要性，以及它們作為抗藥性細菌和基因在環境之間移動的流行病學標記的實用性。有 15 種針對沙門氏菌的抗生素、9 種針對曲狀桿菌的抗生素。

(3) 選定的抗生素類別也被美國 FDA 分類為「極其重要」、「高度重要」和「重要」的選用的標準，有對應的官方指南說明了排序這些抗生素重要性的具體因素和選用標準。

(4) NARMS 監測系統在臨床端【Humans(CDC)】的使用介面連結：
<https://www.cdc.gov/narmsnow/>

2. 參考歐洲監測系統 (The European Surveillance System, TESSy) 對於人畜共通病原抗生素抗藥性的監測用藥種類

(1) 主要參考最新一版歐盟出版的「從人類、動物及食品分離的人畜共同病原與指標菌抗生素抗藥性年度總結報告 (The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019)」與相關文件。

(2) 歐盟國家對於該項抗藥性的監測主要由歐洲疾病預防暨管制中

心(ECDC)與歐洲食品安全署(European Food Safety Authority, EFSA)共同合作,在人體菌株的資料彙整主要透過各會員國成員回送監測資料至歐洲監測系統(The European Surveillance System, TESSy)或 ECDC 後,再進行比較分析。監測報告關於食品與動物的重點抗生素監測項目與人體菌株相同,在選擇動物物種或部位取樣方面則會因為每年度的重點差異來進行調整。

(3) 該項系統有關人體菌株的操作所依循的技術文件為「EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human Salmonella and Campylobacter isolates, June 2016.」。為促進人、畜、產品菌株間結果的可比較性,該份文件由 ECDC 與歐盟主要的人畜監測網絡(European Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network, FWD-Net)共同討論出版。

(4) 監測系統的 2019 年資料分享平台連結：

<https://efsa.gitlab.io/multimedia/dataviz-2019/index.html>

(二) 藥物敏感試驗

1. 操作沙門氏菌與曲狀桿菌菌株的抗生素最低抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)試驗所使用的 96 孔 MIC 商用試劑盤,內含約 15 種以內的抗生素種類。依循實驗室已建置的「藥物敏感性試驗最低抑菌濃度測定標準操作程序(RDC-SOP-R3-E02)」進行操作與品質管制。

2. 測試結果判讀

抗生素最低抑菌濃度(MIC)測試結果的判定主要依據美國 NARMS 系統的監測判讀標準,並搭配臨床與實驗室標準協會(Clinical and

Laboratory Standards Institutes, CLSI)所制定的準則 M100-S27 標準微調部分藥物的判讀界定範圍，將 MIC 結果轉換為敏感性 (susceptible, S)、中間性(intermediate, I)及抗藥性 (resistant, R)資料。

3. 檢測能力評估

實驗室於2009年起每年參與世界衛生組織(WHO)項下的全球食媒感染網絡(Global foodborne Infections Network, GFN)的外部能力測試(EQAS)，除了食媒菌株鑑定外，亦包含沙門氏菌與志賀氏菌的藥物敏感性試驗，具有試驗執行經驗與確認檢測品質。

4. 特殊追加試驗

在某項抗生素的藥物敏感性試驗結果發現特殊抗藥性或有意義的趨勢產生，有進一步分析需求時，將選用對應的、具有15個稀釋濃度的Etest MIC藥敏試驗條帶(strip)進行擴大範圍的測定，以獲得確切的MIC數值。

(三) 全基因體定序

使用Illumina MiSeq定序儀進行菌株之全基因體定序，每株菌株輸出量設定為>50倍菌種基因體長度(coverage >50X)；使用軟體FastQC檢查原始短序列(raw reads)的整體定序品質，再使用軟體Trimmomatic清除品質不佳的原始短序列，最後使用組裝軟體SPAdes (<http://cab.spbu.ru/software/spades/>)組裝成長片段序列(contigs)。

組裝好的序列使用FastANI

(<https://github.com/ParBLiSS/FastANI>)鑑別菌種，使用

AMRFinderPlus(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/anti-microbial-resistance/AMRFinder/>)鑑別抗藥性基因，使用

AMRFinderPlus 和 ResFinder 4.1

(<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>) 尋找與抗藥性基因相關的突變位點。

(四) 資料收集與分析

沙門氏菌與曲狀桿菌臨床分離株的藥敏試驗結果皆搭配菌株來源與分型資料彙總於監測使用的分子分型資料庫中，該項資料庫由 BioNumerics (Applied Maths, Belgium) 資料庫軟體進行實驗資料管理，除了可以在資料庫模組下進行多項實驗結果的交互分析外，亦可與本署疫情資料倉儲系統進行資料串連，也可匯出成常見形式檔案(如文字檔、Excel 檔)進行後續分析。

有關跨機關資料收集，在各項階段確認可提供的病原藥敏資料後，將循正式函文管道進行資料交換，以及透過專案經理人平台進行協調研議。有關資料使用的權限與義務，將依照跨機關簽訂的「食媒病原體基因共同資料庫使用協議書」規範進行。

(五) 研究倫理委員會審查

本項研究僅收集分離菌株，非傷寒沙門氏菌與曲狀桿菌目前皆非法定傳染病病原體，菌株來源來自計畫合作醫院之分離培養，由醫院寄送至實驗室進行基因分型(MOHW110-CDC-C-315-113107 我國食媒性感染症之實驗室診斷監測與病原體演化分析整合型計畫)與後續藥物敏感性試驗(本計畫)，已獲本署人體研究倫理審查會審查符合免于審查範圍(審查會字第 IRB 11011#1 號)。

三、結果：

(一) 評估人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與建立方法學標準

首先參考美國國家抗生素抗藥性監視系統(NARMS)、歐洲監測系統 (TESSy)與世界動物衛生組織(OIE)對於抗生素的使用與抗藥性的標準指南來選擇監測用藥種類。其中由世界動物衛生組織(OIE)制定對於獸醫具有重要性的抗菌劑清單中，確認監測用藥對獸醫而言極其重要的抗生素(Critically Important Antimicrobial Agents, VCIA)與高度重要的抗生素(Highly Important Antimicrobial Agents, VHIA)項目。

另參考世界衛生組織(WHO)項下的全球食媒感染網絡(Global foodborne Infections Network, GFN)的外部能力測試(EQAS)中有關沙門氏菌的藥物敏感性試驗的檢測項目進行比較，評估結果如表 1 所示，顯示國際重要監測網絡之間用藥選擇具有高度相似與可比較性。

在抗藥性監測的方法學標準方面，相較於傳統定性型的紙錠擴散法(disk diffusion method)而言，定量型的稀釋法(broth or agar dilution)能夠測得抗生素最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，能評估細菌對於抗生素感受性的不同程度，且以定量形式呈現，有利於抗藥趨勢的判讀與比較，且在進一步探討抗藥機制時能作為研究參考，故在現有的監測中多採取此種方法操作。

考量操作執行面的抗生素濃度品質管制、使用的便利性與不同實驗室間的可比較性，最後選擇符合監測用藥種類、具有共同操作指引的商用試劑盤進行檢測，相關項目並列於表 1。

曲狀桿菌的抗生素抗藥性監測用藥選擇模式同沙門氏菌，評估結果如表 2 所示，最終同樣選擇符合監測用藥種類、具有共同操作指引的商用試劑盤進行檢測。

抗生素最低抑菌濃度 (MIC) 測試結果的判定標準如表 3 所示，同時比較本研究的設定標準與美國 NARMS 系統以及歐盟現有標準的異同，在曲狀桿菌的判讀標準方面具有一致性，在沙門氏菌的抗藥性界定標準差異上，歐盟監測系統對於抗生素抗藥性的設定標準普遍較為嚴格，對於 Cefotaxime、Trimethoprim、Meropenem、Ciprofloxacin 以及 Nalidixic acid 的抗藥性 MIC 濃度閾值設定偏低。

(二) 沙門氏菌與曲狀桿菌臨床菌株藥物敏感試驗操作與結果分析

1. 沙門氏菌臨床收集株的藥物敏感性試驗(全年度目標數=500 株)：

本(110)年度截至 11 月 1 日，已執行完成的沙門氏菌臨床菌株藥物敏感性試驗總計 1,129 株，依分離年代劃分有 2019 年菌株 515 株、2021 年菌株 614 株。

沙門氏菌臨床菌株的藥敏試驗結果以歷年資料與個別血清型菌株的抗藥性特性綜整進行趨勢分析，藥敏結果原始資料上傳至沙門氏菌分子分型圖譜資料庫，該項資料庫已與本署倉儲系統架接，便於資料共享與建立對外開放資料之管道。

為了解沙門氏菌的抗生素抗藥性趨勢發展，彙整多年期的菌株分型與藥物敏感性試驗資料進行分析，資料收集區間自 2014 年 1 月 1 日至 2021 年 11 月 1 日止，扣除 2020 年因無對應收菌計畫執行而無資料的年度，以具有完整沙門氏菌血清分型與藥物敏感性試驗結果的菌株資料為篩選條件，完成近 8 年間具備有 7 年的監測資訊、總計有 18,463 筆菌株資料的統計分析。

針對 2014~2021 年間的非傷寒沙門氏菌臨床菌株，首先進行 O 血清群與對應血清型的比例分析，結果如圖 1 與表 4 所示。圖 1 的結果顯示我國分離的非傷寒沙門氏菌 O 血清群前五名為 09 血清群 (37.74%)、04 血清群 (30.88%)、08 血清群 (10.69%)、03, 10 血清群 (10.14%) 與 07 血清群 (9.09%)。一般臨床檢驗端在非傷寒沙門氏菌的菌種鑑定最多只能以這樣血清群的結果呈現，如果直接對應到抗生素抗藥性的比例，能夠提供的趨勢參考有限。

分析對應血清型的結果則如表 4 所示，可以進一步呈現出各種血清型菌株的占比，這樣的分析資料可以歸納出我國分離率占比前 20 名的非傷寒沙門氏菌血清型型別，有助於精準監測的背景值建立。依前 20 名血清型菌株的各年度分離率進行趨勢分析如圖 2 表示，可以從 2 個血清型菌株的發展趨勢觀察到明顯的數量增長，分別是從 2015 年開始大幅增加的 Anatum 血清型菌株與從 2017 年開始增加的 Goldcoast 血清型菌株。

在 7 年的統計資料中，我們選擇分離率前 6 名的血清型菌株 (占比全部非傷寒沙門氏菌分離株的 76.4%) 作為抗生素抗藥性趨勢分析的監測標的，針對 Ampicillin、Sulfamethoxazole、Tetracycline、Ciprofloxacin 與 Cefotaxime 這 5 種抗生素的所呈現的抗藥性比例進行監測，並針對菌株對於 Ciprofloxacin 的降低感受性 (藥敏結果判讀為 I，MIC 值介於 0.12~0.5 之間) 的比例納入監測，結果如圖 3 所示，以此分析方式可以明顯觀察出各種主要血清型菌株對於重要監測抗生素的抗藥性增減趨勢，其中佔比第一的 Enteritidis 血清型菌株對於 Ampicillin、Sulfamethoxazole 與 Tetracycline 抗生素的抗藥性比例在 2015 年以後到 2018 年間有明顯下降的趨勢，近年則持平在低於 20% 的比例；Typhimurium 血清型對於 Ampicillin、Sulfamethoxazole 與 Tetracycline 抗生素的抗藥性比例則是一直維持在平均值約等於 80% 的高比例，且在

2018 年以後對於 Sulfamethoxazole、Ciprofloxacin 的抗藥性、對於 Ciprofloxacin 降低感受性的比例有逐年上升的趨勢。

從 2015 年開始在臨床分離大幅增加的 Anatum 血清型菌株，其對於抗生素產生抗藥性的發展也是非常顯著，從圖 3 可見在這個血清型菌株臨床分離率大增的同一年開始，該型菌株對於多個重要抗生素的抗藥性也是顯著增加，而且在 2017 年以後抗藥比例又再次上升。

Newport、Agona 與 Derby 血清型菌株對於 5 種重要監測抗生素的抗藥性趨勢發展在不同年度間也有消長，需要關注的現象是 Agona 血清型別的菌株對於 Sulfamethoxazole 與 Ciprofloxacin 抗生素的抗藥性比例在今年度有較為明顯的上升，尤其是對於 Ciprofloxacin 抗藥性比例的上升，值得進一步研究是否又有特殊抗藥特性的株系竄起而產生流行。

從歷年的血清型菌株分離比例表(表 5)可以觀察到我國主要流行的沙門氏菌血清型別仍是 Enteritidis 與 Typhimurium 血清型，其菌株分離率相對穩定持平，但是在其他不同血清型菌株之間的數量消長情形，則觀察到是與其產生具有特殊抗生素抗藥性的株系而產生競爭優勢與造成流行有關，如 Anatum、Goldcoast 血清型的流行。

根據藥物敏感性試驗結果，彙總今(2021)年度的非傷寒沙門氏菌主要血清型菌株的抗生素抗藥性比例分布資料如圖 4，提供年度監測的資料參考。

2. 曲狀桿菌臨床收集株的藥物敏感性試驗(全年度目標數=200 株)：

今(2021)年已執行完成 219 株的曲狀桿菌臨床菌株藥敏試驗，菌株分離年代自 2016 年至 2019 年。菌株年度別分佈為 2016 年 22

株、2017年54株、2018年72株，以及2019年的71株；219株菌株中依菌種分別為 *C. jejuni* 有179株 (81.74%)，*C. coli* 有40株 (18.26%)；根據分離來源分析，有84.93% (186/219)的菌株來自糞便培養，有2.74% (6/219)來自血液培養，其餘12.33% (27/219)則無分離來源註記資料。

219株菌株的藥敏試驗結果統計資料如圖5所示，依 *C. jejuni* 與 *C. coli* 之特性不同做分類比較。結果顯示我國的曲狀桿菌臨床菌株有極高比例(92.2%-96.3%)對 Nalidixic acid, Ciprofloxacin 與 Tetracycline 具抗藥性，且100%的 *C. coli* 和88.3%的 *C. jejuni* 分離株具有多重抗藥性。此外，62.5%的 *C. coli* 分離株對 Azithromycin, Erythromycin 與 Clindamycin 已具抗藥性。

後續使用全基因體定序結果資料，進行219株曲狀桿菌菌株的抗藥基因鑑別，以研究這些菌株對8種抗生素的表型抗藥性與從DNA序列上鑑別出的抗藥基因之間的關聯性，結果如表6所示，分離株對8種抗生素的高水平抗藥性是可以利用抗藥基因進行準確預測的。

(三) 跨機關資訊與技術交流

已彙整計畫上半年所建立的監測方式與曲狀桿菌藥敏試驗結果資料，先於食媒疾病跨機關專案經理人期中會議(6月24日以線上方式舉行)中進行初步報告，後續於本年度完成的完整資料，亦規劃摘要重點，將於該項經理人期末會議(預計於12月舉行)中進行報告與意見交流。

(四) 資料開放管道

沙門氏菌臨床菌株的藥敏試驗結果資料皆上傳至沙門氏菌分

子分型圖譜資料庫，該項資料庫已與本署倉儲系統架接，便於資料共享與建立對外開放資料之管道。

另以美國 NARMS 系統的資料平台為模板，將藥敏試驗相關資料公開於本署「傳染病檢驗實驗室管理平台」

(<https://taiwanlab.cdc.gov.tw/>)網站項下的 Open Data 子頁

(https://taiwanlab.cdc.gov.tw/OpenData/OpenData_Salmonella)(圖 6)，該項系統已上線，可開放資料下載，相關操作介面有待使用評估後將再持續優化。

四、討論：

(一) 評估人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與建立方法學標準

我們主要參考美國、歐盟的食媒性細菌抗生素抗藥性監測系統，並搭配 WHO 認可的能力試驗項目以及 OIE 公布的對於獸醫重要性的抗生素列表名單來評估監測用藥，結果顯示各系統間的監測項目差異不大，依此建立的監測資料具有國際間的可比對性。

以測定 MIC 值的檢測結果所建立的基礎資料，在國際間資料比對時，與遇到監測閾值依流行監測的目的而改變，要進行資料的校正時也十分重要。像是沙門氏菌對於 Ciprofloxacin 降低感受性的趨勢監測即是因為監測需要而進行的調整，進一步將 MIC 數值介於 0.12~0.5 之間的藥敏結果判讀為中間型 I，作為降低感受性的觀察標的。

分析歐盟的監測系統架構時發現，該系統的參與最多達 28 個會員國，每個會員國施作的監測項目數量與方法其實不盡相同，從傳統的紙錠擴散法、現在監測用最普遍的 MIC 值的檢測，到使用定序結果資料預測抗藥性基因的方式都有選用，在多元的方法學操作下，歐盟系統仍能依循共同制定的監測目標與各細項操作的品管準則進行資料彙整，是值得學習與探究的標竿。另外像是同系統中有關動物來源的菌株抗生素抗藥性監測，當然也會因不同年度有其重點監測物種或部位而有所調整，但都能依循於既定架構下共同呈現資料，也是可以持續了解的地方。

美國 NARMS 系統同樣是由農、食、疾管三方在大架構下共享資料，也各自就權管業務進行的重點監測下所組成，由於近年來新興方法如全基因體定序技術的快速發展，有關細菌抗藥性的監測方式也是朝這樣的方向來前進，因此我們也看到在該項系統中這一塊監

測方法的發展，在不久的將來，抗藥基因型別的判讀也有可能取代現今以 MIC 值判定細菌抗藥表現型為主的監測方式。

（二）沙門氏菌與曲狀桿菌臨床菌株藥物敏感試驗操作與結果分析

本計畫首年的研究工作是參考不同監測系統的資料彙整與呈現方式，尋求一個可行且有效的分析方法，來呈現本國近年來的非傷寒沙門氏菌與曲狀桿菌的抗生素抗藥性趨勢。藥物敏感性試驗的操作本身並不是一項新興或困難的技術，惟仰賴的是資料的一致性與持續累積，我們選用 2014 年迄今的歷年執行成果資料，加上實驗室本身可以針對沙門氏菌進行血清型別的確認這一項優於臨床檢驗的能力，使得分析資料更能精準監測出抗藥性菌株的流行與消長。

（三）跨機關資訊與技術交流

我們認為，「防疫一體」的抗生素抗藥性監測目的所探究的是細菌對於這些不同種類的抗生素的生存因應趨勢，非用於臨床與獸醫治療用途，而是以宏觀的角度了解細菌生存因應的演化發展，能偵測到特殊抗藥性菌株的出現與流行，以可能及時做出反應與調整，所以對於瞭解現況的當務之急應是開放與共享監測資料，而非執念於彼此間的差異性，將持續努力於跨機關交流。

（四）資料開放管道

目前資料於本署的「傳染病檢驗實驗室管理平台」站項下的 Open Data 子頁中有相關呈現，但是操作介面的便利性與資料可用性還有很多優化的空間，對於該項資料開放管道，後續會利用其他計畫進行規劃設置。

五、結論與建議

(一) 評估人畜用抗生素抗藥性監測的用藥種類與建立方法學標準

本(2021)年度已確立選用的監測用藥種類與操作方法，並嘗試使用多年期資料，仿照相關監測系統進行資料剖析，希望呈現出符合監測需求的成果，並供各界參考。

(二) 沙門氏菌與曲狀桿菌臨床菌株藥物敏感試驗操作與結果分析

本年度計畫研究工作的最大亮點是完成我國曲狀桿菌抗生素抗藥性的分析，補足臨床端無操作該類細菌藥物敏感性試驗的缺口。我們並進一步研究這些菌株對8種抗生素的表型抗藥性與從DNA序列上鑑別出的抗藥基因之間的關聯性，了解曲狀桿菌對於重要抗生素的高水平抗藥性是可以利用抗藥基因進行準確預測的，相關研究成果已撰寫成論文發表於國際期刊 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*。

六、參考文獻

1. Shrivastava, SaurabhRamBihariLal & Shrivastava, PrateekSaurabh & Ramasamy, Jegadeesh. 2017. World Health Organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society*. 32. 10.4103/jms.jms_25_17.
2. Karp BE, Leeper MM, Chen JC, Tagg KA, Francois Watkins LK, Friedman CR. 2020. Multidrug-Resistant Salmonella Serotype Anatum in Travelers and Seafood from Asia, United States. *Emerg Infect Dis* 26(5):1030-1033. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2605.190992>
3. 衛生福利部疾病管制署全球資訊網>國際旅遊與健康>國際疫情及建議等級>國際重要疫情>美國-抗藥性沙門氏菌(資料來源:WHO EIS, 2019/5/3), 取自:
https://www.cdc.gov.tw/TravelEpidemic/Detail/G3PSay_dafdAwjsYNm3CCA?epidemicId=NDZUrmwRLDsM2ul7-KZ3FA
4. Liao Y-S, Chen B-H, Hong Y-P, Teng R-H, Wang Y-W, Liang S-Y, Liu Y-Y, Tu Y-H, Chen Y-S, Chang J-H, Tsao C-S, Chiou C-S. 2019. The emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Goldcoast strains in Taiwan and the international spread of ST358 clone. *Antimicrob Agents Chemother*.
5. Chiou C-S, Hong Y-P, Liao Y-S, Wang Y-W, Tu Y-H, Chen B-H, Chen Y-S. 2019. New multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Anatum clone, Taiwan, 2015–2017. *Emerg Infect Dis* 25:144-147. <https://doi.org/10.3201/eid2501.181103>.
6. Hong YP, Wang YW, Huang IH, Liao YC, Kuo HC, Liu YY, Tu YH, Chen BH, Liao YS, Chiou CS. 2018. Genetic relationships among multidrug-resistant Salmonella enterica serovar Typhimurium strains from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e00213-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00213-18>.
7. Chiou CS, Chen YT, Wang YW, Liu YY, Kuo HC, Tu YH, Lin AC, Liao YS, Hong YP. 2017. Dissemination of mcr-1-carrying plasmids among colistin-resistant Salmonella strains from humans and food-producing animals in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00338-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-17>.

七、圖、表

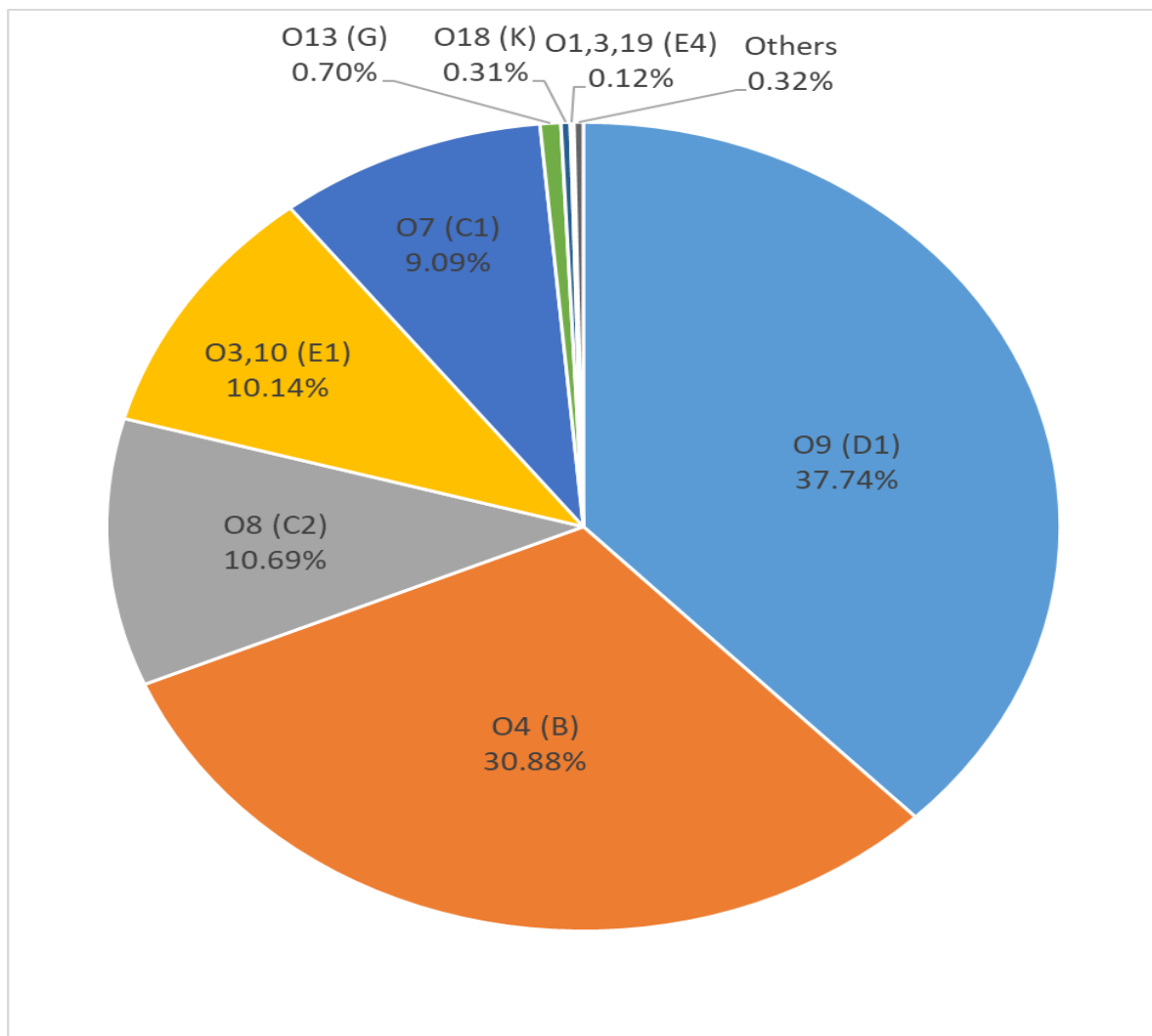


圖 1：2014~2021 年間非傷寒沙門氏菌臨床分離株 O 血清群分布

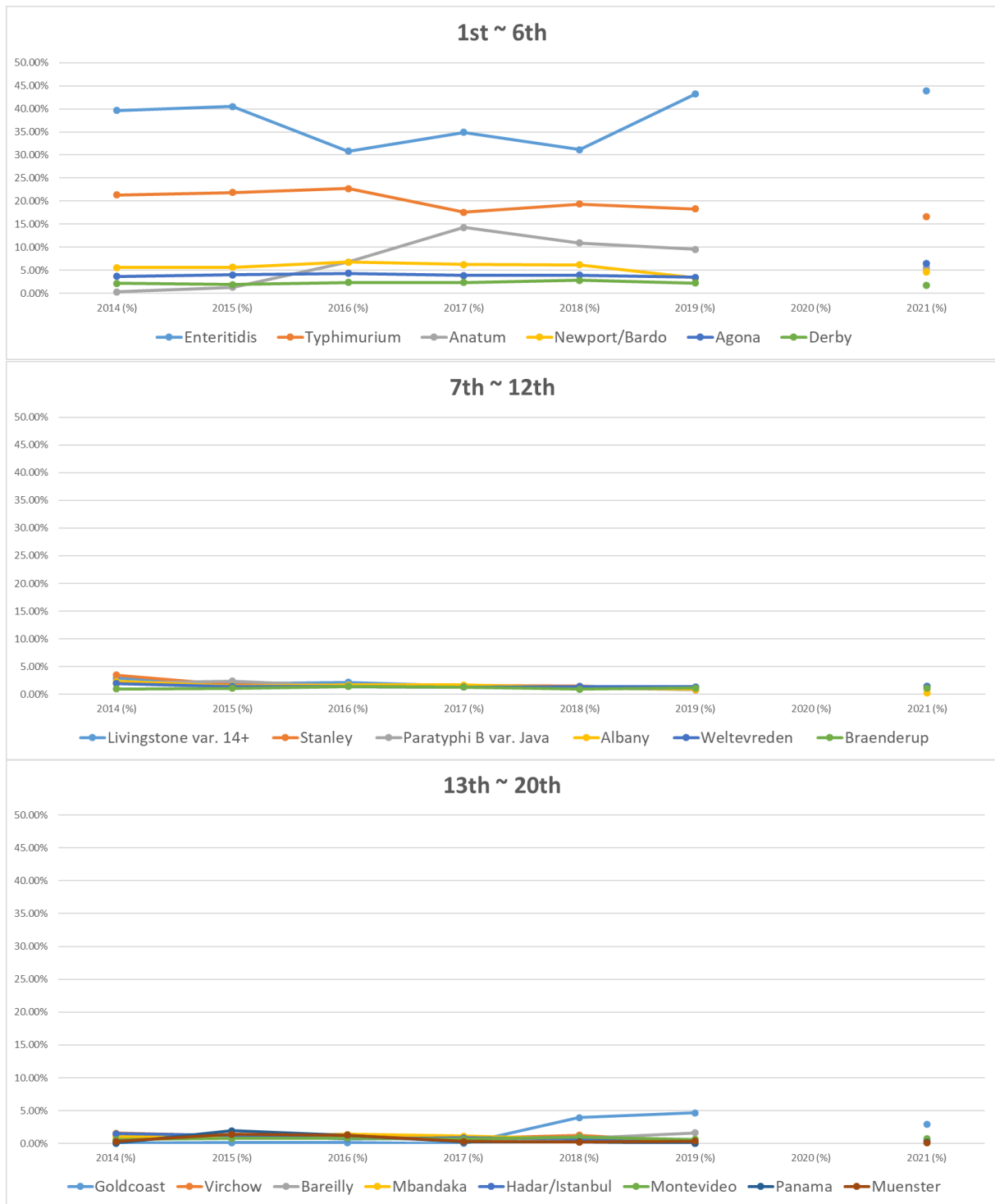


圖 2：非傷寒沙門氏菌前 20 名血清型菌株的各年度分離率趨勢分析

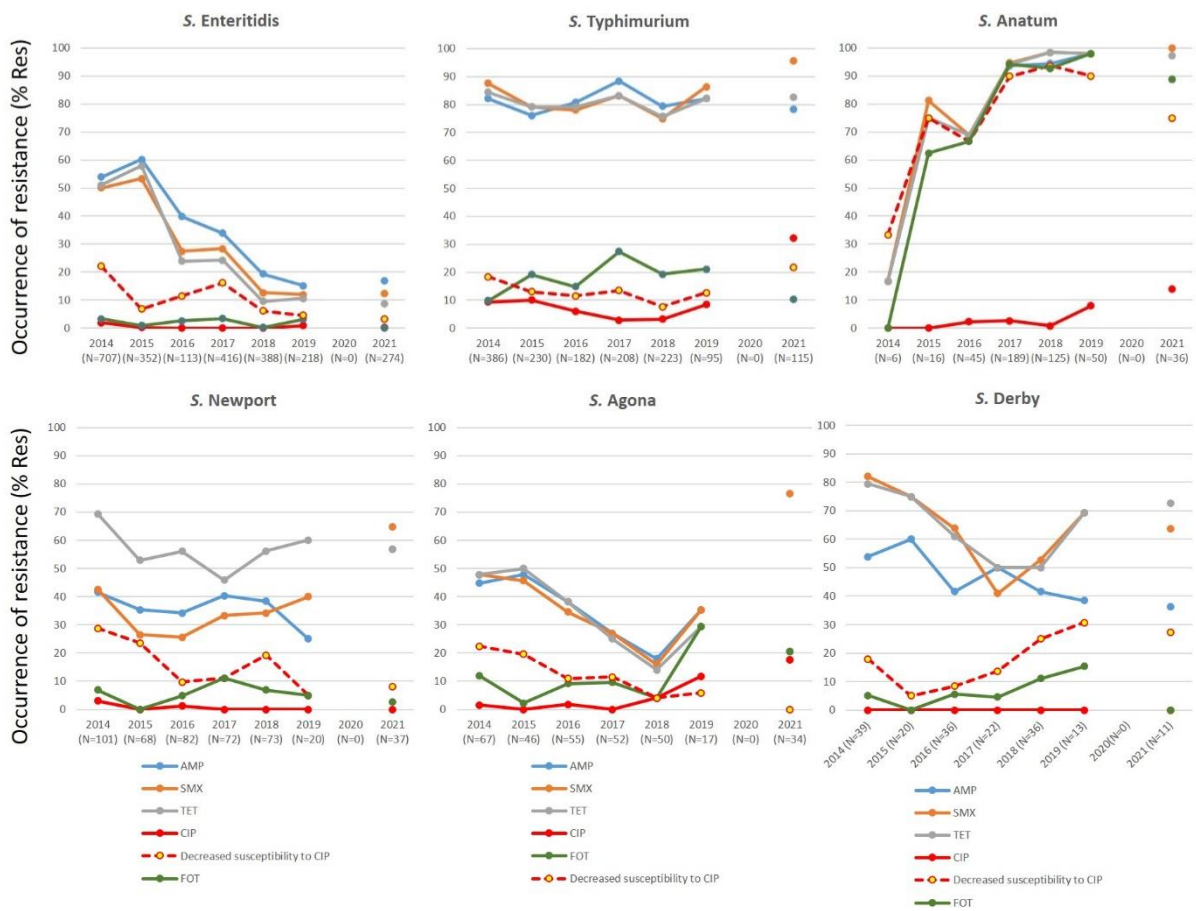


圖 3：非傷寒沙門氏菌前 6 名血清型菌株的各年度重要抗生素抗藥性分析



圖 4：2021 年非傷寒沙門氏菌分離株抗生素抗藥性比例 (R%)

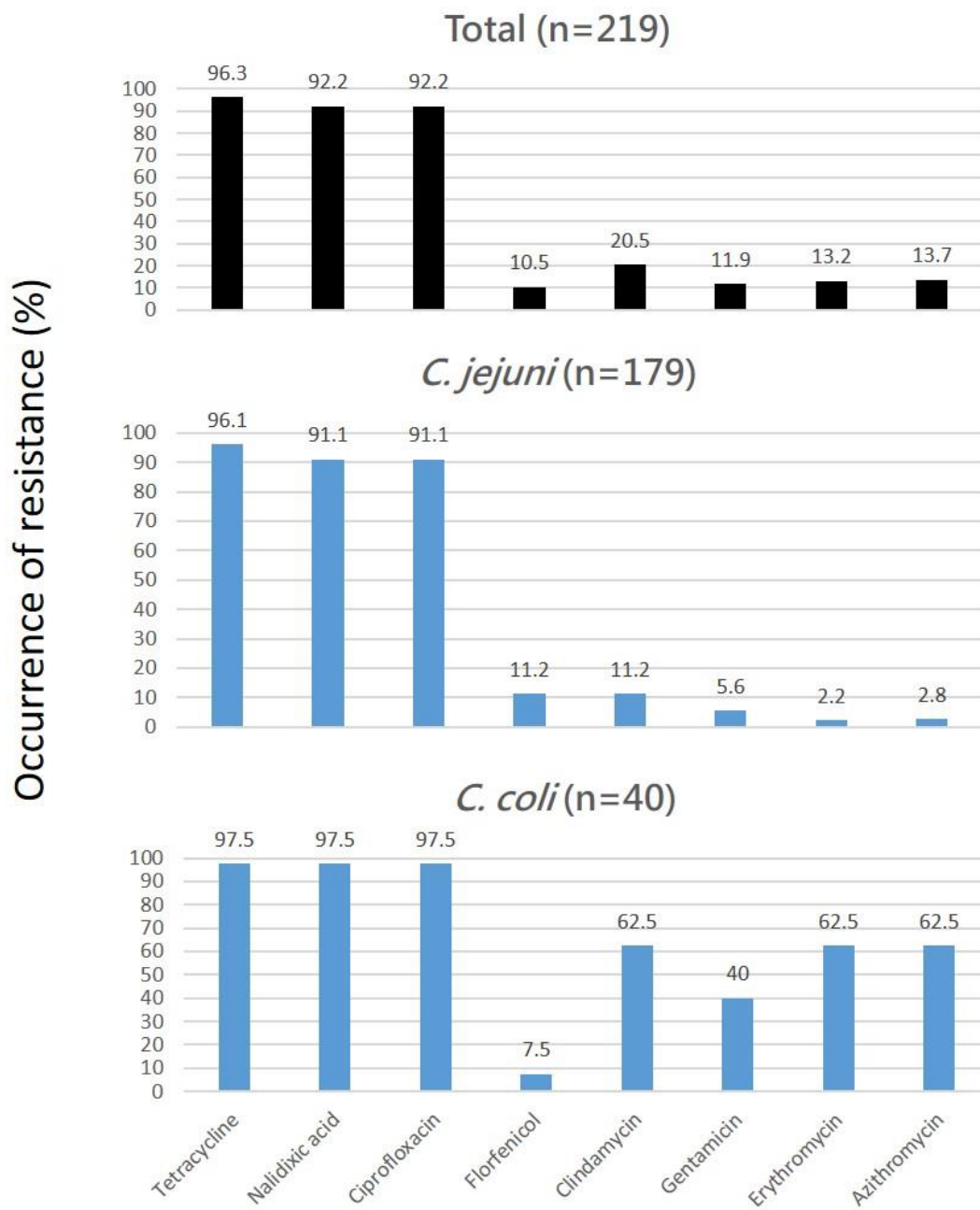


圖 5：曲狀桿菌藥物敏感性試驗結果統計



圖 6：藥物敏感性試驗結果資料開放平台

表 1：非傷寒沙門氏菌抗生素抗藥性監測用藥種類評估結果

CLSI Class	Antimicrobial Agent	USA	EU	WHO	OIE	OIE	Sensititre	Sensititre
		NARMS	ECDC	EQAS	VCIA	VHIA	EUVSEC	EUVSEC Concentration range
Quinolones	Ciprofloxacin	■	■	■	■		■	0.015-8
	Nalidixic acid	■	■	■		■	■	4-128
Folate pathway inhibitors	Sulfamethoxazole	■	■	■	■		■	8-1024
	SXT	■	■	■	■			
Trimethoprim	Trimethoprim		■	■	■		■	0.25-32
Cephems	Cefotaxime		■	■			■	0.25-4
	Cefoxitin	■		■				
	Ceftazidime		■	■			■	0.5-8
	Ceftriaxone	■	■	■	■			
Penicillins	Ampicillin	■	■	■	■		■	1-64
Macrolides	Azithromycin	■	■				■	2-64
Penems	Imipenem							
	Ertapenem		■					
	Meropenem	■	■	■			■	0.03-16
Tetracyclines	Tigecycline		■	■			■	0.25-8
	Tetracycline	■	■	■	■		■	2-64
Polymyxins	Colistin		■	■		■	■	1-16
Aminoglycosides	Gentamicin	■	■	■	■		■	0.5-32
	Streptomycin	■			■			
Phenicals	Chloramphenicol	■	■	■	■		■	8-128

表 2：曲狀桿菌抗生素抗藥性監測用藥種類評估結果

Antimicrobial Agent	USA	EU	WHO	Sensititre	Sensititre
	NARMS	ECDC	EQAS	CAMPY2	CAMPY2 Concentration range
Azithromycin	■	■		■	0.015-64
Ciprofloxacin	■	■	■	■	0.015-64
Clindamycin	■			■	0.03-16
Erythromycin	■	■	■	■	0.03-64
florfenicol	■			■	0.03-64
Gentamicin	■	■	■	■	0.12-32
Nalidixic acid	■		■	■	4-64
Tetracycline	■	■	■	■	0.06-64
Streptomycin			■		
Co-amoxiclav (Amoxicillin/clavulanic acid)		■			
Telithromycin	■				

表 3：抗生素最低抑菌濃度(MIC)結果判定標準與不同監測系統間比較

<i>Salmonella</i>									
CLSI Class	Antimicrobial Agent	Antimicrobial Agent Concentration Range (ug/mL)	MIC Interpretive Standard (ug/mL)						WHO EQAS 2020 (EUCAST) (R>)
			This study			NARMS			
			Susceptible	Intermediate	Resistant	Susceptible	Intermediate	Resistant	
Aminoglycosides	Gentamicin	0.5-32	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16	2
Cepheems	Cefotaxime	0.25-4	≤1	-	≥2	≤1	2	≥4	0.5
	Ceftazidime	0.5-8	≤1	-	≥2	≤4	8	≥16	2
Folate pathway inhibitors	Sulfamethoxazole	8-1024	≤256	-	≥512	≤256	-	≥512	256*
	Trimethoprim	0.25-32	≤8	-	≥16	NA			2
Macrolides	Azithromycin	2-64	≤16	-	≥32	≤16	-	≥32	16*
Penems	Meropenem	0.03-16	≤1	2	≥4	≤1	2	≥4	0.125
Penicillins	Ampicillin	1-64	≤8	16	≥32	≤8	16	≥32	8
Phenicols	Chloramphenicol	8-128	≤8	16	≥32	≤8	16	≥32	16
Quinolones	Ciprofloxacin	0.015-8	≤0.06	0.12-0.5	≥1	≤0.06	0.12-0.5	≥1	0.064
	Nalidixic acid	4-128	≤16	-	≥32	≤16	-	≥32	8
Tetracyclines	Tetracycline	2-64	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16	8
	Tigecycline	0.25-8	≤1	-	≥2	NA			1*
Polymyxins	Colistin	1-16	≤2	-	≥4	NA			2*

<i>Campylobacter</i>												
CLSI Class	Antimicrobial Agent	Antimicrobial Agent Concentration Range (ug/mL)	MIC Interpretive Standard (ug/mL)								WHO EQAS 2020	
			This study				NARMS				C. jejuni (R>)	C. coli (R>)
			C. jejuni		C. coli		C. jejuni		C. coli			
Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	(R>)	(R>)	
Macrolides	Azithromycin	0.015-64	≤0.25	≥0.5	≤0.5	≥1	≤0.25	≥0.5	≤0.5	≥1	NA	NA
	Erythromycin	0.03-64	≤4	≥8	≤8	≥16	≤4	≥8	≤8	≥16	4	8
Quinolones	Ciprofloxacin	0.015-64	≤0.5	≥1	≤0.5	≥1	≤0.5	≥1	≤0.5	≥1	0.5	0.5
	Nalidixic acid	4-64	≤16	≥32	≤16	≥32	≤16	≥32	≤16	≥32	16	16
Lincosamides	Clindamycin	0.03-16	≤0.5	≥1	≤1	≥2	≤0.5	≥1	≤1	≥2	NA	NA
Phenicols	florfenicol	0.03-64	≤4	≥8	≤4	≥8	≤4	≥8	≤4	≥8	NA	NA
Aminoglycosides	Gentamicin	0.12-32	≤2	≥4	≤2	≥4	≤2	≥4	≤2	≥4	2	2
Tetracyclines	Tetracycline	0.06-64	≤1	≥2	≤2	≥4	≤1	≥2	≤2	≥4	1	2

表 4：2014~2021 年間非傷寒沙門氏菌分離株 O 血清群與細部血清型分布

O group	Isolates	Percentage	Serotype	Isolates	Percentage in O group
O9 (D1)	6968	37.74%	Enteritidis	6744	96.79%
			Panama	130	1.87%
			Itami	60	0.86%
			Others	34	0.49%
O4 (B)	5702	30.88%	Typhimurium	3664	64.26%
			Agona	764	13.40%
			Derby	415	7.28%
			Stanley	310	5.44%
			Paratyphi B var. Java	287	5.03%
			Schwarzengrund	91	1.60%
			Brancaster	84	1.47%
			Others	87	1.53%
O8 (C2)	1974	10.69%	Newport/Bardo	1069	54.15%
			Albany	276	13.98%
			Goldcoast	197	9.98%
			Hadar/Istanbul	156	7.90%
			Muenster	125	6.33%
			Corvallis	49	2.48%
			Others	102	5.17%
O3,10 (E1)	1872	10.14%	Anatum	1451	77.51%
			Weltevreden	264	14.10%
			Give	112	5.98%
			Others	45	2.40%
O7 (C1)	1678	9.09%	Livingstone var. 14+	325	19.37%
			Braenderup	218	12.99%
			Virchow	186	11.08%
			Bareilly	185	11.03%
			Mbandaka	183	10.91%
			Montevideo	138	8.22%
			Potsdam	120	7.15%
			Infantis	115	6.85%
			Others	208	12.40%
O13 (G)	130	0.70%	Havana	44	33.85%
			Kedougou	41	31.54%
			Idikan	31	23.85%
			Others	14	10.77%
O18 (K)	58	0.31%	Cerro	57	98.28%
			Others	1	1.72%
O1,3,19 (E4)	22	0.12%	Senftenberg	22	100.00%
Others	59	0.32%			

(紅字表示我國占比前 20 名的沙門氏菌血清型型別)

表 5：2011~2021 年間非傷寒沙門氏菌分離株前 5 名血清型統計表

	ranking list	1	2	3	4	5
2011	Serotype	Typhimurium	Enteritidis	Newport*	Stanley	Albany
n=760	%	35.3	26.2	8.7	6.2	3.4
2012	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Newport*	Paratyphi B var. Java	Stanley
n=863	%	36.7	28.7	5.4	3.2	2.8
2013	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Newport*	Livingstone	Stanley/Agona
n=2247	%	33.2	29.6	6.3	3.7	3
2014	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Newport*	Agona	Stanley
n=1820	%	39.5	21.2	5.6	3.7	3.5
2015	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Newport*	Agona	Paratyphi B var. Java
n=3043	%	40.7	21.7	5.6	3.9	2.4
2016	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Newport*/Anatum	Agona	Derby
n=3822	%	31.1	22.5	6.6	4.2	2.5
2017	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Anatum	Newport*	Agona
n=5162	%	34.8	17.6	14.2	6.2	3.9
2018	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Anatum	Newport*	Agona/Goldcoast
n=1720	%	30.8	19.2	10.8	6.1	3.9
2019	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Anatum	Goldcoast	Agona
n=1580	%	43.7	18.2	9.5	4.7	3.5
2020	Serotype					
n=0	%					
2021	Serotype	Enteritidis	Typhimurium	Agona	Anatum	Newport*
n=1434	%	43.9	16.6	6.42	5.51	4.6

表 6：曲狀桿菌抗生素抗藥性表現型與基因型

Antimicrobial	Genotype			Phenotype			Resistance determinants
	Total (n=219)	<i>C. coli</i> (n=40)	<i>C. jejuni</i> (n=179)	Total (n=219)	<i>C. coli</i> (n=40)	<i>C. jejuni</i> (n=179)	
Tetracycline	96.3	97.5	96.1	96.3	97.5	96.1	<i>tet(L)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(O/M/O)</i>
Nalidixic acid	91.8	97.5	90.5	92.2	97.5	91.1	T86I, D90N in <i>gyrA</i>
Ciprofloxacin	91.8	97.5	90.5	92.2	97.5	91.1	T86I, D90N in <i>gyrA</i>
Florfenicol	1.4	2.5	1.1	10.5	7.5	11.2	<i>fexA</i> , <i>cfr(C)</i>
Clindamycin	13.2	62.5	2.2	20.5	62.5	11.2	<i>erm(B)</i> , A2075G in 23S rRNA, <i>cfr(C)</i>
Gentamicin	11.9	40	5.6	11.9	40	5.6	<i>aac(6')-Ie/aph(2'')-Ia</i> , <i>aph(2'')-Ib</i> , <i>aph(2'')-Ih</i>
Erythromycin	13.2	62.5	2.2	13.2	62.5	2.2	<i>erm(B)</i> , A2075G in 23S rRNA
Azithromycin	13.2	62.5	2.2	13.7	62.5	2.8	<i>erm(B)</i> , A2075G in 23S rRNA

政府研究計畫（期末報告）摘要資料表（GRB）

系統編號	PG11003-0364				
計畫中文名稱	沙門氏菌與曲狀桿菌等病原抗藥性趨勢調查計畫				
主管機關	衛生福利部疾病管制署				
主管機關計畫編號	MOHW110-CDC-C-315-114406				
執行單位	衛生福利部疾病管制署				
本期經費（單位：千元）	2814				
本期經費來源					
年度	110	本期期間	11001 - 11012		
執行進度		預定進度%	實際進度%	超前%	落後%
	當年	100	100	0	0
	全程	25	25	0	0
經費支出		預定支出經費 (單位：千元)	實際支出經費 (單位：千元)	支用比率%	
	當年	2814	2797	99%	
	全程	10803	2797	26%	
研究人員	中文姓名		英文姓名		
	廖盈淑		Ying-Shu Liao		
	邱乾順		Chien-Shun Chiou		
	鄧如琇		Ru-Hsiou Teng		
	王佑文		You-Wun Wang		
報告頁數	32	使用語言	中文		
全文處理方式	可立即對外提供參考				
中文關鍵詞	防疫一體；藥物敏感性試驗；人畜共通食媒性病原；抗生素抗藥性；；；				
英文關鍵詞	One Health；antibiotic susceptibility test；zoonotic food-borne pathogens；antibiotic resistance；；；				
計畫中文摘要					

本項計畫主要參考美國國家抗生素抗藥性監視系統(NARMS)、歐洲監測系統 (TESSy)與世界動物衛生組織(OIE)對於抗生素的使用與抗藥性的標準指南來選擇非傷寒沙門氏菌與曲狀桿菌的抗生素抗藥性監測藥物種類與建立監測模式。

今(110)年度完成沙門氏菌1,129株與曲狀桿菌219株的藥物敏感性試驗，並使用非傷寒沙門氏菌於2014-2021年間的藥物敏感性試驗資料進行趨勢分析，提出初步的監測成果。從監測成果可以觀察到我國主要流行的非傷寒沙門氏菌血清型別仍是Enteritidis與Typhimurium血清型，其菌株分離率相對穩定持平，但是在其他不同血清型菌株之間的數量消長情形，則觀察到是與其產生具有特殊抗生素抗藥性的株系而產生競爭優勢與造成流行有關，如Anatum、Goldcoast血清型的流行。

藥物敏感性試驗的操作本身並不是一項新興或困難的技術，惟仰賴的是資料的一致性與持續累積，我們選用2014年迄今的歷年執行成果資料，加上實驗室本身可以針對沙門氏菌進行血清型別的確認這一項優於臨床檢驗的能力，使得分析資料更能精準監測出抗藥性菌株的流行與消長。

本年度計畫研究工作的最大亮點是完成我國曲狀桿菌抗生素抗藥性的分析，補足臨床端無操作該類細菌藥物敏感性試驗的缺口。我們並進一步研究這些菌株對8種抗生素的表型抗藥性與從DNA序列上鑑別出的抗藥基因之間的關聯性，了解曲狀桿菌對於重要抗生素的高水平抗藥性是可以利用抗藥基因進行準確預測的，相關研究成果已撰寫成論文發表於國際期刊。

計 畫 英 文 摘 要

This project mainly refers to the National Antibiotic Resistance Surveillance System (NARMS), the European Surveillance System (TESSy) and the World Organization for Animal Health (OIE) standard guidelines and surveillance methods to choose the types of antibiotics resistance monitoring drugs for non-typhoid Salmonella and Campylobacter spp., also established the surveillance models.

This year (2021), we completed the drug susceptibility test of 1,129 strains of Salmonella and 219 strains of Campylobacter spp, and used the drug susceptibility test data of non-typhoid Salmonella from 2014 to 2021 for trend analysis, and proposed preliminary monitoring results. From the monitoring results, it can be observed that the main non-typhoid Salmonella serotypes in Taiwan are still Enteritidis and Typhimurium serotypes. The isolation rate of the strains is relatively stable and flat. However, in the case of other strains of different serotypes, the number of strains is increasing and decreasing, and it is observed that the competitive advantage generated by the production of strains with special antibiotic resistance is related to the epidemic, such as the prevalence of Anatum and Goldcoast serotypes.

The operation of drug susceptibility testing is not a new or difficult technology, but it relies on the consistency and continuous accumulation of data. We use the data from the previous years of implementation from 2014 to the present, and our laboratory can identify the Salmonella serotype is superior to the ability of clinical testing, which enables the analysis of data to more accurately monitor the prevalence of drug-resistant strains.

The biggest highlight of this year's planned research work is to complete the analysis of the antibiotic resistance of Campylobacter spp. It fills the clinical blank of the non-operational drug susceptibility test of this kind of bacteria in Taiwan. We also further studied the relationship between the phenotypic resistance of these strains to 8 antibiotics and the resistance genes identified by the DNA sequence, and understood that the high-level resistance of Campylobacter to important antibiotics can be accurately predicted with drug resistance genes. Related research results have been written into papers and published in international journals.

新增日期：2021/11/12 確認日期： / / 最新修改日期：2021/11/12

國研院科技政策中心製表／印製日期：2021/11/12

110 年度科技研究計畫期末執行進度審查意見回復表

計畫名稱：沙門氏菌與曲狀桿菌等病原抗藥性趨勢調查計畫

計畫主持人：廖盈淑 (協同主持人：邱乾順 研究員)

填報日期：110 年 12 月 6 日

*修正處請在報告中以紅字標示

序號	審查意見	辦理情形說明	修正處頁碼
1	符合進度，方法可行，結論有實用價值。	感謝委員的肯定，未來將持續努力。	無
2	結果解讀抗藥性在 <i>S.typhimurium</i> 及 <i>S.agona</i> 持續較高，而 <i>S.enteritidis</i> 抗藥性逐漸降低，可能與禽、畜使用抗生素之差異有關，如何用於與農方討論合作是重要的議題。	感謝委員的提點，將透過合作平台分享該項成果予農方，希望能提供農方作為相關防治措施成效的參考，更希望能開啟雙方進一步合作交流的管道。	無
3	曲狀桿菌之數據為台灣地區初次資料。	感謝委員的肯定，未來將與權責單位討論，研擬公開該項資料的相關分析報告。	無
4	與農委會可合作發展。	感謝委員的提點，將持續努力與農方合作交流。	無

備註：如有修正期末報告內容，請註明頁碼，並務必於 110 年 12 月 23 日前至 GRB 系統完成資料抽換。

**衛生福利部疾病管制署內科技研究計畫
110 年度計畫重要研究成果及具體建議**

計畫名稱：沙門氏菌與曲狀桿菌等病原抗藥性趨勢調查計畫

主持人：廖盈淑

計畫編號：MOHW110-CDC-C-315-114406

1. 計畫之新發現或新發明

本年度計畫研究工作的最大亮點是完成我國曲狀桿菌抗生素抗藥性的分析，補足臨床端無操作該類細菌藥物敏感性試驗的缺口。我們並進一步研究這些菌株對 8 種抗生素的表型抗藥性與從 DNA 序列上鑑別出的抗藥基因之間的關聯性，了解曲狀桿菌對於重要抗生素的高水平抗藥性是可以利用抗藥基因進行準確預測的，相關研究成果已撰寫成論文發表於國際期刊 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

針對沙門氏菌與曲狀桿菌對於抗生素抗藥性發展的趨勢監測，已確立選用的監測用藥種類與操作方法，並嘗試使用多年期資料，仿照相關監測系統進行資料剖析，希望呈現出符合監測需求的成果，並供公衛及農方施政、臨床用藥與學界等相關單位參考。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

沙門氏菌初步監測結果解讀抗藥性在 *S.typhimurium* 及 *S.agona* 持續較高，而 *S.enteritidis* 的抗藥性趨勢逐漸降低，可能與禽、畜使用抗生素之差異有關，可以提供給農方做為相關政策措施成效評估之參考。