

計畫編號：DOH102-DC-2501

衛生福利部疾病管制署 102 年委託科技研究計畫

計畫名稱：產碳氫黴烯酶 KPC 腸桿菌之群聚事件之監測

102 年度研究報告

執行機構：疾病管制署

計畫主持人：慕蓉蓉

研究人員：王秀貞、呂學霖、高宗霖

執行期間：102 年 1 月 1 日至 102 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	
一、圖次		3
二、摘要：中文摘要		4
英文摘要		5
三、本文		
(一)、前言		6
(二)、材料與方法		9
(三)、結果		14
(四)、討論		17
(五)、結論與建議		18
(六)、計畫重要研究成果及具體建議		19
(七)、參考文獻		20
(八)、圖		22

一、圖次

圖一、KPC、IMP 及 VIM 菌株通報醫院分布圖

圖二、KPC 菌株發生之時間與地理上之分布

圖三、KPC-15 數量及地理分布

圖四、以限制酶分析 KPC-2 及 KPC-15 質體

圖五、119 株 KPC 之親緣關係圖

圖六、10 株 KPC-15-KP 之親緣關係圖

圖七、KPC、IMP 及 VIM 菌株之藥敏試驗

圖八、KPC-2 及 KPC-15 菌株之藥敏試驗

圖九、雙北區醫院發生 KPC 群聚之菌株親緣樹狀圖

圖十、嘉義地區醫院發生 KPC 群聚之菌株親緣樹狀圖

二、摘要

關鍵詞：產碳氫黴烯酶，KPC

產碳氫黴烯酶 KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 腸桿菌自 1996 年於美國首次發現後，迄今已散布至全世界，其抗藥基因 (KPC) 質體亦在不同的菌屬中傳播。另，NDM-1 廣泛性抗藥菌的出現及迅速播散。引發醫界對 carbapenem 類抗藥菌 (CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 的極度關注。由於 carbapenems 類之抗生素現今是腸道菌嚴重感染症的用藥首選，因著這些廣泛性抗藥菌的出現，醫界似乎即將面臨無藥可用的困境。為此，執行有效的管染管制措施以遏止 CRE 播散，也成為現今醫療的重要課題。

為了解國內 KPC 及 CRE 分布狀況，疾病管制署自 100 年設置 CRE 陽性菌株通報，利用 PCR 及定序分析抗藥基因種類、抗藥質體鑑定比對以及利用 PFGE (Pulse field gel electrophoresis) 親源樹狀圖分析菌株間之關聯性，並釐清醫院間群聚感染之關係。

結果顯示，1521 株 CRE 菌株中，KPC 基因陽性有 150 株(139 株為 KPC-2，11 株為 KPC-15)，IMP 基因陽性有 49 株，VIM 基因陽性有 10 株，NDM-1 基因陽性有 3 株。以 PFGE 分析親源關係(128 株 KPC-KP 菌株)，119 株具 80% 以上相似度，另有 9 株差異性較高。從時間與地理分布分析，KPC 菌株有由北向南擴散的現象。IMP 菌株則多集中嘉義以南的地區。

送驗 CRE 菌株之醫院中，有 8 家驗出 KPC 數目多且集中出現，4 家位於雙北區，4 家位於嘉義，顯示有群聚現象發生。於 102 年 1 月及 102 年 9、10 月，提供檢驗資料及 PFGE 親源分析圖供業務組，以作為實地訪視及與醫院開會討論進一步防治之依據，並函請醫療機構積極介入感染管制措施。

Abstract

Keywords: carbapenemase, KPC

Since *Klebsiella pneumonia* carbapenemase (KPC) was first discovered in USA in 1996, KPC has rapidly spread across hospitals worldwide in the past decade. The plasmid carried KPC gene has been also transmitted among different Gram-negative bacteria. Additionally, bacteria carried NDM-1 is shown to resist most antibiotics. The emergence of these pan-drug resistant bacteria has caused concerns of the limitations of present treatments and the paucity of new antibiotics in the pipeline.

In this study, we investigate the prevalence and molecular characteristics of carbapenem-resistance Enterobacteriaceae (CRE) clinical isolates. Detection of carbapenemase genes was performed by multiplex PCR. Genotypes of isolates possessing carbapenemase genes were identified by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis.

Among 1521 CRE isolates, a total of 212 isolates carried genes encoding carbapenemase, *Klebsiella pneumonia* carbapenemase (KPC) in 150 isolates and IMP in 49 isolates, VIM in 10 isolates, NDM-1 in 3 isolates. The PFGE profile suggested that 119 of 128 KPC-KP isolates were clonally related (similarity $\geq 80\%$). Regarding the spatial distribution, KPC- isolates were mainly distributed in northern Taiwan, though few were from Chiayi and Tainan; IMP- isolates were mainly distributed in southern Taiwan.

Outbreaks of KPC-KP have been found in eight hospitals, four hospitals are in the Taipei area and other four in in Chiayi, in January 101 and September and October 102, respectively. Intervention of aggressive infection controls was performed in these hospitals.

三、本文

(一) 前言

產碳氫黴烯酶 KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 腸桿菌自 1996 年於美國首次發現後，迄今已散布至全世界，其抗藥基因 (KPC) 質體亦在不同的菌屬中傳播 [1]。另，英國研究團隊 2009 年公布，在克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 上發現新的產碳氫黴烯類 (carbapenemase) NDM-1 抗藥質體，且此菌亦攜帶其他多種抗藥基因，而形成廣泛性抗藥的特質 [2]。NDM-1 廣泛性抗藥菌的出現及迅速播散，引發醫界對 carbapenems 類抗藥菌 (CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 的極度關注。由於 carbapenems 類之抗生素現今是腸道菌嚴重感染症的用藥首選，因著 NDM-1 廣泛性抗藥菌的出現，醫界似乎即將面臨無藥可用的困境。為此，執行有效的管染管制措施以遏止 CRE 播散，也成為現今醫療的重要課題。

腸道菌是存在於人類腸道中的正常菌叢、也常在居住環境裡被發現，但也是造成嚴重感染症的主因之一，如大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 引發尿道感染而導致腎盂腎炎、膀胱炎；克雷伯氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 也常在 ICU 及長期照護中心的環境中出現，導致病患的嚴重伺機性感染及感控上的問題。

腸道菌產生對抗 carbapenem 類抗生素的抗藥機制 [3]，常見以下兩種：1. 染色體上或質體上攜帶抗藥基因，產生 carbapenemase 水解 carbapenem；2. 抗藥菌株質體攜帶 ESBL 或 AmpC 的基因，加上細菌外套膜蛋白通透性的改變 (如 porin loss)。

第一個被分離出的 carbapenemase 是 1982 年由 *Serratia marcescens* 上分離到的 SME-1 (*Serratia marcescens* enzyme)。迄今，已有上百種的 carbapenemases 被發現且登錄於 <http://www.lahey.org/Studies>，並依胺基酸

的相似度，區分為 Ambler A、B 及 D 三大類〔4〕：

1. Ambler A類carbapenemase可有效水解carbapenems，酵素活化位置（active site）含serine胺基酸，故其功能可被clavulanic acid等抑制劑抑制。依其基因所在位置可分為：位於染色體上的carbapenemase基因，有SME、NmcA/IMI-1（not metalloenzyme carbapenemase/imipenem-hydrolyzing β -lactamase）等；質體上的carbapenemase基因，則有KPC（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase）、GES/IBC（Guiana extended-spectrum/integron-borne cephalosporinase）等。
2. Ambler B類carbapenemase為metallo- β -lactamase（MBL），主要為VIM（Verona-integron-encoded metallo- β -lactamase）、IMP（active on imipenem）及近來引起關注的NDM-1（New-Delhi metallo- β -lactamase）。MBL可水解monobactam外的所有 β -lactams，其活化位置需有鋅離子參與反應，故其活性會被EDTA等chelating agents抑制。
3. Ambler D類carbapenemase為extended-spectrum oxacillinase，可水解oxacillin及cloxacillin，但對carbapenem、ceftazidime、aztreonam水解功效較弱，clavulanic acid、EDTA等抑制劑亦無法抑制其水解作用。流病研究顯示：KPC是臨床上最常見且分布遍及全世界；MBL則因其基因多位於質體且容易造成在不同的菌屬類轉移亦為關注的重點。

KPC是臨床上最常見的，且常引發outbreaks。1996年在美東發現後，已散佈至全美各州及其他國家如波多黎各、哥倫比亞、希臘、以色列、中國及南非。產生KPC的臨床菌株大多為造成院內感染的*K. pneumoniae*，少數為*E. coli*，其他腸道菌（*Salmonella enterica*、*K. oxytoca*、*Enterobacter spp*、*C. freundii*），或是*Pseudomonas aeruginosa*也曾發現攜帶KPC基因。並且，研究顯示這些在歐美各國造成outbreaks的*K.*

pneumoniae 大多來自特定的 clone，如 MLST sequence type-ST258，並與 transposon Tn4401 有關；但中國則以 ST11 為主〔5、6〕。具 KPC 基因菌株檢測若只依據自動化藥敏機器判讀結果是很容易造成忽略誤判。Leung et al 的報告顯示，最近發生於加拿大某區域醫院的 KPC-3 outbreak 中，10 株分離具 KPC-3 腸道菌中，4 株 meropenem MIC \leq 0.5，7 株 imipenem MIC \leq 1.0。這樣的結果也再次提醒醫界重視 CRE 及 KPC 造成的醫療相關問題〔7〕。

另外，根據 Patel et al 的報告指出，carbapenem-resistant *K. pneumonia* (CRKP) 感染症導致的死亡率 (38%) 顯著高於 carbapenem-susceptible *K. pneumonia* (12%， $p < 0.001$)〔8〕。另外，Snitkin et al 調查 KPC 造成的院內感染 outbreak 事件中也發現其導致的死亡率也高達 33%〔9〕。

總括言之，CRE 或 KPC 衍生的難題，如缺乏合適的抗生素治療及高致死率，因著抗生素研發的緩不濟急，無法解決目前可能面臨無藥可用的窘境。因此，依賴新藥只能治標不能治本，完整的即時監測及感控措施的徹底施行，才是降低抗藥菌株散播的根本之道。

(二) 材料與方法

1. 檢體收集

I. 疾病管制局目前對於醫療機構於院內或委外檢驗單位所檢出之 CRE 菌株中，符合以下情形者，鼓勵將菌株送驗昆陽實驗室，並於「法定傳染病監視通報系統」之「其他」項，通報 CRE，並將病人之基本資料及臨床相關症狀等資料鍵入系統：

A. 自病人臨床檢體培養出之 CRE 菌株，且醫師懷疑病人為 NDM-1 腸道菌感染症，惟未符合該項通報疾病之流行病學條件(即病人無流行地區之旅遊史、醫療史或陽性病人之接觸史)。

B. 曾出現帶 KPC 或 NDM-1 腸桿菌之醫療機構，如在 6 個月之嚴密監測期間內，發現該醫療機構再出現感染 CRE 之個案，係與過去之陽性個案有流行病學之關聯者(如同住院於研判為高危險區域的病室或有相同的醫療照護者)。

C. 醫療機構從未出現帶 KPC 或 NDM-1 腸桿菌，倘首次發現 CRE，或院方想進一步確認該抗藥菌是否帶有 KPC 或 NDM 等抗藥基因者。

II. 確認感染 KPC 或 NDM-1 腸桿菌之個案，待出院後完成其周邊環境清潔與消毒，以 cary blair 拭子擦拭陽性個案或照護人員可能接觸之病床和其周圍環境、醫療器材等 2 至 5 個點後，於「法定傳染病監視通報系統」「其他」項下該名 CRE 陽性個案之接觸者檢體送驗單，填入相關欄位之資料後(請註明該 cary blair 拭子之擦拭點名稱)，送至昆陽實驗室進行清消確認之檢驗。

III. 持續不斷出現 KPC 或 NDM-1 腸桿菌感染之醫療機構，自行對機構內高危險區域病人或人員採檢肛門拭子，進行主動監測。

亦可經「法定傳染病監視通報系統」「其他」項下送驗，填入相關欄位之資料後(請註明為主動監測，並附上床位資料或照護人員資訊)，送至昆陽實驗室進行確認之檢驗。

環境清消後檢體與主動監測時機及頻率依疾病管制局「醫院多重抗藥性細菌感染事件處理工作指引」施行，以改善相關感染管制措施。

2. 檢驗方法

CRE 陽性菌株執行下列檢測。

I. Carbapenem 類藥物及 tigecycline、colisitin 的抗藥性檢測：

依美國臨床與實驗室標準研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M100-S21 的規範執行，針對 carbapenem 類及 tigecycline、colisitin 等藥物進行抗藥性判定。細菌藥物敏感性試驗 (Antimicrobial Susceptibility Testing) 是使用自動判讀系統，可同時進行細菌鑑定及抗生素感受性試驗。利用由多種抗生素 (包含 carbapenem 類藥物如 ertapenem、imipenem、meropenem 及 colisitin) 在很廣的範圍中以 2 倍稀釋的方式所組成的 NMIC/ID 卡片進行抗生素感受性試驗，可提供每種抗生素最低抑制濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的結果。Tigecycline 的 MIC 是由商業產品(E-test)測定。

II. 偵測細菌中 carbapenemase activity。

以改良賀治試驗 (Modified Hodge test) 確認腸道菌 *Enterobacteriaceae* 產生 carbapenemase 的能力：

Modified Hodge test 可確認腸道菌 *Enterobacteriaceae* 是否能產生

carbapenemase 水解 carbapenem 類的抗生素如 ertapenem、imipenem、meropenem 等等而導致抗藥性的增強。測試方法步驟如下：指標菌 E. coli ATCC 25922 培養 18-24 小時後，挑取數個菌落以生理食鹽水調整濃度至 0.5 McFarland 標準，再以生理食鹽水作 10 倍稀釋，將已稀釋的菌液以紙錠瓊脂擴散測試法接種方式均勻塗劃至 Mueller-Hintin 培養皿後，培養基中央置上 10 μ g carbapenem 類的抗生素紙錠，再以接種環挑取 BAP 上隔夜培養的品管菌或測試菌以直線方式從紙錠邊緣劃至培養皿邊緣。經 35 $^{\circ}$ C 培養 16~20 小時後檢查品管菌或測試菌劃線與抑制環交接處是否有生長加強之情形。若有生長加強即為 carbapenemase 陽性；若無則為 carbapenemase 陰性。

III. 以聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)及核酸序列分析法(DNA sequencing)，來研究抗藥基因及相關機制與毒性因子之調查。

A. 針對目前常見的 carbapenemase 基因如 KPC、VIM、IMP、NDM 等進行聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)及 multiplex PCR: 以非選擇性培養基隔夜培養細菌，之後萃取細菌 DNA。首先利用 multiplex PCR 內含多對 primers，同時偵測數個基因。PCR 增幅的產物，於 1.5% agarose gel (Promega, 的膠片中進行電泳分析。將 agarose 取出，用 EtBr 染色，以紫外光照射觀察並照相，並純化 PCR 增幅的產物進行 DNA 序列定序，再以 NCBI 網站 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 進行 DNA 序列之 BLAST 比對。

B. 核酸序列分析 (DNA sequencing): 由於 carbapenemase 基因可因單點或多點突變，造成胺基酸的改變及其結構的改變，改變其水解能力，導致抗藥性的增強，故 DNA sequencing 是必須的。單一 PCR 反應放大 carbapenemase 基因，PCR 產物經純化，置定序送件溶液，序列分析後，即可與 NCBI 上之標準菌株或相關報告中的菌株之 DNA 序列比對。

IV. 分子流行病學(Molecular studies)方法簡述

A. 脈場膠電泳分析(Pulsed field gel electrophoresis, PFGE):使用限制酶進行菌株分型實驗，以脈衝電泳儀 CHEF-MAPPER (BIO-RAD, USA)，在 0.5x TBE buffer 將切斷的片段以電泳槽 CHEF-Mapper 跑膠質，不同菌使用之菌液濃度、buffer、限制酶、電泳變換時間、及電泳時間不同，其分子量指標亦不同；以 H9812 菌株 (*Xba*I限制酶切割) 當作片段大小指標。使用限制酶之脈衝圖譜，利用電腦將圖片掃描儲存成圖片檔，接著以套裝軟體 Phoretix 1D gel analysis advanced version 5.01 (Nonlinear Dynamics, UK)對菌株進行親緣性樹狀圖分析，其原理是利用不同 DNA 片段電泳圖譜進行分析，以 UPGMA (unweighted pair group method using arithmetic averages) 的方式畫出樹狀圖(dendrogram)，由樹狀圖對應出相似指數，分析菌株間分子關聯性。

B. 南方點墨法(southern hybridization): 使用 S1 nuclease 限制酶進行菌株分型實驗，以脈衝電泳儀 CHEF-MAPPER (BIO-RAD, USA)，變換時間：0.5-30 秒，電場值為 $6\text{V}/\text{cm}^2$ ，200V 電壓

值，20 小時電泳時間，使用 1 % SeaKem Gold agarose (BMA, Rockland, ME, USA)及 0.5×TBE 電泳液，以 H9812 菌株(*Xba*I 限制酶切割) 當作片段大小指標。電泳膠須以 HCl depurination 、 NaOH denature 以及 Tris-HCl (pH 7.5) neutralization 處理後，轉漬至 NC paper 上。與 DIG 標誌之 NDM-1 探針 (Roche Applied Science)經 hybridization 20 小時，清洗後，以化學冷光偵測儀(VersaDoc, BioRad)偵測反應訊息。

(三) 結果

1. 分析通報 CRE 菌株之 carbapenemase 種類與分布情形

100 年至 102 年疾病管制局共收到 1565 個 CRE 之菌株，排除不符合 ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime 第三代頭孢子菌素類 (third-generation cephalosporins) 具有抗藥性，且對 carbapenem 類抗生素 (doripenem、imipenem、meropenem 或 ertapenem 等) 任一種不具感受性 (nonsusceptible) 之腸道菌的 CRE 定義 44 株，共 1521 株 CRE 菌株。經分析 carbapenemase 基因，其中 3 株帶有 NDM-1 基因 (兩個案，一為 100 年之第一起 NDM-1 感染症確定個案，另一為 102 年新增個案)，150 株帶有 KPC 基因，49 株帶有 IMP 基因，10 株帶有 VIM 基因。從地理與時間上之分布進行分析，KPC 菌株分布多分布於北部；近年來逐漸向南擴散，嘉義及台南亦出現 KPC (圖一、二)。IMP 菌株目前則集中於中南部，尤其是嘉義以南，並無向北部擴散的趨勢。VIM 菌株由於不多，則無法看出明顯的地理性差異 (圖一)。

2. NDM-1 基因分析

100 年第一起 NDM-1 感染症確定病例，帶 NDM-1 之菌株為 *Klebsiella oxytoca*，菌株中只帶有 NDM-1 一種 carbapenemase 基因。102 年通報之 NDM-1 菌株為 *Klebsiella pneumoniae*，菌株中除 NDM-1，尚帶有 VIM-1 基因，經 transconjugation 得出之 transconjugant 仍同時帶有 NDM-1 及 VIM-1，顯示兩個 carbapenemase 基因，位於同一個質體中。

3. KPC 基因分析

150 個帶有 KPC 基因之菌株，149 株為 *Klebsiella pneumoniae*，1 株為 *E.coli*。150 個菌株中，139 株 KPC 基因為 KPC-2，11 株為 KPC-15 (其中 1 個為 *E.coli*)。KPC-15 與 KPC-2 之差異在於 KPC-15 第 206 個胺基酸位點由 phe 轉為 Leu (phe→Leu)。11 株 KPC-15 菌株，10 株來自嘉義，1 株來自台南；其中 7 株 KPC-15 KP 來自同一家醫院(圖三)。以 southern hybridization 比較 100 年第一起 KPC-2 群聚事件之 KPC-2 質體與計畫中新發現之 KPC-15 質體，以 S1 nuclease linearize 質體，結果發現兩種 KPC 質體 size 相同，進一步以 XhoI 及 HindII 限制酶分析，酶切片段相似(圖四)。顯示 KPC 附近基因序列組成成分相似度高。

4. 帶有 KPC 基因菌株之 PFGE 親源分析

以 PFGE 分析 101 年至 102 年 128 株 KPC-KP 菌株之親源關係，119 株具 80% 以上相似度，另有 9 株差異性較高(圖五)。以 PFGE 分析 10 株 KPC-15 KP 顯示均具 80% 以上相似度，其中 9 株具高度相似性(圖六)。

5. 藥敏結果分析

CRE 通報定義是對 ceftriaxone, cefotaxime, and ceftazidime 第三代頭孢子菌素類 (third-generation cephalosporins) 具有抗藥性，且對 carbapenem 類抗生素(doripenem、imipenem、meropenem 或 ertapenem 等) 任一種不具感受性(nonsusceptible)之腸道菌。因此，所有帶 KPC、IMP 及 VIM 的菌株，對 ceftazidime 及 cefotaxime 是全部 resistant，另外，對 ampicilin 也是全部 resistant (圖七)。針對 carbapenem 類藥物，帶 KPC 的菌株幾乎全部 resistant，反觀 IMP 與 VIM 的菌株，有部份仍對 imipenem 及 meropenem 是 susceptible，

尤其對 meropenem 效果更佳(圖七)。帶 KPC 的菌株對 ciprofloxacin 及 levofloxacin 這類 fluoroquinolone 藥物全部 resistant；帶 IMP 與 VIM 的菌株，有部份對 levofloxacin 仍是 susceptible (圖七)。而帶 KPC、IMP 及 VIM 的菌株對 amikacine 及 gentamicin 這類 aminoglycoside 藥物有部分抗藥性；其中對 amikacin 抗藥性較小，比例在 15%- 30%之間，藥物敏感反應較佳。目前 colistin 及 tegicycline 對絕大多數帶 KPC、IMP 或 VIM 的 CRE 是仍有具感受性。(圖七)

細分 KPC-2 與 KPC-15 之藥敏試驗結果顯示兩者並無太大差異性(圖八)。雖然 KPC-2 對 amikacin 抗藥性 KPC-15 高出 2 倍左右，但由於兩者菌株數目相差懸殊，統計上差異無法具代表性。需純化出 KPC-2 與 KPC-15 蛋白，經過 enzyme kinetics 分析，才能真正比較出兩者對藥物反應之差異。

6. 提供陽性菌株之資料，請醫療機構積極介入感染管制措施。

送驗 CRE 菌株之醫院中，有 8 家驗出 KPC 數目多且集中出現，4 家位於雙北區，4 家位於嘉義，顯示有群聚現象發生(圖九、十)。並於 102 年 1 月及 102 年 9、10 月，配合局內政策提供檢驗資料以及 PFGE 親源分析圖供業務組實地訪視以及與醫院開會討論進一步之防治，作為函請醫療機構積極介入感染管制措施之依據。

(四) 討論

本署 100 年收集之 KPC 菌株陽性率約佔總 CRE 的 5% [10]。綜觀近三年 KPC 菌株之陽性率上升 2 倍，達到 10%，且有由北向南擴散的趨勢。此結果可能因 100 年通報數量不多，且集中北部醫院，但因 KPC 的產生引起各醫院對 CRE 的重視，101 年開始通報數量增加，且逐漸推廣至南部及東部各醫院使 KPC 陽性率攀升；亦有可能因為 KPC 感染持續擴散。因此持續監測，加強全台各醫院通報，才能確實掌握 KPC 感染蔓延的情況，藉以擬定有效感控措施及治療方針。而 IMP 菌株目前集中於中南部，此地理分布情形是否因南部地病患侷限在居在地區之醫院就醫，而減少擴散？若一旦造成較大規模感染像 KPC，是否會將感染推向北部，則須密切觀察。

以 PFGE 分析 KPC 菌株之親緣關係以了解各醫院群聚現象發現大部分 KPC 菌株屬於同 1 群集(cluster)，但 102 年嘉義 X 及 V 醫院出現另一群集(圖十)，此群集菌株 amikacin 抗藥性高達 60%，比其他群集之 30% 高出 2 倍。因此新群集源頭從何而來，應盡快釐清，其抗藥性的變化亦須關注，不同群集的出現顯示台灣 KPC 菌株已出現差異，須從源頭管控，避免感染擴散。

(五) 結論與建議

從藥敏試驗結果發現，帶 KPC 之菌株比帶其他兩種 carbapenemase 菌株之抗藥性強，KPC 菌株對 carbapenem、cephalosporin 及 fluoroquinolone 類藥物展現幾乎 100% 抗藥，除 1 株 KPC-15 *E. coli* 尚對 meropenem 是 susceptible。依藥敏感受性試驗結果，針對 CRE 感染之治療，amikacin、colistin 及 tigecycline 尚為可選用的藥物。由於 colistin 及 tigecycline 為目前針對 CRE 感染的最後線藥物，且 tigecycline 已漸漸出現抗藥性，尤其是帶 IMP 的菌株，因此除使用 tigecycline 需小心選擇外，亦須針對 IMP 菌株的發展持續監測。不過，帶 IMP 及 VIM 之菌株，仍有多數是對 imipenem 及 meropenem 具敏感性，因此，想要了解這些菌株的情況，收集菌株時，對於 ertapenem 抗藥，而 imipenem 及 meropenem 具敏感性之菌株，亦須多加注意。

(六)計畫重要研究成果及具體建議

計畫中發現之新型 KPC-15，目前出現於嘉南地區，北部並無出現。KPC-15 及 KPC-2 菌株之抗藥性趨勢雷同，且 KPC-15 菌株與北部 KPC-2 之親緣相似度大於 80%，應出於同一集群(cluster)。而 KPC 質體分析發現與 KPC-2 有類似之限制酶切片段，顯示 KPC-15 與 KPC-2 基因附近序列組成成分相似度頗高。其他抗藥基因或組成需進一步進行全基因定序才能了解。

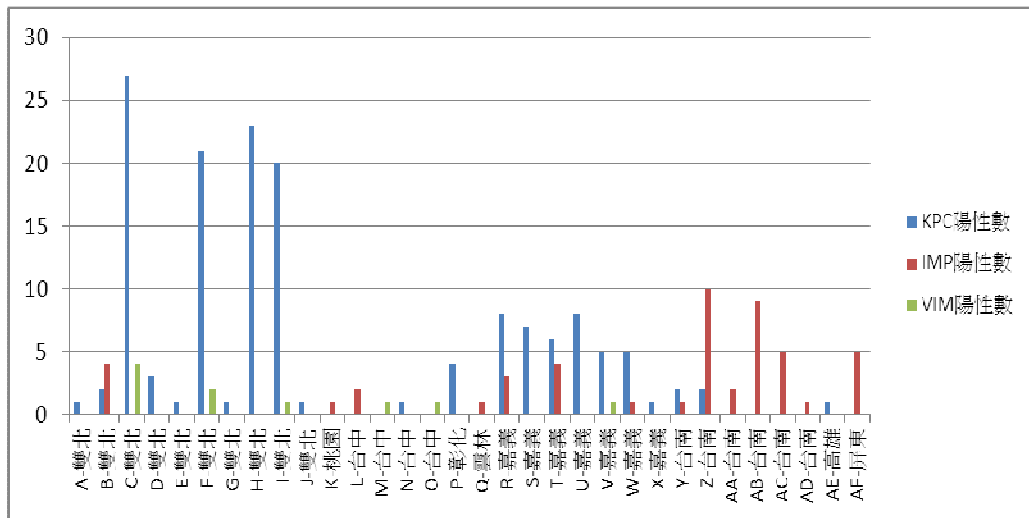
KPC 菌株分布多分布於北部，從發生之時間與地理上之分布進行分析；近年來逐漸向南擴散，且數量持續增加。IMP 菌株目前則集中於中南部，尤其是嘉義以南，並無向北部擴散的趨勢。這些結果因通報系統的不完整而無法完整推估原因，因此，全面的監測才能提供正確的數據及結果，方能擬定有效的感控政策，以遏止抗藥性菌株的快速蔓延。

(七) 參考文獻

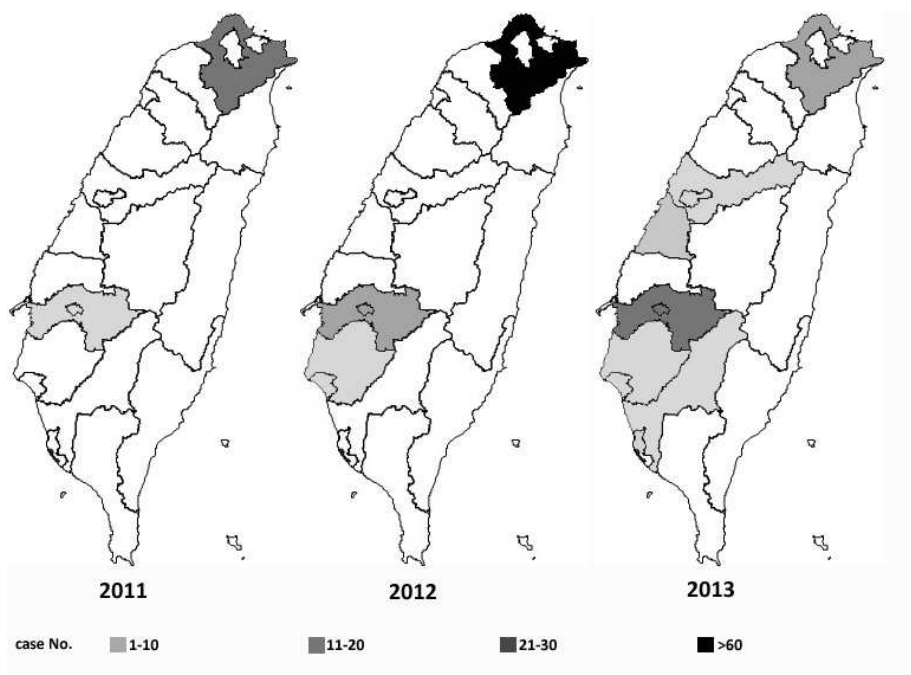
1. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013.13:785-96.
2. Yong D, Toleman MA, Giske CG *et al*. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. 53:5046-54.
3. Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol*. 2006. 14:413-20
4. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007. 20:440-58.
5. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009. 9:228-36.
6. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011. 17:1791-8.
7. Leung V, Loo VG, Frenette C *et al*. First Canadian outbreak of Enterobacteriaceae-expressing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase type 3. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012. 23:117-20.
8. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008. 29:1099–1106.

9. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med*. 2012. 4:148ra116.
10. Lee CM, Liao CH, Lee WS, Liu YC, Mu JJ, Lee MC, Hsueh PR. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing K. pneumoniae sequence type 11 in Taiwan, 2011.

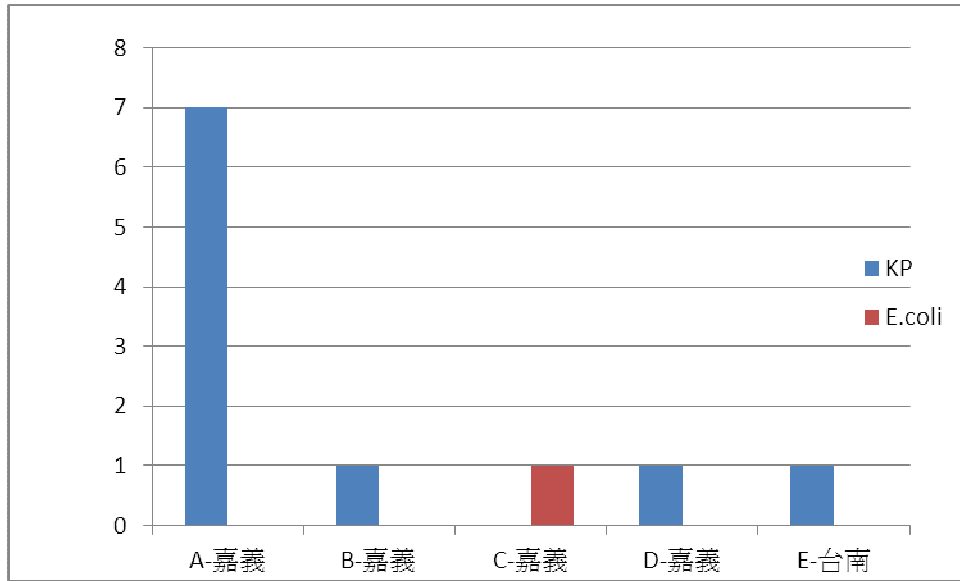
(八) 圖、表



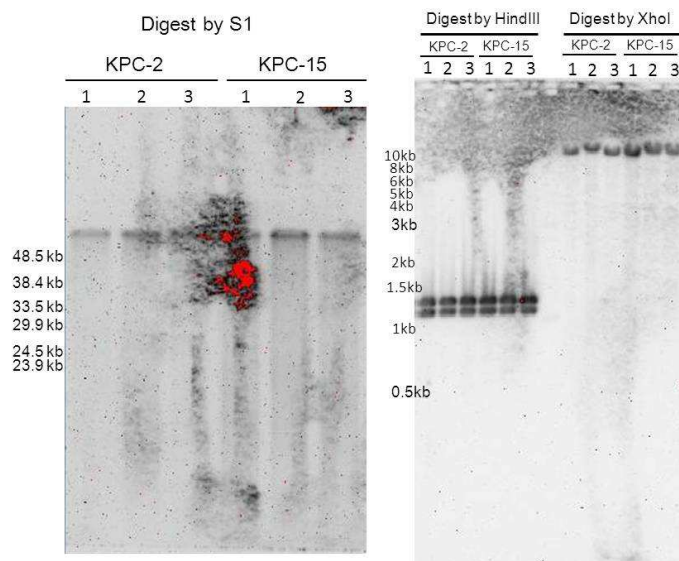
圖一、KPC、IMP 及 VIM 菌株通報醫院分布圖



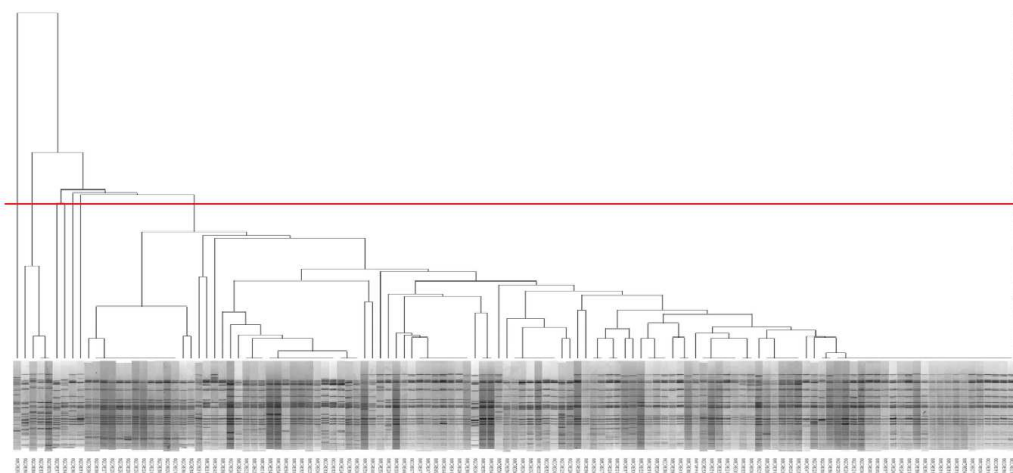
圖二、KPC 菌株發生之時間與地理上之分布



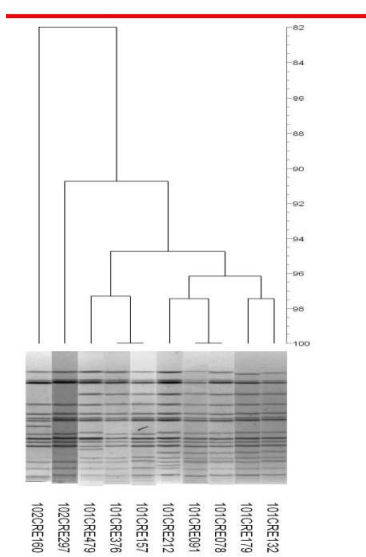
圖三、KPC-15 數量及地理分布



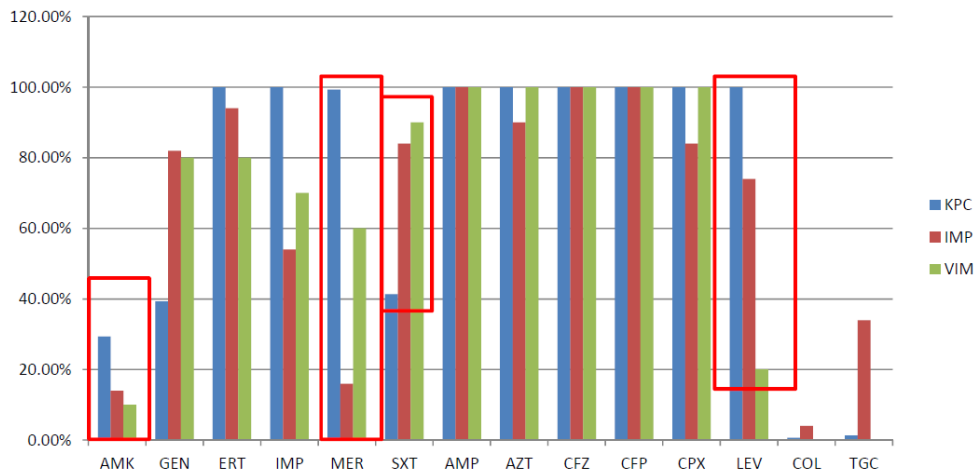
圖四、以限制酶分析 KPC-2 及 KPC-15 質體



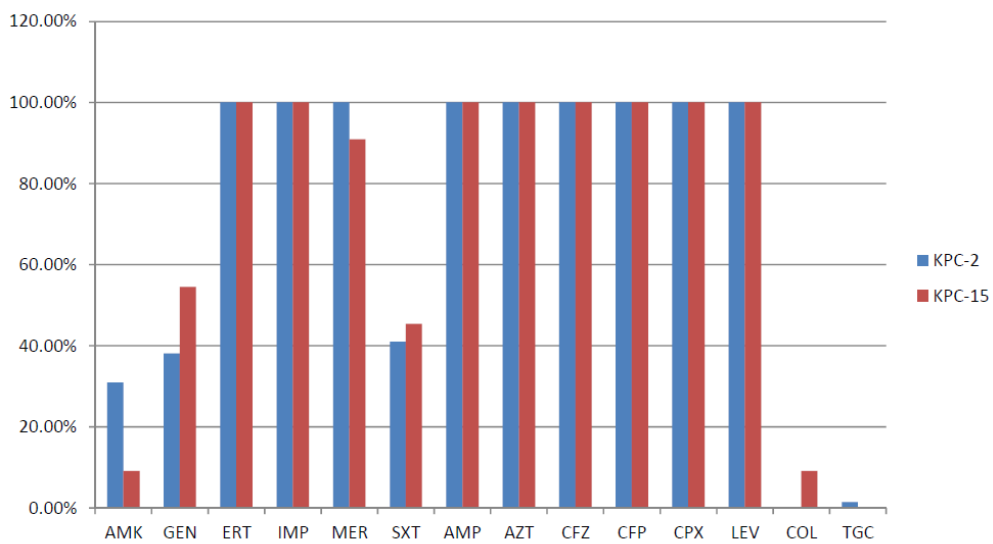
圖五、119 株 KPC 之親緣關係圖



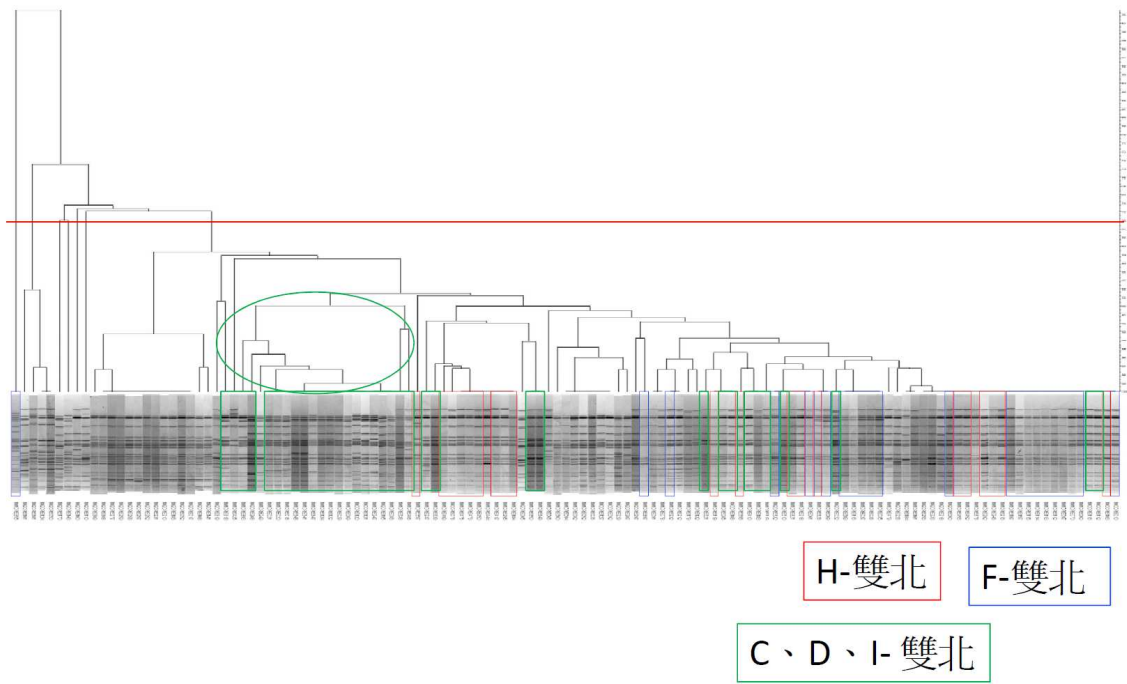
圖六、10 株 KPC-15-KP 之親緣關係圖



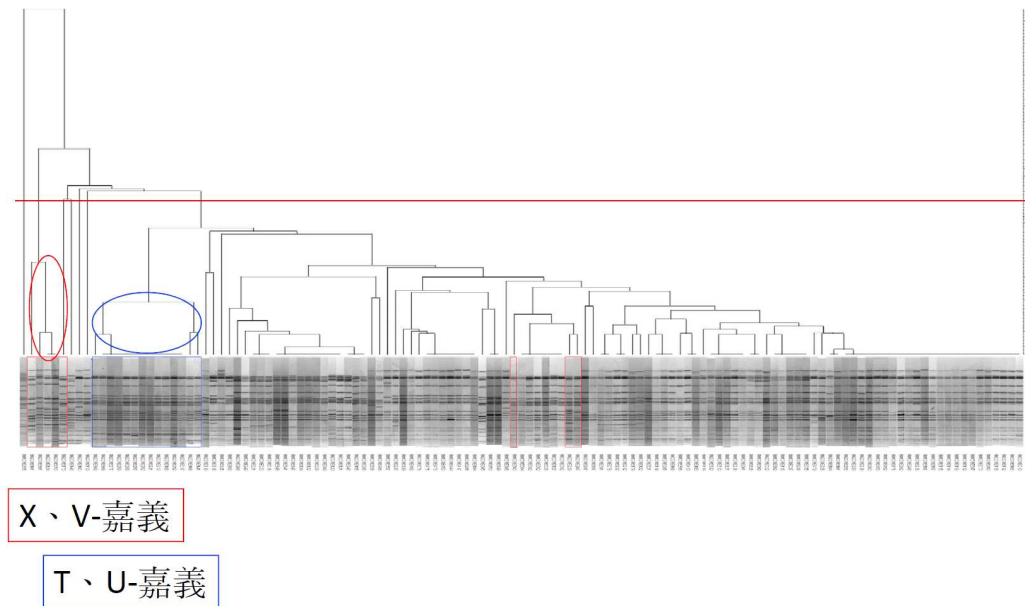
圖七、KPC、IMP 及 VIM 菌株之藥敏試驗



圖八、KPC-2 及 KPC-15 菌株之藥敏試驗



圖九、雙北區醫院發生 KPC 群聚之菌株親緣樹狀圖



圖十、嘉義地區醫院發生 KPC 群聚之菌株親緣樹狀圖