

計畫編號：MOHW104-CDC-C-315-000403

衛生福利部疾病管制署 104 年署內科技研究計畫

計畫名稱：產生 carbapenemase 腸桿菌(Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, CPE) 群聚事件之監測與分析

年度/全程研究報告

執行單位：研究檢驗及疫苗研製中心

計畫主持人：慕蓉蓉

研究人員：王秀貞

執行期間： 104 年 1 月 1 日至 104 年 12 月 31 日

目	錄	
一、圖次		3
二、摘要：中文摘要		4
英文摘要		6
三、本文		
(一)、前言		7
(二)、材料與方法		10
(三)、結果		15
(四)、討論		18
(五)、結論與建議		19
(六)、圖		20

共 (28) 頁

圖次：

圖一、CPE 菌株中 carbapenemase 分布情形

圖二、各 CPE 菌株中 carbapenemase 的地區分布情形-1

圖三、各 CPE 菌株中 carbapenemase 的地區分布情形-2

圖四、CPE 藥敏試驗

圖五、KPC 之 PFGE 及 MLST 分型

圖六、KPC 質體分析 (A) HindIII digested KPC 質體的 Southern hybridization (B) HindIII digested KPC 質體之 genetic profile

圖七、NDM-5 質體 S1 nuclease 分析

表一、CPE 之 Carbapenemase 種類在各年度的分布

表二、CPE 細菌種類在各年度的分布

計畫中文摘要：

**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，100 年至 104 年 3265 株 CRE 菌株中，有 683 株為 CPE。KPC 基因陽性最多有 481 株 (359 株為 KPC-2, 122 株為 KPC-15)，IMP 基因陽性有 121 株 (116 株 IMP-8, 5 株 IMP-V)，VIM-1 基因陽性有 44 株，OXA-48 基因陽性 34 株以及 NDM 基因陽性有 3 株 (1 株 NDM-1, 2 株 NDM-5)。以 PFGE 分析 100 年至 102 年共 147 株 KPC (135 株 KPC-2 及 12 株 KPC-17) 之親緣關係，共可分成 7 個 pulsotypes (PT1-PT7)，138 株具 80% 以上相似度 (PT-1)，另有 9 株差異性較高 (PT2-7)。其中 4 株 PT2 之 KP 菌株 MLST 為 ST258 及 ST512 外，其餘均為 ST11。

從質體分析中發現，主要 cluster 菌株在 KPC 基因附近之結構與次要 cluster 菌株截然不同。而 enzyme digest profile 分析顯示，即使是同樣隸屬主要 cluster 的 KPC-2 及 KPC-17 質體亦呈現多樣性。

從時間與地理分布分析，KPC 菌株有由北向南擴散的現象。IMP、KPC-17 菌株則多集中南部地區。OXA-48 則以中部居多。而 cluster 的 ST258 及 ST512 第一次在台灣出現，目前已形成一個小型的流行 cluster，目前聚集在南部兩家醫院中，未來是否繼續擴散，值得密切注意。

計畫英文摘要：

**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 3265 CRE isolates, a total of 683 isolates carried genes encoding carbapenemase, *Klebsiella pneumonia* carbapenemase (KPC) in 481 isolates and IMP in 121 isolates, VIM in 44 isolates, OXA-48 in 34 isolates and NDM in 3 isolates. The PFGE profile suggested that 138 of 147 KPC-KP isolates were clonally related (similarity  $\geq 80\%$ ). The ST512 and ST258 KPC-2 KPs were first identified in Taiwan and were grouped into a small cluster in the PFGE profile. In addition, the genetic structure encompassing the *bla*<sub>KPC</sub> gene of the ST512 and ST258 isolates showed a different pattern from that of other KPC isolates. ST11 may be a major sequence type circulating in Taiwan, although a specific minor clone has begun to be observed. This is the first report of ST258 and ST512 KPC-2 KP isolates in Taiwan, whether ST258 and ST512 will become the next endemic problems in Taiwan should be closely

monitored.

## 本文

### (一)前言

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，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：

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  $\beta$ -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- $\beta$ -lactamase（MBL），主要為VIM（Verona-integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase）、IMP（active on imipenem）及近來引起關注的NDM-1（New-Delhi



metallo- $\beta$ -lactamase)。MBL可水解monobactam外的所有 $\beta$ -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。

帶有 carbapenemase 基因的腸桿菌 (Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae, CPE) 分布遍及全世界，研究資料顯示其中 KPC 是臨床上最常見且常引發 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。

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。Carbapenemases 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。

本署於 99 年 9 月 9 日將 NDM-1 列入第四類法定傳染病後，隨即

同步進行 CRE 抗藥性細菌之監測。由本署「100 年國內多重抗藥性細菌之基因型變異現況及臨床相關資料之蒐集計畫」以及 102 年「產碳氫黴烯酶 KPC 腸桿菌之群聚事件之監測」計畫中收集之 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。因此，帶 carbapenemase 基因之 KPC-2 抗藥性細菌已在醫院間散播，造成群聚感染，且新型 KPC-17 亦於 101 年出現。CPE 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。為了解國內各種 CPE 分布狀況，本計畫擬針對各醫院通報之 CRE 陽性菌株，以 PCR 及定序分析 carbapenemase 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，釐清醫院間群聚感染之關係，並提供各醫院作為感染管制措施之參考，以期降低群聚風險，提升感染管制效能。

## (二)材料與方法

### 一、檢體收集

1. 本署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 菌株者。

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。

2. 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。

### 二、檢驗方法

CRE 菌株執行下列檢測:

1. Carbapenem 類藥物及 tigecycline、colisitn 的藥物敏感性試驗

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、colistin 等藥物進行抗藥性判定。首先，使用 Phoenix 自動化系統進行送驗 CRE 菌株的鑑別及藥物敏感性試驗 (Antimicrobial Susceptibility Testing)，此系統可同時進行細菌鑑定及抗生素感受性試驗。在測試匣中含有多種抗生素 (包含 carbapenem 類藥物如 ertapenem、imipenem、meropenem 及 colistin) 並以 2 倍稀釋的方式置入於孔洞中，如此可針對細菌是否生長進行偵測，而提供每種抗生素最低抑制濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 的結果。

至於，確認為 CPE 的菌株則會以商業產品 E test 進行更詳盡的藥物敏感性試驗，含括  $\beta$ -lactam， $\beta$ -lacta 及抑制劑，aminoglycoside，quinolone，colistin 及 Tigecycline 抗生素，詳列於下：Amikacin，Amoxicillin，Amoxicillin/clavulanic acid，Ampicillin，Ampicillin/sulbactam，Aztreonam，Cefaclor，Cefepirome，Cefixime，Cefoperazone/sulbactam，Cefotaxime，Cefotetan，Cefoxitin，Cefpirome，Cefpodoxime，Ceftazidime，Ceftizoxime，Ceftriaxone，Cefuroxime，Cephalothin，Ciprofloxacin，Colistin，Doripenem，Ertapenem，Fosfomycin，Gentamicin，Imipenem，Kanamycin，Levofloxacin，Meropenem，Moxifloxacin，Ofloxacin，Piperacillin，Piperacillin/tazobactam，Polymix B，Streptomycin，Ticarcillin/clavulanic acid，Tigecycline，Tobramycin，Trimethoprim，Trimethoprim/sulfamethoxazole。約略使用量各為 500 個，評估數依照 102 年的 212 株 CPE 及此商品包裝狀況(以 100 片為購買之基本單位)。

## 2. 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 $\mu$ 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。

## 3. 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。

#### 4. 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  $0.5\times\text{TBE}$  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 CPE 菌株之 carbapenemase 種類與分布情形

CRE 通報定義為符合 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。100 年至 104 年 10 月年疾病管制署共收到 3265 株 CRE 菌株，其中 683 株為帶 carbapenemase 之 CPE (表一)。 *Klebsiella pneumoniae* 為主要的 CPE 菌株，其次是 *Enterobacter* spp.、*E. coli* 及 *Citrobacter* spp. (表二)。

分析 CPE 中之 carbapenemase 基因，KPC 仍為台灣主要流行的 carbapenemase，包括 KPC-2 及 KPC-17 共 481 株 (359 株 KPC-2, 122 株 KPC-17)，主要存在 *Klebsiella pneumoniae*；其次是 IMP 共 121 株，主要存在 *Enterobacter* spp.，主要基因為 IMP-8，自今(104)年開始發現新型 IMP-V。排名第 3 的是 44 株的 VIM-1，主要出現在 *Enterobacter* spp. 及 *Citrobacter* spp.，但 103 年開始出現的 OXA-48 有快速增加的趨勢，目前已有 34 株，主要出現在 *Klebsiella pneumoniae*。NDM 在台灣仍是零星個案，但已出現 2 種不同型別，NDM-1 及 NDM-5(表一及圖一)。

#### 2. CPE 菌株中 carbapenemase 基因之地區分布



CPE 菌株中最多的 KPC-2 以台灣北區分布最多，近年南部與中部地區也逐漸出現。KPC-17 則集中台南、嘉義地區，今年中部也開始現蹤(圖二)。IMP-8 於 2001 年報導開始出現於台灣南部，迄今仍以南部居多，今年出現之新型 IMP-V，也多分布於南部(圖二)。VIM-1 與 KPC-2 相似，以台灣北區分布最多，OXA-48 以中部分布最多，南部及北部亦有零星個案產生(圖三)。

### 3. 藥敏結果分析

針對 carbapenem 類藥物，帶 KPC 的 CPE 菌株幾乎全部 resistant，而 IMP-8、VIM-1 及 OXA-48 的菌株，有部份仍對 imipenem 及 meropenem 是 susceptible，尤其對 IMP-8 及 VIM-1 對 meropenem 效果更佳，但 IMP-V 之 CPE 則對 meropenem 抗藥性強(圖四)。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 感受性較佳，除 OXA-48 外，KPC、IMP 及 VIM 仍有 > 50% 的 susceptibility。目前 colistin 對絕大多數 CPE 仍有具感受性 (圖四)。

### 4. KPC 群聚與質體分析

以 PFGE 分析 100 年至 102 年共 147 株 KPC (135 株 KPC-2 及 12 株 KPC-17) 之親緣關係，共可分成 7 個 pulsotypes (PT1- PT7) (data not shown)。137 株隸屬 PT1 (117 株 KPC-2，11 株 KPC-17)，1 株 PT2(KPC-17)，PT3-5 及 PT7 各為 1 株 (KPC-2)，PT6 為 4 株 KPC-2。由於 PT1 太眾多，取 28 株來自不同家醫院的 KPC-2 菌株(代表株)，加上 12 株 KPC-17 以

及 PT3-7 之 KPC-2 菌株共 48 株，完成 PFGE 及 MLST 分析 (圖五)。除 4 株 PT2 之 KP 菌株 MLST 為 ST258 及 ST512 外，其餘均為 ST11。

分析 13 個 PT1 (2 個 KPC-2 及 11 個 KPC-17) 及所有 PT2-7 之 KPC 質體，以 HindIII digest，續以 southern hybridization 偵測 KPC 基因附近之大小變化顯示 4 株 PT2 之 KPC 基因與其他的基因附近有明顯之差異。而所有 KPC-17 (11 屬 PT1，1 個屬 PT2) 之 KPC 附近基因變異不大 (圖六 A)。

分析 4 個 KPC-17 及 2 個 KPC-2 質體之 genetic profile，以 EtBr 觀察 HindIII digested plasmids 顯示 KPC-17 及 KPC-2 雖然在 KPC 基因附近無顯著差異，但整體 genetic profile 上顯示具多樣性型態 (圖六 B)。

## 5. NDM-5 基因分析

NDM-5 於 103 年出現 2 個案，經 S1 nuclease digest 分析兩個案 NDM-5 質體大小，結果顯示兩個案之 NDM-5 質體大小有顯著之差異。

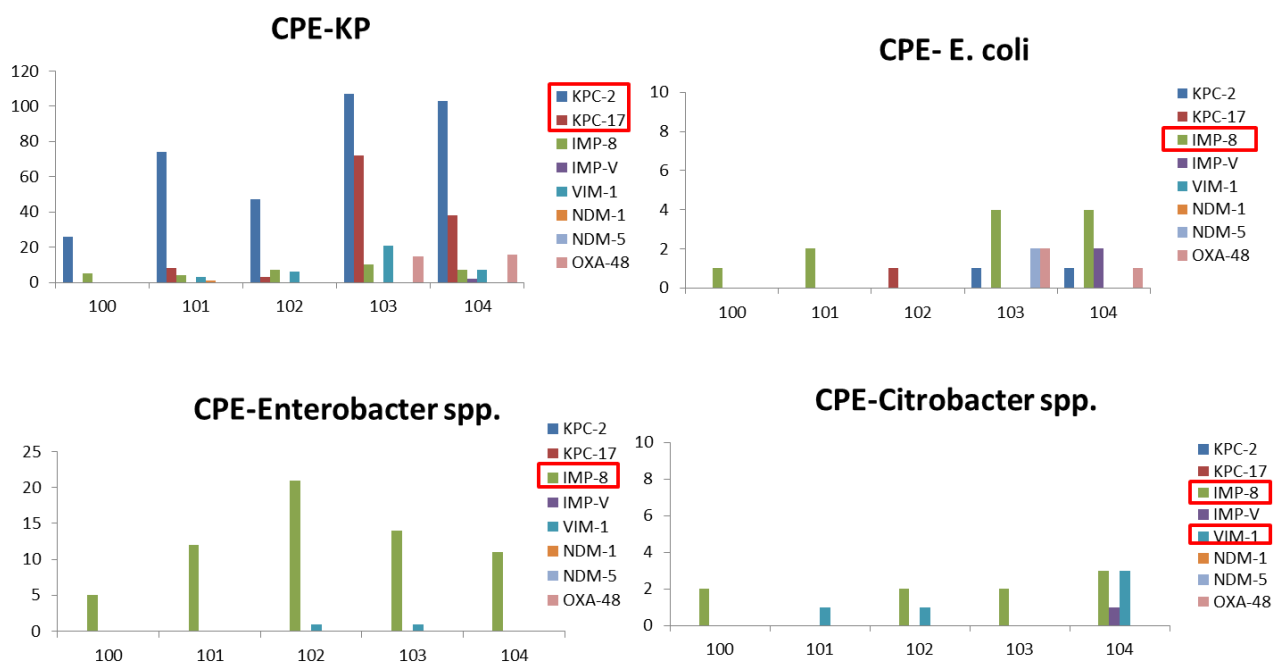
#### (四) 討論

1. KPC-2 及 VIM-1 以北台灣居多，KPC-17、IMP-8 及 IMP-V 則多集中在南部，新出現之 OXA-48 則以中部為最多。以 KPC-2 為例，幾年監測結果發現已經慢慢向中南部蔓延。因此，這些基因的地域分布在時空因素下有可能向其他區域蔓延，如何有效抑制其拓展，將會是目前感染管制重要的課題之一。
2. 從 KPC 質體分析中發現，主要 cluster 菌株在 KPC 基因附近之結構與次要 cluster 菌株截然不同。而 enzyme digest profile 分析顯示，即使是同樣隸屬主要 cluster 的 KPC-2 及 KPC-17 質體亦呈現多樣性。因此，KPC 在台灣雖然有一主要流行的 cluster，但是其質體的形態是以多樣性 KPC 質體之存在。
3. IMP-8 及 IMP-V 對 meropenem 的藥物敏感度有顯著差異，此差異是因為 IMP-V 菌株數量尚少而造成之誤差，抑或因為基因的改变造成對藥物的抗藥性增加，值得繼續觀察與釐清。

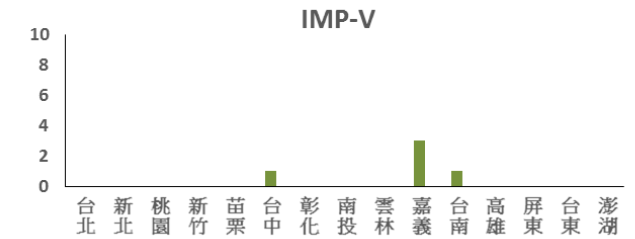
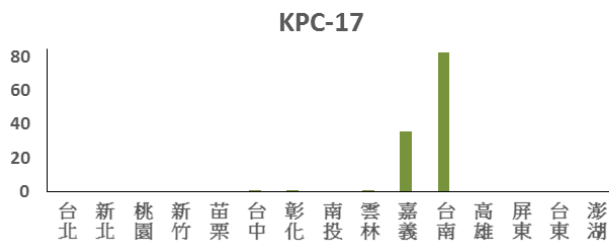
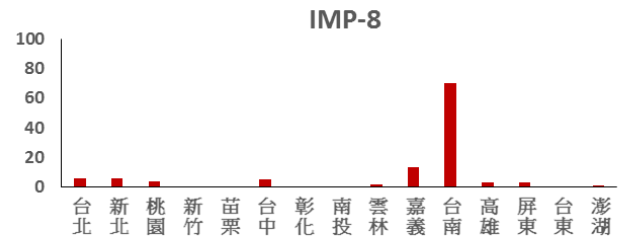
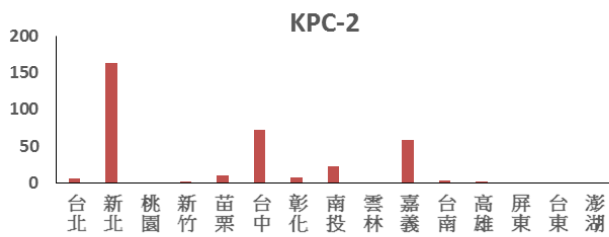
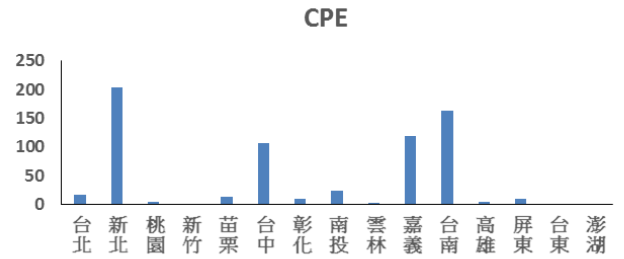
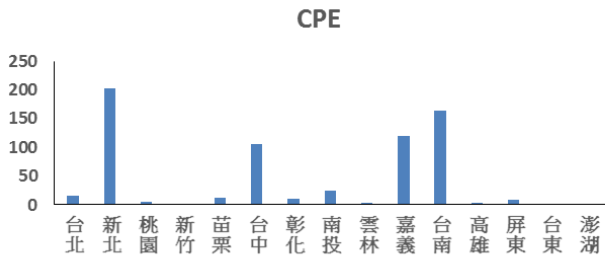
## (五) 結論與建議

1. KPC 為台灣主要的 CPE carbapenemase 基因，從 PFGE 顯示 KPC 有一主要 cluster 流行在台灣地區(PT1)，且新型之 KPC-17 也隸屬此 cluster。另外有一次要之 cluster(PT2)都出現在南部地區，其 MLST 之序列型態與主要 cluster 不同(主要 cluster 為 ST11，次要 cluster 為 ST258 及 ST512)。
2. 次要 cluster 的 ST258 及 ST512 第一次在台灣出現，目前已形成一個小型的流行 cluster，目前聚集在南部兩家醫院中，未來是否繼續擴散，值得密切注意。

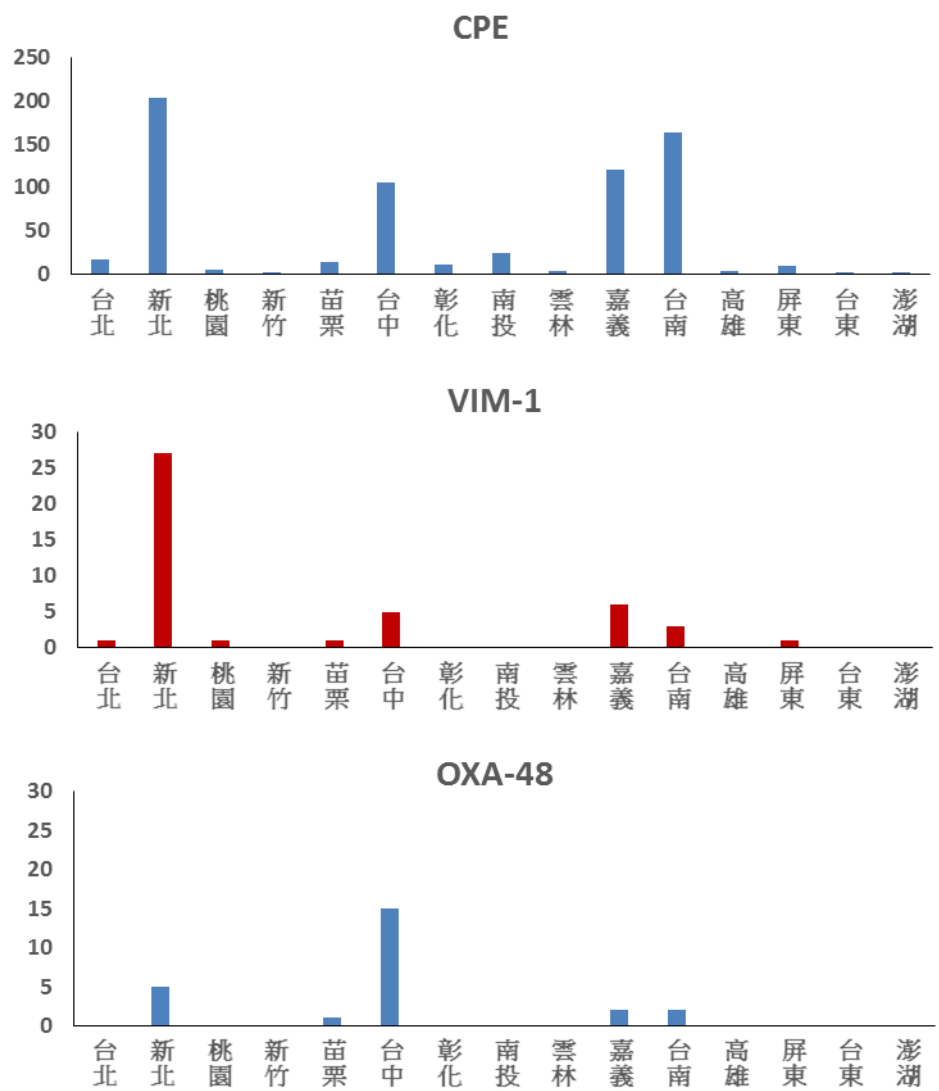
(六) 圖表



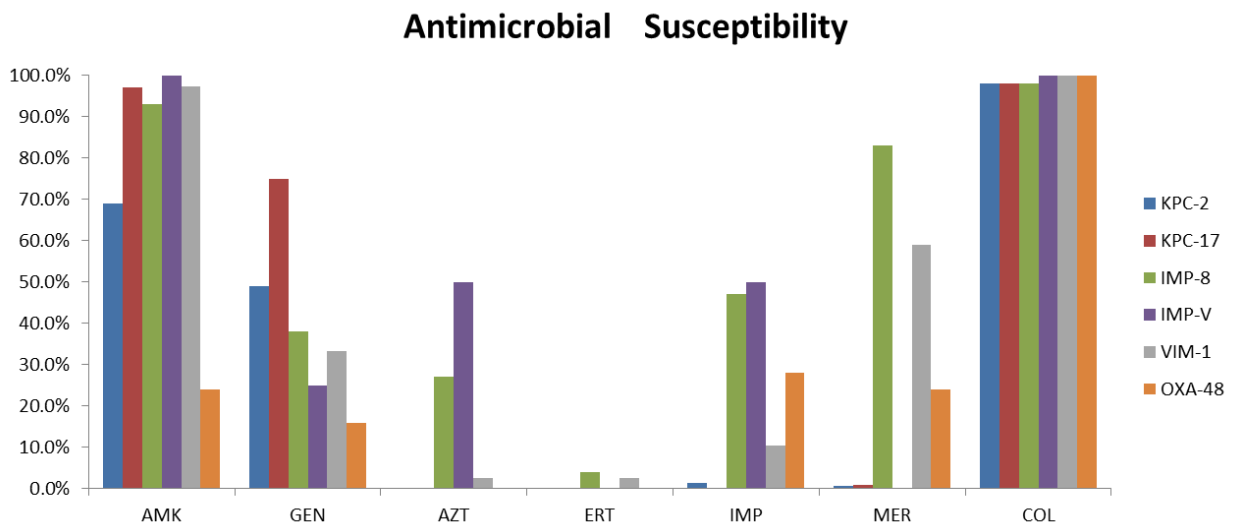
圖一、CPE 菌株中 carbapenemase 分布情形



圖二、各 CPE 菌株中 carbapenemase 的地區分布情形-1

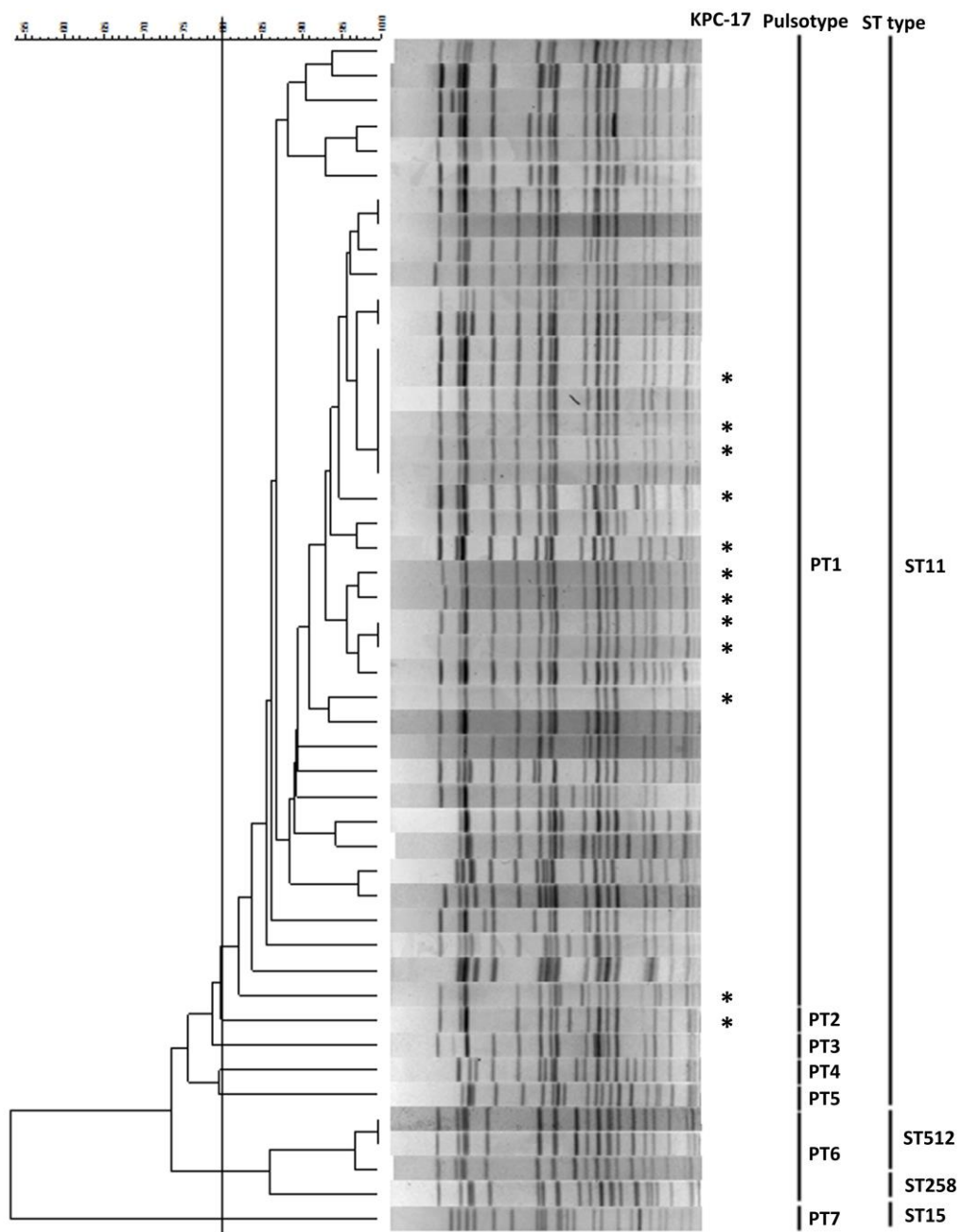


圖三、各 CPE 菌株中 carbapenemase 的地區分布情形-2



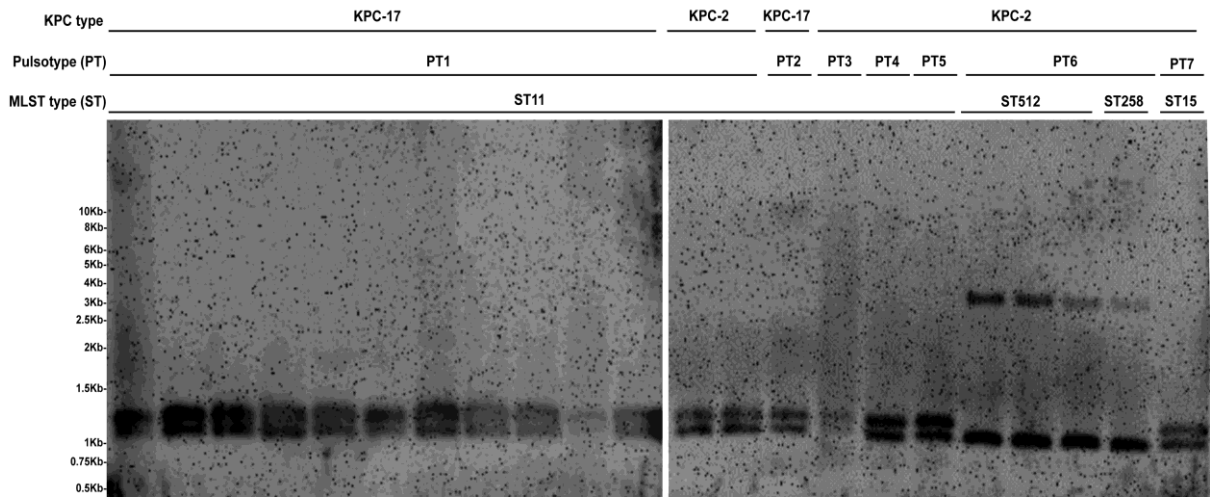
圖四、CPE 藥敏試驗



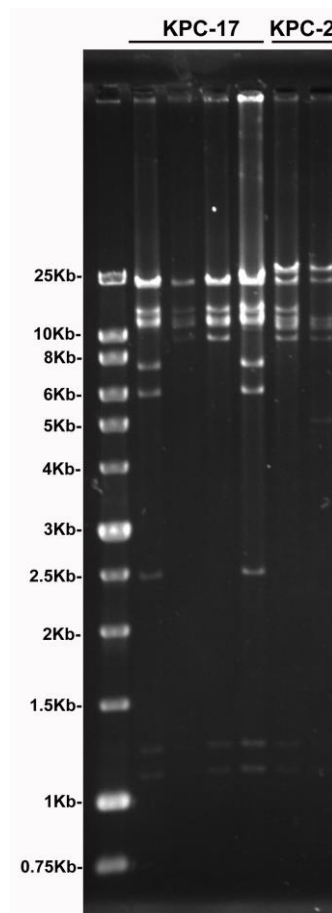


圖五、KPC 之 PFGE 及 MLST 分型。

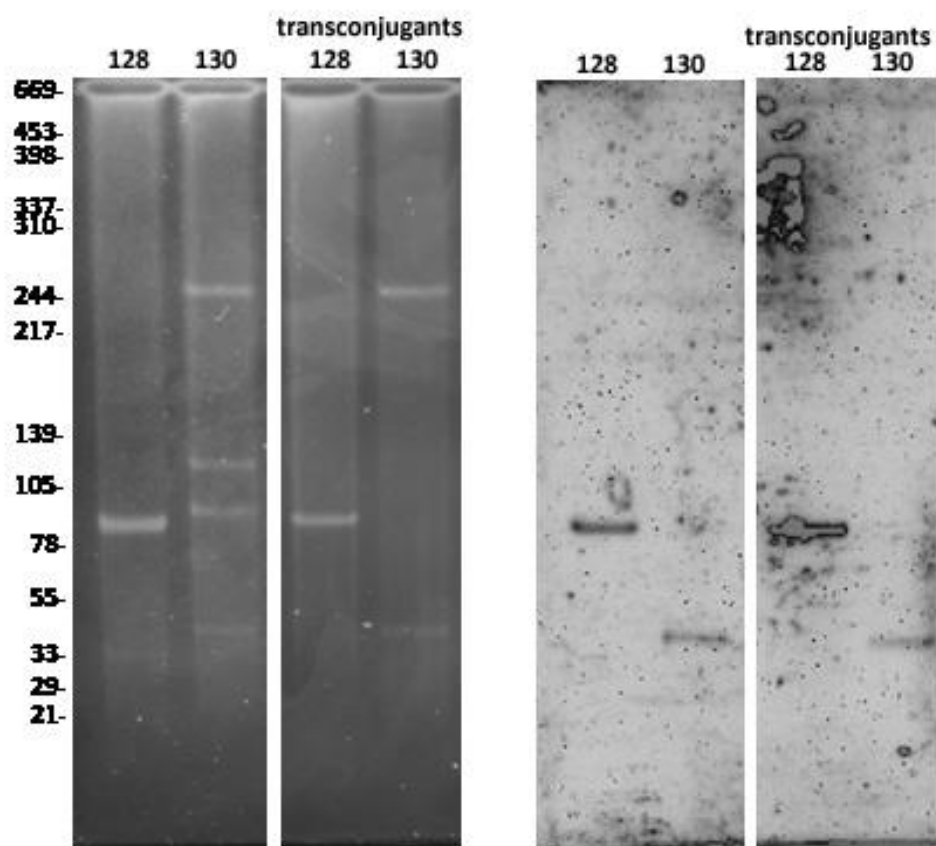
(A)



(B)



圖六、KPC 質體分析 (A) HindIII digested KPC 質體的 Southern hybridization (B) HindIII digested KPC 質體之 genetic profile



圖七、NDM-5 質體 S1 nuclease 分析

表一、CPE 之 Carbapenemase 種類在各年度的分布

	100	101	102	103	104	total
KPC-2	26	74	47	108	104	359
KPC-17	0	8	4	72	38	122
IMP-8	13	18	30	30	25	116
IMP-V	0	0	0	0	5	5
VIM-1	0	4	8	22	10	44
NDM-1	0	1	0	0	0	1
NDM-5	0	0	0	2	0	2
OXA-48	0	0	0	17	17	34
total CPE	39	105	89	251	199	683
total CRE	448	477	475	1075	790	3265
CPE/CRE	8.7%	22.0%	18.7%	23.3%	25.2%	20.9%

表二、CPE 細菌種類在各年度的分布

	100	101	102	103	104	total
<b>KP</b>	<b>31</b>	<b>90</b>	<b>63</b>	<b>225</b>	<b>173</b>	<b>582</b>
E.coli	1	2	1	9	8	21
Enterobacter spp.	5	12	22	15	11	65
Citrobacter spp.	2	1	3	2	7	15
<b>total</b>	<b>39</b>	<b>105</b>	<b>89</b>	<b>251</b>	<b>199</b>	<b>683</b>